

カドミウムおよびカドミウム化合物
Cd (原子量 112.4)
[CAS No. 7440-43-9]
生物学的許容値 尿中カドミウム
5 $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$
血中カドミウム 5 $\mu\text{g/l}$
試料採取時期：随時

1. 物理化学的性質ならびに用途

カドミウム (Cd) は、沸点：765°C、融点：321°C、密度：8.6 g/cm³で、青みを帯びた銀白色の軟らかい金属である¹⁾。防錆のメッキ、鉛、錫などの合金、顔料、電池などに利用されてきた。Cdは自然界では、亜鉛、銅、鉛と共存しており、これらの金属を精練する際の副産物として得られる。したがって主要な汚染源は、これらの金属の採鉱、精練であり、Cdを使用する工場、廃棄物、化学薬品なども汚染源となる。

2. 吸収、代謝、分布、蓄積、排泄

吸入曝露では、Cdが粉じんやヒュームとして呼吸器に直接入って吸収され、血液中に移動して体を循環する²⁾。吸入したCdの10～50%が体内に取り込まれる³⁾。経口曝露では、食品中のCdが腸管から体内に吸収される。日本人では米からの摂取量が多く、非汚染地のCd摂取量の30～40%は米由来とされる^{4,5)}。経口摂取されたCdの体内への吸収率は、平均して女性で10%、男性で5%程度と推定されている⁶⁾。Cd化合物の皮膚からの吸収はごくわずかである³⁾。血中に移行したCdは蛋白質と結合し肝臓に輸送される。肝臓で合成されたメタロチオネインに結合したCdは血流により腎臓に運ばれ、糸球体でろ過され、近位尿細管で再吸収され蓄積する^{2,6)}。ヒトにおけるCdの長期低濃度曝露では、全負荷量の約1/3が腎皮質に蓄積し、肝や筋肉では、それぞれ全負荷量の約1/4が蓄積される。脳、脂肪組織、骨への蓄積量は少ない²⁾。吸収されたCdは、尿中及び糞中に排泄される⁶⁾。ヒトでは、体内負荷量のごくわずかな割合 (0.01～0.02%) が毎日排泄される。そのため、ヒトにおけるCdの生物学的半減期は、筋肉、腎皮質、および肝臓組織で10～30年とされる⁶⁾。また、腎皮質のCd濃度の半減期は、スウェーデンの腎移植ドナーの生検検体の調査により、18～44年と推算されている⁷⁾。血中Cd濃度の生物学的半減期については、約100日のfast-componentと、7～16年のslow-componentが報告されている^{6,8)}。尿中Cd濃度の半減期は、日本人での長期縦断調査において、12～24年であるとの報告がある^{9,10)}。

3. 曝露と生物学的指標との関係

職業性曝露では経気道が主として考えられ、曝露指標

としては気中濃度との関連が重要である。英国の銅Cd合金製造工場の男性労働者75人と、対照群75人において、気中Cd濃度×従事年数として算出した累積Cd曝露指数 ($y \mu\text{g}/\text{m}^3$) に対する相関係数は、肝臓Cd濃度 (ppm) で0.64、腎臓Cd濃度 (ppm) で0.43、血中Cd濃度 (nmol/l) で0.48、尿中Cd濃度 (nmol/mmol·Cr) で0.40とすべて有意であった¹¹⁾。さらに、累積Cd曝露指数と、レチノール結合タンパク質 (RBP)、 β_2 -マイクログロブリン (β_2 -MG)、N-アセチルグルコサミニダーゼ (NAG) などの尿中の尿細管指標との関連も有意であった。特に曝露群での評価では、尿細管障害の発生率が大幅に増加する累積Cd曝露指数は1,000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 超とされており、気中濃度としては40年の曝露を仮定すると25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ となる。スウェーデンのバッテリー工場労働者440人において、平均気中Cd濃度×従事年数として算出された累積気中Cd濃度 (cum Cd A, $y \mu\text{g}/\text{m}^3$) に対する平均血中Cd濃度×従事月数として算出された累積血中Cd濃度 (cum Cd B, months nmol/l) の相関係数は、0.75と有意であり、 $\log \text{cum Cd B} = 0.704 \times \log \text{cum Cd A} + 1.90$ との回帰式が得られている¹²⁾。

血中Cd濃度は最近数か月の曝露状況を反映する^{6,13,14)}。新規Cd電池工場労働者2名の調査では、気中Cd曝露が始まって最初の数ヶ月間で、血中Cdは10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 程度から、50～60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と数倍高い値に増加していたが、尿中Cdは曝露前後で約1～2 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$ と変動は認められなかった¹⁵⁾。Cdの長期曝露においては、血中Cd濃度は体内負荷量に関連し、肝臓、腎臓および他の軟部組織における蓄積の良好な指標とされる⁶⁾。また、尿中Cd濃度は、腎皮質内のCd蓄積をよく反映するとして、多くの調査で腎臓および体内負荷の指標として広く評価されてきている^{3,6,13,14)}。尿中Cd濃度は尿の濃淡の影響を受けるため、多くの疫学研究によるエビデンスは、クレアチニン補正值を採用している。

