

疫学の知見及び論点について（腎臓・骨）

1. 論点（案）

(1) 評価の根拠文献として評価書に引用すべき重要な知見はどれか。

① 現時点で3. (3) 及び4. (3) に記載されている特に重要と考えられた知見（案）に加えるべき知見はあるか。

(2) 腎臓への影響についてどのように考えるか。

(3) 骨への直接影響についてどのように評価するか。

(4) 各知見で算出されている BMD/BMDL の値をどう扱うか。

<知見の考察(案)>

- ・ カドミウム汚染地域住民は腎機能に影響がある一方でカドミウム腎症の発症は散発的
- ・ 低濃度のカドミウムばく露では、尿流量の変化等正常な範囲での生理的な変動をみていることがあり、腎毒性へのリスクは過大になり得る
- ・ 低濃度のカドミウムばく露では、カドミウムが低分子タンパク質に結合して循環することから、尿細管結合部位に対して同じ親和性を共有するタンパク質の腎取り込みの個体間変動を反映している可能性
- ・ 低濃度の尿中カドミウム濃度と蛋白尿との関係は喫煙及びタンパク排泄による影響が大きい
- ・ カドミウムばく露のない一般集団においては、尿中へのカドミウム排泄は年齢と非線形及び非単調に関連しており、蛋白排泄等に関連した生理学的な変動
- ・ カドミウムが骨の再構成（remodeling）を加速する可能性がある
- ・ タバコからのカドミウムばく露が喫煙によって誘発される骨粗しょう症に重要な役割を果たす
- ・ 骨量低下よりも低分子量タンパク排泄増加がより低濃度のカドミウムばく露で発生したことから、腎尿細管マーカーが一般集団でのカドミウムへの影響の重要な指標である

<BMD/BMDL 関連の考察(案)>

- ・ β 2-MG 尿症のカットオフ値によって生涯総カドミウム摂取量の値が異なる
- ・ 算出された値は、BMD 算出方法（ハイブリッド法、二値法）の違いよりも、カットオフ値の違いによって大きく異なる
- ・ 推定される尿中カドミウム濃度がカットオフ値の選択によって値が大きく変わることから、ハイブリッド法が適している
- ・ 地域によって値が大きく異なる
- ・ 年齢によって値が大きく異なる

2. 議論のポイント

(1) 腎臓について

- ✓ カドミウムばく露と腎尿細管機能への影響の間における量-反応関係については、毒性学的には、両者の間には単純な直線的関係ではなく、ほぼ無反応の段階、直線的に腎尿細管機能の低下が進行する段階、高度の腎尿細管機能障害が散発的に発生する「逆L字型」の関係を示す段階、の3段階の関係があると考えられる。但し、第2段階での腎尿細管機能の低下は可逆性のものであるため、カドミウムのばく露が低減して時間が経過するに従ってその直線の傾きが次第に小さくなることが予想される。一方、第3段階での腎尿細管機能障害（カドミウム腎症）は不可逆性のものであるため、カドミウムばく露レベルが低下しても高度の腎尿細管機能低下は「高値安定」の状態が継続する。
- ✓ カドミウムばく露レベルの指標として、一般に、血中カドミウム濃度は最近のばく露レベルを反映するために変動が大きい、尿中カドミウム濃度は生涯ばく露量あるいは腎臓中の蓄積量を安定的に反映するために軽度から中程度のカドミウムばく露の場合には尿中カドミウム濃度が適切なカドミウムばく露指標と考えられている。しかし、高度の腎尿細管障害が進行すると（カドミウム腎症やイタイイタイ病）、腎臓組織の崩壊に伴って腎臓中のカドミウム濃度が減少して尿中カドミウム濃度も低下してくるため、カドミウムばく露指標としては適切なものではなくなってしまう。その場合にはむしろ血中カドミウム濃度の方が安定的に体内カドミウム蓄積量（但し、肝臓中）を反映するために適切なばく露指標になると考えられる。
- ✓ 国際機関等の多くは尿中 β 2-MGをカドミウムによる腎障害の指標としており、カットオフ値を用いてBMDL値を決めている。カドミウム腎症などの高ばく露での影響には用量反応関係はみられないかもしれないが、カットオフ値1,000や300等で一度数値を決めて、BMD法を用いる作業が日本においても必要になるか。
- ✓ 中国の文献ではNAGが鋭敏だという報告がある。重視すべきか。
- ✓ 酵素尿は、可逆性である可能性があること、分布域が β 2-MGより狭いこと、（イタイイタイ病のように）腎の萎縮が進行すると低下する傾向があると考えられるため、現時点では、腎影響の指標として、NAGの方が β 2-MGより優れているとは言えない。

1 ✓ カドミウムの総摂取量を計算する際は、到達する年齢をいくつにするのかで
2 1週間当たりの摂取量は変わってくる。

3
4 ✓ 糞便中のカドミウム濃度は食事からの摂取量を反映しているのですが、どの年齢
5 でも変わらないが、尿中カドミウム濃度は年齢とともに増加する。食事から
6 の摂取量よりも尿中カドミウムのほうがbody burdenの指標になるというのが
7 欧米の主張。FFQを用いた食事中カドミウム摂取量と骨影響との関連につ
8 いての研究に関し、動物性食品をたくさん摂取すると血液がアシドーシスに
9 傾いて、osteoporosisを起こしやすいと言われている。食事からのある一つ
10 の汚染物質の影響だけを評価するのは難しい。尿中や血中濃度のほうがイン
11 ジケーターとしては信頼度が高くなる。一方で、血液や尿もモデルの限界と
12 いう問題があるので、食事のデータが重要という考え方もある。

