

銅

英名 : Copper
CAS No. 7440-50-8
JECFA No. 該当なし
別名 : 該当なし
構造式 : —

1. 基原・製法

^{63}Cu , ^{65}Cu

2. 主な用途

製造用剤

3. 安全性試験の概要

1) 急性毒性試験

| | |
|--------------------|--|
| 塩化銅 : ラット 経口 | $\text{LD}_{50} = 140 \text{ mg/kg 体重 } ^1)$ |
| 硫化銅 (無水) : ラット 経口 | $\text{LD}_{50} = 300 \text{ mg/kg 体重 } ^1)$ |
| ウサギ 経口 | $\text{LD}_{100} = 50 \text{ mg/kg 体重 } ^2)$ |
| イヌ 経口 | $\text{LD}_{100} = 165 \text{ mg/kg 体重 } ^3)$ |
| ヒツジ 経口 | $\text{LD}_{100} = 9\cdot20 \text{ mg/kg 体重 } ^4)$ |
| ウマ 経口 | $\text{LD}_{100} = 125 \text{ mg/kg 体重 } ^5)$ |
| 硫化銅 (水和物) : ラット 経口 | $\text{LD}_{50} = 960 \text{ mg/kg 体重 } ^6)$ |
| 硝酸銅 : ラット 経口 | $\text{LD}_{50} = 940 \text{ mg/kg 体重 } ^1)$ |
| 酢酸銅 : ラット 経口 | $\text{LD}_{50} = 710 \text{ mg/kg 体重 } ^6)$ |
| 炭酸銅 : ラット 経口 | $\text{LD}_{50} = 159 \text{ mg/kg 体重 } ^1)$ |
| 酸化銅 : ラット 経口 | $\text{LD}_{50} = 470 \text{ mg/kg 体重 } ^6)$ |

2) 反復投与毒性試験

マウス (系統不明) に硫酸銅を 0.006% (1.52 mg/kg 体重/日) から 1.6% (407 mg/kg 体重/日) の濃度で 14 日間飲水投与した。結果、0.2%以下の群では毒性影響はみられなかったが、0.4%以上の群では対照群と比して成長の遅れがみられ、0.8 および 1.6%群では有意な体重減少、1.6%群ではさらに 80%の動物に死亡が確認された ⁷⁾。

21日齢のラット（系統不明）に硫酸銅を0、500、1,000、2,000および4,000 ppmの濃度で4週間混餌投与した。結果、投与群の摂餌量は減少し、銅の1日平均摂取量は各群でそれぞれ5、8、11および8 mg/ratであった。4,000 ppm群では全例が1週間以内に死亡し、2,000 ppm群では4週目に8例中1例が死亡した。4,000 ppm群の死因は摂餌量の減少であると考えられた。500 ppm群では成長率が軽度に減少し、肝臓中の銅濃度が軽度に増加したもの、その他に異常は認められなかった⁸⁾。

90日齢の雄性ラット（系統不明、90-110g）に硫酸銅を100 mg/kg 体重/日の用量で20日間反復経口投与し、最終投与日から24時間絶食した後に安楽殺した。結果、投与群では著しい体重減少が認められ、血液学的検査ではHGB、HCTおよびRBCの有意な減少が認められた。病理組織学的検査では、肝臓における小葉中心帯の肝細胞壊死および小葉辺縁帯の線維化、腎臓における髓質領域の尿細管の壊死および増殖が認められた。肝臓において銅の沈着が小葉中心帯の肝細胞には重度にみられ、辺縁帯では軽度にみられた。腎臓では銅の沈着が遠位尿細管上皮、間質および髓質細胞にみられた⁹⁾。

雌雄ラット（系統不明）に硫化銅を0.135および0.406%（銅としてそれぞれ0.053および0.16%）あるいはグルコン酸銅を1.14%（銅として0.16%）の濃度で44週間混餌投与した（各群25例）。結果、硫化銅0.406%群およびグルコン酸1.14%群において体重増加抑制が26週目から認められた。硫化銅0.406%群では死亡率が上昇し、グルコン酸銅群においても90%が死亡した。血液学検査および尿検査では、硫化銅0.406%群およびグルコン酸銅群において血中非タンパク性窒素濃度が上昇していた一方で、アスコルビン酸の値に変化はみられなかった。グルコン酸銅群では子宮、卵巣および精嚢が肥大しており、グルコン酸銅群および硫化銅0.406%群では胃の大型化・拡張・肥大および潰瘍、腸管粘膜の変色（血色）、腎臓および肝臓の変色（銅色）がみられた。病理組織学的検査では、グルコン酸銅群および硫化銅0.406%群において肝臓、腎臓および精嚢に異常がみられた。全投与群における肝臓、腎臓および脾臓において組織中の銅濃度の上昇が認められ、肝臓が最も顕著であった。組織中の鉄濃度がグルコン酸銅群および硫化銅0.406%群において減少していた¹⁰⁾。