日本の一般労働者の曝露状況に関するデータとして、1997年から1998年にかけて、日本の3地域で40～59歳の男性410人、女性418人を対象に24時間尿を採取した調査では、尿中Cd濃度の中央値は男性0.8 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$ 、女性1.8 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$ 、95パーセンタイルは男性3.8 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$ 、女性8.1 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$ であった¹⁶⁾。日本全国の2002年から2009年、日本の16県の成人女性17,375人 (平均年齢48.7歳) では、尿中Cdの幾何平均値は1.34 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$ であった¹⁷⁾。血中Cd濃度については、2011年から2014年にかけて、エコチル調査に登録した103,099人の妊娠女性から抽出された19,997人 (平均年齢31.2歳) の女性血中Cd濃度は、幾何平均0.71 $\mu\text{g}/\text{l}$ 、95パーセンタイルは1.55 $\mu\text{g}/\text{l}$ であった¹⁸⁾。

4. 生物学的指標と健康影響との関係

1) 急性毒性

過去には、主に Cd 含有粉塵、ヒュームの吸入の結果、急性中毒が発生した⁶⁾。重症の場合、肺水腫および化学性肺炎を発生し、死亡することもある。これらの症例の致死曝露量は、酸化 Cd として 8 時間、約 5 mg/m³ と推定され、8 時間約 1 mg/m³ を吸入すると、感受性の高い労働者に臨床的に明らかな症状が生じうる³⁾。また、Cd を含む食器、容器、水道管などから溶出した Cd を経口摂取することにより急性中毒が生じうる³⁾。胃液中の Cd イオンが、消化管粘膜を強く刺激し、摂取後数分以内に吐き気、嘔吐、腹痛、下痢を引き起こし、一部の重症例ではショックとなる。これらの症状は溶液中 Cd 濃度が 15 mg/l を超えると生じる³⁾。

2) 慢性毒性

Cd への慢性的な経気道曝露により、肺気腫、腎障害、骨障害が認められる。経口曝露では、腎障害、骨障害が認められる。腎障害は、まず近位尿細管障害が生じ、重症化に伴い糸球体障害が生じ複合的となる。骨障害は、骨軟化症と骨粗鬆症を伴うことが特徴的で、その最も重篤な病態がイタイイタイ病である。イタイイタイ病患者では重度の貧血を示すことがある。Cd 曝露労働者でも軽度の貧血が認められている。そのほか、糖尿病、高血圧などに関連するとの報告も一部あるが、データは不十分で一般的な曝露レベルにおけるリスク評価には至らないとされている⁶⁾。最近の研究では、一般集団での骨障害や、生命予後への影響について報告がある³⁾。また、神経影響として、60歳以上のアメリカ人での横断調査では、連続変数としての血中 Cd 濃度は認知機能スコアと負の関連があり、分位数で 4 分割した場合に、血中 Cd 濃度の最も高い $\geq 0.63 \mu\text{g/l}$ の群では、血中 Cd 濃度 $< 0.25 \mu\text{g/l}$ の群に対し、有意に低い認知機能スコアが認められた¹⁹⁾。

3) 生殖毒性

ヒトでは母親の尿中 Cd 濃度と出生児の低体重との相関、動物で雌雄生殖器毒性、胎児毒性および催奇形性が認められており、許容濃度等の勧告では生殖毒性は第 1 群と分類されている²⁰⁾。さらに、母親の尿中 Cd 濃度や臍帯血清 Cd 濃度の増加に伴う子供の知能指数や認知機能の発達の低下傾向が報告されている²¹⁻²³⁾。

4) 発がん性、生命予後

動物実験では、Cd の注射、吸入、または経口投与後、腫瘍の形成が精巣、肺、前立腺、造血系、皮下と筋肉内注射部位で認められた²⁴⁾。一方、労働者における曝露の健康影響については、イギリス、スウェーデン、および米国におけるコホート調査が報告されている。イギリスの Ni-Cd バッテリー製造業労働者の追跡調査では、1923 年から 46 年に雇用された労働者で、中（工場清掃など）- 高（電池の組み立てなど）程度の曝露を受けた群

において、雇用期間と肺がんの死亡リスクの関連が認められたが、1947年から75年に雇用された労働者では、有意な関連は認められなかった²⁵⁾。他の Ni-Cd バッテリー製造業労働者の追跡調査では、咽頭がんの標準化死亡比 (SMR) と、呼吸器系と泌尿生殖器系の非悪性疾患の SMR の有意な増加が認められたが、肺がん、前立腺がんの SMR の有意な増加は認められなかった²⁶⁾。推定された累積 Cd 曝露についても有意ではなかった。スウェーデンのバッテリー製造業労働者における肺がん罹患と死亡に関する研究では、肺がんの SMR は男性労働者で有意に増加（176、95%信頼区間 101-287）していたが、Cd への累積曝露と肺がんのリスクとの間に量反応関係は認められなかった²⁷⁾。アメリカの Cd 回収プラントにおける調査では、対象労働者の SMR の増加や、最も高い Cd 曝露群の労働者と、最初の曝露から 20 年以上の労働者での肺がんによる死亡率の有意な上昇が認められ、Cd 曝露と肺がん死亡の量反応関係が報告されている^{28, 29)}。一方、同じ対象者で、喫煙やヒ素曝露の影響を検討したところ、肺がん死亡に対し Cd 曝露より関連していたとの報告がある^{30, 31)}。ドイツ人での腎細胞がんに関する症例対照研究では、職業性の Cd 曝露が低い群に比し、高曝露群の男性でオッズ比 1.4（95%信頼区間 1.1-1.8）、女性で 2.5（95%信頼区間 1.2-5.3）であった³²⁾。許容濃度等の勧告では、発がん性は第 1 群と分類されている³³⁾。一般環境からの Cd 曝露については、発がんや、生命予後において、Cd 曝露との関係が示されてきている。尿中 Cd 濃度に関して、日本の汚染地の女性の全死因死亡で、3-5 $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ ³⁴⁾、日本の非汚染地住民の男性の全死因死亡で 1.96-3.22 $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ ³⁵⁾、アメリカの女性の乳がんについて 0.37-0.60 $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ ³⁶⁾ で有意なリスクの上昇が認められたとの報告があった。また、連続変数としては、ベルギー³⁷⁾、アメリカ^{38, 39)}、日本^{35, 40)} において、血中または尿中 Cd 濃度と、全死因、全がん、すい臓など部位別のがん、心血管疾患、冠動脈疾患による死亡リスクの有意な上昇が認められた。尿中 Cd 濃度に関するメタ解析⁴¹⁾でも全死因と、心血管疾患による死亡リスクの上昇が報告されている。

