

食品群	食品名	試料番号	カドミウム含有量 (ppm)	
	牛肉	3	<0.001	
		1	<0.001	
		2	<0.001	
	レバー(豚)	3	<0.001	
		1	0.03	
		2	0.01	
	レバー(鶏)	3	0.02	
		1	0.02	
		2	0.01	
	レバー(牛)	3	0.02	
		1	0.10	
		2	0.04	
	ハム	3	0.04	
		1	<0.01	
		2	<0.01	
	ウインナー	3	<0.01	
		1	<0.01	
		2	<0.01	
	ベーコン	3	<0.01	
		1	<0.01	
		2	<0.01	
	卵	鶏卵	1	<0.001
			2	<0.001
			3	<0.001
	乳 乳製品	牛乳	1	<0.01
			2	<0.01
			3	<0.01
ヨーグルト		1	<0.01	
		2	<0.01	
		3	<0.01	
チーズ		1	<0.01	
		2	<0.01	
		3	<0.01	
アイスクリーム		1	<0.01	
		2	<0.01	
		3	<0.01	
魚介類 貝類 加工品	いわし	1	<0.01	
		2	<0.01	
		3	<0.01	
	さけ	1	<0.01	
		2	<0.01	
		3	<0.01	
	さば	1	<0.01	
		2	<0.01	
		3	<0.01	
	さんま	1	<0.01	
		2	<0.01	
		3	<0.01	
	まぐろ	1	0.02	

食品群	食品名	試料番号	カドミウム含有量 (ppm)
		2	0.02
		3	0.02
		1	0.02
	いか	2	0.01
		3	0.02
		1	0.06
	たこ	2	<0.01
		3	<0.01
		1	0.01
	えび	2	<0.01
		3	<0.01
		1	3.19
	ほたて	2	5.05
		3	2.83
		1	0.07
	ほたて貝柱	2	0.38
		3	0.03
		1	0.32
	あさり	2	0.25
		3	0.17
		1	0.81
	かき	2	0.36
		3	0.29
		1	0.27
	しじみ	2	0.19
		3	0.69
		1	<0.01
	かまぼこ	2	<0.01
		3	<0.01
		1	<0.01
ちくわ	2	<0.01	
	3	<0.01	
	1	<0.01	
たらこ	2	<0.01	
	3	0.03	
	1	<0.01	
ツナ缶	2	<0.01	
	3	<0.01	
	1	0.26	
あさり水煮	2	0.17	
	3	0.21	
	1	<0.01	
さけ缶	2	<0.01	
	3	<0.01	
	1	0.15	
藻類	昆布	2	0.20
		3	0.68
		1	0.92
	わかめ	2	1.65
		3	2.38
		1	

食品群	食品名	試料番号	カドミウム含有量 (ppm)
	のり	1	0.11
		2	0.36
		3	0.07
	ひじき	1	1.05
		2	0.87
		3	1.73
	寒天	1	0.22
		2	0.04
		3	0.48
油脂類	植物油	1	<0.001
		2	<0.001
		3	<0.001
		4	<0.001
		5	<0.001
		6	<0.001
		7	<0.001
		8	<0.001
		9	0.002
	マーガリン	1	<0.001
		2	<0.001
		3	<0.001
	バター	1	0.001
		2	0.001
		3	<0.001
		4	<0.001
調味料	しょうゆ	1	0.02
		2	0.02
		3	0.02
		4	0.03
		5	0.01
		6	0.01
		7	0.02
		8	0.01
		9	<0.01
		10	0.02
	ダシの素(かつお)	1	0.01
		2	<0.01
		3	0.05
		4	0.02
		5	<0.01
	ダシの素(こんぶ)	1	0.02
		2	0.01
		3	0.01
	ダシの素(いりこ)	1	<0.01
		2	0.06
	鶏がらスープの素	1	<0.01
		2	<0.01
		3	<0.01
		4	<0.01
		5	<0.01

食品群	食品名	試料番号	カドミウム含有量 (ppm)
	コンソメ	1	<0.01
		2	<0.01
		3	<0.01
		4	<0.01
		5	<0.01
	大豆加水分解のダシ 調理酒	1	<0.01
		1	<0.01
		2	<0.01
		3	<0.01
	食塩(精製)	1	<0.01
		2	<0.01
	食塩(天然)	1	<0.01
		2	<0.01
	上白糖	1	<0.01
	黍糖	1	<0.01
	黒糖	1	<0.01
		2	<0.01
	ハチミツ	1	<0.01
		2	<0.01
		3	<0.01
	酢	1	<0.01
		2	<0.01
		3	<0.01
		4	<0.01
	マヨネーズ	1	<0.01
		2	<0.01
	ソース	1	<0.01
		2	<0.01
		3	<0.01
	ケチャップ	1	0.02
		2	0.02
		3	0.02
	カレールー	1	0.01
2		0.02	
3		0.01	
こしょう(白)	1	<0.01	
	2	0.01	
	3	0.01	
こしょう(黒)	1	<0.01	
	2	<0.01	
	3	<0.01	
ドライイースト	1	0.050	
飲料	緑茶(茶葉)	1	0.02
		2	0.01
		3	0.01
	緑茶(抽出)	1	<0.01
		2	<0.01
		3	<0.01
	紅茶(茶葉)	1	0.02
		2	0.01