14 (2) 骨について

15 ✓ 腎臓のβ2-MGに相当する指標は、骨ではおそらく骨密度と考えられる。

16
17 ✓ カドミウムによる腎尿細管機能障害の最適な指標として、尿中β2-MG濃度
18 を使用するのが基本であり、実際に一般的に使用されている。同様に、カド
19 ミウムの骨への影響を検討する際には、骨密度を指標とするのを基本とする
20 べきである。その他に骨折や骨代謝マーカーなども測定されているが、指標
21 としては補助的に取り扱うことでよいと考える。

22
23 ✓ 日本において、これまでのイタイイタイ病を含む多くの研究に基づいてコン
24 センサスが得られているのは、カドミウムによる骨への影響は腎尿細管機能
25 障害(カドミウム腎症)を基盤として二次的に発生する、ということである。
26 しかるに、日本よりもはるかにカドミウムばく露レベルが低く、腎尿細管障
27 害も起っていない欧米人での研究により、そのような低レベルのばく露で骨
28 への影響があるという報告が多数くされているが、上記の日本での知見に照
29 らせばあり得ない。そもそも、観察対象集団が日本と欧米ではカドミウムば
30 く露レベルが大きく異なっているからであり、従って欧米の研究結果をその
31 まま日本に当てはめることには意味がない。

32
33 ✓ サイエнтиフィックには腎障害を介して骨障害が起こるのか、介さずに起
34 くるのか、あるいは両方の相互作用なのか、白か黒かでいうことはできない。
35 ダイレク的な作用も完全には無視できないのではないかと。しかし、ダイレク
36 トに骨に作用しているという文献は腎障害のデータがないものが多い。

1 ✓ カドミウムによる骨への影響を検討する際、それがカドミウムの骨への直接
2 的な作用によるものか、腎尿細管機能障害に基づく二次的なものか、という
3 点が最も重要になる。カドミウムは、*in vitro* の実験でも示されているよう
4 に、イオンの形であれば確かに骨細胞に対して強い毒性作用がある。しかし、
5 体内ではメタロチオネインと結合して毒性がほとんど消滅するため、少量の
6 慢性的なばく露では骨への影響はほとんど現れないと考えるのが妥当であ
7 る。実際に、人の研究でカドミウムの骨への影響があるという報告では腎尿
8 細管機能のデータが示されていないものが多い。

9
10 ✓ ヒトの場合は喫煙が問題。たばこは肺から吸収されて、全身循環されるので、
11 それほど高い濃度ではなくてもカドミウムがイオンの形でダイレクトに骨
12 に影響する。海外の文献でカドミウムが骨に影響するというのは、たばこの
13 影響ではないか。逆に日本や中国は喫煙の影響は消えてしまう。

14
15 ✓ しかし、人においてカドミウムの骨への直接的な影響があるとすれば、喫煙
16 である。タバコに含まれるカドミウムは肺から吸収されてイオンの形で全身
17 循環に移行するため、それが少量でも骨へ影響する可能性は考えられる。従
18 って、カドミウムが骨への影響を認めたという海外の文献では、実際には喫
19 煙が関与しているようである。そして、日本や中国などのカドミウムばく露
20 レベルの高い地域での研究では、喫煙によるカドミウムばく露の骨への影響
21 はみられない。

22
23 ✓ 骨の影響をみた動物実験 (Brzóškaの一連の研究) でも腎障害をみていない。
24 1 mg/L (1 ppm) のカドミウムを24か月飲水投与で骨折や骨粗鬆症が認め
25 られている。カルシウム代謝やリン代謝は変わっているが、腎臓中のカドミ
26 ウム濃度は2 ppmぐらいとあまり変動はなかった。うまく議論できないよう
27 な微妙なデータが多い。

28
29 ✓ 動物実験では、尿中カドミウム濃度が長年にわたって蓄積した体内のカドミ
30 ウムの総負荷量を反映していることは説明できない。Brzóškaの一連の研究
31 においても、カドミウムが時間とともに直線的に血中、尿中で増えていくと
32 いうことは起こらない。

