

小グループ打合せ等におけるご意見

【事務局より】

令和2年12月24日開催の第4回鉛WGにおいて、成人における有害影響を及ぼさない血中鉛濃度等については、小グループによる打合せを行うこととしておりました。小グループ打合せ等で先生方からいただいたご意見を、評価書（案）の「Ⅱ. 食品健康影響評価」の項目（4以降。下記参照）に沿って記載しております。

4. ヒトにおける影響

（1）ヒトにおける知見の概要

一次報告<別添1>及び一次報告以降<別添2>の記載から、①小児及び②成人に分けて、様々なエンドポイントについて重要と思われる知見の概要を記載。

（2）ヒトにおける影響のまとめ

（1）で記載した知見のうち、クリティカルエンドポイントについて、影響が観察された血中鉛濃度や、研究の問題点も含めて記載。

5. 血中鉛濃度と鉛摂取量との関係

6. 用量反応評価

【事務局より】

現在の評価書（案）にはこの項目はありませんが、項目を追加し、用量反応評価（その可否を含め）について記載することを考えております。

7. まとめ及び今後の課題

4. ヒトにおける影響

（1）ヒトにおける知見の概要

○小児の発達障害等について

- ・ 自閉症の診断は主観的であり、測る人によって、あるいは自己記入式の間診票でも診断前と診断後で変わることがあるので、なかなか客観的な評価は難しい。
- ・ ADHD や発達障害に関する疫学調査は、ほぼ NHANES 1つの集団のみの報告であり、親に自分の子供が診断されたことがあるかどうかを診断基準としている研究なので、疫学としてはありだと思うが、そのデータを根拠として閾値を決めるのは難しい。

○成人の腎臓について

①eGFR はエンドポイントとして適当か

- ・ 複数の疫学研究において血中鉛濃度増加と eGFR 低下との関連を示す報告があるため、関連はないとは言いきれない。
- ・ 国際機関の結論でも一番敏感に反映している指標とされている。

②eGFR は用量反応評価に使えるか

<血中鉛濃度増加と eGFR 低下との因果関係について>

- ・ eGFR 低下がみられた集団は、ほぼ米国 NHANES であり、かつ調査年も重なりがあるが、異なる地域で繰り返し調査されているため、関連が偶然とは考えにくい。
- ・ カットオフ値以上、以下の集団を比較している論文が評価に有益であると考えられるが、2 報 (Navas-Acien ら (2009)、Spector ら (2011)) は調査時期が一部重複していたため、一貫性があると判断するには知見が不足している。
- ・ ヒト疫学では解明されていない毒性メカニズムを動物実験で補うことがあるが、動物実験では鉛の腎臓への影響を示す報告はほとんどなく、メカニズムとしても裏付けられないと思われる。
- ・ 因果関係について検討するための知見が全く不十分というよりは、交絡因子の影響を排除しきれなくて、腎臓への影響が不明と思われる。

<eGFR の扱いについて>

- ・ eGFR は血清クレアチニン値を用いて算出されるが、血清クレアチニン値は筋肉量の影響を受ける。筋肉量の変化、年齢の変化等を十分に考慮できているかという問題があるため、eGFR の数値そのものを用いて用量反応評価を行うのは難しい。
- ・ (CKD の診断基準である) 60 mL/minute/1.73 m² をカットオフ値とし CKD の有病割合を比較した知見は評価に使えるかもしれない。
- ・ CKD の意義 (①adverse effect・病気なのかどうか、②予後因子と思われる、③社会的な集団の中での意味合い等) について留意が必要。

○成人の血圧について

①血圧はエンドポイントとして適当か

- ・ 血圧はエンドポイントにはなると思う。
- ・ 妊娠高血圧の話と一般の血圧の話は分けて考えるべき。
- ・ 中間的な指標でも、それが最終的に何かにつながるのであれば評価の対象にするべき。

- ・ 血圧に関しては、ワンオブゼムとしては影響として入れたほうがいい。

②血圧は用量反応評価に使えるか

- ・ 通常のように最も低いところで影響が出るところを出発点として TDI などを定めるというものとしては不適切。
- ・ 血中鉛濃度が高いレベルで血圧が変わる点についてはかなりデータが蓄積されているはずだが、どこまで低い血中鉛濃度まで、その影響が観察されるのかというところ。
- ・ 血圧への影響がみられた 3 報は①負荷をかけたときの影響 (Zota ら (2013))、②人種によって違いがある (Scinicariello ら(2010))、③かなり高い血中鉛濃度から影響がみられている (Yazbeck ら (2009))、というもの。ネガティブデータが 2 報ある。全体的に眺めてみると、確かに統計的な有意性が見られることはあるが、一貫性という観点から見たときに、必ずしもそれほど強い証拠、エビデンスとは言えない。
- ・ この血液濃度領域においては血圧との関係というのはまだ探索的データが蓄積している段階。いわゆる閾値みたいなものを決めるのに適した段階ではない。