離乳した雄性ラット（系統不明）に硫化銅を銅として0.2%の濃度で混餌投与し、1, 2, 3, 6, 9および15週後に安楽殺して肝臓および腎臓ならびに血清中酵素活性への影響について検討した。肝臓および腎臓における変化は3つの段階にて確認された。まず組織中の銅濃度が段階的に上昇して細胞障害がみられ、次いで組織中の銅濃度が最大（肝臓：0.3360%、腎臓：0.1447%）となり重度な細胞の崩壊がみられ、最終的には組織中の銅濃度は減少（肝臓：0.2144%、腎臓：0.114%）して組織の再生・修復へと至った。よって、ラットにおいては高濃度の銅投与に対する代謝の適応反応が存在することと考えられた。

対照群の肝臓中の銅濃度は 0.0018%、腎臓では 0.0034% であった¹¹⁾。

ウサギに酢酸銅を 0.2% の濃度で 105 日間混餌投与した。結果、肝臓において種々の程度の硬化および壞死が認められた。肝臓中の銅の濃度は 0.097 から 0.237% であった。投与期間の延長に伴い肝硬変の発生頻度が上昇した¹²⁾。

ブタ（2,000 例）に硫化銅を 0.07% の銅濃度で 10.5 カ月間混餌投与した。結果、400 例が死亡し、死亡直前の症状は食欲不振、体重の減少もしくは増加抑制、衰弱および蒼白であった。肉眼検査および病理組織学的検査では、肝臓における色素沈着（黄褐色から橙色）および小葉中心性の壞死、胃における噴門部の潰瘍、水様性の血液、骨髓の赤色化および脾臓の骨髓化生がみられた。血液学検査では、小球性低色素性貧血、赤血球グルタチオン濃度の上昇、血清中総鉄結合能の増加および血清中鉄濃度の減少がみられた。変化のみられた動物の肝臓中の銅濃度は 0.01 から 0.017% であり、対照群では 0.00008 から 0.00063% であった¹³⁾。

6 から 12 週齢のヒツジに銅を 0.008% の濃度で混餌投与した。結果、中枢神経、特に中脳、橋および小脳の白質においてスポンジ様変性がみられた¹⁴⁾。

雌雄のイヌにグルコン酸銅を 0.012、0.06 および 0.24% の濃度で 1 年間混餌投与した（摂取量はそれぞれ 3、15 および 60 mg/kg 体重/日）。結果、0.24% 群の 12 例中 1 例に肝機能の軽度な変化が認められたが、12 週間の休薬によりその変化は消失した。0.24% 群では肝臓、腎臓および脾臓に銅の蓄積が認められた。全投与群において投与に関連する死亡、肉眼変化および組織学的变化は認められなかった¹⁵⁾。

3) 変異原性試験

変異原性に関する情報無し。

グルコン酸銅^{16), 17)}、硫酸銅¹⁷⁾およびヨウ化銅¹⁸⁾の遺伝毒性は、Ames 試験および酵母による試験で陰性と報告されている。

グルコン酸銅

Ames 試験：陰性；TA97、TA102 10～1,000 µg/plate（代謝活性化および非代謝活性化）¹⁷⁾

硫酸銅

Ames 試験：陰性；TA97、TA102 10～1,000 µg/plate（代謝活性化および非代謝活性化）¹⁷⁾

4) その他

職業ばく露による銅中毒患者において毛髪の緑色化および緑色尿が報告されており、また粉塵あるいは蒸気の吸入による copper fume fever あるいは brass chill が報告されている（ばく露量不明）¹⁸⁾。重症の広範な皮膚火傷に対して硫酸銅を反復塗布した小児において、血清中の銅、セルロプラスミンおよびアスパラギン酸トランスアミナーゼの上昇を伴う黄疸および重篤な溶血性貧血が報告されている（ばく露量不明）¹⁹⁾。透析患者における銅中毒として、透析中あるいは透析後に頭痛、悪寒、吐き気、発汗および倦怠感といった症状が報告されている（ばく露量不明）¹⁹⁻²²⁾。これらの症例では透析機器に銅を含有するチューブ等の部品が含まれており、それらを他の部品と交換することでこれらの症状は消失することが報告されている²³⁾。

