

食品安全委員会 汚染物質専門調査会
2006年3月14日

カドミウムのヒトに対する有害性

東京大学大学院医学系研究科
疾患生命工学センター
遠山 千春

「カドミウムの有害性」に関する部分の報告書 (素案)

8. カドミウムによるヒトにおける有害性評価

8.1 急性影響

8.1.1 吸入曝露・8.1.2 経口曝露

8.2 慢性影響

8.2.1 腎機能障害と低分子蛋白尿

8.2.1.1 職業曝露

8.2.1.2 一般環境からの曝露

8.2.1.2.1 カドミウム土壤汚染地域住民における腎機能障害の診断

8.2.1.2.2 尿中カドミウム濃度の指標としての意義と活用

8.2.1.2.3 カドミウム土壤汚染地域の定義ならびに腎障害発症率との関連

8.2.1.3 カドミウム土壤汚染地域における腎障害の予後

8.2.1.4 カドミウムによる腎尿細管障害の検出方法と診断基準

8.2.2 カルシウム代謝および骨への影響

8.2.2.1 イタイイタイ病の骨病変

8.2.2.2 カドミウム土壤汚染地域住民における骨・カルシウム代謝

8.2.2.2.1 富山県神通川流域

8.2.2.2.2 石川県梯川流域

8.2.2.2.3 長崎県対馬厳原町

8.2.2.3 軽度カドミウム土壤汚染地域住民における骨・カルシウム代謝

8.2.2.4 一般環境からのカドミウム曝露と骨・カルシウム代謝

8.2.2.5 カドミウム曝露による骨代謝異常発生機序

8.2.3 呼吸器への影響

8.2.3.1 上気道

8.2.3.2 下気道

8.2.4 高血圧および心血管系影響

8.2.5 発ガン

8.2.5.1 職業曝露

8.2.5.2 一般住民

8.2.6 生命予後

8.2.6.1 富山県神通川流域

8.2.6.2 石川県梯川流域

8.2.6.3 長崎県および秋田県のカドミウム土壤汚染地域

有害性に関する報告書案の執筆

Working Group

青島恵子 萩野病院 副院長

城戸照彦 金沢大学医学部 教授

近藤幸尋 日本医科大学医学部 講師

遠山 千春 東京大学大学院医学系研究科 教授（座長）

中川秀昭 金沢医科大学医学部 教授

本日の講演は、WGのメンバーの見解の表明ではなく、発表者の遠山の責任で行うものです。

JECFAによるCdのリスク評価

Provisional Tolerable Weekly Intake: 暫定的耐容一週間摂取量

- ・1972 PTWI: 400 ~ 500 μg / 人
WHO Food Additives Series , No . 4
- ・1988 PTWI: 7 μg / kg体重
WHO Food Additives Series, No.24
- ・1993 変更するに十分なデータ無しと判断
WHO EHC 134: Cadmium (1992)
- ・2000 PTWI: 7 μg / kg体重
WHO Food Additives Series, No.46 (2000)
Technical Report Series, No.901 (2001)
- ・2003 PTWI: 7 μg / kg体重 (第61回JECFA)
WHO Food Additives Series, No.52 (2004)
- ・2005 PTWI: 7 μg / kg体重 (第65回JECFA)

今、改めて、何が問題か？

安全基準値：暫定耐容1週間摂取量 (PTWI) $7 \mu\text{g}/\text{kg}$
体重

————— > この基準値以下であれば、腎機能障害、平均余命の短縮、骨障害(骨粗鬆症)は生じないか？

CCFACによる食品(特に、コメ)のカドミウム濃度基準
の妥当性の検討

—— > JECFAへの諮問(2003年6月)

カドミウムのリスク評価に関する これまでの歴史的経緯

1) 職業曝露

1940年代以降 ヨーロッパ(特に、スウェーデン)を中心
に展開 ; 経気道曝露

2) 一般集団の曝露

1950年代以降: イタイイタイ病の症例報告

1960年代以降: コメおよび土壌中のCd濃度測定

Cd土壌汚染地域住民を対象とした疫学調査

3) 実験的研究

1950年代以降

カドミウム環境汚染地域住民健康調査方式

(環境保健レポート、1989)

	第1次検診A	第1次検診B	第2次検診	第3次検診
対象者	50歳以上の住民	第1次検診Aで尿蛋白10mg/100ml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) β₂ミクログロブリン陽性(1.0mg/100ml以上) (2) RBP陽性(0.4mg/100ml以上) (3) リゾチーム陽性(0.2mg/100ml以上) (4) 総アミノ酸20mM以上 (5) カドミウム30μg/l以上	第2次検診で尿細管リン再吸収率(% TRP)が80%以下のもの
試料	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	(1) 時間尿 (2) 血液	(1) 早朝尿、時間尿、全尿 (2) 血液
検査項目	1. 問診 2. 尿検査 (1) 蛋白定量 (2) 糖定性 3. 血圧測定	1. 尿中低分子蛋白定性 (1) β ₂ -ミクログロブリン (2) レチノール結合蛋白(RBP)又はリゾチーム 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 (1) クレアチニン定量 (2) 無機リン定量 3. 血液検査 (1) クレアチニン定量 (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)低分子蛋白定量 (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)尿素窒素定量 (7)糖負荷試験 (8)血液ガス分析(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

WHO Environmental Health Criteria 134, Cadmium (1992)

1984年1月のワーキング・グループ、1989年11月のWHOタスクグループ
会議を経て刊行

腎(尿細管)が主な障害部位(疫学調査、実験研究に共通)

吸入曝露：呼吸器の障害、長期曝露(発がん)

骨障害：曝露条件、生体側の条件によって骨障害が生ずる
可能性あり(疫学調査、実験的研究)

国際的共通課題

腎障害の用量相関に基づく耐容量の設定

国内における研究課題

骨障害の機序と対策

尿細管障害の判断規準 (低分子タンパク尿)

腎(尿細管)が主な障害部位(疫学調査、実験研究に共通)

一般環境の疫学データ

イタイイタイ病及びCd土壤汚染地域:

能川らのデータがWHO (EHC 1992)でも採用

低分子尿の解析データ

50年間に2,000 mg Cd以上の摂取により、

尿細管障害(男女共に)

神通川及び梯川流域のCd汚染地域における調査

――> コメのCd許容レベル: $0.05-0.2 \mu\text{g/g}$

N.B. 現行の基準 $0.4 \mu\text{g/g}$

JECFA (1989と1993) における PTWI算定の根拠 (1)

