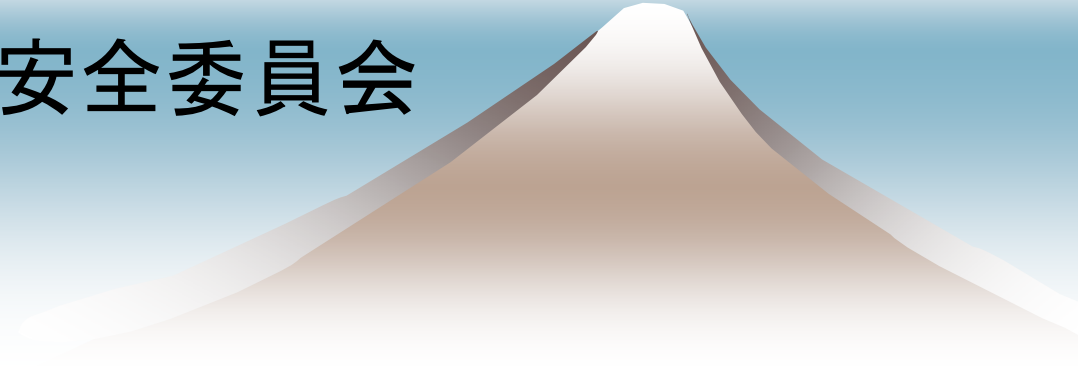


食品から摂取されるカドミウムの 健康影響評価

平成20年5月29日
240回食品安全委員会



はじめに

平成15年7月1日

厚生労働省 → 食品安全委員会

「カドミウムに係る食品健康影響評価」依頼

(目的)

カドミウムの国際的な評価を踏まえ、厚生労働省が食品の安全基準を検討

(評価の主な内容)

一般環境暴露における耐容摂取量の設定

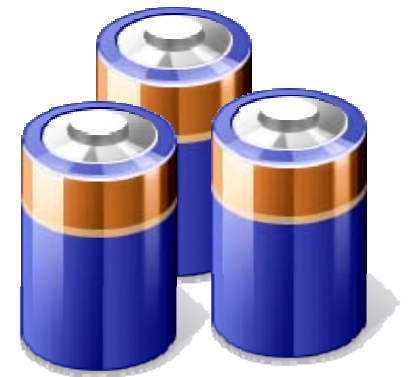
カドミウムとは(1)

- 原子番号 48
- 元素記号 Cd
- 原子量 112.4
- 密度 8.65 g/cm³(25°C)
- 融点 320.8°C
- 沸点 765°C
- 用途

ニッケル・カドミウム蓄電池の電極材料
(約97%)、合金(1.0%)、顔料(0.1%)、ポ
リ塩化ビニルの安定剤等



カドミウムの単体



カドミウムとは(2)

(自然界における分布)

■地球の地殻に広く分布

■自然現象による環境中への放出

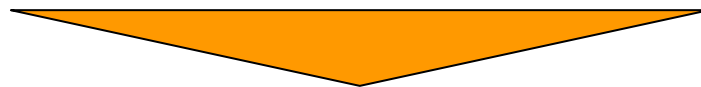
①岩石の風化作用により環境中へ流出

②火山活動により大気中へ放出

(人為的な活動による環境中への放出)

鋳山や亜鉛精錬所での鋳業活動により副産物として産出(過去)

排水や排煙を通じて河川や大気中に放出



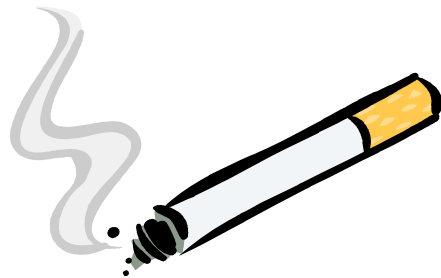
カドミウムは、土壌中、水中、大気中に広く分布

ヒトへの曝露経路(1)

(吸入曝露)

■ 鉱山や精錬工場などにおける粉じんやヒュームの吸入による職業曝露

■ 喫煙による曝露



ヒトへの曝露経路(2)

(経口曝露)

①食品からの曝露

ほとんどの食品中に環境由来のカドミウムが微量含まれている。

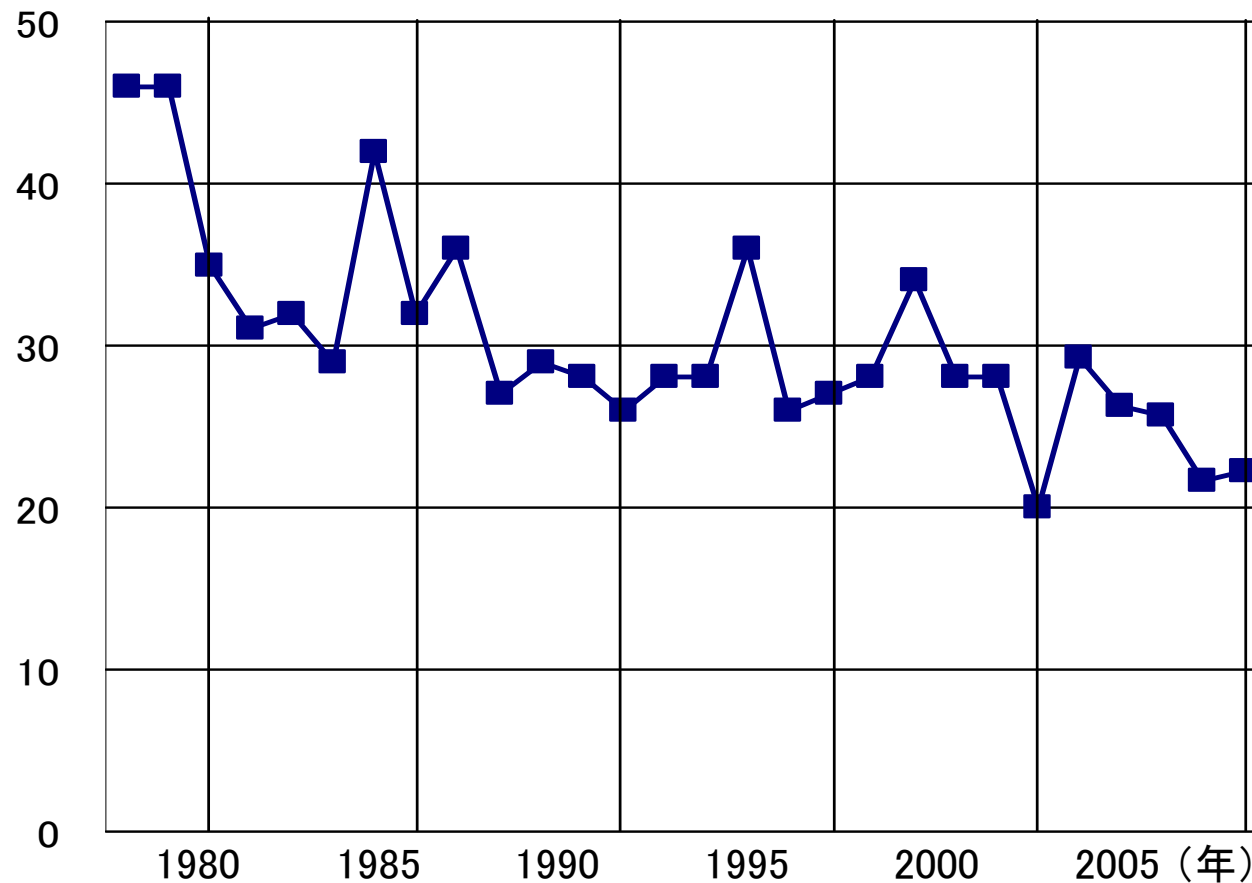
②飲料水からの曝露

一般的に飲料水中のカドミウム濃度は低い。我が国では、水質基準(0.01mg/L)が定められており、飲料水によるカドミウム曝露が問題になることはない。

食品からの曝露(1)

日本の非汚染地域におけるカドミウム摂取量の推移

($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)



- ・ 1979年の曝露量
46 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$
- ・ 2005年の曝露量
22.3 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$
(2.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週*)
- ・ 米類由来の摂取割合
46.5%

