

食品安全委員会汚染物質専門調査会

第 12 回会合議事録

1 . 日時 平成 18 年 3 月 14 日 (火) 14:30 ~ 18:45

2 . 場所 食品安全委員会大会議室

3 . 議事

(1) 食品からのカドミウム摂取の現状に係る安全性確保について

(2) その他

4 . 出席者

(専門委員)

佐藤座長、井口専門委員、圓藤専門委員、大前専門委員、香山専門委員、
川村専門委員、千葉専門委員、津金専門委員、遠山専門委員、広瀬専門委員

(食品安全委員会委員)

寺田委員長、小泉委員、寺尾委員、本間委員、見上委員

(事務局)

齊藤事務局長、一色事務局次長、國枝評価課長、福田評価調整官、増田課長補佐

5 . 配布資料

資料 1 食品安全委員会における調査審議方法等について

(平成 15 年 10 月 2 日 食品安全委員会決定)

資料 2 講演資料

カドミウムの健康リスク評価ワーキンググループ報告

カドミウムのヒトに対する有害性

代謝WGまとめ

資料 3 - 1 参考論文リスト

資料 3 - 2 カドミウム報告書 (案) 項目立て

6 . 議事内容

佐藤座長 それでは、ただいまから第12回「汚染物質専門調査会」を開催いたします。専門委員の皆様におかれましては、御多忙の中御出席いただきましてありがとうございます。ありがとうございました。

本日は、現時点で9名の専門委員に御出席いただいております。安藤専門委員と前川専門委員は御欠席でございます。それから、大前専門委員が別の会議のために遅れるとの連絡を受けております。

本日は、ちょっと長丁場になるんですけれども、ただいまから18時30分までの約四時間を予定しております。

お手元に第12回「汚染物質専門調査会」の議事次第が配付されておりますので御覧いただければと思います。

本日の議題は「食品からのカドミウム摂取の現状に係る安全性確保について」ということとでございます。

それでは、まず、事務局から資料の確認をお願いいたします。

増田評価課長補佐 それでは、資料の確認をさせていただきます。

お手元に第12回「汚染物質専門調査会議事次第」という資料を配付してございますので御覧いただきたいと思っております。

配付資料は、議事次第、座席表、それから委員名簿、それぞれ1枚ずつになっております。

資料1としまして「食品安全委員会における調査審議方法等について」という1枚紙がございます。

資料2でございますが、「講演資料」これが香山先生から御講演いただく資料、それから「講演資料」これが遠山先生から御講演いただく資料、それから「講演資料」ということで大前先生から御講演いただく資料となっております。

資料3-1でございますが、この講演に関わる参考論文のリストを入れております。今の段階ではリストだけでございまして、これから先生方の御協力を得ながら事務局の方でこれらの資料を収集いたしまして、皆様に送付させていただくという形になるかと思っております。

資料3-2でございますが、これが今後まとめる報告書案の項目立てを付けさせていただきます。

最後に資料番号が付いていませんが「『食品に関するリスクコミュニケーション(東京) - 重金属と食品の安全性 - (仮題)』の開催と参加者の募集について(お知らせ)」ということで、リスクコミュニケーションの内容について参考にお配りしております。これについては、その他のところで説明させていただきます。

以上でございます。資料の不足等はいかがでしょうか。

以上です。

佐藤座長 ありがとうございます。津金先生どうぞ。

津金専門委員 済みません、私の兼務が今年の9月30日で取れていますので、(兼)のところを消してください。

増田評価課長補佐 わかりました。(兼)のところ以降を消させていただきます。済みません。

佐藤座長 名簿のところで、津金先生が兼務のところを消していただきたいということだそうです。

ほかには特にございませんでしょうか。

それでは、早速議題の「食品からのカドミウム摂取の現状に係る安全性確保について」に入りたいと思います。

まず、前回議論のございました利益相反に関する対応について、どういうふうに対応していったらいいのかということについて、これは事務局の方から御説明をお願いいたします。

増田評価課長補佐 それでは、御説明いたします。

前回の審議の中で、利益相反に関する議論があったわけですが、審議の信頼性を保つためには重要なことであろうと思われまます。

そこで、汚染物質専門調査会におきましては、審議の前に、利益相反について委員に明らかにしていただくという対応を当面取りたいと思っております。

その上で、資料1に示しました「食品安全委員会における調査審議方法等について」、これは平成15年10月2日食品安全委員会決定でございますが、これに照らして対応を考えたいと思っております。

以上です。

佐藤座長 ありがとうございます。もう既に先生方の中には、事務局からメールで利益相反について問い合わせがあったかと思えますけれども、その状況について、事務局から御説明をお願いいたします。

増田評価課長補佐 それでは、御説明いたします。

第11回「汚染物質専門調査会」の後、各専門委員に確認した内容についてお知らせいたします。

確認内容につきましては、審議の対象と直接の利害関係がある団体について技術的なアドバイスを行い、報酬を得たことがあるか、または得ているか。

それから、審議の対象と直接の利害関係のある団体から研究費等の経済的援助を受けたことがあるか、または受けているか。

それから、審議の対象と直接の利害関係がある団体の役員等に就任していた、または就任しているか。

それから、審議の対象と直接の利害関係がある団体に出資、株、債権等をしていた、またはしているか。

それから、審議の対象と直接関係する知的財産権、特許、登録商標等を所有しているか、申請中のものも含むということでお聞きしております。

その結果、大前専門委員からは、実は以前から相談があったわけなんですけれども、ニッケルカドミウム電池のようなカドミウムを含む製品を製造している企業数社と労働衛生管理を担当し、委託研究費を得るとともに、嘱託産業医として報酬も得ている。

また、過去のカドミウム環境汚染を引き起こした企業と、関連企業に対する教育に謝礼を受けて携っているというような報告がございまして、カドミウムに関する審議につきましては、遠慮したいというような申出がございました。

それから、香山専門委員におきましては、ある電力会社から研究費を得て、共同でカドミウム検出器の開発を行っているというような報告がございました。

以上でございます。

佐藤座長 我々のような立場の者というのは、ものを開発したり何かしているわけではありませんので、あまり関係ないかと思うんですけれども、一応利害関係があるというか、カドミウムを扱っていたり、あるいはそれに関連するようなどころとの利害相反ということで、今、言ったようなことを事務局の方で問い合わせさせていただいたわけです。

大前先生は、ちょっとまだおいでになっていないんですけれども、香山先生からもう少しお話しただければと思います。

香山専門委員 これは、電力会社が土壌汚染とか、勿論、環境汚染源を出している、CO₂を出しているとか、そういうこともありますので、それに対して環境保全のための研究を行っているということです。

実際に開発しているものは、カドミウムイミノクロマトと申しまして、カドミウムに対する特異的抗体を用いて、環境サンプル中のカドミウム濃度ををはかるうというものであります。そして、これを米中のカドミウムに使いたいということで、フィールド調査で得ましたカドミウム米、あるいはJAにお願いいたしまして、カドミウム米を譲ってもらうということを仲介したということでありまして、それで研究費を電力会社からいただいております。その技術的助言を行っているということです。

ですから、安全性を高めるためのお米のカドミウムのスクリーニングを行うという技術を確立するということでありまして、JA等からは便宜の供与は受けておりません。

以上であります。

佐藤座長 ありがとうございます。大前専門委員は、まだいらっしゃっていないんですけども、カドミウム製品の製造企業から委託研究費という形で得ていること、それから産業医として報酬を得ていることというのが、この利害相反というか、利害関係に相当するかどうかということについて、もう少し詳細にお話を聞いてみたいと考えておりますが、実は審議の始まる前から、大前先生自身から審議への参加を遠慮したいという申出を受けています。

お話は伺いたいと思うんですけども、御本人がそういう意思を持たれているということとを尊重するというので、先ほど紹介のあった資料1の3に従い、1の(2)のところ、つまり当該専門委員は、当該調査審議または議決が行われている間、調査審議の会場から退場すると。

ただし、当該専門委員の発言が特に必要であると専門調査会が認めた場合に限り、当該専門委員は出席し、意見を述べるができるが、議決に参加できないというようなことを適応したらいかがかというふうに考えております。

大前専門委員がカドミウムの代謝について、専門知識を有しており、その知見整理の中心となっただいていることから、ただし書きに基づいて調査会において意見を述べることはできるが、議決には参加できないということで対応したいと考えております。

実際には、調査会に出席していただいて、この席にいらっしゃっていただくこととなりますけれども、座長あるいは委員から意見を求めたいというときだけ大前専門委員には発言をいただき、議決には参加しないと、最終的に議決になるかどうかともわかりませんが、ただ決めるところでは、ちょっと御遠慮いただくというようなことになろうかと思っております。

香山専門委員については、研究費の出どころが電力会社ということなんですけれども、

環境の保全あるいは安全、改善を推進するというを目的にした電力会社の事業の1つであると。

それで、汚染物質であるカドミウムの簡単な検出法の開発を行っているということでもありますので、特に発言であるとか、専門調査会の御参加に制限を設ける必要はないんじゃないだろうか。

ただ、こういうようなことを行っていると、研究費の出どころが電力会社であるということを知っていただいた上で、それを明らかにした上で審議に参加いただくとさせていただきたいと思っておりますけれども、皆さん方、いかがでしょうか。調査会としての対応をそういうふうにしたいということをございますけれども、何か御意見があれば伺いたいと思います。

よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

佐藤座長 それでは、大前専門委員については「食品安全委員会における調査審議方法等について」の3に従い、1の(2)により対応すると。これは先ほど読み上げましたので、読み上げません。

また、香山専門委員については、そういう事実があるということを知った上で、引き続き審議に参加いただくということにさせていただきたいと思っております。今回の対応は、今、申し上げたようなことにさせていただきたいと思っております。

それでは、カドミウムに関する講演、今日は香山先生、遠山先生、大前先生に、これまでいろいろお調べいただいたことについて講演いただくわけですが、早速講演に移りたいと思っております。

前回までの審議において、審議の在り方を協議してまいりましたけれども、JECFAにおける評価を含めた知見の整理が必要ということですので、有害性の検討については遠山専門委員。それから、代謝モデルの検討については大前専門委員。それから、疫学総合リスク評価については香山専門委員ということで、それぞれ小グループの長として、ですからワーキンググループができ上がったわけですが、その長として知見のとりまとめをお願いしていたわけです。

今回、それぞれの小グループの委員が整理された知見について、御報告をしていただきたいと思います。

私どものカドミウムに関する見識を深めることを目的として、こういうようなレクチャーをいただくということになります。

今回の報告は、後日、報告書にまとめていただいて、これをベースに評価書案といったものを作成することになるかと思います。

それでは、香山先生、早速ですけれども、よろしゅうございますか。よろしくお願いいたしますします。

それから、今日は3つ講演が行われるんですけども、香山先生と遠山先生からは講演の途中でも、もし質問があったらしてもいいというお許しを得ておりますので、長丁場になりますので、ときどき質問でもしないと、ちょっと大変かもしれませんので、そういうお許しを得ております。

それでは、香山先生、よろしくお願いいたしますします。

香山専門委員 本日は、長丁場になりますが、よろしくお願いいたしますします。

まず、我々のワーキンググループの構成員をお話しします。

私は、今、自治医大におりますが、産業医科大学で土屋健三郎先生、児玉先生から指導を受けました。

それから、堀口先生は、うちの助教授であります、富山県出身、富山医科薬科大学の加須屋先生から薫陶を受けております。

木ノ上先生は、慶應義塾出身。

櫻井先生は、東京薬科大学出身。

大久保先生は、千葉大学の能川先生のところで学位を取られました。

松岡先生は、産業医科大学出身です。

有澤先生は、富山医科大学出身ですけれども、長崎大学齋藤寛先生のところで一緒に研究をされていた方でありまして、それぞれいろいろな疫学調査に関しては、堀口先生は富山の調査であったり、あるいは大久保先生は梯川の調査であったり、有澤先生は齋藤先生がかかわった調査、そういう組み合わせで一番詳しい領域にいらっしゃる方々に担当していただきました。

(P P)

まず、この中で使われている省略語を最初に書いておりますので、参考にしてください。

(P P)

我々は、まず、疫学調査のところを、まず最初に話させていただきたいと思いますので、量も膨大でありますので、少し飛ばさせていただきます。吸入曝露のところは、ちょっと省略させていただきます。あとで、御参照していただければよろしいかと思います。

(P P)

水のところにまいますが、水に関しましては、特に廃鉱、鉱山の後の排水とか、地下水あるいは河川の水が汚染されていて、カドミウムの摂取量が増えるという状況がございます。いろいろ金山、銀山など鉱山の下流地域の農業用水中のヒ素など、その他の重金属も含めて、カドミウムなどが増えるということがございます。

(P P)

また、ポーランドとチェコの報告ですが、水道管の水がカドミウム濃度が高く、ポーランドでの古い水道管の飲料水のカドミウム汚染の原因となっていて、小児が住んでいる住宅 600 戸から早朝の水道水すなわち滞留水と、夕方の流水とを比較しますと、朝は非常に高いものがあるということで、早朝水ばかりを飲むことになると、P T W I のなんと 27% から 30% 近くまで占めるという報告がございます。

(P P)

次に食品中のカドミウムに関してですが、お米が一番よく調べられておりまして、国内のお米の 3 % が 0.2ppm 以上、0.25% が 0.4ppm 以上と言われておりますが、栽培方法の改善で、現在少なくなっているということが言われています。

それから、大豆などの豆類にもカドミウムは高く、0.4ppm 以上は 1.8 % と言われております。

それから、動物の肝臓、腎臓には高いものがあります。魚介類、特に頭足類、貝類の内臓に高い。しかし、これらの食品にはセレンウムなどの微量元素なども多いという栄養学的考慮の必要があります。

(P P)

それで、ここはちょっと飛ばさせていただきますが、職業曝露もちょっと飛ばさせていただきます。

(P P)

まず、疫学調査の富山県、環境曝露の影響のところに入らせていただきます。

イタイイタイ病は、富山県婦中町で起きた事例ですが、最初は農漁業被害が起こり、カドミウム汚染米とカドミウム汚染水を長期間摂取した住民に多数の慢性カドミウム腎症患者並びにイタイイタイ病患者が発生しました。

それで、実際にイタイイタイ病患者は、大正末期から昭和初期に散発的に発生していましたが、終戦後から昭和 30 年ごろにピークを迎え、以降、減少傾向であります。

現在も 4 名の方が生存していると。認定患者総数は 187 名ということであります。

(P P)

昭和 30 年代からイタイタイ病の症例発表が臨床医などによって行われてきましたけれども、初めての組織的な調査というのは、富山県、厚生省、文部省などによって、昭和 34 年から昭和 41 年にかけて行われたものです。

これは、神通川流域の 40 歳以上の女性住民、1,031 名を対象にして、自覚症状とか、自覚的疼痛や特有の歩行、これはアヒルのような左右に動揺した歩き方、骨の X 線写真、尿検査、これは尿タンパクと尿糖、それと血液検査等によるスクリーニングを行いまして、61 名のイタイタイ病患者と、その容疑者が見つかったということでありました。対照地区では 1 名もいなかったということです。

(P P)

それで、昭和 42 年から日本公衆衛生協会の研究班によりまして、30 歳以上の男女の全地区住民を対象に、尿検査の集団検診が行われております。

これで患者の発生地区と非発生地区、それと境界地区と 3 つに分けて比較しまして、尿タンパク陽性者は、男女ともに全年齢層でイタイタイ病発生地で高くなるということが明らかになっております。特に 60 歳以上では明らかにそういう傾向が見られます。

(P P)

更に、発生地住民では、タンパク尿が陽性のもので、尿糖も増加するものもあったということでありまして、神通川の水系の部落では、非神通川水系と比べると、両方の尿タンパクと尿糖が高いものが多かったということでありました。

それから、居住の長さに考えてみても、昭和 19 年以前から発生地に居住している人に陽性率が高いということです。このような自覚他覚所見から精密検査が実施された。

この福島と書かれているものは、以前の福島医科薬科大学の福島教授でいらっしゃいます。

(P P)

この結果によりまして、患者発生と神通川水系の非発生地とを分けて、診断基準によっても患者群、容疑者群、要観察者群、容疑なしの群と 4 つに分けて比較しておりますけれども、それぞれ尿タンパクの陽性率や尿糖陽性率がともに高く、尿比重、クレアチニン濃度はともに発生地で低く、尿中カルシウム濃度、リン濃度、カルシウム / リン比はいずれも高かった。これらの傾向は、発生地居住者のうち、患者群で強かったということでありました。

(P P)

ここで、尿中カドミウム排泄量は、発生地で明らかに高く、男で 19.8 $\mu\text{g/g Cr}$ 、女性で

26.4 $\mu\text{g/g Cr}$ ということで、発生地の患者群では 30 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上で、非常に高かったということでもあります。

同様に、血清中のアルカリフォスターゼの上昇している率も明らかに高かったということでもあります。

(P P)

今までは腎機能の点のみを指摘しておりましたが、X線に骨所見の見られなかった群でも尿タンパク、尿糖が陽性になる傾向が強くて、患者群はさらに腎機能が悪かった。この結果は、イタイイタイ病発生地ではX線に明らかな変化は見られなくとも、尿所見に骨軟化症の発症の血液生化学的な特徴を示す者が多いことを意味しているということでもあります。

(P P)

それ以降、能川先生らとその同じデータを用いてクレアチニン補正尿中カドミウム濃度を5群に分けて解析を始めました。尿中カドミウムやリン濃度あるいはカルシウム/リン比、血清アルカリフォスターゼ活性の平均値は、それぞれ尿中カドミウムの低い群から高い群にかけて増加傾向を示しており、逆に血清のPの平均値は減少傾向を示しております。

各群の尿タンパク陽性者、尿タンパク、尿糖を同時に陽性のもの、あるいは低リン血症者、それから血清アルカリフォスターゼ活性の上昇者の頻度をプロビット値と尿値カドミウム濃度の対数値とは直線関係を示して上昇するうことが示されております。

(P P)

このように、実際に調査結果に基づきまして、昭和43年5月に厚生省からイタイイタイ病の本体はカドミウムの慢性中毒により、まず腎臓障害を生じて、次いで骨軟化症を来し、これに妊娠、授乳、内分泌の変調、老化及び栄養としてのカルシウムの不足などが誘因となって、イタイイタイ病という疾患を形成するという公式見解が発表されるということになりました。

(P P)

このようにしてイタイイタイ病が定められたわけではありますが、別の地域でもカドミウム汚染地域6,000人以上を対象にした同じ規模の疫学調査が行われまして、この結果は、長らく公式に発表されることがありませんでした。