33 (3) BMD について

34
35 ✓ 欧米と日本でばく露レベルが違うことを理解する必要がある (別紙参照)。
36 欧米のデータをそのまま用いることは難しいのではないか。

- 1 ✓ 個別の論文の検討に入る前に、BMDの扱いを議論しておいたほうよい。
2 BMDLはドーズレスポンスがある程度あることが前提とすると、カドミウムの
3 用量反応曲線にBMDを適用してよいのか。
4
- 5 ✓ 非汚染地域のデータにBMD法を適用して尿中カドミウムのBMD/BMDL値
6 を求めることは、尿中カドミウムと尿中低分子量蛋白との間の正の関連が因
7 果関係であるとの前提に基づくものである。しかし、非汚染地域で報告され
8 ている、尿中カドミウムと尿中低分子量蛋白との間の関連は、尿中排泄の生
9 理的な変動や、共通の排泄機序を反映するもので、必ずしも因果関係ではな
10 いとする論文がある。
11
- 12 ✓ 腎への影響、骨への影響を問わず、低濃度ばく露地域から得られたデータ
13 に BMD 法を適用すると、低い BMD/BMDL 値が得られる。問題の本質
14 は、BMD 法の適用を妥当と考えるかどうかではなく、非汚染地域におけ
15 る尿中カドミウムやカドミウム摂取量と腎影響指標、骨影響指標との関連
16 を公衆衛生学的に意義のある adverse effect と考えるかどうかにかかって
17 いる。
18
- 19 ✓ 腎臓への影響を検討したメタアナリシス (Sakuragi et al. 2012、No.247、
20 Liu et al. 2016、No.256) では、地域、人種、年齢、性別でBMD/BMDL
21 の値がばらつくことが報告されている。また、骨の影響を検討したメタアナ
22 リシス (Qing et al. 2021b、No.266) でも、図ではヨーロッパ (△) とアジ
23 ア (○) の尿中カドミウムレベル、男性 (青) と女性 (赤) の骨密度に顕著
24 な差がある。Qingらはこのデータに直線を当てはめてBMDLを求めている。
25 しかし、この図は、ヨーロッパのデータをアジアに持ち込めないこと、地域
26 差、性差などの交絡因子が明らかなデータをBMD法に用いてよいのかとい
27 う問題点を示しているのではないか。従って、BMD/BMDLがこのように
28 母集団に依存するのであれば、欧米のカドミウムばく露レベルが低い集団と、
29 ばく露レベルが高い日本の集団ではBMD/BMDLの値は当然変わるのでは
30 ないか。疫学データでBMD法を使うと、どの地域でBMD法を当てはめるか
31 が大きなバイアスになってしまうのではないか。動物実験のBMD法と疫学
32 のBMD法では、根本的に違う問題を抱えているのではないか。
33

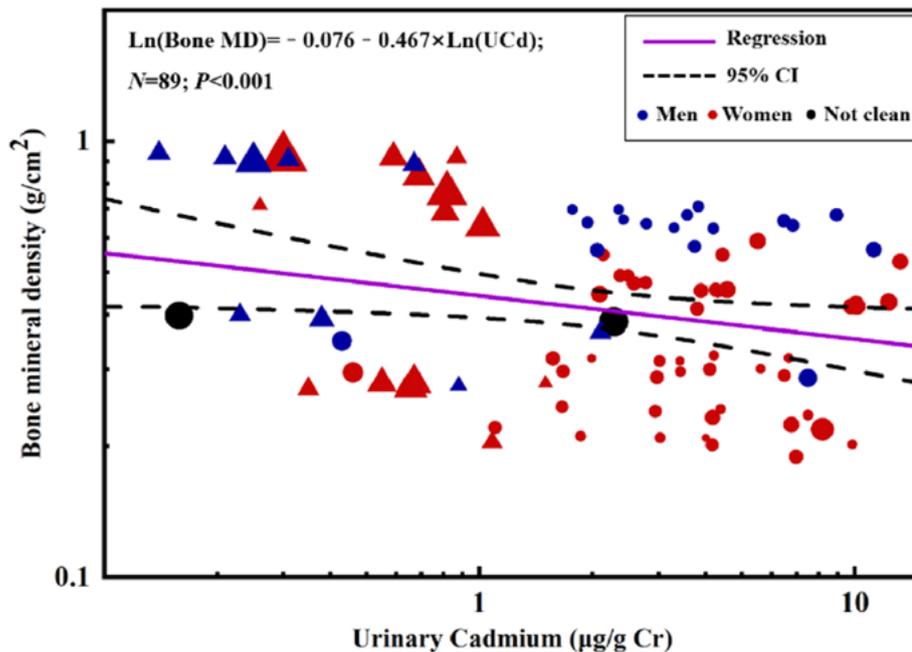


Fig. 2. The scatter plot of U-Cd and BMD (Color distinguishes gender (blue: men; red: women; black: gender information is no clear), shape represents ethnicity (triangle: Caucasian; circle: Asian); scattered point size represents the sample size of the data (Size = sqrt (sample size)/number of included studies)). (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

- ✓ 日本（特に汚染地域）のデータを用いてBMD法を適用した文献についてはある程度議論が必要なのではないか。

3. 腎臓への影響

(1) カドミウム評価書（第2版）

6. ヒトにおける有害性評価

6.2.1 腎臓への影響（P.25～）

6.2.2 カドミウム土壌汚染地域住民における影響（P.27～）

（詳細は評価書参照）

8. 食品健康影響評価

8.1 有害性の確認

8.1.1 腎機能への影響（P.48）

職業曝露あるいは一般環境でのカドミウム曝露を問わず、体内に取り込まれたカドミウムにより、慢性影響として腎機能障害が生じることが知られている。この腎機能障害は、近位尿細管の再吸収機能の低下による低分子量蛋白尿が主要所見である。多くの疫学調査から、日本におけ

1 　　るカドミウムによる健康影響は、重篤なものから、臨床的な異常をとも
2 　　なわず、一般生活にも支障がない尿中低分子量蛋白排泄の軽度な増加の
3 　　みを主たる症候とするものまで、カドミウムの曝露量と曝露期間に応じて
4 　　幅広い病像スペクトルを有することが判明している。したがって、カ
5 　　ドミウムによる過剰曝露の所見として、腎機能への影響は明らかであ
6 　　る。