食品群	食品名	試料番号	カドミウム含有量 (ppm)
	紅茶(抽出)	3	0.01
		1	<0.01
		2	<0.01
	ウーロン茶(茶葉)	3	<0.01
		1	0.10
		2	0.13
	ウーロン茶(抽出)	3	0.04
		1	<0.01
		2	<0.01
	コーヒー(インスタント)	3	<0.01
		1	<0.01
		2	<0.01
	コーヒー(ドリップ)	3	<0.01
		1	<0.01
		2	<0.01
	麦茶(抽出)	3	<0.01
		1	<0.01
		2	<0.01
	アップルジュース	3	<0.01
		1	<0.01
		2	<0.01
オレンジジュース	3	<0.01	
	1	<0.01	
	2	<0.01	
グレープフルーツジュース	3	<0.01	
	1	<0.01	
	2	<0.01	
酒類	ビール	3	<0.01
		1	<0.01
		2	<0.01
		4	<0.01
	日本酒	3	<0.01
		1	<0.01
		2	<0.01
	ワイン(白)	3	<0.01
		1	<0.01
		2	<0.01
	ワイン(赤)	3	<0.01
		1	<0.01
		2	<0.01
	焼酎	3	<0.01
		1	<0.01
		2	<0.01
	ウイスキー	3	<0.01
		1	<0.01
		2	<0.01
	梅酒	3	<0.01
		1	<0.01
お菓子	せんべい	1	0.07

食品群	食品名	試料番号	カドミウム含有量 (ppm)
		2	0.05
		3	0.10
		1	0.08
	チョコレート	2	0.02
		3	0.02
		1	0.06
	ポテトチップス	2	0.03
		3	0.10
		1	<0.001
プリメン 整腸食品	植物繊維	1	<0.001
	カルシウム	1	0.036
	糞便消臭食品	1	0.002
		2	0.006
	ワナナイト	1	<0.01
	ヤクルト	1	<0.01
	ブルガリアCa飲むヨーグルト	1	<0.01
	ヨーグリーナ	1	<0.01

## 倫理委員会申請書

平成 13 年 4 月 16 日

慶應義塾大学医学部倫理委員会

委員長 猿田 享男 殿

部門長 所 属 衛生学公衆衛生学

職 名 教 授

氏 名 近藤 健文 印

申請者 (実施責任者)

職 名 教 授

氏 名 大前 和幸 印

連絡先 内線 6 2 6 5 1

受付番号 - 号

1	審査対象	<input type="radio"/> 研究計画	<input type="radio"/> 医療計画	<input type="radio"/> その他 ( )
2	課題名	食品由来カドミウムの体内取り込み動態解明に関するボランティア研究		
3	分担者	氏名 野見山哲生	所属 衛生学公衆衛生学教室	職名 助手
		氏名 菊池有利子	所属 衛生学公衆衛生学教室	職名 大学院生
4	計画の概要	<p>労働環境や高濃度汚染地域での疫学調査や動物実験から、許容量以上のカドミウム摂取は健康障害を発生させることが知られている。一般人口におけるカドミウム摂取源は、食品、特に米などの穀物であり、日常のカドミウム摂取基準である耐容週間摂取量 (tolerable weekly intake, TWI) を設定することは世界的な命題となっており、現在 WHO/FAO 合同食品添加物専門家会議でカドミウムの TWI 暫定値設定のための安全性評価を行っている。現在、尿中カドミウムや血中カドミウムと健康影響に関する量反応関係・量影響関係についての情報は比較的十分であるが、食品由来のカドミウム摂取と健康影響に関する定量的な知見が無いため、TWI 設定に齟齬を来している。統計学的に十分な検出力を与える多数の人口集団を対象に、両者の関係を明らかにするためのコホート研究をデザインし実施することが理想であるが、feasibility はない。</p> <p>本研究は、人ボランティアを対象とし、摂取食品中のカドミウム濃度およびカドミウム排泄量を測定することで、消化管でのカドミウムの動態を明らかにし、カドミウム吸収と排泄のバランスの観点から一般人口における TWI を検討するための基礎情報を得ることを目的としている。研究計画を以下に略述する。</p> <p>(1) 超低濃度カドミウム含有飲食材を用いて料理した食品を 10 日間程度摂食させ、カドミウム基礎排泄量を推定する。</p> <p>(2) 通常濃度カドミウム含有飲食材を用いて料理した食品を 10 日間程度摂食させ、(1) の結果を勘案し、消化管からの吸収率、排泄量、体内蓄積量等を推定し、一般人口におけるカドミウムバランス推定する。</p> <p>(3) 以上を実施するため、健康で喫煙習慣のない女性ボランティア約 25 名を募り、飲食物管理下で、摂取食物中カドミウム量、糞便および尿中のカドミウム排泄量、血液中的カドミウム量の測定を実施する。同時に、標的臓器である腎機能を中心とした健康影響評価も行う。</p> <p>人を対象とするのは、動物のカドミウムバランス実験結果の人への外挿の見込みがたたないためである。女性を対象とするのは、カドミウムに対する感受性が男性に比べて高く、鉄欠乏が腸管からのカドミウム吸収を増加させるという過去の知見から、本研究結果に基づく TWI の推定</p>		