ところが、近年なりまして、ようやくこれらの昭和42年から43年の両年にわたる調査結果が、総対象者数が1万3183名について、千葉大学に移った能川先生らによって報告されるようになりました。

(P P)

これらの調査対象者におきまして、カルシウム曝露と腎機能障害、尿中の糖とタンパクの陽性との間に、量・反応関係があることを証明し、この関係式から米中のカドミウム濃度や障害、総カドミウム摂取量についての許容基準を算出するという方法が行われて論文に報告されております。

(P P)

この研究で行われたカドミウムの曝露評価は、個々の部落でサンプリングして、部落ごとにプールした1つの米試料をその部落で長年食べられていた米中カドミウム濃度として、被験者の部落居住年数をかけ合わせて、推定値として求めております。

加えて、腎機能障害の関係式の設定は、腎機能の加齢変化に関して考慮をしていないということ。腎機能障害について、カドミウムの毒性発現の閾値というものを全くないとして行っているということです。

許容基準の設定方法も、その関係式に対照地域の腎機能障害のレベル、一般的な日本人の腎機能のレベルを代入して得られたカドミウム曝露レベル、すなわち一般的な日本人の曝露レベルを最大許容基準として議論をしているということでもあります。

(P P)

ここからは、かなりいろいろと詳しく書いてあるんですけども、電気リスク泳動法などを用いて、タンパク尿の中身を調べていこうという方向に研究が進んでいきました。(P P)

この中身を簡単に説明いたしますと、 1 - ミクログロブリンや 2 - ミクログロブリンという低分子タンパクが含まれている分画についてイタイイタイ病患者の尿タンパク異常について解析をしてきております。

(P P)

これらの低分子タンパク尿の腎機能障害評価に関する有用性が明らかになって、 2 - ミクログロブリンや、あるいはレチノールバインディングプロテインなどの微量測定法が開発され、診断に利用されるようになってまいりました。

(P P)

それで、富山にスウェーデンのグループがやって来まして、共同研究ということで、富山衛生研究所とスウェーデンの研究者たちが汚染地域に住む51歳から60歳の女性138名を対象にして研究を行いました。尿中 2 - ミクログロブリンは汚染地の居住期間、それから川の水の摂取、川の水を料理に使ったり、飲料に使ったかどうか、それから米中のカ

ドミウム濃度、それから尿、血中カドミウム濃度の相関が認められたと報告しております。

それから、イタイイタイ病の尿中の 2 - ミクログロブリンは、対象に比べまして 100 倍から 300 倍と高く、尿タンパクや電気泳動では陰性のサンプルでも 2 - ミクログロブリンの上昇が見られたことなどから、尿中 2 - ミクログロブリンの測定はカドミウム曝露による腎機能障害に対する感受性の高い指標になるということがわかりました。

(P P)

その後、1976 年に行われた神通川流域のカドミウム汚染地域のうち、9 部落の 10 歳未満から 70 歳代までの全住民を対象にしたものがありました。この調査の 20 歳以上の受診率は、男で 98、女で 90% と非常に高く、596 名の尿が採取されまして、ここに示すように種々の腎機能評価指標が測られました。タンパク、糖、アミノ酸、プロリン、レチノールバイディングプロテイン、2 - ミクログロブリンの尿所見陽性率並びに糖・タンパク同時陽性率は、汚染地の方が非汚染地よりも高齢者で有意に高く、陽性率は加齢に伴ってだんだんと高くなるという傾向を示しているということを報告しております。

(P P)

この中でも、2 - ミクログロブリンが汚染地で最も高い陽性率を示していて、次いでレチノールバイディングプロテインであったと。

非汚染地では、これらの陽性率の 60 歳以降のみに数% しか見られなかったもので、カドミウムによる腎機能への影響を知るには、2 - ミクログロブリンとレチノールバイディングプロテインが適切な指標になると考えられたということでもあります。

(P P)

それから金沢医科大学グループ、これは能川先生のグループですが、これに加えて、小規模ながらも種々の腎近位尿細管障害の指標を用いた調査を行いまして、それらとカドミウム曝露の程度との関係を示して、44 人のイタイイタイ病患者さん、66 人の要観察者、18 人の汚染地住民に加えまして、兵庫県の 64 人、長崎県の 9 名、福井県の 20 名について、尿タンパク、糖、レチノール結合タンパク、アミノ酸の濃度は対照地域と比べて有意に高く、この相関が明らかに見られたということを示しております。

(P P)

以上のように、いろいろな指標が使われてきましたけれども、これは遠山先生がされた仕事ですが、イタイイタイ病患者さん 18 人と、要観察者 21 名と、非汚染地区に住む対照者 15 人において、尿中メタロチオネイン濃度を測定した結果、対照群に比較して、前者 2 群では高度に上昇していると。特に汚染地域住民では有意に高く、更に尿中タンパク、尿

糖、尿中 2 - ミクログロブリン、レチノールバインディングプロテイン等の濃度と相関が認められたということでございます。

(P P)

それから、N A Gなども有用であるという報告が見られました。

(P P)

このようにいろいろな腎機能障害の指標が用いられましたが、大体どこら辺が変曲点として、すなわち障害の閾値と考えられるかということ、多くの研究者がいろいろ検討して来ました。それは後ほど出てきます。(P P)

次に、富山市に富山医科薬科大学が開設されまして、83年と84年にわたりまして、全カドミウム汚染地域で疫学調査が行われ始めました。これで、全体で24部落の中で汚染地域11地区にて55歳から65歳までの全女性、あるいは対照群は隣接する別の水系の5部落、汚染地域では247名中187名、受診率が75%、対照地区では46名中32%、受診率が70%近くの受診者を得て、尿とお米のサンプルを収集し、住民のイタイタイ病患者さんも同様に調べられました。その結果としまして、尿中 2 - ミクログロブリン、1 - ミクログロブリン、アミノ窒素、カドミウム、カルシウム、pHのレベルは対照の2地域に比較して高く、逆に比重やクレアチニンは低い傾向を示すということで、腎機能障害を示しているところでございます。(P P)

神通川地域では、尿中 2 - ミクログロブリンが1000 $\mu\text{g/g Cr}$ 、尿糖が100 mg/g Cr を超える人は、対照地域はゼロであったのに対して、神通川流域地域では全体で38.3%という高い比率で認められたと。

ですから、大体 2 - ミクログロブリンというのは、その他の報告で見ても1000 $\mu\text{g/g Cr}$ ぐらいが閾値として妥当な値ではないだろうかということをおっしゃっています。

詳しい点は、文献を参照して頂いて、ここでは省略させていただきます。

(P P)

次に梯川の流域に関してお話しさせていただきます。

この梯川は、小松市を流れており、日本海に注いでおります。上流は金山とかがありまして、下流に1968年にカドミウム汚染されていることが判明しまして、74年、75年、更に81年、82年に汚染住民の健康調査が実施されました。

これで50以上の住民2,691名を対象に米中カドミウム、尿中カドミウムを曝露指標として、それらと腎機能指標としての関連を検討いたしました。

その結果、米中及び尿中カドミウムとレチノール結合タンパク、尿タンパク陽性率、尿

糖陽性率、尿タンパク、尿糖の同時陽性率及びアミノ酸尿陽性率との間に量・反応関係が成立することを報告しております。

(P P)

この報告では、汚染地の 50 歳以上の 3,465 名を対象としまして、各所見、陽性者を見ますと、やはり汚染地域の方が高いということ。

そして、80 歳以上の女性群では、前年度に調査した群でも有意であったということです。

そして、2 - ミクログロブリンは、1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ を判定値 (カットオフ値) としたときに、大体 50 歳以上の全男性及び女性で 14.3% 及び 18.7% が陽性と判断され、非汚染地に比べて有意に高かったということです。

ですから、ここでもやはり 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ というカットオフ値を使っております。

ちょっとこのスライドも省略させていただきます。

(P P)

次に秋田県小坂町の調査についてお話いたします。小坂町の細越地区は、明治初年以降操業してきた小坂鉱山の排煙により、環境カドミウム汚染を受けたところでございます。

勿論、排煙のみではなくて、鉱滓などの汚泥が流れた地域も多少ありますが、汚染源の主体は排煙、降下煤塵によるものであろうと言われております。

ここで、齋藤らは、この地区の 35 歳以上の住民、137 人を対象に数回の断面調査を行いまして、尿糖、尿タンパク同時に陽性者の割合が 13% であって、対照地区が 2.5 % より有意に高いことを見出だしました。このグループは、長崎大学の齋藤寛先生のグループです。

更に精密な腎機能調査によりまして、尿タンパク、尿糖同時陽性者が 33 人中 10 名とか、それから腎尿細管機能障害がある方が見つかっておりますし、これは尿中 2 - ミクログロブリンの排泄量が、年齢や居住年数及び自家産米中のカドミウム濃度と居住年数との積などに高い相関係数で有意に相関しているということを示しております。

ここに居住していて汚染されているお米を食べていることと、尿中の腎機能障害との相関を示しているということ報告しています。

(P P)

更に、ここで行われているのは、大便中のカドミウム排泄量を測定しております。このときの幾何平均が 150 $\mu\text{g/日}$ です。対照地区では 40 $\mu\text{g/日}$ でありました。

現在の P T W I を 1 $\mu\text{g/kg 体重/日}$ で、そして体重を 50kg ということにしますと、これに対応して、食べている量が全部出たということになりますと、P T W I だと 50 $\mu\text{g/日}$ ありますので、そういう意味では、P T W I の 3 倍ほどのカドミウムが大便中に出ている

という結果を示しております。

それぞれこういう値だったのです。このときの尿中のカドミウムの濃度の幾何平均値は、それぞれ 7.5 及び 2.0 $\mu\text{g/L}$ でありまして、尿中 2 - ミクログロブリンの高値者の割合は、汚染地域で 14%、対照地域で 3.2 %と、有意の差が見られたということでありまして。

それで、死因についてこの地域でいろいろ調べたのですけれども、ここではこういう結核呼吸器疾患、老衰の死亡率が高くて、一方、悪性新生物、脳血管疾患の割合が低かったということでありました。

これらのスライドは、時間の関係上、省略させていただきます。

(P P)

次に、長崎県対馬のことではありますが、ここは対州鉱山というのがありまして、この排水によりまして、環境カドミウム汚染を起こしました。

対州鉱山は、約千三百年前に我が国で最初に銀を産出したということでも有名であります。第二次世界対戦後、本格的な亜鉛の精錬が開始されまして、1960年代に出鉱のピークを迎えていて、1973年に操業を停止したということでありまして。

(P P)

この地域も、長崎大学に移られた齋藤寛先生が、ここをフィールドとして調査をされたわけではありますが、住民 80%以上を対象にして、79年と82年に調査を行いました。

そこで大事なところは、尿中カドミウムの幾何平均値が 10 $\mu\text{g/g cr}$ を超えていたということでありまして。

(P P)

次に、尿中 2 - ミクログロブリンの排泄は、年齢とともに急激に上昇いたしまして、この地域の 70歳以上の男性及び 50歳以上の女性、この地域の 70歳以上の女性で幾何平均が 1000 $\mu\text{g/g}$ クレアチニンを超えていまして、2 - ミクログロブリンの年齢に伴う上昇は、非汚染地域に比べて、非常に顕著であったということが明らかとなっております。

(P P)

次に、それぞれの地域の尿中 2 - ミクログロブリンが 1,000 $\mu\text{g/g}$ クレアチニン以上の女性では、その他の腎機能障害の指標も悪くなっていて、それからアルカリフォスファターゼの上昇などが見られるので、糸球体機能の低下等、骨代謝の亢進が示唆されたということが報告されております。

(P P)

対象者全体のカドミウム排泄量の幾何平均は、男性で 6.6、女性で 11.2 $\mu\text{g/g Cr}$ であ

りまして、尿中の 1 - ミクログロブリン及び尿中の metallothionein の排泄増加が認められ、これらの値が上昇するにつれて尿中の銅の排泄量が有意に増加したと遠山先生が御報告されてございます。

ここは省略させていただきます。

(P P)

1976-78 の期間に渡りまして全国 7 県のカドミウム汚染地域で行われた住民健康調査では、ファンコニー症候群の有病率を求めております。

勿論、カドミウムによる腎機能障害というのは、近位尿細管障害を起こし、カルシウムの喪失、あるいはリンの喪失を起こして起きますので、こういう症状や兆候をまとめてファンコニー症候群とみなしていたわけですが、この有病率を調べますと、石川県では 4.4 、長崎県では 4.2 、兵庫では 2.9 、秋田では 0.2 、群馬では 0.2% という状況でありまして、非汚染地域の有病率は 7 県ともゼロであったということを報告されております。明らかに、このラフな調査ではファンコニー症候群が汚染地域で多いということを報告しております。

ちょっとこれは省略させていただきます。

(P P)

ちょっと時間が押しておりますので、次に曝露評価のところに入らせていただきます。

大体カドミウムは、一般住民においては、岩石や火山活動で、こういうふうに入ってきていますけれども、大体人間活動から環境に出ている 4,000 ~ 1 万 3000 トンぐらいと言われております。

しかし、土壌中のカドミウムの含有量は年々少しずつ増加していると言われておりまして、旧鉱山や精錬所に関連した汚染地域は、環境の改善の努力の結果、汚染度の改善や、井戸水からや河川の水から水道水への利用なので、曝露量は減少してきていると言われております。

(P P)

それで、一般住民における主な曝露源は食品中のカドミウムでありまして、カドミウムに汚染されていない地域では、1 日の平均的な摂取量は 10 ~ 40 μg 、汚染された地域では数百 μg に及ぶこともあったが、近年漸減してきているということでもあります。

(P P)

このスライドは空気からの摂取量であります。省略させていただきます。

(P P)

それから、タバコに関しては、ごく少量でありますけれども含まれておりまして、ここでは出てきていませんが、大体 2 ~ 4 μg 曝露量が増えるというふうに考えられております。

(P P)

それからスウェーデンにおけますランダム抽出における農場の住民の摂取量は 118 \pm 39 μg /週でありまして、これは当該の飲料水の平均カドミウム含有量がこのような形で 0.02 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、飲料水の寄与率は 0.2 % 程度であったということでありまして、オーストラリアはどのぐらいかということで、マーケットバスケット方式によりますと、9 ~ 15 $\mu\text{g}/\text{日}$ ということでありました。

(P P)

日本人の平均は、2001 年が 29.3、堀口らが 2005 年に報告しているものは、摂取量が 27.4 から 33.0 $\mu\text{g}/\text{日}$ で、汚染地とされる地域住民の摂取量も P T W I に直すと、5.70 ~ 6.72 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週ということで、P T W I を少し下回っている程度であったということです。

それから、韓国が 1995 年に報告しているものは、21.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ で、汚染地域、これは鉛、亜鉛鉱山周辺の水田の産出した米による推定では、121 $\mu\text{g}/\text{日}$ という高い値もありました。

(P P)

あとは、これは遠山先生がお話になられるところがあるので、ちょっと省略させていただきたいと思います。

(P P)

一般住民を使った評価について、ちょっと述べさせていただきますと、江寄らは全国都道府県のカドミウム非汚染地域に住む、実に 1 万 753 名、各県 1,000 名という大集団の調査で、被験者は成人女性のみでして、尿中カドミウムと尿中 1 - ミクログロブリン、尿中 2 - ミクログロブリンに相関があるかを解析しまして、重回帰分析によりまして、尿中の 1 - ミクログロブリン、尿中の 2 - ミクログロブリンは、被験者と年齢と大きな相関性があったので、年齢の影響を除外して解析したところ、尿中カドミウムと尿中 1 - ミクログロブリン、尿中 2 - ミクログロブリンに有意な相関関係はなかったと結論を付けております。(P P)

また、諏訪園らは、2000 年に県内 2 県のカドミウム非汚染地域 4 地域の男性 1,105 名、女性 1,608 名から血液と尿を採取しまして、カドミウム摂取量と腎毒性の発現に相関があるかどうかを検討いたしました。

カドミウム摂取量は、血液中のカドミウム及び尿中カドミウム、これはクレアチニン補

正をしております。それから算出いたしましたして、腎機能障害の指標としては尿中 2 - ミクログロブリン、尿中 N A G を使いました。

(P P)

その結果、血液中のカドミウム及び尿中カドミウムと尿中 2 - ミクログロブリン、尿中 N A G との間に有意な相関が認められました。この一般的な飲食行動を介したカドミウム摂取でも腎機能障害が起こり得るといふ仮説を提示したということになるのです。これの研究報告は全くカドミウム汚染のない一般の地域での報告であります。

ですから、曝露量が極めて低いレベルでも、こういう影響が出るのだという報告ができる、すなわちいくら低いレベルまで評価していても健康影響の閾値がないという結論を出したというものであります。

佐藤座長 曝露量としては、どれくらいなんですか。

香山専門委員 大体 20 µg/日ぐらいです。はっきりとした評価はそこに書いてはいないんですけども、一般検診ということです。それで、江寄らもこのような解析をしたわけではありますが、相関がなかったということでありました。

それで、諏訪園の結果に反しているが、年齢の影響を考慮した点ということと、被験者 1 万人以上ということの大規模調査をしたという点から、この信頼性が高いのではないかとということが考えられます。

その結果、推定カドミウム摂取量と尿中カドミウムの間には、相関が観察されましたけれども、江寄と同様に、尿中カドミウムと尿中 1 - ミクログロブリン、尿中 2 - ミクログロブリンの間には、有意な相関性は観察されませんでした。

この結果は、一般的な飲食物から摂取するカドミウムが P T W I を超えていなければ、カドミウムによる腎機能障害は起こらないということ、言い換えれば、現行の P T W I はカドミウムによる腎毒性の誘発を防ぐという観点から妥当であるということを示唆しているというふうに評価をいたしました。

(P P)

またダイヤモンドらは、米国内の職業や住環境の異なるカドミウム非汚染地域の 15 地域の住民において、一般的な飲食行動から摂取されるカドミウム量で腎毒性が発症するかどうかを検討しまして報告しております。

この研究では、腎毒性の指標として尿中低分子タンパク総量を用いまして、カドミウム摂取量と尿中低分子タンパク総量に正の相関があるかどうか数学的に解析しました。

その結果、両者に有意な相関性はなく、米国における一般的な飲食行動では恒常的に摂

取されるカドミウム量では腎毒性は誘発されないと結論づけております。

(P P)

次に、低濃度から高濃度環境曝露集団調査を用いた評価であります。堀口らは国内5県のカドミウム汚染地区の合計1,381名の女性農業従事者から尿を採取しまして、尿中カドミウムと尿中 1 - ミクログロブリン、尿中 2 - ミクログロブリンに相関があるかどうかを解析しました。