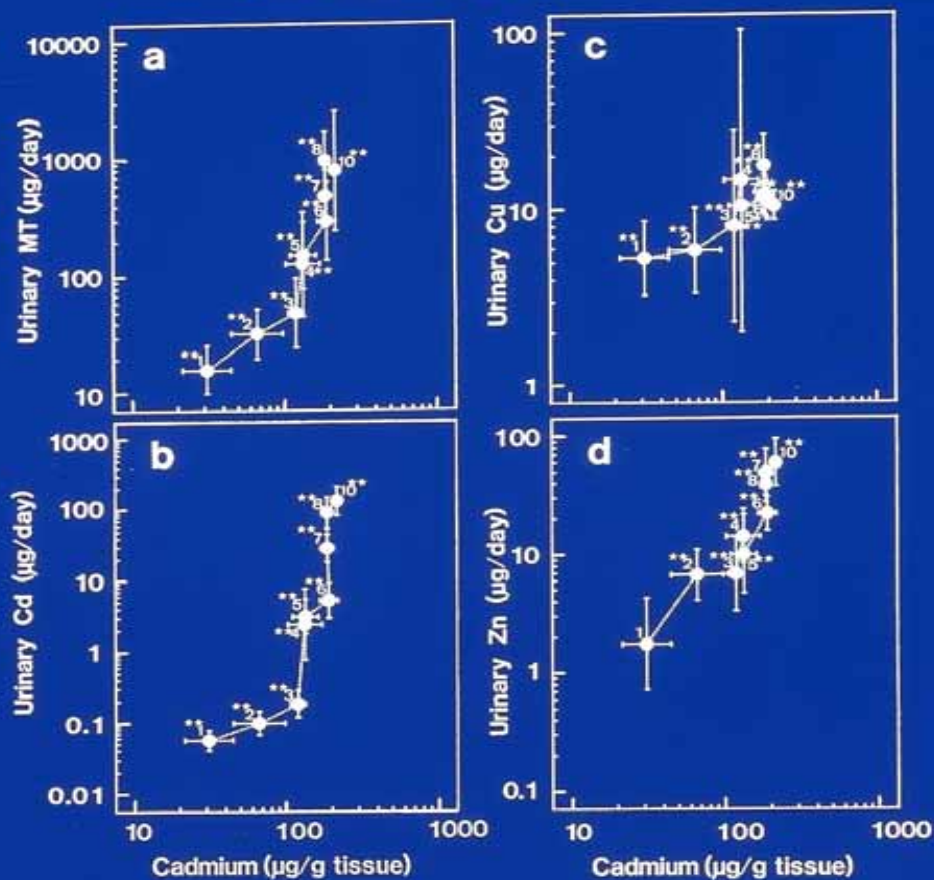
臨界濃度(Critical Concentration)の概念を採用

臓器のいずれかの細胞の機能に可逆的あるいは不可逆的な有害影響が生じる際の当該臓器中の該当する有害物質の濃度 (by Scientific Committee on the Toxicological Metals, ICOH, 1974)

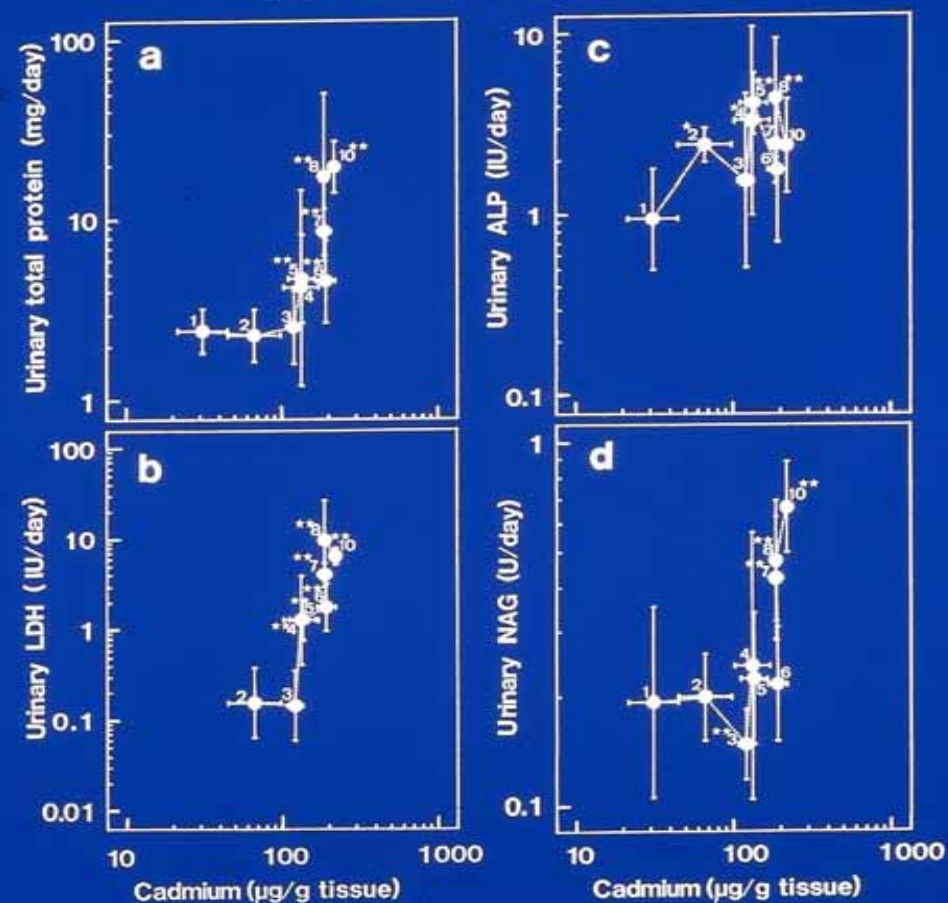
N.B. **臨界影響** (critical effects); **標的臓器** (target organ)

ラットにおけるCdによる尿細管障害の臨界濃度

The Relationships Between Renal Cadmium and Urinary Parameters



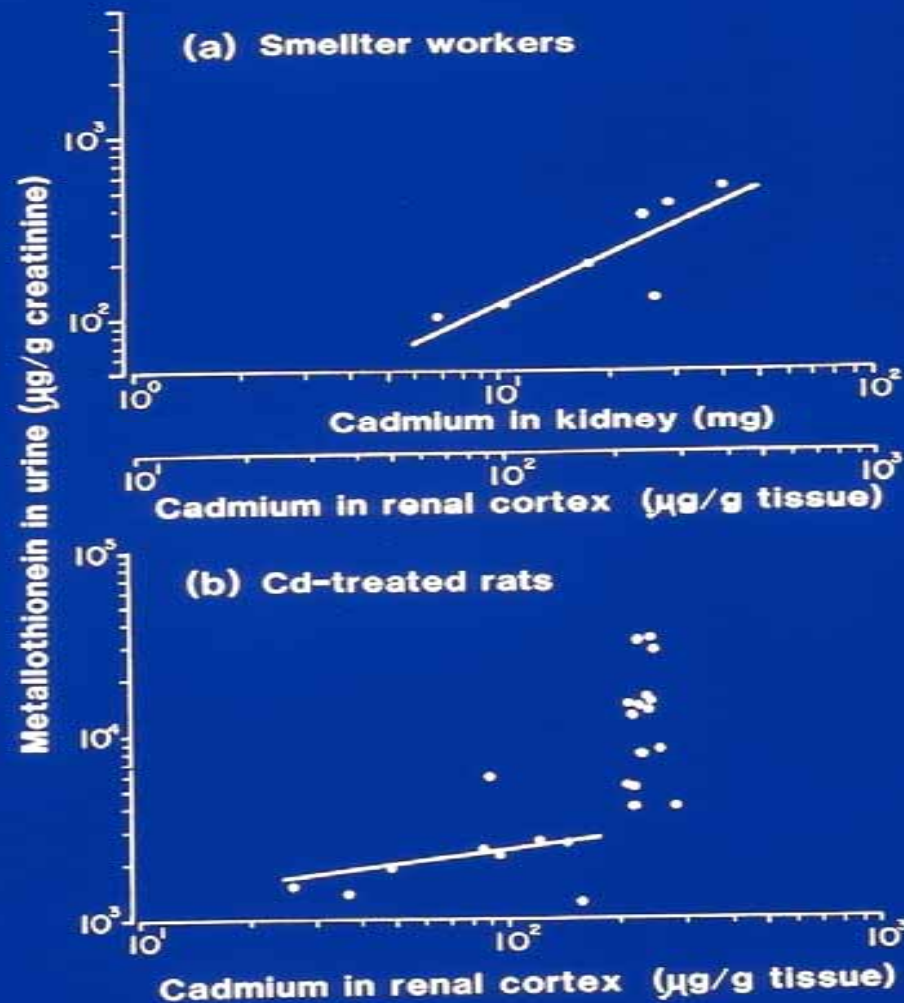
The Relationships Between Renal Cadmium and Urinary Parameters



Tohyama et al., J. Toxicol. Environ. Health, 22: 255-259 (1987)

ヒトとラットにおける 臨界濃度の違い

The Relationship of Urinary Metallothionein with Renal Cadmium in Cd-exposed Smelter Workers and Rats



ヒト: Cd精錬工場労働者を対象とした放射化分析による腎臓中Cd濃度の推定

Tohyama C, et al., Nephrotoxicity: Extrapolation from in vitro to in vivo and from animals to man. Plenum Press, New York, 43-49, 1989.