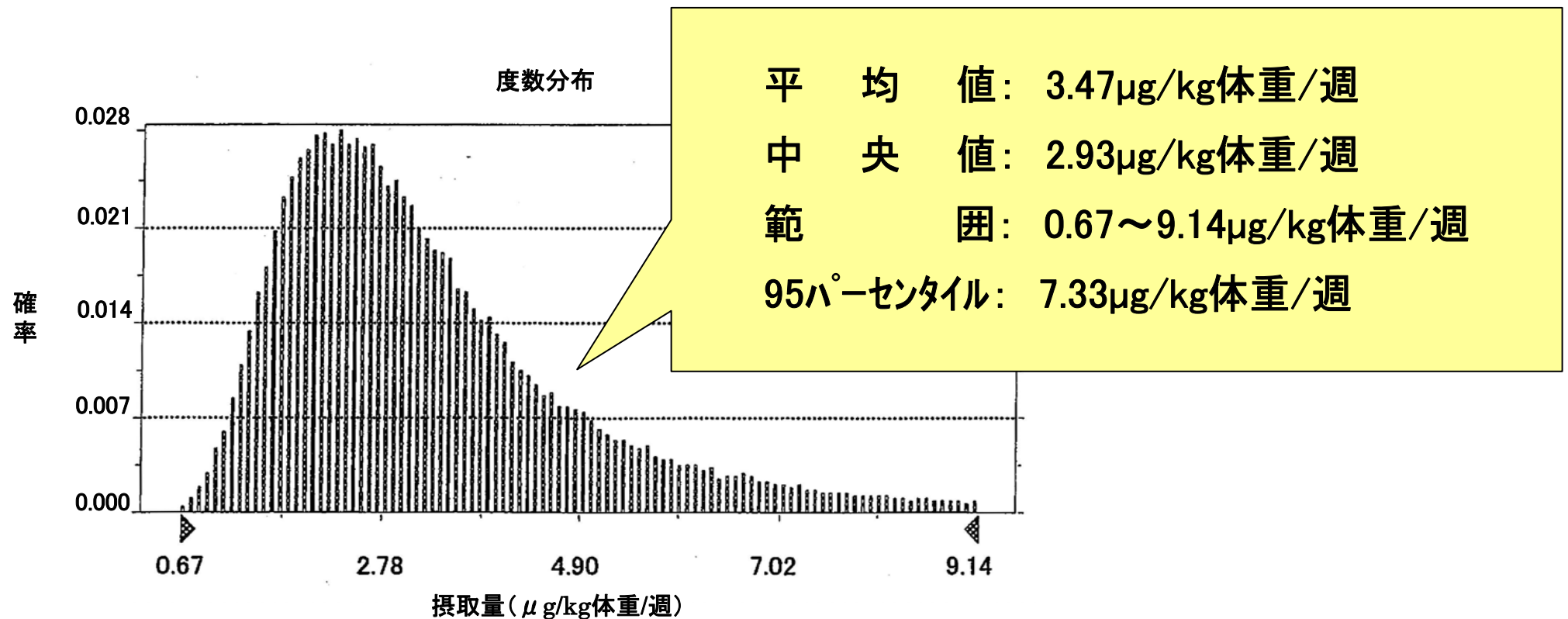
* 平成10~12年度国民栄養調査に基づく
日本人男女の平均体重53.3kgとした場合

日本におけるトータルダイエツ調査及び食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価に関する研究のデータを使用して作成

食品からの曝露(2)

日本人のカドミウム摂取量分布

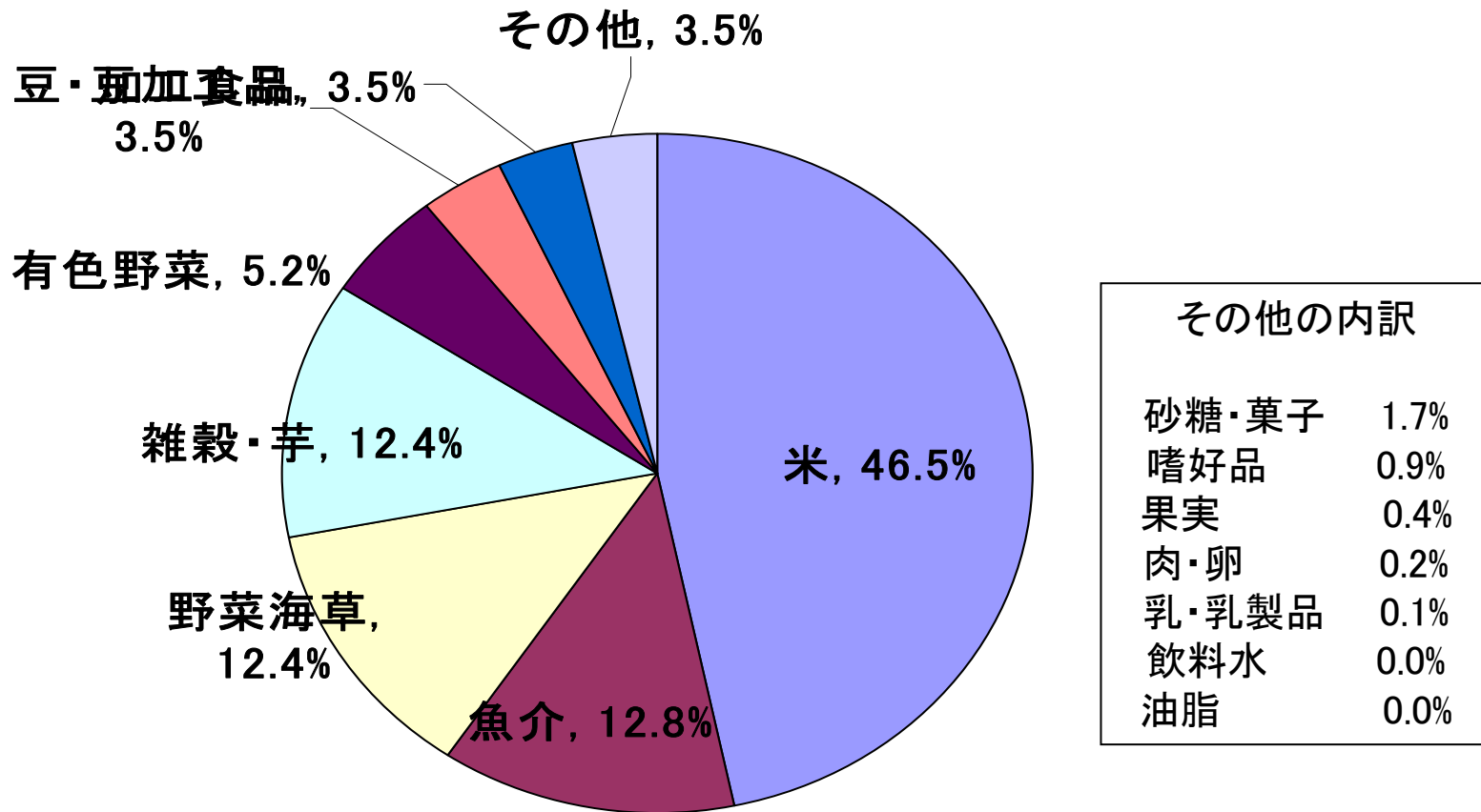
国民栄養調査のデータからモンテカルロ・シミュレーションにより推計



日本人のカドミウム曝露量推計に関する研究より引用

食品からの曝露(3)

2005年における14食品群からのカドミウム摂取量の割合

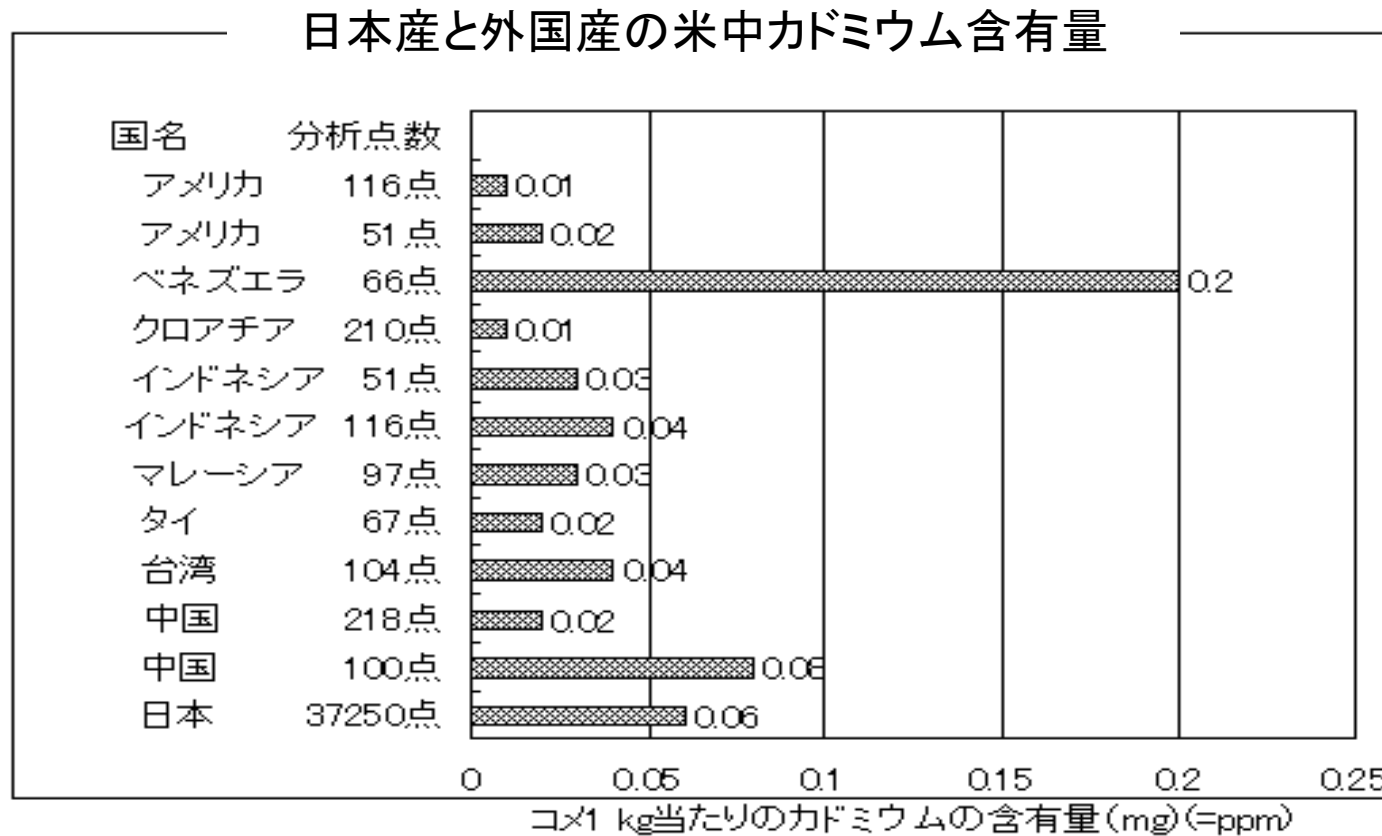


※ 食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価に関する研究のデータを使用して作成

食品からの曝露(4)

諸外国の米中カドミウム濃度

- 我が国の米中カドミウム濃度の平均は0.06ppm
- 他国に比べて高い傾向



食品からの曝露(5)