この際、推定カドミウム摂取量がごく微量の被験者から現行ルールの暫定的な週間カドミウム摂取耐用量、PTWIに近い量の被験者までさまざまなカドミウム摂取条件の被験者を集めまして、更に被験者の年齢の影響を除外して検討した結果、腎機能、骨密度に有意な差がないことを示しております。

(P P)

次に、これらのまとめの報告の中で、最後に申し付け加えたいところがございます。クレアチニン補正の問題点であります。

これまでの種々の検討の中で、多くの研究が尿の希釈率を補正するために、クレアチニン補正を用いております。尿中クレアチニン自体が年齢とともに変化するというものでありまして、やはり年齢を考慮する場合に、非常に重要であるということが考えられます。

(P P)

実際には、健康人の疫学調査の場合、24時間尿の採取、大規模調査では大変難しいものがあります。それで、スポット尿を採取することが多いということでもあります。

尿の希釈度合を補正するために、尿中クレアチニン濃度や尿比重、尿浸透圧で補正しているわけではありますが、尿中のカドミウムをクレアチニン濃度で割ることにより、クレアチニン1g当たりのカドミウム量を算定して、希釈度合を補正するというステップであります。

(P P)

ちなみに、1日のクレアチニンの尿中排泄量がそれぞれ同じ程度であるという仮定が実は必要でありまして、それは本当に個人として正しいのかということと、集団として正しいのかという問題が付きまわってまいります。

(P P)

それで、血中、血清中、血漿中の代謝物や有毒物質のクレアチニン補正後の尿中当該物質濃度との相関関係があることがいろんな研究で証明されてきておりますが、WHOのガイドラインでは、クレアチニン濃度が30 mg/L 以下、または300 mg/L 以下であった場合

は、すなわち極端な希釈尿または濃縮尿の場合は、失礼しました、これは別のサンプルです、ね、「酸」を「サン」に直していただきたいと思います。再度採取することを進めています。ですから、こういうのはあまり評価に使わないでほしいということを述べているわけでありませう。

(P P)

ただ、環境汚染物質の生体曝露量や職業曝露量についてガイドラインや耐用基準や許容濃度で性、年齢、人種を問わずにクレアチニン補正が使用されておりまして、クレアチニンとは筋肉中のクレアチン及びリン酸クレアチンの代謝産物でありまして、クレアチンの94～98%が筋肉内に蓄積されておりませう。

全体のクレアチンの2%が24時間に加水分解されまして、クレアチニンとして尿中に排泄されるが、年齢とともにこの比率は減少していきませう。

(P P)

また、クレアチニンは、糸球体でろ過されますが、尿中クレアチニンの15～20%が尿管から能動的に分泌されていることが知られていませう。クレアチンの排泄量は個人の筋肉量に相関することが知られておりませうので、そのためクレアチニンの排泄量は女性より男性が大きいんです。筋肉量が大きいんですから。それから、大人では年齢が上昇すると筋肉量の減少と、糸球体ろ過率の低下により減少すると考えられていませう。

年齢階層の広い集団を一緒に評価する場合は、問題が生じるということになります。

(P P)

そこで米国の Third National Health and Nutrition Examination Survey で2万2000人以上の6歳以上から70歳以上までの男女に尿中クレアチニンに関して検討を加えまして、小児や高齢者では筋肉量の比率が低いのでクレアチニン排泄量が少ないため、クレアチニン補正が過大評価につながるということが明らかになり得る。

(P P)

それで、彼らが最終的に進めているのは、クレアチニン補正をしていない代謝産物や当該化学物質の濃度を重回帰分析する場合は、尿中クレアチニン濃度を独立変数として加えることによって、希釈率を調整する方法がより現実的であると結論づけていませう。

ですから、クレアチニン補正でそれぞれ尿中カドミウム濃度をクレアチニンで割らないで、そのままの値にプラス、クレアチニン濃度を独立変数として加えるということを推奨していませう。

ですから、実際にカドミウムの評価で使われておりませうクレアチニン補正は、尿中カド

ミウム濃度で1回行い、影響評価のところでも尿タンパク濃度補正でもう1回行い、だから二重に補正をしておりますので、更に影響が大きく見られるということになります。

(P P)

そこで、池田先生らは全国 10 か所、合計 1 万人の中の女性の尿中カドミウムサンプルとか、亜鉛、マグネシウム、カルシウムを測定し、生活歴を含む問診票調査を行いまして、クレアチニン濃度及び比重は年齢とともに著しく低下しまして、30 歳の値を 1 とすると 80 歳ではクレアチニン濃度は 0.4 、比重は 0.7 というふうに非常に下がってくるということが証明されました。

尿中カドミウム、 1 - ミクログロブリン及び 2 - ミクログロブリン濃度も加齢に伴う変化を示しまして、カドミウムは約 3 倍、 1 - ミクログロブリンと 2 - ミクログロブリンでは 1.2 ~ 1.8 倍程度の上昇を見ました。

これらの測定にクレアチニン補正あるいは比重補正を適用すると、この変化は、これが更に 2 倍あるいは 1.4 倍に拡大されて表現されました。

したがって、高齢者を含む集団において、尿中カドミウム濃度及び腎尿細管機能障害指標の評価を行う場合は、過大評価の誤りを犯さないようにしなければならないと報告をしております。

池田らは、更に同じ調査集団のデータを解析いたしまして、クレアチニン補正をした尿中 1 - ミクログロブリン、 2 - ミクログロブリン等はクレアチニン補正をした尿中カドミウムにそれぞれ相関係数が 0.272 とか、0.202 と見られました。これは、非常に 1 万人近い人数でありますので、これで相関係数 0.2 以上を有意というふうに池田先生方は評価基準を定めています。

年齢とも相関が見られまして、腎機能障害の指標の 2 - ミクログロブリン、 1 - ミクログロブリンと年齢との相関は R が 0.280 で、R が 0.213 、 1 - ミクログロブリンが 0.28 で 2 が 0.21 と、更に重回帰分析、ロジスティック回帰分析では尿中カドミウムが 2 - ミクログロブリン、 1 - ミクログロブリンに与える影響を評価すると、年齢がかく乱因子であるということがわかりまして、解析する年齢幅を小さくすれば相関はなくなるか、弱くなったということでもあります。

ここで非常に一般集団の評価を行うときに、年齢とか、クレアチニン補正の魔術によりまして、こういう結果が影のように見えてくるということがわかります。

(P P)

半減期の長いカドミウムは、徐々に蓄積していきまして、腎機能が極端に低下しない限

り、腎臓皮質の蓄積量に比例して尿中に排泄されます。加齢に伴う尿細管機能障害も同時に徐々に進行し、尿細管機能の指標である 1 - ミクログロブリン及び 2 - ミクログロブリンの濃度の上昇が加齢による増加なのか、カドミウムによる腎機能障害による影響なのか、注意して見極める必要があるということでもあります。

(P P)

以上のようなことを考慮しますと、今後評価で注意すべき点というのは、やはり曝露評価に関しては、特に経口曝露評価は食品摂取の頻度を考慮に入れた、確率論的な曝露評価結果を用いる必要があるということ強く感じました。

更に、影響評価に関しては、クレアチニン補正などの数値の評価か、それから求められた結果を評価するのか、こういう数値処理に関する評価は非常に注意が必要であるということ。

また、今回ちょっと時間がなくてお話しできませんでしたが、どのような統計的な手法が用いられて、統計学的有意の差をどのようにとらえているかを評価する必要があるということによりまして、これまでいろいろ報告されている疫学調査結果の評価の仕方が変わってくるというふうに考えました。

私からの報告は以上でございます。

佐藤座長 どうもありがとうございました。メチル水銀のときと違って、国内にも随分たくさんの疫学調査、大体がクロスセクションのようでございますけれども、あるということがよくわかりましたし、そういうときにいろいろ問題点もありそうだというようなお話だったんですけども、何か御質問があれば、どうぞ。

では、まず井口先生どうぞ。

井口専門委員 クレアチニン補正については、調査結果がいろいろ提出されてあって、そういう数値で相関があるとか、ないとか、意味があるとか、ないとかという議論がされてきたと思うんですけども、今の最後の方のお話から、クレアチニン補正には大変重大な問題をはらんでいるということがよくわかりました。けれども、かつてクレアチニン補正して出した数値は、対照群も同じようにやっているわけです。年齢層を合わせているわけですね。クレアチニンの排泄量は年齢によって大変異なるというお話があったんですけども、同じ集団ではなくて、年齢構成がよく似た対象集団でやっているから、その辺が今の結論めいた話の中でどう考えたらいいのかというのがちょっとわかりにくいので、お教えいただければと思います。

香山専門委員 それは、勿論ケース・バイ・ケースでありまして、きちんと年齢をマッ

チさせた対照群を取っているかどうかということです。

ただ、なかなか被験者群と対照群とが、そこまできちんと年齢をマッチさせてあるかどうかというのが難しく、また、どのくらいBMIが違つかとか、そういう情報がなかったり、それをあまり追いかけれない論文が、その他の情報がほとんどないものが大部分なのです。

記載が非常に乏しい論文は、勿論紙面の都合もありますので、それをどうやって見分けていくのかということをお我々は注意して論文を評価していかないといけないと考えておりますが、ただ、統計学的な有意差でもP値だけが書いてある論文もありますし、Rの相関係数が書いていない論文もあるし、そこら辺の見えない部分が我々にはレビューワーではありませんし、エディターでもありませんので、それは発表されてしまうと知るよしもないと。だから、そこがこの推定をしていく上で、非常に苦しまなければいけないということ。

ただ、やはり80歳とか高齢の方が入ってくると、非常に変化が明らかになってくるというのは、いつも傾向として見られると思います。お答えになっているかどうか。

佐藤座長 よろしいですか。ほかに何か御質問はありますか。

千葉先生どうぞ。

千葉専門委員 尿資料を扱う場合には、いつもどなたも同じだと思うんですけども、クレアチニン補正でいいのかという問題です。

それで、カドミウム自身がクレアチニン排泄量に全く影響しませんか。

香山専門委員 そういう視点で、我々はあまり考えたことがなかったんですけども。

千葉専門委員 最初の方のスライドで、クレアチニン量は減っていましたね。

香山専門委員 そうですね。

千葉専門委員 ですから、それで補正すると、どうしても高くなってしまうわけですね。

香山専門委員 そうですね。

千葉専門委員 それで、鉛曝露なんかの場合は、尿比重補正というのがよく使われるんですけども、尿比重補正というのもいいんじゃないかと思いますが。

香山専門委員 それで、池田先生がいろんな補正方法をやっていたらしゃって、最終的にそれは報告書には書かれてはいないのですけれども、報告書の最終的な会議のときには、何もしないのが一番いいと、数値的にはです。そのように私は思うと口頭ではおっしゃいましたけれども、だから希釈率を補正するということの難しさ、できれば24時間尿がほしいというのが本音なのですけれども、なかなかそれが現実的には難しく、24時間尿を集

めたとしても、これが本当の24時間尿かどうかという保証が本当にはなく、被験者の几帳面さにたよるといふところもつらいところでございます。

千葉専門委員 ですから、後ろの方でクレアチニン濃度を独立変数として加えると。これがいいのではないかと思いますけれども。

香山専門委員 私もそうだと思いますし、我々のデータもそれで解析し直してみようと思っております。

佐藤座長 では、川村先生どうぞ。

川村専門委員 そのクレアチニン補正の重回帰分析の独立変数ですけれども、これは少し疑義があって、クレアチニン補正をするというのはクレアチニン分の1を変数として入れたことと同じことで、普通の重回帰分析だとクレアチニンを1次式で入れればクレアチニンが分子に来るということになって、そのモデルをどう設定するかの違いだけになるわけですね。

したがって、本当にクレアチニンを1次でやるのがいいのか、マイナス1乗で取り扱うのがいいのか、それともそのほかのモデルというか、数値特性を使うのがいいのかということは、何か別の研究によらないといけないので、重回帰分析に独立変数として入れれば解決するという問題ではないと思います。

佐藤座長 なかなか難しい話になってきましたけれども、どうぞ。

圓藤専門委員 1つお聞きしたいんですけれども、池田先生がお出しになった年齢による差ですが、これは24時間尿で合わせているんですか、もしそうだとしたら、その年齢の係数みたいのをかけたらいいのかなとふと思ったんですけれども。

香山専門委員 いや、あれはすべてスポット尿です。

圓藤専門委員 ということは、もともとスポットの誤差を含めたものなんですね。

香山専門委員 そうです。

圓藤専門委員 ありがとうございます。

佐藤座長 クレアチニンの話がちょっと盛り上がっていますけれども、確かに年齢による差を大きく拡大してしまうような要因にもなるかと思えますけれども、ただ、データの2倍ぐらいの話ですね。もし、いろいろ疫学調査で出てきた中でカドミウムの影響があるというのは、例えば2 - ミクログロブリンの値にしてみても、ぼんと大きくなっていることを考えると、影響そのものを考えるときには比較的小さなことなのかなと。

ただ、いろいろ回帰とか何かを考える場合には、その要素も出てくるのかなという感じがいたしますけれども、ほかに何か御質問はございませんでしょうか。

千葉専門委員 2 - ミクログロブリンと 1 - ミクログロブリンは、臨床指標としてどう違うんですか。

香山専門委員 難しい質問であります。我々も池田先生も 1 - ミクログロブリンをはかりまして、ただ 2 - ミクログロブリンの方は尿中カドミウム濃度が上がってきて、後半になってから 2 - ミクログロブリンが上がる傾向がありますけれども、1 - ミクログロブリンの方がどちらかという、早目に少しずつ上がっていくと、より早くカドミウム曝露量が低目でも上がっているように見えるという分布を示しているんです。

池田先生も論文を書かれていますけれども、2 - ミクログロブリンよりも低濃度曝露では 1 - ミクログロブリンの方がセンシティブな指標ではないだろうかと議論されております。

千葉専門委員 測定法としてはどうでしょうか。

香山専門委員 測定法はあまりよくわかりません。

佐藤座長 遠山先生どうぞ。

遠山専門委員 今の千葉先生の御質問に対して、有害性の評価の面で、若干の議論がありますので、御紹介します。

両方とも大体2万分子量、2万程度の低分子タンパクですから、基本的には腎臓におけるハンドニングといいますが、それはほとんど変わりはないと考えるのが適当だと考えられています。

ただ、歴史的に見ると、2 - ミクログロブリンの方は、アッセイができたのが70年代の後半ですから、かなり早い時期にアッセイ法として確立をされております。

1 - ミクログロブリンの方のイミノアッセイができたのが比較的最近、最近といいますが、でも十数年前になります。ですから実際にカドミウムの疫学調査に使われたのも比較的后であると。それで 2 - ミクログロブリンのデータが非常に集積をしているので、そちらのデータを使って比較検討するというのが一般的になされているということがあります。2 - ミクログロブリンの方は、酸性で尿のpHが5よりも小さいと分解がしやすいということが知られていますので、一方、1 - ミクログロブリンの方は、そういうことがないということなので、今後は 1 - ミクログロブリンの方が適当ではないかという議論が文献などを読めば書いてありますが、ただし、先ほど申し上げたように、カドミウムの毒性学の世界では、もともと疫学の方で 2 - ミクログロブリンが非常によく使われているので、実際にはそちらで比較検討するということが普通はなされているということになります。

佐藤座長 多分分子量が同じぐらいだということですがけれども、チャージというか、電気的な特性はどうなんですか。

遠山専門委員 それは、私は今、覚えていませんし、わかりませんが、糸球体の規定膜を通過する分子量が2万から3万よりも大きいと通りませんから、普通の状態では通りにくいですから、その意味ではほとんど同じだと考えていいんだろうと思います。

佐藤座長 井口先生どうぞ。

井口専門委員 時間をとって大変恐縮なんですけど、2 - ミクログロブリンにしても1 - ミクログロブリンにしてもカドミウムとの関係においてはスペシフィシティーが完璧でないだろうと私は理解しているんです。

そういった腎尿細管の機能障害という意味では、香山先生が御紹介なさっていたスライドの中には低分子タンパク量で見たというのがありました。それで今後は低分子蛋白質量を用いて検討するのがいいのではないかという気が個人的にはするんです。ただ、今までのデータの集積、蓄積量からいけば、2 - ミクログロブリンが用いられるのは、これはやむを得ないことでもあるかなという気はするんですけども、低分子蛋白質量でみるのが良いのではという感じがちょっとします。

佐藤座長 ありがとうございます。どうぞ。

遠山専門委員 今の井口先生のコメントに関係するんですけど、香山先生に対する質問ですが、低分子タンパク総量と書いてあった「総」というのはどういう意味なのか、あれはちょっと誤解を招く可能性があるんで、低分子、つまり分子量が2万よりも小さいものというのはたくさんいろいろあるわけですが、それをすべてはかったという意味なのか、それは非特異的に、つまり分子量でもって仕分けをするような形でもってをはかる以外は、はかる方法がないわけですが、そういう形でもって本当にはかったのか、そこだけ今かあるいは実際に報告書を書かれる段階で、明確にさせていただいた方が誤解がないと思います。

香山専門委員 ありがとうございます。

佐藤座長 ほかに、いかがでしょうか。

津金先生どうぞ。

津金専門委員 いろんな研究がなされていて、フォローしていくのがなかなか大変で、いろんなところでいろんなエンドポイントなり、いろんなデータが出ていますけれども、今後やはり一番鋭敏な指標として腎尿細管障害ということターゲットにして健康影響評価というようなことをしていくのでしょうか。

それから、2点目として、ちょっといろんな研究を整理するために、もう少し次元を落

としていただかないと、やはり我々がフォローできないので、例えばシステムティックレビュー、要するに対象者はだれであって、どういうデザインであって、それからエンドポイントは何かであってというような形で、もう少し次元を落とした形で、我々が見られるような表を今後つくっていただくと大変助かるんですけれども、よろしくをお願いします。

香山専門委員 わかりました。そういうものを作成させていただきます。やはり健康影響評価で一番多く調査されていることと、報告が多いということ、それから量・反応関係が非常に明らかであるということで、やはり腎機能障害を一番のエンドポイントとして今後安全性を考える上でもそれが一番重要なことだと思います。

以上です。

佐藤座長 今の話は、ちょっと遠山先生の話は、先にしておいていただくともう少しよかったのかなという気もするんですけれども、また結構たくさんの研究があるので、それを見やすい形で整理していただくと。今日のは比較的ディスクリクティブなものだったと思うんですけれども、そういうことも必要かと思います。

ほかに何かございますでしょうか。

小泉先生どうぞ。

小泉委員 何か土壌が年 0.2 % ずつ増加すると言われましたね。2,000ppm ですね。10 年たったら 2 % で、100 年たったら 20 % で、土壌の 2 割がカドミウムになるということはあり得ないので、ちょっと文言は変えられた方がいいんじゃないですか。