Chuttani らの急性銅中毒の症例報告では、48 例の緊急入院した患者および 5 例の死亡例を扱っている（ばく露経路およびばく露量不明）²⁴⁾。入院患者において、各症例の正確な銅の摂取量は不明であるが患者らの申告では 1-112 g とされている。臨床症状として、金属味、上腹部の灼熱感、吐き気および緑色物の嘔吐が全症例に、下痢、ヘモグロビン尿および血尿が 30% の症例に、黄疸、乏尿および無尿が 8% の症例に観察されている。入院患者の 48 例中 7 例がショックもしくは肝臓あるいは腎臓の合併症により銅摂取後 24 時間以内に死亡した。全血液中の銅濃度は中毒の重篤度と相關していた（症状軽度：銅濃度 $287 \pm 126.8 \text{ ug/dl}$ 、症状重度：銅濃度 $798 \pm 396 \text{ ug/dl}$ ）。病理組織学的検査では、胃ならびに腸管粘膜の潰瘍および肝臓における中心静脈の拡張が認められ、肝臓ではさらに様々な程度の細胞死ならびに胆汁栓が観察されている。腎臓では、糸球体のうつ血、尿細管上皮の腫大ならびに壊死およびヘモグロビン円柱が認められている。

Singh らの報告では、硫化銅中毒の 40 症例において全血液中の銅濃度の持続的な上昇がみられ、うち 18 例（40%）では高度の血中銅濃度と関連した溶血が認められており、さらに 4 例の死亡例中 3 例では重度の血管内溶血が観察されている（ばく露量経路およびばく露量不明）²⁵⁾。

Stain らは 44 歳女性の急性硫化銅中毒の症例を報告している²⁶⁾。この症例ではアルコール-ジアゼパム中毒に対する治療のため、催吐剤として 10% の硫化銅を 2 および 10 cc（合計 2 g）投与されている（ばく露経路不明）。剖検では小腸において急性出血性壊死が、肝臓において癒合性の不明瞭な黄色斑がみられており、肝臓中の銅濃度は 0.075% と報告されている（正常な銅の肝臓中濃度は 0.0008%）。腎臓では急性の尿細管壊死および円柱が認められている。

Chugh らは、急性硫化銅中毒の 29 例中 11 例（摂取量：1-50 g）に急性腎不全がみら

れたことを報告している（ばく露経路不明）²⁷⁾。急性腎不全を発症した 11 例全例に重度な血管内溶血がみられ、これがその発症と最も関連の強い因子と考えられている。病理組織学的には尿細管の消失ならびに再生、間質の浮腫および散発性の炎症細胞浸潤が認められ、症状が回復した症例では扁平な上皮に裏打ちされた拡張した尿細管が認められている。

World Health Organization (WHO) は硫化銅、塩化銅、炭酸銅、水酸化銅および塩基性塩化銅を含む種々の銅塩のヒトの致死量は約 200 mg/kg 体重であると結論した²⁸⁾。銅に対する感受性に大きな個人差があることは明白である。

食料あるいは飲料からのばく露による銅中毒も報告されており、Nicholas の報告では 20 人の労働者がお茶から銅にばく露され、症状として吐き気、嘔吐および下痢が認められている（ばく露量不明）²⁹⁾。汚染源はガス湯沸かし器であり、お茶中の銅濃度は 0.003% であった。

McMullen は清涼飲料水（オレンジスカッシュおよびライムジュースコーディアル）から銅にばく露された 10 症例を報告している（ばく露量不明）³⁰⁾。これらの飲料のボトルの注ぎ口にはクロムにメッキされた銅製のチューブが付属しており、そのチューブは緑色に変色していた。銅の濃度はオレンジスカッシュで 0.019%、ライムジュースコーディアルで 0.0222% であった。これらの飲料は酸性であるため銅がチューブ内に溶出したものと考えられた。Witherell らも酸性の飲料からの銅のばく露による胃腸炎を報告している（ばく露量不明）³¹⁾。

銅の慢性中毒の報告は限定的である。慢性銅中毒の可能性が考えられる症例が Salmon らにより報告されており、15 カ月齢の男児において入院前の 5 週間にわたり行動の変化、下痢および進行性の marasmus が観察されている（ばく露経路およびばく露量不明）³²⁾。

Pratt らの報告では、7 人のヒトにグルコン酸銅を銅として 10 mg/ヒト/日の用量で 12 週間投与した結果、血清、尿ならびに毛髪中の銅濃度、血清中の亜鉛、Mg、HCT、中性脂肪、アスパラギン酸トランスアミナーゼ、アラニントランスアミナーゼ、乳酸脱水素酵素、CHO および ALP に影響はみられず、吐き気、下痢および胸焼けといった症状も対照群と同程度であった³³⁾。

