

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（案）

1．物理、化学的特性

原子番号 48、12（2B）族、原子量 112.40、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%））¹。

単体では銀白色。融点 320.8、沸点 765 であり、いずれも金属元素の中では低い。気化したものは大気中で速やかに酸化され酸化カドミウムのフュームを生じる。

2．カドミウムの採鉱、精練及び用途

カドミウムはクラーク数*が比較的小さい元素である。自然界で純度の高い鉱石は見当たらない。カドミウムは、亜鉛鉱石に含まれる亜鉛の 1/200 程度の濃度との報告があり、通常、カドミウムは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伴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²。

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、ニッカド電池の電極材料、様々な合金の成分となっている。

3．カドミウムの分布、変化

3.1 自然界における発生と循環

カドミウムは地球の地殻に広く分布し、その平均濃度は約 0.1mg/kg である。堆積岩中にしばしば高濃度で蓄積し、海底のリン鉱岩に 15mg/kg 含まれている³。風化作用により膨大な量のカドミウムが河川を通じて海洋に流れ込み、地球規模のサイクルとなっている。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⁴。

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定量化は困難であるが、年間 500 トン程度と見積もられている⁵。

海洋表層水のカドミウム濃度の鉛直分布は表層で減少し少なく、深くなるにつれ増加する。これは、栄養塩類物の濃度分布パターンに対応している⁶。カドミウムは、栄養塩類と同様に上表層の植物プランクトンによってカドミウムが吸収され、生物の死骸などの有機堆積物として深層海にへ輸送される。放出されるためだと考えられている。これと対照的に、湧昇流が発生するのある海域では、表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豊富であり、人間の活動によらず、プランクトンにおけるカドミウム濃度を上昇させている^{6,7,8}。このように、海洋これらの高い生産性を有する海域におけるカドミウム濃度の鉛直分布は、洗殿物は、有機堆積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としてもたらされた高い濃度のカドミウムを含んでいる⁸。

3.2 水系から土壌への堆積

カドミウムで汚染された河川は、農業用灌漑や浚渫された堆積物の処分、洪水など

* 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。（化学大辞典（東京化学同人）より）

により周囲の土地を汚染している^{9,10}。

鉱業地から水を介して流出するカドミウムは、土壌粒子によって急速に吸収されることから、大量のカドミウムを輸送する河川においても河川中の溶存カドミウム濃度は低いことを示している¹¹。カドミウムは河川により発生源からかなり離れた地域に輸送されることがあり、日本では、発生源から 50km 先まで灌漑用水で土壌が汚染された地域がある¹²。

3.3 土壌から植物への吸収

自然あるいは汚染土壌中の高濃度のカドミウム^{13,14}が、生育する植物のカドミウム吸収を増加させることが示されている。

植物のカドミウム蓄積に影響を及ぼす重要な要因は、土壌の pH とカドミウム濃度である¹⁵。土壌の pH が上昇すると、土壌粒子のカドミウム吸収性が大きくなり土壌粒子中のカドミウム濃度が増大するが、逆に土壌溶液中のカドミウム濃度は減少す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布に影響を及ぼす他の要因としては、陽イオンの交換容量と、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が考えられている。これらのパラメータの増加により、土壌溶液中のカドミウム濃度は減少し、植物のカドミウム吸収は減少する。

カドミウムで汚染した土壌の比較研究により、上記の要因の重要性がわかる¹³。土壌中の pH が 7.7 と高く、炭酸カルシウム濃度及び水酸化物濃度が高い英国 Shiphams の土壌は総カドミウム濃度 (total cadmium level) が最も高いが、土壌溶液中のカドミウム濃度 (soluble cadmium, 0.04%) は他の土壌よりも低い。対照的に、土壌中の pH が 5、炭酸カルシウム濃度及び水酸化物濃度が低い日本の神通川流域の水田の土壌溶液中のカドミウム濃度 (soluble cadmium) は 4% であった¹³。

3.4 水中及び地上生物への移行

水圏生態系において、湧昇流がある海域の植物プランクトンは、カドミウム濃度が高くなっている⁷。一方で、カドミウム汚染が少ない沿岸域においてさえ、プランクトン食性の軟体動物が有意な濃度でカドミウムを蓄積しうる¹⁶。例えば、特にカキはカドミウムを蓄積しているものもあり、ニュージーランドで 8mg/kg 湿重量の蓄積が記録されている¹⁷。カニやロブスターのような食用にされる甲殻類の肝臓^{*}などに、相対的に高濃度のカドミウムが含まれているものもある¹⁸。

海鳥や海洋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^{19,20,21}。これらの水圏生物においては、摂餌習性と長命によりカドミウムが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から金属を保持する能力が高く、これらの植物は、発生源から局地的な汚染及びカドミウム堆積の地域的傾向の地図作成に使われた²²。幾つかのキノコの子実体は、カドミウム非汚染地域でも、著しく高いカドミウム濃度を示すこともある。

4 . ヒトへの曝露経路と曝露量

* 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。

4.1 吸入曝露

吸入曝露には、職業曝露と喫煙による曝露がある。吸入曝露の場合は、粉じんやフュームとして直接呼吸器に入り、吸収率が高く、血液中に移動し体循環に入る。また、鉱山や精錬工場などの労働環境で粉じんやフュームを吸入する場合は他の重金属も複合的に曝露していると考えられる。

4.1.1 喫煙による曝露

たばこの煙の中にもカドミウムが多く含まれ、喫煙する人は喫煙しない人よりもカドミウム曝露量は、多くなると考えられる。

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、その地域の表層水または地下水を利用している場合、その地域の地殻および土壌のカドミウム汚染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、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*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は、ヒ素が 1-298 μ g/L、カドミウムが 0-5 μ g/L であり、この水源を利用する人の発がんリスクおよびそれ以外の健康障害のリスクは高まっている（Peplow D, Edmonds R., 2004）。韓国の金銀鉱山の廃坑の下流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 246 μ g/L、カドミウム 161 μ g/L であり、明らかに基準を超えた汚染が存在している（Lee JS, 2005）。

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く、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行き届いている国や地域では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

日本における農作物等に含まれるカドミウム全国調査の結果（農林水産省 2002、水産庁 2003）では、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大きいため、米摂取によるカドミウム曝露量の比率が高く、半分以上が米の摂取によることになる。カドミウム土壌汚染地域でも非汚染地域でもその比率にあまり変わりはない。

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（Wolnik et al., 1983, 1985）、カドミウムがほとんどの食材に通常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生育した農作物は、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 汚染地域で生育した野菜のカドミウム濃度は、土壌のカドミウム濃度が著しく高い Shiphams 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、これらは対照調査より約 5 倍大きかった。

* 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。

表1 日本における農作物等に含まれるカドミウムの実態調査結果^{a,b}

農作物等	検体数	カドミウム濃度 (mg/kg 湿重量)	
		最小値	最大値
米 (玄米)	37,250	< 0.01	1.2
小麦	381	< 0.017	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	0.011
白菜	108	< 0.01	0.056
レタス	88	< 0.01	0.08
玉葱	103	< 0.01	0.07
ジャガイモ	23	< 0.01	0.08
さつまいも	31	< 0.01	0.012
さといも	103	< 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
かぼちゃ	23	< 0.01	0.011
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
アワビ (内臓)	15	2.20	5.60
ホタテ (貝柱)	57	0.01	0.51
ホタテ (うろ)	72	1.30	16.00
マガキ	45	0.10	0.68
サザエ	15	< 0.01	0.10
サザエ (内臓)	15	1.20	9.50
シジミ	64	0.03	0.77
ハマグリ	48	0.02	0.14
アサリ	51	0.02	0.17
マダコ	24	< 0.01	0.07
スルメイカ	56	0.03	1.3
スルメイカ (肝臓)	41	6.60	96.00
イカ塩辛	30	0.09	9.90

1	カツオ	15	< 0.01	0.04
2	カツオ塩辛	10	0.17	1.10
3	マイワシ	15	< 0.01	0.03
4	ガザミ	30	< 0.01	0.29
5	ガザミ（内蔵）	30	0.09	1.90
6	クルマエビ	35	< 0.01	0.41
7	ケガニ	30	0.02	0.17
8	ケガニ（内蔵）	15	0.79	3.50
9	ベニズワイガニ	30	0.04	0.48
10	ベニズワイガニ（内蔵）	15	2.30	23.00
11	ホッコクアカエビ	45	0.02	0.57
12	ウニ	45	0.02	0.34
13	ウニ塩辛	6	< 0.05	0.21

^a 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

^b 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

表2 国別の食品におけるカドミウム濃度（湿重量 $\mu\text{g}/\text{kg}$ での数値）

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
内蔵等					
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) , ^b Koivistoinen (1980) , ^c Jorhem et al. (1984) ,

^d Andersen (1979) , ^e RIVM (1988)

表3 米国の数地域の主な農作物のカドミウム濃度^a

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
ハウレン草	104	0.061	0.012	0.20
トマト	231	0.014	0.002	0.048

^a Wolnik et al (1983, 1985)

表4 英国における汚染地域で生育した野菜の平均カドミウム濃度 (µg/kg 湿重量)^a

場 所	カドミウム汚染源	キャベツ	葉物野菜	ジャガイモ
Shiphm	亜鉛鉱山	250 ^b	680	130
Walsall	銅精錬所からの大気	73	190	103
Heathrow	下水汚泥	24	180	150

^a WHO (1992) Cadmium, Environmental Health Criteria 134.

