

食品安全委員会汚染物質専門調査会

第 15 回会合議事録

1 . 日時 平成 18 年 12 月 26 日 (火) 14:00 ~ 17:10

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) 汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループにおける
審議状況の報告

(3) その他

4 . 出席者

(専門委員)

佐藤座長、安藤専門委員、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、
前川専門委員、

(食品安全委員会委員)

長尾委員、野村委員

(参考人)

城戸参考人、中川参考人

(事務局)

齊藤事務局長、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

5 . 配布資料

資料 1 - 1 講演資料

Chronic exposure to cadmium and health effects in inhabitants
Of Kakehashi River Basin, Ishikawa Prefecture, Japan

- 資料 1 - 2 講演資料
カドミウムと生命予後
- 資料 2 - 1 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価
番号 11 四塩化炭素（案）
- 資料 2 - 2 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価
番号 12 1,4-ジオキサン（案）
- 資料 2 - 3 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価
番号 13 1,1-ジクロロエチレン（案）
- 資料 2 - 4 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価
番号 14 シス-1,2-ジクロロエチレン（案）
番号 36 トランス-1,2ジクロロエチレン（案）
- 資料 2 - 5 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価
番号 41 塩素酸（案）
- 資料 2 - 6 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価
番号 43 ジクロロアセトニトリル（案）
- 資料 2 - 7 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価
番号 44 抱水クロラール（案）
- 資料 2 - 8 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価
番号 45 塩素（残留塩素）（案）
- 資料 2 - 9 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価一覧 9 物質
- 資料 2 - 10 水道により供給される水の水道基準の設定に係る食品健康影響評価
塩素酸（案）
- 参考資料 1 清涼飲料水（化学物質）の評価に係る優先順位について
- 参考資料 2 汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループの設置
について
- 清涼飲料水の規格基準（化学物質）の改正に係る食品健康影響評価
の進め方について -

6 . 議事内容

佐藤座長 定刻でございますので、まだおいでになっていない専門委員の方もいらっしゃるかと思いますけれども、第 15 回「食品安全委員会 汚染物質専門調査会」を開催いた

します。今日はお忙しい中、専門委員の皆様方には御出席いただきましてありがとうございます。

現時点で、津金先生がおいでになったので、10名の専門委員に御出席いただいております。井口先生は御都合により、今日は御欠席ということになっております。

それから、食品安全委員会からは長尾委員、野村委員に御出席いただいております。

本日は、一応、予定としては、ただいまから17時30分までの3時間半を予定しております。と申しますのは、今日はカドミウムの専門家にお話を伺うということで、金沢大学の城戸先生と、金沢医科大学の中川先生にお越しいただいております。お二人には後ほど御講演をいただくことになっております。

ただいま、遠山専門委員がおいでになって、ちょうど出席予定の全員が揃いました。それでは、議事に入る前に事務局からお知らせがあるということなので、事務局お願いいたします。

増田課長補佐 先日、メールで御連絡させていただきましたけれども、食品安全委員会の委員長であります寺田雅昭でございますが、健康上の理由によりまして、12月21日付けで食品安全委員会委員を辞任しております。

それに伴いまして、同日開催されました委員会における互選の結果、新委員長に現委員であります見上彪が選出されましたので、お知らせいたします。

佐藤座長 ありがとうございます。

それでは、早速議事に入りたいと思います。お手元に「第15回汚染物質専門調査会議事次第」が配付されておりますので、御覧ください。

本日の議題といたしましては「(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)汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループにおける審議状況の報告」の2点となっております。

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、専門委員名簿、それぞれ1枚ずつとなっております。

資料1-1、資料1-2が「(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」の中で御講演いただきます、資料1-1が城戸先生の資料、資料1-2が中川先生の資料となっております。

次に、資料2-1から資料2-9までありますが、これが清涼飲料水に係る化学物質の

食品健康影響評価（案）と、その概要になっています。

資料 2 - 1 が四塩化炭素、資料 2 - 2 が 1, 4 - ジオキサン、資料 2 - 3 が 1, 1 - ジクロロエチレン、資料 2 - 4 がシス - 1, 2 - ジクロロエチレン、トランス - 1, 2 - ジクロロエチレン、資料 2 - 5 が塩素酸、資料 2 - 6 がジクロロアセトニトリル、資料 2 - 7 が抱水クロラール、資料 2 - 8 が塩素（残留塩素）ということになっております。

資料 2 - 9 でございますが「清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価結果一覧 9 物質」ということで、1 枚紙の表が付けてあります。

資料 2 - 10 という中で「水道により供給される水の水質基準の設定に係る食品健康影響評価について 塩素酸（案）」という中で付けさせていただいております。

その他、参考資料 1 が「清涼飲料水（化学物質）の評価に係る優先順位について」。

参考資料 2 が「汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループの設置について - 清涼飲料水の規格基準（化学物質）の改正に係る食品健康影響評価の進め方 - 」ということでございます。

資料の不足等、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 資料が大分多くなっておりますが大丈夫でしょうか。

（「はい」と声あり）

佐藤座長 それでは、早速始めたいと思っておりますけれども、まず、前回の概要について事務局から御説明ください。

増田課長補佐 前回の会合におきましては、食品からのカドミウム摂取の現状に係る安全確保につきまして、食品健康影響評価の部分を除く評価書（案）の審議を行っております。結果、継続審議ということもございますが、専門委員の皆様方に御指摘をいただきました点につきましては現在作業中でございます。次回以降にはお示しできるのではないかといたします。

また、カドミウムについて本専門調査会以外の専門家の御意見を伺うべきとの御意見がございまして、今回、城戸先生、中川先生に御講演をいただくこととなっております。

更に、厚生労働省より諮問されております、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きまして汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループで審議しまして、その結果を本専門調査会に報告するというにされております。今回、その評価書（案）が上がってきておりますので、清涼飲料水に係る食品健康影響評価についての 9 物質とともに、後ほど報告をさせていただこうと思っております。

以上でございます。

佐藤座長 ありがとうございます。前回の議事を思い出していただきましたでしょうか。

それでは、議事の「(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。

今回は、ただいまの説明にもありましたように、専門委員以外の専門家の御意見を伺うという予定にしております。2つの講演を用意していただきましたが、1つは石川県梯川流域住民のカドミウム慢性暴露と健康影響。これは金沢大学の城戸先生にお願いしてございます。それから、カドミウムと生命予後については金沢医科大学の中川先生に御講演していただきたいと思います。

今回は、お二人の専門家に御講演していただき、それを評価書作成の参考にさせていただくということを目的としております。

それでは、早速、城戸先生から御講演をお願いしたいと思いますが、略歴を紹介させていただきます。

城戸照彦先生は、1979年に金沢大学医学部を卒業され、1983年に金沢大学大学院医学研究科博士課程を修了なさっています。それと同時に、金沢医科大学の助手となられました。以来、1989年には金沢医科大学助教授、1991年には千葉大学に移られて医学部助教授を歴任され、現在は金沢大学医学部教授として御活躍されております。