日本における食品に含まれるカドミウム濃度の実態調査

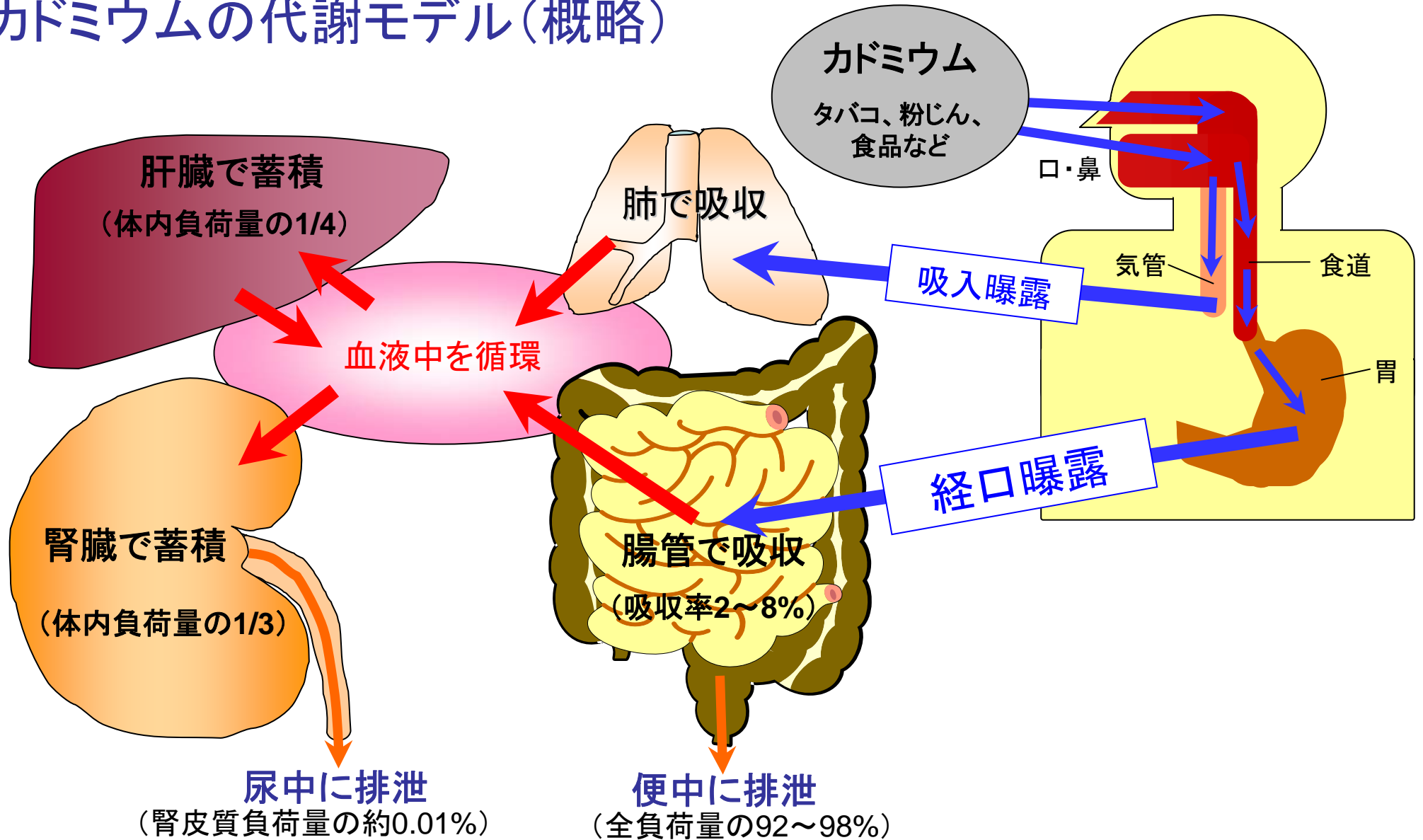
単位: mg/kg

食品名	範囲	平均値
玄米	0.01~1.2	0.06(中央値:0.04)
小麦	0.02~0.47	-
大豆	0.01~0.66	-
白菜	0.01~0.06	-
ジャガイモ	0.01~0.08	-
トマト	0.01~0.05	-
豚肉	0.01~0.07	-
ホタテ(貝柱)	0.01~0.51	0.12
ホタテ(中腸腺)	1.3~16.0	5.8
マガキ	0.10~0.68	0.30
スルメイカ	0.03~1.3	0.29
スルメイカ(肝臓)	6.6~96.0	33.9
マイワシ	0.01~0.03	0.01
ベニズワイガニ	0.04~0.48	0.16
ベニズワイガニ(内臓)	2.3~23.0	11.7

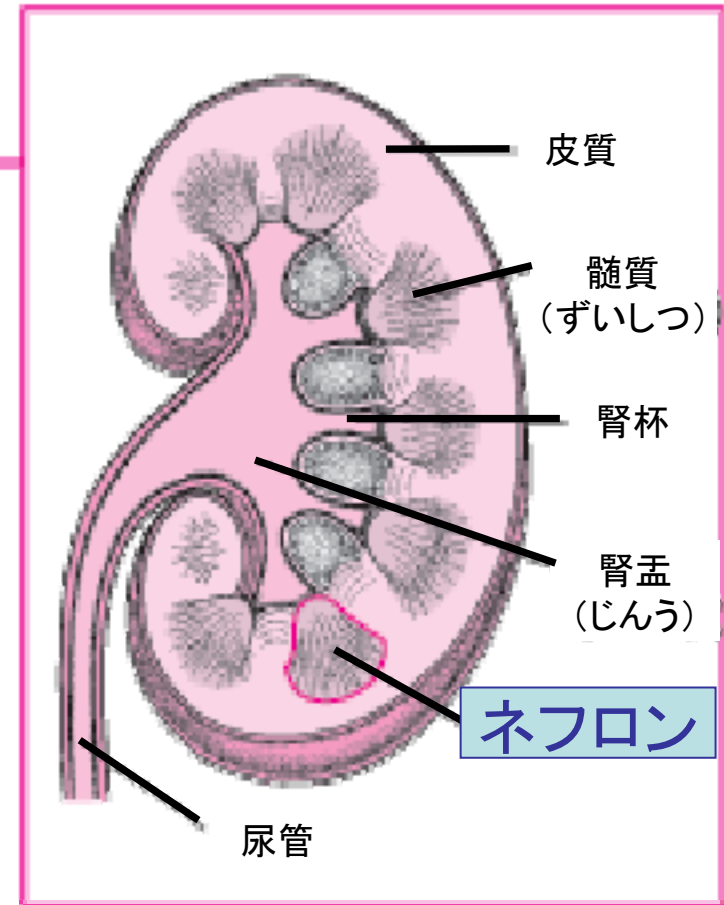
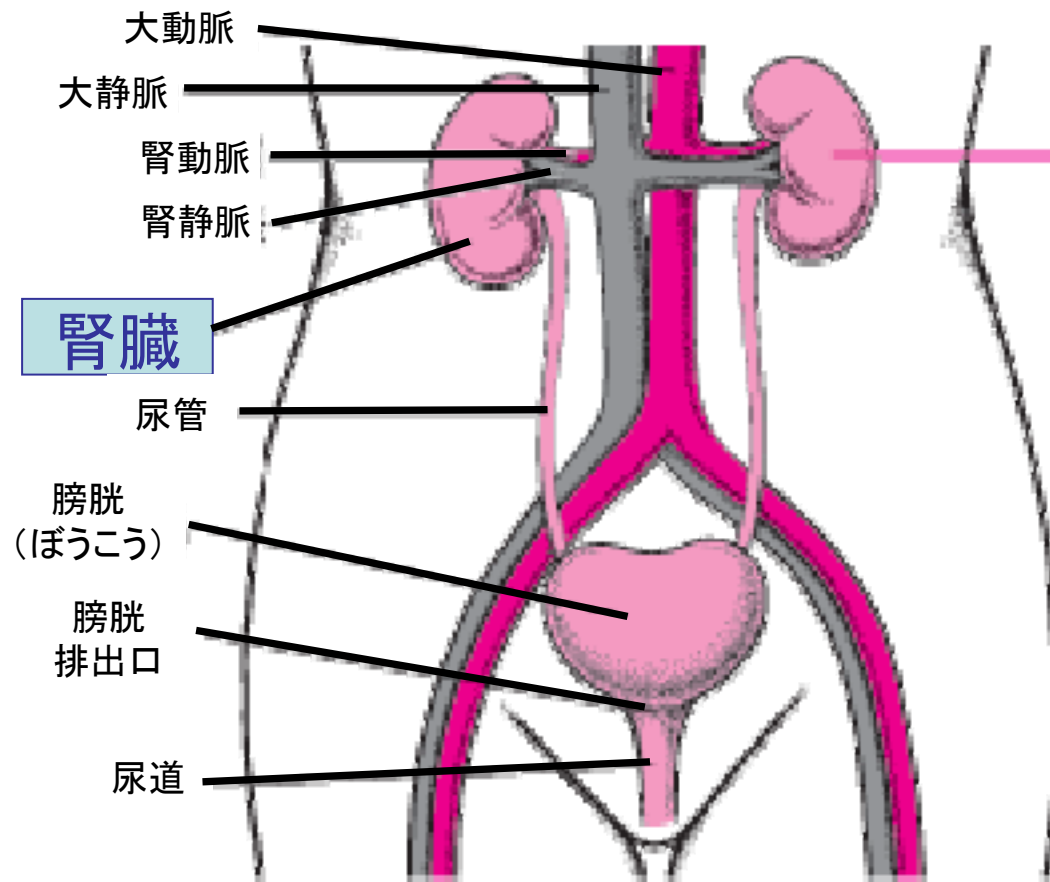
※ 農林水産省(2002)及び水産庁(2003)による実態調査