7
8 　　(2) 今回得られた知見の概要 ※各項目での文献番号は資料 2-1 での掲載順

- 9 　　➤ 分位解析から影響が報告されている知見 (海外、非汚染地域/汚染地域)
- 10 　　✓ 累積カドミウム摂取量【231 (中国)】
- 11 　　・ $\geq 1 \text{ g}$ で NAG 及び NAG のアイソフォーム (NAGB) のオッズ比上昇
- 12 　　✓ 尿中カドミウム濃度【085 (米国)、081 (中国)】
- 13 　　・ $\geq 0.111 \mu\text{g/L}$ でアルブミン尿上昇
- 14 　　・ $\geq 0.217 \mu\text{g/L}$ で eGFR 上昇
- 15 　　・ trend のみ有意で高 $\beta 2\text{-MG}$ 尿症及び高 NAG 尿症の発症率上昇
- 16 　　✓ 血中カドミウム濃度【085 (米国)、079/080 (韓国)】
- 17 　　・ $> 0.57 \mu\text{g/L}$ で eGFR 低下
- 18 　　・ $\geq 1.23 \mu\text{g/L}$ で中-重度の糸球体障害 (eGFR を指標) のオッズ比上昇 (女
19 　　性)
- 20 　　・ $\geq 1.88 \mu\text{g/L}$ で eGFR 低下のオッズ比上昇 (女性)
- 21
- 22 　　➤ 回帰分析から影響が報告されている知見 (国内/海外、非汚染地域/汚染
23 　　地域)
- 24 　　◇ 関連がみられた知見
- 25 　　✓ 生涯総カドミウム摂取量【077】
- 26 　　・ 尿中グルコース、タンパク、アミノ態窒素、メタロチオネイン、 $\beta 2\text{-}$
27 　　MG
- 28 　　✓ 食事中カドミウム濃度【230 (中国)】
- 29 　　・ $\beta 2\text{-MG}$
- 30 　　✓ 米中カドミウム濃度【246】
- 31 　　・ 尿中アミノ態窒素、メタロチオネイン、 $\beta 2\text{-MG}$ 、尿中グルコース、
32 　　タンパク
- 33 　　✓ 尿中カドミウム濃度【238/237/253/75/250 (以上日本)、260/
34 　　230/232/229 (以上中国)、234 (タイ)、233 (中国、香港又は台
35 　　湾)、261 (欧米ニッケルカドミウム電池工場)、244 (韓国職業ばく
36 　　露)】
- 37 　　・ $\alpha 1\text{-MG}$ 、 $\beta 2\text{-MG}$ 濃度、RBP、NAG、タンパク、メタロチオネイ
38 　　ン、アルブミン、血清クレアチニン濃度、クレアチニンクリアランス

- 1 ✓ 尿中カドミウム排泄量【241（スウェーデン）】
2 ・ 1時間当たりの尿中カドミウム排泄量と尿中アルブミン及び α 1-MG
3 の排泄量。1時間当たりの尿流量と尿中カドミウム、尿中アルブミン
4 及び α 1-MGの排泄量
5 ✓ 血中カドミウム濃度【230/232（中国）、234（タイ）】。
6 ・ β 2-MG、NAG、アルブミン

7
8 ☆ 関連がみられなかった知見

- 9 ✓ 尿中カドミウム濃度【243（ベルギー）、240（アルジェリア亜鉛精錬
10 所）】
11 ・ 尿中RBP（尿中アルブミン濃度が高い群のみ）、尿中プロテインHC
12 及びRBP（未調整の解析結果）は、喫煙や利尿を考慮すると大きく
13 弱まった
14 ✓ 血中カドミウム濃度【085（米国）、243（ベルギー）】
15 ・ 尿中RBP、アルブミン尿

16
17 ▶ カドミウム評価書（第2版）のTWI根拠知見に関する知見

- 18 ・ **Nogawa** ら（1989）の研究BMD法を用いて再解析した研究において、
19 総カドミウム摂取量の最も低いBMDLは男性で1.7g、女性で1.3gであ
20 り、1989年報告の値（2.0g）よりも低かった【077】。
21 ・ **Horiguchi** ら（2004）の研究に70歳以上を追加した研究において、70
22 歳以上の尿中尿中 β 2-MG濃度はカドミウム腎症の閾値に近く、60～79
23 歳のカドミウム汚染地域住民で、初期のカドミウム尿細管障害のカット
24 オフ値（300 μ g/g cre）以上の割合が増加した【237】。
25 ・ **Horiguchi** ら（2004）の研究のばく露評価を再度行った結果、前回の値
26 と同様であった【239】。

27
28 （3）特に重要と考えられた知見（案） ※（）内は資料2-1のページ数

29 No.238（P.2）、No.237（P.3）、No.077（P.6）、No.239（P.7）、No.076
30 （P.8）No.247（P.9）、No.230（P.10）、No.231（P.11）、No.234（P.12）、
31 No.241（P.13）、No.243（P.14）、No.256（P.18）、No.233（P.19）

32
33 4. 骨への影響

34 （1）カドミウム評価書（第2版）

35 6. ヒトにおける有害性評価

36 6.2.3 カルシウム代謝及び骨への影響（P.31～）

37 （詳細は評価書参照）
38

1 8. 食品健康影響評価

2 8.1 有害性の確認

3 8.1.3 カルシウム代謝及び骨への影響 (P.48～)