5) ヒトにおける用量-反応関係

これまで、アメリカ合衆国産業衛生専門官会議 (ACGIH) の生物学的曝露指標 (BEI)⁴²⁾、EU の職業曝露限界に関する科学委員会 (SCOEL) の生物学的限界値 (BEV)¹³⁾ として、職業性曝露に関する生物学的許容値が設定されている。その際には腎影響を評価の対象とし、その指標としては腎皮質 Cd 濃度の上昇に伴い増加する、 β 2-MG、NAG などの低分子量蛋白の尿中濃度が採用されている。したがって、生物学的許容濃度の設定において、腎影響に関する量反応関係について評価を行うこととし、さらに骨影響、呼吸器への影響についても評価

を行う。

労働者における Cd 曝露と腎影響について、北イタリアの Cd 合金製造工場曝露男性作業員83名の最近12年間における生物学的モニタリングの結果が報告されている⁴³⁾。気中濃度は1975-1990年の測定結果で、1982年以降は個人曝露濃度測定となっている。血中 Cd 濃度 ($\mu\text{g/l}$) は現在の気中濃度および累積曝露の上昇に伴い有意に上昇していたが曝露期間については有意ではなかった。尿中 Cd 濃度 ($\mu\text{g/l}$) は累積曝露の上昇に伴い有意に上昇しており、現在の気中濃度、曝露期間との関連は有意であった。血中 Cd 濃度 ($\mu\text{g/l}$) = $1.29 + 0.30 \times$ 尿中 Cd 濃度 ($\mu\text{g/l}$) ($r = 0.69, p < 0.001$) との回帰式が得られた。尿中 β_2 -MG 濃度は83名全て対照群の上限値 ($260 \mu\text{g/l}$) より低かったが、曝露期間および累積曝露の増加により上昇する傾向が見られた。尿中 Cd 濃度 $< 3 \mu\text{g/l}$ 群 ($n = 18$) では β_2 -MG の最大値は $80 \mu\text{g/l}$ 、 $3 <$ 尿中 Cd 濃度 $< 10 \mu\text{g/l}$ 群 ($n = 32$) で β_2 -MG の最大値は $150 \mu\text{g/l}$ 、尿中 Cd 濃度 $> 10 \mu\text{g/l}$ 群 ($n = 33$) では β_2 -MG の最大値は $240 \mu\text{g/l}$ と尿中 Cd 濃度の上昇に伴い最大値は増加していた。さらに42人を対象にした10年間の追跡においては、血中 Cd 濃度が $10 \mu\text{g/l}$ 、尿中 Cd 濃度が $10 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ を超えない場合は尿中 β_2 -MG 濃度の上限値を超える割合は 3%未満と対照群と同等のレベルであったが、血中 Cd 濃度または尿中 Cd 濃度のいずれかが 1 回以上超えることがあった場合は、上限値を超える割合はそれぞれ8.4%、7.5%だった。尿中 β_2 -MG 濃度の測定結果を確認するために、尿中 NAG 濃度、レチノール結合タンパク (RBP) およびアルブミン (Alb) 測定を42名に実施した。最近10年間の中央値である尿中 Cd 濃度 = $10 \mu\text{g/l}$ で分けた時、尿中 Cd 濃度 $> 10 \mu\text{g/l}$ ($n = 22$) では正常上限値を超えたのは β_2 -MG:5, NAG:9, RBP:11, Alb: 8 名だったが、尿中 Cd 濃度 $< 10 \mu\text{g/l}$ ($n = 20$) では β_2 -MG:0, NAG:3, RBP:2, Alb: 5 名だった。曝露者40名とマッチさせたコントロール40名におけるリンパ球を用いた染色体検査の結果では、中期像の異常は2.60%と1.70%、染色体異常は1.15%と0.45%と有意な差があり、いずれの異常も累積曝露と相関していた。さらに尿中 Cd 濃度の平均値が $> 10 \mu\text{g/l}$ ($n = 22$) 群の染色体異常は1.55%で、コントロール群0.41%に比べ有意に高かったが、 $< 10 \mu\text{g/l}$ ($n = 18$) 群のそれは0.67%とコントロール群0.50%と差がなかった。