ヒトにおけるカドミウムの動態(1)

カドミウムの代謝モデル(概略)

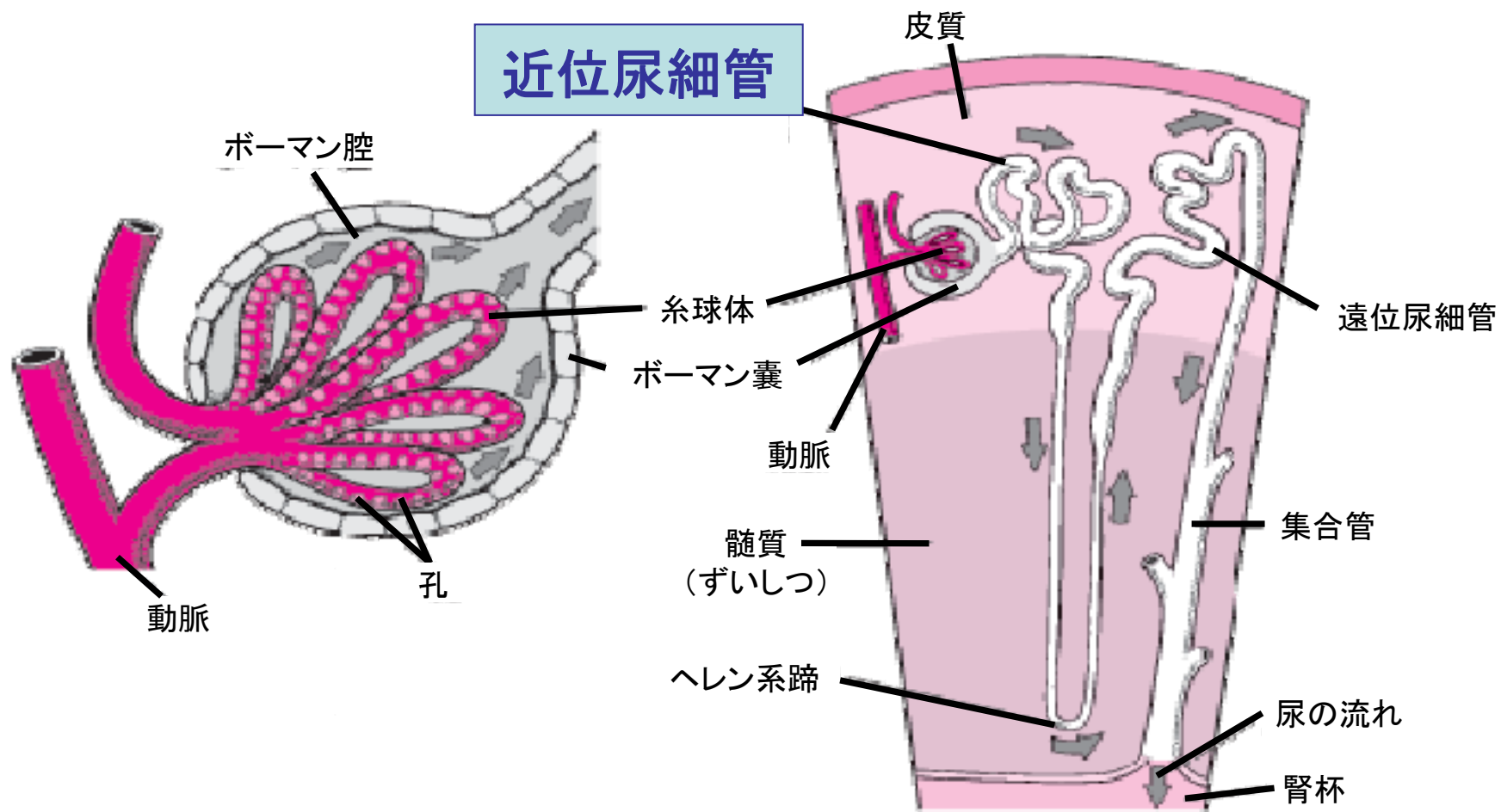


腎臓・尿路系の構造



メルク医学百科より引用

ネフロン構造



メルク医学百科より引用

ヒトにおけるカドミウムの動態(2)

(1) 吸収

- 体内へのカドミウム吸収率は、年齢、性別、個人差等によって異なると考えられる。
- ボランティアを対象にした調査研究から、腸管吸収率は、2～8%程度。

ヒトにおけるカドミウムの動態(3)

(2) 輸送

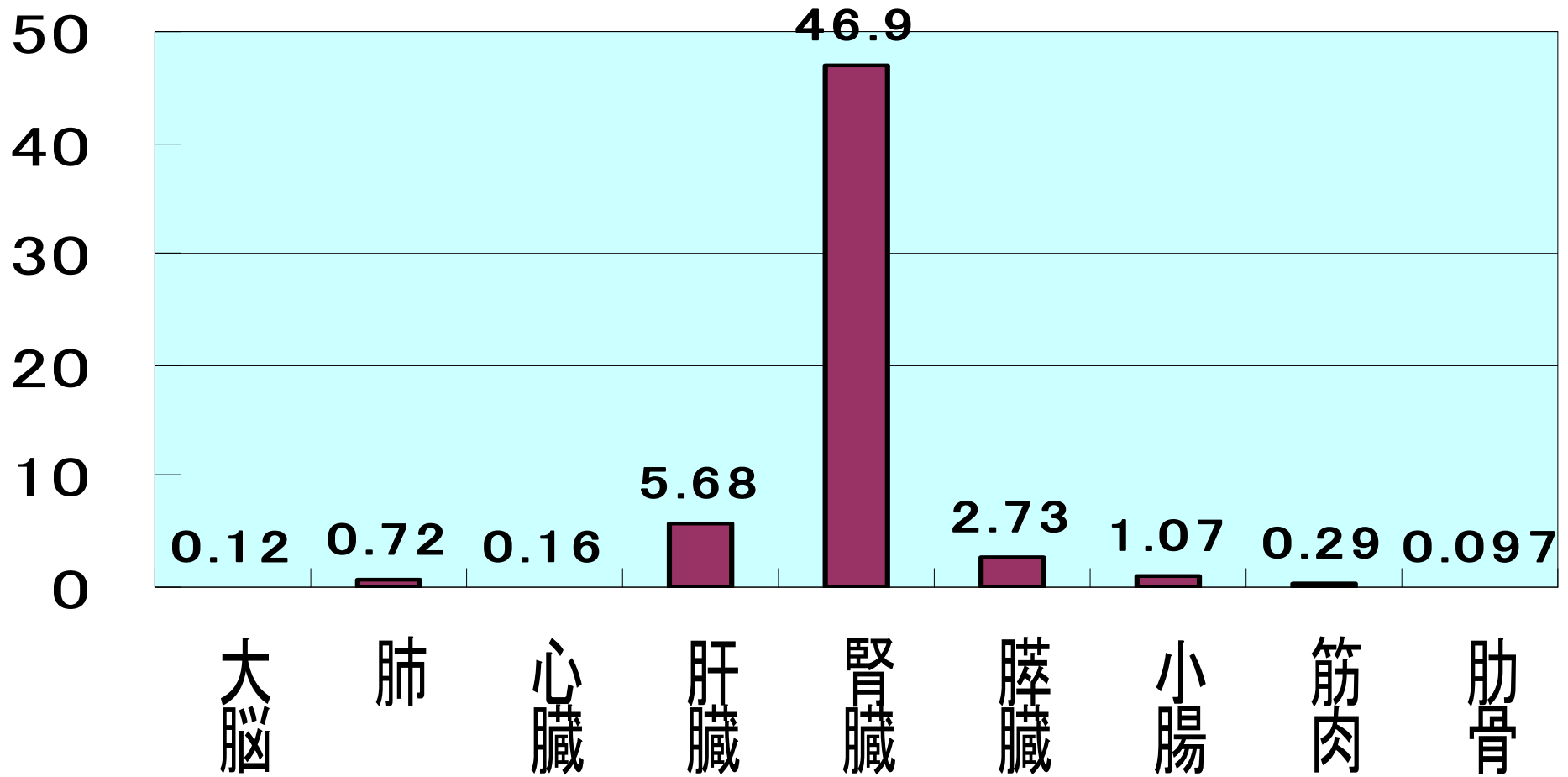
- 腸管で吸収されたカドミウム(Cd)は、蛋白質に結合して肝臓へ輸送。肝臓で誘導合成されたメタロチオネイン(MT)と結合してCd-MTとして蓄積。
- 血中では主にアルブミンやMTと結合した状態で移動。
- 血液中から腎臓へ移動したCd-MTは、糸球体から濾過され、近位尿細管で再吸収されて腎皮質に蓄積。
- 非常に微量のカドミウムが尿から少しずつ排泄される。
- 胎盤をほとんど通過しないため、胎児や新生児の負荷量は無視できる。

ヒトにおけるカドミウムの動態(4)