4 近位尿細管の再吸収機能障害によって尿中へのカルシウムとリン喪
5 失状態が慢性的に継続すると、カルシウムとリンが骨から恒常的に供
6 給される結果、骨代謝異常が引き起こされる。このことから、カドミ
7 ユムによるカルシウム・リン代謝及び骨への影響は、腎機能障害によ
8 るものと考えることが妥当である。

9 他方、細胞培養実験や動物実験の結果では、腎機能障害を介さずに
10 カドミウムの骨への直接的な影響による骨量減少から骨代謝異常が生
11 じて骨粗鬆症が生じることが示唆されている。しかし、現時点のヒト
12 における臨床・疫学研究の知見では、カドミウムによるカルシウム・
13 リン代謝及び骨への影響は、尿細管機能障害によるものと考えるのが
14 妥当である。

15
16 (2) 今回得られた知見の概要

17 ▶ 分位解析から影響を報告している知見 (海外、非汚染地域/汚染地域)

18 ☆ 関連がみられた知見

19 ✓ **食事からのカドミウム摂取量** 【088/086 (スウェーデン) ANSES 引
20 用】

- 21 ・ ≥13 µg/日 : 2 群解析で骨粗しょう症及び骨折リスクのオッズ比上昇
- 22 ・ >20 µg/日 で骨折リスクのハザード比上昇
- 23 ・ 10 µg/日増加当たり の全体の骨密度低下

24 ✓ **尿中カドミウム濃度** 【090/087 (スウェーデン) ANSES 引用、092
25 (韓国)、095 (中国)】

- 26 ・ >0.37 µg/g cre で全体の骨密度低下、非脊椎骨粗しょう症性骨折リ
27 スクのハザード比上昇
- 28 ・ >0.50 µg/g cre で骨密度低下、骨粗しょう症リスクのオッズ比上昇
- 29 ・ ≥1.0 µg/g cre で骨減少症のオッズ比上昇
- 30 ・ ≥2.05 µg/g cre で骨粗しょう症発症のオッズ比上昇

31 ・ **赤血球中カドミウム濃度** 【089 (スウェーデン)、093 (韓国)】

- 32 ・ 1 µg/L 増加当たり の腰骨骨折リスクのオッズ上昇 (女性のみ)
- 33 ・ 単位増加当たり の大腿骨及び大腿骨頸部の骨密度低下のオッズ比上
34 昇

35
36 <非喫煙者のみの解析が行われているもの>

37 ✓ **食事からのカドミウム摂取量** 【088/086 (スウェーデン) ANSES 引
38 用】。

- 1 · ≥13 μg/日 : 2 群解析で骨粗しょう症及び骨折リスクのオッズ比上昇
- 2 · >20 μg/日で大腿骨近位部骨折のハザード比上昇
- 3 · 10 μg/日増加あたりの全体の骨密度低下
- 4 ✓ **尿中カドミウム濃度**【087/090 (スウェーデン) ANSES 引用、095
- 5 (中国)】
- 6 · >0.26 μg/g cre で骨粗しょう症性骨折リスクのハザード比上昇
- 7 · >0.50 μg/g cre で骨粗しょう症リスク、骨折リスクのオッズ比上昇
- 8 · >0.75 μg/g cre で骨密度低下
- 9 · ≥3.97 μg/g cre で骨粗しょう症発症のオッズ比上昇
- 10
- 11 ✧ 関連がみられなかった知見
- 12 ✓ **血中カドミウム濃度**【091 (スウェーデン) ANSES 引用】
- 13 · 中央値 0.37 μg/Lで骨折リスク及び死亡に関連なし
- 14
- 15 <非喫煙者のみの解析が行われているもの>
- 16 ✓ **食事からのカドミウム摂取量**【086 (スウェーデン) ANSES 引用】
- 17 · >20 μg/日で大腿骨近位部骨折に関連なし
- 18 ✓ **血中カドミウム濃度**【091 (スウェーデン) ANSES 引用】
- 19 · 中央値 0.37 μg/Lで骨折リスク及び死亡に関連なし
- 20
- 21 ➤ 回帰分析から影響が報告されている知見 (国内/海外、非汚染地域/汚染
- 22 地域)
- 23 ✧ 関連がみられた知見
- 24 ✓ **米からのカドミウム摂取量**【263 (日本)】
- 25 · 尿中遊離デオキシピリジノリン (FDPD-U)、尿中 I 型コラーゲン
- 26 架橋 N-テロペプチド (NTx-U)
- 27 ✓ **尿中カドミウム濃度**【263 (日本)、273 (スウェーデン)、269 (中
- 28 国)】
- 29 · FDPD-U、NTx-U、T-score、Z-score、P1NP、β-CTX、OPG、
- 30 eGFR、NAG、α1-MG、β2-MG、アルブミン
- 31 ✓ **尿中カドミウム濃度**【268/266 (メタアナリシス)】
- 32 · 骨粗しょう症及び骨減少症リスク増加、骨密度低下
- 33 ✓ **血中カドミウム濃度**【091 (スウェーデン) ANSES 引用、093 (韓
- 34 国)】
- 35 · 骨折リスク及び死亡のハザード比上昇 (喫煙習慣で分けた喫煙者の
- 36 み)、eGFR 低下群の骨密度低下
- 37 ✓ **赤血球中カドミウム濃度**【271 (スウェーデン)】
- 38 · 骨密度低下 (喫煙者のみ)