第55回 JECFA (2000) における結論と今後の課題

カドミウムリスク評価を実施。データが十分でないと結論。
以下の疫学調査の実施を勧告。PTWIは据え置き。

- (1) 食事からのカドミウム等の摂取量と尿中排泄量に関する研究(対象として一般集団及び鉄欠乏、腎障害、糖尿病等のハイリスクグループ)
- (2) 特定の集団のサブグループにおける消費食品の個別記録を集める食事調査
- (3) カドミウム等の生物学的利用性 (Bioavailability) に影響を与える特定の食品または要素(年齢、健康状況、栄養状況等)の研究

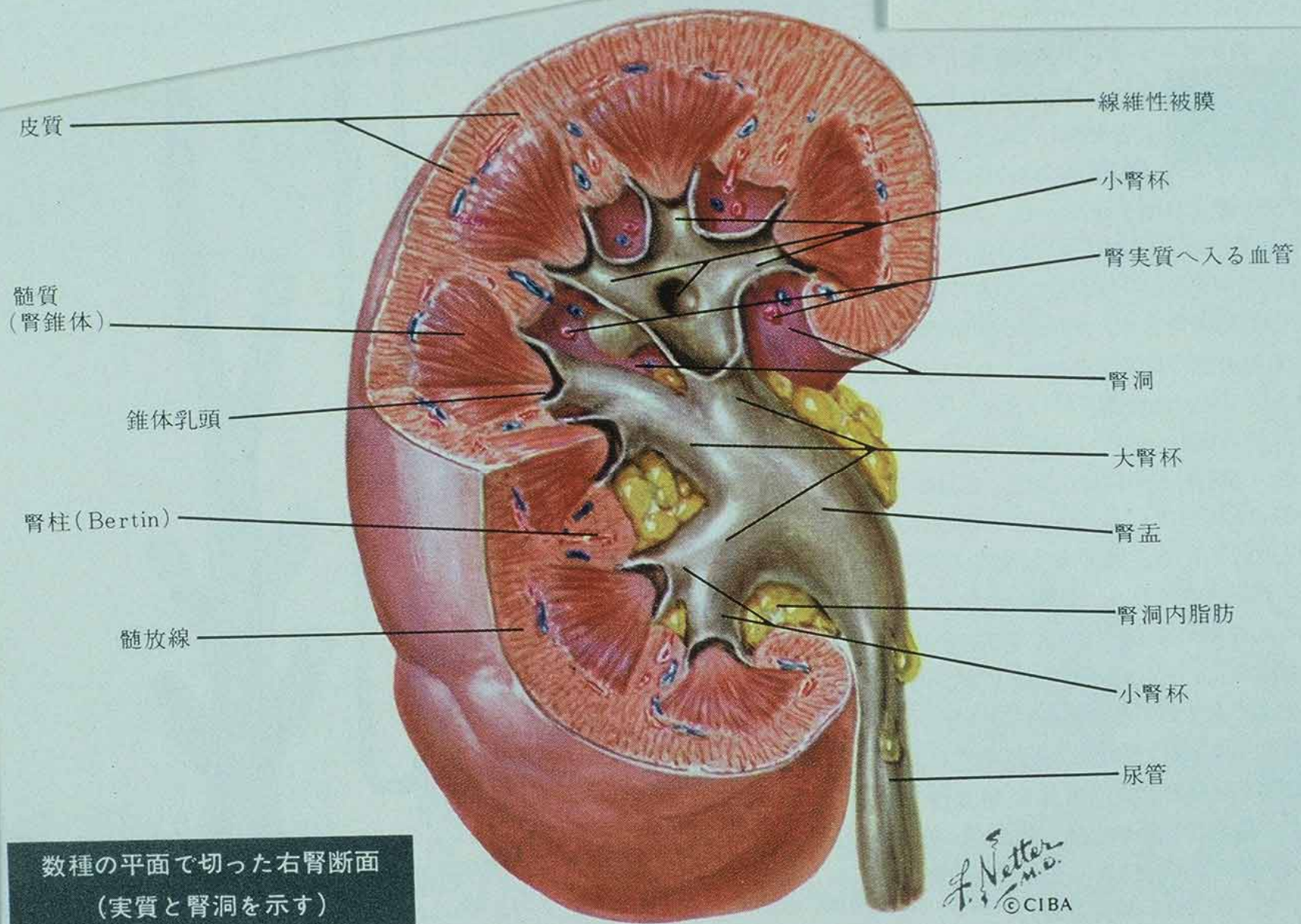
(続く)

第55回 JECFA (2000) における結論と今後の課題

- (4) カドミウム曝露のバイオマーカーと腎尿細管障害指標との量的関係
- (5) 特定のバイオマーカーで定義される腎尿細管障害と、臨床的疾患、死亡率との関係
- (6) カルシウムの代謝と骨粗鬆症へのカドミウム等の影響
- (7) 生涯にわたるカドミウム等の曝露の骨粗鬆症の進行に対する役割

第 61回JECFA(2003)におけるCdリスク評価 における議論のポイント

- * Cd土壌汚染地域ではなく、非汚染地域において、腎機能障害やその他の影響(生命予後や骨代謝)がおきているか？
- * 低分子タンパク尿の正常値をどのように考えるか？
 - 正常値と異常値: β 2-microglobulin
 - クレアチニン補正
 - 老齡化
- * 吸収率
 - N.B. 5% 高ければ、安全基準は低くする必要あり



