

# Heavy metals - How do they Affect the Safety of Food?

Gunnar Nordberg MD,PhD

Department of Public Health and Clinical Medicine,  
Occupational and Environmental Medicine,  
Umea University,  
Umea, Sweden  
E-mail: [gunnar.nordberg@envmed.umu.se](mailto:gunnar.nordberg@envmed.umu.se)

1

(内閣府食品安全委員会事務局仮訳)

## 重金属 - 食品の安全性に どのように影響するのか？

(Heavy metals - How do they Affect the Safety of Food?)

グンナー・ノルドバーク、医学博士

(Gunnar Nordberg MD,PhD)

ウメオ大学公衆衛生・臨床医学科

職業・環境医学講座

(Department of Public Health and Clinical Medicine, Occupational and  
Environmental Medicine, Umea University)

スウェーデン・ウメオ

電子メール: [gunnar.nordberg@envmed.umu.se](mailto:gunnar.nordberg@envmed.umu.se)

\* 著作権保護等の理由により、一部の当日講演スライドは掲載していません。

2

## Heavy Metals

- The term "Heavy metals" means metals with a high density, e. g. W (Tungsten), Zn (Zinc), Hg (Mercury), Pb (Lead), Cd (Cadmium).
- This presentation deals with Hg and Cd, with a focus on Cd.

3

## 重金属

- “重金属”とは、W (タングステン)、Zn (亜鉛)、Hg (水銀)、Pb (鉛)、Cd (カドミウム) など、比重の高い金属の総称。
- 本講演では水銀とカドミウムを取り上げ、特にカドミウムに重点を置く。

4

## Mercury (Hg)

- Human exposure to mercury and its compounds occur:
- As a result of occupational exposure via air (e. g dental use, fluorescent lamps etc).
- After release into the environment from natural and man made sources with subsequent conversion to methylated chemical forms which are accumulating in aquatic species consumed as human food.

5

## 水銀 (Hg)

- 人間の水銀および水銀化合物への曝露は、以下のようにして起こる：
- 空気を通じた職業曝露の結果として(例えば、歯科での利用、蛍光灯など)。
- 自然源、人為源から環境に放出されると、その後形態がメチル化合物へと変化し、水棲生物の中に蓄積、人間の食料として消費。

6

## Mercury in Food

- Consumption of fish with high levels of methyl mercury (up to 20mg/kg) caused the Minamata Disease in Japan (1953) with severe neurological impairment and death in some cases (Study Group of Minamata Disease, 1968)
- Levels of methyl mercury in fish 0.1-1 mg/kg without water pollution. Different levels in different species of fish

7

## 食品中の水銀

- 日本では、メチル水銀を高レベル(最大20mg/kg)に蓄積した魚類の消費によって水俣病が発生(1953)、重度の神経障害を引き起こすとともに、死に至る症例も見られた(水俣病研究班、1968)
- 水質汚染がなければ、魚類のメチル水銀のレベルは、0.1-1 mg/kg。魚種によって、そのレベルは異なる。

8

## Methyl Mercury: Toxicokinetics

- Uptake >90 percent from food
- Distributes to all tissues in human body. High level in CNS, also in the fetus.
- Biological half-time 65 days
- Excreted mainly via feces (small part after demethylation via urine)
- Toxicokinetic model available
- Levels in blood and hair good indicators of BB

9

## メチル水銀：トキシコキネティクス (毒物動態学)

- 90パーセント超が食品からの吸収
- 人体内のあらゆる組織へと運搬。中枢神経系(CNS)、さらには胎児に高レベルに蓄積。
- 生物学的半減期 65日
- 主に糞便を通じて排泄(脱メチル化されると、わずかな部分が尿を通じて排泄)
- トキシコキネティクス・モデルあり
- 血中レベルおよび毛髪レベルは、体内負荷(BB)の好適な指標

10

### **Adverse effects in Humans and DR relationships.**

- Critical target organ: fetal brain
- High exposure Minamata: severe effect CP
- Intakes giving hair mercury levels in mothers of 1-500 mg/kg are related to increasing prevalence of mental retardation in children (Iraq data – IPCS 1990).
- Intakes giving hair mercury levels in mothers <1->12 mg/kg (Seychelles, Faroe Islands) indicate slight neurodevelopmental effects in children (Faroe) or no effects(Seychelles) .