(3) 蓄積

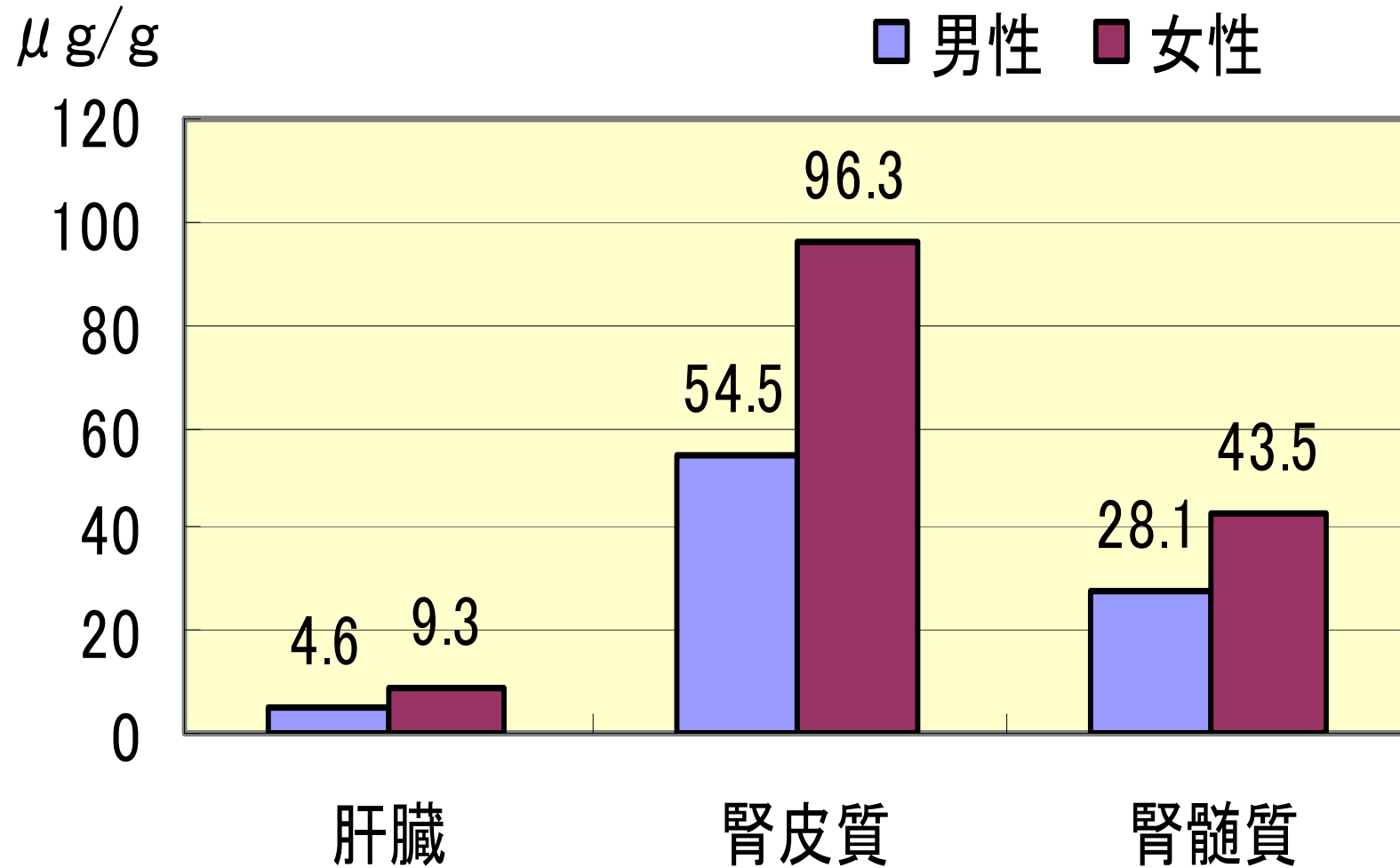
- ヒトにおけるカドミウムの長期低濃度曝露では、体内負荷量の1/3が腎皮質に、1/4が肝臓や筋肉に蓄積。脳、脂肪組織、骨への蓄積は、非常に少ない。
- 日本人の腎皮質のカドミウム負荷量(蓄積量)は、50～60歳をピークとし、それ以降は減少。
一方、肝臓では年齢依存的に増加。
- 腎皮質での生物学的半減期は、20～50年と推定。
- 持続的な高濃度曝露では、肝臓のカドミウム濃度が増加。

一般人の臓器中Cd濃度($\mu\text{g/g}$) (30人の平均値)