ネフロン構造

腎臓機能の基本単位

構成組織

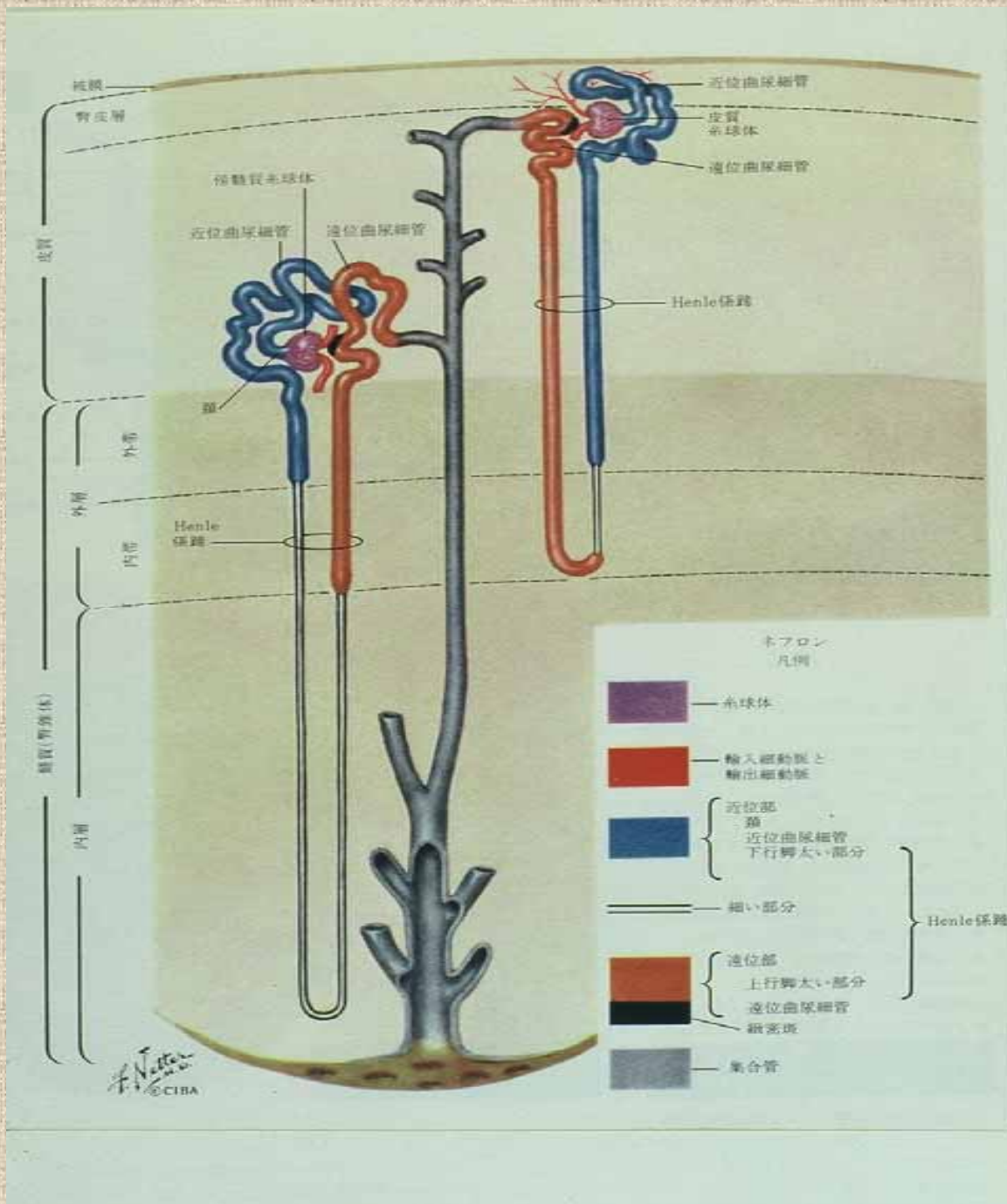
糸球体

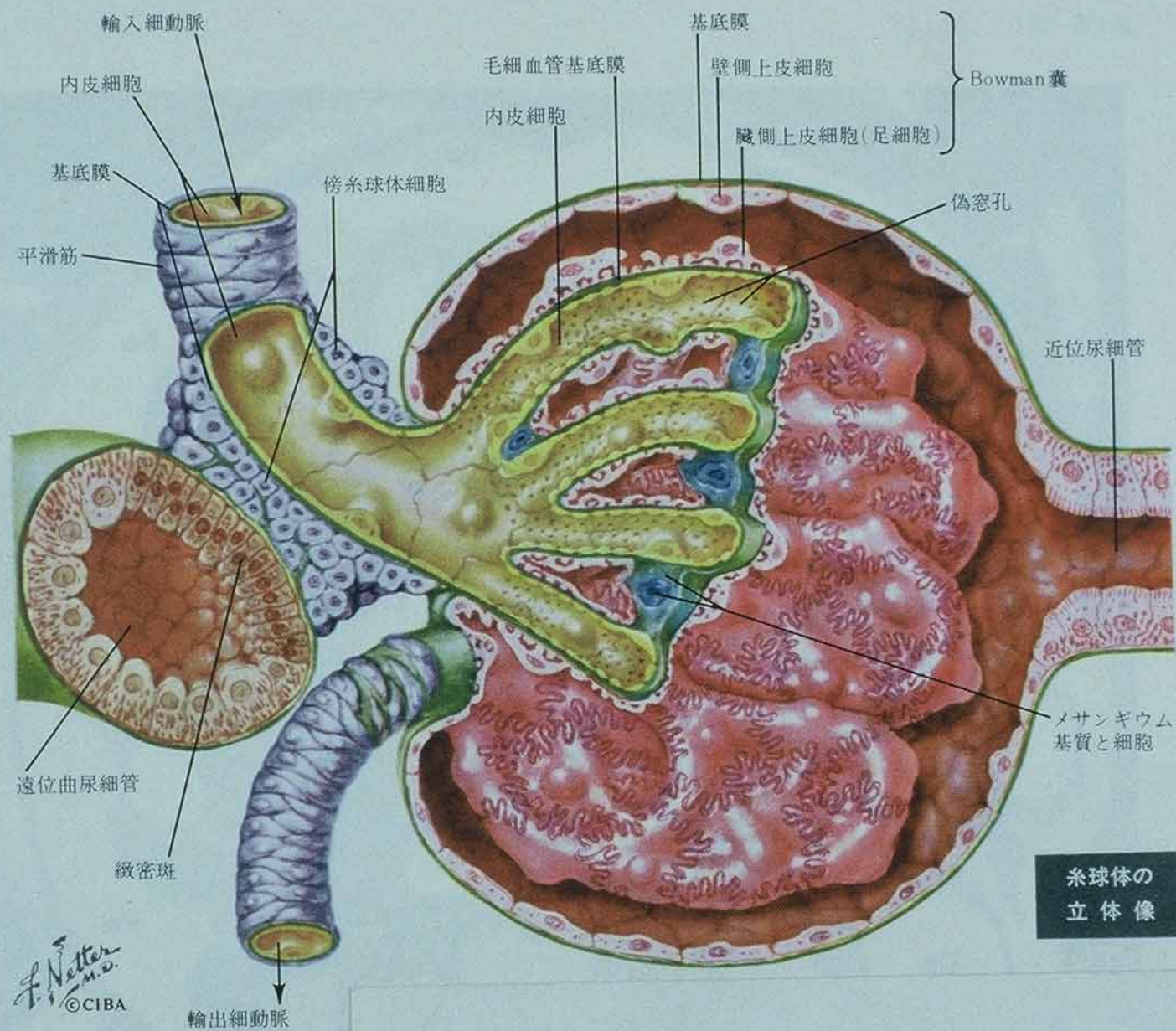
尿細管

近位

遠位

集合管





タンパク尿の特徴

■ 尿細管性タンパク尿

低分子タンパク質 (分子量 ~ 30,000ドルトン)

排泄量: ~ 数百 mg/日

重金属中毒など

■ 糸球体性タンパク尿

高分子タンパク質

(アルブミンなど; 分子量60,000以上)

排泄量: ~ 数十 g/日

ネフローゼ腎炎など

Cd中毒における腎臓近位尿細管再吸収障害の特徴

- 低分子タンパク尿: β 2-microglobulin *etc*
- 糖尿
- 全般性アミノ酸尿
- 無機リン酸再吸収量の低下
- 尿酸クリアランスの上昇

低分子タンパク尿の診断基準をめぐる問題点

* 正常値と異常値 （特に、尿中 $\beta 2$ -microglobulin）

300 - 1,000 $\mu\text{g/g cr}$ の選び方により、安全基準が大幅に変わる！

仮定：血液中 $\beta 2$ -MG濃度 2.0 mg/L，成人男子の原尿を

180 L/24 hrとすると、原尿中 $\beta 2$ -MG は、360 mg/24 hr。

再吸収率 99.9%ならば 尿中 $\beta 2$ -MG量は、尿 360 $\mu\text{g/24 hr}$
99.99% 36 $\mu\text{g/24 hr}$

