

# 食品安全委員会汚染物質専門調査会

## 第 16 回 会 合 議 事 録

1 . 日 時 平成 19 年 1 月 23 日 ( 火 ) 14:00 ~ 17:08

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、安藤専門委員、井口専門委員、圓藤専門委員、津金専門委員、

遠山専門委員、広瀬専門委員、前川専門委員

( 参 考 人 )

池田参考人、下条参考人

( 食 品 安 全 委 員 会 委 員 )

見上委員長、小泉委員、長尾委員、本間委員

( 事 務 局 )

齋藤事務局長、日野事務局次長、國枝評価課長、中山評価調整官、増田課長補佐、

佐藤係長

5 . 配 布 資 料

資料 1 - 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 ( 案 )

資料 1 - 2 別添 1 ( 案 ) ヒトにおけるカドミウムの動態および代謝

資料 1 - 3 別添 2 ( 案 ) カドミウムによるヒトにおける有害性に関する知見

資料 1 - 4 別添 3 ( 案 ) 環境及び職業曝露等に関する臨床及び疫学研究の知見

資料 2 - 1 講演資料 日本各地のカドミウム摂取量とヒト健康影響の可能性

資料 2 - 2 講演資料 カドミウム中毒(腎)症における 2- ミクロプロブリンと腎機能障害

参考資料 1 Jarup et al. (1998) 関連論文一覧表

参考資料 2 略語一覧

## 6 . 議事内容

佐藤座長 それでは、時間がまいりましたので、ただいまから第 16 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ありがとうございました。

本日は、8 名の専門委員の出席でございます。大前専門委員、川村専門委員、香山専門委員、千葉専門委員が御都合により御欠席となっております。

食品安全委員会からは、見上委員長、小泉委員、長尾委員、本間委員に御出席いただいております。

本日の審議にかかる時間といたしましては、ただいまから 17 時までの 3 時間を予定しております。

本日は、前回に引き続きカドミウムの専門家にお話を伺うということで、財団法人京都工場保健会の池田先生、新潟大学医歯学総合病院の下条先生にお越しいただいております。お二人には、後ほどカドミウムに関する講演をしていただくことになっております。

それでは、議事に入りたいと思います。

お手元に議事次第が配付されておりますので御覧ください。本日の議題としては「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」ということになっております。

それでは、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、お手元に配付いたしました資料を御覧いただきたいと思っております。

まずは議事次第、座席表、委員名簿、これが 1 枚ずつになっております。

資料 1 - 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(案)」。

資料 1 - 2 「別添 1(案) ヒトにおけるカドミウムの動態および代謝」ということで、これが資料 1 - 1 の別添 1 ということでございます。

資料 1 - 3 「別添 2(案) カドミウムによるヒトにおける有害性に関する知見」ということで、これが資料 1 - 1 の別添 2 ということでございます。

資料 1 - 4 「別添 3(案) 環境及び職業曝露等に関する臨床及び疫学研究の知見」と

ということで、これが資料 1 - 1 の別添 3 ということでございます。

参考資料 1、2 というものが後ろにあると思います。

参考資料 1 につきましては「図 1 におけるデータ値 ( U - 2 M G ) 」。

参考資料 2 につきましては「略語一覧」ということになっております。

また前の方に戻りますが、次が資料 2 - 1 「講演資料 日本各地とカドミウム摂取量とヒト健康影響の可能性」ということで、今日、池田先生からお話をいただく資料でございます。

資料 2 - 2 「講演資料 カドミウム中毒 ( 腎 ) 症における 2 - ミクログロブリンと腎機能障害」ということで、これは本日、下条先生から御講演いただく資料でございます。

資料は以上でございます。不足等ございますでしょうか。

資料の確認は以上でございます。

佐藤座長 ありがとうございます。大丈夫ですね。

それでは、まず議事に入る前に、前回 12 月の会議の概要について、ちょっと思い起こしていただきたいと思います。事務局は説明をお願いいたします。

増田評価課長補佐 前回の会合でございますが、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の審議でございました。専門調査会以外の専門家の意見を伺うべきとの声を受けまして、金沢大学の城戸先生、金沢医科大学の中川先生に御講演をいただきまして、意見聴取を行いました。

更に汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループで審議して作成されました、清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価についての 9 物質、水道水により供給される水の水質基準の設定についての塩素酸についての評価書 ( 案 ) の報告が行われまして、一部表記修正の上、食品安全委員会へ報告されることとされました。

以上でございます。

佐藤座長 前回の議事概要について、よろしいでしょうか。

それでは、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」に入りたいと思います。

第 14 回会合において提示されたカドミウムの評価書 ( 案 ) について、専門委員の皆様方からいろいろ御指摘があったところです。その点について、事務局が修正したものを今日お示しいただけるということですので、事務局から説明をお願いいたします。

増田評価課長補佐 今回お示しするカドミウム評価書につきましては、第 14 回会合におきまして、専門委員の皆様から御指摘を受けて修正したものです。

そのほか、表現の統一、誤字の修正等、その辺もやっておるところでございます。

先生から御指摘があって修正した部分について、まず簡単に御説明させていただきます。資料 1 - 1 の 9 ページでございます。「5 . ヒトにおけるカドミウムの動態および代謝・別添 1」という項目がございますが、喫煙に伴う経気道吸収率に関する論文を探した上で、経気道暴露の吸収率に関する論文がない旨の一文を追加すべきとの御指摘が、安藤先生、井口先生からございました。

現時点では、該当するような論文が見つかっておりませんので、ここの 7 ~ 8 行目に書いてありますように、なお、経気道暴露の吸収率に関する有用な報告は、今のところないと書かさせていただいておりますが、先ほどこの会議が始まる前に、井口先生から論文についてのお話を伺いまして、それに関係する論文があるということですので、その辺のところを見ながら、またこの辺の文章については確認したいと思っております。

次に資料 1 - 1 の 12 ページでございます。これは 10 ページ「7 . これまでの国際機関での評価」という議題でありまして、その次の 11 ページの下の方で「Jarup et al.(1998)による腎機能障害についての評価」とあります。ここの 12 ページの図 1 に当たる部分でございますが、その中で図 1 の右側の四角で囲ったところの 7 行目「workers, Bernard et al(1990)」という論文なんですけれども、この論文を整理したのが、参考資料 1「図 1 におけるデータ値 (U - 2MG)」というのがございますが、第 14 回専門調査会の中では、この 7 行目の「労働者、Bernard et al(1990)」の論文が見つからなかったもので、ここを空白にしていたんですが、この論文が見つかりまして、この記載をしておるところでございます。

次に資料 1 - 2 の 4 ページでございます。ここに表 2 というのがございますが、臓器中のカドミウム濃度の報告について記載してございます。小泉委員、佐藤座長より御指摘のありました結果を性別ごとに分けて表示した上で、人体臓器のカドミウム蓄積について、男女差がある旨、加筆するということでもございました。

表 2 の中で、まず性別ごとにデータが得られておりました「Satarug et al.(2002)」と「Garcia et al.(2001)」の論文につきましては、性別ごとに論文がまとめられておりましたので、性別ごとに表示させておいております。

性別ごとに臓器中のカドミウム濃度を示している、その他の論文も一応探しまして追加させていただきました。

同じ資料 1 - 2 の 2 ページの 15 ~ 17 行目に「小泉(1975)によると、ヒトの肝及び腎におけるカドミウム濃度を測定したところ、20 歳以上の男女で、女性におけるカドミウム濃

度が男性のおよそ2倍の値を示した」というような文章を加筆させていただいております。

次に資料1-3にまいります。2ページの10~24行目でございます。腸管からの吸収の中で、鉄欠乏に関して、貧血、鉄欠乏の人は、カドミウムの腎障害が酷くなるという旨、加筆すべきとの指摘が圓藤先生からございました。

Jarup et al.の論文、Flanagan et al.の論文、池田先生の報告書、これを基にしまして、ここの赤字に書いてあるように加筆しております。

Jarup については、鉄欠乏集団では、17%の集団に腎機能障害が出現するということを主張している。

Flanagan et al. につきましては、血清フェリチンが20ng/mL以下である鉄欠乏の成人女性は、21ng/mL以上の正常者よりもカドミウムの吸収が多く、カドミウム毒性が発生する率が高いと報告しているという内容でございます。

池田ら、これは池田先生の報告書とともに、Tukahara et al.(2003)ということで、正式に論文になっていますので、後ほどこの記述も入れさせていただこうと思いますが、池田らによりますと、貧血群、欠乏群、いずれの群でも尿中のカドミウム 1-MG、2-MGは有意な上昇は示さなかった。一般の日本人、成人女性の多くに広く認められる潜在レベルの貧血及び鉄欠乏では、カドミウム吸収は有意の上昇には至らないと結論しているという形で書かせていただいております。

資料1-3の4ページの19行目ですが「腎臓中カドミウム濃度は年齢と密接に関連した変化を示す」の部分で、「加齢とともに」が、ただ単に年をとるという意味ではなく、食品等からカドミウムを摂取することによる暴露期間が延び、腎臓中のカドミウム濃度が増加するという意味であることがわかるように修正すべきという指摘が、遠山先生からございましたので、そのような一文を加えております。

次に資料1-3の9ページです。ここに発がん性の話が出ております。IARCの記述のところで、IARCの発がん性評価に関して、否定的な見解が出ているということでもありますので、その辺りを加筆すべきとの御指摘が安藤先生よりございました。

IARCの発がん性評価を9ページの45行目で述べておりまして、その後10ページの22~25行目に、Arisawa et al.が長崎県対馬のカドミウム汚染地域による全がんの標準化罹患比についての評価を行っておりまして、特に発がん性の増加は見られなかったという報告が出ておりますので、それをここに記載させていただいております。

IARCがグループIと評価した根拠として、複数の研究において一貫して、職業暴露による肺がんリスクが高まっているということが1つの根拠になったとされておりますの

で、その旨も記載しております。

次に資料1 - 3の11ページの13~14目で、石川県梯川流域におけます、尿中カドミウム排泄量を3群に分けた死亡のリスク比にかかる95%信頼区間が未記入であるということで、津金先生から御指摘がありまして、そのところの論文を読んで記載されておりましたので、記入させていただいております。

資料1 - 3の11ページの「2.7 神経・内分泌」のエストロゲン作用に関連しまして、否定的な実験結果ということで、香山先生の実験室で行った試験で、そういう結果が出ているということで、その辺の記述を記載するということでしたが、香山先生のところで現在、論文作成中だということで、この部分については今、ペンディングという形にさせていただいております。

そのほか、評価書(案)全体としまして、略語表を参考資料2として後ろに付けております。その略語表に基づきまして、文章中の語句の統一、それから文章表現の修正等を事務局で行っております。修正箇所がかなり多いということですので、この場では説明は省略させていただきますが、後ほど御確認をいただき、問題等がございましたら事務局まで連絡いただけるようお願いいたします。

この辺が、恐らく評価書の基になるかと思しますので、その辺の語句等につきましては、見ていただければ幸いかと思しますので、よろしくお願いいたします。

以上です。

佐藤座長 どうもありがとうございました。前々回の第14回の会議において御指摘いただいた点の修正について、今、御説明があったと思います。

修正版は今日御覧になっているので、ちょっと難しいかもしれませんが、何かお気づきの点があれば、あるいは御自分の御指摘いただいたところで、大体こういう修正でよろしいかどうか御確認いただければと思いますが、いかがでしょうか。

遠山先生、どうぞ

遠山専門委員 資料1 - 3の9ページの35行目です。近位尿細管再吸収障害によるナトリウムの濃度増加によるということなのですが、濃度も間違いだとは言いきれませんが、ここでは排泄量の方が的確だと思うので、そのようにした方がいいと思います。

あとは、表現の問題上難しい面はあるんですが、尿中のカドミウムの排泄量の表示のところで、グラムクレアチンで表示している場合に、確かに濃度と言えることは言えるんですが、いわゆるミリリットル当たりの濃度という意味ではなくて、排泄量ということのある意味で代替指標なので、そこはむしろどなたかいいお知恵があれば、もうちょっとわか

るようにしておいた方がいいのではないかと思います。

佐藤座長 ありがとうございます。

ただいまの資料1 - 3の9ページのナトリウムの濃度増加ではなくて排泄量の増加ではないかということで、多分それでいいんだろうと思います。

それから、グラムクレアチンが濃度かという話ですけれども、これは何か難しいような気もいたしますけれども、ただ確かに排泄量を補正したものであることはそうですね。一般に言う用液の濃度とは若干違うだろうと思いますけれども、その辺は全体を見てどう書くかを検討させていただきたいと思いますけれども、どなたか御意見がある方いらっしゃいますか。

それでは、今のグラムクレアチンというのは、ちょっと検討させていただきたいと思います。

ほかに何かお気づきの点がございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、これは今日お手元に配付いたしましたので、もしまた何かお気づきの点があれば、事務局までお申し入れいただければと思います。

これは、まだ議論を続けていきますので、これでフィックスということではありませんので、いろいろ御意見をいただきたいと思います。それでは、次へ進んでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

佐藤座長 それでは、事務局の方、今、御指摘のあった点とグラムクレアチンについての検討をお願いしたいと思います。

増田評価課長補佐 了解いたしました。

佐藤座長 それでは、次に進みたいと思います。会議の冒頭でお伝えいたしましたが、前回に引き続き専門委員以外の専門家の御意見を伺うということで、資料2 - 1「日本各地のカドミウム摂取量とヒト健康影響の可能性」、これは財団法人京都工場保健会の池田先生。資料2 - 2「カドミウム中毒(腎)症における 2 - ミクログロブリンと腎機能障害」、これは新潟大学の下条先生に御講演していただきたいと思います。

今回もお二人の専門家に御講演していただき、その内容を評価書作成のための参考にしていくことを目的としております。

それでは、まず池田先生から御講演をお願いしたいと願っています。池田先生を皆さん方御存じだと思いますけれども、簡潔に御紹介させていただきます。

池田正之先生は、1957年に京都大学医学部を卒業なされ、1963年に京都大学から医学博士を授与されました。

1974年には、東北大学医学部教授。1988年には、京都大学医学部教授となられ、現在は財団法人京都工場保健会の理事を務められております。

御専門は、産業中毒学、環境保健学で、特に有機溶剤、重金属の健康影響等の研究をされています。

それでは、池田先生、よろしく願いいたします。

池田参考人 御紹介にあずかりました、京都におります池田でございます。この中には、いろんな機会にお世話になった先生がたくさんいらっしゃいまして、改めて御礼を申し上げたいと思います。