御専門は公衆衛生学で、環境カドミウム暴露者の健康影響、それから、ダイオキシン類の人体への慢性影響等の研究をなさっております。

それでは、城戸先生よろしく願いいたします。

城戸参考人 佐藤先生、御丁寧な御紹介をいただきまして、どうもありがとうございます。

本日、私がこういう席でお話しさせていただくということで与えられたテーマはカドミウムの腎症ということで、そのままのテーマを付けて、こういうパワーポイントを用意すればよかったんですが、つい横着しましてといたしますが、昨年、水俣フォーラムで佐藤先生や香山先生にも御参加していただいた際お話しさせていただいたその内容から少し抜粋しましたので、タイトルもそのままになっておりますが、基本的には、私が指名されましたカドミウムにおける腎障害のところをポイントにしてまとめてきました。それでは、早速、始めさせていただきます。

(P P)

本日は、今も御紹介がありましたように、石川県の南部、小松市の辺りに流れています

梯川流域の上流部にありました尾小屋鉱山の関係で、下流域の水田が汚染しましたので、その地域でのカドミウム暴露と腎障害を中心とした健康影響についての疫学調査を最初にお話しして、カドミウムに由来する腎障害、それから、これはカドミウムが単独でというよりは、腎障害との兼ね合いを見ながら骨障害の影響、そして、量・反応関係、いわゆる中毒学的な量・ドーズと反応・レスポンスそういうものの関係での健康被害がどの辺りから起こるかに関して少し触れさせていただきたいと思います。

(P P)

最初に、疫学調査の結果で、これも、今、お示したように、ロケーションとしては、全国幾つかあるカドミウム汚染地の一つということで、隣の富山県のイタイタイ病が有名なわけですが、その影響を受けながらといいますか、影響というのは、そういうカドミウムの一般環境暴露ということによって、問題が石川県でも関心を持たれたという歴史があります。

(P P)

そして、先ほど言いました尾小屋鉱山は銅山なんですが、最初は金山だったと聞いています。江戸時代に既に手掘りの形で掘られて、明治に入り、前田藩の家老であった横山という人が買い取って、当初はこういう量ですから、非常に細々とやっていたのが、日本鉱業が買い取って、戦前、一定の産出量があって、戦後、一旦、落ちましたけれども、その後、こういうふう伸びて行って、これはその近くの西尾村の村史から取りましたので、3,000t ぐらいということで、生産量は非常に小さいところで切れてしまっているんですが、この後、最大 20 万 t まで一気に上がって、昭和 46 年ぐらいに、先ほど言いましたように、それ以前から神通川流域のイタイタイ病の問題が話題になってきて、閉山という形になっていっています。

(P P)

撮った本からのスライドが鮮明でなくて申し訳ないんですが、これは、こちらが日本海側、北です。そして、こういうふうに梯川が流れて行って、この一番右下のところに尾小屋鉱山があるわけです。

そして、ちょうど地形的にはこの辺りは谷筋になりますので、ここからいわゆる扇状地といいますか、水田が開けてきます。そういう意味では、かんがい用水として利用し始めるのはこの辺りからということで、この上流部にも山村はあるんですが、実際の汚染ということでは、今、言いましたように、かんがい用水としては取っていませんので、認められていません。

そして、この上流部の金平の辺りが非常に高濃度の汚染がありまして、あと少し下がった扇状地の最初の部分といいますか、太いところにも高濃度汚染地区があつて、この辺は色が識別できませんが、中程度の汚染。これは土壌中のカドミウムが4段階で切つてあります。ちなみに、この辺りに小松空港があるわけです。

(P P)

これは、米の中のカドミウム濃度を同じように分類していきまして、やはり土壌と同じように、この地域が一番濃厚な汚染。そして、ここも続いて、下流部でも一部、汚染の強いところはありますけれども、徐々に汚染のレベルが下がっていく。

あと、次の調査の関係で、ここは大杉谷ということで、汚染のない波佐谷地区、それから、ニツ梨という対象地区を2か所、こちらは平野部ということで、この辺りの対象、こちらは山間部の対象ということで、2か所取つて調査が行われています。

(P P)

調査地区、カドミウムの暴露地区は、50歳以上の男女計約3,200名、ここの対象地区の全住民の95%ぐらいがこの調査に参加しています。

それから、コントロール地区は2か所ですので、約300人弱ですけれども、こちらでも90%以上の参加率で調査が1981年と1982年、そのとき、2年かけて石川県を中心にして実施しています。

これを見ていただければわかるように、どうしても50代の比率が一番高くて3割強、60代が2.5%というような感じで、大体、同じような比率で、高齢になるほど少なくなつてきているのは必然なんだろうと思います。

(P P)

お手元の方には、これは省略したんですが、従来、まだ、今の低分子量タンパクが腎障害、特に腎尿細管障害の指標として定着する前は、環境庁の時代ですけれども、糖とタンパクの同時陽性をもってカドミウムの影響、腎障害の特徴ということで、一つの指標になっていました。

これは、後でお話ししますが、非常に感度が悪いんですが、それで見ると、上段は50歳以上の男を全部まとめたものですが、この黒いのが汚染地区、こちらの斜線がコントロール地区ですが、50代では逆転していますが、これは後で補足しますが、後のところではコントロール地区は全く出ていないです。汚染地区だけが出ていますけれども、非常に低くて、検定して有意差は出ないんです。統計学的な差はないです。

そして、こちらでも男女とも多少汚染地区で高い。年齢別に見ると、70代、80代で高くは

なっていますけれども、これも有意差は見られていません。

(P P)

尿中のアミノ酸尿、全般性のアミノ酸尿、総アミノ酸で見ていきますと、男性では相変わらずというか、今までと同じように、多い傾向はありますけれども、統計的な差は見られます。

ただ、この*を付けましたように、全体の女性で見ると、汚染地区で、この有所見者が高い。ここに基準値を書いてありますけれども、それから、80歳代も差が見られるということで、少し、この指標を使うと差が見られている。

(P P)

次に、これが、今、一番代表的な 2-MG という低分子量タンパクとして尿中に出てくる物質ですけれども、これで見ると、今度は男性でもトータルでもって有意差があるし、60歳だけですけれども、男に有意差を持って汚染地区が高い。

今度は、女性群ですと、全体でも、それから、各年齢でも、勿論、こういうふうには有意差が見られるし、年齢とともに上がっている傾向も見られます。

(P P)

これは、メタロチオネインといいまして、本日、お見えの遠山先生が御専門なので、私は十分語りませんが、遠山先生が留学されていたシェーク先生のところにサンプルを送りまして、分析の方は、私もそのとき留学させていただいて、お手伝いさせていただいて測らせてもらったものですが、トータルで見ると、男性でも、それから50代を除いて、ほかの年代でも汚染地区は高い。

そして、ここ対照地区の50才代男性は、先ほど3割からそこらで50代が多いと言いまして、男性は60人なんです。それで5%ですから3人なので、個別に、非汚染地ですけれども、糖尿病のひどい人とかそういう臨床的な所見のある人が入っていったということが、例数が少ないこともあって、こういう逆転した傾向になっているのではないかと理解しています。