^b 中央値

4.3—他の曝露経路

~~—土壌および大気からの曝露がこの分類に当たる。~~

4.3 カドミウム曝露量

4.3.1 喫煙からの曝露量

たばこ 1 本には約1-2 μ gのカドミウムが含まれており、その約10%が肺に吸入されるとの報告がある (Friberg L et al., 1974)。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と仮定すると (Elinder et al., 1976)、1日に20本吸う人は、カドミウム約1-2 μ gを吸収すると推定される。

一般集団を生物学的にモニタリングしたところ、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し、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 (Elinder C G et al., 1976, Vahter M et al., 1982, Bensryd I et al., 1994, Nilsson U et al., 1995)。

4.3.2 食品からの曝露量

4.3.2.1 我が国における非汚染地域~~帯~~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~~厚生省生活衛生局の助成を受け~~地方衛生研究所8-12機関と協力して食品中汚染物質の摂取量調査を実施している。この調査結果によると、カドミウムの摂取量は経年的に変化はなく、過去10年間 (1990-1999年) の平均一日摂取量は28.9 μ g/日であり、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。カドミウムの14食品群別摂取量の占める割合は、米類由来の摂取が36.5%、魚介類24.5%、野菜・海草類12.0%、雑穀・芋類8.1%、および有色野菜類7.1%である。なお、玄米中カドミウム濃度には大きな変化はない (国立医薬品食品衛生研究所食品部、2000)。

また、日本人の食品からのカドミウム摂取量は、厚生労働省のTDS調査によると、2004年において、21.4 μ g/人/日 (体重50kgで3.0 μ g/kg 体重/週)、このうち43%が米からの摂取とされている (米谷, 2005)。

4.3.2.2 我が国における汚染地域の一般住民

現在国内で最も曝露が高いと思われる地域で食品サンプルが収集され、トータルダイエット・スタディ (TDS) * の手法で、曝露量が算定された。同時に陰膳法**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 μ g/kg 体重/日、すなわち7日間に換算して8 μ g/kg 体重/週となり、PTWIを超える結果となった。陰膳法による一日摂取量は0.44 μ g/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。

* トータルダイエット・スタディ(TDS) : 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。ここでは、最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。

** 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日の食事中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、最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。

しかし、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の摂取量がある時に高い値を示すなど個人内の日間変動が献立により大きく変動することから、~~や特に魚介類、根菜類の摂取量がある時に高い値を示すこと~~(香山, 2004) 不確かさが大きい。

4.3.2.3 その他

ほとんどすべての国で、平均カドミウム摂取量はPTWI以下である。ただ、小児で体重あたりに計算するとPTWIを超える状況もある。~~フィンランドでは、平均カドミウム摂取量は10µg/日であるが、5-10%の人は20µg/日を超える~~ (Louekari K, 1992 表5)。

表5 世界各国における食品分析から算出した一日あたりの平均カドミウム摂取量

Country	Method of sampling ^a	Estimates (µg cadmium per day)	Reference
Areas of normal exposure			
Belgium	D	15	Buchet et al. (1983)
Finland	M	13	Koivistoinen (1980)
Japan	D	31	Yamagata & Iwashima (1975)
Japan	D	48	Suzuki & Lu (1976)
Japan	D	49	Ushio & Doguchi (1977)
Japan	D	35	Iwao (1977)
Japan	M	49	Ohmomo & Sumiya (1981)
Japan			
(mean of 3 areas)	D	59	Iwao et al. (1981a)
Japan	D	43.9 (males) 37.0 (females)	Watanabe et al. (1985)
New Zealand	D	21	Guthrie & Robinson (1977)
Sweden	D	10	Wester (1974)
Sweden	M	17	Kjellström (1977)
United Kingdom	M, D	10-20	Walters & Sherlock (1981)
USA	M	41	Mahaffey et al. (1975)
Areas of elevated exposure			
Japan	M	211-245	Japan Public Health
Japan	D	180-391	Association (1970)
Japan			
(mean of 3 areas)	D	136	Iwao et al. (1981a)
United Kingdom	M	36	Sherlock et al. (1983)
United Kingdom	D	29	Sherlock et al. (1983)
USA	D	33	Spencer et al. (1979)

^a M - Sample of foodstuffs individually analysed; market basket method

D - Duplicate portion study

5. ヒトにおけるカドミウムの動態および代謝・・・別添1

放射性同位元素の経口投与の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%を示している。摂取量と排泄量の収支（バランス）研究によるバランス率は、摂取量と年齢に強く影響されていた。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がある。動物実験では、低カルシウム、低亜鉛、低蛋白質、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がある。なお、経気道曝露の吸収率に関して、約30%と仮定している報告（Suzuki et al., 1976）もあるが、明確な根拠はなく、有用な報告は今のところない。

血液中では主にアルブミン、メタロチオネイン（MT）と結合した状態でカドミウムは移動する。

ヒトの長期低濃度曝露では、全負荷の約1/3が腎皮質、約1/4が肝臓、約1/4が筋肉に蓄積し、脳、脂肪組織、骨への蓄積は少ない。カドミウムは胎盤を通過せず、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。

尿中には、おおむね体負荷の0.01%程度がカドミウム - メタロチオネイン（Cd - MT）などとして排泄される。糞中に排泄されたカドミウム量の大部分は摂取食物中のカドミウム量を反映し、尿中に排泄されたカドミウム量の100倍以上である。なお、ヒトにおける消化管上皮や胆汁排泄に関するデータは無い。

6. カドミウムによるヒトにおける有害性評価・・・別添2及び別添3

6.1 急性影響（別添2参照）

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のフュームによる曝露後、短時間で労働者が死亡した例が報告されている。急性症例の主要症状には、肺炎や肺水腫による呼吸困難があり、致命的な場合がある。一方、経口摂取においては、1940-50年代、酸性の食品や飲料が接することで調理用具や容器の表面から溶出したカドミウムにより、ひどい吐き気や嘔吐、腹痛を伴う急性食中毒の症例が発生した。

6.2 慢性影響（別添2参照）

カドミウムのヒトへの慢性影響については、我が国では、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、海外では、ベルギー、スウェーデン、英国、旧ソ連、中国、米国における多くの疫学研究の報告がある。

これら疫学調査の曝露指標としては、尿中カドミウム排泄量、血液中カドミウム濃度、カドミウム摂取量などが使用されている。また、影響指標としては、蛋白質、糖、アミノ酸、プロリンの尿中排泄量、レチノール結合蛋白質（RBP）、 β 2-ミクログロブリン（ β 2-MG）、 α 1-ミクログロブリン（ α 1-MG）、N-acetyl- β -D-glucosaminidase（NAG）などが使用されている（別添3参照）。

カドミウムの長期曝露による慢性影響における有害性については、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。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、近位尿細管における再吸収障害が主体であること（村田、1971）、腎性糖尿、アミノ酸尿、尿細管リン再吸収率（%TRP）の低下が見られ、イタイイタイ

* カドミウム吸収：別添1では、ヒトにおけるカドミウムの腸管吸収に関する研究は、カドミウムの放射性同位元素経口投与後の体内残存率測定研究、摂取量と排泄量の収支（バランス）に関する研究、腸管内での取り込み率の推定に関する研究の3タイプに分類されている。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タイプの研究であり、及びより真の吸収率に近いと考えられているが、短期の腸管循環の影響を分離して評価することはできない点で真の吸収率から乖離している。

1 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であると規定されている(武
2 内ほか、1969、Aoshima、1999)。イタイイタイ病に見られる骨軟化症は、カドミウム
3 による尿細管機能障害によるものと考えられている(斎藤ほか、1978)。なお、細胞培
4 養実験、動物実験の成績に基づき、腎機能障害を経ずにカドミウムの骨への直接的な影
5 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、
6 臨床・疫学研究上、否定的な調査報告も報告されている(Horiguchi et.al., 2005)。

7 発がん性については、実験動物においては、ラットの精巣、肺、造血系、前立腺等に
8 腫瘍の発生が認められるが、マウスやハムスターでは、発がんについて否定的な報告が
9 多い。国際がん研究機関(IARC, 1993)では、カドミウムの発がん性に関する評価はグ
10 ループ1(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。)とされ
11 ているが、この基となった調査研究における曝露モデルの推定に疑義があり、疫学研究
12 の難しさを反映した状況になっているとの報告もある(小山ら、2002)。また、日本の
13 カドミウム土壌汚染地域における調査でも、カドミウムと発がん性について明確な関連
14 性は報告されていない。

15 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
16 げるべき神経系障害に関する知見は報告されていない。

17 内分泌に関しては、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
18 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との知
19 見が報告されている(Martin et al., 2002; Johnson et al., 2003)。一方、エストロゲン作用
20 を完全に抑制する薬剤を同時に投与すると、カドミウムによる作用が認められなかった
21 とする報告もある。

22 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
23 酵素(HSD11B2)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
24 れている(Yang et al., 2006)が、有害性との関係は明確ではない。

25 26 27 7. これまでの国際機関での評価

28 29 7.1 IARC

30 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、カドミウムとカドミ
31 ウム化合物をグループ2A(ヒトに対して発がん性の可能性がある)と分類していた
32 (IARC, 1987)が、動物実験及びヒトで十分な証拠があるとして、グループ1(ヒト
33 に対して発がん性がある)に分類した(IARC, 1993)。

34 35 7.2 JECFA

36 第16回JECFA(1972)での評価

37 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
38 能障害が起こる可能性があり、腎のカドミウムレベルを現在(スウェーデン30mg/kg 湿
39 重量、米国25-50 mg/kg 湿重量、日本50-100 mg/kg 湿重量)以上に増加させるべきで
40 はない。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の排出量
41 を0.005%とした場合、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
42 ければ、腎皮質のカドミウムは50mg/kgを超えることはありそうにないことから、
43 PTWIとして、400-500μg/人/週を提案した。

44 第33回JECFA(1989)における評価

45 PTWIとして7μg/kg 体重/週と表現を改訂した。

46 第41回JECFA(1993)における評価

第 33 回 JECFA における評価が維持された。

第 55 回 JECFA (2000) における評価

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 et al.の論文の主張が検討された。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 2.5µg/g Cr(尿中カドミウム量のクレアチニン補正值)とする Järup et al.の論文に基づき、推定されたパラメータによる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試算された。そのコンパートメントモデルに基づく、食品中に含まれるカドミウムの生物学的利用率が 10%で、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のが適切と考えられる尿中カドミウム排泄量 2.5µg/g Cr の人では、食事由来のカドミウム摂取の 1 日量は、0.5µg / kg 体重と推定された。