今日ちょうどいしました時間が全部で50分で、その中で京都では先輩に当たります、原田章先生の産業保健所のデータをまとめて御紹介するということでした。

時間の流れからいきますと、先に原田先生のお仕事を御紹介させていただきます。

( P P )

実は原田先生は、京都での大先輩のお一人でいらっしゃいまして、先ほど小泉先生から小泉先生の先生の喜田村先生、この方は私にとりましては非常に怖い大先生ですが、原田先生はその先生のお弟子さんのお一人として、カドミウムのお仕事をなすっていたということを改めてお伺いいたしました。

( P P )

原田先生が多くのお仕事をなされまして、特に環境保健レポートに18報お書きになっていました。そのコピーを小泉先生から頂戴いたしました。実は原田先生がこういうお仕事を次々出されました、ちょうどそのころ私は東北大学にありまして、あまり直接にはお伺いしたことはございませんでした。このたび改めて読ませていただいて、池田自身がこれは面白いと思ったことを中心にまとめさせていただきました。原田先生は、御自分ではこういう機会にはお話しになれない状況にいらっしゃいますけれども、御自分でお話になるとしたら、典型的な大阪言葉を話されるものですから、ちゃうちやう、ぼくそんなこと言わへんよと言われるかも知れないと思いますが、お許してください。

( P P )

原田先生のお仕事は、産業保健領域のお仕事ですので、基本的な資料としまして、日本産業衛生学会、アメリカのACGIH、ドイツのDFGの許容濃度あるいは生体飼料中の濃度、生物学的許容値の数字をごく簡単に御紹介したいと思います。

( P P )

まず日本産業衛生学会です。我々の属している学会ですが、これは許容濃度として50 $\mu$



$\text{g}/\text{m}^3$ という濃度を提起しています。これに対して A C G I H は、10 という値を提起しております。この2つ、数字で言えば5倍違うかに見えますが、本質上はあまり変わらないと思います。

これに対して、例えば血中濃度は幾らまでが許されるか。あるいは尿中濃度はというレベルになりますと、A C G I H の場合には血中濃度は5という数字を提起しております。

D F G の場合には I A R C と同じく、カドミウムはヒトに対する発がん物質であるという判定をしております。そうすると、そういう判定を受けた物質に対しては、許容濃度を決めないというポリシーを持っておりますので、許容濃度は定めずに生体試料中の濃度を15以下に抑えるという提案をしております。ですから、50あるいは10辺りが試料中濃度の上限で、尿中濃度、あるいは血中濃度としては、5あるいは15辺りということ、基本的な数字として御紹介いたします。

それで、原田先生の資料を拝見しますと。

( P P )

これは、現場での調査例で、原田先生御自身は数値を算術平均、あるいは算術標準偏差で示しておいででした。ですが、こういうものの濃度は、正規分布しないで対数正規する場が多いものですから、moment method を使いまして、それらの値から幾何平均、あるいは幾何標準偏差を推定いたしました。ですから、下の方の2行は池田が勝手に計算した値ということになります。

それで御覧いただきますと、まずカドミウムの気中濃度が  $5 - 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  のは電池の組み立てのところだと、2-ミクログロブリンの幾何平均値は  $100 \mu\text{g}/\text{L}$  前後になります。更に高い電板製造の  $10 - 50 \mu\text{g}/\text{m}^3$  のところでも、やはり  $100 \mu\text{g}/\text{L}$  ちょっとぐらいにしかありません。気中濃度が相対的に高い場所で働いている場合でも、2-ミクログロブリンはそれほど上がらないというのが、この仕事の面白い部分ではないかと思います。

先ほどの許容濃度云々ということで御紹介しました値と、ほぼ一致した所見だと思います。

併行して、特にカドミウム暴露を受けてない人たちの尿中濃度を、随分たくさん計測されておりますが、これもその資料に基づいて幾何平均値を計算しますと、84 ぐらいの値になりまして、明らかな上昇はないと考えていいと思います。

( P P )

これは小さな表で恐縮です。これは2つの職場で数年間フォローアップをされたデータです。簡単に申しますと、気中濃度が個人サンプラーで  $4 - 33 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、作業環境は当時の労

働省の方式に従いまして、基盤目方式で幾何平均値を取った値です。それで  $6 - 14\mu\text{g}/\text{m}^3$  ぐらいのところで働いていても、血中カドミウム濃度は特に上がらないし、尿中の 2-ミクログロブリンも特に上がらないという結果を上表でお示しです。

下の半分は、更に濃度の低いところでして、改善前で  $3\mu\text{g}/\text{m}^3$  ぐらい、作業環境を改善した後では  $1 - 3\mu\text{g}/\text{m}^3$  ぐらいになった、そういう職場です。

しかし、作業環境を改善する前、後に限らず、血中カドミウム濃度は特に上がらないし、尿中 2-ミクログロブリンも明らかな変化はしない。したがって、この辺で大きな生体影響はなさそうだというのが、この所見が示していることだと思います。

( P P )

この図の所見は非常に面白いと思いました。尿中の 2-ミクログロブリンの値で 3,600、単位が書いてありませんが、 $\mu\text{g}/\text{g}$  クレアチンあるいは  $\mu\text{g}/\text{L}$ 、どちらにしてもあまり変わりません。男子の場合だとクレアチニン濃度は  $1\text{ g}/\text{L}$  ちょっとぐらいですから、どちらを取っても同じ位の値になると思いますが、三千数百のレベルにあった人がいました。(7人の平均値)。1975年の1月時点では、生産がフルに行われておりまして、これを仮に1と考えますと、その半年後、この間、少し生産に関しては不況の時期がありまして、生産量が4分の1ぐらいに下がった。その時期にもう一遍はかってみますと、三千幾らあった平均値が500ぐらいにまで落ちています。しかし、血中カドミウム濃度、あるいは尿中のカドミウム濃度は、それほど変わりませんでした。約一年後に作業環境を改善して、しかし、生産規模としてはフルにまで戻ったということです。そのときより更に少し後で、尿中カドミウムが少し変化しました。ですから、2-ミクログロブリンの反応の方がはるかに早くて、尿中カドミウムの濃度はゆっくりというのが、この所見ではないかと思います。

この所見で面白いと思うのは、2-ミクログロブリンの閾値をめぐって、しばしば環境保健領域では1,000 2-ミクログロブリンあるいは人によっては400 という値が出てきますけれども、この例では三千幾らまで上がっていても、生産の程度が4分の1になり、恐らく暴露量も小さくなると、ほぼ正常の範囲まで戻ってきたという点です。

( P P )

同じような症例がさらに幾つか紹介されています。これは#2の労働者と#8の労働者、両方とも男の人です。ある時期に#2の人ですと17,300ですが、その後の作業環境改善に伴って数百まで落ちてます。

もう一人の人は、15,078 ありました。この人は、6,000 あるいは3,000 のレベルまでしか戻っていませんでした。

興味がありますのは、どうして 17,000 あるいは 15,000 という高い値が観察されたのか。そのときの暴露状況がどうだったのかという点が、その部分に関しては詳細な記載はありませんでした。

( P P )

これも小さな図で恐縮です。元の図とは少し横軸の尺度を変えまして、縦方向に時間が一致するようにしております。この図では、ざっと 3,000 ぐらいの 2-マイクログロブリンが観察されたけれども、それに先立っての尿中のカドミウム濃度は高くありませんでした。その後フォローアップの時期には随分下がりました。やがて、ここでもう一遍ぐっと上がっていますが、この部分は無視するとしますと、尿中カドミウム濃度がそれほど高くないにもかかわらず、2-マイクログロブリンが高かった人がいるということで、その原因は何か。原田先生自身もいろいろ考察されておりますが、これというところまではおっしゃっていません。

( P P )

次の例は更に convincing です。17,000 ぐらい 2-マイクログロブリンのあった人は、それに先立って尿中のカドミウム濃度は、単位が  $\mu\text{g/g}$  クレアチンですが、随分高い値になっていました。血中カドミウム濃度もそれなりに、かなり高い値になりました。この場合ですと、これに先立つ高濃度のカドミウム暴露が、2-マイクログロブリンの高値をもたらしたというふうに考えることもできるかと思えます。

( P P )

これをまとめて考えますと、1つは前半の部分でして、許容濃度以下で、これは A C G I H の値を取るか、あるいは我が国の値を取るか、いろんな選択があるかもしれませんが、提案されているような濃度以下の暴露ですと、2-マイクログロブリンの明らかな上昇は観察されなかったというのが1つの結論です。

もう一つは、2-マイクログロブリンが数千まで、あるいは万のレベルまで上がっていても、暴露が小さくなると 1,000  $\mu\text{g/L}$  以下まで低下した点です。そうすると、かなり reversible な反応と考えるべきだと思います。

以上が原田先生の 18 の報告から、ごくハイライトだけをとりまとめさせていただいた結果でございます。

佐藤先生、ここでもし御質問があれば承りたいと思いますが。

佐藤座長 それでは、原田先生のデータを御紹介いただきましたので、もしここで御質問があればということですが、遠山先生、どうぞ。

遠山専門委員 非常に先駆的なお仕事だと思っておりますが、今の2番目の注目される点に関係することで、生産量が4分の1になったときに、尿中の $\alpha$ -ミクログロブリンの排泄量が3,600から600弱ぐらまで減ったということですが、Nの数、対象者の数はどのくらいなのでしょう。

池田参考人 ここはNが7でした。

遠山専門委員 7人とも下がったんですか。

池田参考人 ここでは平均値を示してあります。かつその平均値は、前後の文章から考えますと、恐らく算術平均値だと思います。つまり7人の人の算術平均値をプロットされたのがこの図だと思います。

ほかの例は、個々の症例です。例えば#2の労働者、#8の労働者です。

遠山専門委員 池田先生も勿論御存じだと思っておりますが、斉藤先生始めほかの研究者の方々が、例えば1,000  $\mu\text{g/g}$  クレアチン以上の対象者の場合には、例えば対馬の厳原町の事例ですが、客土をしてカドミウムの暴露がなくなって、その後何年かした後に調べたときに、たしか1,000  $\mu\text{g/g}$  クレアチンよりも超えている場合には、その状態が減少することはなかったというような別の報告もありますので、その辺りはどのように考えたらいいかと思います。

池田参考人 1つの可能性は、一方はdietary exposure、他方はinhalation exposureですから、暴露のルートが違うためということもあるでしょうし、もう一つは暴露を受けている期間が違うのかもしれない。そうしますと、こういう高値をもたらした暴露が一体どういう条件だったのか、非常に知りたい。

例えば生産がフルに行われているときに高い値になっているわけですが、この期間はどれくらいあったか。不況になると4分の1まで落ちる、非常に変動の強い生産ですから、これに先立って、ひょっとしたらほんの数か月高い時期があって、ポンと上がったのかもしれないと思います。

そこから先は推定になりますけれども、多分原田先生が産業医として仕事をなさるようになったのは、この辺からではないかと思います。ですから、その高値に先立つ暴露条件については、ほとんど記載されていません。

佐藤座長 ほかにどなたか御質問ございますでしょうか。

圓藤先生、どうぞ。

圓藤専門委員 あと年齢はわかりますか。

池田参考人 40歳前後の方がほとんどです。

圓藤専門委員 男性ですね。

池田参考人 ほとんど男性です。一部女性の職場もあったようです。

圓藤専門委員 カドミウムで女性があったんですか。

池田参考人 はい。うんと低濃度ですけども。

圓藤専門委員 ありがとうございます。

池田参考人 具体的に何をつくっているかという、極板製造とかいう表現です。

佐藤座長 私も1点伺いたいんですが、暴露が下がった時期と2-ミクログロブリンが下がる時期、それから尿中カドミウムが下がる時期というのは、この7人の平均値だと2-ミクログロブリンがずっと下がった後に、尿中カドミウムがゆっくり下がってくるということですけども、この個々の例を見るとそうでもないように見えるんですけども、そう見てよろしいんですか。

池田参考人 この後にお示ししました、2番とか8番の労働者がどういう関係にあるのかはわかりません。

佐藤座長 何かフェーズが違うような気がしたんですけどもね。

池田参考人 ずれているかもしれないですね。

佐藤座長 わかりました。

あといかがでしょうか。この原田先生のお話をしていただきたいと、私、無理やりお願いして、どうも本当に済みませんでした。けれども、非常に興味深いデータを示していただけだと思います。

それでは、続いて池田先生御自身のお仕事の話をお伺いしたいと思います。

池田参考人 原田先生の話は、最初にお断わりしましたように、とんでもない誤った読み取り方をしているかもしれませんが、その点はお許してください。

( P P )

それでは、自分自身の話に戻させていただきます。ここで話すようにと承りました折に、何を話すかと考えまして、これはほかの人たちの仕事も引用したレビューをするべきものか。それとも、自分たちの研究グループの話に限定して話すべきなのか、ちょっと迷いました。

結果的には後者を取りました。自分たちの研究グループの仕事にほとんど限って御紹介したいと思います。お許してください。

( P P )

お話ししたいと思いますのは、1つは自然環境から人体へ、確かにカドミウムが摂取さ

れていくというメカニズム、あるいはその流れで最近感激したことがありましたので、御紹介したいと思います。

我が国でのカドミウムの摂取量は、どれくらいだったのか。あるいはどういうふうに変化しているかを、知る限り御紹介したいと思います。

御存じのように、我が国のカドミウム摂取の主なソースは米だということになっていますが、だとすると、同じようにお米を食べる東南アジアや東アジアの国に比べて、多いのか少ないのかを明らかにしてみたいと思います。

そうだとしますと、米の中のカドミウム濃度は、他の国に比べて国産のお米はどうなのかというのを4番目に御紹介したいと思います。

5番目には、今、御質問もありましたように、腎障害を起こすようなレベル、具体的には2-ミクログロブリンなり1-ミクログロブリンなりが上がってくるような尿中のカドミウム濃度は幾らなのか。私なりに検討してみた結果を御紹介したいと思います。