○成人の神経系について

①神経系への影響はエンドポイントとして適当か

- ・ 全体として見た場合は影響が見られているということと言える。
- ・ 全体としては成人でのばく露で起きるのだという見方をしないで、子供での影響との関連がどうかというところを注意して見る必要がある。
- ・ 聴力低下が出ている大体の血中鉛濃度を、論文に基づいて概要のところにも書いておくべき。

②神経系への影響は用量反応評価に使えるか

- ・ 1 報のみで閾値の設定に使うのはやめたほうがいい。
- ・ 神経系といっても、かなり雑多な影響に関する文献が集められている。NHANES など、データベースみたいなものを使った探索的な研究で有意差が出ている。ここにあるもので閾値設定を前提にして検討するべきものはない。

(2) ヒトにおける影響のまとめ

○エンドポイントの選定について

- ・ エンドポイントとしては捨てないで、いろいろなものを統合して考えるときに、腎臓ではこのぐらい、血圧では妊婦さんではこのぐらいから影響が見えそうだとか、一般の人ではここではデータが出ていないとか、そういうものをまとめて統合した評価が一番いい。
- ・ 最終的に1つと決めずに、ばく露濃度が低いところでも影響が見られるというのを、それぞれのエンドポイントに関して数値を示すことに意味がある。
- ・ いろいろなデータも含めた上でチェックをして、それぞれの神経系ならば神経系、腎臓ならば腎臓、血圧ならば血圧ではこのぐらいの濃度でこんな影響が見られているというデータ、数値を求めること自体は、数値なしで議論するよりは意味がある。

○いわゆる「閾値」について

評価書(案)のまとめにおいて、「現在の知見からは閾値の設定は困難である」といった文言は使用しないことで合意。その他のご意見は下記のとおり。

- ・ 例えば「有害影響が観察されない」、そういう定義にしておいたほうがよい。
- ・ 「観察されない」とか「有害影響を及ぼすとは示されない濃度」ということであれば、有害影響か分からないという状況、結構誤差は大きいかもしれないですし、あるともないともはっきりは言えないというところに設定をされる場合がある、そちらのほうが感覚としては近い。
- ・ 「(新たな閾値を設定するには) エビデンスが不十分」という書き方ではなく、ちゃんと理由を示して、これは将来的にも何かエビデンスが増えたからといって確たる値に決まるものではない、という感じもするので、そういうニュアンスが伝わるようにすべき。

○数値の提示について

- ・ 数値が独り歩きすることもあるので、ある程度幅を持たせた数値の提示の仕方を考えてもよい。
- ・ 定性的な評価もあり得る。ただし、その際は、数値を出さなくて済む証拠が必要。
- ・ システムチックレビュー的にいろいろな論文を並べて、それぞれ妥当だと思われるような精査はした上で、このぐらいの濃度で何か影響が見られているかもしれない、このぐらいのところに問題があるのでは、というのを整理するのが全体の方向としてはよい。

- ・ 世の中に情報を提供する上では、ある程度こういう血中濃度でこのような変化があつて、これがはっきり病気と言えないかもしれないけれども、こういう影響は出ているのですよとか、そういうところがある程度まとまった形で示すべき。
- ・ いろいろなデータも含めた上でチェックをして、それぞれの神経系ならば神経系、腎臓ならば腎臓、血圧ならば血圧ではこのぐらいの濃度でこんな影響が見られているというデータ、数値を求めること自体は、数値なしで議論するよりは意味がある。（再掲）

7. まとめ及び今後の課題

○現在の日本人の血中鉛濃度のレベル（各国のHBMデータとの比較）について

- ・ 低いグループに属しているということだったらいいかと思う。
- ・ 最近のデータは妊婦さんと子供のデータばかりなので、そこら辺の表現は慎重にしたほうがいい（注：日本人を代表する血中鉛濃度とは言い難いのではないか）。
- ・ 例えばほぼ同じ年齢の女性同士で比べて、アメリカなどとほぼ同じぐらいであるということと、アメリカのNHANESのほかの年齢の男性とほかの国の同じような年齢層の男性と比べてアメリカも低いというところから、間接的になってしまいが、低いほうに属しているというぐらいの言い方でよい。

以上