

#### 4-1 一般的事項

Cd の慢性中毒によって骨軟化症並びに骨粗鬆症が引き起こされることは、イタイイタイ病などの例によってもよく知られていることである。そのメカニズムは、腎尿細管での Ca、リン等の再吸収障害によって骨におけるこれらのミネラルが減少する、という後天性のファンconi 症候群と説明されてきた (Nogawa et al., 1987; Aoshima et al., 1993)。しかし近年、低濃度 Cd 暴露集団における疫学調査によって、Cd が腎機能障害を介することなく直接骨に作用し、その結果従来考えられていたよりももっと低いレベルの Cd 暴露で骨粗鬆症を惹起する恐れがある、という報告が、ヨーロッパの CadmiBel study や Oscar study だけでなく (Järup et al., 1998; Staessen, et al., 1999; Alfvén et al., 2000; ), 日本でも (Honda et al., 2003) されてきている。従って、Cd の骨に対する影響について検討すべき最も優先的かつ重要な課題としては、実際に腎機能を惹起しない程度のレベルの Cd 暴露によって骨への影響が起り得るのかどうか、またもしそうならその閾値はどれだけなのか、ということであると考えられる。

#### 4-2 詳細な検討

##### 4-2-1 Cd 暴露と骨密度

Cd の骨への影響を見る上で、骨密度は最も客観的かつ直接的な指標であるが、同時に多様な因子によって影響を受けるため、多変量解析は不可欠である。上記の CadmiBel study や Oscar study などにおいても重回帰分析によって Cd 暴露と骨密度との間に負の相関を認めることから、低濃度 Cd 暴露の骨粗鬆症発生のリスクを指摘している。しかし、これらの統計学的解釈には不自然なものが認められる。明らかに統計学的に有意でないことを無視しているものもあるが (Järup et al., 1998)、その多くは、有意であってもその自由度の大きさによる false positive の可能性や Cd よりもはるかに大きい年齢や肥満度の影響を考慮に入れていない。実際に、香山らの低濃度 Cd 暴露集団でのさらに精密な調査結果でも同様の結果 (骨密度に最も影響を及ぼす因子は年齢と BMI であり、Cd 暴露はそれらに比較しても極めて低い影響しかない) であった (Horiguchi et al.)。

##### 4-2-2 Cd 暴露と骨代謝マーカー

骨型アルカリフォスファターゼやオステオカルシン等の骨代謝マーカーによって、骨密度より前段階の骨への影響や、骨代謝回転の状態を見ることができ。しかし、高濃度 Cd 汚染地での代謝マーカーの調査報告はあるものの (Kido et al., 1991; Aoshima et al., 2003)、低濃度 Cd 暴露集団での報告はま

だされていない。香山らの調査結果では、骨型アルカリフォスファターゼと尿中 NTx に見かけ上の Cd 暴露との関連が認められたが、重回帰分析では有意なものではなかった (Horiguchi et al.)。

#### 4-2-3 Cd 暴露と骨折リスク

骨折は、骨への悪影響の最終的な帰結として発生するので、骨粗鬆症の追跡調査におけるエンドポイントとしての指標にしばしば使われる。CadmiBel study でもそのような報告があり (Staessen et al., 1999)、女性で Cd 暴露と骨折発生の上に有意の関係があったとしている。しかし、この統計学的処理においては、何の合理的説明もなく、年齢の影響を除いた解析結果のみを示している。

#### 4-2-4 Cd 暴露と尿中 Ca 排泄量

CadmiBel study で、尿中 Ca 排泄は Cd 暴露によって増加するという報告があるが (Buchet et al., 1990)、その重回帰分析では腎尿細管機能を説明変数に入れていなかったため、それが腎機能の指標となるのか、あるいは骨代謝を反映するのか、まだはっきりしないところがあった。実際、香山らの低濃度 Cd 暴露集団での重回帰分析の報告では、尿中 Ca 排泄は Cd 暴露よりはむしろ腎尿細管機能により影響を受ける、という結果であった (Horiguchi et al.)。

#### 4-2-5 Cd 暴露によるビタミン D 活性化の抑制

ビタミン D 水酸化酵素は腎尿細管に存在すると考えられており、従って高濃度 Cd 汚染地での調査結果から、Cd 中毒の腎臓機能障害によってこの酵素活性が抑制されて活性型ビタミン D が低下し、骨軟化症が発生する、というメカニズムも推定されている (Tsuritani et al., 1992)。しかし、低濃度汚染のビタミン D やその水酸化酵素に対する影響はいまだ不明である。