中国の Cd 精錬所で働く65名 (男性47名, 女性18名, 年齢35.3歳 (16-48歳), 曝露歴7.8年 (0.4-21.8年)) を対象に診察, 胸部 X 線撮影, 臨床検査が実施されている⁴⁴⁾。症状はめまい感が44.6%と最も多く, ついで四肢の痛み36.9%, 肝は35.4%が触知可能だったが, いずれも軽度であり, 曝露期間とは関連せず, 職種間の差もなかった。曝露者の尿中 β_2 -MG 濃度の平均と範囲は224.1 (58-

1,444) $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ で, 北京在住健常者の上限値420 $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ を8名 (481-1,444 $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$) が超えていた。曝露者の尿中総蛋白の平均と範囲は106.3 (36.5-777.6) $\text{mg/g} \cdot \text{Cr}$ で, 2名 (340.8 & 777.6 $\text{mg/g} \cdot \text{Cr}$) が正常値を超えていた。これら軽度な尿細管障害を示した9名の曝露期間は2.5-17.2年, 血中 Cd 濃度は15.75-70.00 $\mu\text{g/l}$, 尿中 Cd 濃度は4.92-13.5 $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ だった。したがって, 曝露者における軽度な尿細管障害がこの調査で明らかとなった。

ベルギーの垂鉛/Cd 精錬2工場における Cd 曝露者108名と年齢・環境などをマッチさせたコントロール107名を対象にし, 蛋白質の急性経口負荷 (調理赤身肉 400 g) 前後の糸球体ろ過率の変動により腎ろ過機能を評価した⁴⁵⁾。低分子蛋白尿は, β_2 -MG $> 300 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$, RBP $> 300 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$, Alb $> 15 \text{mg/g} \cdot \text{Cr}$ またはこれらの混合とした。血清中クレアチニン濃度が正常で低分子蛋白尿がない曝露者のうち50歳未満 ($n = 36$) では血中 Cd 濃度: 4.33 (1.2-14.7) $\mu\text{g/l}$, 尿中 Cd 濃度: 4.97 (2.13-14.69) $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$, 50歳以上 ($n = 31$) の血中 Cd 濃度: 3.16 (1.2-8.8) $\mu\text{g/l}$, 尿中 Cd 濃度: 4.69 (2.07-8.81) $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ だったが, 低分子蛋白尿のある50歳以上 ($n = 31$) では血中 Cd 濃度: 7.51 (3.1-18.3) $\mu\text{g/l}$, 尿中 Cd 濃度: 11.0 (5.80-21.66) $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$, 血清中クレアチニン濃度が上昇し低分子蛋白尿のある退職後作業員 ($n = 8$) では血中 Cd 濃度: 8.21 (3.6-16.5) $\mu\text{g/l}$, 尿中 Cd 濃度: 10.87 (6.30-16.68) $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ であり, 低分子蛋白尿の見られた曝露者では, 平均 Cd 血中濃度 $> 7 \mu\text{g/l}$, 尿中濃度 $> 10 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ だった。

NOAEL にかわりうる評価値として, 曝露のない集団からの有所見率の増加 (ベンチマーク反応値, BMR) が 5%または10%の増加に相当する曝露量であるベンチマーク用量 (benchmark dose, BMD) の95%信頼区間の下限である BMD Low (BMDL₀₅または BMDL₁₀) は有用とされ, 多くの環境からの曝露の有害影響に関して算出されている。アメリカ合衆国環境保護庁 (EPA) や EU の欧州食品安全機関 (EFSA) では, 実験動物における BMDL の算出においては, BMR10%を初期値として推奨しているが, ヒトでの疫学データの場合, より低い BMR を採用する必要がある場合があり^{46,47)}, BMR1%を採用することもあるとされている⁴⁷⁾。フランス, スウェーデン, 米国のニッケル Cd バッテリーを製造する4工場の作業員599名 (男性451名, 45.4 ± 10.3 歳, 曝露期間 18.8 ± 11.3 年) を対象にして低分子量蛋白尿発症の尿中 Cd 濃度の閾値が算出されている⁴⁸⁾。尿蛋白濃度と尿中 Cd 濃度との関係は, 性, 年齢, 利尿, 喫煙に影響されていた。尿中 Cd 濃度 ($\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$) の (中央値 (四分位範囲)) は男性 (1.61 (0.62-3.57)) より女性 (3.40 (1.16-7.46)) の方が有意に高く ($p < 0.001$), 喫煙経験者 (2.09 (0.76-