コンパートメントモデル

$$\text{食事由来の摂取推定値} = \frac{\text{尿中カドミウム}(\mu\text{g} / \text{g Cr}) \times 1.2(\text{g Cr} / \text{日})}{\text{生物学的利用率} \times \text{吸収されたカドミウムの尿中排泄率}}$$

しかしながら、Järup et al.の論文は、リスクの見積が不正確であるとして従来の PTWI 7µg/kg 体重/週が維持された。

第 61 回 JECFA (2003) における評価

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を再確認した。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 2.5µg/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。」ことを示した。

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 を維持した。

Järup [5](#)による腎機能障害についての評価

この表 5 の腎臓皮質中カドミウム濃度から 1 コンパートメントモデルの毒物動態モデルで尿中カドミウム濃度を計算すると、表 [6-5](#) 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 7-4](#)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 24 : suppl 1 p27 より抜粋) 及び NAG の散布図を作成し、最も適切な推定 (best guess) として表 [6-5](#)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 研究であり、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。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、~~この図 1 の種々の調査結果から、推定した~~表 [6-5](#)では、尿中カドミウム排泄量 1µg/g Cr の上昇に対して、腎機能障害はおよそ 2-7%の増加となっている。

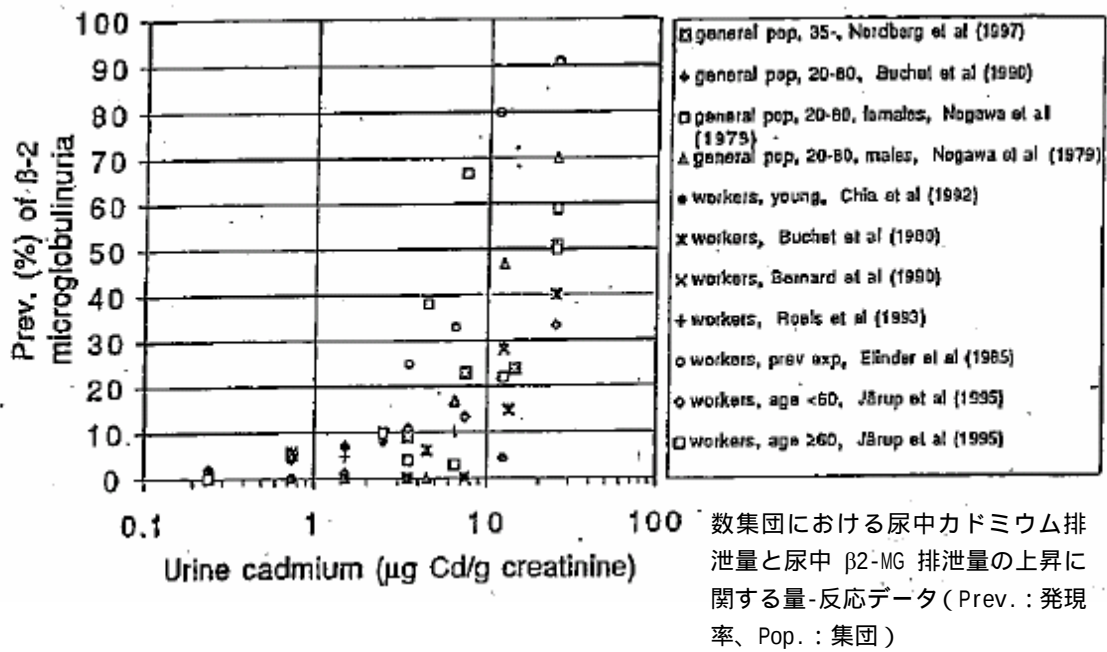
表 6-5 Scand J Work Environ Health, 1998 24 : suppl 1 p27 より抜粋

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

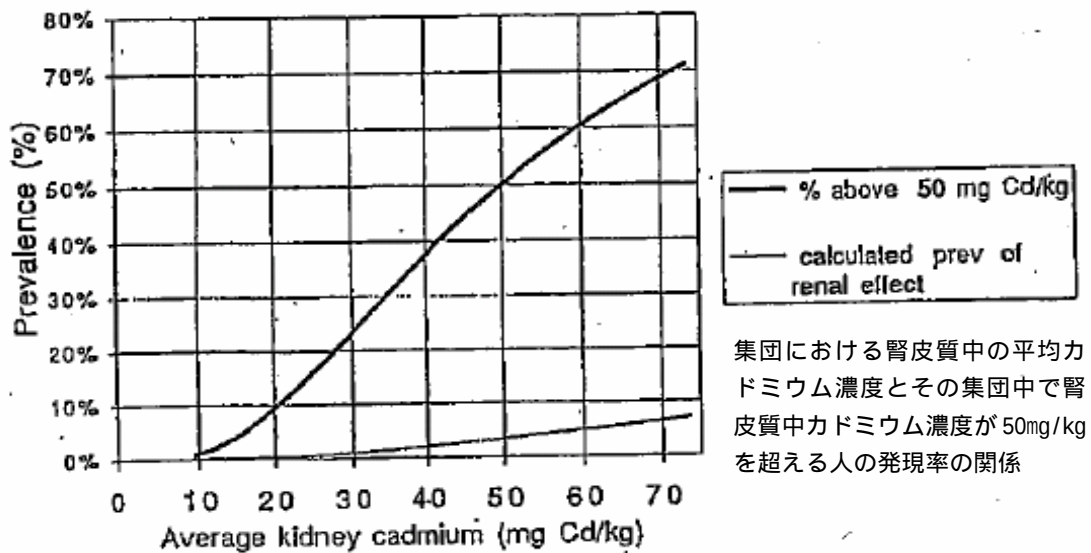
図 1 での高い尿中カドミウム引用文献を検討すると、高濃度を示す集団は曝露は、職業曝露を受けていることから調査であり、経口摂取ではなく、曝露だけではなく、吸入呼吸器からのカドミウム曝露を含んでいることが明らかである。Friberg らは腎臓の臨界濃度 180mg/kg、(尿中カドミウム排泄量 9.0 μ g/g Cr に相当する) になると 10%の異常が集団に出現すると推定している。カドミウムの長期にわたる経口摂取量 70 μ g/日で、集団の 7%に異常が出現するとその後の推計で示している。腎皮質中カドミウム濃度 50 μ g/g は、およそカドミウム摂取量で 50 μ g/日に相当するとしている (~~p41, Risk Characterization 左カラム 13-14 行~~)。しかし、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) の横軸は、腎皮質中カドミウム濃度で、縦軸は腎臓の影響指標であるが、図 3 (Scand J Work Environ health, 1998 24 : suppl 1 p13-42 より抜粋) では図 2 の横軸が同じスケールのまま、カドミウム摂取量になっている。カドミウム摂取量が 30 μ g/kg で 1%の集団に腎機能障害が増加するとの根拠から、鉄欠乏の集団では、5%に腎機能障害が増加すると結論した。すなわち、摂取量が 70 μ g/kg (体重 70kg とすると PTWI に相当する) では 7%の集団に腎機能障害が見られ、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。このような状況から、腎機能障害を予防するためには、カドミウムの耐容摂取量を 30 μ g/日か、それ以下にするように主張している。

1 図1 尿中カドミウム排泄量と尿中 β 2-MG 排泄量の上昇に関するメタ解析

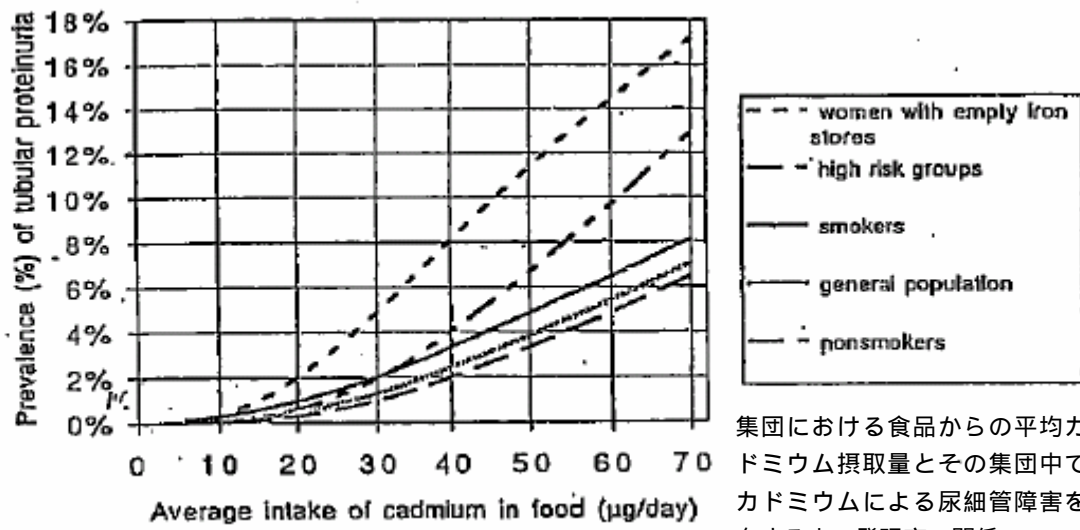


2
3
4
5
6
7
8
9 図2 腎臓中カドミウム濃度が 50mg/kg を超える人の割合と尿細管蛋白尿の発現率算定値



1

2 図3 カドミウム摂取量と腎に対する影響の発現率推定値



集団における食品からの平均カドミウム摂取量とその集団中でカドミウムによる尿細管障害を有する人の発現率の関係

3

4

1 表 7 図 1 におけるデータ値 (尿中 β 2-MG)