それから、女性の方も 2-MG と同じように、大体、汚染地区が有意な差を示しているということで、動物実験と違いますので、なかなかきれいなデータとは言えませんが、今のこの 2-MG、それから、メタロチオネインの2つの低分子量タンパクを指標にすると、先ほど糖・タンパク同時陽性で出なかったものが見えてくるように思います。

(P P)

これは、どういうことをしたかということ、ここのプロットしたものは、いわゆる有所見

者、全部 2-MG が基準値を 1,000 にしたとき、それを越えた人だということです。そして、横軸に尿中タンパク、縦軸に尿中の糖を取りまして、この線が基準値です。ということは、タンパクは 10 より上の方が陽性者、糖は 20 より上の方が陽性者ですから、いわゆる 4 区分したときに、ここの第 1 象限といいますか、ここに入っている方が、実際には糖・タンパクだけでやると、腎の尿細管障害が疑われるということになります。

ちなみに、これは 600 弱、590 ぐらいで、この人が 62 名該当しますので、いわゆる感度で言うと 12% ぐらいということで、非常に糖・タンパク、同時陽性だけで見てしまうと 2-MG が仮に 1,000 ある人がこれだけいても、残りの 88% が落ちてしまうということがわかっています。

(P P)

逆に、ここにプロットした方は全部 2-MG が 1,000 未満、尿細管障害は、一応、1,000 未満はないという一つの基準で判断すると、それで同じように、この第 1 象限に入っているのは 2 人だけです。特異度といいますか、病気でない人を病気でないとスクリーニングするので言えば、これがコントロール地区のがほとんど入っていますので、99% ぐらい特異度があるということになります。

次にお話しすることになりますけれども、こういう人たちというのは、本来は 1,000 以上あった可能性があるんです。ただ、尿中の水素イオン濃度、pH が酸性に傾くと、2-MG というのは崩壊しやすいということが言われていますので、その辺の影響を 1,000 ちょっとぐらいですと受けやすい可能性も一つの仮説としては考えています。

(P P)

次に、腎障害との関係です。

(P P)

今度は横軸に同じ低分子量タンパクでも 1-MG といいまして、今、言った水素イオン濃度の影響はあまり受けません。2-MG がここに、小さくて恐縮ですがけれども、5.6 以下になると崩壊して、実測よりも低目に出る。

それで、ちょっと遠くから見ると、円が大きく見える部分、こういう人たちの尿は水素イオンが 5.6 以下になっているために、このラインよりも下に出ているということは、2-MG が縦軸で、これは両対数グラフになっていますけれども、このライン上より下の部分は、特にこの低いところでは随分ばらつきが見られるように思います。

ただ、それでは、何で 1-MG を使わないかと言われると、見ていただければわかるように、1-MG のオーダーよりも 2-MG のレンジといいますか、幅の方が広いので、重

症度の方を考えていくときには、もう少し程度を広く判断できるのではないかというメリットもあります。一つで済まない場合もあれば、こういう2つを指標にするということも十分検討しなければいけないだろうと思います。

(P P)

ただ、今の低分子量タンパクというのは、基本的には糸球体をろ過して、通過して、尿細管で吸収されないものが尿中に出るわけです。そういう意味では、メカニズムは同じで、特に 2-MG などというのは腫瘍マーカーというものになっていますので、血清中のレベルが非常に高い場合には、いわゆるオーバーフローということで、腎臓から尿の方に出てくることがあるので、一時期そういう議論もされていたので、それでは、別なファンクションの指標がないかということで、この NAG、N - アセチル - D - グルコサミナーゼというエンザイム、酵素は腎の尿細管の上皮の刷子縁に限局するというので、今、言ったメカニズムとは違う、もともと腎臓の尿細管部分にあるものです。

それが、横軸が 2-MG ですので、この場合は尿細管障害が進むに従って、この NAG が上がってくるという傾向ですが、四次曲線ということで、先にこの辺を言ってしまうと、2-MG はどう見ても悪化してくるんですが、この辺りから NAG の方は上げどまりと見えますか、ですから、この辺のレベルの差は NAG だけでは見られないけれども、2-MG を使うことで、よりこちらの方が重症だということで識別できます。

ただ、この辺りのところを見ると、NAG の方が早い段階から上がってくるようで、ここは 100 ですから、一般の方のレベルです。それでも、少し、こういうような上がりが見えますし、実際に非汚染地と汚染地で比較した NAG も有意差が見られるということで、これはこれでいい指標だと思いますので、先ほどの 1-MG や NAG、こういうものを組み合わせることによって、より尿細管障害のスクリーニングを確固としたものにできるだろうと考えています。

(P P)

次に、それでは、そういう汚染地区の人の腎障害がどう推移するかということで、一番最初の段階、5年間のデータをフォローしたのが74名です。

(P P)

1981年の調査を受けた中で、一番汚染のひどかった金平地区に絞って追跡調査を1986年にしました。これは1981年当時の性・年齢分布です。

(P P)

それで、これはどういうグラフかといいますと、横軸に1981年の尿中カドミウム。縦軸

に 1986 年、5 年後の尿中カドミウムを軸として取っています。ということは、1981 年と 1986 年の尿中カドミウムに変化がなければ、大体、45 度のこの線上に乗るわけです。それで、実際には、これは 45 度の線を引いているので、回帰直線ではありませんが、見ていただくと、多少この線の前後にはなっていますが、特にどちらに多いというよりは、この線を中心にして上下にばらついている。ちなみに、相関係数は 0.86 ですから、かなり両者には強い関連があるということが見て取れると思います。

(P P)

では、2-MG はどうかということで、ここに縦と横の線が入っているのは、これが一応、上限値ということで、1,000 $\mu\text{g/g cr}$ 、クレアチニン補正していますけれども、同じように 1981 年と 1986 年を比較しますと、今度は先ほどよりは、この 1,000 よりも上にある。ということは、この 1981 年のデータよりもこちらの方が値が大きくなるということは、2-MG の尿中排泄が増加している。尿細管の障害が強まっているというふうに考えることができます。

ただし、先ほど言った、今度は 1,000 未満同士を見ると、これは相変わらず両方にばらついているような傾向が強いので、これはそういうカドミウムによる腎尿細管の障害というよりは、生理的変動をより大きく反映しているのではないかと。1,000 が妥当かどうかは議論のあるところですが、仮に、この 1,000 を取ったときには、この 1,000 以上のところで、少なくとも尿細管の悪化が見られているということが 5 年間のデータとして認められました。

(P P)

その間にも、何回か、こういう人たちはいわゆる石川県の梯川流域で尿細管障害が疑われるということで、年に一度の検診をやっていましたので、その間の何点かを結んでみると、これは片対数グラフですので、高い人が上げどまって、ちょっと下がっているようには見えますけれども、ほとんどの方は横ばいないし微増している。弱いところでは変動が大きくはなっていますが、この 5 年間の推移を見ても、そういう単なる分析上の系統誤差ということではないように考えています。

(P P)

