

カドミウムの毒性評価に当たっての 検討事項について

平成15年6月

薬事・食品衛生審議会食品分科会毒性部会

カドミウムの毒性評価に当たっての検討事項について

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性部会

原案作成

厚生労働科学研究費補助金「食品中に残留する
カドミウムの健康影響評価について」研究班

主任研究者 櫻井治彦

分担研究者 池田正之

香山不二雄

大前和幸

平成14年7月10日、厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ諮問された「米に係るカドミウムに関する規格基準の改正の可否について」、昨年度は食品規格・毒性合同部会において1回、本年度は毒性部会において2回検討を行った。部会は、厚生労働科学研究費補助金「食品中に残留するカドミウムの健康影響評価について」研究班の主任研究者及び分担研究者、カドミウムに関する疫学・毒性学の専門家、更には臨床医学の専門家を参考人として招き精力的に議論を行ってきたところである。

本年7月に食品安全委員会が発足することから、本件を含めリスク評価については、薬事・食品衛生審議会ではなく食品安全委員会において検討が行われることになる。

このため、本部会においては、最終的な結論を得たものではないが、カドミウムの毒性評価に当たっての検討事項について、これまでの議論を取りまとめた。

1 カドミウムの低用量暴露影響に関する全般的事項

1-1 カドミウムとは

カドミウムは地球上に遍在する元素であり、鉱物中や土壌中等に存在する重金属である。カドミウムは、銀、銅、亜鉛等の金属とともに存在することから、我が国においても一千年以上前からの鉱山開発等により、地中から掘り出されてきており、火山活動等の影響もあり、土壌において比較的高いレベルにある。

1-2 体内蓄積及びその影響

カドミウムは、出生時にはほとんど体内に蓄積されていないが、加齢に伴い徐々に体内に蓄積される。多くの臓器に蓄積するが、特に肝臓と腎臓に蓄積が顕著であり、体内蓄積の 50～70%がこれら 2つの臓器に認められる。腎臓への蓄積は濃度としては最大であり、一定度の蓄積を超えると腎機能への影響が現れる。カドミウムは生体に摂取されると排泄速度が遅く、生物学的半減期が極めて長いという特性を持ち、ヒトの生物学的半減期は 10 年程度或いはそれ以上と推定されている。従ってカドミウムへの低濃度長期暴露を受けていると、数十年後に腎臓でのカドミウム濃度が有害レベルに達し腎機能障害を起こす場合がある。更に最近では同程度の曝露レベルのカドミウムが骨粗鬆症の発症要因として関連しているとの報告もある。

1-3 暴露及び生物学的利用

カドミウムの暴露は、食品、水、喫煙、労働環境等を通じて起こる。食品のカドミウムは、土壌、水質等に存在するカドミウムが移行したものである。カドミウムを含有する食品は多岐にわたり、更には生物学的利用も異なり、鉄、亜鉛欠乏状態において腸管からの吸収は増加するといったことが報告されており、カドミウム暴露を見積もることは必ずしも容易でない。

1-4 週間耐容摂取量

わが国は、火山による影響や歴史的な鉱山開発等によって土壌中のカドミウムレベルが比較的高く、農産物中のカドミウム濃度が比較的に高くなる地域が散見される。したがって科学的なデータに基づいて耐容摂取量を設定すること、及び農産物中に含まれるカドミウムの安全な水準を明らかにすることが必要となっている。しかし、長期の曝露後に成立するこの種の影響を未然に防止するための耐容摂取量を明らかにすることは容易ではない。

2 吸収、分布、排泄

2-1 吸収（消化管からの吸収に限定）

表1は、食品由来Cdの吸収率に関する過去の研究および今般大前班・香山班が実施した研究を一覧表にしたものである。消化管吸収率は、論文によって吸収率の定義が異なることを勘案して評価する必要がある。

2-1-1 体内残存率を評価した研究

Flanagan et al. (1978)、McLellan et al. (1978)、Newton et al. (1984)は、 $^{115m}\text{CdCl}_2$ 摂取2~4週間後に、体内 ^{115m}Cd をシンチレーションカウンタで測定し、体内残存率2.6~7.5%と評価している。これらの研究では、全身スキンの前に排泄された胆汁・糞便中や尿中の ^{115m}Cd を含んでいないので、真の吸収率を低く見積もっていると考えられる。