出 典	対象者数	尿中カドミウム	β 2MG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	対 照253 中曝露247 高曝露247	0-2 μ g/L	4.9	0.8mg/g cr	
		2-5 μ g/L	9.0		
		5-10 μ g/L	22.9		
		10-20 μ g/L	23.7		
		>20 μ g/L	50.8		
一般集団(20-80歳)、Buchet et al. (1990) Renal effects of cadmium body burden of the general population	402	0-0.51 μ g/24h	3.0	283 μ g/24h	β 2MGの異常率(%)は文献中のグラフより読み取った。
	407	0.52-0.89 μ g/24h	5.0		
	401	0.90-1.40 μ g/24h	6.5		
	404	1.41-8.00 μ g/24h	7.0		
一般女性(20-80歳)、Nogawa et al. (1979) A Study of the Relationship between Cadmium Concentrations in Urine and Renal Effects of Cadmium	26	0-4.9 μ g/g cr	3.9	5mg/L	
	36	5.0-9.9 μ g/g cr	3.8		
	36	10.0-14.9 μ g/g cr	22.2		
	37	15-19.9 μ g/g cr	27.0		
	45	20.0-24.9 μ g/g cr	51.1		
	30	25.0-29.9 μ g/g cr	70.0		
	39	30.0-39.9 μ g/g cr	79.5		
	47	$\geq$ 40.0 μ g/g cr	85.1		
一般男性(20-80歳)、Nogawa et al. (1979) A Study of the Relationship between Cadmium Concentrations in Urine and Renal Effects of Cadmium	29	0-4.9 μ g/g cr	0	5mg/L	
	48	5.0-9.9 μ g/g cr	16.7		
	45	10.0-14.9 μ g/g cr	46.7		
	25	15-19.9 μ g/g cr	76.0		
	49	20.0-24.9 μ g/g cr	69.4		
	21	25.0-29.9 μ g/g cr	95.2		
	29	$\geq$ 30.0 μ g/g cr	93.1		
労働者(若年)、Chia et al. (1992) Renal Tubular Function of Cadmium Exposed Workers	対 照122	1.15 μ g/g cr(平均)	4.6	不明 (phadezym beta-2-micro testを利用)	
	97	<2 μ g/g cr	0		
		2-5 μ g/g cr	0		
		5-10 μ g/g cr	0		
		$\geq$ 10 μ g/g cr	4.2		
労働者、Buchet et al. (1980) Assessment of Renal Function of Workers Exposed to Inorganic Lead, Cadmium or Mercury Vapor	対 照88	<2 μ g/g cr	5	0.2mg/g cr	β 2MGの異常率(%)は文献中のグラフより読み取った。
	84	2-9.9 μ g/g cr	5		
	34	10-19.9 μ g/g cr	15		
	30	$\geq$ 10 μ g/g cr	42		
労働者、Bernard et al. (1990)	61	<2 μ g/g cr	0	0.324mg/g cr	β 2MGの異常率(%)は文献中のグラフより読み取った。
	25	2-5 μ g/g cr	0		
	15	5-10 μ g/g cr	0		
	15	>10 μ g/g cr	27		
労働者、Roels et al. (1993) Markers of early renal changes induced by industrial pollutants. III Application to workers exposed to cadmium	対 照43	<2 μ g/g cr	5	279 μ g/g cr	β 2MGの異常率(%)は文献中のグラフより読み取った。
	30	2-10 μ g/g cr	10		
	7	$\geq$ 10 μ g/g cr	28		
労働者、Elinder et al. (1985) Assessment of renal function in workers previously exposed to cadmium	60	$\leq$ 2 μ g/g cr	7	0.3mg/g cr	
		2- $\leq$ 5 μ g/g cr	25		
		5- $\leq$ 10 μ g/g cr	33		
		10- $\leq$ 15 μ g/g cr	80		
		>15 μ g/g cr	91		
		All	40		
労働者(60歳未満)、Järup et al. (1994) Dose-Response Relations Between Urinary Cadmium and Tubular Proteinuria in Cadmium-Exposed Workers	124	<1nmole/mmoles cr	0.8	25 μ g/mmoles cr ($\approx$ 223 μ g/g cr)	
	101	1- $<$ 3nmole/mmoles cr	1.1		
	37	3- $<$ 5nmole/mmoles cr	10.8		
	38	5- $<$ 10nmole/mmoles cr	13.2		
	9	10+nmole/mmoles cr	33.3		
労働者(60歳以上)、Järup et al. (1994) Dose-Response Relations Between Urinary Cadmium and Tubular Proteinuria in Cadmium-Exposed Workers	9	<1nmole/mmoles cr	0	25 μ g/mmoles cr ($\approx$ 223 μ g/g cr)	
	20	1- $<$ 3nmole/mmoles cr	10.0		
	21	3- $<$ 5nmole/mmoles cr	38.1		
	18	5- $<$ 10nmole/mmoles cr	66.7		
	17	10+nmole/mmoles cr	58.8		

注1: 単位の文献中の表記に基づく。

注2: 1nmole/mmoles cr $\approx$ 1 μ g/g cr。

7.3 WHO 飲料水水質ガイドライン値（第2版及び第3版）

JECFA は、食事からのカドミウム吸収率を 5%、1 日当たり排出率を 0.005%と仮定して、JECFA は腎皮質におけるカドミウム濃度が 50mg/kg を超えないために、カドミウムの総摂取量は 1 日 1µg/kg 体重を超えるべきではないと結論した。それ故、PTWI は 1989 年に 7µg/kg 体重/週に設定され、1993 年に再確認、2000 年に検討がなされたが、現在もこの値が維持されている。

ガイドライン値は、飲料水として PTWI の 10%を割り当て、0.003mg/L とした。

7.4 米国環境保護庁（U.S EPA）

・経口参照用量（RfD）

ヒトの腎皮質中カドミウム濃度 200µg /g は、重篤な蛋白尿が生じない最も高いレベルである（U.S EPA, 1985）。毒物動態モデルは、200µg /g となるヒト経口の慢性曝露レベル（NOAEL）を決めるのに有効であり、一日当たりでカドミウムの体内負荷量の 0.01%が排出されると仮定している（U.S EPA, 1985）。食物からのカドミウム吸収量を 2.5%、飲料水からの場合を 5%と仮定すると、慢性曝露の NOAEL（すなわち、腎皮質中カドミウム濃度が 200µg /g となるレベル）はそれぞれ、飲料水で 0.005mg/kg 体重/日、食物で 0.01mg/kg 体重/日となることが毒物動態モデルで予測される。飲料水の NOAEL 0.005mg/kg 体重/日と不確実係数 10 に基づき、0.0005 mg/kg 体重/日の RfD が算出された。同様に食物でも 0.001 mg/kg 体重/日の RfD が算出された。

影響 (Critical Effect)	用量	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
重篤な蛋白尿	NOAEL(water): 0.005 mg/kg 体重/日	10	1	0.0005 mg/kg 体重/日
慢性曝露を含めた 疫学調査	NOAEL(food): 0.01 mg/kg 体重/日	10	1	0.001 mg/kg 体重/日

U.S EPA, 1985. Drinking water Criteria Document on Cadmium. Office of Drinking Water, Washington, D.C

ヒト及び動物の膨大な量の毒性データを入手できること、経口 RfD が確定されていること（全てではないとしても）に関しては、カドミウムは特異である。RfD は、重篤な蛋白尿が生じない最も高い腎皮質中カドミウム濃度に基づいている。毒物動態モデルは、影響が生ずる臨界のデータが不足していることから、最も高い曝露濃度を確定することに使われている。摂取して体内に吸収されるわずかなカドミウム量は、曝露源（例えば、食物と飲料水）とともに変わっていくようなので、RfD を決定する毒物動態モデルを使うときは、吸収における違いを考慮することが必要である。

・発がん性

EPA は B1（ヒトの発がん性の可能性がある）に分類している。

カドミウムの産業衛生疫学調査から特定された証拠は調査者と被調査集団において一致している。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）の経口投与では、発がん性を示さなかった。

8 . 食品健康影響評価

カドミウムのヒトへの影響についての研究は、1950 年代以降、スウェーデンでカドミウム取り扱い工場における職業曝露の健康影響調査が行われ、その後、職業曝露による腎臓機能障害と発がん影響などを中心とした疫学調査が数多く実施されてきた。また、カドミウムに汚染された地域について、欧州や中国などにおいてカドミウム曝露疫学調査が実施されている。一方、我が国においては、鉱山からのカドミウム環境汚染によりカドミウム土壌汚染地域が数多く存在し、イタイタイ病の発生を契機に、一般環境でのカドミウム曝露の疫学調査が数多く実施されている。また、カドミウム中毒の毒性発現に関わる量・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健康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伴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

ヒトの長期低濃度曝露においては、カドミウムの全負荷量の 1/3 程度が腎臓に蓄積する。腸管から吸収されたカドミウムは、血液中では主にアルブミンや MT と結合した状態で輸送されている。腎機能が正常な状態では、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 以下の物質は、ほとんどすべてが尿細管において再吸収を受けて血液中に循環する。カドミウムは、Cd-MT の状態で糸球体を濾過され、ほとんど 100% が近位尿細管において再吸収され、ごくわずかであるが、一定の割合で再吸収を免れたカドミウムが尿中へ排出される。

一方、カドミウムによる曝露量が大きく、近位尿細管障害が生じると、近位尿細管における再吸収機能の低下が生じ、尿中へのカドミウム排泄量及び分子量 40,000 以下の物質の排泄量は増加する。カドミウムによる腎障害の重症度が進行すると、腎臓実質細胞の変性・壊死による萎縮が進行する過程で、カドミウムの尿中排泄量は上昇し、高年齢となると腎臓の萎縮のために腎臓中のカドミウム濃度も減り、尿中への排泄量も減少する。腎臓中のカドミウム濃度は一定濃度に達していることから、尿中に排泄されるカドミウムの量は腎中カドミウム濃度を反映するとみなされている。