これは薄くなっていて申し訳ないんですが、血清クレアチニン、今までお話ししてきた 2-MG 等は腎の尿細管の障害です。再吸収部分の機能を見ていたわけですが、やはり一般の腎障害というと、糸球体腎炎だとか、ネフローゼというように糸球体の障害を代表するわけですが、この血清クレアチニンはそれを見ています。カドミウムによって尿細管障

害に関しては起こる。また、非可逆的だということが5年間のデータで言えたわけですが、それでは、糸球体機能は保持されているのか。初期には確かに保持されているんですが、このゼロ年というのはちょうど、この梯川の汚染地区は上流部から下流部にかけて、約10年ぐらいかけて土壌改良工事、いわゆる汚染土壌を排除して、その後山から汚染されていない土を入れて、いわゆる水田を回復させる事業をしたわけです。

そして、ちょうど回復が終わって1年後から新しい米づくりが始まっていますので、そこをゼロ年として、それ以前から、その地区の、今、お見せした人たちの血液を検診のときに採血しながらフォローしてきたわけですが、上の10名ほどは血清クレアチニンが、汚染土壌が改善したにもかかわらず、当初と比べると20%以上上昇しているという方です。特に、この方は一番ひどい方で血清クレアチニンが4を超えています。

一方、十数名、やはり20%未満の方もおられますので、一律に上がっているとは言えませんけれども、半分近くの方がこのような上昇傾向を見出していて、中には強い糸球体障害を疑わせるケースがあります。

(P P)

それと同時に、同じ、先ほどクレアチニンが上がった人では、今度は逆に下がってきているのは、動脈中の水素イオン濃度、pHです。血液が酸性に傾いてきているということになります。これをメタボリック・アシドーシス、代謝性のアシドーシスというふうに考えますけれども、やはり糸球体障害が強くなると、こういう傾向がありますが、先ほどの糸球体の機能異常がないケースでは、勿論、代謝性のアシドーシスも見られないということで、そのような違いは、この両群間に見て取れると思います。

(P P)

先ほど、一番強かった症例なんですけど、これは間違えていまして、1990年に80歳の女性の方ですが、血清クレアチニンが4.4、それからヘモグロビンが6.4ということで、高度の貧血、いわゆる腎性の貧血だと思います。

それから、2-MGも、先ほど1,000を超えてと言っていましたけれども、これはマイクログラムで言うのは大変なんですけど、13万7,000ですから、137mgという通常の方の100倍以上出ているようです。

そして、糸球体機能でクレアチンクリアランスというのを見ますけれども、これも通常100ぐらいあるわけですが、10に下がっていますし、リンの再吸収も90%ぐらいなのが30%ぐらいにまで下がっている。ただ、カドミウムは7.9ですから通常の方よりは高いんですが、この地域で汚染を受けている人の場合には10を超える人も珍しくありません。

るので、相対的には下がってきている。これは 1990 年ですけれども、ちょうど土壌改良が終わって 10 年ぐらいしていただきますので、このカドミウムの方に対してはそういう効果といたしますが、低下するような経過が見られたのではないかと考えています。

(P P)

この方は不幸にして亡くなられたんですが、こういう腎臓の剖検をさせていただいて、いわゆる、お手元には画像なので省略させていただいていますが、通常の腎臓がないのでわかりにくいと思いますけれども、非常に萎縮しているんです。小さくなっている。普通、我々、それぞれ手のこぶし大ぐらいあると言われてはいますが、この方は 60g ということで、かなり小さいです。

そして、剖面なんですけど、これも腎の皮質がぺらぺらだというような表現で、これは病理の先生に見ていただいていますけれども、非常に薄くなっているということです。

(P P)

それから、光学的に見ると、これは尿細管の腔なんですけど、非常に拡大している。拡大しているということは、機能的には落ちている。こういうのは、まだ正常な尿細管のようなんですけれども、こういう拡大しているものがあるし、あと、間質が増殖しているという意味では、やはり炎症を起こしたり、一部こういうヒアルロン酸などがたまってきているということで、これを腎尿細管症というような言い方をされている先生もおられます。

(P P)

そして、1999 年に、今の方たちのうち 25 名の方が生存されていまして、引き続き追跡調査を 18 年ということさせていただきました。

(P P)

男性 11 名、女性 14 名で平均年齢が約 75 歳、18 年前ですから当時 50 歳以上ということなんですけれども、50 歳半ばぐらいの方たちが御存命で、18 年後の調査をさせていただきました。

(P P)

それと同時に、非汚染地でもコントロールとして調査をしていましたので、非汚染地で経年変化を見ておく必要もあるだろう。特に、この時期、問題とされたのは、やはり加齢。年齢だけでも 2 - MG は上昇するのではないかとということがありましたので、年数は合わないんですが、一応、14 年間の追跡ということで、10 年以上の中で、16 名の方だけが経過が見えましたので、その方に対して整理してみました。

(P P)

この辺は省略させていただきます。

(P P)

一部、尿が足りなくてカドミウムがはかれていないんですが、平均値だけの推移で見ますと、2-MG、これは統計的な有意差はありませんので、上がっているとは言えませんが、少なくとも下がっていない、少し上がり気味だと思います。

この糖だとか、アミノ窒素も横ばいだと思いますが、カドミウムに関しては18年の間、特に最初と比べて18年後は統計的に有意な低下を示しています。ということは、この地域はここで汚染がストップしていますから、約20年経って生物学的な半減期というのは非常に長くて、17年から30年とカドミウムの場合は言われていますけれども、それでもこういうような体内から緩やかに出ていったこと、いわゆる体内負荷量の反映と考えれば、減ってきているということをご想定させると思います。

(P P)

一番古いデータと新しいデータで同じように相関を見ました。糖に関しては、相関係数0.5ということで、有意ではありますけれども、緩やかな相関が見られます。

(P P)

アミノ窒素に関しては、スケールが10から10の4乗まで、ぎりぎり10の3乗を超えてしまいましたので、こういうふうに機械的に取ると、一部にだんご状のような固まりに見えますけれども、相関は0.76ということで、18年経っても高目の人は高目ということ、低目の人は低目ということで、ある程度の相関が見られます。

(P P)

それでは、肝心の2-MGはどうかというと、例数が20しかないので、少し散発的な感じですが、先ほどと同じように、1,000のところをラインを引いて、1,000以上のところでは、先ほど言い忘れましたけれども、例外は先ほども2例あったんですが、2例の方は逆に下がってはいますけれども、残りの方は上がり傾向。ただし、1,000以下では著明な傾向というよりは、上がったものもあれば下がったものもあるという、この線をまたいで両方あるということを考えています。ですから、相関はあまりよくないと思います。

(P P)

カドミウムに関しては、比較すると、きれいに違いがわかると思います。この線上に1点乗っていますけれども、あとはみんな、この線よりも下ということは1981年の尿中カドミウム濃度の方が1999年よりも高いということを示している。

(P P)

それでは、非汚染地ではどうかということで、16名でしたか、少ないので、全部プロットしています。

(P P)

先ほど、10の3乗、1,000が一つの基準値ということで見ていただきましたので、これだけ見ると上がっているようなものもありますけれども、ほとんどが1,000未満の中での変動というふうに解釈できるのではないかと。1例、こういうふうに1,000をわずかに超えている方がおられますけれども、これが14年間で非汚染地で14歳、それぞれ年齢が加わって、2-MGが変動した。上がったと言えるか、あまり特定の傾向とは言いにくいように思いますが、どうでしょうか。

