

カドミウム評価書（第3版）（案）【疫学：発がん】

6. ヒトにおける有害性評価

6.2 慢性影響

6.2.6 発がん

【祖父江専門委員コメント】

第2版の内容は、IARC monograph 2012, 100C とはやや違うので、IARC monograph 2012, 100C に合わせて update し、今回得られた知見を追記して、「食品由来の低用量曝露領域ではリスク増加を示す直接証拠はない」、とした方がよい。

【事務局より】

IARC の記載を 2012 のものに修正し、今回得られた知見の概要を簡潔に記載しました。

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 (2012) では、カドミウムはげっ歯類の実験において小核形成頻度を増加させ、染色体異常を引き起こす。In vitro では、哺乳類細胞で DNA 鎖切断及び染色体異常を引き起こし、弱い変異原性があるが、ほとんどの微生物には、変異原性がないとしている。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。経口投与では、ラットに白血病、前立腺、精巣等の腫瘍増加が認められている。吸入投与では、ラット及びハムスターの肺腫瘍増加が認められている。皮下投与では、マウスにリンパ腫、肺腫瘍、ラットに精巣腫瘍、マウス及びラットに投与部位の肉腫が認められている。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、労働者を対象とした研究で多く報告されている。肺がんとの関連が認められている報告もある

1 が交絡因子の調整が不十分などの問題がある。前立腺がんとの関連は結果が一
2 致していない。症例対照研究では腎臓がん、また、膀胱がん、乳がん及び子宮内
3 膜がんのカドミウムによるリスク増加が示唆されている。

【事務局より】

第2版での具体的な文献が記載されておりますが、記載を残しておくことでいいでしょうか。また、引用元が不明な記載は削除してもいいでしょうか。

【広瀬専門参考人コメント】

• はじめの記載は「Sorahan and Waterhouse (1983)」。Sorahanらのグループの報告がどの位有名であるのかが判りませんが、もし典型的な事例を示すということであれば、のこしておいても良いのかと思いました。

• 「最近の調査では消失している。」は削除してもよい。

• 「溶接フェームのばく露があるため、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。」については、IARC Monograph 58のWGの見解ではないか。

• 米国の記載（文献6.2.6 - 2）も残しておいていいのではないか。

• 「肺がん死亡者において、高濃度のヒ素ばく露の可能性があると指摘されている。」については、IARC Monograph 58のWGの見解ではないか。

4 IARC (1993) では、スウェーデン英国のニッケル・カドミウム蓄電池工場の
5 男性労働者 3,025 名 (うち男性 2,559 名) を対象とした研究で、統計学的な比較
6 検討の結果、酸化カドミウム粉じんにはく露した労働者において、前立腺がんの
7 標準化罹患比 (SIR) が有意に高かったこと (Sorahan and Waterhouse 1983、
8 1985)、その後も追跡調査が行われによって肺がんの標準化死亡比 (SMR)
9 のわずかな増加がみられたが (Sorahan 1987)、3,025 名の従業員をコホート
10 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
11 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
12 煙習慣のデータは間接的にしか利用されず、交絡因子として水酸化ニッケルの
13 調整ができていないことが記載されている (IARC 1993)。と溶接フェームのば
14 く露があるため、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
15 の結論は確実ではない。 広瀬専門参考人修正 その後の研究他、最新の報告 (文献
16 6.2.6 - 1) では、1947~1975 年に初めて勤務し、最低 1 年間勤続した男性労働
17 者 926 名を 2000 年まで追跡した結果、咽頭がんの標準化死亡比 (SMR) が 559
18 (観察数 4、期待値 0.7) と有意に高かったが、肺がんの SMR は 111 (観察数
19 45、期待値 40.7)、前立腺がんの SMR は 116 (観察数 9、期待値 7.5) とい
20 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
21 きおこすとの仮説は支持されないと結論付けた。

1 また、IARC (1993) では、スウェーデンのニッケル・カドミウム蓄電池工場
2 の男性労働者を対象とした研究で、酸化カドミウム粉じんにはく露した労働者
3 において、肺がん、前立腺がん、鼻咽頭がんの SMR が増加した報告 (Andersson
4 ら (1984)、Elinder ら (1985)) が記載されている (IARC 1993)。

5 米国 National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) によ
6 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
7 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
8 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
9 れた (文献 6.2.6 - 3)。~~肺がん死亡者において、高濃度のヒ素ばく露の可能性が~~
10 ~~あることが指摘されている。~~

11 日本の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につ
12 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
13 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
14 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
15 以上群及び 1,000 μg/g Cr 未満群では、それぞれ 71 (95%CI (Confidence
16 interval) : 44~107)、103 (95% CI : 41~212) 及び 58 (95% CI : 32~97)
17 であり、発がんの増加はみられなかった (文献 6.2.6 - 4)。