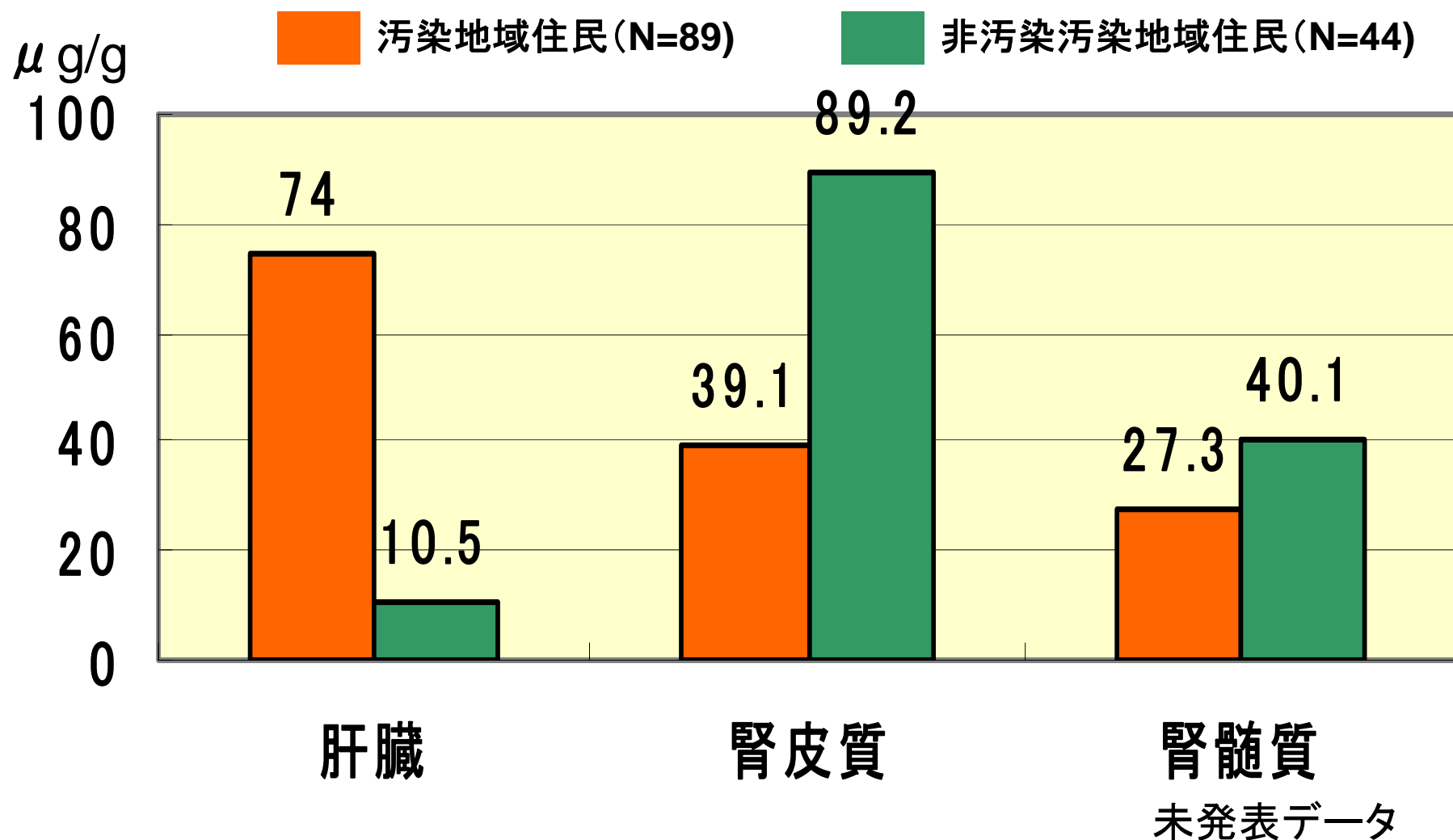


Sumino K, et al, Arch Environ Health. 1975;30:487-94 より

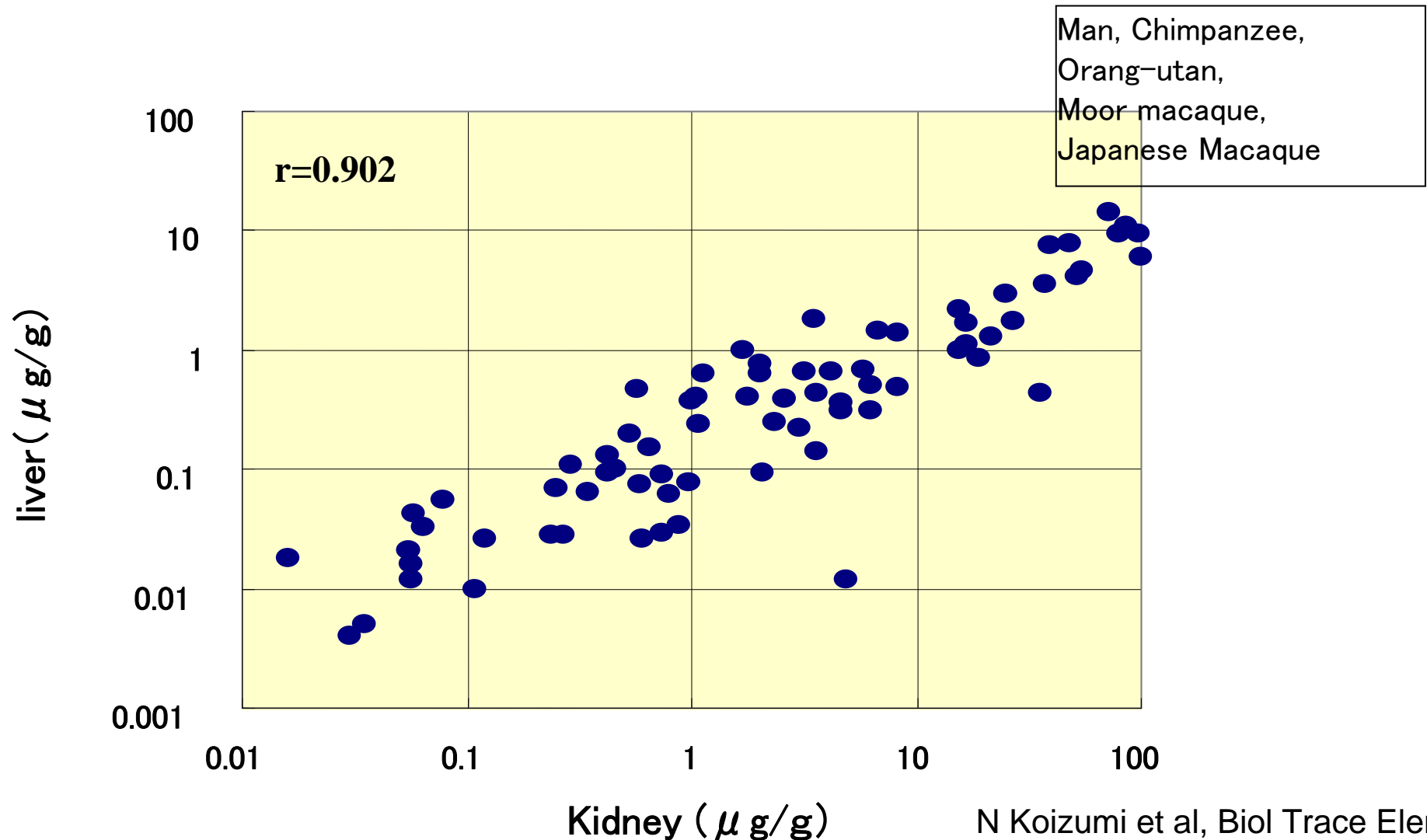
肝臓・腎皮質・腎髄質の男女別Cd濃度



汚染・非汚染住民の肝・腎Cd濃度



哺乳動物の肝・腎カドミウム濃度の種差



ヒトにおけるカドミウムの動態(5)

(4) 排泄等

- 糞中排泄量は、経口摂取から腸管で吸収されなかったカドミウム量を反映(全負荷量の92~98%)。
- 長期低濃度曝露では、腎皮質の負荷量の0.01%程度が尿中に排泄。
- 汗、爪、毛髪等の排泄経路は無視可能。

カドミウムのヒトに対する有害影響(1)

○ 腎臓への影響

① 産業現場での吸入曝露及び食品を介した経口曝露

長期間後、尿中の低分子量蛋白量の排泄量増加を特徴とする腎臓における近位尿細管の再吸収機能障害が生じる。

② 富山県神通川流域のカドミウム汚染が著しい地域で多発したイタイイタイ病

近位尿細管機能障害に加え、様々な要因(妊娠、授乳、老化、栄養不足等)が誘因となって生じた骨軟化症なども特徴的。

カドミウムのヒトに対する有害影響(2)

- 高血圧や心血管系への影響
明確な結果を示す研究報告がほとんどない。
- 内分泌及び生殖器への影響
ヒトを対象とした疫学データでは否定的。
- 神経系への影響
脳実質内へ取り込まれないため、標的器官とみなされていない。

カドミウムのヒトに対する有害影響(3)

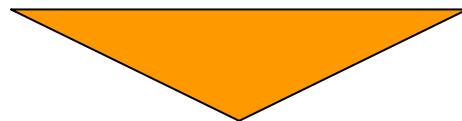
○ 発がん

① IARCの評価

- ・ グループ1(発がん性を示す十分な証拠がある)に分類
 - ・ この評価は、職業曝露(吸入曝露)による肺がんリスクが高いとする研究報告に基づく。
- 根拠とした研究報告における曝露レベルの推定に問題があることから、グループ2A(発がん性を示す証拠が限られ、実験動物で発ガン性の十分な証拠がある)が妥当とする見解。

② カドミウム汚染地域住民を対象とした疫学調査

ヒトの経口曝露による発がん性の証拠が報告されていない。



一般環境 食品を経由した経口曝露(特に長期低濃度曝露)を対象とした今回のリスク評価において、発がんへの影響に着目することは適当ではない。

カドミウムの食品健康影響評価

疫学調査の検討(1)

■カドミウム曝露によるもっとも鋭敏かつ広範に認められる有害性の指標

→ 腎臓での近位尿細管機能障害

■近位尿細管機能障害に関する国内外の疫学調査や動物実験による知見のうち、特に一般環境の長期低濃度曝露における疫学調査に着目。

疫学調査の検討(2)

曝露指標： 尿中カドミウム排泄量、血中カドミウム濃度、
TDSにより推定されたカドミウム摂取量など

影響指標： 尿中に排泄される低分子量蛋白質の β_2 -ミクログロブリン(β_2 -MG)、
N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ(NAG)、 α_1 -
ミクログロブリン(α_1 -MG)など

疫学調査の検討(3)

■尿中 β_2 -MG排泄量は、カドミウム曝露に対して鋭敏かつ量依存的に反応

→ 近位尿細管機能障害の影響指標として最も幅広く使用。

→ しかし、健康影響としての全容や意義は解明されていない。

■多くの文献で、尿中 β_2 -MG排泄量 $1,000 \mu\text{g/g Cr}$

→ カドミウム曝露による近位尿細管機能への影響を鋭敏に反応している値(カットオフ値)とされている。

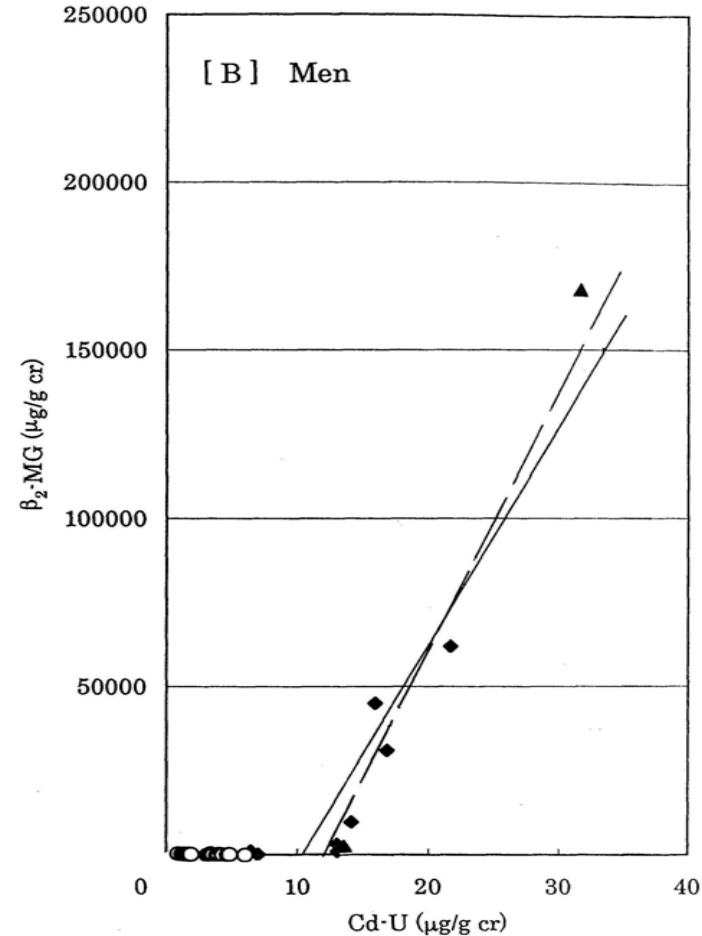
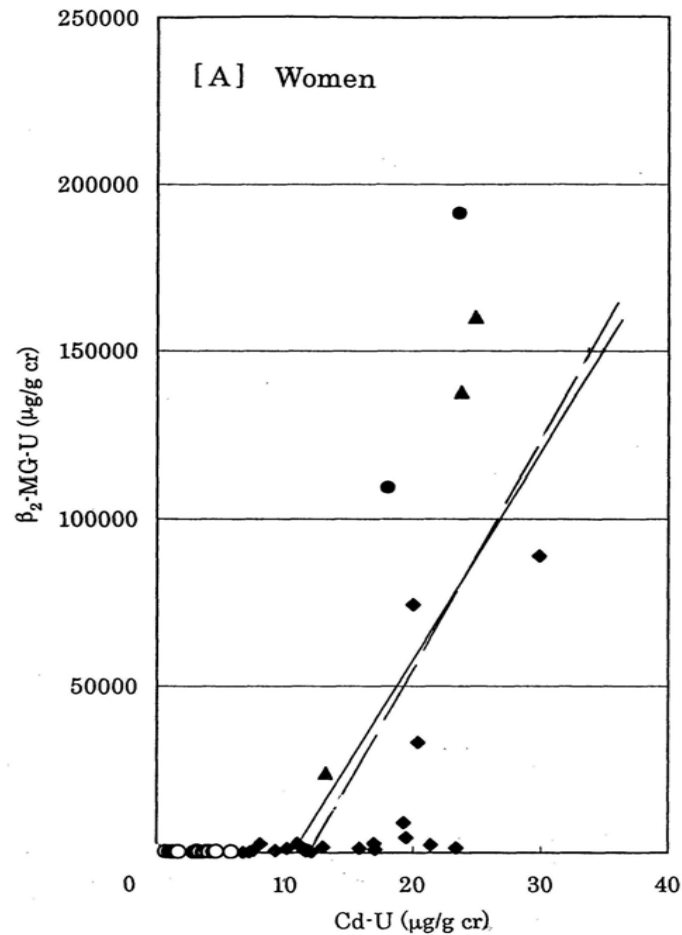
疫学調査の検討(4-1)

1. 尿中カドミウム排泄量を曝露指標とした疫学調査

日本国内のカドミウム汚染地域及び非汚染地域の住民を対象に、尿中 β_2 -MG排泄量の変化から近位尿細管機能障害に係る尿中カドミウム排泄量の閾値を解析(Ikedaら)。