の際には安全側の数値になることが予想されるためである（ボランティア実験詳細は研究実施計画書 4. 研究の概要に記載）。

本研究は、平成12年に開始された厚生省「カドミウム安全性評価委員会」に引きつづき、平成13年度に組織される予定である厚生労働省の科学研究「加齢に伴う骨粗鬆症や腎機能の低下等と栄養状態等との関連について（主任研究者 櫻井治彦）」研究班の研究計画の一環として実施するものであり、WHO/FAOによるTWI暫定値設定の際の重要な情報となることが期待され、我が国の食糧政策策定にも寄与できることが予想される。

#### 5 計画の対象および実施場所

ボランティア 女性約25名

場所 慶應義塾大学医学部赤倉山荘

〒949-2102 新潟県中頸城郡妙高高原町大字田切 219-7

#### 6 計画における医学的倫理的配慮について

##### (1) 計画の対象とする個人の人権の擁護

本研究で得られたデータは適切な解析をした後、研究報告書、学術論文の形でまとめられ公開される予定である。しかし各ボランティアの名前等ボランティア本人を同定可能な形でデータが公開されることは無い。

##### (2) 計画によって生じる個人への危険性と医学上の利益の予想

本研究では、市場に流通している超低濃度カドミウム含有食品および通常濃度カドミウム含有食品を使用し、管理栄養士によるバランスのよい一般栄養管理の元で実施されるものであり、カドミウムによる健康障害や栄養のアンバランスによる健康障害が発生する可能性は無い。しかし、ボランティアの健康に関しては血液生化学検査、尿検査等による健康状態の把握に努める。

カドミウムの安全性評価がFAO/WHO合同食品添加物専門家会議において行われているが、本研究によって求められるカドミウムバランス研究より科学的証拠に基づくTWI暫定値を設定できることにより、日本のみならず世界に貢献できることが期待される。

##### (3) 計画の対象となる者に理解を求め同意を得る方法（使用する説明書および同意書を添付のこと）

研究実施計画、同意書、カドミウムの生体影響について（添付）の資料を用い研究参加ボランティアに本研究の目的、意義、概要、ボランティアとしての権利等研究に関する説明の一切を行う。その後同意書に氏名、捺印したことでボランティア参加に同意したと見なす。ただし本研究に参加する研究ボランティアは研究のどの段階でも参加を取りやめることができる。尚本研究ボランティアには、厚生労働省科学研究費で定められた規定に従い、報酬が支払われる。

##### (4) 計画実施に当たり、倫理上疑問のある事項

特になし

##### (5) その他

特になし



# 研究実施計画書

## 1. 研究課題

食品由来カドミウムの体内取り込み動態解明に関するボランティア研究

## 2. 研究責任者

慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教授 大前 和幸

## 3. 研究の背景

労働環境や高濃度汚染地域での疫学調査や動物実験から、許容量以上のカドミウム摂取は健康障害を発生させることが知られている。一般人口におけるカドミウム摂取源は、食品、特に米などの穀物であり、日常のカドミウム摂取基準である耐容週間摂取量 (tolerable weekly intake, TWI)を設定することは世界的な命題となっている。現在 WHO/FAO 合同食品添加物専門家会議でカドミウムの TWI 暫定値設定のための安全性評価を行っている。

我が国の一般人口におけるカドミウム摂取量の大部分は米由来であり、TWI 暫定値は直接的に我が国の米のカドミウム含有量許容基準に影響を与え、ひいては農業・食糧政策に影響を与えることになる。そのため、平成12年に厚生省は農林水産省をオブザーバーとして、「カドミウム安全性評価委員会」を設置し、TWI 設定に当たっての科学的な情報の収集を開始した。本委員会における活動は、平成13年度厚生科学研究「加齢に伴う骨粗鬆症や腎機能の低下等と栄養状態等との関連について（主任研究者 櫻井治彦）」研究班に引き継がれる予定である。

TWI を設定するためには、臨界臓器である腎の機能障害と飲食品由来のカドミウム量との量影響・量反応関係の情報に基づく無毒性量(non-observed adverse effect level, NOAEL)のデータが必要であるが、そのような情報は皆無である。統計学的に十分な検出力を与える多数の人口集団を対象に、NOAEL を明らかにするためのコホート研究をデザインし実施することが理想ではあるが、feasibility はない。

一方、尿中カドミウム量、血中カドミウム量、腎蓄積カドミウム量と健康影響に関する量反応関係・量影響関係についての情報は比較的十分である。本実験計画において、腸管におけるカドミウムの動態が明らかになれば、食品中カドミウム量と生体試料中カドミウムの関係を把握することで既存の情報を利用して TWI 推定ができる可能性があり、また、カドミウム吸収・排泄バランスという観点から TWI を考察することも可能となる。

