

カドミウムに係る食品健康影響評価の論点と今後の進め方（案）

カドミウムの食品健康影響評価として意見を求められている事項は以下の2点

- (1)カドミウムの耐容摂取量の設定
- (2)現状摂取されているカドミウムによる国内における健康影響の有無

．論点

第1回汚染物質専門調査会での調査審議及び「カドミウムの毒性評価に当たっての検討事項について」(10月10日配布資料7-資料3)に基づき、当専門調査会のカドミウムに係る食品健康影響評価の論点を整理すると以下のとおり。

1．カドミウムの耐容摂取量の設定に関する論点

- (1) J E C F A のカドミウムの暫定週間耐容摂取量がどのような科学的根拠に基づき設定されたものであるのか共通の認識としておく必要があるのではないかと。具体的には、以下の項目について検討する必要があるのではないかと。

J E C F A の設定する暫定的週間耐容摂取量の推定の基礎とされている尿中Cd $2.5 \mu\text{g} / \text{gcr}$ は職業現場での曝露のレベルを参考としているが、これは妥当であるのか、また、これに替わり得るものはあるのか。

第16回、55回のJ E C F AにおけるP T W I設定のためのシナリオ等で用いられた吸収率等は妥当なものであるのか。

- (2) Cdによる健康影響被害の有無を明らかにするため、カドミウムの曝露により認められる有害性指標(エンドポイント)の特定、医

学的な意味合い（重篤度）の基準の策定を行うべきではないか。

Cdの腎機能への影響に関して、非汚染地域における複数の疫学調査において、Cdの過去の曝露指標（尿中カドミ濃度）の上昇と、尿細管障害の指標（2-MGの増加）との相関を見た場合、相反する結果が得られており、再検討する必要があるのではないか（腎への影響については、2-MGだけで判断することは困難であり、複数の指標を用いるべきではないか。また、これら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、希釈等の影響、加齢の影響について検討する必要があるのではないか。）

カルシウム代謝及び骨への影響について、検討すべき最も優先的かつ重要な課題としては、実際に腎機能障害を惹起しない程度のレベルのCd曝露によって骨への影響が起こり得るのかどうか、またもしそうならその閾値はどれだけなのか。

その他の影響として、カドミウムの曝露による生命予後への影響、神経発達及び神経行動への影響、内分泌かく乱を検討する対象とするのか。

(3)カドミウムの代謝（吸収、分布、排泄）に関するデータについて、特に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から、これらの調査結果を詳細に整理した上で、Cdの摂取量と腎の蓄積量を評価する必要があるのではないか。

(4)従来のPTWIの設定は推定の多く入ったモデルやシナリオにより求められてきたが、第61回JECFAでの検討のように、疫学的情報をもとにTWIを設定する視点が重要ではないか。

2.現状摂取されているカドミウムによる国内における健康影響の有無に関する論点

(1)現状摂取されているカドミウムによる国内における健康影響の有無を評価するためには、健康影響の定義、つまり、有害性指標の検討が前提になるのではないか。

- (2) 現状摂取されているカドミウムによる国内における健康影響の有無の評価には、日本人全体を対象にする必要があるが、判断材料は入手できるのか(その際、日本人の曝露量の推定が必要になるのか)、また、ハイリスクグループをカバーしているのか。

．今後の進め方

1 ． J E C F A における評価に対する認識

J E C F A の耐容摂取量の基となる現在有効な科学的根拠等の状況を整理した段階で、「当専門調査会の J E C F A の評価に対する認識」について審議する〔論点 1 の (1) 〕。

2 ．耐容摂取量の設定

以下のテーマ毎に、作業グループを編成し、入手可能な科学的知見の整理を行う。

有害性検討〔論点 1 の (2) 〕

代謝・モデル検討〔論点 1 の (3) 〕

疫学・総合リスク評価〔論点 1 の (4) 〕

3 ．現状摂取されているカドミウムによる国内における健康影響の有無有害性検討、及び現状の日本人全体の曝露評価がなされた後、総合的な観点から検討を行う。〔論点 2 〕

J E C F Aのカドミウムの暫定耐容摂取量の設定の現在有効な科学的根拠について(案)