(P P)

それでは、カドミウムはどうかというと、非汚染地ではありますが、結構下がっている方もおられるし、横ばいなし減少というようなことで、北陸というのはほかの地域に比べると、富山、梯川の他にも小さい汚染地区、あまり公的には認められていないようなところもあって、米中のカドミウム、それから、以前、調査があったと思いますけれども、糞便中のカドミウムの調査などをされたりして、地域比較すると、北陸が高いということが言われていますので、多少、その影響があったのかもしれませんが。

(P P)

過去のカドミウムと2-MGを比較してみると、値が小さいから当然かもしれませんが、全く相関はない。

(P P)

ただ、意外だったのは、過去のカドミウムと一番直近の、14年後の2-MGを見ると、相関が0.6あるということで、2-MGが尿細管機能を反映するとなると、カドミウムというのはすぐに影響が抜けるというよりは、持続している可能性があるというのを、これだけで断定は避けたいと思いますけれども、一つ面白いデータだということで、ほかの追跡調査でもこのようなことを、今、調べているところです。

(P P)

それから、先ほど話した骨への影響ということですが。

(P P)

これも大分古いデータになりましたけれども、Densitometerという装置で、指の断面で骨密度というものを測って、アルミスラッジを使って、その濃度を計測する、コンピュータ解析するというので、このMCIという指標は、この骨幅に対する骨の皮質の比で、こ

れが小さくなることが骨粗鬆症の一つの指標になりますので、イタイイタイ病というのは骨所見の場合、骨軟化症が有名ですけれども、骨粗鬆症を伴う骨軟化症とされていますので、カドミウムの骨粗鬆症は、通常、閉経後の女性が多いということで、ホルモンとかほかのファクターが非常に言われていますけれども、カドミウムの面から見たときに、骨の検査をしていくとき、こういう指標が一つあります。

ほかに、一番低いところや高いところを使った指標や骨幅の指標はありますけれども、もう一つ、この GS/D というのは、この断面積を見る。これが小さくなっていけば、骨の萎縮があるというような、ストレートに骨粗鬆症を見ている病理の先生から叱られるというか、異論もあるわけですが、骨の萎縮を見て、骨粗鬆症の一つの指標にはなるだろう。

(P P)

それで、こういうような、男性の場合はイタイイタイ病の患者さんはサンプルも少ないということもあって、28人すべて女性ですが、当時、萩野病院の方をお願いして、こういう写真を撮っていただいて解析しました。あとは、これが梯川の汚染地区の住民。それで、コントロールもなかなか、汚染地区の住民の調査は簡単だということは言いませんけれども、コントロールとして適切な方を取るとするのは難しく、この場合、同じ保健所管内の住民を取ったんですが、少数であると同時に、一般の検診の二次検査対象者では何らかの所見のある方だったんですが、あまりコントロールとしては適切ではないということで、隣の町ではあるんですけども、その地域の医療機関に協力して、検診に来たときに必ずしも病気があるというわけではない、そういうような人を対象に取ったもの。

それから、これはコントロール地域として金沢市の郊外のところで毎年検診を金沢医科大学の方でやっていただいている参加者から取ったので、この方たちも主婦が多くて、こちらのような農村部で田んぼや畑作業をしているような人とはちょっと生活パターンが違いますが、一応、幾つかコントロールを取ってやってみました。

(P P)

それで、MCI、骨の幅に対する皮質の比で見ると、男では全く差がなかったんですが、女性では、当たり前といえば当たり前かもしれませんが、イタイイタイ病の患者さんが、ほかのコントロール3つだけではなくて、梯川の住民の方との間にも統計学的には有意な差があるということで、この MCI の低下が見られます。

(P P)

今度は、骨密度の断面の面積 GS/D を出してみると、梯川の男性と、コントロール3つあった中の1つだけですけれども、有意差、低下が見られた。

(P P)

それから、こちら女性は同じようにイタイタイ病が一番低いんですが、次に梯川の住民も、3つのコントロールのうちの2つとの間に有意差が見られたということで、こういうイタイタイ病と違い、臨床的な訴えのない汚染地区の住民でも骨変化がこういうレントゲン学的というか、画像診断上の変化も見られる。

そして、それでは、そういう変化が見られた方の、当然、先ほども言いましたように、年齢というのは大きなファクターですので、年齢がきいているのか、カドミウムそのものか。それとも、2-MG、それから、血清クレアチニン、こういう幾つかの指標を多変量解析という形で目的変数をそれぞれの指標として、それぞれ縦に見ていただければいいんですが、あと、そのスコアも出せますので、そういうのでやってみました。

そうすると、こちらが男性の汚染地区の住民91名、下が非汚染地区の男性25名ですが、まず下から見ると、ほとんど、この*が付いていないということは、関連する要因が見られなかったということです。

汚染地区で見ると、年齢も幾つか指標は付いていますが、年齢以上に、すべての項目ではっきり付いているのが血清クレアチニンと2-MG。この2指標が独立した変数かどうかということに関しては検討の余地はありますけれども、一応、尿細管障害、それから、糸球体障害の指標ということで、2つ入れて、2つとも打ち消さないで、影響が骨の方に出た。これは、カドミウムは消えていますけれども、カドミウムと2-MGとの関係は、どちらか強い方が残ったと考えると、カドミウムによって尿細管障害が起きる。尿細管障害が起きている人の方が骨の影響がある。それは年齢を考慮しても独立な変数として影響をいえるのではないかと。

それから、同じように女性の場合ですが、こちらは汚染地区の112名ですけれども、先ほどと同様に、年齢がきいています。今回は血清クレアチニンはきいていないんですが、尿中2-MGがやはりこういうふうにかきいていますので、尿細管障害と骨の指標との間に関連性が見られる。

ちなみに、コントロール地区の女性は、男性ではほとんどなかったんですが、年齢との関連はありますので、やはり女性にとっては年齢が骨萎縮に関係する。そういう意味では、当然の結果ではありますけれども、汚染地区ではそこに2-MGが見られるというのが違いだろーと思います。

(P P)

これは、先ほどの同じ症例の方で、剖検をさせていただいたときに、骨の方は、椎骨で

すけれども、吉木法といいまして、このピンクのところは類骨、オステオイドといいます。カルシウムが沈着していない部分です。そこだけピンクに濃染するような特殊な染色法ですけれども、通常のケースがないので比較しにくいんですが、通常はほとんどこんなピンクは見えません。見えたとしても、本当に薄っぺらく見えるので、このぐらいはっきり見えるというのは、イタイタイ病の患者さんと比較しても中程度の軽い方だというのが、長年、富山医科薬科大学で病理解剖でイタイタイ病の診断をされていた北川先生からいただいたコメントです。

(P P)

それから、これは肋骨のところ、肋骨というのはあまり重圧がかからないので出にくいと言われているんですが、そういう部位でもこういう濃染が見られているということで、部分的ではなくて全身に、やはりそういう骨軟化といいますか、類骨が形成されて、カドミウム特有な変化が見られている。

