

1 カドミウム評価書（第3版）（案）【疫学：神経及び生殖】

2
3 6. ヒトにおける有害性評価

4 6.2 慢性影響

5 6.2.8 神経・~~内分泌~~・生殖

6 カドミウムは、脳実質内にはほとんど取り込まれないため、脳は毒性発現の場
7 とは見なされていなかったが、~~おらず、研究はきわめて限られている。~~工場労働
8 者 ~~42名~~を対象とした~~断面疫学横断~~調査において、~~カドミウムばく露と神経行動~~
9 ~~学的影響との関係が調べられている（文献6.2.8-1）。~~尿中カドミウム排泄量と
10 末梢神経障害、平衡感覚や集中力の異常などとの間に有意な相関関係があった
11 ことが報告されている（文献6.2.8-1）。~~一般環境やカドミウム汚染地域におけ~~
12 ~~る住民を対象とした調査研究には、特に取り上げるべき神経系障害に関する知~~
13 ~~見は報告されていない。~~子供の神経系に及ぼす影響に関しては、1970年代から
14 80年代に報告が出され始めなされ、2000年代に最近、きわめて微量な重金属類
15 にばく露した子供において、腎臓及びドーパミン作動神経系が微妙な影響を受
16 けている可能性を示唆する疫学調査も報告されたている（6.2.1 腎臓影響を参
17 照~~?~~）が、~~共存する他の金属元素の影響も無視できないことから、明解な結論を~~
18 ~~導き出すことは難しい。~~

【~~苅田~~専門委員コメント】

「ヒトにおける有害評価」の章であり、動物実験による知見は削除します（近年の疫学
研究結果を主体とする）。

19 高用量のカドミウムは、~~ラット・マウスなど実験動物において、精巣毒性を発~~
20 ~~現することが知られていた。~~最近、~~ラットを用いた動物実験において、比較的~~
21 ~~用量のカドミウムがアンドロゲン受容体及びエストロゲン受容体を介した性ホ~~
22 ~~ルモン作用を有することが、同一の研究グループによって報告された（文献~~
23 ~~6.2.8-2、6.2.8-3）。~~8週齢の ~~Wistar~~系雄ラットを去勢してテストステロンを
24 投与すると、~~去勢により萎縮していた前立腺や精嚢重量の増加が認められる。~~こ
25 ~~の去勢ラットにカドミウムを10 µg/kg体重の用量で1回ないし2回、腹腔内注~~
26 ~~射を行ったところ、前立腺及び精嚢重量増加が認められたが、その効果は抗ア~~
27 ~~ンドロゲン作用を有する酢酸シプロテロン同時投与では消失した。したがって、カ~~
28 ~~ドミウムは、アンドロゲン受容体を介する作用を有すると結論された（文献~~
29 ~~6.2.8-2）。~~他方、~~生後28日目のラットの卵巣を摘出し、エストロゲン作用を~~
30 ~~調べる試験方法である子宮肥大試験を行ったところ、5 µg/kg体重の用量のカド~~
31 ~~ミウムを1回腹腔内投与することによって、子宮肥大が観察された。~~ところが、
32 ~~エストロゲン作用を完全に抑える薬剤であるICI-182,780を同時に投与すると、~~
33 ~~カドミウムによる作用は認められなかった。~~同様に、~~乳腺細胞の密度の上昇が、~~

1 ~~エストロゲンあるいはカドミウムばく露により認められ、このカドミウムばく~~
2 ~~露による影響は ICI-182,780 により抑制された。これらの影響が観察されたラ~~
3 ~~ットにおいて、体重減少や肝臓や腎臓における毒性は観察されていない。妊娠ラ~~
4 ~~ットにカドミウムを 0.5 または 5 µg/kg 体重の用量で、妊娠 12 日目と 17 日目~~
5 ~~に腹腔内投与した実験において、生まれてきた雌ラットは、生後 35 日目で体重~~
6 ~~の増加や性周期の開始時期の促進が認められた。この一連の実験によって、顕著~~
7 ~~な毒性が観察されない用量のカドミウムが女性ホルモン作用を有することが示~~
8 ~~唆された（文献 6.2.8 - 3）。~~

9 また、カドミウムが胎児の成長抑制を引き起こす際に胎盤の水酸化ステロイ
10 ド脱水素酵素（HSD11B2）を阻害することが、ヒト胎盤の栄養細胞を用いた実
11 験結果から示唆されているが（文献 6.2.8 - 4）、有害性との関係は明確ではな
12 い。

【荻田専門委員コメント】

Cd 作業従事者の近年の論文はレビュー・アップデートされていないため、30 年前の
報告は削除

13 ~~Mason (1990) は、カドミウム作業に 1 年以上従事した者を対象に、職業性の~~
14 ~~カドミウムばく露が脳下垂体－精巣系に与える影響を血液中テストステロン、~~
15 ~~黄体ホルモン、卵胞刺激ホルモンを指標として検討している。作業場の空気中カ~~
16 ~~ドミウム濃度から推定した累積カドミウムばく露量に依存して、腎系球体機能~~
17 ~~及び尿細管機能に変化がみられたが、脳下垂体－精巣系ホルモンに対する影響~~
18 ~~はみられなかった（文献 6.2.8 - 5）。~~