6番目には、当時は厚生省という名前だったと思いますが、その御依頼で、かなり大きな全国調査をする機会がございましたので、その所見を御紹介したいと思います。

7番目には、これらの仕事を通じて、ちょっと気を付けた方がいいんじゃないかと思う部分が出てまいりましたので、それを御紹介したいと思います。

最後は要約でございます。

( P P )

お話ししますデータベースは、3つばかりございます。

1つは、国内各地でのカドミウム摂取量調査を行いました。これは陰膳方式で行った調査です。つまり丸一日の食べ物をそのまま頂いて、それをホモジェナイズし湿式灰化して、フレイムレスの原子吸光で計測する。そういう作業を国内数十か所で行いました。

1回目が、東北大学におりましたところで、74年から88年にかけてです。京都に移りましてから、京都女子大の新保先生に新保ゼミの学生さんを動員して、いろんなことを手伝って頂きました。それに元気づけられて、もう一遍国内調査を行いました。第2回の調査です。

そのころに、東南アジアあるいは東アジアで、隣国ではどれぐらいの暴露があるのかというのが気になりまして、機会を得て幾つかの調査を行いました。

最後に先ほどちょっと申し上げましたように、京都工場保健会に移りましてから、国内での大規模な調査をやってみないかというお話をいただきました。これは非常にいい機会です。同時に大学にいてはちょっと考えられない規模の調査が出来るといことがわかりま

したので、その調査を行いました。

この3つが主なデータベースです。

( P P )

左図の Watanabe et al.と書いていますが、第1回の国内調査地点です。北海道から沖縄まで全国の調査例です。

第1回の折には、あまり見当が付きませんで、とにかく食べ物の調査をさせてくれるところはどこでもいい、男でも女でもいいというふうに始めていきました。

その後わかってきましたのは、男の人の食べ物は外で食べる機会が多いこと。喫煙の影響をなかなか除けないことがわかりました。女性の方が、検体もいただきやすい。これは御自分で調理されるものですから、1日の食べ物の提供がそれほど困難でなく協力しやすいのだと思います。

第2回目も北海道から沖縄までまいりました。この折には、京都女子大の学生さんに非常に好評で、新保ゼミに入ると沖縄が見られるんだということで、随分たくさん参加を得ました。それから、北海道に行ってキタキツネを見て感激した学生さんもありました。

( P P )

その後、いろんな研究費がたまたま手に入りまして、東南アジアあるいは中国、韓国の調査を行った地点です。ちょうどこのころ、京都に韓国、続いて中国から留学生の大学院生が来まして、彼らの学位論文に絶好のデータだと考え、同時に通訳をかねて案内してくれることになり調査をして回りました。全部で10か所ばかりあります。この結果は、後ほど御紹介いたします。

( P P )

最後にこの調査が厚生省の御指示で行った調査です。京都工場保健会はここにありますが、同じような組織が全国にあるものですから、人脈をたどって調査に協力してほしいというお願いして、OKをもらったところがこの10か所です。幸い札幌の方も那覇の方もOKとおっしゃってくださいましたので、地図上は豊かな広がりということになります。

( P P )

先ず、比較的最近に感激したことの一つを御紹介したいと思います。といいますのは、2004年に今井先生という方が、日本国内の河川の底質、これはカドミウムだけではなくて、三十何種類の元素をずっと分析し続けられて、そのデータを公表されました。

河川の本数が三千幾らです。我々が調査しました10か所に富山を加えて11道府県の人たちの尿の所見がありますので、これとの相関を解析してみたいと考えました。この3,00

0 の河川の中から 11 道府県の対象になる河川、1,300 ほどを選び、県ごとの幾何平均値を出します。

新保先生からゼミの女子学生さんに、今度冬休みに帰ったら、自分の家の米びつからお米を 2 つか 3 つ掴みほどもらって来てほしい。できたら、近所、あるいは親類からももらって来てほしいという指示を出してもらいました。非常に協力的にやってくださりまして、千幾らの検体を集めることができました。これはこのゼミの学生さんの卒論の一部にもなりました。

この中から 11 道府県選びました。ざっと 400 検体 ほどです。

渡辺先生を中心に 2 回にわたって行った全国調査の中で、11 道府県の陰膳検体が 600 弱ありました。11 道府県での尿中のカドミウムを測定した例のうちで、年齢による影響がかなり強いということがわかっておりましたので、40 歳代、50 歳代だけの検体を集めると、それぞれ 3,500 ~ 4,000 近くの値になります。これらの間の相関を見てきたわけです。

( P P )

そうしますと、河川中の底質のカドミウムと、例えば精白米とは、緩いですが対応します。それから、食べ物の中のカドミウムも関連します。

尿中のカドミウム濃度を見ますと、40 歳代の場合には、5 % 以下の確率で関連しますし、50 歳代の場合には、もう少し弱い力ですけれども、やはり相関をしました。つまり人間の摂っているカドミウムは、自然の動きと対応して、その負荷も動いているのだと思いました。

もし河川ではなくて、田んぼの土の中のカドミウム濃度がわかれば、もっと詳しい解析ができると思うのですが、その分のデータは残念なことにありません。

( P P )

勿論、食事中のカドミウム濃度と血中のカドミウム濃度、尿中のカドミウム濃度は、それぞれ個人のレベルでも、あるいは調査地域、30 地域のレベルでも、この場合には 9 地区に分けていますが、そのレベルでも有意な相関を認めることができました。

個人、地区、地域になるにつれて、だんだん N は減ってきますから、r の値は大きくなって推計学的な力は小さくなります。

( P P )

カドミウムと併行して鉛を分析してみましたので、カドミウム暴露の特性を鉛との対比で明らかにしたいと思いました。気中濃度は、ここに日本用に使いましたのは、かつて、そのころはまだ環境庁という名前でしたけれども、環境庁が公表しておられた気中濃度で



す。マレーシアの例に引きましたのは、クアラルンプールにある大きな大学(UKM)の研究者がはかられた値です。その気中濃度と食物陰膳調査で得た摂取量から、経気道的に入ってくるものと経口的に入ってくるものとは、どんな関係にあるのかというのを考えてみました。

ここでは腸管吸収は5~10%ぐらいで、数字としては7.5 を使いました。肺からの吸収率は、先ほどもお話がありましたように、ほとんどデータがございませんで、推測のレベルになりますが、鉛では一般に50%を使うことが多いものですから、カドミウムも同じと考えて計算しますと、鉛の場合には、調査当時のクアラルンプールのように大気汚染の強い、鉛汚染の強いところでも、あるいは我が国のように鉛抜きに成功したところでも、大体50%ぐらいが食べ物から入ってくるということですので、呼吸器のロールと食べ物のロールとは、ほぼトントンぐらいです。

しかし、カドミウムの場合には、もう圧倒的に食事由来です。食事さえ抑えれば、経気道負荷はほとんど配慮しなくていいというのが比較での結論です。

( P P )

次の話に移りますが、我々の食生活の中で、かつてどれぐらいのカドミウム負荷があったか、その後どのように変わったかを見ました。これは文献検索が大部分です。ここに Watanabe et al と書いてありますのは、自分たちのグループで調査した値です。J 流域 600  $\mu\text{g}/\text{day}$  ぐらいだっただろうというのが、環境庁あるいは喜田村正次先生の推定値です。他の地域についても、同じ方法で推定されていますが、300 ~ 400 の間ということになります。ただ、この J 地域の場合には、青島先生の推定ですと、この推定値はなお小さく、多分 1,000 を超していたのではないかと。最大の理由は、灌漑用の水が非常にきれいな水で、特に夏の作業のきつい時には直接手で水をすくって飲んで水分を補っていたとおっしゃっていましたので、この数値は最小の推定値と考えるべきかもしれません。

この後ずっと汚染地域の経過を見ていきますと、だんだん下がっていています。特に面白いと思いましたが、SS 流域です。これは先ほど御紹介のありました、対馬で斉藤寛先生が調査なさったものです。以前は四百幾らだった、それがいろんな対策で百六十幾らまで下がった、それがあある時期土壌の入れ替えをやって六十幾つまで一遍に下がったという報告をされています。あるいはこの場合ですと、50 ぐらいになっています。

汚染地域でない対照地域でどれぐらいというのが関心事の1つですが、かつて推定値として高いところで100 近く、低い推定値で50 ぐらいでした。ここに再計算と書いていますのは、いずれの値も、原著では算術平均と標準偏差で出ていましたが、対数正規分布す

るものを算術平均で表すのはちょっとまずいので、いずれも幾何平均に再計算したものです。

それでずっと時間軸を追っていきますと、1990年ごろですと、30ぐらいになろうかと思えます。

( P P )

今のを時間軸を横にとって、縦に食事検体中のカドミウム量を取ります。だんだん下がってきている。しかし、その中のお米の占める割合を見ますと、少しは下がってはいますが、40%ぐらいということになろうかと思えます。ですから、お米の占めている位置というのは、そう大きくは変わってないということになります。

( P P )

トータルダイエツトスタディで、食べ物由来の汚染物質の負荷量をずっと調べられている値を頂戴して計算してみました。ここで御覧いただきたいのは、食べ物由来のカドミウム摂取量にしる、米飯由来のカドミウム摂取量にしる係数はマイナスで少しずつ下がっているということだと思えます。

その中で、米の占める割合を見ますと、係数はマイナスではありますが相関係数は小さくて、かつ有意ではありません。だから、米の占める割合に関しては、そんなにドラマティックには下がっていないということだと思えます。

( P P )

もう一つ、これで御覧いただきたいのは、2回の調査つまり1980年前後と1995年前後の比較です。かつて食べ物中のカドミウムの高かったところは、15年経ってもやはり高い。有意な相関をしている。つまりこれはその地域の食習慣に密につながっていて、そう簡単に変わるものではないということだと思えます。

( P P )

他の国に比べてというのを見てもみます。先ほど10か所ほど、東南アジア、東アジアの調査をしたということを申し上げましたが、その結果の要約です。日本以外の地域では、都市の住民について行いましたので、我々が持っていたデータベースの中で都市だけを選びました。たまたま東京と京都があり、成人女性、40歳前後の方の1日当たりのカドミウム摂取量として32という値が出ました。それに比べますと、東南アジアは7~14ぐらい。中国の場合には、5~10ぐらいです。1か所、南寧、ベトナムとの国境の近くでカドミウム鉱山があったところだそうですが、ここは21ぐらいです。その後、中国でカドミウムの汚染地域がだんだん見つかっているというのは、御存じのとおりです。この南寧を除きま

すと、確かに我が国よりも低いです。韓国の場合に 21 ぐらい。東南アジアの中で台南が入っています。こういう調査をしました 1 つの伏線は、ひょっとしたら、この解析を通じて、例えば火山由来のカドミウムと農薬由来のカドミウムとを弁別ができるのではないか。東南アジアはそれほど農薬を使わない。あるいは地域によっては、火山はあるけれども、農薬は使わなかったところ。あるいは我が国と同じように、火山もあるし農薬も使ったところもあります。その弁別ができるのではないかと思いましたが、残念ながらその願望はかなえることができませんでした。( P P )

今度は国内の 2 回の調査を通じて、国内の負荷量はほぼ均質なのかどうかというのを見てみたいと思いました。それで解析してみますと、北陸の負荷量が 50 ぐらいでかなり高い。全国平均が 26 ぐらいだと思います。ほぼダブルに近い負荷量があることがわかりました。

念のために、例えば血中濃度が高いか、尿中濃度が高いかというのを見てみますと、負荷量が高いこととほぼ対応して、血中濃度、尿中濃度とも高いようです。ですから、北陸地域が他の地域に比べて、カドミウム負荷としては大きい状況にあるという判断は、間違っていないと思います。

( P P )

米の占める割合が大きいということを申し上げました。そうすると、精白米の中のカドミウム濃度は、東南アジアあるいはアメリカに比べて、我が国の精白米のカドミウム量が高いかどうかということを見てみました。

このデータによりますと、86 年時点では台湾の随分高い値が見つかって、えっと思ったことがあります。96 年時点でもう一遍やってみますと、高いですけども、かつてほど高くなりませんでした。

それに比べて、我が国の値はほとんど変わりません。米の中のカドミウム濃度は変わらないのに、負荷量はだんだん下がっているというのは、恐らく国民栄養調査でも明らかに出てきますようにお米の摂取量が小さくなってきていることと対応しているのではないかと思います。

ただ、86 年の時点では、そういうことはあまり意識しないで、たまたま手に入った米を集めていますから N の値が小さいです。こちら側の場合には、先ほど申し上げましたように、京都女子大の学生さんたちに集めてもらったものですが、かなりの数が集まりました。

( P P )

お米由来のものと、それに次ぐ主食に近い小麦粉の中のカドミウム濃度、国民栄養調査から摂取量を見まして、かけ算をしてどれぐらいになるかというのを見てみました。地

域別に見ますと、北陸地域ではお米の摂取量自体が大きいし、含有濃度も高いので、かけ算すると摂取量は大きくなる。小麦側はほとんど大きな役割を占めていないということだと思います。

( P P )

米由来のカドミウム摂取量が上がってきますと、尿中のカドミウム濃度の対数値も上がってくるようです。ただ、この場合、この1点が大きな力を持っているので、この値をとってしまいますと、Rはこれほど小さくなってしまいます。

それに比べて小麦の回帰直線は、ほとんど水平になってしまいました。あまり影響しないというのは、先ほどと一致した所見だと思います。

( P P )

以上が負荷の話ですが、ここからは健康影響に話を移させていただきます。

先ほども資料の中にございましたが、いろんな論文で報告されている尿中カドミウム濃度と 2-ミクログロブリンの値を対応させて、評価の対象にしてみたいと思いました。

しばしば論文の中では、尿中のカドミウム濃度も 2-ミクログロブリンもクレアチニン補正をした値で出てまいりますので、その単位の値を使うことにいたします。

カットオフ値を幾らにするか、先ほど遠山先生からの御指摘がありました斉藤寛先生のお仕事ですと、1,000 ぐらいよりも高かった人は、経年的にも上昇する。1,000 以下だった人は、ばらつきは多いけれども、悪化傾向はあきらかでないことをお示しになっていて、1,000 という値を拝借しました。