* クレアチニン補正

筋肉量に依存： 人種、男女、年齢による体格

* 老齡化

腎機能の低下、疫学データの重回帰分析等による補正

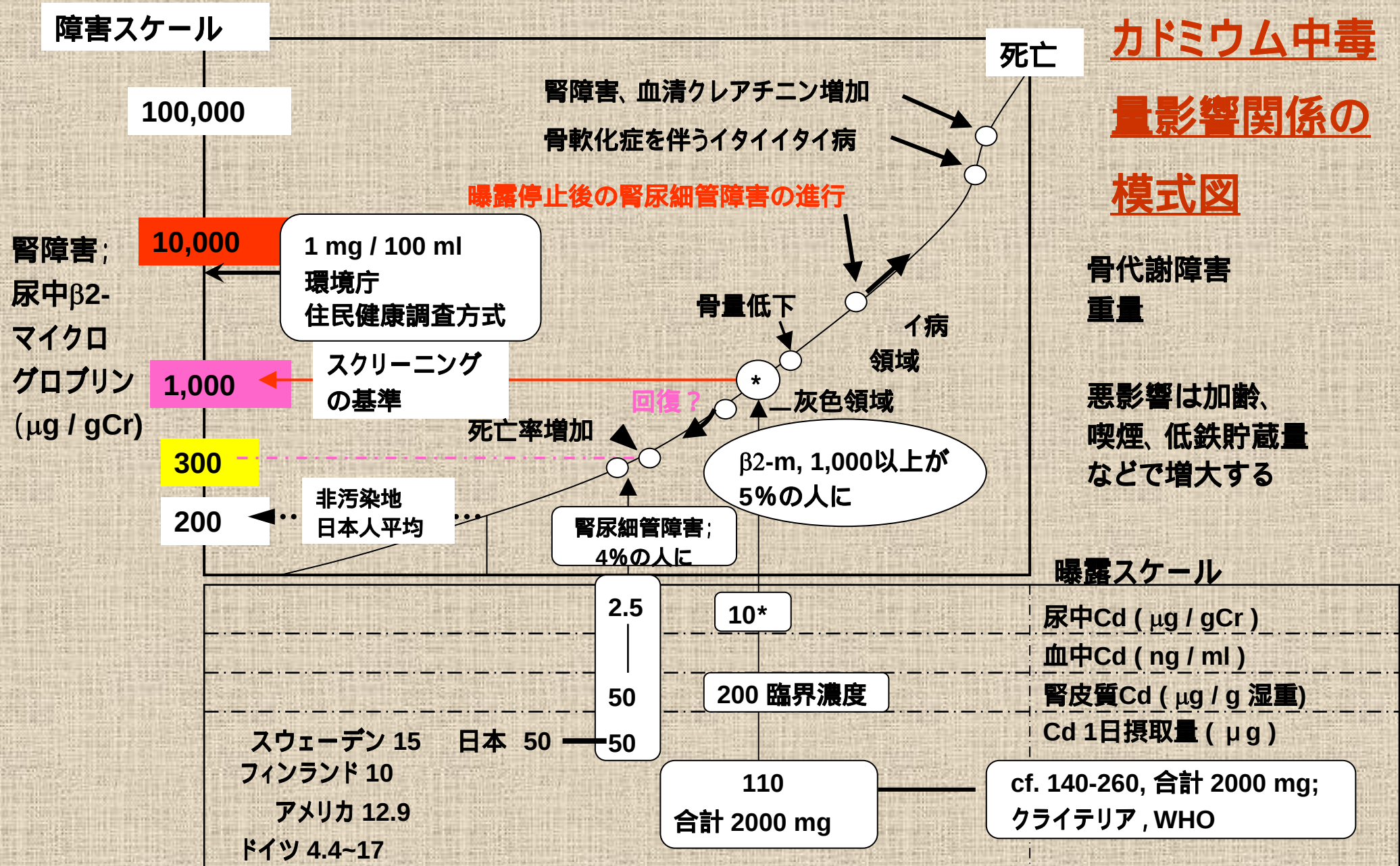
第 61回JECFAにおけるCdリスク評価 における結論

PTWI: $7 \mu\text{g} / \text{kg}$ 体重 を変更せずに維持

*主な理由：

Cd非汚染地域において、現在の Cd の体内曝露量（尿中排泄量 $2.5 \mu\text{g Cd} / \text{g cr}$ 程度）において、腎機能障害、生命予後の短縮ならびに骨代謝への影響の観点から、基準を見直す必要性あるとの、積極的な証拠が不十分

カドミウム中毒 量影響関係の 模式図



* 10 $\mu\text{g} / \text{日}$ (Buchet et al. 1990)

(加須屋ら)

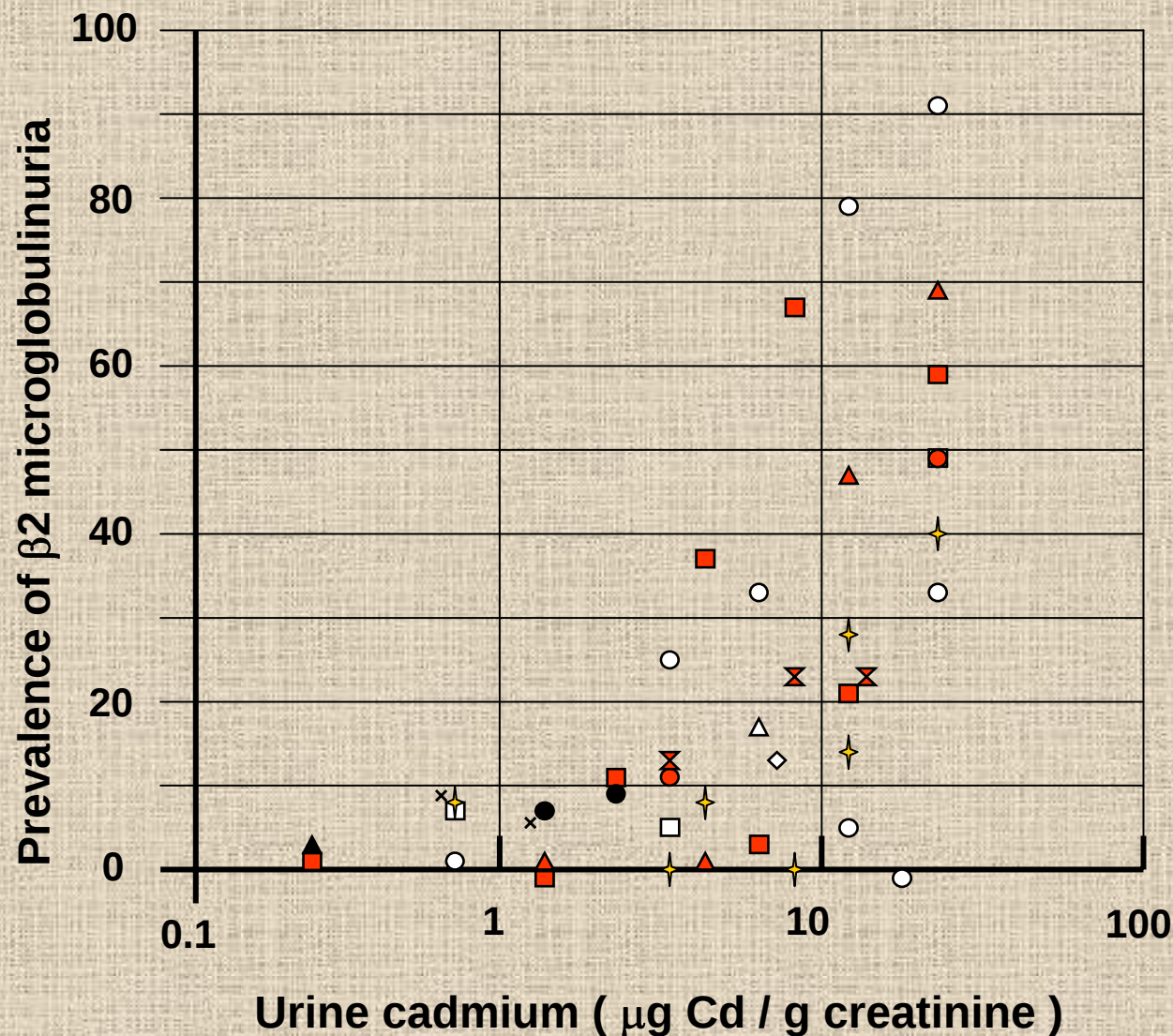
腎皮質中濃度と尿 中濃度の有病率の 関係

(Jarup et al., 1998)