#### 4-2-6 これらの Cd の骨への影響に対する鉄欠乏や閉経の増強作用

鉄欠乏状態になると、消化管からの Cd の吸収が亢進すると言われている (Flanagan et al., 1978)。従って、鉄欠乏性貧血の女性などでは骨への影響が出やすい可能性があるが、そのような調査結果はまだ得られていない。香山らの調査結果によると、Cd 暴露によって閉経期あるいはそれ以降の骨密度の低下が亢進する傾向が見られたものの、これは他の肥満度等の交絡作用である可能性が強いことが示された (Horiguchi et al.)。

### 5 生命予後への影響

生命予後に関する研究は日本で行われた調査が大部分で、富山県神通川流域および梯川流域、並びに長崎県対馬での調査報告である。

イタイイタイ病認定患者 95 名と年齢、性、居住歴を対応させた要観察者と推定される 95 名、対照者 95 名について、1967 年から 1987 年の 20 年間追跡調査を行った研究では、平均生存期間は、認定患者(76.95 年)、要観察者(78.53 年)、対照群(80.12 年)の順で短縮され、累積生存率でもこの順になっていた(Nakagawa, et al, 1990)。

石川県梯川流域の汚染地域住民(男子 1424 名、女子 1754 名)を対象に 1981-1982 年より 1991 年まで追跡調査を行った研究によれば、観察開始時点で  $\beta 2$ -MG  $1000\mu\text{g/g cr}$ 、蛋白尿 ( $\geq 10\text{mg/dl}$ )、アミノ酸尿 ( $\geq 300\mu\text{g/g cr}$ ) が認められた集団では男女ともにいずれも全死因の SMR(標準人口；全日本人人口)が有意に上昇し、さらに女子では尿糖( $\geq 20\text{mg/dl}$ )でも有意に上昇していた(Nishijo et al, 1994)。

富山県神通川流域で 1967 年に行われた健康調査参加者 2101 名(男性 1566 名と女性 535 名)の死亡率に関する調査が行われた。この被験者を米中カドミウム  $0.3\text{mg/kg}$  以上とそれ未満との群に分けた。死亡率に米中カドミウムが与える影響について SMR と Cox 比例ハザードモデルで解析したところ、米中カドミウム  $0.3\text{mg/kg}$  以上の群の Cox 比例ハザード比は男性で 1.42、女性で 1.10 であり、男性で統計学的に有意に高かった(Ishihara et al., 2001)

また、神通川流域で、それぞれの部落の米中 Cd 濃度と米摂取量から求めた Cd 曝露量と死亡率との関係が、カドミウム曝露により生命予後が低下するとする研究報告がある(Kobayashi et al, 2002a)。また、同じ集団で、SMR が蛋白尿、糖尿などで判断した腎機能異常の程度について解析したところ、Cd 曝露群は、非曝露群に比べて死亡率が高いことを確認した(Matsuda et al, 2002)。

神通川水域と非神通川水系およびその混合地域とに分け、農業従事、妊娠出産回数とに関して解析したところ、これらの因子は、死亡率とに相関は見られなかった(Kobayashi et al. 2002b)。また、対馬での疫学研究では、275 名の住民を対象として調査した、SMR と腎機能、Cd 曝露量とに関して Cox 回帰モデルを用いて行ったところ、以前の Cd 曝露によると考えられる GFR の低下や尿細管障害などの指標と SMR との間には有意の相関が見られた。しかし、Cd 汚染地域全体の死亡率は必ずしも上昇していなかった。また、カドミウムの曝露と癌の罹患との相関も見られなかった(Arisawa et al., 2001)。

以上を総合して考察すると、死亡率、生命予後は、腎機能障害の程度と相関することは、ほぼどの研究でも相関を示しているが、Cd 曝露と相関があるとする報告とないとする結果の報告とが見られる。Cd 曝露による腎機能障害がまだ発

現していない集団に、死亡率や生命予後に影響があるのかを明らかにしていく必要がある。この点を明らかにするためには、さらに社会経済的環境、喫煙、飲酒の生活習慣や、それ以外の病気などの要因の解析も含めて総合的な調査がさらに必要である。まだ、検討すべき点は多々あり、今後、長期に渡り生命予後に関して検討をしていく必要がある。

