

## 国際機関等におけるカドミウムによる腎臓及び骨への影響に関する評価

## 1. EFSA (2009)

- カドミウムは主に腎臓、特に近位尿細管細胞への毒性があり、長期間蓄積し、腎機能障害を引き起こす可能性がある。また、直接的あるいは腎機能障害を経て間接的に骨の脱灰 (demineralization) を引き起こす可能性がある。

- スウェーデンやベルギーの研究では、低濃度のカドミウムが骨吸収に直接作用することを確認し、閉経後にその作用が強まることを示唆している。カドミウムによる腎尿細管機能障害がない場合でも、低濃度ばく露により骨組織から骨ミネラルが動員され、尿中カルシウム排泄の増加やカルシウム調節ホルモンの反応性変化がみられる。これらの研究では、カドミウムは副甲状腺ホルモン濃度低下と関連していたことから、カドミウムによる尿中カルシウム排泄の増加は、尿細管の再吸収低下ではなく、骨吸収の増加の結果である可能性が高いと考えられる。

- 低分子量タンパク質の排泄量の増加は、腎臓障害の指標として広く受け入れられており、重度又は臨床的に関連する腎臓疾患への進行とは無関係に、有害作用とみなすことができるとも言いえる。

尿中カドミウム濃度が低濃度ばく露域を含む広い範囲にあることから、尿中カドミウム濃度と尿細管マーカとの関連について別の解釈がなされている。

- ・尿細管再吸収部位におけるカドミウム-メタロチオネインと低分子量タンパク質の競合
- ・カドミウムに依存しない腎臓劣化によるカドミウム及び低分子量タンパク質の排泄増加を引き起こす平行現象

これらの解釈について検討したが、因果関係は観察された用量反応関係によって支持された。カドミウムの累積ばく露 (カドミウム排泄だけではない) が尿細管影響に関連していることが示唆された。

カドミウムばく露の最も早い影響は尿細管障害であるため、この結果を基にリスク評価を行うことが最も適切であると思われる。しかし、最近の研究を考慮すると、より多くのデータが入手可能になった時点で、骨格への影響に関するデータも考慮することが適切であると思われる。

- $\beta$ 2-MG のデータが最も多く、カドミウムによる尿細管障害の指標として非常に有用なバイオマーカーであるとした。骨への影響に関する研究は少なく、これらは非常に不均一であると考えられた。 $\beta$ 2-MG をマーカーとしたメタアナリシスの結果を用いて、BMDL5 の  $4 \mu\text{g/g cr}$  を算出、3.9 の係数で除して  $1 \mu\text{g/g cr}$  を reference point とした。この値は骨への影響と同程度であった。

## 2. JECFA (2011b)

- OSCAR (Osteoporosis-Cadmium as a Risk Factor) 研究では、特に 60 歳以上で、血中/尿中カドミウムと蛋白尿及び骨密度に負の相関がみられた。喫煙は転帰に影響を与えず、カドミウムと骨折リスクとの関連は、50 歳以前にはみられなかった。

職業的にばく露された人において、腎尿細管機能障害がない場合でも、骨密度の低下、骨粗しょう症リスクの上昇、及び尿中カルシウム排泄量増加と関連しており、カドミウムの直接的な骨への影響を示唆していると結論している。

尿中カドミウム濃度と骨密度との関連を立証することはできなかった報告もある。2つの論文で、カドミウムばく露と骨密度低下に関連はみられなかったことから、低分子量タンパク質排泄は、骨量の潜在的損失に関連するカドミウムばく露よりも低濃度で起こると結論した。3つめは、血中カドミウム濃度が骨密度及び副甲状腺ホルモン濃度と負の相関を示し、骨吸収マーカーと正の相関を示したが、喫煙で調整すると関連がみられなくなったことから、血中カドミウム濃度と骨密度との間に説得力のある関連性は観察されないと結論した。

- カドミウムの骨への影響に関する研究はほとんどなく、そのほとんどが不均一で不適切である。

- 腎臓はカドミウムの長期ばく露に対する重要な標的臓器である。カドミウムによる腎毒性の最も早い症状は腎尿細管機能障害である。尿中  $\beta$ 2-MG 濃度は、尿細管機能障害のマーカーとして最も広く用いられてきた。

