

第61回FAO/WHO合同食品添加物専門家会合 要約及び結論 Annex 4 (仮訳)

専門家会合は、カドミウム及びメチル水銀に関する新しいデータを見直し、これらの汚染物質に関する追加的な提案に注目した。報告書の当該部分は公式に出版される前に大幅に校訂される可能性がある。このドラフトは、特にコーデックス食品添加物汚染物質部会における活用及び関係する第三機関による検討のため、情報を速やかに提供することを目的として利用可能とされているものである。

Cadmium

カドミウムについては、第 16 回、第 33 回、第 45 回、第 55 回の専門家会合において評価が実施されている。第 16 回の会合では、専門家会合は 1 人当たりの暫定週間耐容摂取量 (PTWI) を 400-500 μg と割り当てた。続く三回の会合では、専門家会合はこの PTWI を維持したが、体重 1kg 当たりのカドミウム摂取量として 7 μg という表現を行った。第 55 回の会合では、専門家会合は、様々なカドミウム経口摂取量に対応する腎臓の尿細管機能障害の有病率が、リスク評価の合理的な基礎として役立つ可能性があると結論した。専門家会合は、尿中のカドミウム排出量が、クレアチニン 1g 中 2.5 μg 以下である場合には、腎臓の尿細管の機能障害のリスクが無視できる値であると結論づけた。しかし、専門家会合は、これらの推定が、主要なパラメーター（例えば、経口摂取の生物学的利用可能性、吸収量／排出量の比率の年齢依存性）に用いられた仮定の値に依存するモデルを基礎としていることに注目した。現行の PTWI 7 $\mu\text{g/kg/week}$ のレベルにある集団において尿細管の機能障害に関するリスクが増加している可能性がある」と指摘した新しい情報があったが、専門家会合は、リスク評価における精度が不十分であったために現行の PTWI を維持した。専門家会合は、有病率の推定の不確実性を小さくするために必要となるデータに関する勧告を行った。相当な数の最新の研究が、これらの勧告で明確にされた問題点を複数の観点から提起しており、それらの研究は今回の専門家会合の審議の基礎として役立った。

(*Animal studies* は略)

Human studies

第 55 回の報告書以後、いくつかの新しい疫学研究の結果が公表された。これらの研究は、カドミウムの摂取と健康影響、特に腎臓障害、死亡率及びカルシウム/骨の代謝との関係について評価している。

カドミウムは腎臓に蓄積していき、人体内の長い半減期のために、腎臓皮質の定常濃度 (steady-state concentrations) は、約 40 年後に初めて達する。

日本、ヨーロッパ、中国、アメリカで実施された最近の研究は、カドミウムの環境経路の暴露と腎臓部の機能障害の容量影響／容量反応関係に関する推定について、より精度を上げることを試みている。16-80歳の1,000人を超える人数に対して実施したスウェーデンの研究（OSCAR）では、尿中カドミウムがクレアチニン1g中0.5－1 μ gの集団とクレアチニン1g中0.3 μ gを下回る集団を比較したところ、尿細管タンパク尿の有病率が3倍増加するという結果が得られた。尿中のカドミウムがクレアチニン1g中1 μ gの場合には、タンパク尿の有病率は5倍増加するという結果が得られている。尿中カドミウムが低レベル（平均で0.23 μ g/g-クレアチニンと0.26 μ g/g-クレアチニン）の集団を対象とした2つの研究は腎臓に対する初期影響と尿中カドミウム濃度の関連を発見した。しかし、これら2つの研究は両者とも尿中 β_2 ミクログロブリンとN-アセチル- β -D-グルコサミン（NAG）を尿細管障害の指標として測定しているが、調査結果は一致していない。一方の研究では β_2 ミクログロブリンのみが尿中カドミウム濃度と関連があるとされているが、他方の研究ではNAGのみが尿中カドミウム濃度と関連があるとされている。生態学的な研究では、老齢期の腎臓部の疾病の有病率は、緩やかであるが有意に、居住地域によって判断された環境からのカドミウム暴露の程度に関連するとされた。しかしながら、この研究では暴露に関する個別のバイオマーカーは測定されていない。全体として、新しいデータは、低レベルの環境由来のカドミウムの摂取が、バイオマーカーで評価される近位尿細管障害の有病率の増加に関係するという仮説と矛盾していない。

