

## ヒトにおける知見の考え方に関するご意見

### 【中江専門委員】

Brätter の報告に関する解釈について今回の評価書案で述べられていることは、基本的に前回の調査会に提示されたものと変わっておらず、新たな補強材料が出たわけではありません。こうありたいという結論が先にあり、それに合わせるように、無理矢理理屈をこねくり回しているだけです。したがって、私としては、前回の調査会で申し上げたように、この解釈に同意することができず、日本人のデータから評価書の読者である国民が納得できる数値を導き出すべきであると考えます。

以下、詳細です。

○Brätter の報告で認められているセレンによる病理的变化について、原著を確認したところ、セレン中毒についての記載があるパラグラフに対照地域に関する記載はないものの、セレン中毒についての記載がある文章自体には高濃度地域から出た旨記載がないため、当該中毒がどの地域で発生しているものであるかが明確ではなく、少なくともそれが高濃度地域のどちらかで認められたとする解釈は科学的に十分な自信を持ち、責任を持って行うことができないと考えます。

○したがって、Brätter の報告の内容がもう少し充実していれば、セレン中毒に言及しているこの報告から値をとるのがリーズナブルであることは理解していますが、今回に関していえば情報が乏しすぎて、この報告から最終的な値をとるのは不適切であると考えます。よって、科学的により妥当な判断として、日本人の母乳のデータから値をとるべきと考えます。

○日本人の母乳の知見には、セレン中毒に関する記載はないものの、実際に日本人が摂取している母乳であり、安全性の面で特段問題がないと判断または推測することは科学的に妥当と考えます。

○日本人の母乳のデータについては、5つの報告から得られているため、これらを参照した上で、「安全側に立つ」という原則の下で、どの値とすべきかエキスパートジャッジすべきと考えます。例えば、初乳を除く、平均値+2SD の値の中で最高値をとる、平均値+2SD の値が range の範囲内にあるものの中で最高値をとる、range が示されている中で最高値をとる、といった判断が考えられます。

例えば移行乳について、**range** の最高値であれば **Higashi** から 79 となり、平均値+2SD の値であれば **Li** から 42 (たまたま **range** の範囲内に入ります) となります。

○また、**range** の一番上の値をとる場合、**n=1** のデータから判断することとなりますが、それは問題にならないと考えます。これまでも摂取量等で「安全側に立つ」ために **overestimation** であることを承知で推計しており、それと本質的に考え方は変わらないと考えます。

○これらを踏まえ、最終的には、日本人の母乳のデータからの値を **NOAEL** とする方向で結論すべきと考えます。なお、上記のどの方法で結論しても、その値は **Brätter** の報告からの値 (46 $\mu$ g/L) とそう変わらないものになると思われるので、サポート要素としてそのことに言及するという方法の取り得ると考えます。

【祖父江専門委員】

○現在の評価書の俎上に載っているデータで基準値を決めるとすると Brätter 論文の他に適切な根拠がないが、科学的な質は低い。

○その状況で、基準値を決めるかどうかを議論すべき。

○基準値を決める側の理屈として、①過剰症を防ぐ目安となる、②値は諸外国よりも低めなのでより安全側、③将来的に質の高いデータが得られる見込みが低い、

○基準値を決めない側の理屈として、①食品安全委員会の判断の質を維持できる、②低い値を採用すると欠乏症のリスクが増す、あたりかと思います。

### 【吉田専門参考人】

○日本人の母乳濃度から上限を設定することについて、私は以下の点から疑問があります。

1. 初乳と移行乳については、乳児がこれらを摂取する期間がきわめて短いことから、調製粉乳のための上限値の設定に用いることはできないと思います。ゆえに用いるならば、分娩1週間後以降のデータと思います。

2. 母乳の微量元素濃度は血清中濃度に対応して変動していると予想されます（具体的なデータはありませんが）。また、血清濃度は食事からの摂取量に対応して同一人でも変動します。そしてセレンの摂取量には個人間変動に匹敵する個人内変動の生じている可能性が強いです（ただし、それらを直接に証明するデータはないと思います）。つまり、母乳セレン濃度は個人内での日間変動が大きいということが十分に予測できるということです。

日本に限らず、母乳セレン濃度のデータは同一人に関して、1回だけの測定です。したがって、仮に高セレン濃度の母乳が存在したとしても、その母親が常に高セレン濃度の母乳を分泌している保証はまったくありません。また母乳の場合、前乳（授乳し始め）と後乳（授乳終了の頃）とでは成分に差があります。しかし、母乳セレン濃度についての論文は母乳の採取条件を記していないのがほとんどです。

以上のことから、日本人の母乳データからいえるのは、平均±SDの濃度の母乳を摂取している集団でセレン中毒が生じていないということのみです。あるいは授乳期間中に（平均−2SD～平均+2SD）のセレン濃度の母乳を摂取している乳児にセレン中毒は生じていないというべきかもしれません。ゆえに長期摂取の安全性という観点で使うならば平均+2SD、あるいは最大値ではなく、平均値だと思います。