11

### **ヒトへの悪影響と用量反応関係**

- 高リスク臓器:胎児脳
- 水俣での高曝露:深刻な影響として脳性小児麻痺(CP)
- 母体の毛髪レベルで1-500 mg/kgとなる水銀摂取は、子供の知的障害の発生率増加と関連づけられている(イラク・データ(Iraq data) – IPCS(国際化学物質安全性計画)1990)
- 母体の毛髪レベルで <1->12 mg/kgとなる水銀摂取(セイシェル、フェロー諸島)は、子供の神経発達に対し軽度の影響がある(フェロー)、もしくは、全く影響がない(セイシェル)ことを示唆している。

12

## Recommended Safe Intake level

- Based on the Faroe and Seyshelles evidence a NOAEL of 14 mg/kg in maternal hair was estimated by WHO/FAO/JECFA at their 61st meeting 2003. Using appropriate safety factors and conversion models between levels in maternal hair and weekly intake, a PTWI of 1.6  $\mu$ g/kgbw/week was recommended.

15

## 推奨安全摂取量

- フェローおよびセイシェルでの実例に基づき、WHO(世界保健機関)/FAO(国連食糧農業機関)/JECFA (FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会)は、2003年の第61回会合において、無毒性量(NOAEL)は母体の毛髪レベルで14 mg/kgである、と推定した。適切な安全係数および母体毛髪レベルと週間摂取量との変換モデルを用いると、推奨される暫定的耐容週間摂取量(PTWI)は、1.6  $\mu$ g/kgbw/週と算出される。

16

## Recommended Safe Intake level in Japan

- Based on the evidence from Seychelles and Faroe Islands, The FSC of Japan (2005) made the following risk assessment:
- 12 mg/kg of Hg in maternal hair estimated as NOAEL.
- More than 99.9 % of Japanese women have hair Hg < 10mg/kg
- Tolerable weekly intake of 2  $\mu$ g/kg bw/week

17

## 日本の推奨安全摂取量

- フェローおよびセイシェルでの実例に基づき、日本の食品安全委員会(FSC)は、以下のようなリスク評価を行った(2005):
- 無毒性量(NOAEL)は、母体の毛髪水銀量で12 mg/kgと推定。
- 日本人女性の99.9 %以上は、毛髪水銀量が10mg/kg未満
- 耐容週間摂取量は、2  $\mu$ g/kg bw/週

18



Based on chapter in Handbook on the Toxicology of Metals 2nd ed :

## Cadmium

by L. Friberg, T. Kjellstrom and G F Nordberg.

Updated version to be prepared for 3rd Ed by  
G F Nordberg, K. Nogawa, M. Nordberg and L. Friberg

- Physical and chemical properties
- Methods and problems of analysis
- Production and uses
- Environmental levels and exposures

19

『金属毒性ハンドブック(Handbook on the Toxicology of Metals)』該当章草稿より:

## カドミウム

G・F・ノルドバーグ、K・ノガワ、M・ノルドバーグ、  
L・フリーバーグ共著

(G F Nordberg, K. Nogawa, M. Nordberg and L. Friberg)

- 物理化学的特性
- 分析方法、分析上の問題点
- 製造、利用
- 環境濃度、曝露

20

Daily Cd intake  $\mu\text{g}/\text{kg}$  per day (JECFA 2003)

Australia	0.15	Italy	0.33
Belgium	0.1	Japan	0.34
Canada	0.22	Netherlands	0.36
China	0.25	Norway	0.14
Czech rep.	0.26	Portugal	0.26
Denmark	0.28	Spain	0.30
Finland	0.16	Sweden	0.13
France	0.22	U K	0.17
Germany	0.18	USA	0.14
Greece	0.84		

Source: JECFA/WHO/FAO

21

カドミウム一日摂取量  $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{日}$

(FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会(JECFA)、2003年)

オーストラリア	0.15	イタリア	0.33
ベルギー	0.1	日本	0.34
カナダ	0.22	オランダ	0.36
中国	0.25	ノルウェイ	0.14
チェコ共和国	0.26	ポルトガル	0.26
デンマーク	0.28	スペイン	0.30
フィンランド	0.16	スウェーデン	0.13
フランス	0.22	英国	0.17
ドイツ	0.18	米国	0.14
ギリシャ	0.84		