実験動物においてもヒトの知見と同様、カドミウムの長期曝露により、蛋白尿、糖尿、アミノ酸尿および組織病理学的変化を伴う尿細管機能障害が生じる。近位尿細管機能障害が主要所見であるが、更に進行すると遠位尿細管機能障害や糸球体障害が観察されることがある（WHO, 1992）。

経口曝露に伴うこのような腎機能障害は、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が明らかになっている（村田、1971）。また、多くの疫学調査によって、日本におけるカドミウムによる健康影響は、イタイタイ病のような重篤なものから、臨床的な異常は認められず一般生活にも支障がない低分子量蛋白尿の排泄のみが主たる兆候のものまで、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。従って、腎臓に対する影響は明らかであり、カドミウム曝露の影響指標として、低分子量蛋白尿の排泄を主徴とする近位尿細管に対する影響が最も鋭敏な兆候として用いられている。

8.1.2 呼吸器への影響

吸入曝露による急性症例の主要症状には、肺炎や肺水腫による呼吸困難があり、致命的なこともある。カドミウム取り扱い作業員においては、吸入曝露により、様々な重症度の慢性閉塞性肺疾患が報告されてきた。しかし、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

臨床・疫学調査において、富山県神通川流域のカドミウム土壌汚染地域では、低分子蛋白尿の排泄のみが主たる兆候のものから、リン再吸収障害および代謝性アシドーシスを呈する高度の尿細管機能障害が発生しているものまで、種々の段階の尿細管機能障害が多発している（斎藤ほか、1978）。また、骨・カルシウム・リン代謝異常の程度は、尿中 β 2-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（青島ら、1988）。従って、カドミウムによるカルシウム代謝及び骨への影響は、カドミウムによる尿細管機能障害によるものと考えられている。

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。すなわち、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。従って、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継続すると、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（吉川、1983）。

他方、細胞培養実験や動物実験の結果では、腎機能障害を経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、現時点におけるヒトにおける臨床・疫学研究の知見では、カドミウムによるカルシウム代謝及び骨への影響は、尿細管機能障害によるものとするのが妥当であろう。

8.1.4 発がん影響

実験動物では、カドミウム投与（吸入、注射、経口）したラットの精巣、肺、前立腺、造血系、ならびに皮下・筋肉の注射部位に腫瘍の発生が認められたが、マウスやハムスターでは発がんについて否定的な報告が多い。

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があり、酸化カドミウム粉じん曝露した労働者において、前立腺がん及び肺がんの発生が認められたと報告している。しかし、その後の追跡調査で前立腺がんの発生は否定され、肺がんについては、他の交絡因子との関連から、カドミウム化合物が原因であるか否か証明されていない。

米国では、カドミウム精錬・再生工場の作業員の調査において、肺がんの発生にカドミウムが関与しているとの結果が報告されたが、同一工場を対象とした別の調査では否定され、肯定・否定の両方の見解が示された。

また、長崎県対馬のカドミウム汚染地域における疫学調査（Arisawa et al., 2001）では、尿中 β 2-MG 排泄量 1,000 μ g/g Cr 以上群において、発がんの増加は見られなかった。

現時点において、職業曝露の調査結果では、吸入曝露による発がん性について肯定と否定の両方の見解があるが、汚染地域の住民の調査結果では、ヒトの経口曝露による発がん性の証拠は報告されていない。

8.1.5 高血圧及び心血管系への影響

ラットを用いた実験において、カドミウム曝露により高血圧を発症するとの報告と否定的な相反する報告がある。高血圧を発症するとの報告では、低用量カドミウムの長期曝露（飲料水 0.1-5 $\mu\text{g/mL}$ ）は、腎毒性を引き起こさずに恒常的な血圧上昇を引き起こすが、高用量カドミウム曝露では、腎毒性が存在し高血圧症は生じていないとの報告がある。また、ヒトの疫学調査では、高血圧関連疾患による死亡例で腎臓中の Cd/Zn 比が高いこと、肝臓中カドミウム濃度が心疾患死亡に対して有意な関連を有していることなど、カドミウムと血圧あるいは心疾患との関連を示す報告がある。一方、否定する報告もあり、我が国におけるカドミウム汚染地域における疫学調査においては、カドミウム曝露と高血圧あるいは心血管系との関連は見られていない。カドミウムと高血圧あるいは心血管系との関連については、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く、今回の健康影響評価において対象とすることは困難である。

8.1.6 内分泌及び生殖器への影響

内分泌への影響については、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性ホルモン作用を有することが示唆されている（Martin et al., 2002 ; Johnson et al., 2003）。生殖器への影響については、マウスやラットを用いた動物実験において、高用量のカドミウムが精巣毒性を発現することが知られているが、血管の機能障害に基づく二次的な作用である可能性が示唆されている（Kaji et al., 2002）。

ヒトの疫学調査では、職業曝露した集団において脳下垂体 - 精巣系ホルモンに影響が認められないとの報告や、カドミウム曝露作業員の妻の出産時における出生率は、非曝露群に比べて差は見られず、カドミウム曝露作業員の生殖能力は、カドミウム曝露に伴う影響がないと判断されたとの報告がある。

以上のように、実験動物の内分泌及び生殖器ではカドミウム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現在のところ否定的であることから、今回のリスク評価においてカドミウムの生殖毒性を影響指標とすることは適切でないと考えられる。

8.1.7 神経系への影響

神経系においては、カドミウムは脳実質内にはほとんど取り込まれないため、脳は影響発現の標的臓器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。

一方、最近、極めて微量な重金属類に曝露した子どもにおいて、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。しかしながら、尿中カドミウム排泄量がこれまで成人において報告されたものより 10 分の 1 低いレベルであり、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ども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、今回の健康影響評価において対象とすることは困難である。今後の関連研究の結果に注意を払う必要があると考える。

8.2 用量反応評価

カドミウム曝露の影響は、腎臓において最も現れやすいことは上述のとおりである。また、腎皮質の蓄積性や疫学調査結果から、近位尿細管が最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、カドミウム曝露が骨・カルシウム代謝等に影響を有することが記された上で、腎尿細管の機能障害が最も重要な健康影響であることが再確認されている。従って、今回の評価においても、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える。この種の研究は幾つかあるが、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、評価に当たっては、これらの指標について総合的な検討を行う必要がある。

8.2.1 曝露指標

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

8.2.1.1 生物学的曝露指標

腎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かを調べるため、尿中カドミウム排泄量が曝露指標として用いられてきた。

体内のカドミウムは、糸球体から Cd-MT として濾過され、近位尿細管障害が無い場合には、100%近くが再吸収され、腎皮質に蓄積される。長期低濃度曝露では、尿中カドミウム排泄量は、腎皮質負荷量を反映するため、数多くの文献で曝露指標として使われている。

尿中カドミウム排泄量を曝露指標として耐容摂取量を算出する場合、理論モデルを用いて、尿中カドミウム排泄量から食事由来のカドミウム摂取量を予測する必要がある。Järup らは、腎機能障害が生じない尿中カドミウム排泄量を $2.5\mu\text{g/g Cr}$ とする論文において、食事由来のカドミウム摂取量を推定するコンパートメントモデルを提唱している。食事由来のカドミウム摂取量は、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、尿中カドミウム排泄量から以下の計算式によって予測できるとしている。

$$\left[\text{食事由来の摂取推定値} = \frac{\text{尿中カドミウム}(\mu\text{g/g Cr}) \times 1.2(\text{g Cr/日})}{\text{生物学的利用率} \times \text{吸収されたカドミウムの尿中排泄率}} \right]$$

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。ヒトの場合においても、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し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や吸収されたカドミウムの尿中排泄率は大きく異なることから、Järup らが提唱する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出来ない。

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 (Nomiyama et al., 2002) が、カドミウム摂取量を血液中カドミウム濃度か
ら推定するための適当な理論モデルは確立されていない。

8.2.1.2 カドミウム摂取量

一般環境中に生活する人々のカドミウム曝露は、ほとんどが食事によるものであ
り、実際のカドミウム摂取量と腎臓への影響との関連が解明されれば、カドミウムの
耐容摂取量の設定に非常に有効である。日本、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幾つかあるが、米のカドミウム
濃度は同じ場所であっても年変動する。また、この他に TDS や陰膳によるカドミウ
ム摂取量の推定がなされている。

8.2.2 影響指標

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

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
過される低分子量蛋白質のうち、近位尿細管で再吸収されるもの、あるいは近位尿細
管に特異的に局在しているものが測定されることによって指標となされる。前者の低
分子量蛋白質には、RBP、リゾチーム、 β 2-MG、 α 1-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、その度合いに見合って
尿中への排泄量が増加する。 β 2-MG はカドミウム曝露に対して鋭敏かつ量依存的に反
応することから、低分子量蛋白質の中でもっとも幅広く用いられる。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、尿管・間質の疾患でその排泄が増加する。

これらの尿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
ではないので、指標のわずかな増加それ自体がカドミウムの生体への有害影響を示し
ている訳ではないが、カドミウム曝露が継続している場合は、腎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便利なことか
ら、 β 2-MG は現在でも広く用いられている。

石川県梯川の 5 年間及び長崎県厳原町の 10 年間の調査では β 2-MG 排泄量が初回検
査時 $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 以上であった被験者では 5 年後あるいは 10 年後の調査で β 2-MG 排
泄量の上昇が認められている (Kido et al., 1988, Iwata et al., 1993)。同じく石川県梯川
及び長崎県対馬の追跡調査において β 2-MG 排泄量が初回検査時 $1,000\mu\text{g/g Cr}$ であった
被験者の SMR が有意に上昇しているとの報告もある (Nakagawa et al., 1993, 中川 1999,
中川ら 2004, Arisawa et al., 2001, 齋藤ら 2002)。また、カットオフ値を $1,000\mu\text{g/g Cr}$
に設定している論文も数多い。