(P P)

この表は、千葉大学の名誉教授になられた能川先生がイタイタイ病の患者さんや要観察者を北川先生が剖検されたときの臓器を分析されたもので、横軸に肝臓中のカドミウム濃度、縦軸が腎皮質中の濃度で、これは本来はどこがクリティカル・コンセントレーションか、いわゆる腎皮質の一定濃度を超えると腎障害が発生するから、そのときのカドミウム濃度を出すための計算を基にしたグラフですけれども、この辺りは非汚染地のところで、カドミウムの暴露を肝臓中のカドミウムで示すとすると、上がっていくに従って、この辺りまで腎皮質中のカドミウムも上がるわけですが、一定のところを超えると下がってくる。

そして、そこに今の患者さんをプロットさせてもらったのが、ここの位置です。ということは、周りを見ていただくと、ほとんどイタイタイ病の患者さん、ないし、この形が違うのは要観察者ですから、イタイタイ病に準じる方なので、これを見ると、先ほどの病理解剖が中程度の軽い方と言われたんですけれども、私とすると、イタイタイ病と遜色ないぐらいの臓器中のパターンではないかと思うんですが、なぜ、そういうふうな乖離があったかということでは、この患者さんは生前、活性型のビタミンDの投与を受けていましたので、そういう意味では骨所見はそういう修復といいますか、修飾を受けて、比較的軽度の障害になっていた可能性は確かにあるのではないかと思います。

(P P)

これは、尿中の NTx と言われているコラーゲンのリンクした物質ですが、ここに「N-te

leopeptides(NTx)」と書いてありますけれども、この指標で18年経って住民調査をしたときのデータを示しています。

(P P)

この指標は、破骨細胞による骨吸収を反映しているというふうに言われています。

(P P)

ほかの指標も幾つかやったんですが、比較的、最近のデータということで、ここにお見せしておきます。

(P P)

50歳以上の男女106名、平均年齢は65~67歳です。それから、非汚染地では、ちょっと高いんですけども、70代、60名の方です。

(P P)

手法は省略させていただきます。

(P P)

カドミウムとかカルシウムは、これは男性の場合ですけども、カドミウム暴露群の方で、今でも高い値を示していますし、2も同じように高いデータです。

(P P)

それから、女性の場合、カドミウム、それからカルシウム、あと、男性では差が見られなかった今のNTxも汚染地区で高い値が示されています。

(P P)

これは、NTx以外を見ていますが、今のをグラフ化したものです。そういうふうなデータです。

(P P)

NTxに関しましては、女性だけで有意だということです。

(P P)

相関を見たんですが、男性の方はマグネシウムとだけしかなくて、これがどういう意味を持つかというのは、メカニズム等に関しては不明な状況です。女性に関してはNTxがカドミウムとも約0.6、2-MGでは約0.5の相関係数を示しているということで、先ほどの画像診断とは違いますけれども、こういうような尿中の骨代謝物質の指標を使っても、カドミウムが2-MGすなわち腎尿細管へ、そして、骨への影響というのが考えられるのではないかと考えています。

(P P)

これは、重回帰分析をして、男性の場合、女性の場合についてやったわけですが、男性は先ほど言ったマグネシウムしかきいてこないんですが、女性の場合にはカドミウム、それからこの場合はアミノ窒素の方が強く出ていますけれども、そういう尿中の指標が有意な関連として検出されています。

(P P)

そういうことで、NTx を指標とした骨障害というのは、汚染地域のみではありますけれども、変化として加齢以外のファクターとして影響が見られたと考えております。

(P P)

そうしましたら、量反応関係の方についてお話ししたいと思います。

(P P)

これは、細かいので、そちらから割愛しましたけれども、カドミウムを幾つかのレンジに分けて、それぞれの陽性率を男性、女性で出してあります。

(P P)

それを基にして、プロビット回帰直線をつくって、そのプロビット回帰直線上に、男性も女性も 2-MG とカドミウムの関係を示すことができるということで、そこに 5% の陽性率の値を入れ込んで、尿中のカドミウムの該当する濃度を出すというやり方で求めると、大体、その値が 3.8 ~ 4 $\mu\text{g/g}$ クレアチニン、男性、女性とも似たようなところで検出されたというデータです。これは $\mu\text{g/L}$ 、クレアチニン補正していないところです。

(P P)

こちらは、同じように 2-MG ですけれども、クレアチニン補正をして見えています。

(P P)

それから、指標を、今度は先ほど出てきたメタロチオネンに変えて同じように見えますが、この場合は計算式がここには書いていなくて、簡単な論文からの図表だけを張り付けていますけれども、濃度的には同じようなカドミウム濃度のところで一つの安全許容値というのが算出されています。

(P P)

これは、女性の場合ですけれども、男性と同じような傾向を示しています。

(P P)

次に、これは私が計算したというか、先ほど言いました千葉大名誉教授の能川先生が出された式に基づいて、生涯どれだけカドミウムを摂取しているかということを出すためのベースの式で、平均の米中のカドミウム濃度と、米の摂取量、それから通常のほかの食品

からの摂取を加えて、汚染地区での居住年数を加えたものと、汚染地区だけで生涯生活している人はここだけなんですけれども、それに非汚染地区から流入された、特に女性の場合、結婚後、汚染地区に入られたような方の場合は、そこを分けて集計しています。

(P P)

それで、尿中のカドミウム濃度と、その計算によって出した総カドミウム摂取量を、地域ごとでありますけれども、相関を見ております。これは相関係数 0.9 を超える高い相関があるということで、この算出した式の持つ意味というのは実測した尿中カドミウムと近い関連がある。

(P P)

これは女性で、これも 0.9 ちょっとの相関があります。95%の信頼区間を書いてありますので、大体、そういうところに近いものだと思います。

(P P)

そして、そういう確認した総カドミウム摂取量を横軸に置いて、2-MG の陽性率との関係で、同じように回帰直線をプロットしています。そして、できた回帰直線に、ここで一般のところでも 5% ぐらいの 2-MG の陽性率があると仮定すると、こういうふうに線を引いて、その回帰直線と重なったところを下に降ろしていくと、約 2,000mg、すなわち生涯に 2 g カドミウムを摂取することによって腎障害を起こす、2-MG でいうと 5% の障害発生率になるのではないかと。

(P P)

これは同じように女性についても、そのような計算式を用いたものです。

(P P)

また、メタロチオネインを用いて、同様なことを計算して、これでも 2 g のところに大体来ています。

(P P)

女性の場合も同じように、総カドミウム摂取量が 2 g という値のところに来ております。

(P P)

あと、そういうファクターの中に、年齢のファクターを考慮すべきだろうということも、いろいろプロビットのものを算出したときには言われましたので、ロジスティックモデルで年齢を考慮してやっても、カドミウムと 2 の間には関連があるということを示す、そういう仮定でつくったグラフです。

(P P)

メタロチオネインを同様にやっても、こういう形で算出されております。

(P P)