出典: JECFA/WHO/FAO

22

## Occupational exposure limits

- China 0.01 mg/m<sup>3</sup>
- Japan 0.05 mg/m<sup>3</sup>
- Sweden (total) 0.05 mg/m<sup>3</sup>  
(resp.) 0.01 mg/m<sup>3</sup>
- USA (ACGIH) 0.01 mg/m<sup>3</sup>  
(resp.) 0.002 mg/m<sup>3</sup>

23

## 職業的暴露限界値

- 中国 0.01 mg/m<sup>3</sup>
- 日本 0.05 mg/m<sup>3</sup>
- スウェーデン (総計) 0.05 mg/m<sup>3</sup>  
(呼吸性) 0.01 mg/m<sup>3</sup>
- 米国(ACGIH: 米国産業衛生専門家会議)  
0.01 mg/m<sup>3</sup>  
(呼吸性) 0.002 mg/m<sup>3</sup>

24

## Cadmium toxicokinetics

- Inhalation. Cd uptake depending on particle size 10-50%
- Ingestion. Uptake in humans 5% maybe 10 % in women. Up to 20 % in women with low iron stores.
- Transport and distribution. Via blood bound to albumin and metallothionein (MT).  
Model - Figure

25

## カドミウムのトキシコキネティクス (毒物動態学)

- 吸入。カドミウムの吸収は、粒子の大きさに左右され、10-50%。
- 摂食。ヒトの摂取は5%、女性の場合は10 % 程度。鉄貯蔵量が少ない女性の場合で最大20 %。
- 運搬および分布。アルブミン、メタロチオネイン (MT)と結合し、血液を經由。モデル・図

26



## Biological half-time

- Muscle, kidney cortex and liver in humans  
10-30 years
- Blood, humans 100days and 7-16 years  
(Järup et al 1983)

33

## 生物学的半減期

- ヒトの筋、腎臓皮質、肝臓  
10-30年
- 血液、ヒト100日、そして7-16年  
(Järup et al 1983)

34

Cadmium toxicokinetics

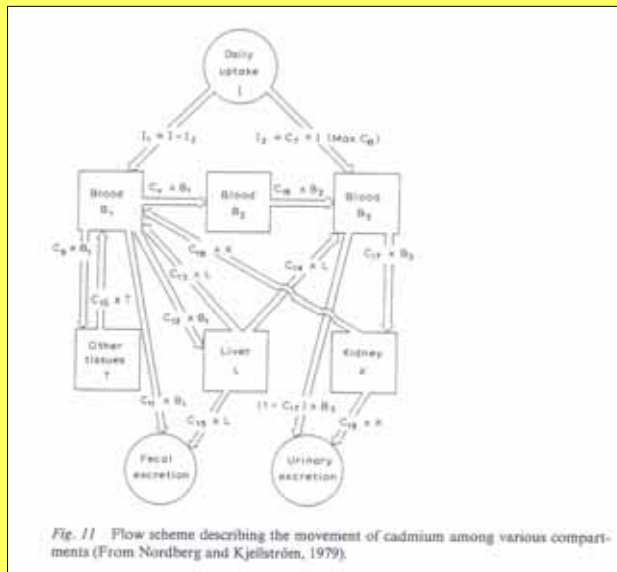
- One compartment model of Cd accumulation in kidney cortex (Friberg et al 1974, IPCS 1992)
- Multicompartment (PBTM) model describing flow of Cd among 8 compartments can relate exposure to biomonitoring data.