## 6 その他の影響

実験動物への胃管によるカドミウム反復投与により、神経発達及び神経行動に関する影響が見られたとの報告があるが、カドミウムの注射により投与した研究では、脳血管関門に阻まれて脳へ簡単には移行しなかったとしている。カドミウムは多くのメタロ酵素、蛋白、イオンチャンネルにおいて亜鉛と置換することができ、一般的にノルアドレナリンやドーパミンの脳濃度を増加させ、神経伝達物質の産生に必要な酵素を障害する可能性がある。末梢神経は、カドミウムの長期暴露に対して感受性を有する可能性があるが、これらの影響を示す調査は限られている。成人の職業暴露の研究では、末梢神経炎、特定部位（注意力、精神運動速度、記憶力）において神経行動異常の増加が示されている。このように散発的に報告はされているが、カドミウム暴露について妥当性が確認されたバイオマーカーを用いた成人及び小児に対する環境暴露後の神経毒性に関する集団に基づいた研究はない。

また、実験動物において、カドミウムは胎盤におけるメタロチオネインの生成を誘発し、低濃度暴露後に胎盤に留まることが示され、カドミウム化合物を非経口的に数種類の齧歯類の妊娠後期に大量投与した結果、胎盤損傷、胎児死亡等が引き起こされ、妊娠初期に同様に大量投与した場合は奇形が見られたとの報告がある。しかし、ヒトや動物による経口摂取により催奇形性を示す報告はない。

カドミウムは、注射や吸入により投与された場合は発癌性があるとされ、吸入による労働者の暴露により肺癌が認められている。しかし、経口摂取によりヒトが暴露した場合に発癌性があるとする証拠はない。また、大規模集団に基づく研究では、血圧の変化や虚血性心疾患と血中及び尿中カドミウム濃度が関係については、ほとんど示されていない。

## 7 週間耐容摂取量の設定

### 7-1 週間耐容摂取量設定に向けた考え方

Cdの週間耐容摂取量を考えるにあたり、低濃度長期暴露の場合、最も低用量で影響が現れると考えられる腎への影響を未然に防止する観点からの用量の検討が求められる。

その為には、過去のCd暴露量を反映し、かつ腎機能と量・影響関係を示すCd-U（尿中カドミウム濃度）について、腎機能への悪影響を未然に防止する観点から、目標とする適切な値の検討が必要である。その上で、Cd-U濃度の目標値に相当するCd暴露量を推定し、週間耐容摂取量を設定するという方策が考えられる。

Cd-UからCd暴露量を推定するためには、Cdの吸収、排泄、分布を踏まえてモデル等により推定する方法が考えられるが、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、吸収率を用いたモデル等によるCd暴露量の推定は困難であると考えられる。その為、Cd-UからCdの暴露量を推定するためには、Cd-Uがピークに達する40歳代～50歳代のCd-U、糞中Cdといった排泄に関するデータ及びCd暴露に関するデータを収集し、これらのデータから目標とするCd-Uに相当するCd暴露量を推定するといった方策が考えられる。

## 7-2 バイオマーカーの量反応関係

Cdの過去の暴露指標としてのCd-U、腎機能への影響の指標としての $\beta_2$ -MG等のバイオマーカーについては、クレアチニン補正、尿の濃縮・希釈の影響を受けること、更には年齢が強い交絡因子であることを踏まえて、量反応関係について検討する必要があると考えられる。

Cd-Uと $\beta_2$ -MG等の腎機能の影響指標との関連の推計学的な有意性は、直ちに因果関係の存在や医学的に有意であることを意味せず、これらの影響指標の変化の医学的有意性については総合的な考察が必要と思われる。

$\beta_2$ -MG値が300～1000  $\mu$ g/gcr程度は、Cdによる腎への影響の兆候とは考えられるが、臨床的には治療は要せず放置しても一般的に悪化しないと考えられており、Cd暴露を少なくすることは望ましいが、臨床的に直ちに問題となるものではないと考えられている。また、腎への影響を $\beta_2$ -MGだけで判断することは困難であり、複数の指標を用いて総合的に判断すべきであると考えられる。

## 7-3 尿中カドミウム濃度

我が国の非汚染地域で実施されたEzakiら（2003、池田班）、Horiguchiら（香山班）の報告で観察されたCd-Uから考えると、JECFAで設定している暫定的週間耐容摂取量の推定の基礎となっているCd-U 2.5  $\mu$ g/gcrは、健康被害を未然

に防止する観点に立脚しても、依然一定程度の安全域を有していると考えられる。Cd-Uの目標値検討に当たっては、健康被害を未然に防止する観点から、これまでの我が国の研究成果等を十分にレビューし、その上で設定されるべきであると考えられる。