Table 4. Prevalence of tubular effects in the general population in relation to concentration of cadmium in the renal cortex and urine, on the basis of all data published up to mid-1997

Cadmium in renal cortex (mg/kg)	Cadmium in urine (μg/g)	Prevalence of effect (%)
< 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

尿中Cdレベルと β_2 -MG尿症有病率との関係のメタ分析



下記の論文に記載の集団のデータを解析した

Bernard et al., (1990)

Buchet et al., (1980; 1990)

Chia et al., (1992)

Elinder et al., (1985)

Jarup et al., (1995)

Nogawa et al., (1979)

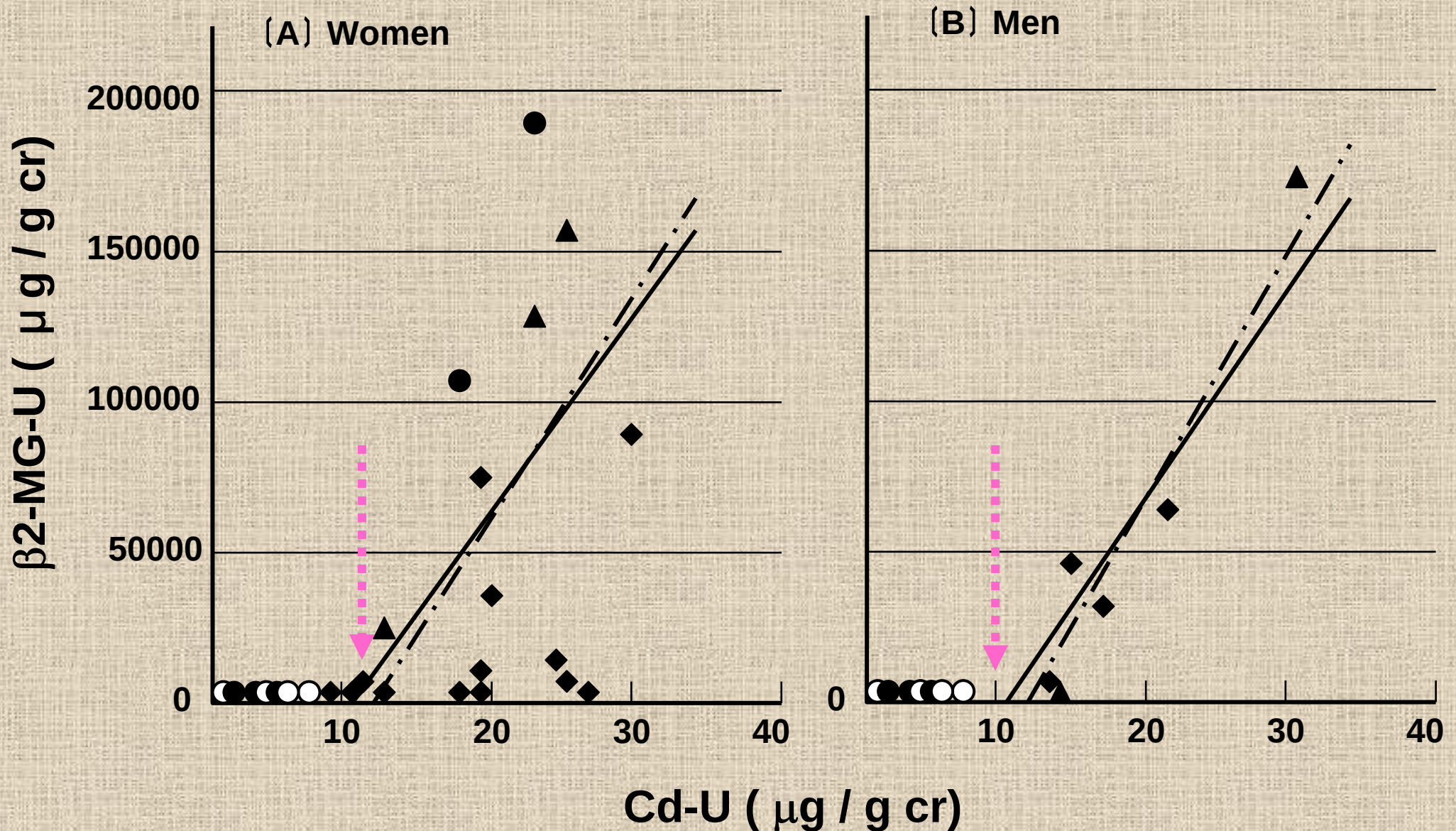
Nordberg et al., (1977)

Jarup et al., Scan J. Work
Environ. Health (1998)