β 2-MG 排泄量については数千 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上のレベルから $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 以下まで低下
した事例が示されている。 β 2-MG 排泄量については数千 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上であっても臨床
的な異常をとみなわず、この変化の健康的意義が解明されていない。

このことから、 β 2-MG 排泄量が $1,000\mu\text{g/g Cr}$ 以上の健康影響は解明されていないが、
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
濃度などの他の指標も踏まえ、総合的に判断した上で $1,000\mu\text{g/g Cr}$ をカットオフ値 (又

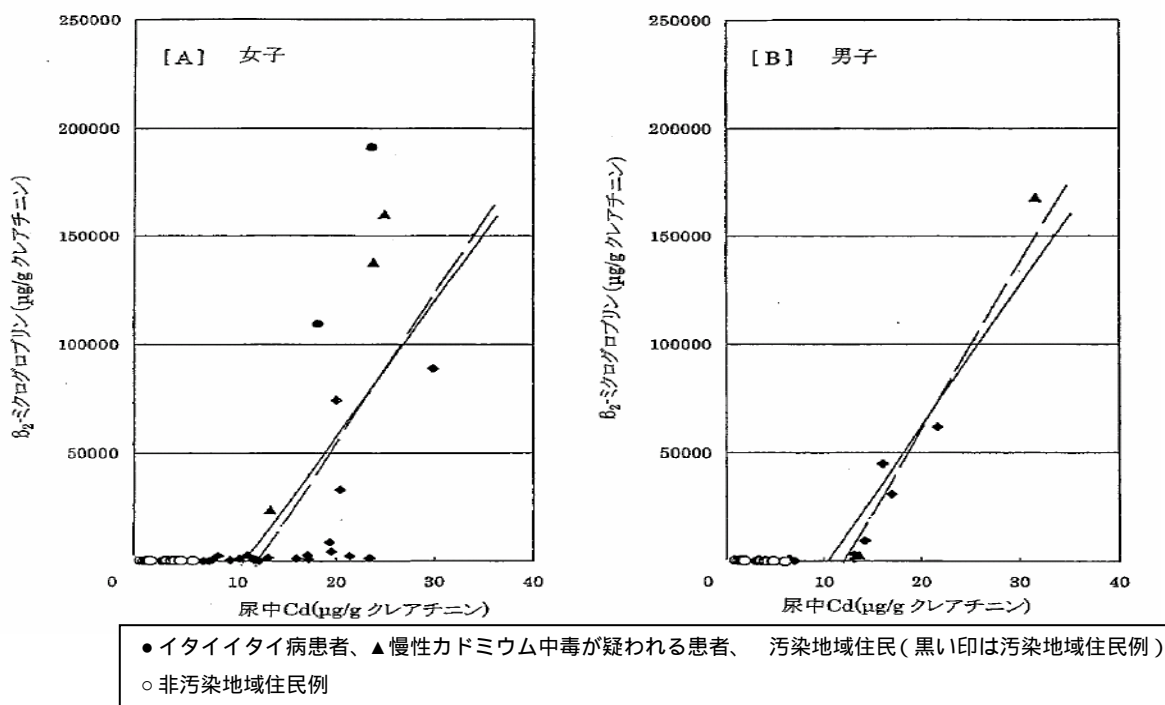
はカドミウム曝露の影響を鋭敏に反映している値)とすることができる。なお、さらに低いレベルの β 2-MG 排泄量は通常の生理的変動の範囲内でもある可能性もあり、今後の関連研究の結果に注意を払う必要がある。

8.2.3 疫学調査結果

8.2.3.1 尿中カドミウム排泄量を曝露指標とした疫学調査

カドミウムは長期低濃度曝露により腎尿細管障害を起こすことが知られており、尿中 β 2-MG を腎尿細管障害の指標としている。Ikeda ら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且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が記述されている 12 論文を検索し、尿中 β 2-MG 排泄量の変化から腎尿細管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 $10\text{--}12\mu\text{g/g Cr}$ 以下の範囲で尿中 β 2-MG 排泄量は著しい変化を示さないが、 $10\text{--}12\mu\text{g/g Cr}$ を超えた場合に著しく上昇することが確認された (Ikeda et al.,2003) (図 4)。

図 4 尿中カドミウム上昇に対応した尿中 β 2-MG 排泄量の変化



8.2.3.2 カドミウム摂取量を曝露指標とした疫学調査

Nogawa らは、梯川流域の汚染地域住民 1850 人及び非曝露住民 294 人を対象として調査を実施した。 β 2-MG がカドミウムの影響の指標として使われ、地域で生産された米中の平均カドミウム濃度が曝露指標として使用された。地域で生産された米中の平均カドミウム濃度と汚染地域の居住期間を踏まえて一生涯に摂取したカドミウム量 (総カドミウム摂取量) を算出 (男 $1,480\sim 6,625\text{mg}$ 、女 $1,483\sim 6,620\text{mg}$) 区分したカドミウム曝露が用量相関的に健康に影響を与えることが分かった。健康

に悪影響を及ぼす総カドミウム摂取量男女ともに約 2.0g と算定した。(Nogawa et al.,1989)

Kobayashi らは、1967 年から 1984 年にかけて実施された追跡調査に参加した富山県神通川流域の住民でカドミウム濃度が分かっている自家消費保有米を食べる 30 歳以上の男女 757 人について、総カドミウム摂取量が 2.0g 未満と 2.0g 以上の 2 つの群に分け、総カドミウム摂取量と SMR の関係を調べ、2.0g 以上群の女性において SMR が有意に高いことが報告されている (Kobayashi et al.,2002)。なお、総カドミウム摂取量 2.0g から PTWI を算出すると、例えば寿命を 80 年、体重を 53.3kg とした場合、8.9 μ g/kg 体重/週となる。

Horiguchi らは、日本国内の低濃度から中濃度のカドミウム曝露を受ける汚染地域 4 カ所と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(7 μ g/kg 体重/週)に近い曝露を受けている被験者を含む 30 歳以上の農業に従事する女性 1,381 人*を対象にカドミウム摂取による腎機能に与える影響を調べた。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た。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た。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度は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 15 μ g/日(過去 5 年間の TDS)をそれぞれの地域に加えて算出した(推定 B)**。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 3.51 μ g/kg 体重/週(推定 A)~4.23 μ g/kg 体重/週(推定 B)、非汚染地域で 0.86 μ g/kg 体重/週(推定 A)~2.43 μ g/kg 体重/週(推定 B)、汚染地域 4 カ所で 2.27 μ g/kg 体重/週(推定 A)~6.72 μ g/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(7 μ g/kg 体重/週)を超えていた(図 5)。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、 β 2-MG 濃度及び α 1-MG 濃度が上昇したが、カドミウム摂取量及び尿中カドミウム排泄量が高いことと腎機能障害との関連は示されず、この調査集団では腎機能に影響を与える最も大きな要因は加齢であった。(Horiguchi et al.,2004)

「食品全体からのカドミウム摂取量の推定方法」

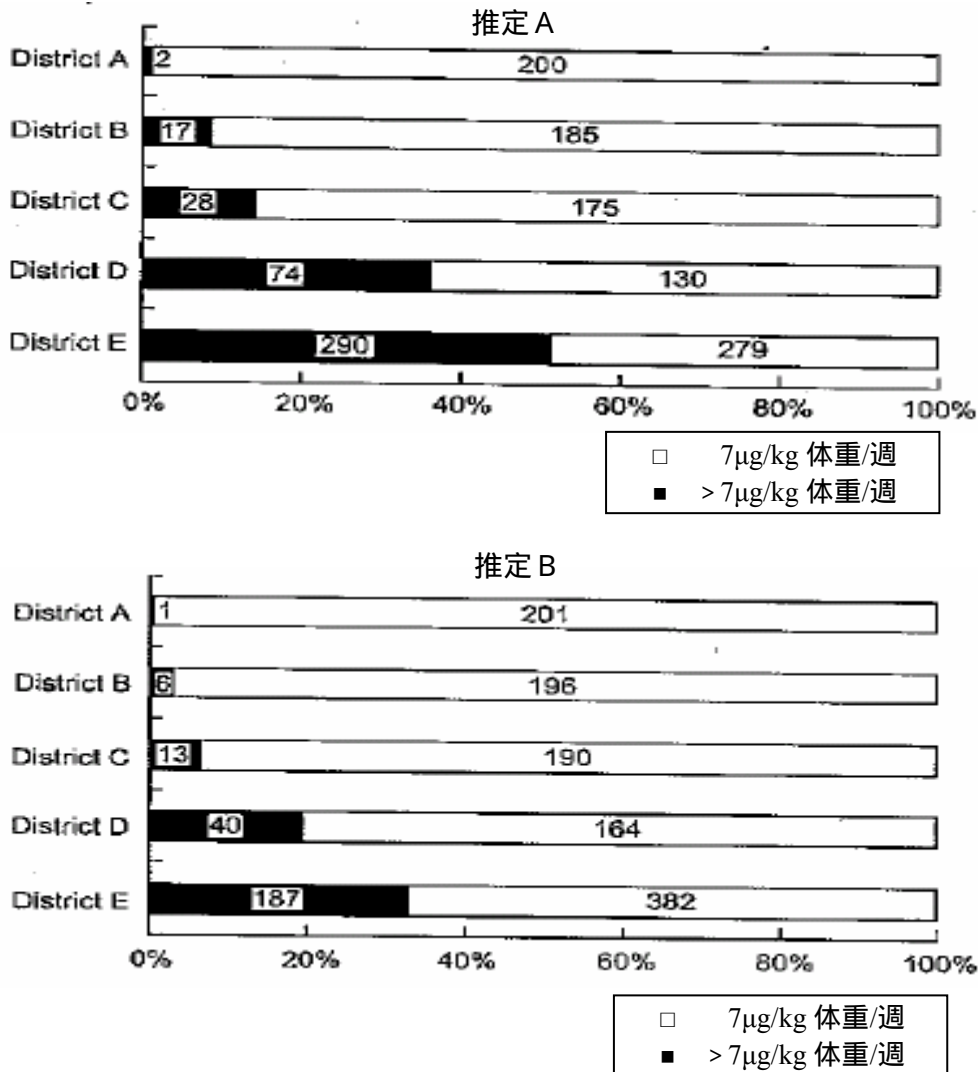
推定 A = 米からの 1 日のカドミウム摂取量 $\div$ 米からの 1 日カドミウム摂取量の割合 (0.5%)