4.55)の方が非喫煙者(1.67(0.74-3.91))よりも高かった($p=0.048$).尿中RBP濃度($\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$)は喫煙経験者(129(88.6-201))の方が非喫煙者(109(77.6-161))よりも有意に高かった($p=0.03$)が,尿中 β 2-MG濃度($\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$)は女性(89.2(48.4-146))の方が男性(58.6(31.2-113))よりも有意に高かった($p=0.006$).ロジスティック回帰分析による量反応関係の評価では,性,年齢など関連因子を補正し,尿中Cd濃度で ≤ 1 , $>1-2$, $>2-3$, $>3-4$, $>4-6$, $>6-10$, $>10\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ に分類し,有所見のカットオフは全対象者,非喫煙者,喫煙経験者それぞれの尿中Cd $\leq 1\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ の群の95パーセントイル(RBPは,256.2,256.4,255.5 $\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$, β 2-MGは276.4,266.5,252.5 $\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$)とした.全対象者で,RBPについては尿中Cd濃度が $>6-10\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ 群(OR 3.9,95%信頼区間(CI)1.6-9.6), $>10\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ 群(OR 13.3,95%CI 5.2-34.2)でリスクの上昇が認められ, β 2-MGでは, $>6-10\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ 群(OR 2.8,95%CI 0.9-8.6), $>10\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ 群(OR 9.4,95%CI 3.2-27.9)で同様の傾向が認められた.非喫煙者では,尿中Cd濃度 $>10\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ 群(RBP:OR 21.8,95%CI 6.4-74.4, β 2-MG:OR 15.1,95%CI 3.6-63.1)で有意なリスクの上昇が認められた.喫煙経験者では,尿中Cd濃度 $>6-10\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ 群(RBP:OR 5.8,95%CI 1.6-20.3; β 2-MG:OR 5.6,95%CI 1.3-24.6),尿中Cd濃度 $>10\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ 群(RBP:OR 5.5,95%CI 1.23-25.0, β 2-MG:OR 5.0,95%CI 0.9-28.5)とリスクの上昇が認められた.Hill modelを用いたRBPと β 2-MGに関する尿中Cd濃度の $\text{BMD}_{05}/\text{BMDL}_{05}$ については,全対象者では5.1/3.0,9.6/5.9 $\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$,非喫煙者で12.6/6.6,12.2/5.5 $\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$,喫煙経験者では6.3/4.9,4.3/3.5 $\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ と算出された.

血中Cd濃度については,スウェーデンのバッテリー工場労働者440人において,経年的に複数回測定された平均血中Cd濃度をもとに,算出された血中Cd濃度 \times 従事月数として算出された累積血中Cd濃度(cum CdB, months nmol/l)と,尿中 β 2-MG濃度 $>35\mu\text{g}/\text{mmol}\cdot\text{Cr}$ (309.4 $\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$)の有所見率について,プロビットモデルにより有意な量反応関係が認められた¹²⁾.5%の有所見率が見込まれるのは,25年曝露の場合は血中Cd濃度が25 nmol/l(2.8 $\mu\text{g}/\text{l}$)であり,10%の有所見率が見込まれるのは,25年曝露の場合は血中Cd濃度が50 nmol/l(5.6 $\mu\text{g}/\text{l}$)であった¹²⁾.

なお,一般住民における腎障害,特に尿細管障害に関して,1975年以降の日本の汚染地及び非汚染地でのクレアチニン補正尿中Cd濃度と尿中 β 2-MG濃度の量影響関係に関する51の報告に基づくメタ解析では,尿中Cd濃度の増加により尿中 β 2-MG濃度の増加の傾きが大幅に増加するポイントがみられることが報告されている⁴⁹⁾.区

分の尿中Cd濃度を変えながら,その低Cd濃度側と高Cd濃度側で得られた回帰線の交点は,尿中Cd濃度で4-7 $\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ であった.また,得られた回帰式により,不可逆的な尿中 β 2-MG濃度の上昇レベルとされる1,000 $\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ に相当する尿中Cd濃度は8-9 $\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ と推算されている⁴⁹⁾.

Cd曝露と骨影響に関する量反応関係について,スウェーデンの環境または職業的曝露のあった男性520人と女性544人における調査では,60歳以上の男性で尿中Cd濃度と骨密度低下(Z score < -1.0)の間に量反応関係が認められ,尿中Cdの最も低い群($<0.5\text{ nmol}/\text{mmol}\cdot\text{Cr}$)に対し,0.5-3 nmol/mmol $\cdot\text{Cr}$ の群でオッズ比は,2.2(95%信頼区間1.0-4.8), $\geq 3\text{ nmol}/\text{mmol}\cdot\text{Cr}$ の群でオッズ比5.3(95%信頼区間2.0-14)であった⁵⁰⁾.また,同コホートの男性479人と女性542人では,尿中Cd濃度と過去の遠位前腕骨折に量反応関係が認められ,50歳以降で,尿中Cd濃度の1 nmol/mmol $\cdot\text{Cr}$ 増加に対し,リスクは1.18倍(95%信頼区間1.01-1.37)と有意であった.また, $<0.5\text{ nmol}/\text{mmol}\cdot\text{Cr}$ の群に対し,2-4 nmol/mmol $\cdot\text{Cr}$ の群でリスクが3.5倍(90%信頼区間1.1-11), $\geq 4\text{ nmol}/\text{mmol}\cdot\text{Cr}$ の群で8.8倍(90%信頼区間2.6-30)であった⁵¹⁾.

Cd曝露と呼吸器影響に関する量反応関係についてSCOELで評価がなされている¹³⁾.銅Cd合金工場のCd曝露労働者で,肺機能異常と,肺気腫に一致する胸部レントゲン所見が多く認められた.また,Cdの蓄積曝露($y\mu\text{g}/\text{m}^3$)の増加と,曝露群と対照群の一酸化炭素移動係数(KCO)の差の増加について有意な関連が認められた⁵²⁾.また,ろう付け用の銀-銅-Cd合金を生産している工場にCdヒュームに曝露した69人の男性労働者の調査では,対照群に比し,残気量の増加が,蓄積曝露が500 $y\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満(平均尿中Cd濃度は3 $\mu\text{g}/\text{l}$),500 $y\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上の群で認められた⁵³⁾.このデータに基づき,SCOELでは尿中Cd濃度のLOAELを3 $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{Cr}$ と評価している.