## 4. 研究の概要

### a)研究の目的

本研究は、人ボランティアを対象とし、摂取食品中のカドミウム濃度およびカドミウム排泄量を測定することで、消化管でのカドミウムの動態を明らかにし、カドミウム吸収と排泄のバランスの観点から一般人口における TWI を検討するための基礎情報を得ることを目的としている。

人を対象とするのは、動物のカドミウムバランス実験結果の人への外挿の見込みがたないためである。女性を対象とするのは、カドミウムに対する感受性が男性に比べて高く、鉄欠乏が腸管からのカドミウム吸収を増加させるという過去の知見から、本研究結果に基

づく TWI の推定の際には安全側の数値になることが予想されるためである。

## b) 方法および期間

### ボランティアの募集

健康で喫煙習慣のない女性ボランティア約 25 名を募る。研究実施計画、同意書、カドミウムの生体影響について（添付）の資料を用い研究参加ボランティアに本研究の目的、意義、概要、ボランティアとしての権利等研究に関する説明の一切を行う。その後同意書に氏名、捺印したことでボランティア参加に同意したと見なす。ただし本研究に参加する研究ボランティアは研究のどの段階でも参加を取りやめることができる。

### 研究内容

(1) 通常より低い濃度のカドミウム含有飲食材を用いて料理した食品を 10 日間程度食べ、カドミウム基礎排泄量を推定する。

(2) 通常濃度カドミウム含有飲食材を用いて料理した食品を 10 日間程度食べ、

(1) の結果を勘案し、消化管からの吸収率、排泄量、体内蓄積量等を推定し、一般人口におけるカドミウムバランス推定する。

(1)、(2) を目的とした研究期間中、ボランティアは慶應義塾大学医学部赤倉山荘に宿泊し、全回の食事、糞便、尿（専用便器または専用採取器による）を採取し、摂取食物中カドミウム量、糞便および尿中のカドミウム排泄量、血液中のカドミウム量の測定を実施する。同時に、標的臓器である腎機能を中心とした健康影響評価も行う。

研究期間： 20 日間程度（現時点での仮日程で修正の可能性もある）

採取検体： 血液（15ml/回）；ボランティア選定のための健康診断時、研究開始前、通常濃度カドミウム含有食摂取期間終了直後、通常より低い濃度のカドミウム含有食摂取終了直後。

尿、便（全量、調査期間中毎日）

測定項目： 尿；カドミウム、腎機能指標（クレアチニン、 $\beta$ 2マイクログロブリン、蛋白等）、亜鉛、鉛等の重金属、ミネラル類。

便；カドミウム等の重金属、ミネラル類

血液；カドミウム、鉄、フェリチン、亜鉛等の重金属、ミネラル類、貧血検査（赤血球数、白血球数、血液球像、血色素量、ヘマトクリット等）、腎機能指標（BUN、クレアチニン、 $\beta$ 2マイクログロブリン、等）、その他の血清生化学検査（GOT、GPT、血清総蛋白、電解質、等）

その他、検査項目の追加が健康状態の把握に望ましいと判断されたときには同意を得て追加を検討する。

## c) 報酬

厚生労働省科学研究費で定められた規定に従い、支払う。

# 研究ボランティア用説明書

## 1. 研究課題

食品由来カドミウムの体内取り込み動態解明に関するボランティア研究

## 2. 研究責任者

慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教授 大前 和幸

## 3. 研究の背景および目的

労働環境や高濃度汚染地域での疫学調査や動物実験において、許容量以上のカドミウム摂取により健康障害を発生させることが知られています。一般人口においてカドミウム摂取源は食品中、特に米などの穀物であるため、日常のカドミウムの摂取基準である耐容週間摂取量 (tolerable weekly intake, TWI) を設定することは世界的な命題となっており、世界保健機構と国際連合食糧農業機関 (World Health Organization / Food and Agriculture Organization, WHO/FAO) 合同食品添加物専門家会議でカドミウムの TWI 暫定値設定のための安全性評価を行っています。しかし、尿中カドミウムや血中カドミウムと健康影響に関する量反応関係・量影響関係についての情報は比較的十分ですが、食品由来のカドミウム摂取と健康影響に関する定量的な知見が無いため、TWI 暫定値設定に齟齬を来しています。統計学的に十分な検出力を与える多数の人口集団を対象に、両者の関係を明らかにするためのコホート研究をデザインし実施することが理想ですが、そのような研究の実行可能性は大変低いのも事実です。

本研究は、人ボランティアを対象とし、摂取食品中のカドミウム濃度およびカドミウム排泄量を測定することで、消化管でのカドミウムの動態を明らかにし、カドミウム吸収と排泄のバランスの観点から一般人口における TWI を検討するための基礎情報を得ることを目的としています。

人を対象とするのは、動物のカドミウムバランス実験結果を人に応用できる見込みがたたないためです。女性を対象とするのは、カドミウムに対する感受性が男性に比べて高く、鉄欠乏が腸管からのカドミウム吸収を増加させるという過去の知見から、本研究結果に基づく TWI の推定の際には安全側の数値になることが予想されるためです。