37

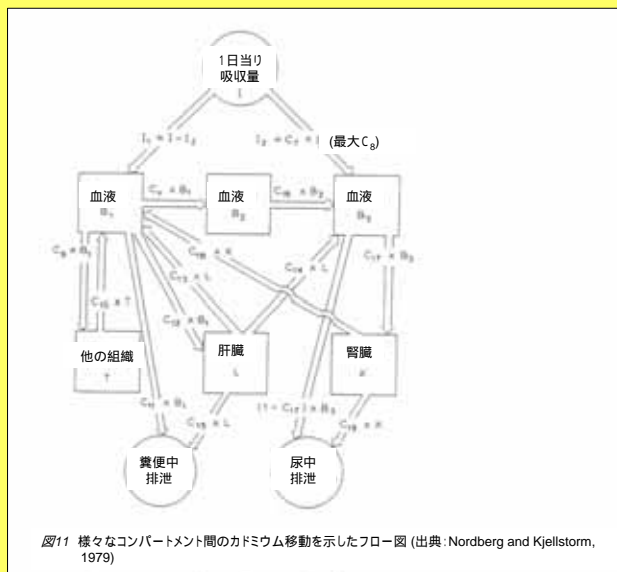
カドミウムのトキシコキネティクス

- 腎臓皮質へのカドミウム蓄積に関する単一コンパートメントモデル (Friberg et al 1974, IPCS 1992)
- 8つのコンパートメント間のカドミウムのフローを表現したマルチコンパートメントモデル(PBTM; 生理学的トキシコキネティクスモデル)によって、曝露とバイオモニタリング・データを関連づけることができる。

38



Source: Nordberg and Kjellstorm, Environmental Health Perspectives, vol. 28, P.211-217



出典: Nordberg and Kjellstorm, Environmental Health Perspectives, vol. 28, P.211-217



## Biological Monitoring

### **Biomarkers of exposure and internal dose**

- Cd in blood: Reflects both ongoing exposure and body burden(BB) of Cd.  
Reference values
- Cd in Urine. Reflects BB and kidney level
- Cd in Kidney, liver, In vivo Neutron Activation. Direct measurement of level in Critical organ (Kidney).

45

## 生物学的モニタリング

### **曝露、体内量のバイオマーカー**

- 血中カドミウム:カドミウムへの現行の曝露および体内負荷(BB)を反映。参照値
- 尿中カドミウム:BBおよび腎臓のレベルを反映
- 腎臓中、肝臓中カドミウム、体内での中性子放射化。標的臨界臓器(腎臓)のレベルを直接測定。

46

### **Biomarkers of Effects**

- Biomarkers of kidney effects:  
Glomerular: GFR, UAlb  
Tubular: RBP, B2M, ProtHC, NAG A, B  
CC16 etc.
- Biomarkers of bone effects: BMD

### **影響バイオマーカー**

- 腎臓への影響を測るバイオマーカー  
糸球体: 糸球体ろ過率 (GFR),  
尿中アルブミン (Ualb)  
尿細管: レチノール結合たん白質 (RBP),  
- 2ミクログロビン (B2M), ProtHC,  
NAG A, B, クララ細胞たん白質  
(CC16) など。
- 骨への影響を測るバイオマーカー:  
骨中無機質密度 (BMD)

## Effects and Dose-Response relationships

- **Acute Effects:**
- Inhalation: Acute respiratory and general effects after exposure to  $>1\text{mg}/\text{m}^3$  for 8 h.
- Ingestion: concentrations in beverages of  $15\text{ mg}/\text{l}$  cause vomiting

49

## 影響と用量反応関係

- **急性影響:**
- 吸入:  $1\text{mg}/\text{m}^3$ を超えて8時間曝露すると、呼吸器へ急性影響や全身への影響が現れる
- 摂取: 飲料中の濃度が $15\text{ mg}/\text{l}$ の場合、嘔吐を引き起こす