5) 海外評価書における扱い

JECFA では食品汚染物質として評価されており、ADI（1 日許容摂取量）は設定していないが、PMTDI（暫定最大 1 日耐容摂取量）は 0.05-0.5 mg/kg 体重と評価している

³⁴⁾。食品中の銅濃度は栄養要求量（大人：2-3 mg/日、小児：0.5-0.7 mg/日）を満たしており、また銅はヒトおよび動物に発がん性を示さず、塩化銅はげっ歯類において胎児毒性を示さないとしている。さらに、ウィルソン病患者を除き銅の高ばく露地域において銅が有害作用を示す可能性は低く、銅が蓄積することにより有害作用を示す可能性も低いとしている。

EUではPrattらの報告における銅の10 mg/ヒト/日の12週間投与により毒性影響がみられなかつたという結果に基づき³³⁾、潜在的な個体差を考慮して不確実係数を2とし、許容上限摂取量(UL)を5 mg/ヒト/日としている。また、17歳以下のヒトについてはより低いULを年齢層別に別途設定してある³⁵⁾。

4. 結論

食品安全委員会ではグルコン酸銅について食品健康影響評価を実施しており、結果を以下のように記載している³⁷⁾。

我が国では、グルコン酸類として、グルコン酸銅の他、グルコノデルタラクトン、グルコン酸、グルコン酸亜鉛、グルコン酸カリウム、グルコン酸カルシウム、グルコン酸第一鉄及びグルコン酸ナトリウムが食品添加物として指定されており、グルコン酸類（グルコノデルタラクトン、グルコン酸カルシウム、グルコン酸マグネシウム、グルコン酸カリウム及びグルコン酸ナトリウム）については、1998年にJECFAにおいてADIを「特定せず」と評価している。

グルコン酸銅については、銅としての摂取を評価することが適当であり、また、銅はヒトにとって必須元素であることを踏まえ、銅のULについて評価を行った。

成人で銅を摂取した際の副作用の報告が見当たらないことから、銅についてLOAELは確立されていない。

ヒトに1日10 mgのグルコン酸銅を12週間投与した結果、影響は認められていない。米国医学学会(IOM)及びEUもこの値をNOAELと評価している。

JECFAは、銅についてADIを設定していないが、1982年にイヌの1年間反復投与試験におけるNOELを約5 mg/kg体重/日とし、これに基づき、暫定MTDIを0.05～0.5 mg/kgと評価している。

これまでの我が国のULは9 mg/ヒト/日と設定されているが、この値は、ヒト12週間投与試験のNOAEL 10 mg/ヒト/日よりも小さい値であり、今回入手した情報からは、これを変更する必要はないと考えられることから、グルコン酸銅のULは銅として9 mg/ヒト/日と評価した。

なお、今回評価を行ったULは成人を対象としたものであり、乳幼児～小児が過剰に銅を摂取することがないよう、適切な注意喚起が行われるべきである。

また、その他として、成人においても、今後、銅の過剰摂取が生じないよう注意が必要であり、実際の摂取量の把握及びその結果を踏まえた措置の検討も必要と考えられる、としている。

5. 参考資料

- 1) Spector W. S. (1956) In: *Handbook of toxicology*, Vol. 1 *Acute Toxicities of Solids, Liquids and Gases to Laboratory Animals*, Philadelphia. London. W. B. Saunders Company. 76-77.
- 2) Eden A. and Green H. H. (1939) The fate of copper in the blood stream. *J. Compo Pathol. Ther.*, 52, 301.
- 3) Gubler C. J. et al. (1953) Studies of copper metabolism. IX. The transportation of copper in blood. *J. Clin. Invest.*, 32, 405-414.
- 4) Buck W. B., Osweiler G. D. and van Gelder G. A. (1973) *Clinical and diagnostic veterinary toxicology*, Dubuque, Iowa, Kendall/Hunt Publ.
- 5) Bauer M. (1975) Copper sulfate poisoning in horses. *Vet. Arch.*, 45, 257.
- 6) Smyth H. F. Jr et al. (1969) Bange-finding toxicity data. List, VII. *Am. Ind. Hyg. Assn. J.*, 39, 849-945.
- 7) Kojima R. and Tanaka E. (1973) Effect of oral administration of copper sulfate on mice. *Exp. Animal (Tokyo)*, 22, 247-250.
- 8) Boyden R., Potter V. R. and Elvehjem C. A. (1938) Effect of feeding high levels of copper to albino rats. *J. Nutr.*, 15, 397.
- 9) Rana S. V. S. and Kumar A. (1980) Biological, hematological and histological observations in copper poisoned rats. *Ind. Health*, 18, 9-17.
- 10) Harrison J. W. E., Levin S. E. and Travin B. (1954) The safety and fate of potassium sodium copper chlorophyllin and other copper compounds. *J. Amer. Pharm. Asso. Sci. Ed.*, 43, 722-737.
- 11) Haywood S. (1980) The effect of excess dietary copper on the liver and kidney of the male rat. *J. Compo Path.*, 90, 217-232.