これは、一般線形モデルにしまして、各年齢階級ごとに分けて回帰直線を引いております。そして、2.5 %のところに対応する総カドミウム摂取量がどうかということで、2gをちょっと超えて、2.2 ~ 2.6g ぐらいのところ、女性の場合は2.6 ~ 2.7g ぐらいのところに来ておりますけれども、大体2g前後のところにおさまるということで、大きな差はありません。

(P P)

そして、先ほど2gということで、これがどういう値かということで、仮に80歳まで生存するということで、単純に80で割らせていただくと、年間25mgです。この25mgを1日当たりに換算すると68μgになりますので、コメの濃度が0.4ppmで200g食べるとすると、それだけで80μg、勿論コメ以外からも摂取があるわけですから、0.4ppmという値に関して言うと、80才まで食べ続けると2gをオーバーする。それをずっと食べ続けるということに関しては、そういう水準を超えてしまう可能性があるだろうと考えております。

(P P)

以上をまとめますと、汚染地区ではありますけれども、2-MGの陽性率が高いと言え、確かに高いわけですが、それでも男性で14%、女性で20%弱ですから、あとの8割ぐらいの人は2-MGが超えていない。そういう意味では、ここの汚染状況というのは、富山県の神通川と比べると中程度ぐらいだろうと。この辺の陽性率を見ると、イコールとは言いませんけれども、対馬の汚染地とか、秋田県の小坂の汚染地とか、そういうところと比較的類似したような地域だろうと思っておりますけれども、そこで3,000人からの規模での調査をできたということでは、汚染地での疫学調査としては貴重なものだろうと、自画自賛かもしれませんが、非常に重要な調査の1つだろうとは思っております。

(P P)

それから、経年変化を見ていただくと、先ほどの18年のものでは有意差は出てないんですが、次の中川先生の発表の中で出てくるので、そこで補足していただければと思いますが、やはり重症な方から亡くなっていっているわけですので、実際に最近の調査のデータが70歳前半ということは、当時50歳以上を対象にはしていても、ほとんどの方は50歳前半の方が、今の一番直近のデータに残っておりますので、当時の中で言うと、軽症例の方が、軽症というのは、年齢が若いということは当然暴露年数が短くなりますので、そういう方が残っている。

そういうことも含めて、18年の中で有意差は見られていませんが、少なくともカドミウムが低下していても、それと同じような形で軽減してくることはないだろうと。

それから、骨の影響も比較的腎障害の初期から、それとのコンビネーションといいますか、腎障害を経由して起こっている可能性があるだろうと。ダイレクトに起きているということに関しては、そういう調査を我々は持っていませんので、それを否定するものではありませんが、尿細管障害を見ると同時に、骨障害に関しても、1つにはより鋭敏なインディケーターといいますか、骨障害を示す指標が見つかることによって、その辺の判断がまた変わってくるのではないかと思います。

(P P)

最後の量反応関係に関しては、その疫学調査を基にして、更にそこから算出された総カドミウム摂取量2gというものを考えていくと、やはり障害の影響を改善していく上での1つの目安として、この地域からの調査として出された結果だと思っています。

これ以降、梯川での疫学調査はされていないわけですが、非汚染地での調査というのが幾つかされてきているわけです。それで、私も共同研究者にさせていただいている千葉大学のグループの研究などを見ると、やはり年齢を考慮しても非汚染地の住民の調査であっても、やはりカドミウムと2-MGとの関係は有意な統計学的な関連を認めています。

一方で、年齢を強調されているような論文の中にも、はっきりその表を見ていくと、弱いながらも統計学的な関係で言うと、有意な関連が尿細管障害、2-MGや1-MGとカドミウムの関係で見取れます。ただ、これは先ほど見ていただいた汚染地区の調査であっても、例えば重回帰分析をして、これは統計的な話ですが、どれだけ説明できるかということ、重相関係数が0.5~0.6以下ですから、寄与率からすると3割程度になってしまうと思うんです。

それで、非汚染地区の調査の結果を、やはり同じような目で見ると、例えば池田先生の論文などは10%ぐらいですね。ですから、その辺に関していくと、なかなかカドミウムと尿細管障害を、仮に年齢のファクターを入れたとしても、やはりこれだけ糖尿病が2,000万だとか言われる時代の中で、やはり似たような尿細管障害を持ってくる。それから、いろいろな薬歴があって、その中には鎮痛剤、消炎剤を飲まれている方がたくさんおられる中では、そういう薬による尿細管への影響などもあるので、もうそういうものを入れていくと、極めてマルチファクターなものを考えなければいけなくなっている。特に非汚染地区の調査ではそのようになってくるんだと思うんです。

その中においても、仮に弱くてもその1つとしてカドミウムとの関連が認められているということ、きちんと素直に見ていくということが、特に日本の場合の特徴、先日の論文にもありましたけれども、これだけ火山があって、カドミウムが国土にまかれているというか、存在している状況の中で、食物連鎖、生物濃縮の関係では、カドミウムを我々が摂取しないわけにはいかないというか、入ってきているわけで、それが非汚染地の中でも、ほかの国とはまた違ったような影響が出てきているのではないかというふうに、個人的には考えています。

以上、散漫といいますが、まとまったお話にならなかったかと思いますが、一応私の話を終わらせていただきます。御清聴どうもありがとうございました。

(拍手)

佐藤座長 城戸先生、どうもありがとうございました。長い間に渡る梯川流域の住民調査から、貴重なお話をいただいたと思います。せっかくの機会でございますので、専門委員の先生方あるいは食品安全委員会の委員の先生方から、御質問があれば伺いたと思いますけれども、いかがでしょうか。

圓藤専門委員、どうぞ。

圓藤専門委員 ご講演ありがとうございました。萎縮腎の方なんですけれども、お亡くなりになったのは、この80歳のときですか。

城戸参考人 あの後、1、2年で亡くなられています。貧血がかなり進みまして、その後入院されて、輸血をされたりして少し改善していたんですが、退院後に家庭で転倒されて骨折、それが契機になりまして、入院した後はベッドレストで、最終的には肺炎を併発したと聞いております。

圓藤専門委員 それまでは、ごく普通のお暮らしができたわけですか。

城戸参考人 そうですね。むくみだとかはありますけれども、家の近くの畑仕事なんかも勿論されていますし、いわゆる農家のおばあさんと言ったら失礼ですけれども、膝が痛いとか、しびれているとかがあっても、別に外見上は、それだけでこの方がカドミウムによってそうなったということは、とても判別できないような方です。

圓藤専門委員 大体その汚染地区の高齢者の女性の方は、そんな感じの方が多いわけですか、見た目はそんなに、ずっと寝た切りになっているということは御高齢になられてもないわけですか。

城戸参考人 私も1990年ごろまで、10年足らずですけれども、ちょうど県から委託を受けまして毎月、家庭訪問をさせていただきました。対象者は100人ぐらいいましたので、

同じところには年に1回くらいでしたけれども、ほとんどの方は農作業ができるような方です。

ただ、ちょっと違うのは、今の方もそうなのですが、お年寄り一般に転んだら骨折しやすいというのはありますけれども、家のほんの少しのバリアだけでも、転倒が骨折につながるという意味では、外見上異常そうではなくても易骨折性という方ですね。