50

Chronic cadmium poisoning

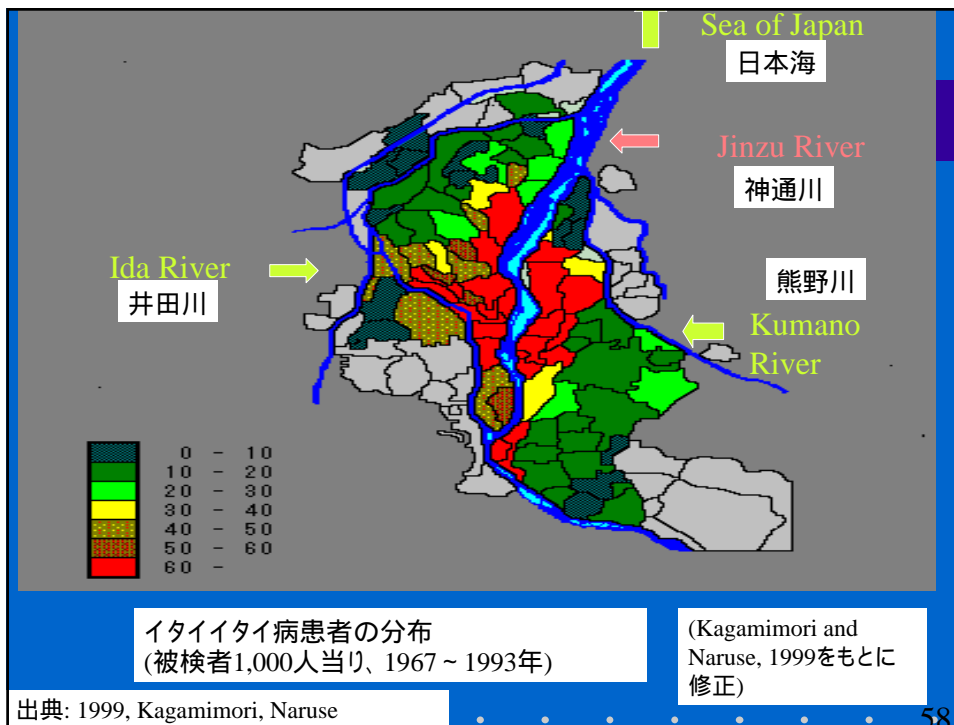
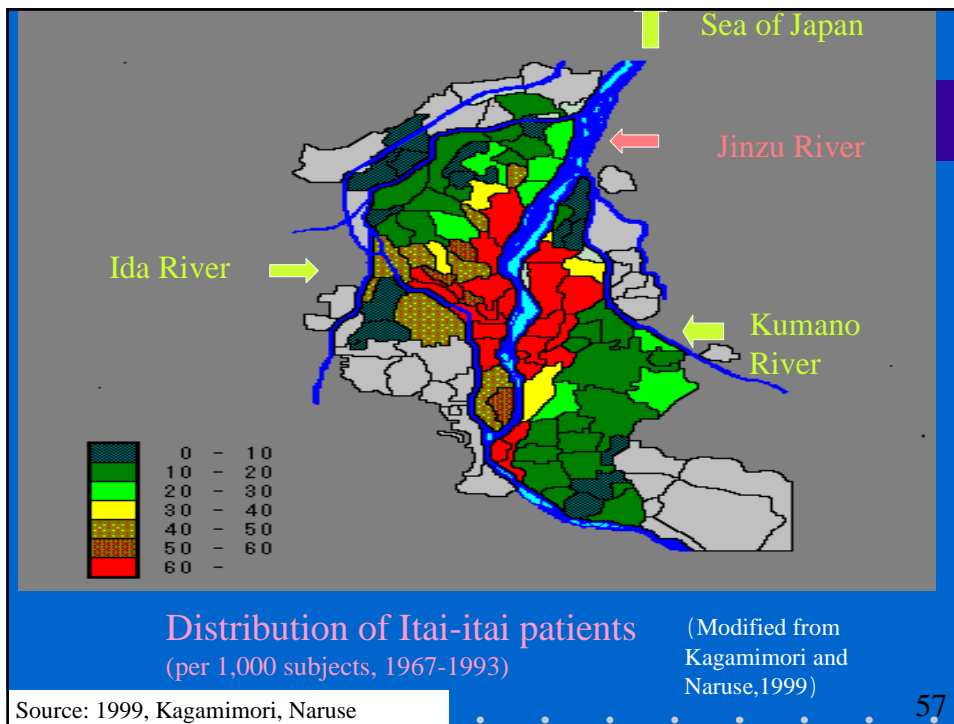
- **Oral intake in general population groups**
- **Itai-itai disease in Japan:** Jinzu river basin Toyama Prefecture after WWII. Osteomalacia, osteoporosis and renal disease