香山専門委員 そうですね。私もこれは裏を取ってなくて、書いた人のそのまま引用したので、私の責任でございます。

佐藤座長 実は、今、私もそれを伺おうと思って、どのスライドだったかなと思って探していたところなんですが、濃度の 0.2 % が増えているという意味なんですかね。

香山専門委員 そうだと思います。

佐藤座長 その増えている理由というのは。

香山専門委員 多分、北欧の方々が書いた文章の中にそういう表現があったのだと思ひまして、例えば焼却とか、そういう大気汚染や酸性雨などから影響を受けるような地域で、そのような土壌汚染が進んでいるというふうに、勿論石炭とか、そういう酸性雨を起源にするようなものだと、こういう表現を私も読んだ記憶がありますので、その文を引用されたんだと思います。

佐藤座長 恐らく、化石燃料の燃焼というのは、かなりいろんなことを引き起こすんだらうとは思いますがけれども。

ほかにいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

では、遠山先生どうぞ。

遠山専門委員 このスライドが、今すぐ出てこないんですが、30mg というのと 300mg というところがあったと思うんですが、あれはリットルということはありませんので、デシリットルですね。

香山専門委員 私もしゃべっていて、これはおかしいと思っておりましたが。

佐藤座長 それは、22 ページの真の中欄の左のスライドの話ですかね。

香山専門委員 そうです。

佐藤座長 これは、30mg/L ではなくて、30mg/dL ですか、それで 300mg/dL、いずれにしても極端な希釈、もしくは濃縮の場合には適さないということですね。

あと、ほかに何か御質問とか、小泉先生どうぞ。

小泉委員 汚染地域で対馬と富山と出ていますね。実は生野も 1200 年の歴史があるんです。そういったいろんな問題点について、私は兵庫県におりましたので調査にも関わっているんですが、なかなか公にしておりません。私の持っている範囲で、結構兵庫県がやった何年間かのデータ、1 万人ぐらい健康調査をやっていますので、追加した方がよろしいければしたいと思います。

佐藤座長 そうですね。その辺もまた御検討いただければと思います。

香山専門委員 そうですね。是非お願いしたいと思います。

佐藤座長 ほかに何かございますでしょうか。

それでは、どうも香山先生ありがとうございました。まだこれからもいろいろ議論をしていくことになるかと思いますし、あるいは先ほど御要望があったように、表ができるとか、あるいは場合によると絵をつくるか、いろんなことがあるかと思うんですけれども、よろしく願いいたします。

あと、2 つ講演があるんですけれども、どうしましょうか、1 回休みを入れましょうか。そうしましたら、この時計で十数分休みをおいて 25 分から始めたいと思いますけれども、それでよろしいですか。もう少し休みが長い方がいいですか。では、10 分ぐらい休憩したいと思います。どうもありがとうございます。

(休 憩)

佐藤座長 それでは、遠山先生の御準備もいただいたようなので、また再開したいと思います。

それでは、遠山先生、御講演の方、よろしく願いいたします。

遠山専門委員 それでは、私の任務である「カドミウムのヒトに対する有害性」に關しまして、この間少しまとめてきたことを中心にお話をさせていただきます。大変お疲れだと思っておりますが、目をつぶっているいろいろ考えていらっしゃる方は、場合によっては途中で遠慮なくこちらから質問をさせていただくかもしれませんので、よろしく願いいたします。

私も時差の関係で、うとうとするかもしれませんので、質問をしていただいた方がありがたいです。

これは読めなくていいんですが、現在素案として報告書を準備しておりますが、ここでは8と書いてありますが、今回全体の報告書の案の中では6章になるようでありますが、このような形でまとめていこうということで進めております。まだ整合性など、整えなければいけないことがあると思いますので、この後内容が変わってくると思います。

その報告書案を執筆するに当たりましては、これら5人の委員を中心にまとめてきております。青島恵子先生は、現在は萩野病院の副院長として、実際にイタイタイ病の患者さんに接しておられますが、過去25年間近く、富山医科薬科大学にいらっしゃる時から、イタイタイ病の患者さんを中心として臨床的、疫学的な研究をなさってきている方でありま

す。城戸照彦先生は、現在千葉大学の野川先生のところの研究室におられて、もともと金沢医科大学で野川先生と一緒に、府中町もしくは梯川の流域を中心とした疫学調査をされてきた方でありま

す。近藤先生は、日本医科大学の泌尿器科の御専門で、そちらの泌尿器の関係からの臨床的なことに関しまして、御指導をいただきました。

私、遠山は81年から、今は国立環境研究所ですが、国立公害研究所に在職をしている間、現在長崎大学の学長をなさっている斎藤先生がその研究所におられて、秋田県穂坂町であるとか、長崎県対馬厳原町の疫学調査においていろいろな調査にも関係いたしまして、また動物を用いた実験的な研究をしてまいりました。

中川先生は、金沢医科大学において、主に梯川流域を中心として、生命予後、死亡率を中心とした疫学的な研究をなさっていらっしゃいます。

今日お話することは、今回の報告に必ずしも沿ったものではございませんので、私の責任でお話をさせていただくことにさせていただきたいと思

(P P)

これは、細かい数値はあまり気にされたいだかない方がいいんですが、全体の概念を

見ていただくという意味で御覧いただきたいと思います。先ほどから話題になっている、尿中の 2 - ミクログロブリンですから、分子量が2万程度で、糸球体の規定膜をろ過されて、尿細管で通常はほぼ 100 % 近く再吸収されるものですが、その再吸収がなされなくなってくると、尿中への排泄がこのように増えてくると。この後、また出てまいります、要は腎機能の尿細管障害が進んでいる。これは、加須屋先生がおまとめになったものを拝借してきたものですが、イタイタイ病の領域と書いてありますが、ここから上ぐらいですと、グラムクレアチンに補正して、補正してもしなくてもそんなに変わらないわけですが、そのぐらいになってきますと、1万 μg 、あるいはそれ以上の 2 - ミクログロブリンが尿中に排泄されてくることになります。勿論ほかのさまざまな障害が出てきます。骨代謝障害なども出てきますし、上の方になってきますと、糸球体の障害が出てきますから、血清クレアチンの増加というものも出てきますし、ただイタイタイ病の患者さんの場合ですと、10万 $\mu\text{g/g Cr}$ ということになります。ですから、先ほどのクレアチンに補正をするとか、しないとかというのは問題外の話になります。座長の佐藤先生がおっしゃったように、2倍、3倍ぐらいかもしれないませんが、その程度の誤差があったとしても、それはもう誤差範囲でありまして、個人のレベルで臨床的に明らかに異常が検出されるという状態になります。

今日お話をするところは、この灰色領域、グレーゾーンであります。ここの基準をどの辺りに線を引くかによって、いわゆる安全の閾値を決めることになるわけですから、この辺りをどこに線を引くかというのが、今、まさに議論になるわけでありまして。

そういうわけで、今日の話は主にこのグレーから正常かどうかという辺りの議論を今こではしているんだというふうに理解をしていただきますと、クレアチンの補正でもって、この辺が2倍、3倍ずれるといろいろ評価に影響が出てくるといことがおわかりいただけるだろうと思います。

ここから下の話は、また後でいたしますので、もし忘れていたようでしたら質問していただけたらと思います。

(P P)

これはもう復習になると思いますが、J E C F Aにおけるカドミウムのリスク評価ですが、暫定的耐容一週間摂取量は、基本的には、72年のころから2005年に至る、ときどき行われてきているカドミウムの評価において、基本的には数字としては何も変わっていません。議論の中身が若干いろいろそのときによって少し違うところもありますが、でも基本的には尿細管の障害をどのように評価するかという辺りが中心になっていまして、非常

に大きく言ってしまうと、あまり進歩もしてなければ変わってないということになります。
(P P)

では、今、何が改めて問題か。安全基準値が、暫定耐容一週間摂取量 (P T W I) が 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週なんです、実際にはこの基準以下であれば、腎機能障害、平均余命の短縮、骨障害、これは骨軟化症ではなくて骨粗鬆症なんです、骨粗鬆症は生じないのかという辺りが今、問題になっているところであります。

C C F A C による食品 (特に、コメ) のカドミウム濃度基準の妥当性を検討しなければいけないということで、2003 年には J E C F A への諮問が行われてきている。その結果まだ、先ほど前のスライドにもお示ししましたように、P T W I の値は変えなくていいということになっているのが現状であります。

(P P)

カドミウムのリスク評価に関する、これまでの歴史的な経緯ですが、ここは先ほどの香山先生の一連のスライドの中で非常に詳しくまとめていただいていると思うんですが、これも大ざっぱに言いますと、職業曝露と一般集団の曝露と実験的な研究がありますが、職業曝露に関しては、1940 年代以降、ヨーロッパ、特にスウェーデン、今度 3 月 29 日にこられて御講演されるという、グンナー・ノルドバーク、モニカ・ノルドバーク御夫妻と、その先生のラース・フリーバーク先生などを中心として、職業現場におけるカドミウムの影響が中心に研究がなされてまいりました。

カドミウムオキシド、酸化カドミウムの経気道曝露による肺気腫の問題とか、そうした経気道の曝露が特に最初のころは問題となりました。

2 番目の一般集団の曝露ですが、これは 1950 年代以降、イタイイタイ病の症例報告、萩野先生の報告をきっかけとした症例報告。そして、1960 年代以降、コメ及び土壌中のカドミウム濃度測定が行われて、カドミウム土壌汚染地域住民を対象とした数多くの疫学研究、現在に至るまで行われてきていることは、先ほどの香山先生の御説明でおわかりだと思うんですが、そういうデータがたくさん蓄積をしてきております。

実験的な研究は、やはり 1950 年代以降行われてきておまして、70 年代、80 年代ぐらいまでがピークだったというふうに考えております。

(P P)

これは小さくて遠くからは見えないかと思しますので、お手元の資料を御覧いただければと思いますが、これは環境省、当時は環境庁ですが、カドミウム土壌汚染地域の住民の健康調査の方式をまとめたときのものであります。今回の一番のカドミウムの有害性を考

える上でのポイントというのは、青で書いた 2 - ミクログロブリンの陽性の値、これは、先ほど申し上げましたように、かなり個人のレベルで影響があるかどうかというのが明確にわかるレベル、すなわちこれはデシリットルになっていますが、1リットルに直すと10 mg ですから1万 $\mu\text{g/L}$ 、大体それは普通の私ぐらいの体格だと、1日にクレアチンというのを1 g 程度排出しますので、尿が大体1リットルぐらい、ビールなどを飲むともうちょっと出ることになるかもしれませんが、大体1リットルで1 g ということだけで考えていただければ、大体の検討は付くと思いますが、このときは1万 $\mu\text{g/g}$ の 2 - ミクログロブリンが陽性だと2次検診で、次の第3次検診に行くということになりますし、カドミウムの尿中排泄量も1リットル当たり30 μg ということ、かなり高い値になっています。ですから、今、イタイイタイ病かどうかを診断するときの基準というのは、かなり診断基準のハードルが高いといいますが、個人のレベルで明らかに高いと言いますと、個人のレベルで明らかに影響が出るということで、かなり高いカドミウムの曝露があって、かつこうした低分子タンパク尿であるとか、尿中のトータルのアミノ酸のレベルの排泄量が高いとかということが、1つ重要な検診項目になっています。

(P P)

WHOでは、どんなことを議論してきたかという概略を御説明しますが、これはJ E C F Aのときのものでありまして、それがWHOの Environmental・Health・Criteria 134にとりまとめられています。1984年1月のワーキンググループで議論が始まって、その後先輩の先生にお話を伺ったところ、かなり議論がいろいろなされまして、なかなかとりまとめに苦労されて、1989年11月によやくタスクグループの会議を経て刊行されたというふうに聞いております。

腎臓、尿細管が主な障害部位で、疫学調査や実験研究に共通してみられる、ここのところは別に合意が得られるわけでありまして、基本的にはどの程度で、腎・尿細管の障害があるかという辺りは、いろいろと議論があって、青で書いている国際的な共通課題として腎障害の用量相関に基づく耐容量の設定という辺りが非常に議論のとりまとめのところで問題があったと聞いております。

佐藤座長 発がん性なんですけれども、これは吸入曝露で長期のときだけというふうに考えておいていいんですか。さっき香山先生もスライドをスキップされてしまったんですけども、カドミウムの場合に発がん性というのは、恐らくこの吸入曝露で長期曝露、比較的高濃度の曝露のときだけ考えればいいというふうに理解していいですね。

遠山専門委員 これは、動物の場合だと、例えば注射をした部位、精巣に腫瘍が生じる

ような報告はありますが、私の理解ではやはり先ほどの職業病の職業曝露で、カドミウムを扱っている作業場で前立腺であるとか、そちらの方にがんが起きることなので、一般の環境で生活している方が、経口的に何かカドミウムを含むものを食べてがんが起きたということではないです。

香山専門委員 追加させていただきますが、職業曝露のところで調べますと、ひ素などの混合曝露が否定できないものが大部分であるということでもあります。

佐藤座長 どうぞ。

津金専門委員 IARCではクラス1ではないですか。だから、ヒトに対するデフィニットカルシノジェンではないですか。

遠山専門委員 今、津金先生のIARCのところで、カドミウムの発がん性が1だというのは、それはそのとおりなんですけど、ただ本当に1でいいのかという辺りは大分議論があります。

津金専門委員 2Aから1ぐらいに何年前に変わっていますね。

圓藤専門委員 数年前ですね。

遠山専門委員 2Aぐらいが適当ではないかと考えております。つまりヒトにおける発がん性について、必ずしも明確ではないという部分があるだろうと思います。

(P P)

それでは、尿細管障害の判断規準(低分子タンパク尿)ですが、腎尿細管が主な障害部位、これは疫学調査、実験研究に共通で、一般環境の疫学データでは、イタイイタイ病及びカドミウム土壌汚染地域、主に野川先生のグループのデータがWHOで採用されています。低分子尿の解析データがありまして、野川先生が発表なさった論文ですが、それによれば50年間にトータルで2g以上のカドミウムの摂取によって結果的に尿細管障害が男女ともに起きるといふ報告があります。

このデータから解析をし、神通川や梯川流域のカドミウム汚染地域における調査なんですけど、そこからコメのカドミウム許容レベルは0.05~0.2 µg/gが妥当であるという見解がそこで表明されています。

これは、御承知のように、いろいろと議論があるところであります。

(P P)

J E C F A 1989年と1993年ですが、J E C F AにおけるP T W I算定の根拠ですが、つまりここで臨界濃度、クリティカル・コンセンレーションの概念を採用しています。これは、このサイエンティフィック・コミッティー・オン・ザ・トキシコロジカル・メタ

ルズ、I C O Hと書いてありますが、このときの主要な役割を果たした方は、今度来日される、グンナー・ノルドバーグさんほか、スウェーデンの方々はその役割を果たしたわけですが、この概念は臓器のいずれの細胞の機能に可逆的、あるいは不可逆的な有害影響が生じる際の、その臓器中に該当する有害物質濃度ということで定義がなされておりまして、そのときに生じる影響が臨界影響であり。その該当する臓器がターゲット・オルガン（標的臓器）ということになります。

放射線の方で使われている概念を、重金属といいますか、こちらの有害化学物質の方にも適用したということになります。

津金専門委員 確認ですが、これは職業曝露から決めたんですか。

遠山専門委員 これは、どちらであろうと関係がないと理解しておりますが、ちょっと今すぐにはわかりません。

佐藤座長 概念です。

津金専門委員 ドーズレスポンスか何かで決められたんですか。

遠山専門委員 職業曝露ではなくて一般環境の人も含めての話です。それは、これからお話をします。

(P P)

これは、我田引水で恐縮ですが、非常にわかりやすくドーズとレスポンスが示されているので、わかりやすいと思って持ってまいりましたが、これはネズミの実験で、横軸が腎臓中のカドミウムの濃度です。縦軸が、尿に出てくるさまざまな物質が書いてあります。今、細かいことはどうでもいいんですが、この腎臓中のカドミウムのレベルが150とか、200 $\mu\text{g/g}$ とかぐらいになると、尿に排泄される低分子タンパク質の1つである、これはメタロチオネインというタンパク質、分子量が7,000のものですが、このレベルが極端に上がる。それから、カドミウムのレベルも上がる。いわゆる総タンパク、これは分量の大きなものも含めてですが、総タンパクが上がる。それから、その他の酵素なりが上昇するというので、まさに150 ~ 200 $\mu\text{g/g}$ ぐらいのところでは極端に尿中への排泄が増えるということで、当該臓器、つまり腎臓におけるクリティカルなコンセンレーションというのは150 $\mu\text{g/g}$ だということが、動物実験、ネズミの実験の場合にはきれいに出てくるわけです。

圓藤専門委員 これは、腎臓全部の濃度ですか。

遠山専門委員 これは腎臓全部です。皮質とか髄質とかは分けていません。

ところが、ヒトの場合はどうなのかということですが、カドミウムの精練工場働いて

いる労働者の方々ですが、上の図が腎臓の中のカドミウム、こちらは圓藤先生も御説明になられましたが、ラットの腎臓の皮質ですが、腎臓全体と考えると、そんなに大きな違いはございませんが、ラットの場合であります。縦軸が、メタロチオネインというカドミウムを結合する低分子タンパク質ですが、その尿中のレベルをヒトの場合とラットの場合とで示してあります。

ヒトの場合は、今となかなかインフォームドコンセントの問題もありますので、できないと思いますが、アメリカのブルック・ヘーブン・ナショナル・ラボラトリーという研究所の方との共同研究ですが、中性子の放射化分析という方法があるんですが、その中性子をヒトに直接、中性子といっても特定のもので、アメシウムという元素を用いたものなんです。その中性子を肝臓や腎臓に直接ぶつけて、その方法を用いた肝臓や腎臓中のカドミウムレベルを推定するという方法を使っています。

そうすると、ここで言いたいことは、ヒトの場合には、先ほどの 100 とか 200 $\mu\text{g/g}$ かなっても、急激に尿中の低分子タンパクがぐっと上がるということではなくて、上がり続ける傾向が示されていることになります。そこはヒトの場合とラットの場合とは違う。

同じようなことが、サルを用いて、かつて野見山先生やほかの方々の研究によっても示されているので、どうも霊長類とげっ歯類とは違うみたいだということになります。ですから、先ほどの臨界濃度の考えを適用するのに、単純にネズミの実験のような形での 200 $\mu\text{g/g}$ という値をヒトの場合にあてはめていいのかどうかというのが、大きな 1 つの議論になると考えています。