3. しかし平均値はおそらく調製粉乳にセレンを添加する際の一般的な目安になる数値、すなわちもっとも適切な添加量になるでしょう。ゆえに日本人の母乳セレン濃度の平均値を上限値には使えません。

以上より、私としては日本人よりも母乳セレン濃度の高い集団の母乳セレン濃度の平均値を使うことが妥当と思います。セレン摂取量が日本よりもはるかに多いベネズエラの論文はその意味で重要です。

ベネズエラの論文の読み方ですが、明確なセレン中毒は認められなかったとすべきでしょう。爪の変形など、セレン中毒の症状はごく少数あったのです。

が、著者らも論及しているように、亜鉛不足など、他の栄養素の不足の関与を否定できないからです。

仮にベネズエラでセレン中毒の明確な症例がないと解釈するなら、母乳濃度の平均値が一番高い 90  $\mu\text{g/L}$  を上限にしてもいいのですが、より安全という観点、さらにセレン中毒の疑いのある症例もあることから、一番低い濃度の集団 46  $\mu\text{g/L}$  を採用するという事だと思えます。米国の食事摂取基準においても、この論文は 60  $\mu\text{g/L}$  を補強するものとして取り上げられています。つまり、ベネズエラの乳児にセレン中毒は発生していないと解釈しているのです。

科学的なこととこだわっていくと「数値を決められない」ということになると思えます。数値を決めるという方針に立っている以上、存在する資料の中から最善と考えられる結論を導くべきだと思えます。

○祖父江先生のご意見については、状況は先生のお示しになられたとおりで思えます。

決めるか決めないかという点だろうと思えます。

食事摂取基準では決めなくても問題が生じないと判断し、決めておりません。今回は調製乳に添加するという事なので、エビデンスの質は低くても決めたほうが良いと WG では判断したと記憶しています。

科学的な水準の維持ということを優先するなら「決めない」あるいは添加することの意義を失わせるような「低い値の採用」だろうと思えます。後者にするくらいなら決めないことのほうが better と思えます。

決めない場合、添加物として使用が可能なのか法令的な部分が私にはよくわかりませんが、仮に使用が可能な場合は、添加する業者の判断に委ねることになります。その場合、今回の議論の内容を報告として提出していれば、業者としては 46 $\mu\text{g/L}$  をひとつの目安として読み取ってくれると思えます。しかし、それで委員会が責任を果たしたことになるのか、参考人である私にはよくわかりません。せめて、「エビデンスの質が低いので正式に上限値を示すことはできないが、添加する際の上限の目安として 46 $\mu\text{g/L}$  が考えられる」というような表現はできないのでしょうか。

### 【頭金専門委員】

○日本人母乳のデータではセレン中毒が発生した濃度がないことが問題であると思います。

セレン中毒が発生していない日本人母乳の平均値データは、調製粉乳に添加すべき量の指標であり、添加量の上限値の根拠とするには無理があると思います。一方、**Brätter** の報告は、高濃度地域を含んだデータでありセレン中毒と思われる症例も発生しているので、上限値の設定には日本人母乳より適していると考えます。なお、**Brätter** の報告では、中毒症状が出た地域が明示されていない点は中江先生のご指摘の通りですが、セレン中毒を用量依存性のある毒性と考えると、高濃度地域で発生したと考えるのが自然と考えます。

○これまでの添加物専門調査会において議論の根拠としてきた論文と比較した時、**Brätter** 論文の科学的エビデンスが低いことは明らかです。「どこまでの水準を許容するか判断」については、前回の調査会等でも説明しましたが、確かに類推の域をでない判断をした上での UL の設定になっていますが、科学的に考えて不自然さはないと私は考えております。中江先生がご指摘になった日本人母乳中の平均値より科学的には **Brätter** 論文の方が UL を設定するという観点で、理にかなっていると考えています（理由は上記のとおり）。「どこまでの水準を許容するか判断」については、「科学的に考えて不自然さがない」ではないかと思えます。

【松井専門参考人】

Brätter らの報告を採用することが最善だと思います。

セレン中毒症が発生しているのはわずかです (in a few cases)。

対照地域 (カラカス) と Region2 における平均母乳中セレン濃度やセレン摂取量は 2 倍以上の開きがあります。(Region1 おける平均母乳中セレン濃度は対照地域の 1.4 倍程度です。)

もし対照地域 (カラカス) でセレン中毒症が生じているとするならば、それよりも母乳中セレン濃度 (セレン摂取量) が 2 倍も多い Region2 ではかなりの頻度でセレン中毒症が生じると推察でき、「セレン中毒症が発生しているのはわずか」とはならないと思います。

これらから、少なくとも対照地域 (カラカス) ではセレン中毒が出ていないと考えることは自然だと思います。

### 【森田専門委員】

まず、そもそも、添加するにしても、欠乏事例が頻繁にみられているわけではなく（実際は、特殊栄養の場合以外は、見られていない）、大量に添加する必要は全くない、という前提にたってもよいのではないかと思います。