400 は、能川先生が特定のカドミウム暴露を受けていない人たちの 2-ミクログロブリンの上限値として示された値の数字を丸めて出した値です。

( P P )

女の方のデータの方が多いので、まず左側を御覧いただこうと思います。尿中のカドミウム濃度を横にとって、縦軸に 2-ミクログロブリンをとります。いずれもクレアチニン補正值です。このスポットのような格好になります。三角印がイタイイタイ病、あるいはその疑いがある患者さんたちのものです。比較的きれいな相関且つ有意な相関になりました。図から言えば、X軸上とぶつかるところに見えますが、実際には非汚染者の回帰直線をとって、それとの交点を見ています。その交点はほぼ 11 前後になる。

同じことを男の人についてやりましても、11 位になります。

こちらの方が線が分かれているので、比較的御覧いただきやすいと思います。2つの cut-off 値を使って 1,000 をとった場合と 400 をとった場合と、2様に計算してみましたが結

果はほとんど変わりませんでした。

( P P )

そのことを示したのがこの表でして、2つの cut-off 値を使って、非汚染者の回帰直線と汚染地域の人たちの回帰直線との交点を見ます。その交点でのカドミウム濃度を見ますと、女性の場合 11~12 ぐらい、男の人の場合 10~11 ぐらいです。ほぼ同じような値、あるいはそれをちょっと上回ったぐらいが交点かと思います。

( P P )

今、御紹介しました場合には、データベースを国際誌に投稿された論文だけに絞りました。その方が実はデータ検索が比較的而易しかったので、まずそれからやってみようと思いました。

その次に必ずしも国際誌でなくてもいい。環境保健レポートを含めているんな雑誌に掲載された調査例を同じ手法で集めていきました。数としては、汚染地域で 40 ぐらい、非汚染地域で 23 ぐらいでした。ただし、汚染地域と非汚染地域を両方とも 1 つの論文に書いてある場合がありますので、50 報ぐらいあるということになります。

その中に、患者あるいはその疑いのある症例を報告されているケースが 10 例です。この場合、疑いのある症例というのは、その報告者がイタイタイ病であろうと懸念して報告されている場合です。

( P P )

同じような作図を行なってみますと、かなり複雑な図になってしまいます。これは汚染地域と報告者が書いている地域でのスポットです。スポット 1 つずつが 1 例です。こちらは非汚染地域です。非汚染地域の場合には、縦軸を 10 倍に拡張してありますので、縦軸は直に比較することはできません。

横軸を御覧いただきますと、非汚染地域でも尿中カドミウムが 10 近い人がいるし、汚染地域と書いてあっても、低い値もいます。2 つを峻別することはできない。両者を合わせてしましまして作図すると、こんな図になり、この図から、回帰直線を書くのは非常に難しい。つまり、この部分にずっとこういう値がありますので、回帰直線を引くと  $r$  の値が小さくなってしましまして、有意でなくなってしまう。ほとんどエイヤッということになりますが、多分 5 ぐらいではないかということになります。5 ぐらいを越すと、2-ミクログロブリンが上がり始める。尿中にカドミウム濃度は 5 ぐらいを越すと、2-ミクログロブリンが 1,000 を上回る値になると考えました。患者さんあるいはその疑いのある症例に限定して、スポッティングをしましても、ほぼ同じような値になります。ただし、

この場合には、最高の値が 20 万  $\mu\text{g/gCr}$  です。ですから、 $\mu$  で表すのがおかしいくらいです。 $\text{g/gCr}$  単位でも 0.2 ということになります。

( P P )

全く同じ作業をほかの尿細管機能マーカーでできないかと思いました。御存じのように、論文には 2-ミクログロブリンのほかに 1-ミクログロブリンあるいは NAG が登場いたしますけれども、NAG の疫学報告はほとんどございませんでした。1-ミクログロブリンについては幾らかありますが、先ほどの 2-ミクログロブリンに比べますと、はるかに例数は少なく、男女合わせても、十数報ぐらいしか出ていません。ですが、5 あるいは 10 という閾値は 2-ミクログロブリンの結果と矛盾した所見でないと思いました。

( P P )

このスライドから後に御紹介するのは、10 か所で大きな調査をさせていただくことができましたというのを申し上げた、その結果です。1 か所当たり 1,000 例ぐらいの対象者を得て、保健会の中にはカドミウム分析の「オニ」みたいな男が一人おりまして、彼に一万何千検体を本人一人でやってもらいました。精度ではラウンドロービンにかけても、初弾命中するぐらいのまい分析者です。

その分析でやっていきますと、北陸はやはりちょっと高目です。3.2 です。全体の平均が 1.3 のとき、3.2 ぐらいあります。ダブルサイズぐらいの大きさになります。1-ミクログロブリンが全体で 2.5 のとき 3.0、あるいは 2-ミクログロブリンが 115 のとき 129 です。これを上がっていると読むかどうかというのは、かなり難しい問題です。推計学的には、有意ではありません。

( P P )

Cut-off 値を使いまして、例えば 2-ミクログロブリンの Cut-off 値を 1,000 としてこれを上回る事例の頻度を比較しようと試みました。この場合には、全年齢でやりますと、こういう結果です。2-ミクログロブリンが少し上がっている感じに見えます。1-ミクログロブリンも少し上がっていくかに見えます。しかし、40 歳代と年齢を限定して、つまり、年齢の影響を除いて計算しますと、全年齢で認められそうだった所見は消えてしまいます。あまり強い所見だとは言えないと思いました。

( P P )

これは重回帰を行った結果です。従属変数としては、1-ミクログロブリンあるいは 2-ミクログロブリンを、独立変数としては、年齢のほかにカルシウム、カドミウム、マグネシウム、亜鉛、4 つの元素の対数値をとって計算してみますと、非常に面白いことが出て

まいりました。全年齢であると、1-ミクログロブリン、2-ミクログロブリンを決定する一番強い要因は、1-ミクログロブリンに関しては、年齢です。2-ミクログロブリンに関しては、カルシウムが出てまいりました。年齢別に同じ計算をしてみますと、1-ミクログロブリンに関してはカドミウムが出てきますが、2-ミクログロブリンに関しては、カルシウムがやはり1位を占めます。カドミウムは3位にとどまります。亜鉛などがそれよりも優位な要因として出てきます。

ただ、 $R^2$ 値を見ますと、小さいときには0.05ぐらいしかありません。つまり、全変動の5%ぐらいしか説明はできていない。大きく説明できる場合でも、12%しか説明できていないということですから、全体としては、それほど意味のある重回帰ではなかったと思います。しかし、カルシウムなどが前に出てくるといのは、面白いと思います。後でこのことについては、もうちょっと深入りした議論をさせていただきたいと思います。

( P P )

その後、山上先生という方との共同研究で、富山で同じ調査をすることができました。先ほど御紹介しました当時の厚生省からの御依頼でということでしたので、10か所ですが、その場合には、全国をまず押さえてくださいということだったので、北陸地方としては新潟県で調査をさせていただきました。その後、富山は大丈夫かというのがずっと念頭にありまして、ほかの研究費で若干規模は小さくなりますが、富山の調査を行うことができました。

年齢の影響があるということがわかっていましたので、年齢を対応させた非喫煙の人だけを選びまして、418例の対を得ることができました。その対の間の検討を行ってみますと、北陸地方と富山県の値を比べますと、有意ではあるものの、差は非常に小さいことがわかりました。

この場合には、富山の方が少し高目に出ます。しかし、被験者の全年齢で行いますと、実は逆転してしまいます。つまり、年齢の影響で消えてしまうぐらいの差だということがわかりました。つまり、富山と新潟とは、ほぼ同じレベルにあると考えています。

( P P )

では、10か所の中で一番低いところと、一番高いところの間で差があるかというのを比べてみますと、その結果がこれです。カドミウムの濃度からいきますと、一番低い地域で0.6、一番高いところで2.4(いずれも幾何平均)です。ざっと3倍高い値です。3倍高いということが、1-ミクログロブリンあるいは2-ミクログロブリンに影響を与えているか。確かに有意な上昇はありました。しかし、この程度の変化が医学生物学的に意味があるか

というのは、なお検討を要する部分だと思います。

クレアチニン補正あるいは比重補正をしましても、関係は全体としてほとんど変わりません。

( P P )

ここから先はコメントめいた部分に話を進めさせていただきます。一万何検体が調べることができましたので、年齢幅はかなり広い。20歳代から80歳代までありました。いずれも女性ですから、加齢によって異なるかというのを見てみました。そうしますと、クレアチニンは、年齢が進むに従って随分下がります。この回帰直線は厳密にいいますと、二次の回帰曲線を書かせていますが、ほとんど直線に近い関係であることがわかりました。

比重の場合にも、やはり下がっているということがおわかりになると思います。しかも、この場合には、二次の係数がすごく小さくなってしまいました。直線的に下がると考えてもいいのではないかと思います。

( P P )

したがって、クレアチニン補正だとか比重補正をすることは、かなり考え事だ。特に年齢が違う場合は、軽率に行ってはいけないのではないかと思います。例えば30歳のときのクレアチニンの値、その人が仮にもう50年生きたとして、80歳になったとき、どれくらいになるだろうか。推計をしてみますと40%に下がってしまう。

比重の場合にはそれほど下がりませんが、なお70%まで下がる。

どうしてクレアチニンが下がるかという一番簡単な説明は、筋肉量が下がるだろうということで、クレアチニンとして排泄されるような食品、例えば肉類などの摂取量も加齢に従って下がるでしょうから、いろんな理由でクレアチニンが下がることは、ある意味では矛盾しない所見だと思います。

( P P )

そうすると、年齢に従ってカドミウム濃度、あるいは1-ミクログロブリン、2-ミクログロブリン、NAGの濃度はどのように変わるか。その場合の勾配です。

クレアチニン補正、比重補正によって、どのように変わるかです。

見どころは、非補正のときのカドミウム濃度が10だとしますと、クレアチニン補正はマイナス10の勾配で上がるとしますと、クレアチニン補正をしてやると、その勾配の上がり方はもっと著しくなる。あるいは比重補正をしてやると、非補正に比べて著しくなる。つまり、クレアチニン補正、比重補正、特にクレアチニン補正をすると、変化を過大評価する可能性があります。全く同じことが1-ミクログロブリン、2-ミクログロブリン、NA



Gについても言えることになります。

( P P )

このスライドは喫煙によって変わるかです。喫煙がいろんな重金属の付加的な負荷源になるというのは、よく知られています。ただ、日本人の場合には、バックグラウンドが高いものですから、従来喫煙の影響はそれほどきれいに出ませんでした。人数が非常に多くありましたので、年齢と居住地とを一致させて、喫煙本数別に解析をしてみました。ペアについて解析をしたことになります。喫煙者に対して、非喫煙者から年齢と居住地を一致させたペアを抜き出して、その間で有意な上昇があったかを検討していったわけです。確かに上がっていくようです。ただ、10本を超すとあまり上がらなくなる。これはチェーンスモーカーになると吸い方が変わってくるということと、よく一致していると思います。

( P P )

千数百名の女性の方から、血液と尿を一緒に頂きまして、尿所見が貧血あるいは鉄欠乏の指標と対応して変わるかというのを見てみたのがこの調査です。この場合にも、年齢と居住地を一致させましたペアをつくりまして、全部で482例、2対のペアで比べました。典型的な貧血例というのは、千数百例の女性の中では見つかりませんでした。フェリチンが下がっている、つまり、鉄欠乏のレベルでは出てきますけれども、例えばヘモグロビンが明らかに10を割っているとか、あるいは赤血球数が下がってきていたという典型的な鉄欠乏性貧血は、我が国では極めて少なくなかったのではないかと考えています。

フェリチンは確かに下がっています。あるいは血清鉄も確かに下がっている。ヘモグロビンもごくわずかですが下がっている。そういう集団の中で見ても、カドミウム、1-ミクログロブリン、2-ミクログロブリン、いずれも変化は有意ではありませんでした。強い貧血の人たちでカドミウム負荷が変わるかどうかはちょっとわかりませんが、塚原らが中心になって調査をしたようなデータだと、そんなに変わらないということです。

( P P )

これは最後のコメントです。私自身も非常に意外な思いで解析結果を見ています。先ほどカドミウムも含める4種類の元素でやってみると、カルシウムが前に出てきたというのを申し上げました。

それではということで、やや数が増える形になりますが、比較的測定が正確にできるカルシウム、カドミウム、コバルト、銅、マグネシウム、マンガン、ニッケル、亜鉛の8元素を選びました。

それで従属変数を 1-ミクログロブリンあるいは 2-ミクログロブリンの非補正值、ク

レアチニン補正值、比重補正值、独立変数にして8つの元素について行う。対象者は50歳代の女性と年齢の幅を小さくして年齢の影響についてあまり考慮しなくてもいいように工夫して重回帰解析を行ないました。

そうしますと、どの条件でも銅が一番強い要因になって出てきました。従来から銅というのは、それほど生体影響の強い元素ではないと考えられたわけですが、この結果では、銅が一番強い。期待としては、カドミウムが出てくると思ったのですが、一番強く出てきたのは、銅です。カドミウムは最高2位を占めるにとどまりまして、そのほかのところでは、7位とか、あるいはこれで3位、これは9位です。カドミウムの影響はそれほど強くないということは、カドミウム、1-ミクログロブリン、2-ミクログロブリンの変化を評価するとき、変化をすべて重金属の中でもカドミウムだけに結び付けて考えることは誤りだ。勿論、糖尿病とかほかの2-ミクログロブリンを動かす要因はたくさんあるわけですが、金属に絞っても、なお常にカドミウムが1位を占めるわけではない。

この結果については、若干自信がないとは言いませんけれども、もう一遍同じような調査をやってみたいという気が非常に強くあります。

( P P )

最後にまとめを申し上げます。

1つは我が国のカドミウムの暴露レベルは、近隣の米を食べる国に比べても高い。95年時点で26ぐらい。しかし、摂取量は経年的に少しずつ下がっていています。

1番目の調査をした場合の尿中のカドミウム濃度の幾何平均は1.1 $\mu$ g、クレアチニン補正をしますと、1.3 $\mu$ g。女の人の場合、クレアチニンが1を割ることがありますから、1.3ぐらいになりました。