- 尿中 β_2 -MG排泄量が著しく上昇(スライド4-2)
 - 尿中カドミウム排泄量10~12 $\mu\text{g/g Cr}$ (男女共)
- 尿中 β_2 -MG排泄量1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ (スライド4-3)
 - 尿中カドミウム排泄量8~9 $\mu\text{g/g Cr}$
- 尿中 β_2 -MG排泄量を上昇させる閾値レベル(スライド4-3)
 - 尿中カドミウム排泄量4 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上

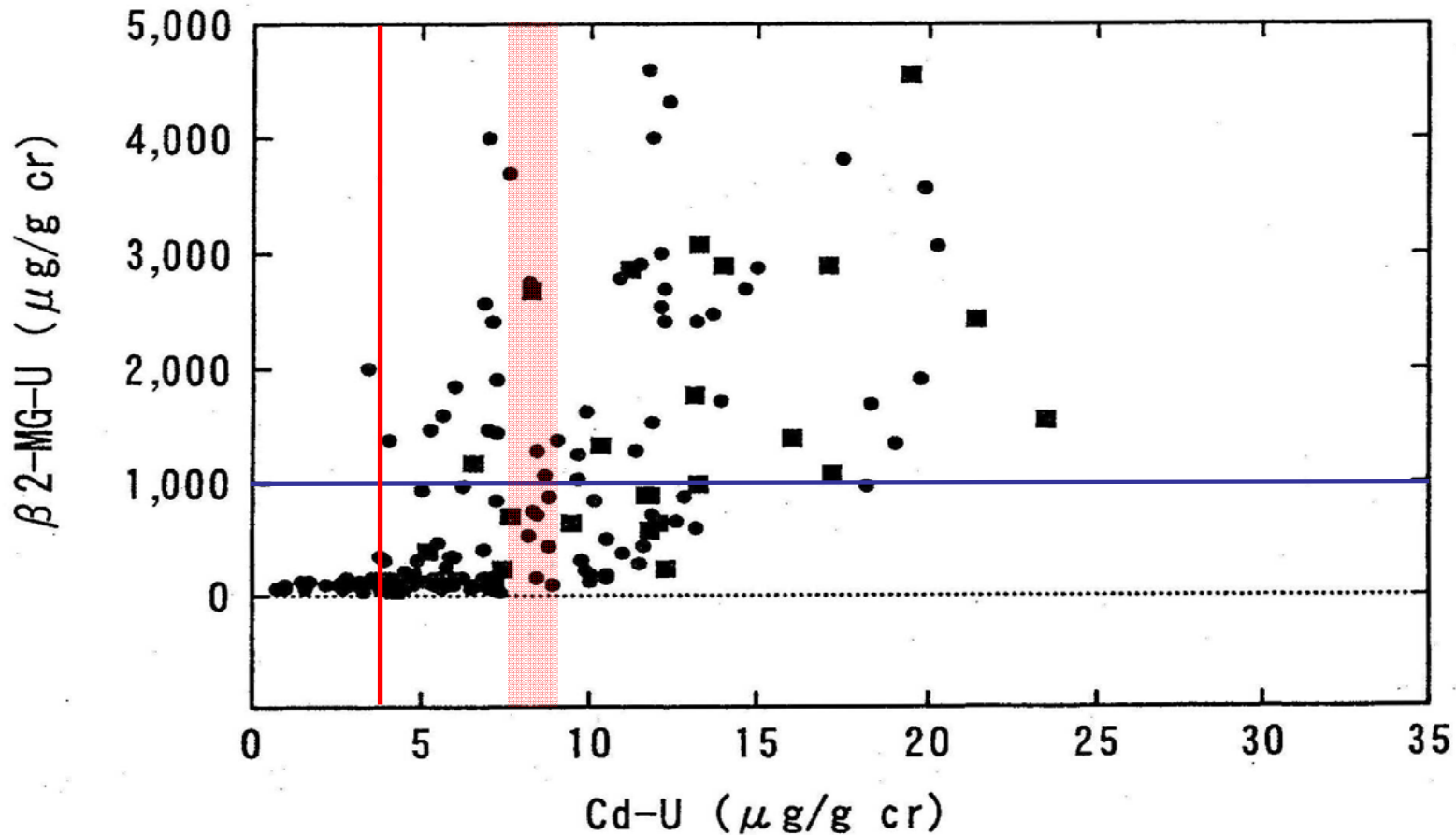
疫学調査の検討(4-2)



●イタイイタイ病患者 ▲慢性カドミウム中毒が疑われる患者 ◆汚染地域住民(黒い印は汚染地域住民例)
○非汚染地域住民例

※ Ikeda M. et al(2003)より引用

疫学調査の検討(4-3)



- Ikeda et al., 2005で解析された217検体からのデータを使用
- Ikeda et al., 2003で解析された44検体からのデータを使用

※ Ikeda M. et al(2005)

疫学調査の検討(5-1)

2. カドミウム摂取量を曝露指標とした疫学調査

①Nogawaらによる疫学調査

- ・ 石川県梯川流域のカドミウム汚染地域住民1,850人、非汚染地域住民294人(対照群)を対象。
- ・ 石川県梯川流域で生産された米中カドミウム濃度から総カドミウム摂取量(一生涯に摂取する量)を算出。
- ・ 総カドミウム摂取量と β_2 -MG尿症との関係を調査。
- ・ β_2 -MG尿症のカットオフ値に尿中 β_2 -MG排泄量1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ を設定。

対照群と同程度の β_2 -MG尿症の有病率になる総カドミウム摂取量は、約2.0g(男女共)

疫学調査の検討(5-2)

2. カドミウム摂取量を曝露指標とした疫学調査

②Horiguchiらによる疫学調査

- ・ 日本国内の低度から中程度のカドミウム曝露を受ける汚染地域4カ所及び非汚染地域1カ所(対象地域)。
- ・ JECFAが定めるPTWI($7\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週)に近い曝露を受けている被験者を含む30歳以上の農業従事女性1,381人を対象。
- ・ カドミウム摂取による近位尿細管機能に与える影響を調査。

- 
- ・ 被験者の17.9~29.8%がJECFAのPTWIを超えるカドミウム曝露
 - ・ 非汚染地域の対照群と比較して、汚染地域の被検者に過剰な近位尿細管障害はみられなかった。

カドミウム週間摂取量の推定(1)

1. 尿中カドミウム排泄量から週間摂取量を算出

Järupらが提唱する理論モデル(ワンコンパートメントモデル)

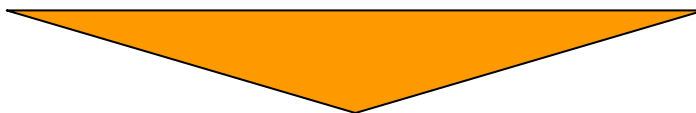
$$\text{週間摂取量} = \frac{\text{尿中カドミウム}(\mu\text{g/g Cr}) \times 1.2(\text{g Cr/日}) \times 7(\text{日})}{\text{生物学的利用率} \times \text{尿中カドミウム排泄率}} \div \text{体重}(\text{kg})$$

理論モデルにより算出されるカドミウム摂取量は信頼性に乏しい。

(腎障害の程度、年齢、性別、個人差等によって生物学的利用率(吸収率)や尿中カドミウム排泄率が異なる。)

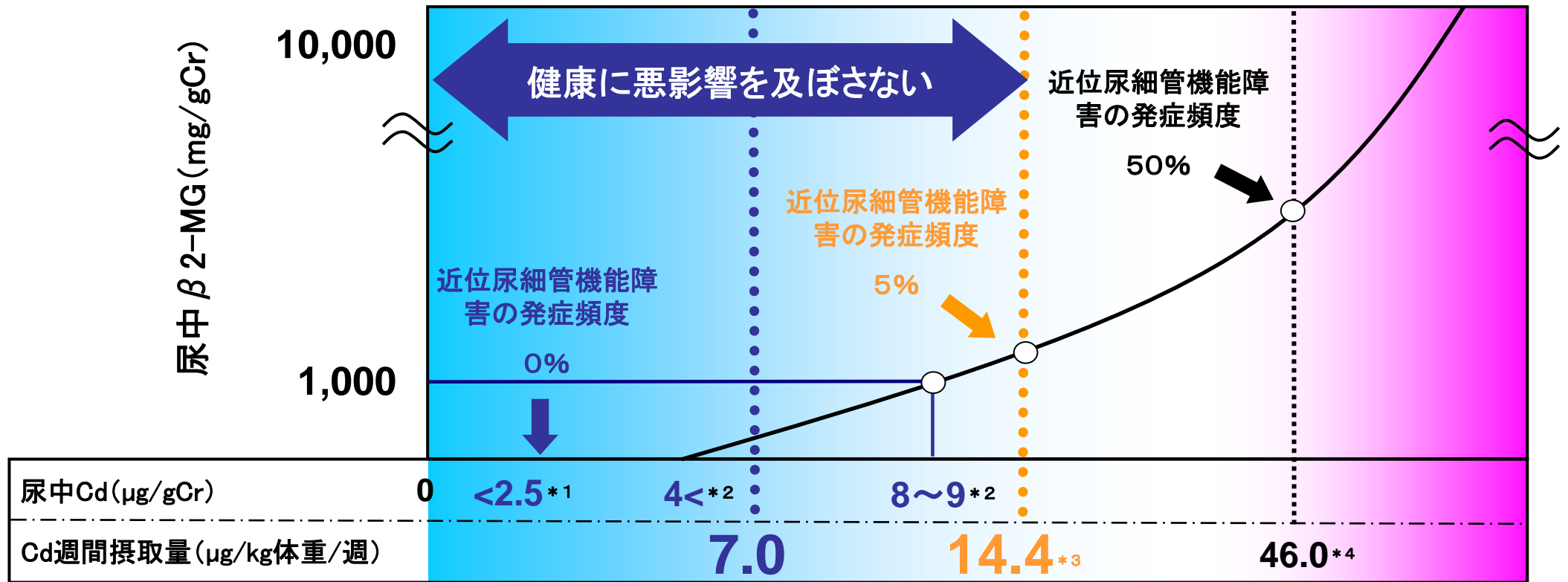
カドミウム週間摂取量の推定(2)