$\beta$ 2-MG 又は RBP の尿中排泄量が 300-1000  $\mu\text{g/g cre}$  の範囲でわずかに増加するだけでは、腎機能低下とは考えにくく、カドミウムばく露量が減少すれば通常可逆的である。排泄量が 1000  $\mu\text{g/g cre}$  を超えると、尿細管機能障害によるタンパク尿は不可逆的になり、排泄量が 10,000  $\mu\text{g/g cre}$  まで増加すると、腎細管機能障害が進行して、GFR 低下を伴う明らかな腎症になる。

これまでの研究では、骨への影響は腎障害が発生した後にのみ起こり、カルシウム、リン及びビタミン D 代謝の二次的な変化である可能性があることが示されてきた。最近の研究では、低濃度カドミウムばく露において、カドミウムと骨密度あるいは骨粗しょう症との関連が評価されている。これらの研究では、低濃度ばく露では、骨密度スコアとカドミウム尿中排泄量との間に負の相関が認められたが、腎障害については評価されていない。

尿中カドミウムと骨密度やカルシウム代謝との関連はみられず、あるいは、年齢、体重又は喫煙で調整すると関連はなくなった報告もある。尿中カドミウムと骨密度との関連性の評価は、前向き研究や横断研究など、様々なタイプの疫学デザインに基づいており、検出力も様々で、関連する交絡因子の調整の程度も異なっている。現時点では、尿中カドミウムと骨密度の減少との関連が示されているが、その影響が尿細管機能障害による二次的なものであるかどうかは不明である。したがって、得られたデータは、カドミウムの骨密度への直接的影響に関する用量反応解析の根拠とはならなかった。

### 3. ATSDR (2012)

- 骨への影響とカドミウムばく露との関連は、カドミウム汚染地域ではなくても、より高濃度のカドミウムにばく露された集団において観察されている。同様の影響は、カドミウムを経口ばく露した幼若ラットでも観察されている。動物実験データは、カドミウムばく露により、骨のターンオーバーが増加し、骨の急速な成長期のミネラル化が減少することを強く示唆している。動物実験では、これらの影響は骨への直接的な損傷によるものと示唆されているが、カルシウムとリン酸の喪失をもたらす腎臓の損傷やビタミン D の腎臓代謝の変化がこれらの影響を悪化させるものと思われる。
- カドミウムの経口ばく露の慢性毒性を検討したデータベースは広範囲に及ぶ。大半は、一般集団あるいはカドミウム汚染地域に居住する集団における尿中カドミウム濃度（あるいは累積カドミウム摂取量）と健康への悪影響の関係を検討するものである。骨格障害（骨粗しょう症、骨折増加、骨密度減少）、腎臓機能障害、生殖ホルモンレベルの変化など様々な健康影響が観察されている。これらの研究では、骨と腎臓が慢性カドミウム毒性の最も鋭敏な標的であることを強く支持している。
- 腎臓への影響のレベルは骨格への影響が観察されるレベルと近いが、腎臓への影響を検討したデータベースのほうが信頼性が高く (**stronger**)、経口ばく露の慢性毒性の MRL (Minimum risk level) の算出には腎臓への影響のデータベースを用いた。
- MRL の算出に用いた尿中カドミウム濃度は  $0.5 \mu\text{g/g cre}$  である。

#### 4. ANSES (2017)

- カドミウムばく露による重大な影響は主に腎機能と骨組織であり、尿中カドミウムの臨界濃度は、腎臓で 1 µg/g cre、骨で 0.5 µg/g cre である。
- 腎マーカーは尿細管の再吸収機能に関係し、不足すると低分子量タンパク質、細胞障害の指標となる NAG などの酵素、アミノ酸、カルシウムやリン酸などのイオンが尿中に排泄されやすくなる。低分子量タンパク質の排泄は尿細管機能障害の最初の症状であるが、カドミウムに特異的なものではない。