圓藤専門委員 先生、今の図は上の方は 100 $\mu\text{g/g}$ までしかないんですけども、臨界濃度はラットで 200 $\mu\text{g/g}$ を超えていますね。

遠山専門委員 済みません。ちょっと説明が足りなかったです。小さくて見づらいと思うんですが、中性子の放射化分析の方法を言わなければいけないと思うんですが、実際問題として腎臓の場合には、濃度としてはかることができなくて、総量として出ているんです。それをリーナーコロテクス辺りに、グラムTC辺にしますと、ちょうどここが 100 で、これが 1000 になります。ですから、濃度で見ると下を見てほしいということです。

これは細くなるので、もうやめます。ただ、ヒトの臨界濃度を議論するとき、個人レベルではラットと同じようにきれいな形での臨界濃度のようなことは出てきません。そこで、スウェーデンのグループが集団のレベルでクリティカルコンセントレーションというのを考えようという根拠として用いたデータなんです。ここはグンナー・ノルドバークさんたちと若干見解が異なるのですが、腎臓のコロテクスと肝臓中のレベルをいろいろ

プロットすると、かなりばらつくんです。ニュートロンアクティベーション、つまり中性子放射化分析の場合には、先ほど説明はちゃんとしてないんですが、もうちょっと詳しく言うと、肝臓中のレベルの方がちゃんとはかれて、腎臓の方は、むしろ肝臓中のレベルからエスティメイトする方法を使っているんですが、このぐらえばらつくので、こういうかなりのばらつきのある下で、ヒトの臨界濃度は考えられているんだということだけを理解していただければよろしいかと思っております。

この図は、お手元の資料の中には入れてありませんので、もう省略します。

というわけで、先ほどの絵なんですけど、ここの腎皮質のカドミウム $\mu\text{g/g}$ 重量という200 $\mu\text{g/g}$ の臨界濃度というのは、ネズミの場合は比較的きれいに出るんですが、ヒトの場合にはあまり明確に、この臨界濃度と尿中のカドミウムのレベルとが、あまりきれいに対応関係を付けることができるのではないかと私個人は考えております。

しかしながら、尿中に排泄されるカドミウムのレベルが上がってくれば、それは曝露がなければ、この尿中 2 - グロブリンのレベルが、ほかの疾患が特別な限りは上がるはずがないのであって、少なくとも腎皮質のカドミウムレベルがある程度上がってきて、かつ尿中カドミウムレベルが上がってくれば、尿中 2 - グロブリンのレベルが上がるということは事実なんですけど、かなりこの対応関係に関しては幅のある値であるということと理解するべきであろうと思います。

(P P)

カドミウムのリスク評価を実施するに当たって、2000年に行われた第50回のJECFAにおける結論と、今後の課題ということで、少しもとへ戻りますが、これはたしか香山先生は出られたんですね。

香山専門委員 はい。

遠山専門委員 このときの結論では、カドミウムのリスク評価を実施したんだけど、データが十分ではないという結論が出て、以下の疫学調査の実施が必要だということで、PTWIは、先ほど申し上げたように据置きになったと。食事からのカドミウムなどの摂取量と尿中排泄量に関する研究が必要だと。対象として一般集団及び腸管からのカドミウムの吸収に影響を及ぼす欠乏状態であるとか、あるいは腎障害や糖尿病などを持っているヒトのハイリスクグループについても検討しなければいけないのではないかと。

2番目、特定の集団のサブグループにおける消費している食品の個別の記録を集めるような食事調査。

3番目、カドミウムなどの生物学的な利用性、要は腸管吸収です。これに影響を与える

特定の食品、または要素の研究。

4 番目、カドミウム曝露とバイオマーカーと腎尿細管障害指標との量的な関係。

5 番目、特定のバイオマーカーで定義される腎尿細管障害と臨床的疾患、死亡率との関係。

6 番目、カルシウムの代謝と骨粗鬆症へのカドミウムなどの影響。

7 番目、生涯にわたるカドミウムなどの曝露の骨粗鬆症の進行に対する役割。

この辺りを今後検討するべきだろうということで、2000年のJ E C F Aにおいては、P T W Iがそのまま7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重で据置きになったと。

(P P)

2003年のときはどうかというと、そうした2000年の宿題が2003年のときまでに日本からもかなり報告がなされて、2003年のときにはカドミウム土壤汚染地域ではなくて、非汚染地域において腎機能障害やその他の影響が起きているのかどうかということです。ここでちょっと注意しなければいけないのは、ヨーロッパで特に非汚染地域と言っているときの非汚染地域というのは、ほとんどカドミウムの土壤のレベルが非常に低くて、1日に摂取するカドミウムのレベルも日本人に比べるとかなり低い状態の非汚染地域なんですけど、日本のいろいろな論文でもって出てくる汚染地域というのは、ヨーロッパの方のレベル基準で考えると、必ずしも非汚染地域ではなくて若干汚染していると判断されるところなので、その非汚染地域の定義をちゃんとすべきではないかという辺りが、このときのJ E C F Aのときの議論の中で出てまいりました。

低分子タンパク尿の正常値をどのように考えるかということで、先ほどから申し上げている、正常値と異常値の問題。

それから、先ほど大分議論になりましたクレアチンの補正、加齢の問題であります。

あと吸収率の問題ですが、通常はカドミウムというのは腸管から通常状態では吸収がされにくくて、たかだか平均で5%程度というふうに報告されていますが、大前先生が詳しく御説明になると思いますが、ある条件ではかなり吸収率が高くなるというお話もありますので、そうすると安全基準は低くしなければいけないということになるんだろうと思います。

(P P)

前後しますが、これは言うまでもなく腎臓であります。こちらの皮質の方が髄質よりはカドミウムを若干ためやすい、1.5倍ぐらいためやすいんじゃないかという報告がありますが、ネズミなんかの実験では、それほど大きな違いは見られておりません。

(P P)

御承知かもしれませんが、腎臓の機能を担っているのが、ネフロンと呼ばれるもので、それが基本単位となっていて、ここに糸球体があるわけでありますが、糸球体でろ過されて、近位尿細管でもって低分子タンパク尿はほぼ 100 %再吸収されて、普通その他の栄養分もグルコースであるとか、糖であるとか、ナトリウムであるとか、再吸収をされまして、遠位尿細管を経て集合管を経て尿として出てくるということになります。

(P P)

これは腎臓の場合には、これから御説明する関係でお話しすると。血流が毛細管から入ってきてまして、毛細動脈で血液が限外ろ過でろ過されて、基底膜を経て、こちらの近位尿細管に入ってくる。これが、尿の基になるもので、原尿というふうに呼ばれるもので、この後こちらの方に近位尿細管があって再吸収されて、結果として膀胱まで行って尿として出てくることになります。

(P P)

タンパク尿の特徴ということですが、先ほどから言っている尿細管性のタンパク尿というのは、分子量がたかだか3万ドルトンよりも小さなものでありまして、排泄量は1日数百ミリグラム以下、重金属中毒などで出てくるほかのある種のがんであるとか、別の状態のときに 2 - ミクログロブリンの尿中排泄量が増えるということは報告がありますが、重金属中毒では特にこの尿細管タンパク性のタンパク尿が出ることが知られています。

糸球体性タンパク尿というのは、いわゆる腎疾患のネフローゼ腎炎などで生じるもので、高分子タンパク質、アルブミンなど、分子量6万以上のものが出てくる。排泄量は、1日数十gということで、けた違いのタンパク尿が出てくるということで、臨床的な治療も勿論必要なわけでありまして。

(P P)

カドミウム中毒における腎臓近位尿細管再吸収障害の特徴というのは、低分子タンパク尿、糖尿、さまざまなアミノ酸の出てくる全般性のアミノ酸尿、無機リン酸再吸収量が低下、尿酸クリアランスの上昇ということが特徴とされていて、いわゆるファンconi症候群と呼ばれるものですが、こういう特徴を持っていると。

(P P)

「低分子タンパク尿の診断基準をめぐる問題点」ですが、正常値と異常値をどこにすればいいのかということなんですが、グラムクレアチン当たり 300 ~ 1000 $\mu\text{g/g}$ の選び方によって、安全基準が大幅に変わるわけでありまして。

仮定としてですが、これもかなり幅のある数字だという前提で御理解いただきたいんですが、血液中の 2 - ミクログロブリンの濃度というのは、0.5 ~ 2.0 mg/L ぐらいの変動の幅がある。2 - ミクログロブリンというのは、いわゆる免疫グロブリン、イミノグロブリンのライトチェーン、軽鎖の一部のタンパクなもので、いわゆる内因性のだれでも一定程度は持っているものであります。

この 2 - ミクログロブリンの血中のレベルが、仮に一番上の 2.0 g/L とします。それから、成人男子の原尿、つまり糸球体をろ過されてきた直後の量というのは、1 分間に百 cc ~ 百数十 cc の血液が腎臓でろ過されていますから、それを 24 時間当たり、つまり 1 日当たりにすると、180 L の原尿ができています。

言うまでもなく、1 日の 1 L ~ 2 L ぐらいしか尿としては排出をしていませんから、ほとんど 100 % 近くは再吸収されているということになります。

この原尿中の 2 - ミクログロブリンの量というのは、 2.0×180 で 360 mg 。ほとんど 100 % 再吸収されますので、99.99 % 再吸収されるとすると、1 日当たり 360 μ g 、生理的には大体 300 μ g ぐらいから、血液中 2 - ミクログロブリン濃度が 0.5 mg 程度のヒトも、あるいはそういう状態の場合もあるわけですから、この辺りが大体生理的に尿中に出てくる量だということになります。

ここから先は疫学の方の論文のデータになってくるわけですが、どの辺りを正常値とするか、異常値にするかという辺りが、これで大体おわかりと思うんですが、少なくとも 1 つの線というのは、360 とかになります。ヨーロッパの研究者の多くは、いわゆる非汚染地域の住民の尿中の 2 - ミクログロブリンの量をはかって、上限の 97.5 パーセントイル値より上を異常と判断する方々が多いわけですが、そうしますと大体尿中への排泄量が 300 μ g/g Cr ぐらいが正常と異常の境だということになります。それが妥当かどうかという問題が残るわけです。

あと、クレアチンの補正の問題は、先ほど香山先生が詳しくお話になったとおりです。老齢化、加齢ですが、腎機能が低下するということや、疫学データの重回帰分析等による補正の問題とか。幾つかの問題が、先ほど議論にあったようにあるわけでありまして。

(P P)

第 61 回の J E C F A におけるカドミウムリスク評価における結論というのは、7 μ g/kg 体重を変更せずに維持しようとする。主な理由というのは、日本におけるデータも含むカドミウム非汚染地域において、現在のカドミウムの体内曝露量、つまり尿中に排泄させるカドミウムの量が 1 g クレアチン当たり 2.5 μ g 程度でも、腎機能障害とか、生命予後の短縮

であるとか、骨代謝への影響の観点から基準を見直す必要があるとの積極的な証拠が不十分であるということであったからであります。

(P P)

したがって、この辺り、つまり 300 $\mu\text{g/g Cr}$ 辺りで、ここから上はもう異常であるという形で、ここで線を引くのか、それとももう少し灰色領域のこの線ぐらいにするのかという辺りの問題が今、まさに安全基準の設定に関わってきているわけです。

(P P)

Järupさんたち、スウェーデンのグループですが、カドミウムの排泄量が、例えば、尿中の値が腎臓皮質カドミウムがヒトの場合で 200 $\mu\text{g/g Cr}$ ぐらいだと 30% ぐらいのヒトに 2 - ミクログロブリンを使用したときの近位尿細管障害が起きていると。そのときのカドミウムの尿中レベルは 10 $\mu\text{g/g Cr}$ 程度であると。

そのほか、カドミウムの腎臓の皮質濃度と尿中濃度、2 - ミクログロブリンの濃度を、あるモデルでこのような形での算出をして、それで先ほどの尿中のカドミウムレベルが 2.5 $\mu\text{g/g Cr}$ 、この辺りを 1 つの安全基準を決めるときの基準にするべきではないかという主張を彼らはされています。

(P P)

今までのデータをまとめると、どういうふうになるかという疫学データですが、やはり Järupさんたちがとりまとめをしもので、ベルギーのグループ、バーナードさん、ビュッフエさん、ロバート・ラウリーさんたちの研究グループ、あとスウェーデンのグループ、日本の野川先生のグループ、このデータをプロットしてみると、尿中のカドミウムレベルが、1 ~ 5 $\mu\text{g/g Cr}$ 辺りからぐっと上がり始めているのではないかというのが、彼らが言っていることであります。ただ、ここで注意をしなければいけないことは、2 - ミクログロブリンの正常と異常値の設定というのは、300 $\mu\text{g/g Cr}$ ぐらいから正常・異常を決めて、その上で異常値を示すものの割合が出現しているという判断をしているものもあれば、もう少し 2 - ミクログロブリンのレベルが 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 程度で線を引いたときのデータを含んでいるような疫学データ、こういうものを全部一緒にして、メタ分析という形でもって出しているんですが、そういうデータとしてさまざまな判断基準のデータが介在しているということは注意しなければいけません、少なくとも彼らの見解では 1 ~ 2 $\mu\text{g/g Cr}$ ぐらいのところからどうも上がってくるのではないかというのがこの結論であります。

(P P)

これは、先ほど香山先生がおっしゃっていた池田先生のグループのデータから持ってきたものです。日本における 12 編の疫学データの論文を解析すると、横軸が尿中のカドミウムの量、縦軸が 2 - ミクログロブリンのレベルですが、明らかに尿中のカドミウム量が 10 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上だと、明らかに 2 - ミクログロブリンのレベルが上がるというのが、この論文の結論になっています。

(P P)

これは、齋藤先生のグループの結果であります。A の方の図は横軸が年齢で、かつ秋田県小坂町の細越地域というカドミウム汚染地域に何年間居住していたかということを示していますが、そうしてみますとやはり居住年数が高いほど、かつ年齢が高いほど 2 - ミクログロブリンの排泄量が増えてくる。仮に、1 g 当たり 1000 μg というところで正常と異常とを切ってみると、異常を示すヒトはやはり年齢が 20 ~ 30 歳以上、すなわち 16 ~ 29 年ですから、大ざっぱに言いますと二十数年ぐらいその地域に住んでいると、2 - ミクログロブリンレベルが異常を示す、近位尿細管障害を示すヒトの頻度が明らかに上がってくるということがわかります。

(P P)

これは、たしか男と女に別々に分けて調べていたと思いますが、私の記憶が間違えでなければ、女性の方がその場所にずっと居続けると。かつ女性の方がイタイタイ病を始めとして腎機能障害が重要ですので、女性だったと思います。

(P P)

これは、カドミウム過剰汚染がないと書きましたが、カドミウム過剰汚染がない地域における疫学調査ということで行われてきたもので、それは先ほど香山先生が詳しくお話になっている中に入っていると思うので簡単に済ませますが、オスカースタディというもので、やはりいろいろスウェーデンのニッケル・カドミウム・バッテリー工場の従業員を対象として調べていて、重回帰分析やロジスティック分析などをして調べると、一定の尿中のカドミウムの排泄量が 1 $\mu\text{g/g Cr}$ 増えるたびに、10% 尿細管タンパク尿が増える。このときの 2 - ミクログロブリンのレベルというのは、300 とか 400 $\mu\text{g/g Cr}$ とかかなり低い値を設定してあったと思います。

2 番目の日本の非汚染地域、これは野川先生のグループが、比較的最近なされたものですが、先ほど香山先生が話をされた日本における 2 つの県、これは石川県や富山県ではない別の県ですが、そこにおける地域でやはり尿細管異常のカットオフ値、2 - ミクログロブリンの男 507、女 400 $\mu\text{g/g Cr}$ という値で調べたときに、明らかに尿中カドミウム、

血液中カドミウムと尿中の総タンパクや尿中の 2 - ミクログロブリン、あるいはN A G の尿中排泄量が有意に関係している。

(P P)

池田先生のデータでは、曝露指標として尿中カドミウムと、影響手法として 1 - ミクログロブリンや 2 - ミクログロブリンをとって、全年齢では尿中カドミウムと 1 - ミクログロブリンあるいは 2 - ミクログロブリンは有意になるんだけど、先ほどのクレアチンの補正の問題とかいろいろ議論があるので、年齢階層ごとに分けてみたら有意な影響は出てこなくなるというような報告があります。

尿細管カットオフ値を、400 $\mu\text{g/g Cr}$ にしてみると、尿中カドミウムの高いグループの方が異常率が有意に高くなるけれども、1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ にすると2群の間に異常値は見えなくなるということでもあります。

(P P)

ここまでが、尿細管障害に関する部分でありまして、そのほか、先ほど示した絵の中で、カドミウムの曝露と生命予後のところに関して、つまり死亡率が増えるかどうかということと、尿中の 2 - ミクログロブリンとの間で関係があるという疫学的なデータが、中川先生のグループを中心に出ているので、それをまとめたものであります。

一番のポイントは、死亡率が増えているか増えていないかということ判断するとき、何を、どういう集団における死亡率を基準として比較するかというのが1つのポイントになっていまして、日本全体のヒトの死亡率を基準として、それに比べて自分たちが対象としている地域における集団の死亡率を比べるのかどうか、あるいはそうではなくて、同じカドミウムに曝露している集団の中で、カドミウム曝露のレベルごとに階層化して調べて、その結果死亡率がカドミウムのドーズ、容量に依存して死亡率が増えるかどうかといった当たりの問題が、一番議論になるだろうということでもあります。

(1) の「Cd 土壤汚染地域の集団全体を対象とした標準化死亡率 (S M R) 」と書いてありますが、これは 1980 年のかなり古いデータですが、比較対象の標準集団を日本全体、あるいは非汚染地域集団に設定した場合には、特に富山県の府中町辺りにおける集団において、標準化死亡率 (S M R) は延長する。つまりカドミウム曝露している人の方が長生きするという報告であります。

(2) の「Cd 土壤汚染地域の腎尿細管障害を有する人を対象とした S M R 」というのは、石川県梯川のデータと長崎県対馬のデータですが、グラムクレアチン当たり 1000 μg というレベルの 2 - ミクログロブリンで以上の場合と、以下の場合とで切った場合に、

尿中の 2 - ミクログロブリンのレベルが 1000 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上だと死亡率が増える。95% の信頼限界を設定して比較しても、明らかに増えているというようなデータ。長崎県対馬についても、たしか同様に 1000 $\mu\text{g/g Cr}$ でもって調べてみると、明らかに死亡率は増えるという報告がございます。

(P P)

これはもう省略いたします。

(P P)