この調査の中で高値地域として出て来たのは、関西よりも北の日本海側の地域です。実際に調査をしたのは、新潟と富山ということになります。その地域では、カドミウムの摂取量も大きいし、尿中のカドミウム濃度も他の地域よりも高い。その意味では、相対的にハイリスクグループを形成していると思います。この地域で数千人規模の尿所見を中心にした調査を行って、健康リスクが高くないことを確認しておく必要があると私は考えております。

( P P )

一番低い地域と一番高い地域を比べますと、約3倍の差がございます。それに対応して、尿所見も少しは変わります。推計学的には有意です。ただ、その変化が中毒学的に意味があるかと言われると、恐らく意味に乏しい程度ではないかと考えています。

5、6はコメントの部分です。クレアチニン補正を行うことはカドミウムと言わず重金属に関する中毒学では一般的なことですが、年齢の異なる層を比較する場合に、クレアチニン補正をうっかりやりますと、高齢者ではクレアチニンが著しく低下しますから、そうすると、評価を誤ると思います。

最後のスライドで御覧いただきましたように、銅の影響というのを頭の中にとどめておかないといけないのではないかと考えている。そのことの記述です。

以上です。どうも御清聴ありがとうございました。（拍手）

佐藤座長 後半は池田先生御自身のお仕事で、数多い陰膳であるとか尿中所見のお話、また貴重な御示唆もいただいたように思います。

せっかくの機会ですので、ここで御講演いただいた内容について、御質問等があれば伺いたいと思います。

井口先生、どうぞ。

井口専門委員 大変面白いお仕事を聞かせていただきまして、ありがとうございました。

ただ「要約」の中で、6番目にありましたが、いわゆる尿中銅が尿中カドミウムよりも乳中 2-ミクログロブリンと相関が非常に高いと受け止めたわけなんです、銅が 2-ミクログロブリン等々、尿細管再吸収機能障害以外のほかの事象と関連性があるんだったら、教えていただければと思います。

ただ、私が理解している範囲では、銅の吸収及び体内利用はカドミウムが体内や血中に入ることによって、かなり障害を受ける。利用度が低下すると私は理解しており、そういう実験を行ったこともあります。それとの関連がありまして、興味を持って聞かさせていただきました。前段に申し上げましたようなことで、銅が 2-ミクログロブリンの尿細管の再吸収機能障害と密に関係しているという、ほかにも例えば生理学的、医学的な現象があれば、教えていただければと思います。

池田参考人 私自身もこの所見が出てきたときにディスカッションを書くに際してかなり丁寧な文献検索をしました。結論としては、ありません。しかし、メカニズムとしましては銅の生体内代謝でのメカニズムですが、銅というのは非常に反応性の高い元素です。それで、体内に入った銅はシャペロンプロテインといつも結合しているので、生理的に非常に強い反応性を持っているにもかかわらず、反応が起こらないのだと書いてあります。

それに関連した肝細胞を使った *in vitro* の実験ですが、シャペロンプロテインを抑えてやると、銅の肝障害が著しく強くなったということがありました。それと全く同じメカニズムが、実はカドミウムについても考えられていて、カドミウムというのは、プロテイン

バウンドの格好で存在している。それが偶然外れたときに、どういう場合に外れるというのはわからないんですけども、外れたときに、例えば尿細管細胞の機能障害が起こり始める。そういうメカニズムを Nordberg らは考えています。全く同じことが銅について起こっても不思議でない。

ただし、すぐその先に出てくるのは、そうしたら、銅線などはそこら中にあるわけですから。銅を扱っている労働者の中で腎障害が起こらないのか。これについては全く記述がありません。というのは、だれもそんなことを多分考えたこともないのではないのでしょうか。2-ミクログロブリンだとかを測定するようになったのはそれほど古い時代からではありませんし、大部分の銅に関する所見は 1960 年ぐらいに完成されていて以降、フォローアップがありません。その辺にひょっとしたら情報の落とし穴があいているのではないかなという気がしています。でも、そこから先はほとんどスペキュレーションに近いです。

佐藤座長 よろしいでしょうか。

井口専門委員 もう一つよろしければお教えいただきたいんですが、要するに尿中のカドミウムというのは、どういう化学型のカドミウムになるか。メタロチオネインと結合したカドミウムなのか。もしくはそういうものであるとすればの話ですけども、銅というのは、やはりメタロチオネインとかなり強い親和性を持っておると思うんです。そういう性質ゆえに、元来メタロチオネインと結合していたがカドミウムが銅と入れ替わっていったというような現象は考えにくいんでしょうか。何かその辺のお考えがあれば、お教えいただければと思います。

池田参考人 ここで提出しました銅の濃度というのはカドミウムに関しても同じですけども、遊離型か結合型かというのは、弁別していませんから、そこから先の解析はちょっとできません。

佐藤座長 遠山先生どうぞ。

遠山専門委員 先生の貴重な疫学的なデータなどの御講演ありがとうございました。

今の議論の銅に関しては、我田引水なことになりますが、私たちは既に発表していて、ミタネエトワールでファンダメンタル・アンド・アプライトキシコロジーにも出しましたが、今、井口先生がおっしゃったように、イタイイタイ病の患者さんの場合、カドミウムに暴露しているわけですが、尿中のカドミウムの結合しているタンパク質を限外る過、要するに分子量のサイズで分けて、それがメタロチオネインどうかということと同定をするわけですか、そうしますと、亜鉛が結合していなくて、要するに、メタロチオネインに結合している金属というのは、カドミウムと銅になっていまして、したがって、何が言いた

いかというと、今、井口先生が先ほどおっしゃったように、体内で恐らくカドミウムによって誘導がかかっているメタロチオネインが、亜鉛もそのときには結合しているわけですが、亜鉛と銅が置き替わって、結果として、尿に出てくるときには、カドミウム、銅、メタロチオネインとして出てくるということで説明がつくのではないかと考えて、論文としても報告をいたしました。

疫学的にも池田先生がおっしゃるように、確かにあれは巖原町のデータですが、カドミ暴露している集団で、比較的低濃度から高濃度の場合でも、先生がおっしゃるように、確かに 2 - ミクログロブリンや銅との間にも、非常に相関があるということを見出しております。

それが1点です。あともう一点あるんですが、別のことでよろしいですか。

佐藤座長 どうぞ。

遠山専門委員 私が理解できなかったのが、資料2 - 1の3ページの真ん中の図ですが、これは河川低質、精白米、食事検体、尿中カドミウムの相関なんですけど、ちょっと理解していなかったのかもしれませんが、サンプルのお米ですが、このお米はその土地でとれたお米で、それを食べているのかどうかというのがポイントなんですけど、食べていることは間違いのないと思うので、そうすると、精白米と食事検体と尿中カドミウムの右側3つのパラメーターの間の相関を見るというのはわかるのですが、河川の低質中のカドミウムの濃度と精白米の濃度を見ても、精白米というのは、お米がその土地でとれているということであれば意味があるんですが、それはそういうふうに理解してよろしいでしょうか。

あとは、先ほど先生がおっしゃったように、体内に入ってくるカドミウムの大部分、99%以上は経口的に入ってきているということなんですけど、河川の水をそのまま飲むということはないので、したがって、河川低質中のカドミウムと尿中のカドミウムとの相関は、ある意味できれいで非常に面白いんですけども、直接この関係を理解するのは難しいなと思って伺いました。

その2点です。

池田参考人 順番にお答えしていきます。

最初の銅はどういう位置づけをするべきかということに関しては、小林さんという方だったと思うんですが、その方がイタイイタイ病あるいはその疑いの強い人たちの尿中の銅をはかって、やはり上がっているというのを報告しておられます。和文の幾つかの論文になっていますがちょっと細かな部分はわかりませんでした。

あと2つの御質問ですけれども、そのお米はどこからとれてきたのというのは、先ほど

申しあげましたように、自分の米びつから持ってきてくれという形で集めた米です。その場合に、対象になっている人たちというのは、比較的小さな町の住民が多いので、だから、大都市の住民のように買い米というんですか、例えばササニシキを買って食べる、そういう集団ではなくて、自分の周辺でとれたものを食べる。そういう人たちです。その意味では、比較的近いと思います。

次に尿はどこからもらったかですけれども、これはどちらかといいますと、県庁所在地になります。ですから、買い米に近い性質の人たちがかなり含まれていると思います。その意味では、その地域の川と土壌からとれた米と、その米を食べている農家の人の尿だと一番良いのですけれども、そこまできれいなデータはなかなか手に入りません。どちらかといえば、手にあるものをまずやってみた。相関があってびっくりしたというのが本音です。

佐藤座長 よろしいですか。

ほかに何か御質問などございますか。安藤先生、どうぞ。

安藤専門委員 非常に面白いデータをありがとうございました。

今の図のことでございますが、1つだけ飛び抜けて高いデータが3つございます。これはそれぞれの県というふうに私は理解したんですが、11県ございます。そうすると、1つの県だけが非常に高いなという気がいたしたんですが、下の2つと右の上でございます。

池田参考人 これでしょうか。

安藤専門委員 それではないです。

池田参考人 これですか。

安藤専門委員 その左です。

佐藤座長 左のものです。

池田参考人 これですか。

安藤専門委員 その左の点です。

佐藤座長 今のです。

安藤専門委員 それと一番右下の同じ点です。

これとこれとこれは同じ県ではなからうかなと思いました。

池田参考人 おっしゃるとおりです。同じ地区です。

安藤専門委員 何か特異的だなという気がいたしました。

池田参考人 本当のところは、まず第一に同じ地域の人たちです。その次にではなぜかというのは、本当のところよくわかりません。

安藤専門委員 ということは、それを除くと、非常に相関が高くなるかなという気がいたしました。

池田参考人 そうかもしれない。ただ、除いていくと、どんどん相関が強くなってしまいますので、あるだけのものをまずということです。

佐藤座長 よろしいですか。

津金先生、どうぞ。

津金専門委員 尿中の銅の排泄量と食事からの銅のインテークというのは、相関があるんでしょうか。先生は陰膳をやられているみたいなんですけれども、もし銅とかはかかっているのであれば、個人レベルでの相関もそうですけれども、例えばカドミウムが高い地域というのは、実際に北陸に存在していて、その2-ミクログロブリンも高かったみたいなんですけれども、やはりカドミウムが高い地域は銅も高いんでしょうか。

池田参考人 陰膳をやったときには、銅ははかっていません。

津金専門委員 食事からの銅の由来というのはあるんですか。よくわからないんですけれども、職場とかそういうところで銅を暴露する以外に、普通に我々が食事を食べていて、銅のインテークのメジャーソースというか、どういうところから入ってくるんでしょうか。もし実際にそれがわかりであれば、お教えていただければと思います。

池田参考人 普通の生活というか、銅を扱っている仕事をしていない人の主な銅のソースというのは、先生が御指摘のように、食事のようです。ただ、銅の生体内代謝というのは非常に複雑で、大部分は大便の中に排出されるけれども、摂取量と尿中の銅の濃度との対応についての幾つかの試みは、いずれも古い論文なので、どれくらい測定が正確というのはわかりませんが、相関は乏しいというのが一般的な理解のようです。その最大の理由は、銅は生体内での再利用が非常に盛んで、その後の摂取がほとんどない状態でも、欠乏症は起こらない。生体内でぐるぐる回るだけです。そうすると、尿中の排泄との対応が乏しいというのも、なるほどそうかもしれぬという気がしておりました。

以上でございます。

佐藤座長 よろしいですか。

津金専門委員 そうすると、2-ミクログロブリンと銅との相関というのが、銅の摂取としての因果関係というよりも、断面研究なので、何かほかのカドミウムとか、先ほど遠山先生が言われたように、カドミウム曝露の結果として、銅が排泄していて、相関すると考えた方が自然のような感じがするんですけれども、そうなんですか。

池田参考人 その辺は非常に推測的になってしまって、データがほとんどありません。

文献的にもデータがないし、自分の持っているデータもあのレベルにとどまっています。

佐藤座長 今のお話で重相関の中で、強制性の問題みたいなものもあるので、結構難しい話だろうと思います。銅とカドミと一緒にいたり、あるいは亜鉛も多分かなり相関が強く排泄されるだろうと思うので、その辺はやはり生物学的なメカニズムとともに、解析や何かについても、いろいろなことを考えてみる必要があるのかなという気がいたします。

池田参考人 相関行列をやってもきれいには出てきません。それが私も意外でした。重回帰をやると必ず相関行列をやって、バックアップしています。

佐藤座長 すごい強制性があるのかなと思いました。

遠山先生何かございますか。いいですか。

遠山専門委員 池田先生がおっしゃったように、特に亜鉛に関しては、カドミウムの暴露との間には全く相関件数がないです。

佐藤座長 それは失礼しました。

先生、確認なのですが、スライドの32番目でクレアチニン補正と比重補正による尿中指標の上昇でいいんですね。これは補正というのをカドミの濃度だから、年齢とともに上がっていくと理解していいわけですね。

池田参考人 そうです。割り算してです。失礼いたしました。

佐藤座長 わかりました。

ほかにございませんでしょうか。どうぞ。

圓藤専門委員 先ほどのスライドの3ページの真ん中です。河川の低質と尿中カドミウムの図なんですけれども、これは高い数値、10個のうち2つを抜くと、平に見えてしまったんですけれども、だから、河川の低質が関係なく、尿中濃度も白米中のカドミも同じではないかなとふと思えたんですけれども、そうでもないですか。

池田参考人 先生の御指摘は、これとこれはほとんど平になっているではないかということですか。

圓藤専門委員 その2つを除くとです。

池田参考人 これを除くとですか。

圓藤専門委員 そこだけ引っ張って行って、あとは平に見えてしまったんです。

池田参考人 つまり、この2例を除くと全体の図はもっと平になるということですか。

圓藤専門委員 はい。

池田参考人 これは先ほどちょっと申し上げました。特定の例を除くと、どんな結果でも出せる。だから、持っているだけのものを全部一遍やってみるしかしようがない。そう



いうことです。

圓藤専門委員 ですから、これはそれぞれが都道府県の平均値ですね。

池田参考人 はい。

佐藤座長 多少あれではないですかね。それこそ全然別なソースから集めてきたものであっても、こういう結果が出るというところは、前に城戸先生のお話を伺ったときも、地域でまとめてしまうと、いい相関になるというのがありましたけれども、その辺のところ、どう考えるかという問題のような気がします。