## 4. 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究に協力するかどうかは、あなたの自由意志で決定して下さい。強制はいたしません。また、同意しなくても、あなたの不利益になるようなことはありません。

いったん同意した場合でも、あなたが不利益を被ることはなく、いつでも同意を取り消すことができます。その場合は採取した血液、尿、糞便や調べた結果などは廃棄され、それ以降は科学目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消したときに既に研究結果が論文などで公表されていた場合は、血液、尿、糞便を調べた結果などを廃棄することができない場合もあります。

## 5. 研究方法

- (1) 通常より低い濃度のカドミウム含有飲食材を用いて料理した食品を10日間程度食べ、カドミウム基礎排泄量を推定します。
- (2) 通常濃度カドミウム含有飲食材を用いて料理した食品を10日間程度食べ、  
(1)の結果を勘案し、消化管からの吸収率、排泄量、体内蓄積量等を推定し、カドミウムバランスを推定します。

以上を実施する上で、健康で喫煙習慣のない女性ボランティア約25名を募ります。上記の研究期間中はボランティアの方々には慶應義塾大学医学部赤倉山荘に宿泊いただきます。食事、糞便、尿（専用便器または専用採取器を作成する予定です）を採取し、摂取食物中カドミウム量、糞便および尿中のカドミウム排泄量、血液中のカドミウム量の測定を実施します。同時に、最も影響を受けやすい臓器である腎臓の機能を中心とした健康影響評価も行います。

研究期間： 20日間程度（現時点での仮日程で修正の可能性もあります）

採取検体： 血液（15ml/回）；ボランティア選定のための健康診断時、研究開始前、通常濃度カドミウム含有食摂取期間終了直後、通常より低い濃度のカドミウム含有食摂取終了直後採血し、健康状態を把握すると同時に血液内カドミウム濃度を測定します。

尿、便（全量、調査期間中毎日）；カドミウム濃度測定や健康影響評価用です。

測定項目： 尿；カドミウム、腎機能指標（クレアチニン、 $\beta$ 2マイクログロブリン、蛋白等）、亜鉛、鉛等の重金属、ミネラル類。

便；カドミウム等の重金属、ミネラル類

血液；カドミウム、鉄、フェリチン、亜鉛等の重金属、ミネラル類、貧血検査（赤血球数、白血球数、血液球像、血色素量、ヘマトクリット等）、腎機能指標（BUN、クレアチニン、 $\beta$ 2マイクログロブリン、等）、その他の血清生化学検査（GOT、GPT、血清総蛋白、等）

その他、検査項目の追加が健康状態の把握に望ましいと判断されたときには同意を得て追加を検討する。

## 6. 研究計画の開示

研究計画は「研究実施計画書」として添付いたします。また説明を行う際に口頭で説明し、不明な点についてはいつでもお応えいたします。

## 7. 資料提供者にもたらされる利益および不利益

本研究では、市場に流通している通常濃度および通常より低い濃度のカドミウム含有食品を使用し、管理栄養士によるバランスの良い一般栄養管理の元で実施されます。そのためカドミウムによる健康障害や栄養のアンバランスによる健康障害が発生する可能性はありません。しかし、念のため研究前、研究中、研究後に腎機能検査を中心とした健康診断を実施いたします。

その他の現在までに公表されている論文・資料のまとめを添付（「カドミウムの生体影響について」）いたしますので御参照下さい（詳細な説明を、「カドミウムの生体影響について」を参考に口頭でご説明いたします）。

## 8. 個人情報の保護

研究中に得られたあなたのデータは研究に参加する人以外には極秘となります。あなたの血液、尿、糞便等の検体には、分析する前に新しい符号を付け、あなたと検体を結びつける対応表は、慶応大学医学部衛生学公衆衛生学において厳重に保管します。あなたの分析結果は分析を行う研究者にも、あなたにも分からなくなりますが、研究結果についてあなたに説明する場合など、必要な場合には慶応大学医学部衛生学公衆衛生学においてこの符号を元の氏名などに戻す操作を行い、結果をあなたにお知らせすることが可能になります。

## 9. 結果の開示

得られた研究結果は、あなた本人にお知らせいたします。研究結果の意義についてはあなたの求めに応じ、分かりやすい形で説明をいたします。

## 10. 研究成果の公表

得られたデータは処理され、学術誌などに発表される予定ですが、名前などは記載されませんし、同定されることはありません。

### 11. 研究から生じる知的財産の所属

得られた研究成果から特許権など、ひいてはそれに基づく経済的利益が生じる可能性もあります。しかしあなたにはそれらの権利権があるとは言えません。

### 12. 解析研究終了後の試料等の取り扱いの方針

血液、尿、糞便試料は、本研究のために用いさせていただきます。しかし、もしあなたが同意してくだされば、将来の研究のための貴重な資源として研究終了後も保管させていただきますと思います。この場合も8で説明した方法により、分析を行う研究者にはどこの誰の試料かが分からないようにした上で試料が使い切られるまで保管します。