55

慢性カドミウム中毒

- **一般人口集団での経口摂取**
- **日本におけるイタイイタイ病:** 富山県神通川流域、第二次世界大戦後。骨軟化症、骨粗しょう症、腎疾患

56





© Nordberg, G

59



© Nordberg, G

60

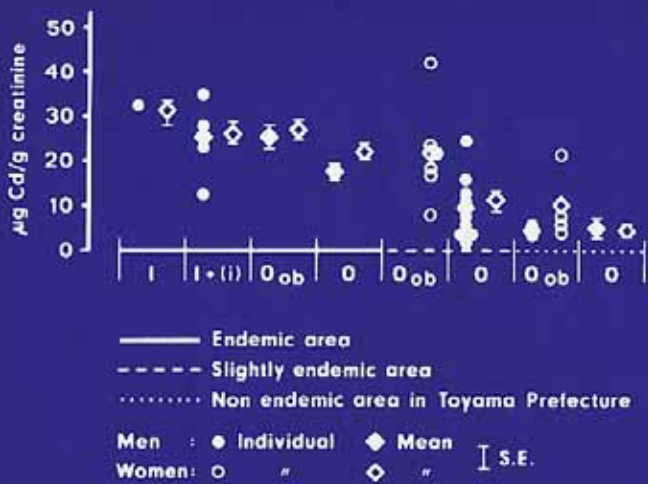


FIGURE 3. Cadmium concentration in urine of persons from different areas in Toyama Prefecture. (Modified from Ishizaki, A., *J. Jpn. Med. Soc.*, 62, 242-248, 1969b.)

Source: Japan Med Soc

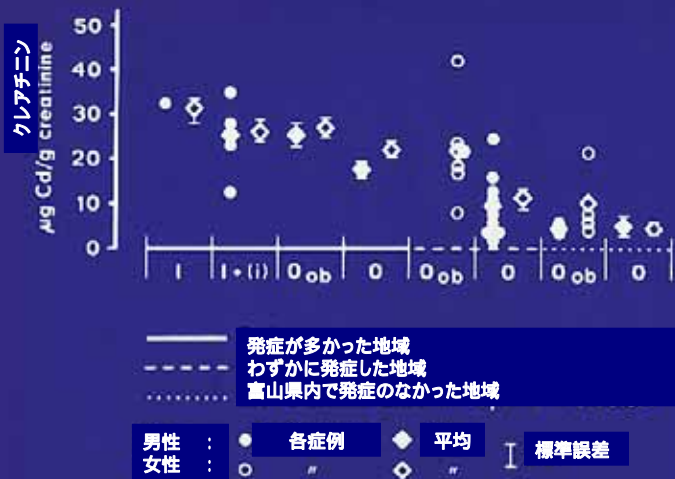


図3. 富山県内各地域住民の尿中カドミウム濃度 (Ishizaki, A., *J. Jpn. Med. Soc.*, 62, 242-248, 1969b.をもとに修正)

出典: Japan Med Soc

Total reported number of Itai-Itai disease patients and similar Cd related bone diseases in Japan

- Total No of cases of itai itai disease in Jinzu river basin: 1967-2004: 188(3)
- Cases diagnosed 1967-1970: 124(3)
- Cases dignosed 2001-2004: 5
- Cases in other areas than Jinzu river basin:17

(No) male case

No female case

日本におけるイタイイタイ病及びカドミウムによる骨疾患 報告患者数

- 神通川流域イタイイタイ病患者総数  
1967-2004: 188(3)
- 患者数 1967-1970: 124(3)
- 患者数 2001-2004: 5
- 神通川流域以外の患者数:17

(人数) 男性数

人数 女性数



## **Bone effects in Cd polluted areas in Japan**

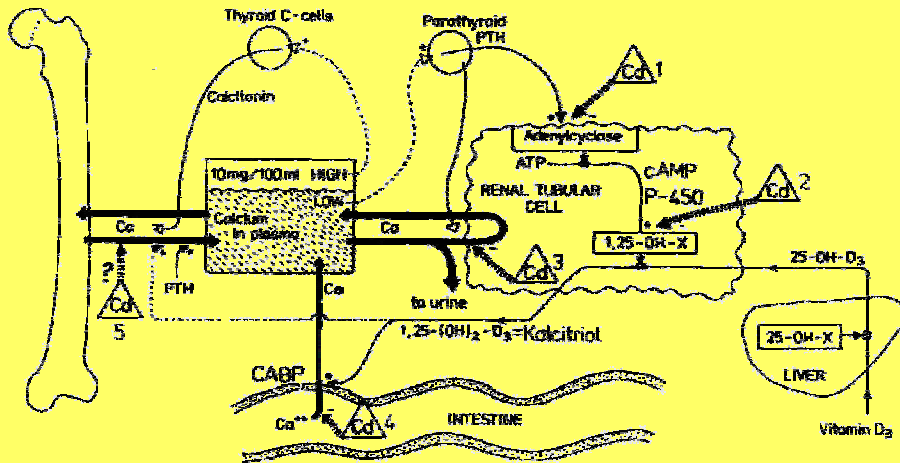
- Osteomalacia, osteoporosis and tubular proteinuria in Jinzu river basin (Itai- itai disease) Hagino etc. In 1970:ies Cd in rice: up to 1.1 mg/kg
- Osteoporosis and tubular proteinuria in Kakehashi river basin. Nogawa et al 1978, Kido et al 1989. In 1970:ies Cd in rice: up to 0.67 mg/kg