- 1 ✓ 複数の媒体（**食事中**、**尿中**、**血中**）【267（メタアナリシス）】
2 ・ 骨減少症及び骨粗しょう症リスク増加
3 ✓ 媒介分析【264（スウェーデン）】
4 ・ 喫煙と骨密度低下に相関、尿中カドミウム濃度の媒介率は43%以
5 上
6 ・ 喫煙と骨折リスクに相関、尿中カドミウム濃度の媒介率は11%以上
7
8 ☆ 関連がみられなかった知見
9 ✓ **米からのカドミウム摂取量**【263（日本）】
10 ・ 骨折リスク
11 ✓ **尿中カドミウム濃度**【263（日本）、078（ポーランド）、267（メタア
12 ナリシス）】
13 ・ 骨折リスク、骨密度、骨減少症及び骨粗しょう症リスク
14 ✓ **血中カドミウム濃度**【268（メタアナリシス）】
15 ・ 骨粗しょう症及び骨減少症リスク
16 ✓ **赤血球中カドミウム濃度**【089（スウェーデン）】
17 ・ 腰骨骨折リスクに関連なし
18 ✓ **赤血球中カドミウム濃度**【271（スウェーデン）】
19 ・ 骨密度低下との関連（未調整の解析でみられた）は、喫煙で調整す
20 るとみられなくなった
21

22 (3) 特に重要と考えられた知見（案） ※（）内は資料2-1のページ数
23 No.263 (P.19)、No.265 (P.20)、No.095 (P.20)、No.271 (P.22)、No.087
24 (P.23)、No.088 (P.24)、No.086 (P.24)、No.264 (P.26)、No.266
25 (P.27)
26

引用となった文献に記載のある尿中及び血中カドミウム濃度 (抜粋)

表 1 尿中カドミウム濃度

地域・調査年	人数・年齢	濃度 (µg/g cre)	引用文献
国内			
富山県 ①非汚染地域住民 ②汚染地域住民 (神通川周辺) 2003年	①女性 144名 (平均年齢 54.8±7.9歳) ②女性 129名 (平均年齢 56.6±8.1歳)	幾何平均値 (範囲) ①3.36 (0.33-13.22) ②6.30 (ND-23.67)	Horiguchi et al. 2010 No.238
東北地方 A: 非汚染地域 (2006年) B: 汚染地域 (2001-2002年) C: 汚染地域 (2003-2004年)	A: 農婦 222名 (平均年齢 61.9±7.5歳) B: 農婦 623名 (平均年齢 59.1±8.6歳) C: 農婦 355名 (平均年齢 57.5±8.1歳)	平均値 (範囲) A: 3.03 (1.04-16.7) B: 4.38 (0.51-27.3) C: 6.24 (0.35-29.7)	Horiguchi et al. 2013 No.237
3地域 (富山県、滋賀県及 び和歌山県) 非汚染地域 1997-1998年 (INTERMAP)	828名 男性 410名 女性 418名 平均年齢 49歳	24時間蓄尿 (2セット) 平均値 (5-95%ile) 男性: 0.8 (0.2-3.8) /1.3 (0.2-4.8) 女性: 1.8 (0.4-8.1) /1.6 (0.4-7.3)	Uno et al. 2005 No.253
		24時間蓄尿中 幾何平均値 40~49歳 男性: 0.6 (2.8) 女性: 1.5 (2.4) 50~59歳 男性: 1.1 (2.4) 女性: 2.2 (2.4)	Suwazono et al. 2011 No.075
北陸地域 非汚染地域 2003年	女性 429名 (平均年齢 54.6±9.1歳)	平均値 (範囲) 1.93±2.05 (0.29-11.83)	Osada et al. 2011 No.263

石川県梯川流域 汚染地域 Shimizu ら (2006) Kobayashi ら (2006)	6,032 名 男性 2,578 名 (幾何平均年齢 64.0 歳) 女性 3,454 名 (幾何平均年齢 64.1 歳))	幾何平均値 (範囲) 男性 : 3.0 (0.01-49.6) 女性 : 4.2 (0.02-57.6)	Kobayashi et al. 2008 No.250
海外			
アジア			
中国江西省 ①非汚染地域住民 ②汚染地域住民	①123 名 (平均年齢 45.6±11.2 歳) ②219 名 (平均年齢 46.1±11.4 歳)	尿中央値 (5-95%ile) ①3.1 (0.5-10.6) ②13.5 (3.2-43.6)	Chen et al. 2018a No.230
中国南西部 ①非汚染地域住民 ②中等度汚染地域住民 ③重度汚染地域住民 (ChinaCad study)	①253 名 (平均年齢 55.3±12.9 歳) ②243 名 (平均年齢 49.5±11.50 歳) ③294 名 (平均年齢 51.7±12.1 歳)	尿中央値 (5-95%ile) ①2.1 (0.3-5.2) ②3.9 (0.7-12.2) ③11.2 (3.4-40.9)	Chen et al. 2018b No.231
中国南部 ①非汚染地域住民 ②汚染地域住民	①非汚染地域 284 名 ②汚染地域 832 名 年齢範囲 40-79 歳	中央値 (5-95%ile) ①1.70 (0.67-4.60) ②5.53 (1.41-29.16)	Lv et al. 2017 No.095
タイ メーソート ①非汚染地域住民 ②汚染地域住民	①81 名 (幾何平均年齢 61.1/ 58.1 歳)) ②600 名 (幾何平均年齢 55.6/53.1 歳)	尿幾何平均値 ①男性 : 0.5 (1.9)、 女性 : 1.1 (2.3) ②男性 : 6.3 (1.9)、 女性 : 7.0 (1.9)	Nishijo et al. 2014 No.234
欧州			
スウェーデン ヨーテボリ 非汚染地域	非喫煙者 30 名 (中央値年齢 39 歳)	24 時間畜尿平均値 0.11 (0.01-0.52)	Akerstrom et al. 2013 No.241
スウェーデン ウプサラ 及びヴェストマンランド (Swedish Mammography Cohort) 非汚染地域	女性 2,688 名 (2004~2008 年時の中央値年齢 63 又は 64 歳)	中央値 (5-95%ile) 0.34 (0.15~0.79)	Engström et al. 2011 No.087
スウェーデン ヨーテボリ (MrOS study) 非汚染地域	男性 886 名 (2002-2004 年時の平均年齢 75.3 歳)	平均値 (5-95%ile) 0.31 (0.11-0.71)	Li et al. 2020 No.264