汚染物質専門調査会

1. J E C F Aは、現在、カドミウムの暫定週間耐容摂取量(P T W I)を設定している。現在に至るまで、様々な科学的なアプローチにより、数回の再評価を行っているものの、最初の暫定耐容摂取量の設定してから、実質的な値を維持している。

2. このような中、現在のP T W Iの科学的根拠がどのような状況にあるのか整理することが必要である。また、J E C F Aにてカドミウムの健康影響評価がなされ、一定の結論が得られているにもかかわらず、当委員会があらためて健康影響評価を行う意味合いからも、専門調査会の一定のコンセンサスを得ることが重要である。

3. 当調査会のJ E C F Aの評価に対する理解は以下のとおりとする。

(1) 第16回J E C F Aにて、1日の摂取のカドミウムの摂取量を体内負荷の5%とし、一日当りの排出量を0.005%と想定した場合、一日当りのカドミウムの総摂取量が $1 \mu\text{g} / \text{kg}$ 体重/日を超えなければ、腎皮質の蓄積量は $50 \text{mg} / \text{kg}$ を超えないことから、暫定的な週間耐用摂取量(P T W I)として、 $400 - 500 \mu\text{g} / \text{人}$ を提案した(その後、P T W Iとして $7 \mu\text{g} / \text{kg}$ 体重と表現を改定し(1989年)、本年の再評価(2003.6)においても、その値を維持した)。

(2) 評価第60回J E C F Aにおいては、現状P T W Iではハイリスクグループの腎障害の発生率が17%となるP T W Iを下げるべきとのジェラップらの論文の主張が検討された。職業現場でのカドミウムによる腎障害が発生しない尿中カドミウム濃度を $2.5 \mu\text{g} / \text{g cr}$ とするジェラップらの論文に基づき、推定されたパラメータによるコンパートメントモデルを用いてカドミウムの耐容摂取量が試算されたが、リスク評価が不正確であるとして現状P T W Iが維持された。

この試算された耐容摂取量については、職業現場での様々なカドミウム曝露についての論文によるものであり、食品の摂取によるカドミウムによる腎障害の発生、つまり疫学データに基づくものでないことから、再度、疫学調査を踏まえ評価を行うこととされた。

(3) 第61回J E C F Aにおいては、我が国の疫学調査結果を評価した結果、カドミウムにより腎機能障害という疾患があるとの結論を下し、P T W Iを変更するまでの根拠がないとして、現状のP T W Iを維持した。なお、ジェラップらの論文については、エージングの影響が評価されていないとして対象から除かれた。

(4) このようなことから、現在の有効な暫定週間耐容摂取量($7 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{週}$)を導く具体的な科学的な根拠はないとの状況と理解する。

(別添2)

カドミウム毒性評価に当たって今後の検討課題
(厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性部会とりまとめ抜粋)

1 吸収、分布、排泄

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 腎機能への影響；特定のカドミウム汚染を伴わない地域での疫学調査

(1) 非汚染地域の2つの大規模な疫学調査結果にて、血中、尿中 Cd 濃度が尿細管機能障害の指標であるとする結果とそうでないとする相反する結果が得られており、その原因については、年齢幅（クレアチニン補正の影響の作用）が要因と考えられ、2-MG 上昇が Cd 以外の金属濃度とも相関があること等を含めた総合的な判断の必要がある。

(2) また、カットオフ値として用いる 2-MG の値の選択とも連動している。

3 カルシウム代謝及び骨への影響

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の報告が国内外からされ、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こり得るのかどうか、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。

4 生命予後への影響（汚染地域）

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 暴露と相関があるとする報告とないとする結果とが見られる。Cd 暴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、さらに社会経済適環境、喫煙、飲酒の生活習慣や、それ以外の病気などの要因解析も含めて総合的な調査がさらに必要である。

5 その他の影響

動物実験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、物理的には脳血管閉塞に阻まれるため、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阻害する可能性がある。

6 週間耐用摂取量の設定

(1) 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尿中 Cd、腎機能への影響の指標としての 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。

尿中 Cd と 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優位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。

腎への影響を 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るべきであると考えられる。

(2) 尿中カドミウム濃度

J E C F A で設定している暫定的週間耐用摂取量の推定の基礎となっている尿中 Cd $2.5 \mu\text{g/gcr}$ は依然一定程度の安全域を有していると考えられる。尿中 Cd 濃度の目標値検討に当たっては、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。