まだまだいろいろお伺いしたいと思うんですけれども、時間の関係もありますし、そろそろ池田先生の御講演とそれに対する質問、質疑を終わりたいと思うんですけれども、よろしいですか。

それでは、池田先生どうもありがとうございました。（拍手）

少々長丁場になりましたので、一度休憩をとりたいと思います。この時計で4時になったら、再開いたします。

それでは、どうもありがとうございました。

（休憩）

佐藤座長 それでは、時間でございますので、短い休みでございましたけれども、続けたいと思います。

今度は、下条先生に御講演をお願いしたいと思います。

下条文武先生は、1968年に新潟大学医学部を御卒業になり、1978年に新潟大学で医学博士号を授与されております。

1995年には福井医科大学医学部教授、1998年に新潟大学教授となられております。現在は新潟大学医学部附属病院長も務められております。

御専門は内科学、特に腎臓内科学、膠原病・アレルギー感染症内科学で、ヒト腎疾患に対する遺伝子レベル診断法の確立と治療法の開発、あるいはヒトアミロイドーシス発症に共通する分子機構解明等の研究をなされております。

それでは、下条先生、よろしく願いいたします。

下条参考人 御紹介いただきました下条でございます。私は、臨床の腎臓内科医としての立場からカドミウム腎症と 2-ミクログロブリンについて話をさせていただきます。

（ P P ）

皆様の前で改めて申し上げる必要はないかもしれませんが、カドミウムによる腎障害がきちっと最初に尿細管と関係あると言われたのは今から60年ぐらい前になると思います。

( P P )

以来、臨床の腎臓分野でのカドミウム腎症というのは、概念がほぼ確立している。細かいところは勿論、ここで検討されているようなことは結論は出ておりません。臨床的な腎臓専門医としての概念としては、最近の、いわゆる腎臓のテキストブックと言われる Schreier の本においても、Cadmium nephropathy はしっかり数ページにわたって記載されています。体内に入ったカドミウムの3分の1が腎臓に集まるという事実。また、尿細管障害を起こすということで、腎臓はカドミウムの Target organ、あるいは Critical organ として私どもの分野でもよく知られています。

なお、Schreier の教科書には、小項目で「Itai-Itai-Disease」ということが見出しとして出ていることは注目していいと思います。

( P P )

疾患概念に関してですが、ここに示しますように、尿細管間質腎症という疾患分類に入ります。近位尿細管細胞の変性、萎縮、脱落、あるいは間質の線維化ということです。例えば教科書的に、Schreier の教科書に引用されているこのような図は、いわゆる典型的な像であります。この症例は、カドミウムを経気管支的に吸入して肺気腫になって、そして、心不全になって亡くなられたオートプシーで、腎臓がこのような所見ということで紹介されているわけであります。

例えば、ここには硝子化した糸球体があります。こういう腎臓の像では尿のろ過が行われていないんですが、他の残っている腎臓の糸球体は比較的、ろ過する機能は残っていると考えられます。間質に細胞浸潤等も出ているということで、この腎臓の所見だけでは死亡するような所見ではありませんが、この方は肺気腫の方が進行して剖検に至ったということでもあります。

( P P )

以上をまとめたのが、このスライドであります。Tubulo Interstitial Nephropathy です。腎生検等で、病理組織学的にカドミウム腎症の診断ができるかということ、これはできません。ここに示しますような所見は薬物でもよく見られますし、先天性のファンコニー症候群、あるいはウィルソン病等でもこういった所見が見られるのです。カドミウム腎症に特徴的な病理所見はないということが言えると思います。

( P P )

ここには、カドミウム腎症の最も鋭敏な指標として知られている尿中バイオマーカーを列挙したものです。2- ミクログロブリンがよく知られておりますが、注目していただき

たいのは、ほかの低分子量タンパクです。アルブミンより分子量が小さいタンパクを低分子量タンパクと総括しますが、同じ低分子量タンパクでもそれぞれ特徴があります。まず、分子量をみると、retinol binding proteinが2万1,000、1-ミクログロブリンは3万弱ですが、こういったものは糖タンパクで、糖が30%くらいある。また、酵素であるリゾチームやNAG等も尿細管障害のときによく尿中に出るということでございます。こういったものは鋭敏なバイオマーカーとして用いられているわけです。

( P P )

今のバイオマーカーは、尿細管の再吸収能を見るマーカーであります。臨床的に重要なのは全体の腎機能がどうかということかと思えます。これを私どもはGFR、Glomerular Filtration Rate、糸球体ろ過値、あるいはろ過量として腎機能と考えます。

尿細管障害が続きますと、その上にあります糸球体のろ過機能が落ちているということで、トータルの腎機能はGFRで評価するのがいいんですが、ここに示しますように、最も腎機能を表現する血清のクレアチニン値というのは、先ほどからも議論がありますが、筋肉量に大きく影響を受けて、高齢者では腎機能を表す指標にはなっていないということでもあります。いわゆる産生が落ちてしまうのです。腎機能が悪くても血清クレアチニン値が上がらないということでもあります。

それで、クリアランスという概念が導入されているわけでありまして。クリアランスをしっかりとやる場合には、尿をためなければなりませんので、血清クレアチニンからクリアランスを推定するCockcroft式というものがよく用いられます。一方では正確な腎機能というのはイヌリンがゴールドスタンダードとして、糸球体ろ過値を表す物質として古くから知られています。

我が国でも昨年7月によろやくイヌリンが日本発で開発されて、保険収載になりまして、昨年の秋から臨床でもイヌリンクリアランスが行われるようになりました。

それから、血清のクレアチニン値からGFRを推定するMDRD式が欧米でここ1~2年の間に急速に世界的な規模で普及しております。欧米で開発されて普及しておるので、すMDRD簡易式ということと呼ばれておりますが、これは下に書いてあるModification of Diet in Renal Disease Studyのときに使った、ちょっと複雑な式ですが、これは後で申し上げますが、日本人に応用する場合には多くの問題がございます。日本腎臓学会では、これを日本人に有用な式に変えるべく、イヌリンを用いたクリアランスで現在検討して、血清のクレアチニン値から我が国でのeGFRの推定式というものを日本腎臓学会が主導してつくる作業を行っております。

それから、最近、血清のシスタチン C も保健収載されて、ルーチンにはかれるようになってきました。勿論、コストが圧倒的にクレアチニンよりも高いですから、これを一般化するには問題です。しかし、欧米ではシスタチン C を GFR として、マスタディーの結果が報告されるようになってきました。現状では、シスタチン C が、ワンポイントの採血で GFR を反映するものとなってきたということでございます。( P P )

先ほどの MDRD の簡易式の日本人への応用の問題点をここに書きました。御存じのように、一番の問題点は、欧米ではまだクレアチニンを Jaffé 法ではかっているということです。Jaffé 法の式から MDRD が出ているんですが、我が国ではより精度の高い酵素法にほとんど変わっております。したがって、クレアチニンの測定が Jaffé 法ではかったか、酵素法ではかったという問題点があって、これを克服するには酵素法にプラス 0.2 を加えれば Jaffé 法にほぼ近似するというようなことがわかっていますが、正確なことを言うと、施設間のクレアチニンの精度ということを考えて評価しなければならないという面倒なことがあります。

それから、欧米でつくられた MDRD の式を日本人に当てはめようとする、0.881 をかけた低い値でようやく一致するというようなことで、これも問題になっています。先ほど言ったように、イヌリンを用いた我が国のスタンダードの GFR、それから、血清クレアチニン値から GFR を概算する式、両方のデータがあるとそれができますので、現在その作業中であります。

( P P )

改めて、腎臓の構造と近位尿細管上皮細胞のお話をする必要もないかと思いますが、今、言ったのは、ここの糸球体のろ過の機能として GFR があるわけです。カドミウム腎症で問題になっているのは、近位尿細管が最初に機能障害を起こすということでありまして、近位尿細管を改めて復習してみますと、いわゆる管腔がこちら側に面した部分です。マイクロ・ブラッシュ・ボーダーが、このようにけば立った状態になっています。この間を通過して、いろんなものが再吸収されるわけであります。

一方、基底膜側を見ますと、このように細かいひだが多く入り込んで、そのひだとひだの間に多くのミトコンドリアが密集している。このことは、いかに尿細管がエネルギーを使った仕事をする細胞であるか。また、こういうふうに核が大きいのも特徴であります。

このような特徴的な形をした、また、ろ過されたものの生体に必要な多くのものを再吸収するといったエネルギーを使う場として、この尿細管細胞があるわけです。

( P P )

改めて申し上げる必要はないかもしれませんが、体内に入ったカドミウムはいろんなルートを通して、多くはメタロチオネインに結合して腎臓に運ばれる。腎臓に運ばれたカドミウムは、メタロチオネインが分子量 7,000 ぐらいですから、先ほどの糸球体基底膜を容易にろ過してしまうということで、先ほどの近位尿細管細胞に達することになります。

( P P )

ここで、近位尿細管は主に腎皮質に存在しますので、腎皮質のカドミウム蓄積と尿中排泄の関係ということは当然、多くの研究者が注目して、スライドに示したような解析も多く行われて、先ほどのようなお話にも出ておるとおりでございます。

( P P )

私どもの腎臓の分野では、先ほどの教科書に次いで有名な、オックスフォードから出ている『Oxford Textbook of Clinical Nephrology』というバイブルがありますが、この中に注目すべき文献が引用されております。

Roel らのベルギーのグループの発表を引用しておりますが、カドミウムが腎臓に蓄積するんだけど、ある程度、腎障害が起こると、その蓄積はカドミウムの蓄積を断った後、減少することを示しております。

そして、これは ppm で表現されていますが、160 ~ 285 ppm がクリティカルエリアであるというような指摘をしております。

( P P )

そして、もう一つ、先ほども話が出ておりますが、このカドミウムの腎皮質への蓄積と尿中カドミウムの排泄に関しては、腎障害を起こしていない群、で示していますが、相関があるけれども、腎障害、 $\beta_2$ -ミクログロブリンを呈しているグループではあまり相関がないということを示しております。すなわち、皮質にカドミウムが蓄積して、それがある程度尿細管障害を起こすと、蓄積したカドミウムが尿中にどんどん出てしまうということを示唆するのではないかと思います。

( P P )

今の尿細管の話の延長上で、最近のカドミウムの尿細管上皮細胞障害作用でトピックと思われるところを御紹介したいと思います。

( P P )

これは『Tohoku J Exp Med』の最近の文献です。Satarug らの、強調したいのはこちらなんですけれども、メタロチオネインとカドミウムが管腔から再吸収され、そして、ライソゾームに到達して、分解を受けて、カドミウムが遊離する。これが Na/K-ATPase をアタ

ックすると、同時に NAG が出たり、こちらに来たメタロチオネインが heme oxygenase-1 を介してレドックス制御を破壊するということで、antioxidants とレドックス制御の破壊が尿細管の機能障害を引き起こすという考え方があります。

( P P )

このような考え方は、当然、興味あることですがけれども、私どもの教室には、この尿細管の再吸収に重要なリガンドとして注目されているメガリンのクローニングに成功した齊藤君がいろいろな研究をやっています。メガリンについてはいろんな検討をして、メガリンも 2- ミクログロブリンのリガンドとして重要であることを明らかにしました。また、メタロチオネインのリガンドでもある。この辺の関係については、実際の研究はやっていないんですが、文献的にはいろいろ興味をもっています。

このスライドは、Sabolic らの報告をまとめたものであります。これは MGH、アメリカのボストンのグループの仕事ですがけれども、カドミウムとメタロチオネインの結合物を用いて、ラットで動物実験をしております。このカドミウムとメタロチオネインの結合物をラットに投与して、いろんなステージで、ラットの尿細管の免疫電顕をしている所見です。ポイントを御紹介しますと、この免疫電顕はメガリンの immunogold Labeling の免疫電顕であります。こちらはコントロールしたもの。こちらはカドミウムとメタロチオネインの結合物を打ったものであります。このときの濃度は、約 40  $\mu\text{g/g}$  ウェットティッシュということありますから、ヒトと比べてみますとそんなに大きなカドミウムの蓄積ではないと思います。

しかし、カドミウムとメタロチオネインの結合物を打つことによって、正常で見られたブラッシュ・ボーダーと長い Microvilli と Apical 側に見られたメガリンの局在がカドミウムを投与しますと全く消失している。もう一つ、Microvilli が短くなってくる。このことは、カドミウムとメタロチオネインを投与すると、動物レベルですがけれども、近位尿細管のブラッシュ・ボーダーが著しく障害を受けるということを示していると思います。

( P P )

これは、ドイツの Wolff らの実験のレポートであります。彼らはここで示しますように、動物の腎尿細管細胞培養上で、メガリンの反応を見ております。その反応は、カドミウムとメタロチオネインの結合物を培養液に入れることによってメガリンがどうなるか。メガリンをブロックした場合にどうなるかということを見ております。

ブロックの仕方としては、1 つは R A P というのがありますが、R A P を加えるとメガリンに結合して、メタロチオネインがメガリンに結合するのを抑制します。

一方では、メガリンの抗体を培養液に入れると、この抗体でも、勿論、メガリンと結合しますから、メガリンの作用を抑える。そういう実験です。

そうしますと、こちらの縦軸は細胞の *viability* を示しておりますが、ここで示しますように、カドミウムとメタロチオネインを入れますと細胞毒性が起こるけれども、RAPを入れると、それが少し回復する。

一方、メガリンの抗体を入れても同じように回復するというを示しております。すなわち、カドミウムの毒性が関与するには、ブラッシュ・ボーダーにあるメガリンを介する。メガリンを抑えると、カドミウムの毒性が抑えられるということを示しているわけがあります。

( P P )

これは別の、フランスの Klassen らのグループのデータですけれども、今のものとちょっと似ているんですけれども、メタロチオネインの *fluorescence* を蛍光ラベルした *vitro* の系で見えております。