ベルギー南部 非汚染地域	736 名 (中央値年齢 15.4 歳)	尿中央値 (5-95%ile) 0.09 (0.07-0.13)	Chaumont et al. 2012 No.243
メタアナリシス			
文献 30 報の 92 データセッ ト (うち 80 データセットが アジア人における研究) 1993~2015 年	26,051 名	平均値 3.43±3.17 50 歳以下 : 2.26±2.66 50 歳以上 : 4.19±2.76 アジア人 : 3.98±3.20 白人 : 0.48±0.44	Liu et al. 2016 No.256
文献 21 報の 89 データセッ ト 1980~2020 年		平均値 2.06±2.83 アジア人 : 4.31±3.45 白人 : 0.60±0.34	Qing et al. 2021b No.266

1

2

表 2 血中カドミウム濃度

地域・調査年	人数・年齢	濃度 (µg/L)	引用文献
国内			
富山県 ①非汚染地域住民 ②汚染地域住民 (神通川周辺) 2003 年	①女性 144 名 (平均年齢 54.8±7.9 歳) ②女性 129 名 (平均年齢 56.6±8.1 歳)	幾何平均値 (範囲) ①2.21 (0.71-6.19) ②3.21 (0.51-15.42)	Horiguchi et al. 2010 No.238
東北地方 A : 非汚染地域 (2006 年) B : 汚染地域 (2001-2002 年) C : 汚染地域 (2003-2004 年)	A : 農婦 222 名 (平均年齢 61.9±7.5 歳) B : 農婦 623 名 (平均年齢 59.1±8.6 歳) C : 農婦 355 名 (平均年齢 57.5±8.1 歳)	平均値 (範囲) A : 2.15 (0.76-6.90) B : 3.83 (0.55-13.1) C : 3.47 (0.74-31.2)	Horiguchi et al. 2013 No.237

北陸地域 非汚染地域 2003年	女性 429 名 (平均年齢 54.6±9.1 歳)	平均値 (範囲) 1.57±2.11 (0.50-10.00)	Osada et al. 2011 No.263
海外			
アジア			
中国江西省 ①非汚染地域住民 ②汚染地域住民	①123 名 (平均年齢 45.6±11.2 歳) ②219 名 (平均年齢 46.1±11.4 歳)	中央値 (5-95%ile) ②1.3 (0.5-4.7) ①12.1 (4.4-38.7)	Chen et al. 2018a No.230
中国南西部 ①非汚染地域住民 ②中等度汚染地域住民 ③重度汚染地域住民 (ChinaCad study)	①253 名 (平均年齢 55.3±12.9 歳) ②243 名 (平均年齢 49.5±11.50 歳) ③294 名 (平均年齢 51.7±12.1 歳)	中央値 (5-95%ile) ①1.4 (0.4-4.1) ②4.0 (1.0-11.5) ③9.3 (3.1-34.3)	Chen et al. 2018b No.231
タイ メーソート ①非汚染地域住民 ②汚染地域住民	①81 名 (幾何平均年齢 61.1/ 58.1 歳) ②600 名 (幾何平均年齢 55.6/ 53.1 歳)	幾何平均値 ①男性 : 0.9 (2.2)、 女性 : 0.8 (2.1) ②男性 : 6.9 (1.9)、 女性 : 5.2 (2.0)	Nishijo et al. 2014 No.234
欧州			
ベルギー南部 非汚染地域	736 名 (中央値年齢 15.4 歳)	中央値 (5-95%ile) 0.18 (0.14-0.28)	Chaumont et al. 2012 No.243

1

2

1 <参考>

2 8. 食品健康影響評価

3 8.2 用量-反応評価 (P.49)

4 カドミウム曝露の影響は、腎臓においてもっとも明白な所見を示すことは
5 上述のとおりである。さらに、疫学調査結果から、近位尿細管がもっとも影
6 響を受けやすいと認識されている。したがって、今回のリスク評価において
7 も、腎臓の近位尿細管への影響についての研究を対象とすることが適切であ
8 ると考える。この種の研究は、いくつかあるが、それぞれの研究では曝露指
9 標、影響指標、カットオフ値など対象が様々であり、リスク評価に当たって
10 はこれらの指標について総合的な検討を行う必要がある。

11
12 8.2.1.1 生物学的曝露指標 (P.49～)