Brätter 論文の値より下回ってしまっただけでは、添加する意味がないのでは、というお話も出ていましたが、Brätter 論文の値を下回っても、欠乏をふせぐという点では十分に機能するのではないかと考えます。

調製乳 1.5 $\mu$ g/100kcal

日本人の母乳中のセレンの平均値 17 $\mu$ g/L (2.6 $\mu$ g/100 kcal)

初期の議論では、あまりに低い値を UL という形で示すと、実際にそれより濃度の高い母乳を出している事例があった場合に、余計な不安をあたえないか、ということがあって、あまりに低い値は不適切かと考えていました。

しかしながら、実際には、母乳のセレン濃度ををはかることなどほとんどありえない。

したがって、その数値を見て、一般の母親が影響を受けることなどはほとんどない。

調製乳製造会社が、欠乏の危険を訴えることはあっても、過剰症の心配をおおることはしない、だろうと考えられます。

結論として、値が独り歩きすることは考えにくいのではないのでしょうか。

また、設定値にしても UL ではなく、NOEL ということであれば、科学的に日本人母乳からの値であっても（健康障害がなかったという確証は得られませんが）受け入れ可能ではないのでしょうか。

yamawaki 論文の日本語版（金子（2004））や韓国（Bjorklund（2012））・イタリア（Valent（2011））などの論文も見てみましたが、大きく母乳濃度が違うという事はありませんでしたし、また、何か健康障害例が見られたという記述もなかったように思います。

吉田先生のいわれるように、本来であれば初乳や移行乳を除くのがよいと思われませんが、採取時期がはっきりしないものもあります。Brätter 論文もそうです。

したがって、母乳を採用するのであれば、平均値という考え方もあるかもしれません。

色々書きましたが、2案を提案します。



1. Brätter 論文の値を採用する、ただし、最低濃度レベルでも few case があつたかもしれないので、UF1.2 もしくは 1.5 程度を設置し、LOAEL からの値の設定とする。

下記は、食事摂取基準の UF 設定です。

表 5 耐容上限量が策定された栄養素で、その算定のために用いられた不確実性因子 (UF)

不確実性因子 (栄養素)

- 1 (ビタミン E、マグネシウム<sup>※1</sup>、銅、マンガン、ヨウ素 (成人)<sup>※2</sup>)
- 1.2 (カルシウム、リン)
- 1.5 (亜鉛)
- 1.8 (ビタミン D (乳児))
- 2 (セレン、モリブデン)
- 2.5 (ビタミン D (成人))
- 3 (ヨウ素 (乳児))
- 5 (ビタミン A (成人)、ナイアシン、ビタミン B6、葉酸)
- 10 (ビタミン A (乳児)、ヨウ素 (成人)<sup>※3</sup>)
- 30 (鉄)

※1 通常の食品以外からの摂取について設定。

※2 健康障害非発現量を用いた場合。

※3 最低健康障害発現量を用いた場合。

2. 日本人の yamawaki 論文から (これが DRI の AI 設定基準となっているので) 設定する。

全体の平均、もしくは、初乳移行乳をのぞいた平均をとり、NOEL とする。

あと、これはまた別途の議論になりますが、LOAEL や NOAEL としてではなく、推奨範囲のような形、Acceptable Macronutrient Distribution Ranges (AMDR)、これは三大栄養素関連のみですが、このような範囲を示すというのもあり得るかと思えます。

【梅村座長】

私としましては、「決めるか決めないか」の前提ではなく、「決められるのか決められないのか」をご判断いただければと思っています。Brätter 論文の質では専門家の立場から評価に値しないとするのであれば、これは決められないとの結論でもやむなしと思います。ただ、今後の栄養成分評価全体を通して見ても、十分な科学的水準を満たしているヒトデータが集まる可能性はそう高くはないと考えると、どこまでの水準を許容するか判断を専門調査会としては示していく必要があると考えます。Brätter 論文の不確定部分は他の事象から補っているのではないかとのご意見もありますが、そのような理論構成が成り立っているのかなども含めて、Brätter 論文のデータを評価に用いることの可否についてご議論頂ければと思っております。

《参考》

Brätter の報告（【53】p270 左側）の原文（下線が病理的变化に関する記載）は以下のとおりです。なお、対照地域は Caracas、高濃度地域は Portuguesa のうちの2つの地域（region1 と region2）です。

The values were confirmed by analysis of typical local meals and foodstuffs. The results of the selenium analysis of red blood cells, serum and hair of the children are listed in Table 1 on a wet and dry weight basis. The hair levels of the children in Portuguesa (range 0.65~3.78 mg/kg) were found to be between that of nonendemic and toxic areas of China, demonstrating the intermediate situation of the geographic area under study. Signs of selenosis in terms of pathological changes in hair and nails were observed only in a few cases. The increase in selenium serum concentration with age (Table 2) was more marked in children of region 2.