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 (15 μ g/日)

* 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は自家産米を食べ続けていると見なしてよい。

** 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る。米も大豆も農作物の中でカドミウムを吸収しやすく、濃度が高い食品であり、その他の農産物は少し低めで、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。

1 図5 5地域におけるカドミウム摂取量が JECFA の PTWI を超える割合



8.2.3.3 第 16 回 JECFA によるカドミウム摂取量の推定

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起こる可能性があるとしている。1 日当たりのカドミウム吸収率を 5%、1 日当たりの排出量を 0.005% と想定した場合、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/週を提案した。

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。蓄積期間を 80 年、1 日当たりの排出量を 0%、つまり全く排泄されないと仮定した場合、腎皮質のカドミウム蓄積量が 50mg/kg を超えないカドミウム摂取量は、JECFA の PTWI 算出と同様と考えられる方法によれば、以下のとおり算出される。

$$\begin{aligned} & \text{腎皮質のカドミウム蓄積量が 50mg/kg を超えないカドミウム摂取量} \\ & = 50\text{mg/kg} \div \text{蓄積期間 80 年} \div 365 \text{ 日} \div \text{全負荷 1/3} \div \text{吸収率 0.05} \div \text{体重 53.3kg} \times 7 \text{ 日} \end{aligned}$$

= 13.5μg/kg 体重/週

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起こる可能性があると言われている。蓄積期間を 80 年、1 日当たりの排出量を 0%とした場合、腎機能障害が起こる可能性のあるカドミウム摂取量は以下のとおり算出される。

腎機能障害が起こる可能性のあるカドミウム摂取量

= 200mg/kg ÷ 蓄積期間 80 年 ÷ 365 日 ÷ 全負荷 1/3 ÷ 吸収率 0.05 ÷ 体重 53.3kg × 7 日
= 54μg/kg 体重/週

従って、JECFA の PTWI (7μg/kg 体重/週) は、これらの算出したカドミウム摂取量よりも低い値である。

8.2.3.4 疫学調査等のまとめ

腎尿細管障害を起こさない尿中カドミウム排泄量の閾値については、およそ 10-12μg/g Cr と考えられる。一方、Järup らが報告している尿中カドミウム排泄量 2.5μg/gCr については、職業性カドミウム曝露の経歴がある被験者が 5 分の 1 を占めていること、16 歳から 80 歳まで年齢階層が広いこと、9 つの論文から異なるカットオフ値を引用して推定していることなどから、不確実且つ過小評価の可能性が考えられる。

カドミウム摂取量については、Horiguchi らが国内のカドミウム非汚染地域から中程度の汚染地域 5 箇所の調査結果から、JECFA が設定する PTWI (7μg/kg 体重/週) を超える曝露を受けている人が含まれる調査集団では、カドミウム摂取量の増加によって腎機能障害が増悪しないことが確認されている (Horiguchi et al.,2004)。また、JECFA の PTWI は Nogawa ら及び第 16 回 JECFA によるカドミウム摂取量の推定から得られた腎に影響を与えないと考えられる摂取量 (8.9-13.5μg/kg 体重/週) を下回っている。

これらのことから、JECFA が設定する PTWI は腎機能障害を増悪させない安全域を有していると考えられる。

8.3 日本人のカドミウム曝露量

非汚染地域での一般住民の曝露量については、国立医薬品食品衛生研究所が実施している食品中汚染物質の摂取量調査の結果によると、カドミウムの摂取量は経年的な変化はなく、過去10年間 (1990-1999年) の平均一日摂取量は28.9μg/日であり、JECFAが設定したPTWIの約50%である。カドミウムの14食品群別摂取量の占める割合は、米類由来の摂取が36.5%、魚介類24.5%、野菜・海草類12.0%、雑穀・芋類8.1%、および有色野菜類7.1%である。なお、玄米中カドミウム濃度には大きな変化はない (国立医薬品食品衛生研究所食品部、2000)。

日本人の食品からのカドミウム摂取量については、厚生労働省のTDS調査によると、2004年において、21.4μg/人/日 (体重50kgで3.0μg/kg 体重/週)、このうち43%が米からの摂取とされている (米谷, 2005)。

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モンテカルロ・シミュレーションの手法を適用して日本人のカドミウム摂取量分布を推計している (2004, 厚生労働科学特別研究事業平成15年度総括研究報告書)。この結果、現行の農水産物のカドミ

ウム濃度基準値等の規制によるカドミウム摂取量の減少を全く考慮しない場合においても、日本人のカドミウム摂取量分布は平均値 $3.47\mu\text{g/kg}$ 体重/週、中央値 $2.93\mu\text{g/kg}$ 体重/週、95パーセンタイル $7.33\mu\text{g/kg}$ 体重/週であると報告されている。このことは、殆どの人がJECFAが設定するPTWI($7\mu\text{g/kg}$ 体重/週)の基準を下回っていることを示している。

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量は無視できるレベルである。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(Goyer 1995, 1997)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起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報告がある。(Flanagan et al., 1978; Vahter et al., 2002) このため、Tukahara 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 α 1-MG 濃度、尿中 β 2-MG 濃度に有意な上昇が認められなかったことから、現在の一般日本女性における貧血や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伴う腎機能障害を引き起こす危険性は極めて小さいとしている(Tukahara et al., 2003)。

9 . 結論及び今後の課題

9.1 結論

我が国のカドミウム耐容摂取量 (PTWI) については、JECFA が提案する $7\mu\text{g/kg}$ 体重/週を適用する。

9.2 今後の課題

参考文献 (1 . ~ 3 .)

- ¹ Oki.,ed(2001) Encyclopedic dictionary of chemistry, 1st, TOKYO KAGAKU DOJIN, 453-454.
- ² Wilson B.(1988a) Investigation of trace metals in the aqueous environment: Final report(January 1986-December 1987), Houston, Texas Southern University, p.28(Report No.DOE/CH/10255-T1, prepared for the US Department of Energy, Washington).
- ³ GESAMP(1984)IMO/FAO/UNESCO/WMO/IAEA/UN/UNEP Joint Group of Experts on the Scientific Aspects of Marine Population: Report of the Fourteenth Session, Vienna,26-30 March, 1984, Vienna, International Atomic Energy Agency(Reports and Studies No.21).
- ⁴ GESAMP(1987)IMO/FAO/UNESCO/WMO/IAEA/UN/UNEP Joint Group of Experts on the Scientific Aspects of Marine Population: Report of the Seventeenth Session, Rome, Geneva, World Health Organization(Reports and Studies No.31).
- ⁵ Nriagu J.O.(1979) Gloval inventory of natural and anthropogenic emissions of trace metals to atmosphere.Nature(Lond.),279:409.
- ⁶ Boyle E.A., Scalter F. & Edmond J.M.(1976) On the marine geochemistry of cadmium.Nature(Lond.),263:42-44.
- ⁷ Martin J.H. & Broenkow W.W.(1975) Cadmium in plankton:elevated concentrations off Baja California. Science, 190:884-885.
- ⁸ Simpson W.R.(1981) A critical review of cadmium in the marine environment.Prog.Oceanogr.,10:1-70.
- ⁹ FORSTNER,U.(1980)Cadmium in the environment, Part 。 In: Nriagu,J.O., ed. Cadmium in polluted sediments, New York, Chichester, John Wiley & Sons, pp. 305-363.
- ¹⁰ Sangster B., De Groot G., Loeber J.G., Derks H.J.G.M., Kranjnc E.I. & Savelkoul T.J.F.(1984)Urinary excretion of cadmium, protein, beta-2-microglobulin and glucose in individuals living in a cadmium-polluted area. Hum. Toxicol., 3: 7-21.
- ¹¹ YAMAGATA,H. & SHIGEMATSU,I. (1970) Cadmium pollution in perspective. Bull. Inst. Public Health (Tokyo) , 19: 18-24.
- ¹² Tsuchiya K., ed(1978) Cadmium studies in Japan: a review, Amsterdam, Oxford, New York, Elsevier Science Publishers, 376pp.
- ¹³ ALLOWAY, B.J., THORNTON,I., SMART,G.A, SHERLOCK,J.C., & QUINN,M.J. (1988) Metal availability. Sci. total Environ., 308: 137-142 (in German) .
- ¹⁴ LUND,L.J., BETTY, E.E., PAGE, A.L.,&ELLIOTT, R.A.(1981) Occurrence of naturally high Cadmium levels in soils and its accumulation by vegetation.J.environ.Qual.,10:551-556.
- ¹⁵ DAVIS,R.D. & COKER,E.G. (1980) Cadmium in agriculture, with special reference to the utilization of sewage sludge on land, Medmenham, United Kingdom, Water Reseach Centre (Technical Report TR/139) .
- ¹⁶ RYAN,G.W., LANGSTON,W.J., & HUMMERSTONE,L.G.(1980)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, The Marine Biological Association of the United Kingdom, 73 pp (Occasional Publication No.1) .
- ¹⁷ Nielsen S.A. (1975) Cadmium in New Zealand dredge oysters, geographic distribution. Int. J. environ. Anal. Chem., 4: 1-7.
- ¹⁸ Buchet,J.P., Roels,H., Lauwerys,R., Vandevoorde,A., & Pycke J.M. (1983) Oral daily intake of cadmium, lead manganese, copper, chromium, mercury, calcium, zinc, and arsenic in Bergium. Food chem. Toxicol., 21: 19-24
- ¹⁹ Martin J.H. Eliott P.D., Anderlini V.C. Girvin D., Jacobs S.A., Risebrough R.W., Delong R.L. & Gilmartin W.G.(1976)Mercury –selenium-bromine imbalance in premature parturient California sea lions. Mar. Biol., 35: 91-104.
- ²⁰ Stoneburner D.L. (1978) Heavy metals in tissues of stranded short-finned pilot whales. Sci. total Environ., 9: 293-297.
- ²¹ Nicolson J.K. & Osborn O(1983)Kidney lesions in pelagic seabird with high tissue levels of cadmium and mercury. J.Zool. (Lond.) , 200: 88-118.
- ²² MARC (1986) Biological monitoring of environmental contaminants (plants) , London, Monitoring and Assessment Research Centre, Chelsea College, University of London, 247 pp (MARC Report Number 32) .