13 カドミウムによる近位尿細管障害が生じると、カドミウムは近位尿細管
14 で再吸収されず、尿中への排泄量は増加し、Cd-MT などとして排泄され
15 る。カドミウムによる近位尿細管障害が進行すると、尿中への劇的な排泄
16 量の増加が観察され、腎臓中カドミウム濃度が減少することが動物実験に
17 より証明されている。ヒトにおいても、カドミウム土壌汚染地域でカドミ
18 ウムに長年にわたって曝露された高齢の住民の剖検例で腎臓中カドミウム
19 濃度が低い傾向があるとの報告がある。このように重篤な腎障害が発症し
20 ている場合は、尿中カドミウム排泄量はカドミウム曝露量の指標とするの
21 は適切ではないとみなされている。また、カドミウム摂取量と尿中カドミ
22 ウム排泄量との関係は、非常に複雑であり、腎障害の程度、年齢、性別、
23 個人差等によって生物学的利用率（吸収率）や尿中排泄率は異なることか
24 ら、Järup ら（1998）が提唱したワンコンパートメントモデル等簡単な理
25 論モデルを用いて尿中カドミウム排泄量から推定されるカドミウム摂取量
26 を説明することは困難である。

27 食事によるカドミウム摂取量の短期変動を知る生物学的指標として、血
28 液中カドミウム濃度は、尿中カドミウム排泄量より適当であるが、カドミ
29 ウム摂取量を血液中カドミウム濃度から推定するための適当な理論モデル
30 は確立されていない。

31
32 8.2.1.2 カドミウム摂取量 (P.50)

33 一般環境中に生活する人々のカドミウム曝露は、ほとんどが食事による
34 ものであり、実際のカドミウム摂取量と腎臓への影響との関連が解明され
35 れば、カドミウムの耐容摂取量の設定に非常に有効である。

36
37 8.2.2 影響指標 (P.50～)

38 近位尿細管機能障害の影響指標は、いずれもカドミウムの作用に特異的

1 な指標ではないため、指標のわずかな増加それ自体がカドミウムの生体へ
2 の有害影響を示している訳ではないが、カドミウム曝露が継続している場
3 合は、近位尿細管機能障害が進行した可能性の指標となる。従来からの数
4 多くの疫学調査データを比較する上で有効なことから、β 2-MG は現在で
5 も広く用いられている。

6 健康影響としての全容や意義が解明されていないが、尿中β 2-MG 排泄
7 量が 1,000 μg/g Cr 以上は、カドミウム曝露の影響を鋭敏に反映している
8 可能性があることから、尿中カドミウム排泄量などの他の指標も踏まえ、
9 総合的に判断した上で 1,000 μg/g Cr をカットオフ値（またはカドミウム
10 曝露の影響を鋭敏に反映している値）とし、近位尿細管機能障害と摂取量
11 の関係を表す用量-反応評価の指標とすることが適切であると考えられる。
12

13 8.2.3.4 耐容摂取量の設定 (P.56)

14 これまで述べてきたように、尿中カドミウム排泄量とカドミウム摂取量
15 との関係は非常に複雑であり、腎障害の程度、年齢、性別、個人差等によ
16 って生物学的利用率（吸収率）や尿中排泄率は異なることから、ワンコン
17 パートメントモデル等簡単な理論モデルを用いて算出されるカドミウム摂
18 取量は信頼性に乏しい。尿中β 2-MG 排泄量が 1,000 μg/g Cr 以下では、近
19 位尿細管機能の変化は可逆性であり、臨床上、治療対象となる健康影響を
20 示すものとはみなされていない。EFSA（2009）の評価では、高濃度曝露
21 集団を含むアジア人の疫学データをメタアナリシスにより検討し、尿中β
22 2-MG 排泄量 300 μg/g Cr をカットオフ値として TWI を 2.5 μg/kg 体重/週
23 と算出している。この TWI は、EFSA 自身が述べているように曝露低減を
24 目指した目標値であると考えられる。

25 一方、我が国には、日本国内におけるカドミウム汚染地域と非汚染地域
26 の住民を対象としたカドミウム摂取による近位尿細管機能に及ぼす影響を
27 調べた疫学調査が存在する。したがって、このリスク評価においては、特
28 に一般環境における長期低濃度曝露を重視し、日本国内におけるカドミウ
29 ム摂取量と近位尿細管機能障害との関連を示した Nogawa ら（1989）と
30 Horiguchi ら（2004）の論文からヒトの健康への影響について次のように
31 考察した。Nogawa ら（1989）が報告した総カドミウム摂取量 2.0g（尿中
32 β 2-MG 排泄量 1,000 μg/g Cr を β2-MG 尿症のカットオフ値、対照群と
33 同程度のβ 2-MG 尿症の有病率）から算出される 14.4 μg/kg 体重/週以下
34 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摂取量であると
35 考えられる。一方、Horiguchi ら（2004）が報告した疫学調査では、
36 JECFA が定める PTWI（7 μg/kg 体重/週）に近い曝露を受ける住民に、
37 非汚染地域の住民（対照群）と比較して過剰な近位尿細管機能障害がみら
38 れなかったとしている。これらの疫学調査から導き出された数値は実測値

1 であることから、変動の大きな影響指標からの理論モデルによって換算さ
2 れる摂取量よりも実態を反映しており、生涯にわたってヒトの健康を十分
3 に維持することが可能であると考えられる。
4 これらのことから、TWI として、14.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週と 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週
5 の数値に基づいて設定することが妥当であると考えられる。
6
7