71

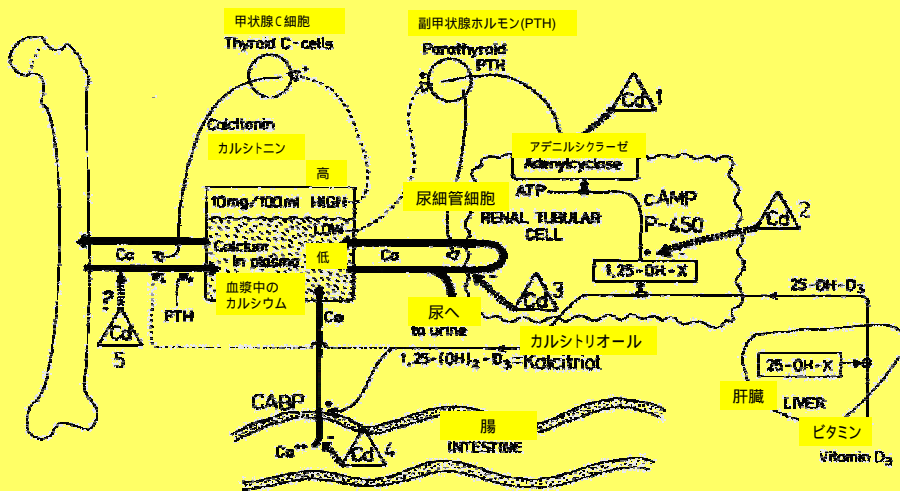
## **日本のカドミウム汚染地域での骨への影響**

- 神通川流域での骨軟化症、骨粗しょう症および尿細管性タンパク尿(イタイイタイ病)、Haginoほか。1970年代の米中のカドミウム:最大1.1 mg/kg
- 梯川流域での骨粗しょう症および尿細管性タンパク尿、Nogawa et al 1978, Kido et al 1989。1970年代の米中のカドミウム:最大0.67 mg/kg

72



Source: 1986, Handbook on the Toxicology of Metals, © Elsevier Ltd.



出典: 1986, Handbook on the Toxicology of Metals, © Elsevier Ltd.

## Dose-response estimations for Cd

- TKTD modelling based on TK model and population distribution of critical concentration in kidney cortex (PCC).  
10 percent response rate above background estimated to occur at intake via food of 200  $\mu\text{g/day}$  and 50  $\mu\text{g/m}^3$  in industrial air (WHO/IPCS 1993).

81

## カドミウムの用量反応の推定

- TKTD (トキシコキネティクス・トキシコダイナミクス)のモデリングは、TK(トキシコキネティクス)モデルと腎皮質の臨界濃度の人集団における分布に基づいた。  
食品からの摂取では200  $\mu\text{g/日}$ 、職場の気中濃度では50  $\mu\text{g/m}^3$ の場合、バックグラウンドを10パーセント超える反応率になると推定された(WHO/IPCS 1993)。

82

## Conclusions, DR

- In order to avoid risks of increased B2M values, urinary Cd below  $2.5 \mu\text{g/g crea}$  are required. Possibly even lower UCd may be needed according to recent study, particularly if sensitive biomarkers of tubular dysfunction like NAG are considered.
- These values correspond to lower oral intake via food than the JECFA (2003,2005) PTWI recommendation of  $7 \mu\text{g/kg}$  body weight intake per week i e  $1 \mu\text{g/kg}$  per day.

91

## 用量反応、結論

- B2M値の上昇を避けるためには、尿中カドミウム量が $2.5 \mu\text{g/g crea}$ であることが必要である。最近の研究によれば、NAGなどの感度の高い尿細管機能障害バイオマーカーを考慮した場合、UCd値をさらに低く抑える必要がある、といえるかもしれない。
- これらの数値は、JECFA (2003,2005)のPTWI推奨値、週当たり体重1kg当り $7 \mu\text{g}$ 、すなわち1日当り $1 \mu\text{g/kg}$ よりも、さらに低い食品経由経口摂取量に相当する。

92