横軸に、2-ミクログロブリンの濃度を振っております。何を言いたいかというと、2-ミクログロブリンの量をどんどん多くすると、いろんな濃度にしても、いずれも細胞内に取り込まれるのが減少するというを示しております。ちょっと話がコンプリケートしていますが、メタロチオネインも、メガリンを介して細胞内に取り込まれる。2-ミクログロブリンも、尿細管の細胞内にメガリンを介して取り込まれる。その2-ミクログロブリンをどんどん増やしていくと、メタロチオネインが取り込まれるのが抑えられ、減少するというを示しております。すなわち、メガリンに対してメタロチオネインと2-ミクログロブリンは、お互いに拮抗する状態にあるということでもあります。

( P P )

今までのことをシェーマで示します。糸球体を分子量約7,000 ちょっとのカドミウムとメタロチオネインの結合物がスムーズに、容易に通るわけであります。勿論、2-ミクログロブリンも1万1,800の分子量ですから、容易に通ります。

糸球体でろ過されたものは、近位尿細管で再吸収されるわけですが、その再吸収のポイントがメガリンという膜受容体タンパクであります。このメガリンを介して取り込まれて、ライソゾームに行くと、カドミウムとメタロチオネインが離れて、メタロチオネインはアミノ酸に分解されて、血管に入る。ここにとどまったカドミウムは、尿細管上皮細胞内でいろんな、ラジカル等の発生により細胞毒性を示すということです。

( P P )

更に細かいことを申し上げますと、ここに Clathrin-coated pit、尿細管にはこういう取り込むひだの間があります。ここにカドミウムとメタロチオネインの結合物がメガリンを介して取り込まれる。最初に小胞・ベジクルとなるものは Early endosome と呼ばれております。これは、メガリンも共に 3 者が結合して取り込まれているわけでありまして。

このことから、上皮細胞にメガリンがいっぱい発現していても、カドミウムをやると、このメガリン発現がなくなるという、ボストンのグループの発表でも、これは理解できるかと思えます。

そして、小胞が移動するにしたがって、Late endosome になるときにメガリンだけが外れるわけです。外れたメガリンはまたここに戻って、リガンドとしての役割を果たす。Late endosome は、更に Lysosome まで運ばれて、ここでカドミウムとメタロチオネインが外れて、カドミウムは毒性を示して、こちらへ行くというように現在のところは考えられています。

( P P )

さて、2 - ミクログロブリンについて少し御紹介します。1968 年、ちょうど Friberg らがカドミウムと尿細管の関係を発表してから 20 年後に、ここに示しますように、Berggård が最初に 2 - ミクログロブリンを分離・同定したのです。実は、スウェーデンの慢性カドミウム中毒患者さんの尿中から初めて分離されて、世に認められたタンパクなんです。慢性カドミウム中毒患者の尿から分離されたものが 2 - ミクログロブリンだということです。

分離された直後は生体のごみであって、あまり意味がないというふうに言われていたんですが、1973 年、Cunningham らが 2 - ミクログロブリンのアミノ酸の一次構造を同定して、そして、このごみだと言われていた 2 - ミクログロブリンは、途端にシンデレラのように、世界中から注目されたわけです。

それはなぜかということ、御存じのように、HLA の組織適合抗原のスマール・コンポーネントと明らかにされたからです。しかも、イムノグロブリンのスーパーファミリーの基本的なドメインだということで、シンデレラ嬢に例えられて、その数年後には Becker らにより三次元構造が同定されたというわけです。

( P P )

この三次元構造で特徴的なのは、表面が疎水性に被われているということです。スライドの黄色で示しますアミノ酸は疎水性の強いことを示しております。青が塩基性のアミノ酸を示しています。この 2 - ミクログロブリンは Cunningham らが決めたときは分子量が



100個のアミノ酸だと言ったんですが、その後、間違いが明らかになり、99個のアミノ酸というふうに修正されました。

2-ミクログロブリンは、全く糖を結合していない、ポリペプチドですが、予想に反して、球状の小さな、しっかりした固まりとなっている。それで、疎水性のアミノ酸が多くて、注目すべきは、内部に構造を7本も持っているということです。これは構造ですから、アグリゲートしやすいことを示しているわけです。ちょうどプリオンタンパクがアグリゲートするように、2-ミクログロブリンも同じ特徴があります。

( P P )

2-ミクログロブリンの体内動態については、私ども、腎臓の機能が悪い患者さんを研究している面から注目しています。正常の場合はこのスライドのように考えられています。

HLAは、生体のあらゆる有核細胞の細胞表面に存在しますが、特にリンパ球系にはHLAは豊富です。HLA、組織適合抗原としてL鎖とH鎖が形成しているんですが、細胞のサイクルによってHLAの役目が終わった分子のH鎖は細胞内に取り込まれて分解されますが、L鎖に相当する2-ミクログロブリンは、細胞の外に放出されます。大体1日150~200mgの2-ミクログロブリンが生体内に産出してくる。この産出されたものは、血管内プールに入って、勿論、血管内で3コンパートメントモデルでの平行化を保ちますが、特徴的なのは、この2-ミクログロブリンを分解する腎以外の臓器はほとんどないということです。1-ミクログロブリンとか、retinol binding proteinは、2-ミクログロブリンと違って、ほかの臓器で分解され得る低分子量タンパクであるのに対して、2-ミクログロブリンは多分、ストラクチャーに富んで、疎水性が強いということがこのタンパクの動態を決めているのかもしれませんが、なぜか、腎臓の近位尿細管細胞でのみ分解されて、遊離アミノ酸になるのです。

この腎尿細管の上皮細胞への取り込み役はメガリンであり、99.8%が再吸収されて、ほんの一部、0.3 mg/day以下が正常の場合には尿中に排泄されているということが知られています。他の低分子タンパクと違うのです。

( P P )

それゆえ、尿中の2-ミクログロブリンは鋭敏なマーカーとなっております。2-ミクログロブリンの産生は一定ですが、例えばリンパ球系の疾患でターンオーバーが早いような場合には、2-ミクログロブリンが多く産生されます。例えば尿中とか血中の2-ミクログロブリンはリンパ腫などでは高くなるということがよく知られております。先ほども話のあった加齢によっても細胞のターンオーバーが変わるために、高齢者では尿中

2 - ミクログロブリンの排泄が増えるということも広く理解されています。

尿 pH が 5.5 以下の場合には、多少、測定上変動がある。尿中の pH が酸性のものについての 2 - ミクログロブリンの精度は当てにならないということも一般的に知られております。しかし、何しろ、カドミウム腎症の歴史とともに、2 - ミクログロブリンが歩んできておりまして、蓄積データが豊富であります。

先ほど新潟県のカドミウムの話が出たんですが、私どもが関与したものに、新潟県でのお米のカドミウム含量が基準を上回った地区の健康調査のお手伝いをしました。

( P P )

平成 12 年の話ですが、食糧庁の基準が 0.4 ppm なんですが、食品衛生法の許容基準が 1 ppm で、若干の差があるんですが、この間はグレーゾーンとして我々は扱っています。1 ppm を超える米の収穫が平成 11 年に起こりまして、すぐに、その秋に、この地域の住民の健康調査が行われました。

( P P )

私共は、低濃度のカドミウム暴露というふうに考え、また、イタイイタイ病のような症状を呈する方は全くおりませんので、後ほど多分、問題になるだろうという想定の下に、同じ年齢群などの対照地区を置いて、非汚染地区の住民をコントロールとして調査をいたしました。

既に中平先生が報告しておりますので、詳細は省略したいと思います。

( P P )

結論的には、汚染地域と非汚染地域でそれぞれ 98 名と 50 名の健診でございましたが、血中のカドミウム濃度並びに尿中のカドミウム濃度は、対象地区よりも上昇していた。これは有意差がございました。しかし、2 - ミクログロブリンは対象地区が男性で 116、女性で 171、汚染地域では 101.9 と 183.2 で、平均値、この群間比較では全く有意差がございませんでした。しかし、汚染地域で尿中のカドミウム排泄と 2 - ミクログロブリンの排泄量の相関があるかどうかということを見たところ、相関が認められました。

( P P )

これが、そのスライドであります。対象地区の基準値、片方が正規分布をしていない場合は対数で基準値を求めて、その基準値を超えるもので尿中・血中のカドミウム濃度が高く、2 - ミクログロブリンが上がってくるのはどのぐらいかということを見たときに、富山県等とは違うんですが、尿中 2 - ミクログロブリン排泄値 897  $\mu\text{g/gCr}$  が一つの境目であるということがわかりました。

私共の検診の際には、尿中の pH 値が 5.5 以下の方は、アンモニア 25% 液 1 滴を入れるということ、早朝尿を持ってきて、すぐこの操作をして、できるだけ尿中の 2 - ミクログロブリンの測定精度を上げる努力をいたしました。

( P P )

Cd-rice index というのは、カドミウム含量が高いお米を確実に摂って、1 日何回御飯を食べて、何年間かということの積で、大分ラフですけれども、計算したものであります。

それで、Cd-rice index と尿中のカドミウム、尿中の 2 - ミクログロブリン、尿中の NAG、尿中の 1 - ミクログロブリン等の関係を見たところ、スライドの括弧で示しているような相関が見られたということで、低濃度でもカドミウム暴露があると、尿中の 2 - ミクログロブリンは増えるし、尿中カドミウムも増えるし、NAG も増える。こういう現象が確認されました。

御覧のように、ほとんど問題となるような高いレベルのものではありません。低いレベルのグレーの中での相関です。この地区は全部客土をいたしまして、現在では問題がありません。尿中 2 - ミクログロブリンが 3,000 $\mu$ g/gCr を超えた者が 3 名いたんですが、その方々はフォローアップされておりますが、現在のところ、ほかの疾患もあるとのことで、カドミウムによる問題点は出ていないという状況であります。

( P P )

腎臓屋の立場から言えば、カドミウム腎症が一旦起こった場合、どんどん進行してしまうのか？その閾値はあるのか、あるいは Point of no return というべきものはあるか？幾つかのポイントがありますが、先ほどのベルギーの Roel らの報告では、Schrier の教科書にも載っておりますが、ひとたび、ある一定期間、暴露して、経過したカドミウム腎症が顕在化した場合には、この図に示しますように、その後、5 年間、フォローした場合に、血清のクレアチニン値は 33% ぐらい上がる。12 から 16 になったとのことで、だいたいは同じ年代のコントロールを 5 年間見たものなんですが、それに比べて、やはり進行するというを示しております。

ただし、これは腎皮質カドミウム 300 ppm という濃度のグループであって、その後、このグループはランセットに、尿中カドミウムが 10 以下のものでは進行例はなかった。むしろ、5 年間で尿中 2 - ミクログロブリンは 30 何% は減少したという報告をしておりますが、この辺が今後の議論になろうかと思っております。

( P P )

御存じのように、富山県においては尿中の 2 - ミクログロブリンを中心に神通川領域で

のカドミウム汚染地区の住民健診を環境省と富山県で行っております。その分析に私も関与しておりますが、議論になっているのは、その地区の方々がすべて高齢化していることです。70歳、80歳の方の尿中 2-ミクログロブリン、あるいは腎機能の評価をどうするかという議論があるところであります。

それに対して、例えば尿中の 2-ミクログロブリンの濃度が 3,000 $\mu\text{g/gCr}$ 、あるいは 5,000 $\mu\text{g/gCr}$  以上の排泄増加をずっと長年示している人が、そのために腎不全になったりするかどうか、あるいはそのことが長い目で骨に対してどういう影響をしているかという議論の中で、高齢者の尿中 2-ミクログロブリンの対照群がないということが問題になりました。そこで、数年前から、ここに示しますように、カドミウム非汚染地域の腎機能障害について、調査委員会が環境省の委託事業として立ち上がって、柴崎先生が委員長で、私もこれに関与しています。

それで、どういうことをやっているかということ、非汚染の一般集団といっても、なかなか高齢者の尿をもらうことができません。そこで、対象として、内科的腎疾患患者を中心にかなりの例数の 2-ミクログロブリンの動態と経年的な変化を蓄積いたしました。現在、そのまとめの作業に入っています。多分、近くきちっとした報告が出ると思いますが、現在、富山県の神通川流域住民との比較をしております。

( P P )

傾向だけ申し上げますと、富山県の住民健診では 3,000 $\mu\text{g/L}$  以上の 2-ミクログロブリンの排泄を示している群は、ずっと長期に排泄を持続していて、高値が続いている。

しかし、そのグループは、対象としたほかのクレアチニンの上昇した内科的腎疾患患者等で、2-ミクログロブリンが高い値を示した人たちが急速に腎機能が低下したのに比べて、糸球体がほとんど侵されていないと考えられるカドミウム汚染地区のカドミウムによって、尿中 2-ミクログロブリンの排泄が続いている群では、有意に進行が止まっているという現象を、傾向として、現在つかんで、そのまとめの作業に入っております。今年中にはまとめたいと思っております。

( P P )

一般論として、糸球体機能の低下はどういう経過をとるかというのが、ここに示しております。

上には、CKD。これは、Chronic Kidney Disease の略でございますが、慢性腎臓病というふうに日本語訳しております。その 1～5 期。この 5 期というのは末期腎不全で、GFR が 15 以下。この CKD の第 3 期というのは GFR が 60ml/分以下、30 以下、15 以下というこ

とであります。御存知のように、CKD 5 期に当たる末期腎不全で透析をしている患者さんは我が国で現在 25 万人に増えているわけです。

それでは、富山県の調査で、富山県全体、あるいは神通川流域に住んでいる方がほかの地域の方よりも大勢透析に入っているかということ、そういうことは全くございません。あるいは先ほどお話になっている北陸とか日本海側にほかの地域と比べて人口当たりの透析に入っている患者さんが多いかということ、そういう事実はないと思います。透析患者の調査は、日本透析学会が 99% 以上の精度をもって、毎年しっかりしたデータを出しております。私どもも、県とか地域によって透析に入る方の偏在があるかどうかということ常念頭に置いて見ておりますが、今のところは全くそういう傾向は見い出せません。

( P P )

Jarup らが 2002 年にこのスライドのようなことを書いておる。これに反論というか、これは全く根拠のないスペキュレーションであるということをお客様にお伝えしたいと思いません。