- Ikedaらによって、尿中 β 2-MG排泄量と尿中カドミウム排泄量との関係が明確にされた。
- しかし、これらの結果を用いて理論モデルにより算出されるカドミウム摂取量は信頼性に乏しい。



カドミウム摂取量と近位尿細管機能障害との関係を調べたNogawaらとHoriguchiらの2つの疫学調査結果から耐容週間摂取量を設定。

カドミウム曝露と健康影響（イメージ図）



* 1 Järupら(1998) * 2 Ikedaら(2005)

* 3 Nogawaら(1989): 対照群と同程度のβ2-MG尿症の有病率になる総カドミウム摂取量約2.0gから算出。
(β2-MG尿症の有病率が5%となるカドミウム摂取量110μg/dayに相当。)

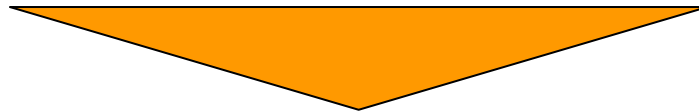
* 4 Nogawaら(1989): β2-MG尿症の有病率が50%となるカドミウム摂取量約350μg/dayから算出。

カドミウム週間摂取量の推定(3)

2. 腎皮質の蓄積量から週間摂取量を算出

JECFAのPTWI算出と同様と考えられる計算式

$$\text{週間摂取量} = \frac{\text{腎皮質の蓄積量}(\text{mg/kg}) \times 7(\text{日})}{\text{腎皮質の蓄積割合}1/3 \times \text{吸収率} \times \text{蓄積期間}(\text{年}) \times 365(\text{日})} \div \text{体重}(\text{kg})$$



理論モデルにより算出されるカドミウム摂取量は信頼性に乏しい。

〔腎障害の程度、年齢、性別、個人差等によって生物学的利用率(吸収率)や尿中カドミウム排泄率が異なる。〕

カドミウム耐容週間摂取量の推定(4)

①Nogawaらによる疫学調査結果から

- 総カドミウム摂取量2.0g(対照群と同程度の β 2-MG尿症の有病率)
- カドミウム摂取期間50年(摂取限界量を $110\mu\text{g}/\text{日}$ とする他の研究から計算)
- 日本人男女の平均体重を 53.3kg (平成10~12年度国民栄養調査)

$$2.0\text{g} \div 50\text{年} \div 365\text{日} \div 53.3\text{kg} \times 7\text{日} = 14.4\mu\text{g}/\text{kg}\text{体重}/\text{週}$$

14.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週以下のカドミウム摂取量は、ヒトの健康に悪影響を及ぼさない。

②Horiguchiらによる疫学調査結果から

7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週程度のカドミウム曝露を受けた住民に非汚染地域の住民と比較して過剰な近位尿細管機能障害が認められなかった。

結論

耐容週間摂取量

カドミウム $7\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週

コーデックス委員会における基準値

- ◆ 精米：0.4mg/kg
- ◆ 小麦、葉菜：0.2mg/kg
- ◆ 穀類、豆類、ばれいしょ、根菜、茎菜：0.1mg/kg
- ◆ その他野菜（鱗茎類、アブラナ科野菜、ウリ科果菜等）：0.05mg/kg
- ◆ 海産二枚貝（カキ、ホタテガイを除く）：2mg/kg
- ◆ 頭足類（内臓を除去したもの）：2mg/kg

FAO/WHO合同食品添加物専門会議(JECFA)による評価

暫定耐容週間摂取量 (Provisional Tolerable Weekly Intake)

PTWI: 7 μ g/kg体重/週

【PTWI設定の根拠】

- 各国のカドミウムの曝露状況から、腎皮質のカドミウムが200mg/kgを超えると腎機能障害がおこる可能性あり。
- 腎のカドミウムレベルを現状よりも増加させるべきではない。
(湿重量: スウェーデン30mg/kg、米国25~50 mg/kg、日本50~100 mg/kg)
- 1日当たりのカドミウムの吸収率を5%、体内負荷量の排出量を0.005%が毎日排出されると仮定。
- 1日当たりのカドミウムの総摂取量が1 μ g/kg 体重/日を超えなければ、腎皮質のカドミウムは50mg/kgを超えることはありそうにないことから、PTWIとして400~500 μ g/人/週を提案。
- その後、PTWIとして7 μ g/kg 体重/週に表現が改訂。

我が国における食品の基準値

食品衛生法

玄米のカドミウム含有量 1.0mg/kg(ppm)未満
(精白米は0.9mg/kg(ppm)未満)

- 我が国では、玄米のみが規制の対象。
- コーデックス委員会総会で採択された精米の基準値 0.4mg/kgよりも高い値。

日本とJECFAの評価の違い

日本

JECFA

手法

疫学調査

疫学調査

対象

一般環境
一般的な日本人

長期低濃度暴露

労働環境
職業暴露者
イタイイタイ病患者
高濃度暴露

指標

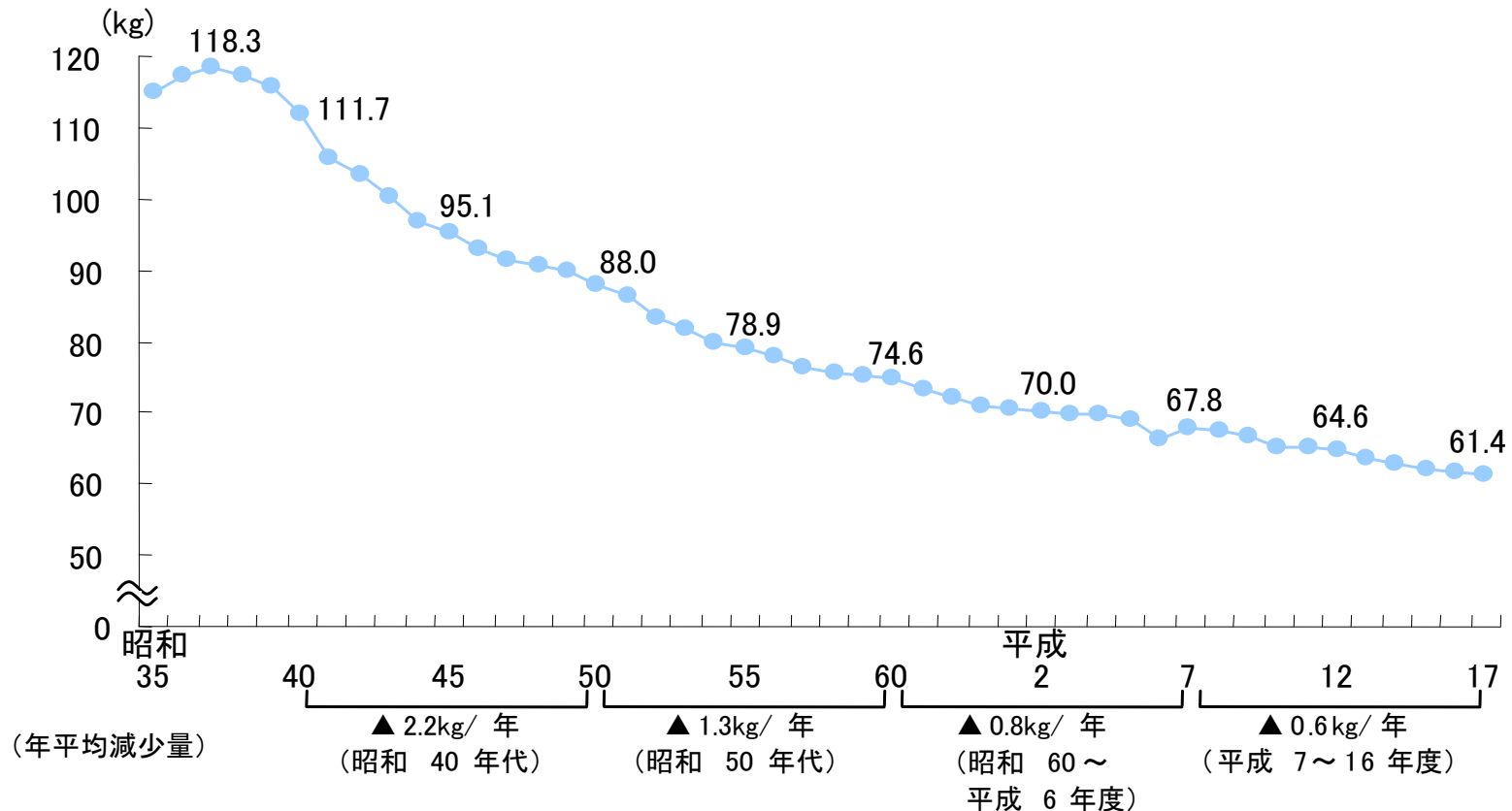
カドミウム摂取量と
近位尿細管機能障害

腎皮質のカドミウム蓄積量と
近位尿細管機能障害

食品からの曝露量の減少

日本人一人当たりの米消費量の推移

118kg/年(1962)から61.5kg/年(2004)へ大幅に減少



農林水産省の食料需給表(平成16年度)概要より引用

現状からみた安全性

カドミウムの曝露量の低下、排出規制、土壌の入れ替えなどの汚染防止対策により、わが国の一般環境における食品からのカドミウム摂取による健康への影響は、より低くなっている。