2-1-2 摂取量と糞便中排泄量のバランスを評価した研究（摂取・排泄バランス）

Suzuki and Lu (1976)は、30日間のCd摂取量平均値が $41.18\mu\text{g/day}$ と $46.92\mu\text{g/day}$ のときのCd摂取・排泄バランスは、25.4%、23.4%であった。Bunker (1984)らは、老人に5日間 $8.6\mu\text{g/day}$ のCdを摂取させたときの、Cd摂取・排泄バランスの平均値は、-15%（範囲：-188~32%）であったと結論づけている。Berglund et al. (1994)、Vahter et al. (1996)は、4日間 $5.7\sim 38\mu\text{g/day}$ のCdを摂取したときの摂取・排泄バランスはほぼ同等になるとのべている。Horiguchi (2003、香山班)の研究では、23~73歳の女性で平均 $477.9\mu\text{g/week}$ のCd摂取では、Cd摂取・排泄バランスと年齢は有意な負の相関があり、20~39歳では44.0%、40~59歳で1.0%、60~79歳で-5.9%と報告している。Nomiyama et al. (2002、大前班の予備研究)の表1の9~11日のデータより計算すると、3名の23~25歳女性で、平均 $8.6\mu\text{g/day}$ のCd摂取ではCd摂取・排泄バランスが-0.02%、Kikuchi et al. (2003、大前班の本研究)で18名の20~23(平均20.8)歳の女性で、平均 $50.0\mu\text{g/day}$ のCd摂取(約90%は米由来)ではCd摂取・排泄バランスが約24%、平均 $4.4\mu\text{g/day}$ のCd摂取ではCd摂取・排泄バランスが約-24.5% (Kikuchi et al. 2003のTable 3の5~11日のデータより計算)であった。

2-1-3 腸管における真の吸収率に近いデザインの研究（吸収率近似値）

Crew et al. (2000)およびVanderpool and Reeves (2001)はCd安定同位体を使用することにより、Kikuchi et al. (2003、大前班)は糞便中の基礎Cd排泄量を差し引くことにより、すでに体内に負荷されているCdの腸管排泄量の影響を回避するデザインを採用している。ただし、腸肝循環を介した直近に吸収されたCdの消化管への再排泄は差し引くことができないので、真の吸収

率を低めに評価していると考えられる。Crew et al. (2000)は、Cd 安定同位体を含む水を用いて小麦を水耕栽培し、32～51 歳の女性3名に、16.87～18.81 μgCd を含むポリッジ（水または牛乳でオートミールなどを煮た粥状のもの）を1回食べさせた結果、吸収率近似値 42% (40, 42, 45) としている。Kikuchi et al. (2003)は、18名の20～23歳(平均20.8)の女性で、平均50.0 $\mu\text{g/day}$ のCd摂取(約90%は米由来)における吸収率近似値は、1日摂取群で平均47.2% (範囲：-9.4～83.3)、3日摂取群で36.6% (-9.2～73.5)であり、Crew et al. (2000)に近い値であった。一方、Vanderpool and Reeves(2001)は、 $^{113}\text{CdCl}_2$ をひまわりの花の付け根に注入し、収穫した種でひまわりバターを作り、14名の30～70歳(平均52)の女性に対してパンに塗って食べさせた結果、吸収率近似値は $10.6 \pm 4.4\%$ (範囲：1.6～18.3)と報告している。Crew et al. (2000)およびKikuchi et al. (2003)とVanderpool and Reeves(2001)との結果の相違は、摂取Cdの化学構造と特性の違いである可能性があるが、裏付ける情報はない。

以上の研究を総括すると、Cdの腸管からの見かけの吸収率は、加齢とともに大きく変化することが明らかとなっており、それには、腸管への排泄量が体内負荷量に依存して変化することが関わっていると推定される。しかし現段階においてこれらの要因を明確にするには科学的知見が十分ではなく、モデル等に用いるには不確実性が大きいと考えられる。

2-1-4 腸管吸収に影響を与える因子

Cdの腸管吸収は、鉄、カルシウム、蛋白質、食物繊維、亜鉛、銅等の影響を受ける。鉄欠乏ラットでは、2価金属イオンの腸管吸収に関与するdivalent metal transporter-1 (DMT-1)の腸管での発現が増加することによりCdの腸管吸収が増加する。腸管吸収に及ぼすメタロチオネインの役割については、明確な結論は得られていない(小山等、2003)。

2-2 分布

吸収されたCdは、アルブミンまたはメタロチオネインと結合して運搬される。肝と腎が蓄積濃度の高い臓器であり、蓄積量は年齢、喫煙、居住場所に影響される。腎ではメタロチオネイン結合型Cdが、肝では非結合型Cdが多く蓄積される(小山等 2003)。筋肉は絶対重量が多いため総蓄積量は多い。50歳では、肝に1.5 mg/kg、腎皮質に20～40 mg/kg、他の臓器は1 mg/kg以下である(Edling 1985)。図にサル実験におけるCd投与量と臓器ごとのCd量を示した(Nordberg 1985)。

2-3 排泄