彼は「Cadmium overload and toxicity」というレビューの中で、ヨーロッパから出ている腎臓あるいは透析関係の一流誌ですが、ここに腎臓の replacement therapy、これは透析治療を含むわけですが、日本においては腎臓透析患者さんがヨーロッパの 2 ~ 4 倍高いのは、日本が Cadmium pollution にさらされているから腎不全が多い現象があるということをお彼は論文の中で述べているんです。日本の、私共腎臓屋から言うと、これは偏見というか、分析が足りないものであって、日本で透析患者さんが多いのは、更生医療などの日本の医療制度や技術のレベルが高いためであり、腎臓の悪い患者さんに透析治療が普及しているために、ヨーロッパよりもはるかに人口当たり 2 倍ないし 4 倍と多いのです。カドミウム治療のために透析患者が日本に多いということは、私の知っている範囲では言えないということをお申し上げまして、私の話を終わらせていただきます。

どうも、御清聴ありがとうございました。(拍手)

佐藤座長 下条先生、どうもありがとうございました。それでは、せっかくの機会でございますので、質問等ありましたらどうぞ。

遠山先生、どうぞ。

遠山専門委員 臨床的な観点から非常に重要な話をありがとうございました。

先生の最後から 2 番目のスキームになるんですが、Chronic Kidney Disease の進行過程に関するところで見たとときに、この CKD の 1 とか 2 とかという状態のものも、アルブミン尿を指標にして書かれていますので、ということは、いわゆる糸球体性のタンパク尿と、

尿細管性の低分子タンパク尿という観点から見たときに、言うまでもなく、カドミウムによるタンパク尿というのは、基本的には低分子性の、要するに尿細管性のタンパク尿ですから、このスキームには入らないというふうな理解ができると思うのですが、それによろしいのでしょうか。

下条参考人 全くそうです。血清クレアチニン値から eGFR をはかって、そして、90、60、30、15 という、1～5 期です。先生御指摘の尿タンパクというのを加えておりますが、このスキームからは 2- ミクログロブリンとか、尿細管性タンパク尿のことは一切考えておりません。ちょっと誤解を与えたかもしれませんが、先生の御指摘のとおりでございます。

佐藤座長 ほかにはございませんか。

どうぞ。

遠山専門委員 もう一点は、やはり歴史的にカドミウムのリスク評価をするときに、低分子タンパク尿、特に 2- ミクログロブリンのレベルを、どこで正常と異常にするかというところで切るかによって、より安全基準値が決められてきたわけですが、それについて先生はどの辺りの値がカットオフ値として適当とお考えかということ、もしお差し支えなければ教えていただきたいと思います。

下条参考人 これはマスレベルでの、しかも長期観察がないと結論が出ないと思います。そういう点では環境省と富山県がやっている神通川流域の住民健診が非常に有用と思うんです。

今とりまとめ中ですが、尿中 2- ミクログロブリンが 3,000 $\mu$ g/L 以下であれば、ほとんど問題はない。その 3,000 $\mu$ g/L から 1 万幾らまではグレーゾーンであろうというような印象を持っております。

佐藤座長 先ほどの池田先生の御講演とも関連するんですけれども、2- ミクログロブリンが上昇したときに、リバーシブルなのか、ディリバーシブルなのかということも、やはり今の話と関係して、ポイントになってくると思うんですが、先生のおっしゃる 3,000 $\mu$ g/L 以下であれば大丈夫だろうと言うんですか、何と言ったらいいのかあれですけれども、リバーシブルであるというふうに考えていいんですか。それとも、もうちょっと、そこから先どんどん悪くなって、上昇していくというふうに考えていいんですか。

下条参考人 完全にリバーシブルかどうかを年余にわたって証明するには、その群がみんな加齢を起こしていますから、非常に難しいところだと思うんです。

私も文献を見たんですが、意外と長期観察でリバーシビリティーについてはみんなあい

まいで、エビデンスが非常に少ない。やはり何らか、我が国発のエビデンスをつくる必要があるかと思うんですが、我が国の対象者がかなり高齢化してしまっていて、その辺は難しいところかなと思っています。

佐藤座長 ちなみに、先ほど御紹介いただいた新潟県のK町のF地区で3,000人以上の高い方をフォローアップされていて、その方々の 2-ミクログロブリンというのは、そのままですか。

下条参考人 最近のデータはわからないんですが、その後、大きな問題があるということとは聞いていません。近くの県立病院にかかっているわけですけれども、ほかの疾患もあると聞いています。

ただ、それも1人、2人のレベルですから、マスで見たときに、クリティカルの 2-ミクログロブリンの排泄を決めるにはエビデンスがないと思っています。

佐藤座長 池田先生、どうぞ。

池田参考人 参考人が手を挙げてもいいのかどうか、少したじろいでいたんですけども、今、佐藤先生がおっしゃった部分が私自身も非常に興味がありまして、お伺いしたいと思いました。

つまり、可逆的かという場合に、例えば3,000 $\mu\text{g}/\text{L}$ に上がったまま平行移動しているか。その場合に、加齢に伴う変化、あるいは逆に、特にクレアチニン補正をすると、クレアチニン濃度自体が変わるために伴う、見かけ上と言っていていいかどうかはわかりませんが、クレアチニンの変化に起因した変化を読み込んでしまっているかもしれないんだとか、いろんなパラメーターがある。それにしても、3,000 $\mu\text{g}/\text{L}$ では横倒しになってしまう。特にカドミウムとの関係です。カドミウム暴露に伴って3,000 $\mu\text{g}/\text{L}$ に上がった人は、しかしなお3,000 $\mu\text{g}/\text{L}$ のところまで横倒しになっているのか。

それと、先ほどの原田先生の論文を読んで一番びっくりしたことです。1万ぐらいに上がった人が半年ぐらいで下がってしまった。これは、ある意味では本当の可逆性を示している。

御質問申し上げたいことは、一般的に、つまりカドミウムと離れて、いろんな理由で尿中の 2-ミクログロブリンが上がっている患者さんを経過観察された場合に、その意味で、横倒しになっているというのではなくて、もとに戻る、数百のレベルまで戻るというのが可逆性の定義だとしたら、どれぐらいのところから運命の分かれ目なのでしょうか。

下条参考人 臨床的によく経験するのは、薬剤性腎症の場合は尿中 2-ミクログロブリンが3万とか4万出るんです。しかし、薬剤を中止して調べますと、ほぼ完全に戻る例が

かなりある。だから、そういう点ではリバーシビリティーは尿細管の機能障害だけにとどまっている範囲であれば考えられると思うんです。

ただ、カドミウムが微量ずつでも、長期にわたって腎皮質に蓄積し、その結果、出てくる尿中 2-ミクログロブリン排泄が増えるのが幾らで、どこからリバーシビリティーがあるかということはなかなか私どもにはエビデンスがありません。

池田参考人 短時間の暴露で、一過性に上がったもので、糸球体にまで影響を及ぼしていないものだと、場合によっては万のレベルまで可逆的であり得る。原田先生のあの症例は異常というか、非常に特異的な例とは必ずしも考えなくてもいいでしょうか。

下条参考人 瞬時に、機能障害を起こした場合には、またリバーシビリティーは起こると思うんです。

池田参考人 ありがとうございます。良く理解できました。

佐藤座長 恐らく、暴露のモードというものが非常に大事なんだろうと思いますし、尿細管というのは再生しやすいと理解していいわけですね。

下条参考人 急性腎不全では、尿細管上皮が一旦脱落して、また再生して出てきます。

佐藤座長 どうぞ、本間先生。

本間委員 まとまった話は、初めてお聞きさせていただきました。

それで、2-ミクログロブリンのカドミウムに対する結合の強さというか、乗数のようなものはわかっているのでしょうか。

下条参考人 それはないと思います。メタロチオネインとは結合すると思うんです。

本間委員 そうすると、このタンパク質はカドミウム以外の金属に対する結合は非常に弱い、選択性がべらぼうに高いということでしょうか。

下条参考人 2-ミクログロブリンは、重金属のキャリアプロテインという理解はないと思います。疎水性が強くて、ほかのところにくっつきやすいんですけども、重金属を結合するキャリアプロテインとは理解されていないと思います。

ただ、尿細管に取り込まれるときに、メガリンに対してはメタロチオネインと競合します。

本間委員 あと、ときどきレチノールの結合タンパクであるというのが幾つか載りましたね。あれは何か、たまたまその含量と問題のタンパク質とが平行したというだけで、何か因果関係とかそういうことは何もないということなんですか。レチノール結合タンパクとカドミウムというあれなんですけれどもね。

下条参考人 レチノール結合タンパクは、分子量2万1,000ぐらいで、糸球体を自由に



る過するタンパクなんです。それで、尿細管の再吸収能が低下すると、2-ミクログロブリンと同じように再吸収されませんから、尿中に出てくる。だから、カドミウム腎症のときに尿中のレチノール結合タンパクも排泄量が正常より増加します。

本間委員 単なる分子量の大きさの指標みたいなものなんですか。

下条参考人 そうです。

本間委員 わかりました。ありがとうございます。

佐藤座長 井口先生、どうぞ。

井口専門委員 きちんと理解していなくて、非常に幼稚なことをお尋ねするかもしれませんが。いわゆるカドミウムとチオネインとのコンプレックスがメガリンにひっついて、それが尿細管の尿に取り込まれてというプロセスを伺わせていただきました。2-ミクログロブリンは同じくメガリン及びメガリン受容体を介して細胞内に取り込まれるのだが、結局、カドミウムとチオネインが大半のメガリンを独占してしまうから2-ミクログロブリンが結合相手のメガリンがないから尿に出てくるというふうに理解していいんですね。

下条参考人 あと、メガリンがカドミウムで障害されて、再吸収能がやはり落ちる。尿細管における2-ミクログロブリンの再吸収が落ちるという現象を反映しているのではないかと思います。

井口専門委員 重金属一般に、尿細管の再吸収機能を、鉛にしる、水銀にしる、低下させると思うんですが、カドミウム以外の重金属の尿細管機能障害のメカニズムとしては、やはりメガリンを介したようなプロセスを考えた方がいいのか、全くそれは別ですということなのか。

下条参考人 メタロチオネインのような低分子タンパクと結合する重金属であれば、メガリンを介すると思うんです。しかし、そういう結合をしていない重金属は機序が違うと思います。

井口専門委員 ありがとうございます。

佐藤座長 ありがとうございます。

そろそろ時間なんですけれども、それでは、小泉先生、簡単をお願いします。

小泉委員 ちょっと簡単ではないかもしれませんが、イタイイタイ病の患者さんは腎皮質が半分ぐらい薄くなるんです。それはそういった病理学的に当たり前のことなのか、薬剤性のいわゆる尿細管障害の人でもそういうことが起こっているのか、教えていただければと思います。

下条参考人 イタイイタイ病を明らかに発症した人は、最初に尿細管障害が出てくると

思うんです。高度になると、尿細管の上にある糸球体もやはり障害されてくると思うんです。そうすると、皮質はかなり著明に薄くなってくると思うんです。いわゆる慢性萎縮腎のような格好になってきます。

小泉委員 それは、ほかの薬剤性でも同じ剖検所見があるわけですか。

下条参考人 あります。典型的なのはフェナセチン腎症といって、痛みどめのフェナセチンがあるんですが、ヨーロッパで教科書に載っているのは、女性が生理痛のために大量のアスピリン、フェナセチンを何年余にわたって服用する。そうすると、腎臓がずっと萎縮してきて、それは尿細管障害を中心に糸球体もつぶれてきて、それで腎不全になってしまう。本当に皮質が薄くなってしまふ。だから、薬剤性でも長期に腎障害のある薬剤を服用すると、皮質が薄くなってくると思うんです。

小泉委員 イタイイタイ病は、要観察者を含めてですけれども、全く糸球体には障害がないんですね。腎皮質の近位尿細管部位の皮質の上部だけが非常に萎縮しているという所見なんです。

下条参考人 それは、糸球体が全くつぶれていないで、皮質だけつぶれるというのは、私どもの理解では苦しいところがあります。

小泉委員 カドミウムに特異なのかなと思ったんです。

下条参考人 ただ、皮質が薄くなる剖検例を北川先生などの所見で見ると、尿細管障害が始まり、明らかに糸球体まで障害されて、亡くなった剖検例などを文献で見せていただいているんですが、そういうのは皮質が薄くなると言っていいと思います。

小泉委員 そうですね。ただ、初期のころに剖検はほとんど糸球体障害がないのです。

下条参考人 それはあってもいいけれども、皮質が薄くなるというのは糸球体はかなりつぶれているのではないかと想像せざるを得ないんです。

佐藤座長 病気の続く長さとかなんとか、いろいろな問題というのはあるんだろうと思います。

お約束の時間を超えてしまったんですけれども、どうしてもという方がいらっしゃれば、もう一つだけお受けしますけれども、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

佐藤座長 それでは、下条先生、どうもありがとうございました。(拍手)

本日は、専門家の方お二人からお話を伺ったわけでございますけれども、本当に今後の審議に役に立つだろうと思います。

今後の進め方といたしましては、本日の講演及び議論、それから、前回の講演等を踏ま

えまして、そろそろ食品健康影響評価を含めて最終的なステージに持っていかなければならないだろうと思っております。

食品健康影響評価につきましては、この案を作成しなければいけないだろうと思っておりますけれども、委員全体で議論しながらつくれば一番いいんですけれども、人数的にも多いですし、また、時間的にも難しいかと思っておりますので、香山専門委員、遠山専門委員に中心になっていただきまして、事務局にとりまとめていただくというようなことにしたいと思います。

私自身も、とりまとめには協力してまいりたいと思っておりますけれども、今日はおいでになりませんが、香山専門委員。それから、遠山先生はおいでになっておりますけれども、是非よろしく願いいたします。

それ以外の専門委員の方にも、必要に応じていろいろ御協力をお願いすることとしたいと思いますので、その場合にはよろしく願いいたします。

そうすると、あとは議題の「(2)その他」というのがありますけれども、何か事務局の方で御用意はあるんでしょうか。

増田課長補佐 特にございませぬ。次回会合につきましては、また後日、調整させていただきますので、次回もまたよろしく願いいたします。

佐藤座長 専門委員の皆様方から、何か御発言ございますでしょうか。

よろしいですか。

それでは、池田先生、下条先生に改めて感謝申し上げて、第16回の「食品安全委員会汚染物質専門調査会」をこれで閉じたいと思います。

どうもありがとうございました。