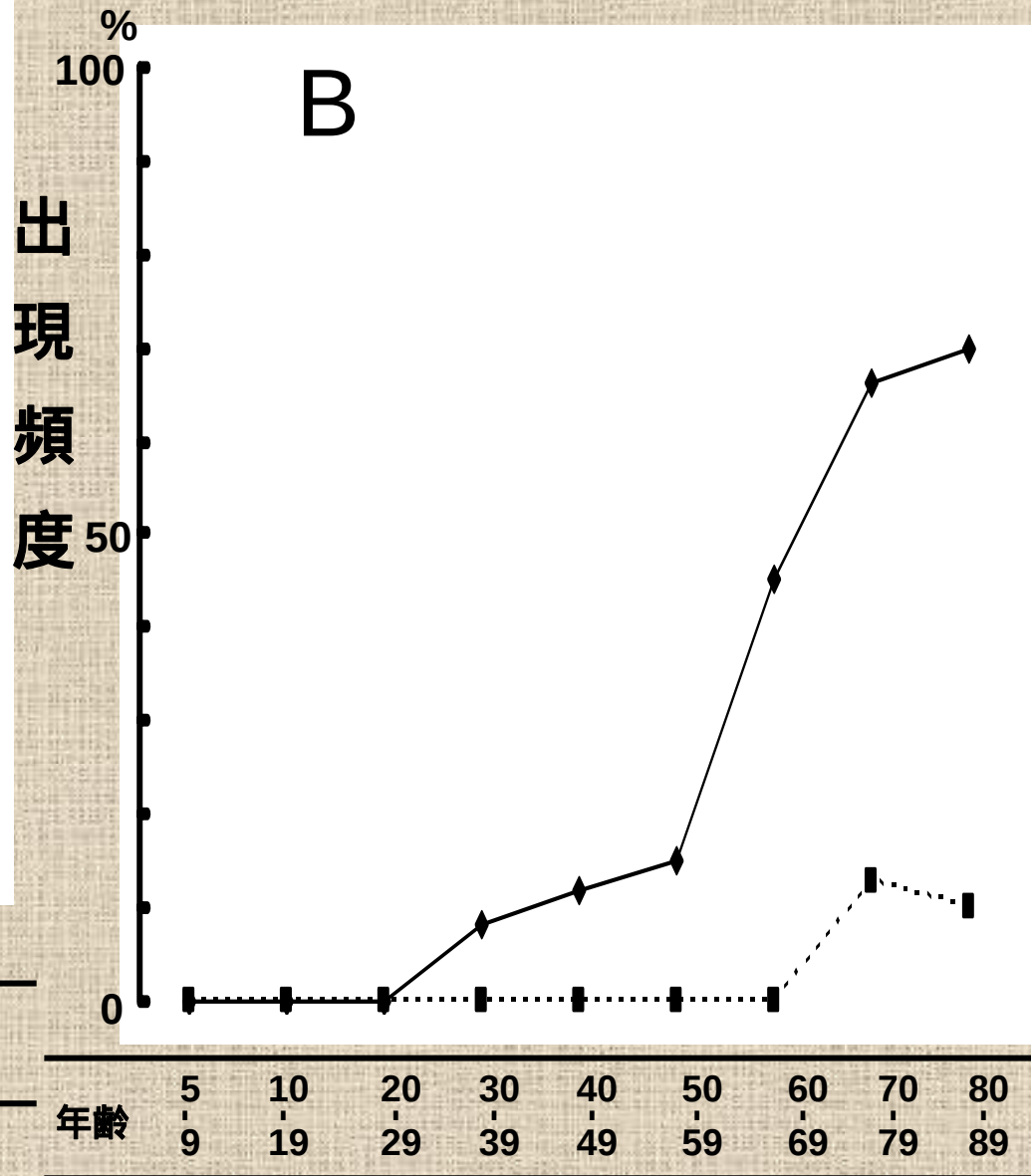
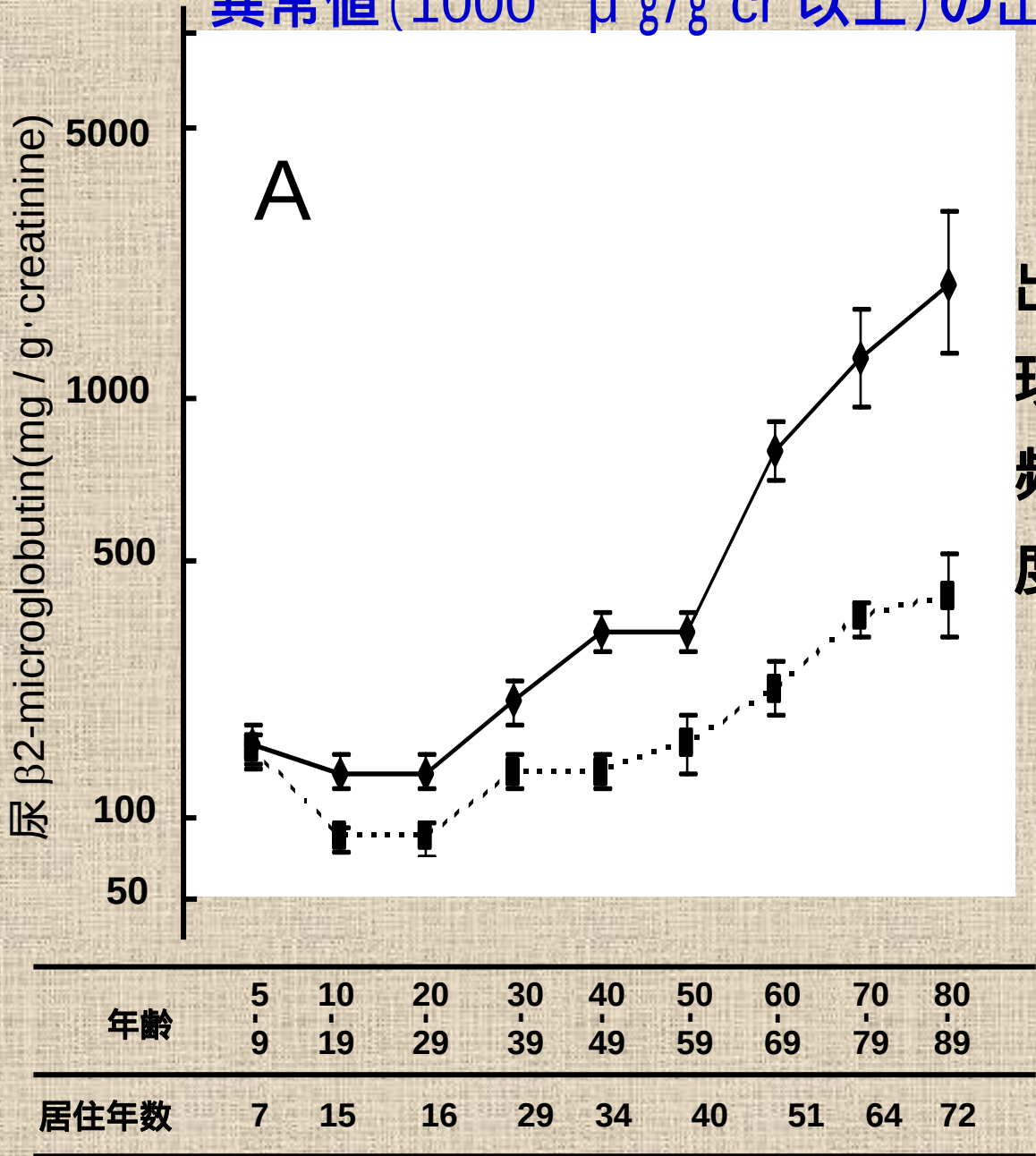
Cdの曝露量と尿細管障害の閾値について

$\beta 2$ -MG排泄量と尿中Cdとの関係 (Ikeda et al., Toxicol. Lett., 137: 135-141, 2003)

日本の12編の疫学論文データの解析



秋田県小坂町 細越地域住民の尿中 β 2-ミクログロブリン排泄レベル(A)と異常値(1000 μ g/g cr 以上)の出現頻度 (B) (斎藤ら、1977)



Cdの過剰汚染が無い地域における疫学調査 (1)

(1) Oscar Study (Jarup et al., Occup. Environ. Med., 57: 668-672, 2000)

スウェーデン、バッテリー工場従業員242人と周辺住民206人を含む男女1021人

重回帰分析: 尿中Cd_{cr} vs. 尿中 α 1MG_{cr}が有意

ロジスティック分析: 1 μ gCd/g_{cr}上昇で10% 尿細管性タンパク尿症が上昇

(2) 日本の非汚染地域4県 (Suwazono et al., Env. Res. Sec. A., 84: 44-55, 2000; Oo YK, et al., Arch Env. Health, 55: 98-103, 2000)

男1105人、女1648人、年齢50-99歳。職業曝露無し、喫煙歴不明の者を除外。

体内Cd曝露量の指標: 尿中Cdと血液中Cd

尿細管障害指標: 総タンパク、 β_2 MG, NAG

重回帰分析: 尿中Cd、血液中Cd、年齢 vs. 総タンパク、 β_2 MG、NAG が有意 (一部の事例を除く)

尿細管異常のカットオフ値: β_2 MG、男 507 μ g/g_{cr}; 女 400 μ g/g_{cr}

ロジスティック分析: 尿Cd、血液Cd vs. 総タンパク、 β_2 MG、NAG が有意 (一部の事例を除く)

Cdの過剰汚染が無い地域における疫学調査(2)

(3) 10,000人規模の研究 (Ezaki T ら, Int Arch Occup Environ Health. 2003;76:186-96)

女、 全年齢群 (35 - 66歳)、 41 - 50歳群、 51 - 60歳群 10県、

曝露指標: 尿中Cd (GM, 3.2 $\mu\text{g/g cr}$; 最大値 20.9 $\mu\text{g/g cr}$)

影響指標: α_1 -MG cr と β_2 -MG cr

ロジスティック解析: 全年齢群では、尿中Cdと α_1 MG、あるいは β_2 MGとは、有意;
しかし、各年齢群では、有意差なし

尿細管異常値 (β_2 MG) のカットオフ値:

* 400 $\mu\text{g/g cr}$ の場合

尿中Cd により2群に分けると、尿中Cdが高いグループが、異常率が有意に高い。

* 1,000 $\mu\text{g/g cr}$ の場合。

尿中Cdにより2群に分けても、2群の間に異常値発生率に差は見えない。

Cd 曝露と生命予後との関係(1)

(1) Cd 土壤汚染地域の集団全体を対象とした標準化死亡率 (SMR)