5. 測定上の注意

試料の採取時期はその半減期が非常に長いことから随時でよい⁴²⁾.分析法として,黒鉛炉原子吸光分析(GFAAS,電気加熱原子吸光分析(ETAAS)とも呼ばれる)か,誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)を用いる^{3,42)}.検体採取時には,採血キットや採血管,尿採取容器からの溶出による混入や,採尿時の職場由来の混入がないよう注意する⁴²⁾.

6. 生物学的許容値の提案

腎影響,特に尿細管障害に対するクレアチニン補正尿中Cd濃度については,北イタリアの男性作業員では血

中 Cd 10 $\mu\text{g}/\text{l}$, 尿中 Cd 10 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$ が LOAEL と考えられ、ベルギーの労働者では、血中 Cd < 5 $\mu\text{g}/\text{l}$, 尿中 Cd < 5 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$ ならば低分子蛋白尿が見られないとされた。スウェーデンの労働者¹²⁾では、10%の有所見率が見込まれるのは、25年曝露の場合は血中 Cd 濃度が 50 nmol/l (5.6 $\mu\text{g}/\text{l}$) と推算された。また、欧米労働者⁴⁸⁾の非喫煙者における RBP と β -MG の BMDL₀₅ は、尿中 Cd 5.5–6.6 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$ であったことから、生物学的許容値として、尿中 Cd 5 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$, 血中 Cd 5 $\mu\text{g}/\text{l}$ を提案する。日本人のメタ解析の結果においても、腎障害に関する回帰線の変曲点は尿中 Cd 4–7 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$ であった⁴⁹⁾。労働者を含む集団⁵⁰⁾での骨影響について、骨密度低下のリスクは ≥ 3 nmol/mmol $\cdot \text{Cr}$ ($\equiv \mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$) で上昇し、呼吸器影響についても、非曝露対照群に比し、平均尿中 Cd 濃度は 3 $\mu\text{g}/\text{l}$ の曝露労働者⁵³⁾において残気量の増加が認められているが、ごく初期の非臨床的な影響を観察していると考えられ、腎影響に関する生物学的許容値によりさらに重大な骨影響、呼吸器影響は防止できると考えられる。また、発がん性、生殖毒性に関する報告があり、留意が必要である。

7. 他機関の提案値

ACGIH の BEI は血中 Cd 濃度 5 $\mu\text{g}/\text{l}$, 尿中 Cd 濃度 5 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$ ⁴²⁾で、EU の SCOEL の BEV は、尿中 Cd 濃度 2 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$ ¹³⁾、ドイツ研究振興協会 (DFG) は、非曝露集団における95%上限値 (BAR) として、血中 Cd 濃度 1 $\mu\text{g}/\text{l}$, 尿中 Cd 濃度 0.8 $\mu\text{g}/\text{l}$ ¹⁴⁾を設定している。

8. 勧告の履歴

なし

文 献

- 1) ILO, WHO. International Chemical Safety Cards (ICSCs) 20 CADMIUM; 2005.
- 2) 食品安全委員会. 汚染物質評価書 カドミウム (第2版); 2009.
- 3) Nordberg GF, Nogawa K, Nordberg M. Chapter 32 - Cadmium. In: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, editors. Handbook on the Toxicology of Metals (Fourth Edition). San Diego: Academic Press, 2015:667–716.
- 4) Ikeda M, Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J. Dietary cadmium intake in polluted and non-polluted areas in Japan in the past and in the present. *Int Arch Occup Environ Health* 2004;77:227–34.
- 5) Watanabe T, Zhang ZW, Moon CS, et al. Cadmium exposure of women in general populations in Japan during 1991–1997 compared with 1977–1981. *Int Arch Occup Environ Health* 2000;73:26–34.
- 6) Nordberg GF, Bernard A, Damond GL, et al. Risk assessment of effects of cadmium on human health (IUPAC Technical Report). *Pure Appl Chem* 2018;90:755–808.
- 7) Akerstrom M, Barregard L, Lundh T, Sallsten G. The relationship between cadmium in kidney and cadmium in urine and blood in an environmentally exposed population. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013;268:286–93.
- 8) Jarup L, Rogenfelt A, Elinder CG, Nogawa K, Kjellstrom T. Biological half-time of cadmium in the blood of workers after cessation of exposure. *Scand J Work Environ Health* 1983;9:327–31.
- 9) Ishizaki M, Suwazono Y, Kido T, et al. Estimation of biological half-life of urinary cadmium in inhabitants after cessation of environmental cadmium pollution using a mixed linear model. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2015;32:1273–6.
- 10) Suwazono Y, Kido T, Nakagawa H, et al. Biological half-life of cadmium in the urine of inhabitants after cessation of cadmium exposure. *Biomarkers* 2009;14:77–81.
- 11) Mason HJ, Davison AG, Wright AL, et al. Relations between liver cadmium, cumulative exposure, and renal function in cadmium alloy workers. *Br J Ind Med* 1988;45:793–802.
- 12) Jarup L, Elinder CG, Spang G. Cumulative blood-cadmium and tubular proteinuria: a dose-response relationship. *International archives of occupational and environmental health* 1988;60:223–9.
- 13) Hartwig A, Bolt H, Levy L, Manno M, Papameletiou D, Klein C. SCOEL/OPIN/336 Cadmium and its inorganic compounds - Opinion from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. 2017.
- 14) Drexler H, Lämmlein P, Nasterlack M, Reuter U, Hartwig A, MAK Commission. Addendum to Cadmium and its inorganic compounds [BAT Value Documentation, 2011]. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety 2016:1166–81.
- 15) Kjellström T, Nordberg GF. A kinetic model of cadmium metabolism in the human being. *Environ Res* 1978;16:248–69.
- 16) Uno T, Kobayashi E, Suwazono Y, et al. Health effects of cadmium exposure in the general environment in Japan with special reference to the lower limit of the benchmark dose as the threshold level of urinary cadmium. *Scand J Work Environ Health* 2005;31:307–15.
- 17) Sakuragi S, Takahashi K, Hoshuyama T, et al. Variation in benchmark dose (BMD) and the 95% lower confidence limit of benchmark dose (BMDL) among general Japanese populations with no anthropogenic exposure to cadmium. *Int Arch Occup Environ Health* 2012;85:941–50.
- 18) Nakayama SF, Iwai-Shimada M, Oguri T, et al. Blood mercury, lead, cadmium, manganese and selenium levels in pregnant women and their determinants: the Japan Environment and Children's Study (JECS). *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2019;29:633–47.
- 19) Li H, Wang Z, Fu Z, et al. Associations between blood cadmium levels and cognitive function in a cross-sectional study of US adults aged 60 years or older. *BMJ Open* 2018;8:e020533.