日本において環境中のカドミウム濃度が様々なレベルにある地域で実施された疫学研究は、低レベルの環境由来のカドミウム暴露と腎機能に関する研究の解釈を困難にするいくつかの課題を明確にした。いくつかの研究では、生データにおける尿中カドミウムと影響のバイオマーカーの関連性は、年齢に関する補正を行うと消えた。クレアチニンによる単純な補正は、体格、肉体的活動、性別、時代および人種を異する人々を含んでいる場合、誤りを導いていたかもしれない。タンパク尿を識別するためにカットオフ値として使用する尿のバイオマーカーの適切なレベルもさらに生理学的あるいは疾病条件に依存して変動していたかもしれない。結論としては、低濃度の尿中カドミウムにおいて観察される腎機能の変化に関する長期的な健康に対する意味は明らかではない。

カドミウムによって引き起こされる低分子タンパク質の尿への排泄が後天的なFanconi症候群（尿中へのカルシウムおよびリンの連続的な損失）および／または障害を受けた腎臓中のビタミンD代謝障害につながることは確証されている。これは最終的には骨軟化症によって特徴づけられるイタイタイ病につながる可能性がある。

最近のいくつかの報告は、環境由来のカドミウムの暴露は、低濃度の場合でも、腎臓への影響と無関係に骨組織中のカルシウム新陳代謝を変化させ、骨粗鬆症および骨の脱ミネラル化の危険を増加させるかもしれないことを示唆してしている。OSCARにおいて行われた骨密度の研究は、年齢や性別によって補正した骨密度の減少のリスクは、血中カドミウム濃度が0.6から1.1 μ g/lの場合は2倍に、血中カドミウム濃度が1.1 μ g/lを超える場合は、3倍に増加することを指摘している。ベルギーと日本における2つの研究がこの関係について確認しているが、骨のミネラル密度は年齢や体重に関係しており、尿中カドミウム濃度との相関は弱かった。日本において環境由来のカドミ

ウム暴露量が中程度の地域と高い地域において行われた2つの研究は、年齢、Body Mass Indexおよび月経の状態による補正後には、カドミウム暴露量と骨密度あるいはカルシウム排出の間に相関はなかった。カルシウムの排泄はカドミウムの摂取と相関はないが、腎臓の尿細管障害の悪化とは相関があり、主に加齢によるものであった。

骨代謝は、年齢、女性ホルモンの状態、体格、肉体活動、栄養状態、人種、日射量などの環境要因等多くの要因が影響する。これら全ての要因を補正した研究事例は存在しない。それゆえ、専門家会合においては、これら研究は予備的なものとして考慮された。

専門家会合は、カドミウムの摂取と糖尿病、高血圧症、発癌性、生殖障害および神経毒性の腎臓以外の健康影響との関連を調査した新たな研究についてレビューした。専門家会合は、これらの研究が評価の基礎として活用されるには予備的過ぎると結論づけた。しかし、専門家会合は、個々人間の比較で、尿中カドミウム濃度がクレアチニン 1g 中 $1 \mu\text{g}$ を超えると、腎臓障害の症状を伴わずにタイプ2の糖尿病が有意に増加することを指摘した研究に注目した。この疾病に対するカドミウムの暴露の影響を明らかにするためには、さらなる取り組みが必要である。