結論として、尿タンパクマーカーの上昇で示される腎尿細管機能障害は、カドミウムばく露の初期影響の一つである。

しかし、低濃度ばく露での尿中カドミウム濃度の程度、言い換えれば（カドミウム以外の要因による）非常に低濃度ばく露での尿中カドミウム濃度の変動は、これらの腎マーカーの価値を低下させる。以下の理由から、これらの腎マーカーの使用や低濃度ばく露での尿中カドミウム濃度との関連性を批判している報告もある。

- 尿細管再吸収部位におけるメタロチオネインに結合したカドミウムと低分子量タンパク質との競合。
  - カドミウムとは無関係の腎障害により、カドミウムと低分子量タンパク質の排泄が共に増加する平行現象。
- カドミウムに関する初期の研究から、経口によるカドミウムへの長期ばく露が骨脆弱性を誘発することが示されていた（イタイイタイ病）。

Staessen ら（1999）は、カドミウムの慢性的な低濃度ばく露は、尿中排泄によるカルシウム喪失を促進し、それに伴って骨脆弱性が増大し、骨折リスクを高める可能性を指摘した。

Akesson ら（2006）は、成人女性のみでの研究ではあるが、腎障害に依存しないメカニズムによる骨障害と、腎症よりも低いカドミウム含量（impregnation）を報告している。

EFSA（2009）は、骨への毒性影響を考慮することが適切であると結論づけたが、これらの影響を保持するには、ADI を構築するための追加データが必要であるとした。

JECFA（2010）も、骨への影響を重要な影響として評価しなかった。

Engström ら（2011、2012）は、56～69 歳のスウェーデン人女性（2,688 名）を対象とした研究において、尿中カドミウム濃度が低くても（<1.0 µg/g cre）、カドミウム長期ばく露と骨粗しょう症又は骨折のリスクを高める可能性がある骨密度の減少に関連があるとした。関連が観察された最も低い尿中カドミウム濃度は 0.5 µg/g cre であった。

Thomas ら（2011）は、45～79 歳のスウェーデン人男性 2 万人以上のコホートにおいて、アンケートから推定した食事からのカドミウム摂取量が比較的少なくても、男性の骨折のリスクが上昇するとした。この関連は喫煙とは無関係であり、果物や野菜の消費量が少ないと顕著になった。

Wallin ら (2016) は、70～81 歳のスウェーデン人男性のコホートにおいて、女性でみられた研究結果と同様に、比較的低濃度の尿中カドミウム濃度 (平均 : 0.67  $\mu\text{g/g cre}$ 、範囲 : 0.37～6.98  $\mu\text{g/g cre}$ ) が骨粗しょう症リスク増加及び骨密度減少に関連があるとした。

Moberg ら (2017) は、中年女性 (52～63 歳) において、血中カドミウム濃度の増加 (> 0.51  $\mu\text{g/L}$ ) は骨折リスクを増加させないが、全死亡率が 2 倍になるとしている。

結論として、CES (comités d'experts spécialisés : 専門家会合) は以下のように考えている。

- A. 経口ばく露による発がんに関してはカドミウムによる重大な影響とは考えられない。
- B. 最近の疫学研究 (Engström et al. 2011、2012, Wallin et al. 2016) から、2011 年まで基準値設定に使用されていた腎影響に代わり、慢性経口 TRV (toxicity reference value) 構築のための重要影響として骨影響を保持する (retain) ことが可能となった。
- C. 経口ばく露に関連して保持すべき尿中カドミウム濃度は、0.5  $\mu\text{g/g cre}$  である。

- ANSES (2011) 以降、カドミウムに関する新たな毒性データの文献調査を行った結果、新たな TRV を策定できる新たな科学的データが得られた。
- Engström ら (2011、2012) を重要な研究とした。これらの研究は、カドミウムばく露と骨密度の低下 (骨粗しょう症や骨折のリスク上昇につながり得る) との関連を示している。この関係は、69 歳以上の男性でもみられている (Wallin ら(2016))。
- Engström ら (2011、2012) の論文から、カドミウムの長期ばく露と骨粗しょう症又は骨折のリスクとの関係を分析した結果、尿中カドミウム濃度 0.5  $\mu\text{g/g cre}$  は NOAEL に相当するとし、臨界濃度として選択した。