そういうわけで、どこに安全値を引くかということなのですが、今、全体を見ていくと、やはりイタイタイ病の領域、明らかに個人のレベルで臨床的に判断が付き、治療を要するような領域です。この灰色の領域ということで、1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 当たりを基準について異常を見るというのが、2 - ミクログロブリンに関しては、1つの基準としてあり得ると考えるのが妥当ではないかと思われます。

あと 2 - ミクログロブリンだけではなく、本来ならば、ほかの指標も含めて総合的に判断することが望ましいのではないかと考えられます。

すなわち、健康被害を未然に防ぐためには、非顕性（境界域）の状態があることを認めて、それを把握して長期に観察することが大事だろうということで、現在イタイタイ病の診断基準、認定基準というのは、先ほどの始めの方でお話した表ですが、尿中の 2 - ミクログロブリンの排泄量に関してだけ言うと、グラムクレアチンで1万 μg 以上という、ある意味でかなり厳し過ぎる基準になっています。

次の2番目のカドミウム汚染地域住民に見られる尿細管機能の低下群、つまり尿中の 2 - ミクログロブリンの排泄量がグラムクレアチンで1,000 μg を超えている方々もいるわけですが、こうした方々は、今のところカドミウムの曝露に対する診断基準からは漏れているわけですが、少なくとも1000 $\mu\text{g/g Cr}$ ぐらいを1つの基準にして、正常と異常とを考えておいた方がいいのではないか。それ以下のところは、やはり非汚染地域における尿細管の機能低下予備軍、300 $\mu\text{g/g Cr}$ ~ 1000 $\mu\text{g/g Cr}$ 辺りのところは予備軍として考えていると、比較的妥当なところではないかと思われます。

さまざまな指標を基に、2 - ミクログロブリンだけではなくて、疫学的、臨床的、総合的に判断するリスク評価の仕組みをつくるということも、今後大事になってくるのではないかと思われます。

(P P)

繰り返しになりますが、カドミウムの有害性とその設定に係る主な要因で、健康影響の

重大性と軽微性、毒性影響、悪影響、生体反応、曝露影響、並びに無影響、平たく言えば、アルコールを飲んで、アルコール中毒なり、それなりの身体的なダメージを引き起こすような悪影響と、若干顔が赤くなる程度の生体反応、それから全く無影響、勿論飲んで無影響というのはほとんどないはずですが、こうした重大性と軽微性の問題を考える必要があるし、特定の数値が持っている変動幅、ばらつき、これはやはり基準をつくるときに当然どこかで線を引かなければいけないので、悩ましい問題が起きてくるんですが、やはり健康を守る安全サイドに立脚しつつ、かつ科学的に妥当なデータを採用するという、当たり前前のことですが、それに徹することです。

それから、リスク評価は単独のバイオマーカーに依存して、現在LOAELとか最小毒性量といった形でもって決められていくわけですが、やはり毒性学的な意義、あるいは臨床的な意義の明確化を行い、同時にほかの指標も含めて勘案して、総合的に判断することが重要になるだろうと思います。

大分長くなりましたが、以上で終わらせていただきます。

佐藤座長 どうもありがとうございました。JECFAを始めとする国際機関の評価を御紹介いただきながら、主に尿細管がターゲット、しかし、生命予後という話もあるんだというお話を伺ったわけですが、何か御質問がありましたらどうぞ。

広瀬先生、どうぞ。

広瀬専門委員 前の講演から聞いていて、少しコンフューズしている部分があるんですけども、加齢によって 2 - ミクログロブリンが上がるという現象と、カドミウムによって 2 - ミクログロブリンが上がるという現象、だから、マーカーで見ると 2 - ミクログロブリンが上っているんですけども、それは切り分けた方がいいんですか。表を見ると、一緒の線の上に乗って、例えば加齢現象をカドミウムが加速しているのか、それとも、それとは別な、メカニズムはきっとわからないと思うんですけども、そういったことでカドミウムが腎機能を起こしているのかということは、切り分けた方がいいんでしょうか。ちょっと難しいかもしれませんが。

遠山専門委員 それは、当然カドミウムの影響を把握するという点では別個に考えなければいけない問題で、加齢だから 2 - ミクログロブリンが上がるというレベルというのは、先ほどの 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ 当たりになってくると、それが加齢の影響でもってそこまで簡単に上がるということはないので、そこは生物学的に切り分けができると思います。

広瀬専門委員 自然では、加齢では 1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ まではいかないということですね。

佐藤座長 香山先生、どうぞ。

香山専門委員 それは、加齢によりいろんな腎機能の低下、その低下を加齢を見るか、あるいは何らかの基礎疾患によって悪化しているのかという2つがあると思いますけれども、そこを切り分けるのは極めて難しいと思います。

ですから、やはり曝露の少ない集団との比較であって、曝露のほとんどない集団で見ても、何%かがあるという事実をきちっと認識しないといけないと思うんですけれども、Järupらの評価の中では、加齢という指標が全く入っていないということは間違いないと思います。

佐藤座長 カドミウムのように非常に半減期の長いものというのは、加齢とともに、確かにたまっていってしまって、低いレベルだと切り分けるのはかなり難しくなってしまうんでしょうけれども、2-ミクログロブリンのレベルによっては分けられるということで理解しておいてよろしいですか。

ほかに何か御質問ございますか。遠藤先生、どうぞ。

遠藤専門委員 疫学のところで、1,000 $\mu\text{g/g Cr}$ で切ったときに超えていたらSMRが超えて、超えてないとすごい低いですね。すごく不思議に思ってしまったんですけれども。

300とか、あるいは程度グレードに分けたら何かなるんですか。それとも、データとしてそれしかないということでしょうか。

遠山専門委員 中川先生たちのデータで、今おっしゃっているように、少し梯川の住民を対象としたデータで、同じ集団を尿中の2-ミクログロブリンのレベルが300 $\mu\text{g/g Cr}$ ぐらいから切り分けたときに、尿中のカドミウムの排泄量とSMRの間に逆相関があると。つまりカドミウムの曝露が多いほど死亡率が増える。2-ミクログロブリンのレベルが300 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上でもって死亡率が増加していくという報告はあります。ただ、それについては有沢先生たちのグループが批判的な見解を示していて、たしかメタロチオネインのような、つまり生体を防御するような役割を持っているタンパク質が、比較的カドミウムの曝露が低いときにはちゃんとメタロチオネインが防御的に働いている可能性があるから、要は同じカドミウムの曝露集団だけで標準化死亡率が尿中の2-ミクログロブリンが低いものと高いものとで変化するということを行うことはできない。できないと言いますか、尿中の2-ミクログロブリンと死亡率が増えるということが相関するというのは、単純には言えないのではないかとということが指摘されています。ちょっとわかりにくいでしょうか。

佐藤座長 難しいですね。

寺田委員長、どうぞ。

寺田委員長 大変根本的なことなんですけれども、要するに、カドミウムが口から入ったらどういうふうに吸収されるんですが、終わりの方はわかっているんですけれども、メタロチオネインとバインドして体の中に入るんですか。

遠山専門委員 それは、これから大前先生が吸収率のところでお話します。

寺田委員長 それでは、それは結構です。それとは別にミクログロブリンの話は、リバーシブルと関係あるんですが、要するに、やめたら元に戻るとか。それとも違う話なんですか。

遠山専門委員 結論から言うと、リバーシブルだという人とリバーシブルではないという人がいます。1,000 $\mu\text{g/g}$ Cr より高い場合には、それはリバーシブルであるというのが一般的な見解だと思います。それより低いところでは、若干まだ議論があると思います。

寺田委員長 もう一つ、オステオポロシス(骨粗しょう症)とオステオマレーシア(骨軟化症)について、香山先生はマレーシアを使っておられたんですね。遠山先生は、オステオポロシス。

遠山専門委員 私がということではないんですけれども、比較的低いカドミウムの曝露でもオステオポロシスが起きるということを、スウェーデンのグループが言っているわけです。勿論、イタイイタイ病の場合にはオステオマレーシアなわけですが、比較的低い曝露でもオステオポロシスが起きるということで、カルシウム代謝についても検討しなければいけないという議論があります。

佐藤座長 津金先生、どうぞ。

津金専門委員 最初のカドミウムのリスク評価に関する歴史で、職業曝露に関して、ヨーロッパを中心に経気道曝露、一般集団の曝露に関しては、イタイイタイ病とかコメ、土壌の関係で、経口曝露という話になっていて、その後、臨界濃度がないという話において、職業曝露のスメルターワーカーのデータを出されて、これはメタロチオネインを指標として、ある意味腎臓の影響を見られているわけですね。経気道曝露による腎臓の影響ということですか。

遠山専門委員 そうです。

津金専門委員 その後半の方になると、もうどちらかということ日本のデータで、一般環境の中での話がずっと出てきたんですけれども、1つは経気道曝露による腎尿細管障害と、経口曝露による腎尿細管障害は違うのかということと、職業曝露、日本だって職業曝露していると思うんですけれども、どうして日本の職業曝露のデータとか、そういうものがないのか。

一方、同様に一般の土壌でカドミウムが高い土壌が外国にもいろいろあるかと思うんですけれども、そういうほかの外国において実際何か食べて、経口的にカドミウムをたくさん摂取状況と、それに関連したいろんな研究が行われているのかということ、私、専門家ではないので教えていただきたいということです。

遠山専門委員 役人的に言うと、疫学部門は香山先生の担当で、私は有害性の担当なのだと思うんですけれども、私の方でわかるところだけ。経口曝露と経気道曝露で腎障害の起こり方に違いがあるかどうか。これは、肺から入る方が吸収率が高いということはあると思いますが、実際の腎臓にいつてしまってから起こり方そのものについては違いがないと考えてよかったですと思います。もし間違えていたら教えてください。

津金専門委員 それから、日本における職業曝露の研究と、海外における一般的な集団の曝露の研究のデータはないのかということです。

遠山専門委員 日本におけるデータは勿論ありますが、それは大前先生からお話しを。

大前専門委員 私はその担当ではないのですけれども、経験ぐらひは話せます。

遠山専門委員 ただ、先ほどの中性子放射化分析を使ったような仕事というのは、これはアメリカのデータとヨーロッパのデータと2つしかありません。日本では行こなおうと試みられた方がいらっしゃるんですが、いろいろ倫理的な問題があつてできなかったと聞いております。

佐藤座長 それから、外国で土壌汚染があつて、ちょっと高いところのデータの話です。

遠山専門委員 土壌汚染の場合には、中国で今かなり土壌汚染のレベルが高くて、いろいろと腎障害が起きているという報告がなされていますが、ヨーロッパの場合は汚染があつたという報告はありますが、日本のレベルに比べるとやはりそのレベルは低かったり、あるいは土壌汚染があつても傾向的に入っている量が少ないものですから、結果的には日本におけるカドミウム曝露量の方がはるかに高いということで、一般環境における直接的な影響というのは報告がないです。

イギリスの土壌汚染の問題とか、2、3報告はありますが、人に大きな影響が出ているという報告はなかったと思います。

佐藤座長 どうもありがとうございました。

香山先生、追加でどうぞ。

香山専門委員 まず、経口曝露の場合は、網脈から肝臓に入りますので、そこでメタロチオネインの誘導が起こりますので、しばらくそこで貯蔵され、それが体の中に乗って、また腎臓にも分配されていくという経路をとると思います。

ただ、吸入曝露であれば、そのまま腎臓で臓器の方にいきますので、そういう意味ではフリーのカドミウムが腎皮質に進出するというところで、腎障害は起こりやすいのではないかというふうに毒性学的には考えられると思います。それが、まず一番大きな違いだと思います。

それから、職業曝露において、私がスキップしたところで、講演資料の5ページの一番左上です。8 - 3 - 2、職業曝露による健康影響というところで、日本ではカドミウム曝露労働者16名と対象112名との肺機能検査結果を年齢と体格を調整して検討しております。1982年です。

それで、ここでは呼吸機能を調べてはいるんですけども、血中、あるいは脳中のカドミウム濃度が高く、また2 - ミクログロブリンや尿タンパクの排泄量の増加も報告されているということでもあります。

次の6ページの一番左上、これは川田ら、これは日本の報告でありまして、カドミウム含有の染料に曝露される労働者を1986年～1992年の間に追跡作業しまして、作業環境改善により期中カドミウムが低下したところ、尿中カドミウムが減少したということが報告されております。

まだ、ほかに詳しく探せばありますが、この2つだけを引用しております。

海外の土壌汚染の場所に関しては、特に追加はございません。

以上です。

佐藤座長 どうもありがとうございました。

井口先生、短めにお願いします。

井口専門委員 津金先生の最初の質問に関して、香山先生がもう大半お答えいただいたと思うんですけども、経気道に曝露を受けても、最終的には腎臓に行って、腎の尿細管の再吸収障害が起こるというふうに、トキシコロジー関係のテキストブックには一応記載されておりますので、私自身もそのように理解しております。

以上です。

佐藤座長 ありがとうございます。

本間委員、どうぞ。

本間委員 住民の健康診断の初期のところに、レチノール結合タンパクというものが書いてあるんですが、私の知識ではどうしてレチノールが結び付くのかというのは、何か理由があるのでしょうか。

佐藤座長 これは、遠山先生、どうぞ。

遠山専門委員 レチノール結合タンパクは、やはり分子量が 200 程度の低分子タンパクなものですから、それが先ほどの 2 - ミクログロブリンとかとどういうふうに。

本間委員 分子の大きさからですね。

遠山専門委員 分子量が小さいために出てくるんです。ただ、測定感度とかイミノアッセイの感度がよくなって、あまり広く使われなかったので、それで先ほど 1 - ミクログロブリンのお話もしましたが、2 - ミクログロブリンのイミノアッセイが非常に頻繁に使われるようになって、そちらでほとんどカドミウムの汚染についての尿細管障害の指標としての利用がなされてきたという経緯がございます。

本間委員 ありがとうございます。

佐藤座長 まだ御質問とかあるかと思えますけれども、ここではこのぐらいにして、また評価書をつくるところで御議論いただきたいと思えます。

大前専門委員が、この前に出ておられた会議からおいでになりましたので、今度は大前委員から講演をいただきたいと思えます。

その前に、大前委員がいらっしやらないうちに、ちょっと利益相反の話をさせていただいたわけですが、私の方から大前専門委員に御報告ということで確認をしたいと思えます。

大前先生の場合には、お申し出がありましたように、カドミウムを扱っている企業の労働衛生管理を担当したり、委託研究を受けている、あるいは産業医としての信頼を得ているということで、健康を守るためにやっているわけですが、御本人から季下の冠ということなんでしょうか。審議は遠慮したいというお申し出がありましたので、先ほど申し上げたように審議には遠慮していただきますけれども、この場には座っていただいて、それで座長もしくは他の専門委員からお願いして発言をいただくこともあるというふうにさせていただきたいと思えます。大前先生がいらっしやらない間にそうさせていただきましたので、それを御了承いただきたいというふうに思えます。

また何かこの件について大前先生の方から発言があれば、お伺いしたいと思えます。

大前専門委員 今、準備をしておりますので、ちょっとお待ちください。

先ほど利益相反のお話でございますけれども、実は私も若干誤解がありまして、リスクアセスメントをするこういう会議というのは、出てらっしゃる委員の皆さん、大学もしくは研究所ということで、企業の方、あるいは企業の研究所の方は一人もいらっしやらないわけで、そういうところでは利益相反はあり得ないと思っておったんですが、前回の水銀の会議等では、魚を食べると頭がよくなるという話も出てまいりまして、この委員会自体

は、私の認識ですとリスクアセスメントの委員会だと思っていたんですけども、必ずしもそうではないという感じがいたしました。

ちょうどそう思っていたところに、石綿の問題が出てきまして、その分も含めて、やはりこれは私の立場を明らかにしておく必要があるだろうということで今日に至ったわけです。私の立場を説明するのに一番いいのは、私が今まで何をやってきたかということを一枚のスライドでお見せするのが一番いいと思いましたので、それをお見せいたします。

(P P)

私は、1978年に大学を卒業しまして衛生関係に入っております。私の教室は、昔からいわゆる産業医学、労働衛生をやっているところでございまして、鉛、カドミウム、二硫化炭素等、昔からある化学物質を使っております。

そういう会社に今も行っておるんですけども、実は、今、行っている会社は、私どもの教室が昭和20年代からお付き合いをしている会社でございます。いつこの間うちの教室の整理をしておりましたら、昭和24年の鉛の健康管理のカルテが出てまいりまして、それを見ますと、鉛の作業者にアンチメタリンという薬を投与しているんです。それはもう24年ですから、私が生まれる前のときからそういうことございました。

その理由というのは、その会社に私どもの教室を卒業されました先生が、当時はその会社の親会社に工場医として行ってらっしゃいまして、その鉛の会社を受けもたられて、私はとてもできないから慶応でやってくれということで、昭和20年代の中ごろからお付き合いが始まっております。

その会社は、ずっと歴代の教授が受け持っているところでございまして、私もその教授になりまして、そこを受け持ったということでございます。

(P P)

これが今、申し上げた会社でございます。私は3代目ということになります。赤のところが私の受け持ちが始まったところでございます。

一番最初の当時は、ニッカドはありませんでしたから鉛だけでした。ニッカドは、多分昭和30年代ぐらいから始まっているのではないかと思います。

もう一つの会社は、前の教授の同級生がやっている会社でして、イタイイタイ病の件でカドミウムが問題だということで、御本人がこちらにいらっしゃいまして、その前の教授に見てくれと言われて始まった会社でございます。これも教授と私が交替したときに引き継いでおります。

もう一つは、私が卒業してから初めて行き始めた会社で、これはやはり私どもの教室の

卒業生がそこで産業医をやっておりまして、その方が鉛を見てくれということで始まった会社でございます。これは全部で10年ちょっとやりました。

こういう形で、赤で書いてあるところで、私が主として担当しまして、パートということで給料をもらっていた期間でございます。

私が担当したときは、既にカドミウムは産業衛生としては過去の話でございまして、過去に障害が起きた方は、今の2-ミクログロブリンが高いという方はいらっしゃいまして、ずっと管理しているという形でございます。

私が少なくとも行き始めてからは、非常に幸いなことに、新たに2-ミクログロブリンが上がったという方は一人もおりません。

ちなみに経過を見ていますと、過去に高かった方は下がっています。先ほどの議論で、2-ミクログロブリンは戻るのか、戻らないのかという議論でいきますと、この会社のレベルぐらいの2-ミクログロブリンですと、除々に下がってきております。

現在、カドミウムよりも、むしろ我々がやっているのはインジウムでございまして、インジウムというのは、実は周期表で見ますとカドミウムの隣の金属です。したがって、カドミウム会社というのは、もともと非鉄金属の関連なので、インジウムも非鉄金属の会社が扱っております。