Dietary Intake

2000年の第55回 JECFA 会合において、専門家会合は、はいくつかの国のデータに基づいてカドミウムの摂取量を評価した。今回の会合では、オーストラリア、クロアチア、フランス、ギリシャ、日本、リトアニア、ナイジェリア、スロバキア、スペイン、ヨーロッパ共同体から提出された新しい情報も含めてこの評価を改訂した。全てのデータを統合すると、ナッツ、油種、軟体動物、内臓（特に肝臓、腎臓）ではより高い濃度が見られたが、ほとんどの食品のカドミウム濃度はおよそ 0.01mg/kg から 0.05mg/kg の範囲であった。各国の調査に基づくカドミウムの平均的な摂取量は、一週間・体重当換算で 0.7 から $6.3 \mu\text{g/kg}$ の範囲にある。WHO JEMS/FOOD Regional Diet（食品のバランスシートを基礎としている）及び JEMS/FOOD によって分類された地域の平均的なカドミウム濃度から得られた、カドミウムの経口摂取量の平均は、1週間あたり 2.8 から $4.2 \mu\text{g/kg}$ の範囲にある。これらの推定値は、現行の PTWI の $7 \mu\text{g/kg}\cdot\text{bw}$ の 40 から 60 % を占める。食品の摂取量が大きい消費者の食品の消費量は平均のおおよそ2倍と推定されることから、人によってはカドミウムの全摂取量が PTWI を超えると考えられる。主なカドミウムの摂取源としては、米、小麦、塊茎類、軟体動物については、少なくとも JEMS/FOOD の地域のうち1地域において、PTWI の 10 % かそれ以上の摂取寄与となっている。野菜（葉菜を除く）については2地域で PTWI の 5 % を超えている。

Evaluation

専門家会合は、非常に多数の新しい情報、特に第55回専門家会合報告書において研究が必要とされた課題に取り組んだ日本の一連の環境疫学的研究を検討した。専門家会合は、カドミウムの毒性に関して生じる重大な健康影響は、腎臓の尿細管障害であると再度結論づけた。敏感なバイオマーカーを用いた最近の日本、ヨーロッパ、アメリカの研究によると、クレアチニン1g中 $2.5 \mu\text{g}$ を下回

る尿中のカドミウムレベルでも、腎機能やカルシウム/骨の代謝について変化が観察されたが、専門家会合はこれらの変化の長期的な健康に対する意味については、相当の不確実性が残っているとした。加えて、専門家会合は、最も一般的に尿中のカドミウム濃度が関係するとされている腎機能の特異的なバイオマーカーに関する各研究間の不一致についても着目した。最近の研究は、カドミウムに関するバイオマーカー値の増加が、糖尿病、高血圧症、膵臓癌、胎児の成長、神経毒性等の健康影響に関係すると示唆しているが、専門家会合では、現時点においてはこれらのデータは評価の基礎とするには十分なものではないと結論を下した。専門家会合は、経口摂取されたカドミウムの生物学的利用可能量及び尿排出量の関係について考える範囲で仮定を設定した条件でも、尿中のカドミウムレベルがクレアチニン1g中 $2.5\mu\text{g}$ を下回れば、腎臓尿細管障害の発生は予測されないと再度結論づけた。クレアチニン1g中 $2.5\mu\text{g}$ 以上の尿中のカドミウムレベルでは、これらの仮定が腎臓の尿細管障害の有病率の増加にどのように影響するかに関しては不確実性が残っている。専門家会合は、第55回会合以降の新しいデータからは、PTWIを改訂するほどの根拠が得られないと結論づけ、現行のPTWI $7\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{bw}$ を維持した。カドミウムの生物学的利用可能性や尿に排泄されたカドミウムの吸収の割合に関する最も妥当な仮定の下では、現行のPTWIでは、通常を上回る尿細管障害の有病率が起こるとは予測されない。専門家会合は、「食品中の化学物質に係るリスクアセスメントに関する原則及び手法の改訂のためのFAO/WHO合同プロジェクト」によって検討されている2つの課題（バイオマーカーの容量反応性評価と疾病の発生との関係、及び、より長い生物学的半減期を有する汚染物質に対するより長い耐容摂取期間（例えばPTMI）の適用の検討）が現在の評価に特に関連することに着目した。専門家会合は、このプロジェクトが完了してから、カドミウムの評価について再度検討することを勧告した。