- 20) 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. 許容濃度等の暫定値の提案理由 (2013年度) カドミウムおよびカドミウム化合物 (生殖毒性). 産業衛生学雑誌 2013;55:256.
- 21) Liu Y, Chen Q, Wei X, et al. Relationship between perinatal antioxidant vitamin and heavy metal levels and the growth and cognitive development of children at 5 years of age. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015;24:650–8.
- 22) Kippler M, Tofail F, Hamadani JD, et al. Early-life cadmium exposure and child development in 5-year-old girls and boys: a cohort study in rural Bangladesh. *Environ Health Perspect* 2012;120:1462–8.
- 23) Kippler M, Bottai M, Georgiou V, et al. Impact of prenatal exposure to cadmium on cognitive development at preschool age and the importance of selenium and iodine. *Eur J Epidemiol* 2016;31:1123–34.
- 24) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Cadmium and cadmium compounds. In: Arsenic, Metals, Fibres and Dusts IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer, 2012:121–45.
- 25) Sorahan T. Mortality from lung cancer among a cohort of nickel cadmium battery workers: 1946–84. *Br J Ind Med* 1987;44:803–9.
- 26) Sorahan T, Esmen NA. Lung cancer mortality in UK nickel-cadmium battery workers, 1947–2000. *Occup Environ Med* 2004;61:108–16.
- 27) Järup L, Bellander T, Hogstedt C, Spång G. Mortality and cancer incidence in Swedish battery workers exposed to cadmium and nickel. *Occup Environ Med* 1998;55:755–9.
- 28) Stayner L, Smith R, Thun M, Schnorr T, Lemen R. A quantitative assessment of lung cancer risk and occupational cadmium exposure. *IARC Sci Publ* 1992:447–55.
- 29) Thun MJ, Schnorr TM, Smith AB, Halperin WE, Lemen RA. Mortality among a cohort of U.S. cadmium production workers—an update. *J Natl Cancer Inst* 1985;74:325–33.
- 30) Sorahan T, Lancashire RJ. Lung cancer mortality in a cohort of workers employed at a cadmium recovery plant in the United States: an analysis with detailed job histories. *Occup Environ Med* 1997;54:194–201.
- 31) Lamm SH, Parkinson M, Anderson M, Taylor W. Determinants of lung cancer risk among cadmium-exposed workers. *Ann Epidemiol* 1992;2:195–211.
- 32) Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlagel B, Schill W. Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multicenter urothelial and renal cancer study. *Int J Epidemiol* 2000;29:1014–24.
- 33) 日本産業衛生学会許容濃度委員会. 許容濃度等の提案理由 カドミウムおよびカドミウム化合物 (発がん性). 産業衛生学雑誌 1996;38:197.
- 34) Nakagawa H, Nishijo M, Morikawa Y, et al. Urinary cadmium and mortality among inhabitants of a cadmium-polluted area in Japan. *Environ Res* 2006;100:323–9.
- 35) Suwazono Y, Nogawa K, Morikawa Y, et al. All-cause mortality increased by environmental cadmium exposure in the Japanese general population in cadmium non-polluted areas. *J Appl Toxicol* 2015;35:817–23.
- 36) Gallagher CM, Chen JJ, Kovach JS. Environmental cadmium and breast cancer risk. *Aging (Albany NY)* 2010;2:804–14.
- 37) Nawrot T, Plusquin M, Hogervorst J, et al. Environmental exposure to cadmium and risk of cancer: a prospective population-based study. *Lancet Oncol* 2006;7:119–26.
- 38) Adams SV, Passarelli MN, Newcomb PA. Cadmium exposure and cancer mortality in the Third National Health and Nutrition Examination Survey cohort. *Occup Environ Med* 2012;69:153–6.
- 39) Menke A, Muntner P, Silbergeld EK, Platz EA, Guallar E. Cadmium levels in urine and mortality among U.S. adults. *Environ Health Perspect* 2009;117:190–6.
- 40) Watanabe Y, Nogawa K, Nishijo M, et al. Relationship between cancer mortality and environmental cadmium exposure in the general Japanese population in cadmium non-polluted areas. *Int J Hyg Environ Health* 2020;223:65–70.
- 41) Larsson SC, Wolk A. Urinary cadmium and mortality from all causes, cancer and cardiovascular disease in the general population: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* 2016;45:782–91.
- 42) ACGIH. Cadmium and Inorganic Compounds: BEI (R). Cincinnati, Ohio: ACGIH; 2016.
- 43) Alessio L, Apostoli P, Forni A, Toffoletto F. Biological monitoring of cadmium exposure—an Italian experience. *Scand J Work Environ Health* 1993;19 Suppl 1:27–33.
- 44) Liu YZ, Huang JX, Luo CM, Xu BH, Zhang CJ. Effects of cadmium on cadmium smelter workers. *Scand J Work Environ Health* 1985;11 Suppl 4:29–32.
- 45) Roels HA, Lauwerys RR, Bernard AM, Buchet JP, Vos A, Oversteyns M. Assessment of the filtration reserve capacity of the kidney in workers exposed to cadmium. *Br J Ind Med* 1991;48:365–74.
- 46) EFSA Scientific Committee, Hardy A, Benford D, et al. Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment. *EFSA Journal* 2017;15:e04658.
- 47) US EPA. Benchmark dose technical guidance, EPA/100/R-12/001 June 2012. Washington (DC): Risk Assessment Forum, US Environmental Protection Agency (EPA); 2012.
- 48) Chaumont A, De Winter F, Dumont X, Haufroid V, Bernard A. The threshold level of urinary cadmium associated with increased urinary excretion of retinol-binding protein and beta 2-microglobulin: a re-assessment in a large cohort of nickel-cadmium battery workers. *Occup Environ Med* 2011;68:257–64.
- 49) Ikeda M, Ezaki T, Moriguchi J, et al. The threshold cadmium level that causes a substantial increase in beta2-microglobulin in urine of general populations. *Tohoku J Exp Med*