その会社は、イタイイタイ病に関連ある会社、それから秋田県の汚染とか、いろんなところの昔のカドミウム汚染に関わった会社でございます。そういうところもインジウムを使ってやっているんですが、そのインジウムに関しまして2002年ぐらいから、我々はそこで疫学調査をやっております。実は、このインジウムというのは、我々のグループが初めて健康障害を発見したものでございまして、その会社が偶然、昔からやっていた会社であると。赤で書いてありますのは、給料をもらっているわけではなくて、そういうところへ行きますといろんな講演等を頼まれます。患者さんに対するお話、それから従業員に対するお話、そういうところではときどき謝礼をいただいております。そういう意味でお金に関わるということで赤で書いてございます。

そのほか、今はカドミだけの話ですけれども、ここにありますように、例えば、化繊協会、あるいはイソシアネート工業会、無機薬品工業会、こういうところは、いわゆる業界団体であります。そういうところから、我々は研究費をいただいたり、あるいはその場所で疫学調査をやらせていただいたりということで、私のやってきた疫学研究、ものとしてはたくさんあるんですが、これは全部そういう意味では工業会、あるいは工場と連携をしてやっております。

研究費をいただいたところは、勿論ありますし、それから文部科研等でやったところも
ありますけれども、いずれにしましても、うちの教室が出してきました疫学系、産業衛生
系のデータは、みんな会社と結び付いているということですから、それがだめというこ
とになりますと、利益相反にも引っかかるということで、ここにありましたような工業会、
それから研究もいろいろやっておりますけれども、このようなことをやっております。

したがって、私が卒業してからすべての時間を化学物質の健康影響をやっているという
ことで、化学物質が大量に使われているところが作業場ですから、そういうところでず
っと仕事をしているということですので、ここにあるような化学物質に関連している委員
会は、私は全部だめだろうということになるわけです。そういうバックグラウンドでござい
ます。

今日は、佐藤先生におっしゃっていただきましたように、とりあえずこの委員会に関し
ましては、出ることは出なさい。それで、意見を求められたら発言しなさいということで、
そういう形でやらせていただきたいと思います。

というのが利益相反に関するお話でございますけれども、何か御質問ございますか。

佐藤座長 先ほど日本の職業曝露のデータがないのかという話が出ましたけれども、こ
ういう研究をやらないと結局出てこないわけで、なかなか利益相反との絡みが難しい話
にもなるかと思えますけれども、今回の場合は先ほど申し上げましたように、誤解を招か
ないようにということでございますが、大前先生から審議には一応遠慮するというお申し
出をいただいておりますので、大前先生のお手元にはないかもしれませんが、食品
安全委員会の調査審議方法にも基づいて、審議の際には特に発言を求められたときに発
言していただきますけれども、そうではないときは発言を控えていただく。

それから、もし議決をするようなことがあれば、御遠慮いただくということで考えてお
りますので、よろしく願いいたします。

あと講演の方に移っていただいてよろしいですか。

(「はい」と声あり)

佐藤座長 それでは、大前先生、講演の方をお願いいたします。

大前専門委員 このスライドをもう一回使いますけれども、実験研究にカドミウムとい
うのが赤字で書いてございます。実は、自分が主宰してカドミウムの研究をやったのはこ
れだけでございます。それは今日紹介する分でございます。

(P P)

会社でやっている健康管理は別にしまして、それ以前のカドミウムの研究は、私の先輩

教授が行いましたというのが実情です。

(P P)

今日我々のグループは代謝というワーキンググループでございました。御協力いただきましたのは、太田先生、野見山先生、菊池先生でございました。先ほど、インジウムはカドミウムの隣と言いましたけれども、これがカドミウムで、これがインジウムです。

ちなみに、私の感覚ですと、水銀、鉛は、私らの世代の対象とする金属ではないというふうに思っております。前の先生たちが一生懸命やった金属でありまして、私たちはもうやることはないと思っております。

そういうことも含めまして、私はカドミウムに対しては、管理はしてきましたけれども、研究してこなかったということでございます。

(P P)

それで、カドミウムの代謝モデルの全体図でございます。肺から入るか、口から入るか、先ほどお話が出ましたけれども、いずれにしても、どちらから入っても血液の中に入りまして、肝臓を通過して腎臓に行く。腸から入りますと門脈がありますから、少しでもクッションになるかも知れません。いずれにしても、どの経路から行っても結果は同じでございます。

ターゲットは腎臓でございます。

(P P)

代謝ですから、まず吸収からですけれども、吸収に関しましては、このようなデータがございます。ちなみに、こういう形でお示しするデータのブルーで示してある字は動物のデータです。黒で示してあるのはヒトのデータというふうに見てください。

先ほど、外国の一般環境というお話が出ましたけれども、実はカキ、カナダなんかでカキをたくさん食べるそうですけれども、カキを食べる方はカドミウムをたくさん摂りますけれども、思ったほどカドミウムの濃度が上がってこないというような観察がございます。したがって、化学形態によって吸収が違う可能性がここで出てまいります。

そのほか相互作用としては、鉄欠乏等々、ここら辺は後ほど申し上げますと、腸管吸収するとき、2価のイオンを特異的に選択するチャンネルがあるらしくて、鉄にしても、カドミウムにしても、2価の状態。あるいは亜鉛もそうなんですけれども、2価で入るものですから、そこで競合が起こって、鉄欠乏か何かですと入りやすいということがあるようです。

それが現象としては、女性はカドミウムが多いとか、貧血になるとカドミウムがたくさ

ん吸収されるとか、そういうことに結び付くんだらうと思っております。そのほかに、先ほど出ましたメタロチオネイン、こういったものが関与しているということです。

(P P)

こういうデータをまとめますと、少し小さくて申し訳ないんですが、皆さんのところにはレジュメがありますので、後ほど見ていただきたいんですけども、今までいわゆる吸収に関するデータは、我々がソートした範囲ではこのぐらいございます。このうち日本のデータは、群大の教授であられた鈴木先生のデータです。私のカドミウムの調査です。それから、香山先生のところのデータ。このぐらいが、比較最近の吸収に関するデータとして日本で存在するデータです。そのほか、いろいろな国が出ております。ここで注意していただきたいのは、タイプと書いてありまして、Bとか、Rとか、Uとかと書いてあります。これはどういうことかと言いますと、Rタイプというのは、放射性の同位元素を使いまして、主として塩化カリウムなんですけれども、それを何らかの形で食べさせまして、どれぐらい残ったかというのを実験してやったというのが、このRというタイプの研究です。これは3つございます。

その吸収の指標値が残った量、投与した量に対して何%残っているか。ただし、測定した日は結構長い、26日後とか、うんちの中のカドミウムが完全になくなってからはかったということですので、恐らく2週間ぐらい経っていると思いますが、そういう少し後になりますけれども、そういうデータですと、大体2%~5%ぐらい残っているというのが、過去のデータでございます。

それから、Bというのは、バランススタディでして、食べたカドミウムと、うんちから出たカドミウムを測定しまして、その間の差を見ているというのがバランススタディです。例えば、鈴木先生のデータですと、これは男性の35歳、37歳、著者の2人が被験者になっただけなんですけれども、普通の食事を食べましたと。それで、食品の中のカドミウムを測定しまして、出口のカドミウムを全部測定しまして、それでバランスを見ました。そうしましたら、23~24%ぐらい吸収したというのがこのデータです。

同じようにBのデータの場合ですと、通常の食品を5日間食べさせましてはかりました。この場合はマイナスが出ております。この方々は、実は70~85歳というとてもお年の方で、マイナスの方向のバランスになっている。すなわち出る方ですね。入るよりも出が多かったということでございます。

同じようにこの人たちがやったのが、同じ陰膳法でやって、これはほとんどプラス・マイナス・ゼロだった。

我々が幾つかやった中での1つの解析なんですけれども、若い女性、20~23歳という非常に若い女性に集まってもらったんですが、その方たちでやってみますと、マイナスバランスであったということです。すなわち出る方が多かったということです。ただし、そのときの摂食量はここに書いてありますように、非常に低いレベルだったということです。こういうデータがあります。

したがって、吸収率の指標は、今言いました、残っているものをはかっているのか。あるいは出入をはかっているのか。あるいは出入なんですけれども、もう少し精密にやったものがりと書いてあるものなんですけれども、これは面倒ですから説明しませんが、同じ数字であっても中身が違うというところがございます。

(P P)

これは唯一私が計画してやったものなんですけれども、こういうところに25人の女性を二十日間監禁しまして、同じものを食べてもらって、何をどれくらい食べたかをちゃんとはかって、出るものを全部出していただきまして、それをはかりました。これは若い女性ですから大変でした。

(P P)

これが一人ひとりの結果です。こちらがインテークの方です。食事の中に入っているカドミウム、横軸は時間軸です。連続して二十日間やりました。最初の日このぐらいということで、それぞれ一人ひとりが食べたカドミウムのレベルです。ここで上がっておりますのは、ここで高カドミウム食を付加しております。何で付加したかと言いますと、おコメです。低カドミウム米と高カドミウム米、市販されている流通米ですから、0.4ppmを超えているわけではないんですけれども、そういうものを使って食事をつくったわけです。勿論、副食も全部入っております。

これが一日の糞中の排泄量です。当然個人差ばらばらありますけれども、これを見ますと一人ひとりが割合とちゃんとやってくれていることがわかると思います。この人は1回だけ上がっておりますけれども、こっちは前にされた影響だと思いますが、この人一人だけこの挙動が変なんですけれども、あとは大体同じ挙動をしているので、非常に協力的にうまくできたと思います。

(P P)

これは、香山先生のところのデータです。香山先生のところも、同じ時期にやっております、この図は横軸に年齢を取りまして、縦軸に先ほど言いましたバランスを取ったものです。面白いことに、年を取ってきますと、バランスがこういうふうになってきます。

若い方はバランスが正の方に入ってくるということで、年齢によって出入りが違います。

(P P)

これは、今の香山先生のデータ、あるいは我々のデータ、それからさっき表でお示しましたデータ、あれのバランスだけのデータの文献をプロットしたものです。こちらの左側は、横軸が食べたカドミウムの量です。縦軸がバランスです。こちら側は年齢です。縦軸がバランスです。当然ですけれども、食べた量が多いとバランスは正に傾く、すなわち入る方に行く。非常にリーズナブルです。ところが、年を取ってくると、出る方が多くなっていくということで、どうも食べる量と年齢に依存してバランスが決まってくるらしいということがわかりました。

それを単純にレグレッションをかけてやりますと、こんな式になります。0.51 インテーク - 0.49 A G + 切片、R square スペアーが 0.6 ありますから、それを入れますと 0.75 ぐらいの相関で非常に高いんです。

それから、このデータが幾らか特殊に低いので、このデータだけ変だということで外した場合の絵です。その分だけ当然よくなるんですけれども、R square が 0.7 ですから、普通の相関係数が 0.85 ぐらいになるということで、非常にいい状態になります。いずれにしても、年齢と食べる量に依存して、バランスは変わってくるということになります。

年を取ると出てくる。若いと入る方に行く。量に関しては、多ければ入る方向に行くという感じでございます。少なければ出る方向に行く。

これが、2003 年に出ました、トキシコロジー・アンド・アブライド・ファーマコロジーという雑誌の、ザルプスさんという方が書きました腸管におけるカドミウムの輸送の図です。これ全部が正しいわけではなくて、この点線のところはまだ証明されていないけれども、こういうものがあるんじゃないかというふうに彼が想像しているところで、ブルーの実線のところはまず間違いなくある。もう証明されたということでございます。

さっき言いました、2 価の図がこれでございます。divalent metal transporter というのが膜上にありまして、2 価のカドミウムが入っている。さっき言いましたテスト、亜鉛なんかも 2 価なものですから、ここで競合して、鉄欠乏、亜鉛欠乏があると、どうもたくさん減るらしいというようなメカニズムだそうです。

入りますと、こちらが門脈の方ですけれども、メタロチオネインを少し入れるんじゃないか等々がございまして、それで最終的には、endocytosis、あるいは necrosis というのもありましたけれども、こういう形に入っているということだそうです。

(P P)

これは肝臓での動態ですけれども、portal vein から sinusoid に入りまして、このところこういう形で入る。このところで、メタロチオネインをたくさん誘導しまして、それがカドミウムがくっ付きまして、それで hepatic vein から出ていく。一部は、当然ですけれども、体の中に直接作用する。

一部は、クルタチオン等に抱合されまして、胆汁として出ていくということになるそうです。

では、そういうものはどこにたまるかということですが、一番出てきましたのは腎の皮質でございます。腎の皮質で、長期程度の安定曝露、これは食品から食べるようなことをお考えいただければいいと思いますけれども、そういう方々を調べてみますと、体の3分の1は腎皮質にたまっておりまして、単位重量当たりでいいますと、肝臓の10倍から20倍ぐらいです。日本は、お米の問題がありますから、特異的に多くて、このぐらいたまっているということだそうです。日本以外はもう少し少ない。タバコを吸いますと多くなるということだそうです。

60歳を過ぎますと、腎皮質のカドミウムレベルは下がってまいります。先ほどバランスが崩れた、年を取ると出ていく方向に行ったということが吸収のところでありましたけれども、あれを反映しているのではないかと思います。

高濃度曝露も労働者にお考えいただければいい、あるいはイタイイタイ病なんかの方がお考えいただければいいんでしょうけれども、そういう形ですと腎障害がない方は、200 μg ぐらいはたまっていると。ところが、腎障害が起きますと、これが下がってくる。非常に有名な現象でございますけれども、腎の細胞が壊れまして、中に蓄積していたカドミウムが出てしまうということで、蓄積量としては下がってくるという非常に有名な現象でございます。

皮質の生物学的半減期、文献上はこのような数字、非常に長いということがわかっております。

これは一番有名な腎臓です。肝臓に関しましては、全付加の4分の1ぐらいが蓄積しております。絶対量としては、肝臓自体大きいですから、圧倒的に多いわけです。

それから、高濃度曝露ですと、20~30mg/kg ぐらい蓄積しているそうです。腎障害が起きますと、腎臓は下がるんですが、肝臓はほとんど変わらないんだそうです。イタイイタイ病の患者さんのデータがありまして、これですと大体100mg/kg ぐらいの蓄積があったということだそうです。

そのほか、骨とか、脳とか、死亡とか、ここら辺はほとんど問題にならないということ

です。幸いなことに、カドミウムはどういうわけか胎児の方には移行しない。胎児はカドミウムフリーという状態ということで、リスクポピレーションにはならないということだそうです。これは最近のカドミウムの濃度の報告です。日本の報告は、吉田先生という方が、私は存じ上げないんですが、98年に法医解剖のときの剖検例の中の臓器中のカドミウムをはかってらっしゃいます。年齢が0~95歳で、すごく幅広い年齢でございますけれども、腎皮質の $\text{mean} \pm \text{SD}$ しか書いてございませんけれども39.6、髄質ですと15ぐらい、肝臓ですと2.05200 $\mu\text{g/g}$ ぐらいということだそうです。

それから、年齢別に見ますと、小さくて見にくいんですが、0~1歳、2~20歳、20~40歳、40~60歳、60~90歳、61~95歳という年齢区分で論文を書いてらっしゃいますけれども、それを見ますと皮質の濃度が0.61、8.41、33.3、69.8ということで、60歳ぐらいまでは増えているんですが、それを過ぎますと52.3ということで下がってきているということで、今までの知見とよく合うということにはなるかとは思いますが。

そのほかにも、ポーランドとか、オーストラリアとか、いろんなところで出ておりますけれども、日本の40ぐらいと比べていただくと、例えば腎皮質、オーストラリアですと15ぐらいとか、スペインですと10ぐらいとか、これもスペインで15 $\mu\text{g/g}$ ぐらいということで、日本人は随分高いということがおわかりになると思います。

(P P)

これは、1985年の随分古いデータでございますけれども、E l i n d e rさんという方が、世界各国でカドミウムの関係をまとめられたものでございます。腎皮質の濃度を縦軸に取っておりまして、横軸に年齢が取ってございます。この2つが特異的に高いのが日本で、東京と秋田ということで、このデータを見ましても60歳を過ぎますと、腎皮質のカドミウムの量は減ってくるという状況だそうです。そのほかの国も、日本よりも低いですが、やはりこうやって見てみますと、年を取ると皆さんどこの国でも腎皮質の付加は減るようございます。

(P P)

これは先ほどの吉田先生のデータです。一番注目するのは腎皮質なので、縦軸がログで書いてありますから見にくいんですが、吉田先生のデータでも、先ほど言いましたように、ずっと60歳ぐらいまで上がってきて、それを超えますと少し下がってくる。下がり方は、この絵が見ますと非常に端緒ではありますけれども、そういうデータがございます。

(P P)

これは、1995年の、先ほどの表の中のT o r r aさんという方のデータですけれども、肝臓に関しましては、年を取ってきましてもずっと蓄積していく。腎臓は、65歳ぐらいで下がってくるというのが、T o r r aさんはスペインの方ですけれども、スペインのデータでは、年齢との関係できますと、こんな感じになっているそうです。

(P P)

今度は「排泄」の方は、消化管排泄と尿中排泄がメインです。あとは無視できます。消化管の方の排泄は、経口曝露に関しましては、もう大部分が食物の濃度を反映することになります。

先ほどの胆汁からも出ますので、腸管循環等が当然あるわけでございますけれども、そこに関する人のデータはみつかりませんでした。ラットのデータでは、I Vですから静脈内に注入してあるという実験でしたけれども、24時間までにこのぐらいの量が胆汁中に出るというデータがございます。

尿中には、メタロチオネインと結合して排泄することになります。長期低濃度安定曝露ですと、加齢により増えるということが言われております。先ほども言われましたが、喫煙者は非喫煙者よりも多いということだそうです。

高濃度の場合は、先ほど言いましたように、腎障害が起きますと減少するという有名な話がございます。

(P P)

これは、1976年ごろ、もう30年ぐらい前に一般人口集団の糞中・尿中カドミウム一日排泄量をはかったデータがございます。これは土屋健三郎さんでございまして、我々の大先輩でございますけれども、彼が78年に報告した例がございます。

子どもと大人の男性と女性ということで書いておりますけれども、これは便の中のカドミウムでございます。

カドミウムの量は、ppm にしましてこのぐらいのレベルだと。μg/kg 体重/日のレベルできますと、20~30 ぐらいのカドミウムが便から出ているというデータを出してらっしゃいます。

こちらは、館先生です。この方も我々の大先輩ですけれども、これは7人の方を調べてらっしゃいますが、パーデーにしましてこのぐらいのレベル、40~70 μg/日ぐらいでございまして。この便と尿を比較していただきたいんですけれども、尿の方は便の方のせいぜい1%、数% ぐらいでございまして。非常に尿から排泄される量は少ない。一旦蓄積したもの