参考文献 (4 .)

- Lee JS, Chon HT, Kim KW. Human risk assessment of As, Cd, Cu and Zn in the abandoned metal mine site. *Environ Geochem Health*. 2005 Apr;27(2):185-91.
- Louekari K. Estimation of dietary intake of cadmium: reliability of methods. *IARC Sci Publ*. 1992;(118):163-7. Review.
- 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 Mar;26(1):69-79.
- Puklova V, Batariova A, Cerna M, Kotlik B, Kratzer K, Melichercik J, Ruprich J, Rehurkova I, Spevakova V. Cadmium exposure pathways in the Czech urban population. *Cent Eur J Public Health*. 2005 Mar;13(1):11-9.
- Wolink K.A., Fricke F.L., Caper S.G., Braude G.L., Meyer M.W., Satzger R.D. & Bonnin E. (1983) Elements in major raw agricultural crops in the United States. I. Cadmium and lead in lettuce, peanuts, potatoes, soybeans, sweet corn, and wheat. *J. agric. Food Chem.*, 31: 1240-1244.
- Wolink K.A., Fricke F.L., Caper S.G., Meyer M.W., & Satzger R.D. & Gaston C.M. (1985) 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.*, 33: 807-811.
- ANDERSEN, A. (1979) [Lead, cadmium, copper and zinc in the Danish diet], Copenhagen, Statens Levendsmiddelinstitut, 89 pp, (Report No.40) (in Danish) .
- BUCKE, D., NORTON, M.G., & ROLFE, M.S. (1983) Field assessment of effects of dumping wastes at sea: . Epidermal lesions and abnormalities of fish in the outer Thames estuary, London, Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, 29 pp (Technical Report No.72) .
- JORHEM, L., MATTSON, P., & SLORACH, S. (1984) Lead, cadmium, zinc and certain other metals in foods on the Swedish market. *Var Foda*, 36: Suppl. 3.
- KOIVISTOINEN, P. (1980) Mineral element composition of Finnish Foods: N, K, Ca, Mg, P, S, Cu, Mn, Zn, Mo, Co, Ni, Cr, F, Se, Si, Rb, Al, B, Br, Hg, As, Cd, Pb, and Ash. *Acta agric. Scand.*, 22: Suppl.
- 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) .
- WHO (1992) Cadmium, Environmental Health Criteria 134.
- Friberg L, Piscator M, Nordberg G, Kjellstrom T. Cadmium in the environment, 2nd ed. Cleveland(OH): CRC Press, 1974
- Elinder C G, Kjellstrom T, Lind B, Linnman L, Piscator M, Sundstedt K. Cadmium exposure from smoking cigarettes: variations with time and country where purchased. *Environ Res* 1983; 32: 220-7.
- Elinder C G, Kjellstrom T, Linnman L. Cadmium concentration in kidney cortex, liver, and pancreas among autopsied Swedes. *Arch Environ Health* 1976; 31: 292-302.
- Vahter M, editor. Assessment of human exposure to lead and cadmium through biological monitoring. Stockholm: National Swedish Institute of Environmental medicine and Department of Environmental Hygiene, Karolinska Institute 1982.
- Bensryd I, Rylander L, Hogstedt B, Aprea P, Bratt I, Fahraeus C, et al. Effect of acid precipitation retention and excretion of elements in man. *Sci Total Environ* 1994; 145: 81-102.
- 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.
- 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
- 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ツト調査 (食品汚染物の 1 日摂取量) 1997-1999 年度
- 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
- 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
- 米谷民雄 食品安全確保のための理化学的な規格基準設定と摂取両調査 *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, 2005; 123; 1-11.

参考文献 (6 .)

- 村田 勇. イタイタイ病の研究. 日本医師会雑誌 1971; 65: 15-42.
- 武内重五郎, 中本 安. イタイタイ病. 現代内科学大系 1969 年刊追補, 366-394, 1969, 中山書店
- 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.
- 斎藤 寛、薮 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), pp.85-99、1978、東京、篠原出版
- 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.
- IARC, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, VOL. 58, 1993, p119
- 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: 547-55.
- 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.* 9,1081-1084, 2003.
- 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.* 143: 263-275, 2002.
- Yang K, Julan L, Rubio F, Sharma A, Guan H. Cadmium reduces 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity and expression in human placental trophoblast cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 290(1): E135-E142, 2006.

参考文献 (7 .)

- IARC, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, VOL. 58, 1993, p119
- Järup L, Berglund M, Elinder CG, 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)
- 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, p20-p24
- JECFA, EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES AND THE CONTAMINANTS: Thirty-third Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 1989, p28-p31
- JECFA, EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES AND THE CONTAMINANTS: Forty-first Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives 1993, p28-p30
- JECFA, EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES AND THE CONTAMINANTS:

Fifty-fifth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2001, p61-p69
 JECFA, EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES AND THE CONTAMINANTS:
 Sixty-first Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2004,
 p127-p132
 WHO, Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2004, p317-p319
 WHO, Guidelines for Drinking Water Quality, Second edition(日本語版), VOL.2, 1997, p178-p184
 U.S EPA, Drinking water Criteria Document on Cadmium, 1985

参考文献 (8 .)

WHO (1992) Cadmium, Environmental Health Criteria 134.
 村田 勇. イタイイタイ病の研究. 日本医師会雑誌 1971; 65: 15-42.
 斎藤 寛、薮 幸三、古川洋太郎、塩路隆治、古山 隆、吉永 馨：カドミウム腎機能障
 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.
 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.
 吉川靖三. 骨とリン代謝. 日本骨代謝学会誌. 1983; 1: 26-32.
 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.
 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. 143: 263-275, 2002.
 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. 9,1081-1084,
 2003.
 Kaji T, Koyama H, Satoh M, Tohyama C. Low dose exposure to Cadmium and its health effects
 (2)Life-cycle related diseases and reproductive toxicity. Jpn.J.Hyg .2002; 57: 556-563.
 JECFA, EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES AND THE CONTAMINANTS:
 Sixty-first Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2004,
 p127-p132
 Järup L, Berglund M, Elinder CG, 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)
 Nomiya T, Kikuchi Y, Kumagai N, Dekio F, Uemura T, Hosoda K, Sakurai, and 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.
 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. Toxicology letters 137, 2002; 135-141
 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 May; 95 (1): 20-31.
 Nogawa K, Honda R, Kido T, Tsuritani I, Yamada Y, Ishizaki M, Yamaya H. A Dose-Response

1 Analysis of Cadmium in the General Environment with Special Reference to Total Cadmium
 2 Intake Limit. Environ Res. 1989; 48, 7-16
 3 Kobayashi E, Okubo Y, Suwazono Y, Kido T, Nishijo M, Nakagawa H, Nogawa K Assosiation
 4 between total cadmium intake calculated from the cadmium concentration in household rice and
 5 mortality among inhabitants of the cadmium-polluted Jinzu River basin of Japan. Toxicology
 6 Lett 2002 129:85-91.
 7 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ツト調査（食品
 8 汚染物の1日摂取量）1997-1999年度
 9
 10 [Goyer \(1995, 1997\)](#)
 11
 12 Flanagan P. R., McLellan J. S., Haist J., Cherian G., Chamberlain M. J., Valberg L. S.. Increased
 13 Dietary cadmium absorption in mice and human subjects with iron defficiency.
 14 Gastroenterology 1978 ; 74 : 841-846.
 15
 16 [Vahter \(2002\)](#)
 17
 18 Tsukahara T, Ezaki T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H, Ikeda M.
 19 No significant effect of iron deficiency on cadmium body burden or kidney dysfunction among
 20 women in the general population in Japan. Int Arch Occup Environ Health, 76, 275-281,
 21 2003b.
 22
 23

略語一覧

暫定耐容週間摂取量	→	PTWI
トータルダイエツト・スタディ	→	TDS
α 1-ミクログロブリン	→	α 1-MG
β 2-ミクログロブリン	→	β 2-MG
レチノール結合蛋白質	→	RBP
N-acetyl- β -D-glucosaminidase	→	NAG
メタロチオネイン	→	MT
カドミウム-メタロチオネイン	→	Cd-MT
ニッケル-カドミウム	→	Ni-Cd
ボディマス指数	→	BMI
尿細管リン再吸収率	→	%TRP
努力性呼吸肺活量	→	FVC
一秒量	→	FEV ₁
一秒率	→	%FEV ₁
参照用量	→	RfD
無毒性量	→	NOAEL
信頼区間	→	CI
標準化死亡比	→	SMR
標準化罹患比	→	SIR
世界保健機関	→	WHO
国際がん研究機関	→	IARC
FAO/WHO合同食品添加物専門家会議	→	JECFA
米国環境保護庁	→	U.S EPA