【広瀬先生コメント】

新しい知見と IARC の記載は EU 2007 及び EFSA 2009 の後の方が時系列的に話
の流れがよい。

• EU 2007 及び EFSA 2009 は、この評価の後に、2010 年以降の食事中濃度との
関係を照査した論文が出るという時間的な話しの流れができるので、残してもよいと思
う。結果として、それでも直接的な証拠は導き出せなかったということになると思う。

18 ~~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~~
19 ~~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~~
20 ~~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~~
21 ~~研究におけるばく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~~
22 ~~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~~
23 ~~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~~
24 ~~の見解もある (文献 6.2.6 - 5)。~~

25 EC (2007) の報告では、遺伝毒性と慢性ばく露の動物試験、並びに職業性の
26 吸入ばく露でカドミウムの発がん作用が疑われる証拠があるが、一般住民の経
27 口ばく露でカドミウムが発がん作用を有するとの証拠はないとされている (第 2
28 版関係 文献 2)。~~2009 年 3 月に公表された EFSA (2009) の評価では、カドミ~~
29 ~~ウム取扱い作業者の職業性ばく露及び住民の経口ばく露による肺、子宮内膜、膀~~
30 ~~胱、乳房の発がんリスクが増加する報告があるが、定量的なリスク評価を行うた~~

1 めには、これらのデータを用いることはできないと記載されている（第2版関
2 係文献3）。

3 2010年以降に報告されている知見では、コホート研究において、スウェーデ
4 ンで祖父江専門委員修正食物摂取頻度調査票FFQから推測した食事中カドミウム
5 濃度と前立腺がん及び乳がんに関連があるとした報告があるが（Julin et al.
6 2012a、Julin et al. 2012b）、関連がみられなかったとする報告もある（Adams
7 et al. 2012a、Eriksen et al. 2014、Eriksen et al. 2015）。子宮内膜がん及び
8 卵巣がんは関連がみられないとする報告のみ得られた（Julin et al. 2011、
9 Eriksen et al. 2014）。また、症例対照研究において、尿中カドミウム濃度と子
10 宮内膜がん及び膵臓がんに関連がみられたとする報告があるが（Luckett et al.
11 2012、McElroy et al. 2017）、乳がんでは関連がみられなかった（Itoh et al.
12 2014、Adams et al. 2016）。

【祖父江専門委員コメント】

IARCの発がんグループ判定は、同一物質についてばく露レベルの違いで判定を変える
ことはないと思うので、「しかし、」以降の記述は削除でOKと思います。

13 IARC（2012）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
14 証拠があるという判定」（グループ1）と記載されている。祖父江専門委員追記
15 ただし、この判断は食事由来より高用量と考えられる職業性ばく露集団を対象と
16 した疫学調査を根拠としており、食品由来の低用量ばく露領域にそのまま当て
17 はめることはできない。しかし、上記のように相反する報告が多数あり、IARC
18 の評価の根拠となった調査研究におけるばく露レベルの推定などに問題がある
19 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、
20 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
21 2A）とすることが妥当との見解もある（文献6.2.6-5）。

22 以上のことから、今回リスク評価で直接の対象としている一般環境に居住し
23 ているヒトにおいて、カドミウムの長期低濃度ばく露ががんを発症させると結
24 論することは困難であり、食品由来の低用量ばく露領域では、リスク増加を示す
25 直接的な証拠はないと考えた。る。しかし、一般集団においてカドミウムばく露
26 によって発がんリスクが増加することを示唆する新たなデータが報告されてい
27 ることから、発がんに関する知見については、引き続き注意を払っていく必要が
28 ある。

1 8. 食品健康影響評価

2 8.1 有害性の確認

3 8.1.4 発がん性

4 IARC (~~1993~~2012) の専門家委員会では、職業性の経気道ばく露による肺がん
5 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
6 性がある) に分類されているが、従来のカドミウム汚染地域住民の疫学調査結
7 果では、ヒトの経口ばく露による発がん性の証拠が報告されていない。

8 一方、~~2009年3月に公表された~~EFSA (2009) の評価では、職業ばく露、高
9 濃度汚染地域住民のばく露、一般集団のばく露による肺、子宮内膜、膀胱、乳房
10 の発がんリスクの増加について触れられている。これらの報告は、カドミウム以
11 外の交絡因子の関与が否定できず、明確な用量-反応関係が示されていないこと
12 から、定量的なリスク評価のために十分な知見とは言えない。

13 広瀬専門参考人追記また、2010 以降の食事カドミウム濃度との関連性を調査し
14 た報告においても、発がん性との一貫性のある関連性は示されていない。

15 したがって、食品由来の低用量ばく露領域では、リスク増加を示す直接的な証
16 拠はないと考えた。が、発がんに関する知見については、引き続き注意を払って
17 いく必要がある。

18
19
20