19 ~~カドミウムの男性における生殖機能に及ぼす影響について、Gennart ら (1992)~~
20 ~~は、1988～1989 年に 83 名のカドミウムばく露作業員（平均ばく露期間：24.0~~
21 ~~年）、74 名の鉛ばく露作業員（平均ばく露期間：10.7 年）、70 名のマンガンば~~
22 ~~く露作業員（平均ばく露期間：6.2 年）及び 138 名の非ばく露群を対象に生殖能~~
23 ~~力の比較を行った。その結果、カドミウムばく露作業員の尿中カドミウム排泄量~~
24 ~~は 6.94 µg/g Cr であり、カドミウムばく露作業員以外の作業員（1 µg/g Cr 以下）~~
25 ~~に比べて有意に高値であったが、配偶者の出生率は、非ばく露群の配偶者に比べ~~
26 ~~て有意な差が認められなかった。このことから、カドミウムばく露が生殖能力に~~
27 ~~及ぼす影響は無いと判断された（文献 6.2.8 - 6）。~~

28 以上のように、カドミウムの職業ばく露や通常の商品からの経口ばく露による
29 生殖毒性については、ヒトを対象とした疫学データからは現在のところ否定的
30 である。

31 近年の海外の報告では、ギリシャのコホート研究において、母親の尿中カドミ
32 ウム濃度と 4 歳児の認知スコアに負の関連（Kippler et al. 2016）、バングラデ
33 シュ及び中国のコホート研究において、母親及び子どもの尿中カドミウム濃度

1 又は臍帯血中カドミウム濃度と子どもの IQ 又は認知機能に負の関連 (Kippler
2 et al. 2012a, Gustin et al. 2018, Zhou et al. 2020) が報告されている。性差が
3 みられた報告もあるが、結果は一致していない。

4 子どもの生育・成長に関する 2010 年以降に報告された知見では、わが国のエ
5 コチル調査において、早産や胎盤に対する影響、出生時体格 (体重、身長、頭囲、
6 及び胸囲) との関連が報告されている (表 1)。カドミウムは胎盤に蓄積するこ
7 とが複数の調査で報告され (Esteban-Vasallo MD et al., 2012; Chen Z et al.,
8 2014)、カドミウム曝露に伴う胎盤の機能面への影響、胎盤中カドミウム濃度
9 の上昇に伴い、胎盤重量が低下し、出生時体重が低下する報告がある (Punshon
10 et al., 2019)。発達指標に関しては、年齢増加に伴い関連がみられなくなった。
11 一方で、妊娠糖尿病の母親の子どもでは発達指標の得点低下が見られるなど、注
12 意すべきサブグループが存在する可能性も指摘されている。

13 海外での子どもの成長に関する調査では、台湾及びバングラデシュのコホー
14 ト研究において、母親の尿中カドミウム濃度又は臍帯血中カドミウム濃度と出
15 生時又は 3 歳時の子どもの身長、体重及び頭囲に負の関連 (Lin et al. 2011、
16 Kippler et al. 2012b) が報告されている。

17 Flannery らは 2020 年までに報告された文献を収集し、59 報についてスコ
18 ピングレビューを行い、母親のカドミウムばく露が出生時の子ども (特に女兒) の
19 体重や身長、頭囲に影響を及ぼす可能性があるとしている (Flannery et al.
20 2022) (表 2)。

21 以上のように、近年の疫学研究において、カドミウムばく露による神経・生殖
22 系への有害影響を示唆する報告が散見されるが、確証的な結論を導き出すには
23 至っていない。

24
25 **表 1 エコチル調査の結果 (神経・生殖)**

対象者	エンドポイント	結果	参照
<u>3,545 組の母</u> <u>子ペア</u>	<u>発達指標</u> <u>(新版 K 式発達検</u> <u>査 2001)</u>	<u>妊娠中の母体血中 Cd 濃度と発達指標に全数解析</u> <u>では関連なし。妊娠中に喫煙した母親の子ども、</u> <u>妊娠糖尿病の母親の子ども、子どもの性別が男児</u> <u>では母体血中 Cd 濃度の上昇に伴い、2 歳時の子</u> <u>どもの発達の指標となる検査得点が低下。</u>	<u>Ma et al.</u> <u>2021</u>
<u>96,165 組の母</u> <u>子ペア</u>	<u>発達指標</u> <u>(日本語版 ASQ-3</u> <u>乳幼児発達検査</u> <u>スクリーニング</u> <u>質問紙)</u>	<u>妊娠中の母体血中 Cd 濃度第 1 四分位群に対する</u> <u>第 4 四分位群 (≥ 0.905 ng/L) の 6 か月時、1 歳時</u> <u>及び 1.5 歳時の子どもの発達遅延指標のオッズ比</u> <u>が上昇したが、2 歳以降では影響なし。</u>	<u>Matsumoto</u> <u>et al. 2022</u>