### 13. 報酬、費用負担に関する事項

本研究に参加した場合、厚生労働省科学研究費で定められた規定に従い報酬を支払います。研究に関係した費用、例えば宿泊費、交通費、飲食費は厚生労働省科学研究費で支払われますので、あなたの負担はありません。

平成 年 月 日 (印刷)

慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学  
大前 和幸

(お問い合わせ先)

160-8582 東京都新宿区信濃町35

慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学  
大前 和幸

電話 03-5363-3757 (ダイヤル)

# 同意文書

慶應義塾大学医学部長

猿田 享男殿

私は食品由来カドミウムの体内取り込み動態解明に関するボランティア研究について、大前和幸氏より説明文書を用いて説明を受け、その方法、危険性、分析結果のお知らせの方法などについて十分理解しました。ついでに次の条件で研究協力に同意いたします。

説明を受け理解した項目（□の中に御自分で V を付けて下さい。）

- 血液、尿、糞便の分析を行うこと
- 研究協力の任意性と撤回の自由
- 研究方法
- 研究計画書の開示
- 資料提供者にもたらされる利益および不利益
- 個人情報の保護
- 結果の開示
- 研究成果の公表
- 研究から生じる知的財産権の帰属
- 解析研究終了後の試料等の取り扱いの方針
- 報酬、費用負担に関する事項

研究協力への同意（説明を受け理解した項目のすべての□ V を記入された方は、以下の「はい」または「いいえ」に○を付け、署名して下さい。）

1. 提供する試料等が、本研究に使用されることに同意します。  
 はい                                いいえ                                署名 \_\_\_\_\_

（1の「はい」と○を付け、署名した方は、2-1または2-2のどちらかを選択し、「はい」または「いいえ」に○を付け、署名をしてください。2-1と2-2の両方を記載する必要はありません。）

- 2-1. 本研究が終了した時、速やかに試料等を廃棄して下さい。  
 はい                                いいえ                                署名 \_\_\_\_\_

- 2-2. 提供する試料等が、本研究に使用されるとともに、長期間保存され、将来新たに実施される医学研究に使用されることに同意します。  
 はい                                いいえ                                署名 \_\_\_\_\_

平成     年     月     日  
 氏名    (資料提供者本人) \_\_\_\_\_  
 住所    \_\_\_\_\_  
 電話    \_\_\_\_\_  
 署名または記名捺印 \_\_\_\_\_ 印

所属長の氏名および職名 \_\_\_\_\_ 印  
 所属長の署名または記名・捺印 \_\_\_\_\_ 印

説明者の氏名および職名 \_\_\_\_\_ 印  
 説明者の署名または記名・捺印 \_\_\_\_\_ 印

# カドミウムの生体影響について

元素記号	Cd
原子番号	48
原子量	112.40
CAS 登録番号	7440-43-9

## 1. ヒトおよび環境の曝露源

カドミウムは比較的稀な元素で、現在の分析方法では、この金属の環境媒体中の濃度は以前の測定値よりもずっと低いことが示されている。

カドミウムの商業的生産は今世紀の初期に始まった。近年、カドミウムの消費パターンは、電気メッキ分野での著しい減少および電池と電気分野での特殊用途の増加により変化した。カドミウムは、人間の活動により、空気、土地、水中に放出される。一般的には、二つの主要な汚染源は、カドミウムとその他の非鉄金属の生産と消費およびカドミウム含有廃棄物の投棄である。非鉄金属鉱山や製錬所に近い地区では、しばしば高いカドミウム汚染が示されている。

土壌中カドミウム含量の増加は、植物への取り込みの増加を生み、農作物からヒトへの曝露経路は土壌カドミウムの増加による影響を受け易い。貝類、甲殻類、キノコ類などの食用生物類はカドミウムを蓄積する。ヒトの場合と同様ウマおよび一部の野生動物において肝臓と腎臓にカドミウムの増加が認められる。これらを定常的に摂取することによって、カドミウム曝露が増加することになる。特定種の海洋脊椎動物では、その曝露源は摂食等といった自然界からと考えられるが、著しく高いカドミウム濃度が腎臓内で認められ、そのことはそれらの腎障害の徴候に関連する。

## 2. 環境中濃度およびヒトの曝露

非喫煙者においてカドミウム曝露の主要経路は食品であり、総取り込み量に対する他の経路からの曝露は小さい。喫煙者ではタバコがカドミウム取り込みの重要な曝露源である。汚染地域においては、食品を通じてのカドミウム曝露は数百 $\mu\text{g}$ /日に及ぶ場合もある。曝露された作業者は作業場空気吸入による肺からのカドミウム曝露が主たる経路である。取り込み量の増加は、食品の汚染およびタバコの影響としてもおこりうる。