比較対象の標準集団を日本全体、あるいは非汚染地域集団に設定した場合に、SMRは延長(重松ら、環境保健レポート,1980)

(2) Cd土壤汚染地域の腎尿細管障害を有する人を対象としたSMR

* 石川県梯川流域 (Nakagawa et al., Arch Env. Health, 1993; Nishijo et al., Env. Res., 1994)

β 2-MG 1000 μ g/gCre以上: 日本全体の死亡率と比較したSMRは男性129.5 (95%CI: 104.0-155.0)、女性で146.0 (95%CI: 121.5-170.6)。

β 2-MG 1000 μ g/gCre以下: SMRは男性78.0 (95%CI: 67.1-88.9)、女性77.2 (95%CI: 64.5-89.9)

* 長崎県対馬 (Int. J. Occup. Med. Env. Health, 2003)

対馬の全住民死亡率との比較

β 2-MG 1000 μ g/gCre以上: 男性147 (95%CI: 76-256); 女性135 (95%CI: 94-188)

β 2-MG 1000 μ g/gCre未満: 男性67 (95%CI: 46-94)、女性65 (95%CI: 39-103)

問題点

(1) Cd曝露によって逆に生命予後が良くなる可能性、(2) SMRの基準とすべき集団の選択の問題、(3) 対照地区の選択の問題

Cd 曝露と生命予後との関係(2)

(1) CadmiBel study (ベルギー; Buchet et al., Lancet 1990)

Cd汚染地区とその対照として都市部と農村部の計4地区における断面調査。対象者は、20歳以上の男女で、8年以上居住。1,699名。尿中Cd排泄量、5つの腎障害の指標(β 2-MG、レチノール結合タンパク質、N-アセチル β -D-グルコサミニダーゼ、アミノ酸、及びカルシウム)。交絡要因として、喫煙習慣と職業的曝露。

健康者の β 2-MG分布の95%タイル値283 μ g/24h (正常上限とみなす)

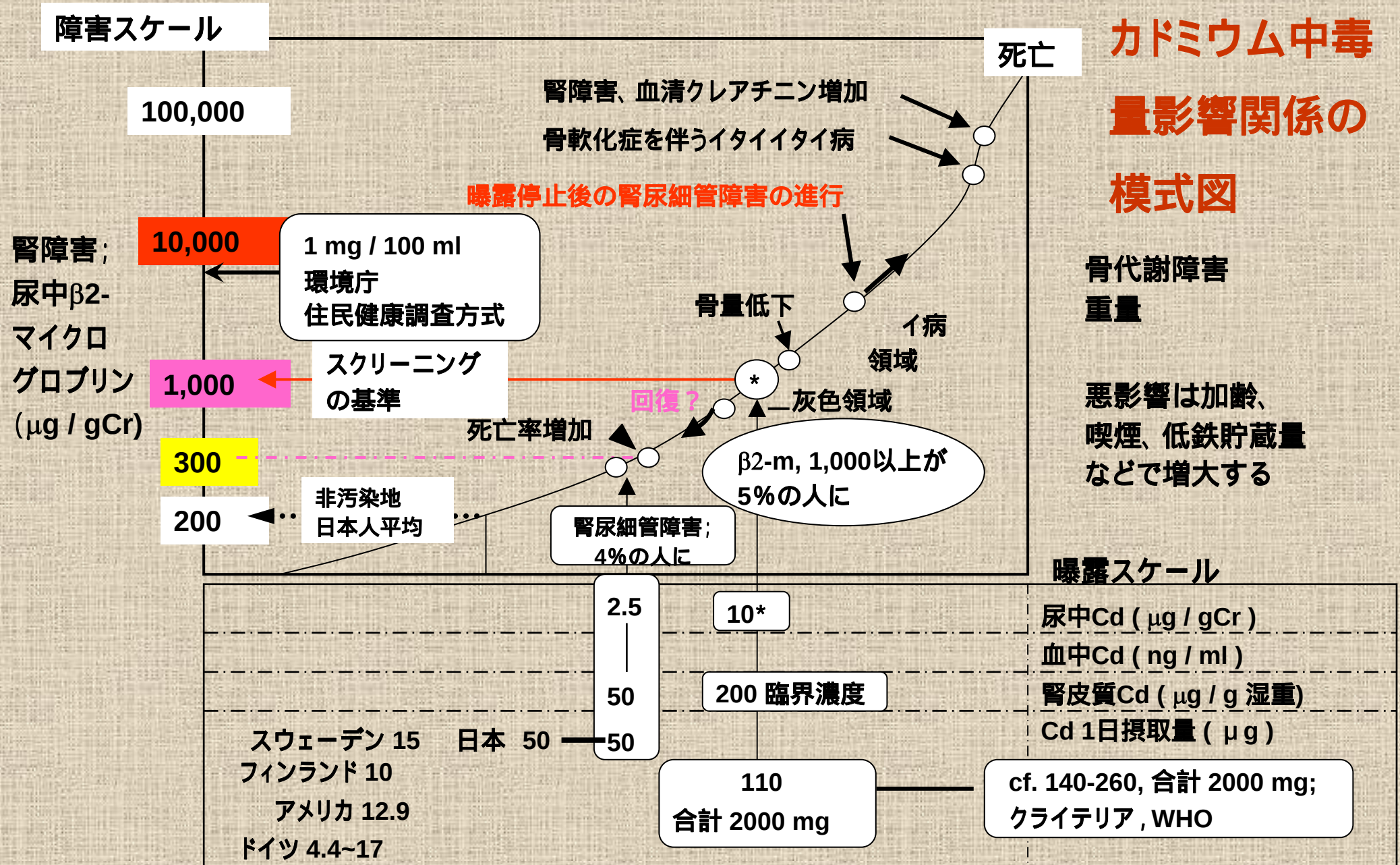
β 2-MG異常の有無と尿中Cd排泄量との関連についてロジスティック回帰分析。上限値を超える者の割合が10%となる尿中Cd排泄量は、3.05 μ g/24h。他の指標についても検討を行い、それぞれの指標で10%の人に異常が見られるCd排泄量は、2-4 μ g/24hの範囲内であった。

(2) 石川県梯川流域Cd汚染地域 (城戸ら、日衛誌,1995)

1981-1983年に50歳以上の男女3,465名。Cd汚染地域では β 2-MG、1000 μ g/gCre以上の出現率が男性14.3%、女性18.7%。対照地区(男性:6%、女性:5%)。

対照群における β 2-MG分布の97.5%タイル値(男性:927 μ g/l、女性:503 μ g/l)。Cd濃度と腎障害の有無をプロビットモデルで解析。プロビット回帰式に対照群における β 2-MG異常者割合を入れて、尿中Cd値を求めたところ、尿中Cd値は、約4 μ g/gCre。

カドミウム中毒 量影響関係の 模式図



* 10 $\mu\text{g} / \text{日}$ (Buchet et al. 1990)

(加須屋ら)

今後の化学物質のヒトの健康リスク評価の課題

健康被害を未然に防ぐためには、非顕性(境界域)状態があることを認め、それを把握し、長期に観察をすることが大事

- * イタイイタイ病の診断基準(尿中 β 2-MG排泄量 $10,000 \mu\text{g/gCre}$ 以上)
- * Cd汚染地域住民に見られる尿細管機能低下群(尿中 β 2-MG排泄量 $1,000 \mu\text{g/gCre}$ 以上)
- * 「非汚染地域における尿再会機能低下予備軍($300 \mu\text{g/gCre}$ --- $1000 \mu\text{g/gCre}$)

様々な指標をもとに、疫学的・臨床的に総合的に判断するリスク評価の仕組みをつくること

Cdの健康影響

- * β 2-MGのみでなく、他の影響指標の併用
- * 正常と異常の境界値(カットオフ値)と非顕性(境界域)の判断