2005;205:247-61.

- 50) Alfvén T, Elinder CG, Carlsson MD, et al. Low-level cadmium exposure and osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000;15:1579-86.
- 51) Alfvén T, Elinder CG, Hellström L, Lagarde F, Jarup L. Cadmium exposure and distal forearm fractures. *J Bone Miner Res* 2004;19:900-5.
- 52) Davison AG, Fayers PM, Taylor AJ, et al. Cadmium fume inhalation and emphysema. *Lancet* 1988;1:663-7.
- 53) Cortona G, Apostoli P, Toffoletto F, et al. Occupational exposure to cadmium and lung function. *IARC Sci Publ* 1992;205-10.

発がん性分類の提案暫定物質 (2021) の提案理由

2021年 5月18日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

溶接ヒューム 発がん分類 第1群

日本産業衛生学会では、溶接ヒュームに対する発がん分類は行っていない。1989年にて IARC が、ヒトにおける限定的な発がんの証拠、動物実験における不十分な発がん性の証拠から Group 2B に分類された¹⁾が、2017年3月の IARC の再評価にて Group 1 に分類された²⁾。

1. IARC の発がん分類変更理由

IARC モノグラフ118¹⁾では、溶接ヒュームの発がん性に関してはヒトにおける疫学的調査にて、多くの症例対照研究とコホート研究は、溶接ヒューム曝露された労働者の肺がんのリスクが増加したことを認め、十分な証拠があるとした。動物からの知見では、咽頭吸引試験と吸入曝露試験の結果、アーク溶接ヒュームは既知発がん物質による発がん性増強効果を認め、限定的な証拠とした。以上の結果から、溶接ヒュームのヒトへの発がん性は Group 1 とした。

2. ヒト発がんに関する知見

溶接ヒュームと肺がんに関する疫学研究は、症例対照研究もコホート研究が行われており、いずれも溶接曝露による肺がんのリスクの増加を認めた。

症例対照研究に関しては、症例対照研究のプール解析や多施設症例対照研究を含む20以上の研究が報告されており、ほとんどの研究で、溶接工またはヒュームに曝露された労働者における肺がんのリスクの増加を認めた。

大規模症例対照研究のプール解析である SYNERGY pooling study (症例: 15,483人中568名は溶接作業, 対照: 18,388人中427名は溶接作業)³⁾では、ヨーロッパ, カナダ, 中国, ニュージーランドで1985年から2010年まで調査を行い、曝露評価は、職業歴や喫煙歴は質問票を用いて81%は直接面談を行い、溶接作業の定義としては、1年以上の作業歴とした。年齢, 喫煙, 石綿に関連する職業で調整後、溶接に関わるすべての作業による肺がん死亡リスクが1.44 (1.25-1.67), 職業曝露が最も長期化した場合では、1.50 (1.20-1.88) と有意な増加を認めた。職業別では、肉体労働者の肺がんリスクは1.33 (1.15-1.54), 船舶の製造や・修理の肺がんリスクは1.53 (1.06-2.21), 建設業の肺がんリスクは1.47 (1.22-1.78), 機器製造の肺がんリスクは1.40 (1.17-1.68), 輸送機器の修復