## 3. 実験動物およびヒトにおける体内動態と代謝

実験動物およびヒトのデータから、肺吸収は胃腸器官の吸収よりも多いことが分かっている。その化学的特性、粒子サイズ、体液中への溶解度により、吸入カドミウム化合物の最大50%までが吸収される。カドミウムの消化管吸収は食餌および栄養状態に影響される。その中でも鉄の状態が特に重要と見られる。平均的にはカドミウムの経口摂取総量の5%が吸収され、個体の数値は1%以下から20%以上の範囲を示すとされるが、ヒトにおける科学的データが不足しているのが現状である。カドミウムには母親から胎児への移行が認められるが、カドミウムが胎盤に蓄積されるわりには、その胎児への移行は限られている。

肺あるいは消化管より吸収されたカドミウムの半分以上が肝臓および腎臓に蓄積される。曝露程度が増えるのに伴い、吸収されたカドミウムの肝臓内蓄積割合が増加する。カドミウムの排泄は通常では遅く、生物学的半減期は、ヒトの筋肉、腎臓、肝臓、全身において極めて長い（数十年）。大部分の組織中のカドミウム濃度は、加齢と共に増加する。ヒト体内でのカドミウム最高濃度は一般的に腎皮質においてであるが、過剰のカドミウム曝露により肝臓のカドミウム濃度が高いことがある。腎障害のあるカドミウム曝露者では、カドミウムの尿中への排泄が増加し、結果、全身の生物学的半減期が短縮する。腎障害により腎臓からのカドミウムがより消失するため、腎臓のカドミウム濃度は、腎障害のない同様の曝露を受けている人よりも次第に低くなる。

メタロチオネインは、カドミウムおよびその他の金属類の重要な輸送手段であり貯蔵タンパク質である。カドミウムは、肝臓や腎臓を含む多くの臓器においてメタロチオネインの合成を誘導する。細胞内カドミウムと組織中メタロチオネインとの結合によってカドミウムの毒性の防護作用を示す。従って、メタロチオネインと結合しなかったカドミウムは、カドミウム関連の組織損傷の病因となる。組織中あるいは体液中においてその他のカドミウム結合物質は知られていない。

カドミウムの尿中への排泄は、身体負荷量（体内に残るカドミウム量）、時間的に新しい曝露、腎障害に関連する。低濃度曝露者では、尿中のカドミウム濃度は主として身体負荷量に関連する。カドミウムによる腎障害が起こった場合、あるいは曝露が過度であるにもかかわらず腎障害のない場合、尿中への排泄は増加する。蛋白尿のカドミウム曝露者では、一般に、蛋白尿でない曝露者よりもカドミウム排泄は多い。高濃度曝露の中止後では、腎障害が持続されていても尿中カドミウム量は減少する。このように、尿中のカドミウム量の解釈は多数の要因に依存している。消化管からの排泄は尿中排泄とほぼ同量であるが、その測定は容易ではない。授乳、発汗、胎盤移行などの他の排泄経路はそれ程重要ではない。

糞中のカドミウム濃度は、吸入曝露がない場合の食品からの毎日の取り込み量の良い指標である。血液中のカドミウムは主として赤血球に存在し、血漿中の濃度は極めて低い。血液には少なくとも2つの区分（compartments）があり、その1つは約2~3カ月の半減期をもつ新しい曝露に関連し、その他の1つは半減期が数年の身体負荷量に依存すると考えられる。

#### 4. 実験動物（哺乳類）への影響

高濃度の吸入曝露は致命的な肺浮腫を生じさせる。単回の高用量の注射により精巣および無排卵性卵巣壊死、肝臓障害、微小血管障害を生じる。多量の経口投与により胃、腸管粘膜に障害を与える。

長期吸入曝露および気管内投与により、肺の慢性炎症性変化、肺線維症、肺気腫を示教する外観を呈する。長期の非経口および経口投与では、主として胃臓のほか、肝臓、造血系、免疫系、骨格系、心血管系にも影響を及ぼした。骨格系への影響および高血圧は、限られた条件下において、特定の動物種に起こった。催奇形性作用および胎盤障害は、曝露発生時の妊娠時期により、亜鉛との相互作用が関係すると考えられる。

ヒト曝露への最大の関連性は、肺の急性吸入影響と腎臓の慢性影響である。長期曝露後、



腎臓は最初に影響の現れる臨界臓器である。腎臓に対する影響は、糸球体機能障害も起こるが、尿細管機能障害、尿細管上皮細胞障害がその特徴である。腎細管機能障害はカルシウムおよびビタミンDの代謝阻害を引き起こす。いくつかの研究によれば、これは骨軟化症および／または骨粗鬆症を発症させるとしているが、これは他の研究では確認されていない。カドミウムの骨鉱化に対する直接の影響は無視できない。実験動物におけるカドミウムの毒性影響は、遺伝、栄養上の要因、他の金属との相互作用（特に亜鉛）、メタロチオネイン誘導を引き起こすとされるカドミウムの事前投与によって変わってくる。