妊婦 14,847 名	早産	妊娠中の母体血中 Cd 濃度第 1 四分位群に対する第 4 四分位群 (≥ 0.902 ng/g) の早産のオッズ比上昇 (1.91 (1.12~3.27)、 $P=0.018$ 、 p for trend =0.002)。	Tsuji et al. 2018
妊婦 16,019 名	前置胎盤 癒着胎盤	妊娠中の母体血中 Cd 濃度第 1 四分位群に対する第 4 四分位群 (>0.905 ng/g) の前置胎盤のオッズ比が上昇 (2.06 (95%CI : 1.07~3.98、 $P=0.031$ 、 p for trend =0.146))。癒着胎盤とは関連なし。	Tsuji et al. 2019a
妊婦 17,584 名	出生児への影響 (出生時体重、身長、頭囲、胸囲、SGA)	妊娠後期の採血群の母体血中 Cd 濃度第 1 四分位群に対する第 4 四分位群 (≥ 0.907 $\mu\text{g/L}$) の女兒の SGA (small for gestational age) の妊娠後期のオッズ比上昇 (1.90 (95%CI : 1.23~2.94、 $P=0.004$ 、 p for trend =0.002))。出生時体重、男児の身長、女兒の頭囲 (妊娠中期のみ)、女兒の胸囲 (妊娠後期のみ) は傾向性検定のみ有意。	Inadera et al. 2020
妊婦 82,230 名	出生児への影響 (出生時体重、身長、頭囲、胸囲、SGA)	妊娠中の母体血中 Cd 濃度と出生時体重、身長、胸囲に負の関連、SGA と正の関連。普通分娩を行った母親のみの解析でも同様の結果。カドミウム、鉛、セレン及び水銀を併せた解析において、出生時体重、身長、頭囲、胸囲の低下、SGA のオッズ比上昇。	Takatani et al. 2022
妊婦 89,273 名	腹部先天性奇形	妊娠中の母体血中 Cd 濃度と出生時の児の腹部先天性奇形に関連なし。	Miyashita et al. 2021
口唇口蓋裂群 192 名、対照群 1,920 名	口唇口蓋裂	妊娠中の母体血中 Cd 濃度と児の口唇口蓋裂に関連なし。	Takeuchi et al. 2022

1 注) これまでのエコチル調査では、体内のカドミウム動態に影響を及ぼすと考えられる貧血
2 指標の血清フェリチンや血清鉄の測定はなされていない。

3

4

表 2 Flannery ら (2022) の生殖についてのまとめ

	検討文献数	関連のみられた文献数	男女差の検討
ばく露指標：臍帯血			
出生時体重	9	3	性差なし? 検討なし?
出生時身長	7	1	?
頭囲	4	1	?

<u>ばく露指標：母体血</u>			
<u>出生時体重、低出生時体重、 早産による低出生時体重</u>	<u>20</u>	<u>13</u>	<u>5</u> つの研究では <u>女兒の 方が関連が大きい又は 女兒のみに関連</u>
<u>SGA、IUGR、FGR</u>	<u>7</u>	<u>3</u>	<u>?</u>
<u>出生時身長</u>	<u>11</u>	<u>4</u>	<u>2</u> 報は <u>女兒のみに関連</u>
<u>頭囲</u>	<u>8</u>	<u>2</u>	<u>女兒のみに関連</u>

1 SGA : Small for Gestational Age、IUGR : Intrauterine Growth Restriction、FGR : Fetal
2 Growth Restriction

3
4
5 **8. 食品健康影響評価**

6 **8.1 有害性の確認**

7 **8.1.6 内分泌系及び生殖器への影響**

8 実験動物を対象とした実験データでは、内分泌系及び生殖器への影響が示唆
9 されているが、ヒトを対象とした疫学的データでは、肯定的な報告はほとんどな
10 い。

11
12 **8.1.7 神経・生殖系への影響**

13 神経・生殖系においては、近年のわが国のエコチル調査や海外の疫学研究で、
14 カドミウムばく露による影響が示唆されているが、交絡因子が調整しきれてい
15 ない可能性があることから、結論を導くことは時期尚早であり、引き続き注意を
16 払う必要がある。カドミウムは脳実質内にはほとんど取り込まれないため、脳は
17 影響発現の場とは見なされておらず、一般環境やカドミウム汚染地域における
18 住民を対象とした調査研究には特に取り上げるべき神経系障害に関する知見は
19 報告されていない。

20 最近、きわめて微量な重金属類にばく露した子供において、腎臓及び神経系
21 (ドーパミン作動神経系) が微妙な影響を受けているかもしれないとする疫学
22 調査が報告されているが、これまでに確立された知見とは大きく異なること、同
23 様なレベルの重金属ばく露による子供の腎機能や脳に関する研究報告がほとん
24 どなく、比較検討ができないことから、今回のリスク評価において対象としな
25 い。