- 12) Wolff S. M. (1960) Copper deposition in the rat. A.M.A. Arch. Path., 69, 217-223.
- 13) Hatch R. C. et al. (1979) Chronic copper toxicosis in growing swine. J. Am. Vet. Med. Asso., 174, 616-619.
- 14) Doherty P. C., Barlow R. M. and Angus K. W. (1969) Spongy changes in the brains of sheep poisoned by excess dietary copper. Res. Vet. Sci., 10, 303-304.
- 15) Shanaman J. E., Wazeter F. X. and Goldenthal E. I. (1972) One year chronic oral toxicity of copper gluconate, W10219A, in beagle dogs. Bes. Sept. No. 955-0353. Warner-Lanbert Bes. Inst., Morris Plains. N.J
- 16) Litton Bionetics, Ino. (1975) Mutagenic evaluation of compound FDA 71-62: Copper gluconate. LBI Project No. 2468. Litton Bionetics, Inc., Kensington, MD
- 17) Litton Bionetics, Inc. (1977) Mutagenicity evaluation of FDA 75-70: Cuprous iodide (technical). LBI Project No. 2672. Litton Bionetics, Inc., Kensington, MD
- 18) Bureau of Mines (1953) Information circular, No. 7666.
- 19) Holtzman N. A., Elliott D. A. and Heller R. H. (1966) Copper intoxication. Report of a case with observations on ceruloplasmin. N.E. J. Med., 276, 1209-1210.
- 20) Lyle W. H. (1967) Chronic dialysis and copper poisoning. N. Engl. J. Med., 276, 1209-1210.
- 21) Blomfield J., Dixon S. R. and McCredie D. A. (1971) Potential hepatotoxicity of copper in recurrent hemodialysis. Arch. Intern. Med., 128, 555-560.
- 22) Mahler D. J., Walsh J. R. and Haynie G. D. (1971) Amer. J. Clin. Path., 56, 17.
- 23) Klein W. J. Jr, Metz F. N. and Price A. R. (1972) Acute copper intoxication. Arch. Intern. Med., 129, 578-582.
- 24) Chuttani H. K. et al. (1965) Acute copper sulfate poisoning. Am. J. Med., 39, 849-845.
- 25) Singh M. M. and Singh G. (1968) Biochemical changes in blood in cases of acute copper sulfate poisoning. J. Indian Med. Asso., 50, 549-554.
- 26) Stein B. S., Jenkins D. and Korns M. E. (1976) Death after use of cupric sulfate as emetic. J. Am. Med. Asso., 235, 801.

- 27) Chugh K. S. et al. (1977) Acute renal failure following copper sulfate intoxication, Postgrad. Med. J., 53, 18-23.
- 28) World Health Organization (1974) Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents: Cupric sulfate, WHO Food Additives Series No.5.
- 29) Nicholas P. O. (1968) Food-poisoning due to copper in the morning tea. Lancet, 2, 40-42.
- 30) McMullen W. (1971) Copper contamination in soft drinks from bottle pourers. Health Bull., 29, 94-96.
- 31) Witherell L. E., Watson W. N. and Giguere, G. C. (1980) Outbreak of acute copper poisoning due to soft drink dispensers. Am. J. Public Health, 70, 1115.
- 32) Salmon M. A. and Wright T. (1971) Chronic copper poisoning presenting as pink disease. Arch. Dis. Child., 46, 108-110.
- 33) Pratt W.B., Omdahl J.L., and Sorenson J.R. (1985) Lack of effects of copper gluconate supplementation. Am. J. Clin. Nutr., 42, 681-682.
- 34) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (1982) WHO Technical Report Series 683.
- 35) European Food Safe Authority (2003) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Copper.
(参考資料 33 は、参考資料 35 に引用されている)
- 36) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Food Additives Series 17, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je31.htm> (January, 2019)
(参考資料 1～15 および 18～32 は、参考資料 36 に引用されている)
- 37) 食品安全委員会:添加物 グルコン酸銅の使用基準改正に係る食品健康影響評価に関する審議結果, 平成 16 年 5 月 27 日府食第 588 号
<https://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20031202104>