1993年、国際がん研究機関（IARC）は、カドミウムの塩化物、硫酸塩、硫化物、酸化物はラットの注射部位に肉腫の発生を、また最初の2化合物ではラットとマウスにおいて精巣の間質細胞腫瘍を誘発する、との証拠は十分であると認めた。しかし経口投与による研究は、評価には不十分であることがわかった。カドミウム硫酸塩エアロゾル、酸化カドミウム蒸気、カドミウム硫酸塩粉塵に曝露したラットの長期吸入試験においては、用量-反応関係の証拠をもつ原発性肺がんの高発生率が立証された。しかしこれは他の動物種においては、現在まで実証されていない。

## 5. ヒトへの影響

高濃度のカドミウム酸化物ヒュームの吸入曝露は致死的な肺浮腫を伴う急性肺炎を生じさせる。可溶性カドミウム塩類の経口曝露は急性胃腸炎を発生させる。

長期カドミウム職業性曝露は、肺および腎臓を主とする重篤な慢性影響を生じさせる。慢性腎障害は一般集団中にも見られる。

高濃度職業性曝露後の肺の変化では、最初の特徴は慢性閉塞性気道疾患である。呼吸機能テストにおける初期の軽度の変化は、カドミウム曝露の継続により換気不全に進展することもある。過去にみられたことであるが、高濃度曝露の作業員で閉塞性肺疾患による死亡率増加がみられた。

腎皮質におけるカドミウムの蓄積により蛋白質、ブドウ糖、アミノ酸などの再吸収障害を伴う尿細管機能障害を生ずる。尿細管機能障害の特徴的な徴候は、尿中への低分子量蛋白質の排泄増加である。糸球体濾過率が減少することもある。尿中カドミウムの増加は低分子量蛋白尿に関連し、カドミウムの急性曝露のない場合には、腎臓への影響の指標として有用である。より重症の場合において、一部の症例では血液クレアチニンの増加をともなう尿細管と糸球体へ影響が合わさったものであることがある。作業員および一般の環境中の人々において、カドミウムの引き起こす蛋白尿は不可逆的である。

職業的に曝露されたグループと一般環境に曝露されたグループの研究からのデータは、曝露濃度、曝露期間と腎臓への影響の発症率との間に関連性のあることを示している。

約  $20\sim 50\mu\text{g}/\text{m}^3$  のカドミウム濃度に  $10\sim 20$  年間曝露されたカドミウム関連作業員に、低分子量蛋白尿の発症率の増加が報告されている。

カドミウムの取り込みが  $140\sim 260\mu\text{g}/\text{日}$  の一般環境の汚染地区において、長期曝露後の個人の何人かに、低分子量蛋白尿の増加という形の影響が見られた。

その他の影響の中には、カルシウム代謝の阻害、高カルシウム尿、腎結石の生成がある。高濃度のカドミウム曝露の大多数は栄養上の欠陥など他の要因とあわせて、骨粗鬆症および／または骨軟化症を発症させると考えられる。

現在のところ、カドミウムが本態性高血圧の病因物質である、という確たる科学的証拠はない。大部分のデータは、カドミウムによる血圧上昇に異を唱えており、心血管系あるいは脳血管系疾患による死亡率増加の証拠はない、としている。

前立腺がんについては現在までカドミウムの寄与の証拠は結論に至っていないが、初期の因果関係の研究ではその示唆は支持されていない。一方、カドミウムの長期職業曝露による肺がんの発生寄与は、初期の研究と最近の研究の結果が一致している。この中で重視された研究成果は、カドミウム再生工場で肺がんの増加が報告され、カドミウムの累積曝露量と肺がんリスクとの間の量・反応関係が示されたものである。

## 6. 国際機関によるこれまでの評価

WHO の Environmental Health Criteria (1992)では、一般集団において平均一日摂取量は10～40 $\mu\text{g}$ であり、汚染地域では数百 $\mu\text{g}$ に及ぶこともあり、生涯一日に140～260 $\mu\text{g}$ カドミウムを摂取すればカドミウムによる低分子量蛋白尿を引き起こす可能性がある、とした。更に20～50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の曝露濃度で10～20年の職業性曝露では、カドミウム曝露により低分子量蛋白尿発症率が増加する。また腎皮質濃度200mg/kgの職業性曝露者のうち10%、300mg/kgの職業性曝露者のうち50%で蛋白尿がある、とした。

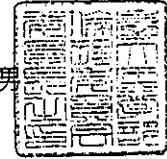
カドミウムの発がん性については、国際がん研究機関(International Agency for Research on Cancer)により1976年に評価され(IARC, 1976)、さらに1987年に再評価され人体に対して発がん性を示す可能性が非常に高い物質(グループ2A)に分類された(IARC,1987a,b)が、1993年その後の研究の進展に基づき人体に対し発がん作用がある物質(グループ1)に分類された。

# 倫理審査結果通知書

平成13年3月27日

申請者：衛生学公衆衛生学教授  
大前和幸様

医学部倫理委員会  
委員長 猿田享男



平成13年2月10日に提出された倫理審査申請（受付番号12-38）の件について、3月26日に審査した結果、下記のとおり判定しましたのでお知らせいたします。

## 記

課題名	食品由来カドミウムの体内取り込み動態解明に関するボランティア研究
判定	承認
勧告または理由	・同意書を1枚にまとめること。

以上