と、食べた量の関係だと思えますけれども、それが一致した排泄の所見です。

これはもう少し新しいデータです。これは池田先生のところの江崎先生のデータでございますけれども、2003年に出されたものです。エリアコードで10か所の場所を検索されて、たしか1万人ぐらいの女性のデータがございますが、尿中のカドミウムでクレアチン補正した数字でございますけれども、大体グラムクレアチン当たりで、これはスポット尿でございますが、0.7 μg ぐらいから多いところは3 μg ぐらい出ているそうです。

年齢で見ますと、若い人、若いと行っても41~50ですからそんな若くもないですが、平均で1.15ぐらい、それから51~60歳、これは全部女性でございますけれども、少し出ているということでございます。

これは堀口先生のデータで、香山先生のところのデータを使わせていただいておりますけれども、5つの地域でやられておりまして、これは整理の前後という形でやられておりますけれども、尿中のカドミウムは平均する2.6とか3.4、これは地域によって若干の差があるというデータを出してらっしゃいます。

今、我々が実際に測定可能なのは、血中のカドミウムと尿中のカドミウムだけなんですけれども、血中カドミウムと尿中カドミウムとどう違うかということを示した図でございます。これは、先ほどお見せしました。ヒトのボランティア実験の前にやったプレリミナリーなスタディの結果なんですけど、3人の女性を使いまして、こういう形でカドミウムを食べさせてやる。低濃度でしばらく安定させておいて、それであるときに高濃度カドミウムを付加するというのをやりますと、血中のカドミウムは低濃度のうちはずっと下がってくるんです。これを付加しますとわっと上がってくるということで、非常に血中カドミウムと食べる方のカドミウムはよく合います。それに対しまして、これは尿中のカドミウムです。尿中のカドミウムは、12日目のこの辺で高濃度カドミウムを付加しているんですが、あまり付加したからといって直ちに尿中に反映するわけではないということがこれでおわかりになると思います。

これは同じデータですけれども、先ほど個人個人のデータは、このデータとこのデータをお見せしました。それに尿中のデータを足しております。単位が、こちらが ng/kg 体重/日、こちらが $\mu\text{g/kg}$ 体重/日ですから、単位が違いますが、大体100分の1ぐらいの単位になっているんですけれども、もう尿の方はここでこんなに付加しても、便の方が上がってきますし、血液もずっと上がってくるんですが、尿本の方はあまり鋭敏には反映しないということを示しております。

(P P)

これが、先ほどのダルブスさんの、尿中の近位尿細管におけるカドミウムの排泄のモデルでございます。最終的には、カドミウムメタロチオネイン。失礼。これは再吸収のドーズでございます。ろ過されました一体結合した原尿の中のアルブミンとカドミウムの結合物、あるいはメタロチオネインとの結合物も入っている。これは再吸収されるということで、メタロチオネインにくっ付いた状態で、あるいはアルブミンカドミウムとくっ付いた状態で腎尿細管に再吸収されるということです。

これは遠位尿細管の方でございますけれども、こっちはあまり近位はなさそうだと彼は言っております。

以上が吸収、蓄積、排泄に関する最近の状況になります。

これは、今朝慌ててつくったものですから、皆さんの資料には付けていませんが、今までに私も1回か2回発言したと思っておりますけれども、その両軸が尿の指標の場合にまずいというのを模式的に示した図です。例えば、この高濃度曝露集団、これは職業曝露を想定したわけでありましてけれども、こういう職業曝露ですと当然ですけれどもカドミウムは高いですし、 α_2 -ミクログロブリンはある程度高いです。したがって、補正前の分布が、こんなような分布をすることはあり得ることです。

これに対して、尿の濃さの補正でありますと、例えば薄い尿の労働者は、補正をしますと高くなるんです。高くなるのは尿中のカドミウムも高くなるし、 α_2 -ミクログロブリンも同じ比率だけ高くなるということなので、ここにある人がこっちに行ってしまうんです。逆に濃い人はこっち側に行ってしまう。そうすると、この楕円が伸びてくるんです。そうすると見た目非常にいい相関が出てくる。職業曝露の場合は、それで全然構わないんですが、一般人口の場合はもともとこういう丸い分布が、補正してやりますとやはり同じようなことで2倍になる。あるいは2分の1になるということで全体が丸くなります。そうしますと、いかにも関係があるように見えてくる。オーバーエスティメートするというのが両軸に尿中の指標を持ってきたときに、それを解釈するときにやはり考えなければいけないことになろうかと思えます。

以上でございます。

佐藤座長 どうもありがとうございました。それでは、何か御質問があれば伺いたいと思います。

津金先生、どうぞ。

津金専門委員 収支、インプットとアウトプットの年齢との関係はものすごいきれいで、すごく印象的だったんですけれども、ある程度の年齢だともうマイナスになってしまうん

ですか。ということは、もう年齢が高い人と若い人では、インテークでの影響が異なる可能性も示唆されるんですか。

大前専門委員 影響が異なるのではなくて、吸収が異なるということです。影響があるかないかはまた別の問題になりますので、年寄りと若い人では、吸収に関しては、もう考え方を変えなければいけないと思います。

津金専門委員 でも、年を取ると吸収がほとんどされなくなるということは、要するに毎日食べているものが体の中に入ってもなりにくいんですか。

大前専門委員 これは、あくまでも出入りを見ているので、出る方が多ければマイナスになるわけです。入る方が多ければプラスになる。両方のバランスですので、年齢が高い方は食べる量も減るんでしょうけれども、それも少なくなるでしょうし、それから出る方が多くなる、したがって、マイナスのバランスになる。若い人はもともと食べる量も多いでしょうし、出る方が少ない、出る方が少ないということは、多分蓄積されている濃度が少ないということだと思いますけれども、それを反映していると思います。それで、吸収の方のバランスにいくということですから、これは年齢の影響を見ているのではなくて、ひょっとしたら蓄積の量のサロゲートを見ているのかもしれない。

佐藤座長 千葉先生、どうぞ。

千葉専門委員 ちょうど今そこにグラフが出てきたので、それは糞便中ですね。

大前専門委員 はい。

千葉専門委員 だから、それから尿中の方も年齢相関みたいなものがありますね。

大前専門委員 尿中は年を取ると多くなっていました。

千葉専門委員 そうすると、それは。

大前専門委員 要するに、出る量が多いということですね。尿中のデータは、これは池田先生のところのデータですけれども、41～50歳ですと1.15、51～60歳ですと1.70ということで、年を取ると出るのは増えると、これは恐らく蓄積を反映している可能性があると思います。

千葉専門委員 それは糞便中と尿中と。

大前専門委員 それが出るのが肝臓から出るか、腸管の粘膜から出るか、あるいは腎臓から出るかという差だと思います。だから、どちらからやってもおかしくはないと思います。千葉専門委員 そうすると、トータルの人間のバランスとしては、それを足し合わせて考えなければいけないわけですね。

大前専門委員 そうですね。ただし、先ほど言いましたように尿中に出るのは糞中の10

0 分の 1 ぐらいなので、トータルとして考えたときの絶対量としては、そんなに効いてこないかもしれませんが。ただ、問題は尿の方が、特に腎臓等の蓄積を反映しているので、より重要だとは思いますが。

千葉専門委員 すっきりしました。ありがとうございました。

佐藤座長 ほかに、遠山先生、どうぞ。

遠山専門委員 腸管からのカドミウムの吸収率ですが、一般的に大体 5 % 程度とされていますね。先生のものだと、ヒトのバランススタディで数十%という感じになるんですが、これは私は十分理解できてないんだと思うんですが、どのように考えたらいいんですか。

大前専門委員 それは一番最初のスライドですが、まずどういうタイプのスタディかによろしいと思います。これは私の推測ですけれども、5 % といっているのは多分残っている量を見ていると思うんです。これは放射性同位元素を用いまして、1 つは 26 日、1 つは便中の排泄がなくなった時点ですから、食べたものが消化管から出てしまったときでいいと思うんですが、その後体の中にどのだけ残っているか。それは、2.7 ~ 7.0 % ですから 5 % ぐらいだと思うんです。だから、一般に言われている 5 というのは、これだと思います。残ったのは 5 % だというデータがあるということです。この場合は年齢でいきますと、割と若い年代、20 歳代、全体を見ますと若い人から年寄りまで入っているということになります。量でいきますと、1 日 25 μg 、これは 24 ~ 166 で随分ばらつきがありますけれども、このぐらいの量のときに 5 % ぐらい残るらしい。恐らくそのことだと思っています。そのほかのバランススタディを見ても、例えばこれですと 25% ですし、こっちですとマイナスになっていますし、我々がやったのも単純なバランスですとマイナスですし、堀口先生、香山先生のところも年によって違いますけれども、年寄りだと出るとなっておりますので、とても 5 なんていうのではないんです。残るのは 5 % ぐらいということだと思います。だから、吸収といっても何をもって吸収とするかということだと思います。

今回テーマになっていることを考えるときには、残るのが問題だと。どれぐらい残るかが問題だという観点に立てば、今の 5 % というのは取るのは妥当かなと思います。ただし、さっき言ったように年を取ってきますと、難しいのは、こういう実験というのはアイソトープでしかできないんです。だから、過去の蓄積したものはこれでははかれないんです。年を取ってくると尿中から出る量が多くなる。あるいは消化管から出る量が多くなるというのは、アイソトープを使った実験でははかれないというところはあります。

佐藤座長 フローとストックみたいな話で、なかなか実際には難しいんだろうと思いま

すし、一番大事なのはターゲットオルガンにおける濃度がどう変化するかということだろうと思うんですけども、それは実際にはなかなかはかれないわけですね。

大前専門委員 だから、当然ですけども、蓄積の濃度をはかっているわけですね。これは比較的最近のものでですけども、この蓄積のデータを見ますと、やはりどのデータも年寄りの方は蓄積量は減ってきているということだと思えます。

佐藤座長 ほかに何か御質問、どうぞ。

千葉専門委員 吸収されたカドミウムは、腎臓にデポジットするんですね。

大前専門委員 肝臓、腎臓がメインです。

千葉専門委員 骨にはたまりませんか。

大前専門委員 骨にはたまらないようです。

千葉専門委員 そうですか。

佐藤座長 量的には、肝臓の方が大きいわけですね。

大前専門委員 絶対量としては多いです。体積が大きいからです。

佐藤座長 ただ、コンセントレーションとしては順位が高い。

大前専門委員 そうです、単位重量辺りですと腎皮質が多いです。

佐藤座長 ほかに何かございますか。

小泉先生、どうぞ。

小泉委員 汚染地域では、カドミウム濃度が肝臓の方がちょっと高いですね。

大前専門委員 そうですか。それは単位重量当たりですか。

小泉委員 剖検所見です。

大前専門委員 例えば、吉田先生のデータは。

小泉委員 一般の人は全部肝臓の方が数 ppm で腎臓の方が数十 ppm なんですけども、汚染地域の人は、逆になっていますね。

大前専門委員 そうですか。

小泉委員 それでちょっとお聞きしたいんですが、私は前から思っているんですが、ストレートに汚染地域の人はカドミウムが腎臓に行くのか、あるいは肝から腎へいくのかよくわかりません。

大前専門委員 そうしますと、考えられることは、汚染地域の人は腎臓がダメージを受けますと尿に出てしまいますから、さっきあったデータですと、例えば高濃度曝露、これは汚染地域高濃度曝露でいいと思うんですが、作業員でも腎障害がないヒトはこのぐらいですけども、腎障害が出るとわっと下がるんですね。だから、地域でもそういうことが

起きているのではないですか。

小泉委員 そういうことは、最初は肝臓の方が低くて、汚染地域の人の腎の方が高かったのが、徐々に逆転したということは、その移行過程があるはずだと思っているいろいろ組織濃度を調べるのですが、なかなかそういうデータがないんです。汚染地域のほとんどすべての人が肝と腎が逆転しているんです。

大前専門委員 教科書的に、昔、自分が勉強した知識なので、最近通用するかは別ですけども、腎障害が起きるときはどっと起きると。順番に起きるわけではなくて、ある時点でどっと起きると。そこでわっと下がってしまって、それでここにあるような状態になるということは、どこかの教科書で読んだ記憶はあります。

佐藤座長 小泉先生がおっしゃっている汚染地域の方は、亡くなられた方のものですね。

大前専門委員 では、腎障害という意味では相当酷い状態だったということですね。

佐藤座長 だから、腎障害があった方というふうに考えていいですね。

小泉委員 私も病理解剖の人の分析で、やはり腎障害のある人は低いんです。がんなど他の病気で死んだ人は高かったのが、腎障害が起きると腎カドミウム濃度が低くなるのはわかるんです。

佐藤座長 代謝一つ取ってみても、かなり複雑だし、年齢とか、いろんなコンファクターがありそうだとすることはよくわかりました。

ほかに何か、千葉先生、どうぞ。

千葉専門委員 カドミウムのモニタリングに毛髪は使えますか。

大前専門委員 使ったのは見たことございません。使えないと思います。

佐藤座長 津金先生、どうぞ。

津金専門委員 聞き漏らしたのかもしれませんが、腎皮質中のカドミウムは年齢で最後下がりますね。一方、リバーはずっと上がるわけですね。その腎皮質で年齢でばっと下がる理由があるんですか。

大前専門委員 それに関しては、特に記述はございませんでした。なぜでしょう。これはそれこそ除々に出てくるのではないのでしょうか。バランスの問題でたまったものが出るのと、それから食べたものを吸収して入るのとのバランスの問題ではないかと思います。ちょっとそこら辺はわかりません。

津金専門委員 先ほどの負のところ上がり続けるところぐらいまでなんですか。それより更に年齢が、腎臓でこうやって下がっているところに、今までのバランスが変わるのでしょうか。

大前専門委員 多分そうだと思います。

佐藤座長 ほかに何か御質問ございませんでしょうか。

どうぞ。

小泉委員 私の上司の先生が、5000 μg のカドミウムを飲んだ人体実験があったんですけども、実際に摂取した 5000 μg について便の排泄カドミウム量をはかったんですけども、最初はやはり 4 割ぐらいの吸収に見えるんです。10 日ぐらいかかってやはり 100 % 出てしまうんです。ですから、そのときにどうしてだろうと思って、吸収率は数%で、動物実験でも時間経過を追うと、腸管を全部取ると、腸管にはほとんど 99% ぐらいあるんです。だから、腸肝循環はないんだとそのときに思ったわけです。

ところが、先生が飲まれた実験でいくと出ていかないの、腸管に吸着するということがあるのではないかということで、排泄理論式を立てるときれいに一致したのですけれども、そういうメカニズムはないですか。腸管壁にたまるのか。

大前専門委員 それはあると思います。腸管壁の細胞はしょっちゅう変わっていますので、その細胞の中に入っているのがぱらぱら落ちてくるということは、十分あり得ると思います。

小泉委員 その理論式では、そういうことが推測されました。

大前専門委員 腸管上皮からの排泄というのははかられていませんのでデータがないですけれども、ある可能性は大きいと思います。

佐藤座長 井口先生、どうぞ。

井口専門委員 津金先生が言われたことは、確かに疑問に思うんですけども、あのグラフで見ると年齢が 70 以上で、すくとんと下がってきております。普通 70 歳と言えば、腎硬化症というか腎委縮が来ていますから、皮質部分が萎縮して小さくなっていますから、その影響で、すくとんと下がり出すのではないかという気がするんですけども、その辺はいかがでしょうか。

大前専門委員 ただ、これは単位重量当たりでやっているの、どうですかね。全腎だと、当然皮質が少なくなれば下がると思うんですけども、細胞一個一個が小さくなっていけば、あるいは同じ細胞でも当然細胞差があるはずなので、カドミウムがより蓄積したものは先に壊れてしまうとか、それはひょっとしたらあるのかもしれませんが、それはあくまでも推測でございます。

佐藤座長 あとよろしゅうございますか。お約束の時間を若干過ぎてしまいましたので、この辺で一応終わりにしたいと思います。

大前先生、どうもありがとうございました。本日は、香山先生、遠山先生、大前先生、各小グループのリーダーの先生方に整理していただいた、カドミウムの知見について話を伺ったわけです。今後の作業の進め方としては、先ほど資料の話がありましたけれども、配布資料3-2、項目だけですけれども、報告書(案)というのがございます。今日、主に伺ったのは、この案の4ないし5以降の話だったわけですけれども、この項目案に沿って評価書(案)をつくっていただく。それも食品健康影響評価ですから、6までのところを評価書(案)としてつくっていただいて、それでまた議論を進めていきたいと考えております。

そういうふうにして進めていくわけですが、今日いろいろお話がありましたように、カドミウムについては若干立場の違う方々の議論も残っているようでございます。

御自分の専門とする領域の中でのお仕事というものもあるようでございまして、そういう意味では意見の違う方の御意見を伺うような機会も場合によったらつくらなければいけないと考えております。

あと学会と申しますか、そういう違う場での御議論も聴取する必要があることもあるかもしれないというふうに考えております。

そういうことで、いろいろな方の御意見も入れたり、反映したり、あるいはその評価をする中でこれから進めていきたいと思っておりますけれども、進め方についていかがでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

佐藤座長 ありがとうございます。それでは、そういう進め方で進めていきたいと思っております。

事務局の方をお願いなんですけれども、香山先生を始めとして、今回の小グループのリーダーの方々と相談しながら報告書(案)を作成していただいて、これを基にして今日の議論を更に発展させていく、そして評価書をつくっていくというふうにしていきたいと思っておりますので、報告書(案)の作成をお願いしたいと思います。

一応、今日の議題はこれで終わりなんですけれども、何か事務局の方から追加ありますでしょうか。

増田課長補佐 次回の会合ですけれども、これについては今、座長から連絡がありましたとおり、事務局の方で報告書(案)を香山先生始め、委員の皆様方の指示を受けながらつくった後にやるということで、その辺の時間をいただいた上でということで、後日調整させていただきたいと思っております。

それと、今回の資料の最後に3枚紙を付けていると思うんですが、食品に関するリスク

コミュニケーション、重金属と食品の安全性ということで、3月30日に15時からキャピトル東急ホテルで開催することになっております。傍聴の方々もいらっしゃいますので、皆様方の出席をお願いしたいと思います。詳しくは、食品安全委員会のホームページを見ていただければと思います。

以上でございます。

佐藤座長 ありがとうございます。それでは、専門委員の先生方から、何か全般的な御意見でもありましたら伺いたいと思います。特にございませんか。

それでは、以上をもちまして、第12回「食品安全委員会汚染物質専門調査会」を閉会いたします。若干時間を過ぎてしまいましたけれども、御熱心な御討議ありがとうございました。

どうもありがとうございました。