また、もう一例、この方の妹さんでしたが、70歳代前半で新聞配達もするような元気なおばあさんだったんですけれども、ちょっと溝か何かに落ちられて入院されたら、その後ぐっと腎障害が急激に進みまして、それで亡くなられたケースがあります。

そういう場合には、やはり体内のカドミウムは急激に動くのではないかと考えています。これは全く別な例ですけれども、健診でたまたま2-MGが1,000くらいあって、次の年になったら10万くらいに急激に増加していたんです。それでこんなに急激になっているのは、測定誤差か何かがあるのかと思いながら、御本人のところを尋ねたら、もう亡くなられていました。たまたま、その方の息子さんが外科医で、胃がんから肝臓がんに移したということで、臓器中のカドミが一気に血中に移行して、それがそういう尿中のカドミ、そして2-MGも半年から1年くらいで上がっている可能性があります。これはショートレポートにしたんですけれども、

ですから、先ほどのケースも骨折のようなことがあると、かなり短期間にカドミウムが体内で移動されて腎臓障害を強くさせる。もともと要観察者ですから、尿細管障害があるわけですけれども、通常の尿細管障害だけでは、痛くも、かゆくもないんです。ですから、先ほど言ったように、外見は変わらないです。でも、一旦何かあったときなど代償性が弱いということが、これはあまりきちんとしたデータでは言えないのですが、今、言ったようなショートレポート、ケースレポートとしては散見いたします。

圓藤専門委員 ありがとうございます。

佐藤座長 ほかにどうぞ。千葉先生、どうぞ。

千葉専門委員 神通川流域では、身長が30センチくらい低くなる人というの、かなり見られたということですが、そういうものはないわけですね。

城戸参考人 私も1980年くらいからですが、少なくともそれ以前にそういう方があったということも聞いてないですし、拝見したこともありません。

途中でも言ったように、汚染のレベルからすると神通川の汚染地区と比べると、梯川の一番高濃度の汚染地区が中程度というふうに聞いております。そして、身長が何十センチも縮まれた方というのは、もう何回も骨折したり、そういう骨自体への影響がかなりシビ

アに出ているケースだったと思いますけれども、いわゆるレントゲン学的に骨軟化症の特徴である骨改変層が見られた方は、梯川の流域ではごく数例、それも公的にはなかなか認められておりませんので、そういう臨床症状だとか、通常のエックス線フィルムでわかるようなケースというのは、ごく一部の方で、この方も毎年健診を受けておられましたけれども、レントゲンでは異常なしということでした。

千葉専門委員 それから、尿中のカドミウムが最初に上がって行って、後で下りてきますね。あれは、どうしてですか。

城戸参考人 経年変化の中ですね。

千葉専門委員 そうです。

城戸参考人 やはり摂取されるカドミウム量が減少することにより、幾ら半減期が長いといっても、体内から尿中に少しずつ出ていっているというふうに考えています。それは外国の論文なんかでもまだあまり言ってないですね。確かに血中のカドミウムは比較的最近の暴露指標で、尿中のカドミウムは体内付加量を示しているといわれてきました。でも、体内付加量も10年のスパンという形で見てくると、従来のような汚染がある程度続いている中では均等だった、バランスが取れていたのかもしれませんが、そういうバランスが負になれば、尿中のカドミウムもそれを反映したのかなと。最初の5年では、ほとんど傾向が見られませんでしたけれども、そういう傾向は、今、50年未満の方についても、スタートが5年遅れているので、まだ17年ぐらいの経過を2003年に取ったものがあるんですが、カドミウムに関しては、この地区では減ってきております。

千葉専門委員 ありがとうございます。

佐藤座長 ほかにどうぞ。津金先生、どうぞ。

津金専門委員 ちょっと聞きもらして、私が十分理解できなかったのかもしれませんが、先生は2gとおっしゃっていますね。データを見ていると、何かみんなリネアーな感じで、2gで閾値があるような感じに見えないんですけれども、2g以下のデータが手元にあまりないんですけれども、どういうことで2gと先生がされたのか、もう一回説明していただけますか。

城戸参考人 回帰直線の縦軸の2-MGの陽性率を5%、一般の集団でも5%と考えまして、そこを水平に引いて行って、その回帰直線とつながるところを下におろすと、2,000mg。それが、男性でも女性でも、それからメタロチオネインで同じようにデータを取っても、2,000mg前後のところに来たということです。

佐藤座長 そのときの2のカットオフというのは、1,000ですか。

城戸参考人 1,000 です。

佐藤座長 津金先生、いいですか。

津金専門委員 本当は、もっと少なければ少ないほど、2のプリバレンスは低くなる。だけれども、一般のレベルと同じぐらいの値は2gぐらいだということですか。

城戸参考人 そうです。

津金専門委員 本当はもっと少なくなれば、プリバレンスも少なくなるということですね。要するに、閾値は基本的にはないと言えないということですね。

佐藤座長 恐らく一般人口集団で、カドミ以外の影響であっても5%程度は2が1,000 µg/L、1,000以上あるだろうと。それを超えるのが、トータルインテークで2gということだろうと思いますけれども、そういう理解でよろしいですね。

城戸参考人 はい。非汚染地区の調査のときは、2-MGの陽性率は5%ないし6%というところに出ておりましたので、そんなに大きくは違いません。

佐藤座長 遠山先生、どうぞ。

遠山専門委員 今の質問に関係することですが、この食品安全委員会の我々の専門調査会で問題にしていることは、実際に、今、我々が食べているようなおコメの中のカドミウムのレベルで影響が出てくるかどうかというのが一番の議論の焦点で、その際に指標になっているものは、尿中の2-MGなどの低分子タンパク尿というのが、診断基準の一つの主要なものになっているわけです。

その際に、2-MGのカットオフのレベルを、先生は1,000 µg/g クレアチニンということとされているわけですが、まずそれが妥当なのかどうか、それが第一点です。

それに関係して、今、ちょっと誤解があったんじゃないかと思うんですが、一般の住民で、特に過剰な暴露がない場合に、1,000 µg/g クレアチニンのところで切ったときに、5%の方々が2-MGの異常値を示すという発言があったと思うんですが、それはちょっと、汚染地域のレベルでの話ではないんですか。つまり一般の人たちの場合には、1,000 µg/g クレアチニンレベルで仮に切れば、限りなくゼロに近い値になりませんか。

城戸参考人 2-MGに関して、先ほどのコントロール地域は、年齢のことはあるかもしれませんが、50歳以上で対象を取ったところでは、非汚染地で5%ぐらい。

遠山専門委員 ですから、非汚染地域とおっしゃるときに、先生が対象にされている非汚染地域の方々が、日本のほかの地域に比べて比較的、非汚染地域と言うけれども、かなり高いレベルのカドミウムを過去において摂取した、そういった集団を対象にしている可能性はないですか。

城戸参考人 そうですね。ただ、汚染米がそういうふうに通米の中に入っているということはないし、対象地区も農村地区ですから自家米を食べますね。ということは、土壌の検査は行政の方でされていて、明らかにコントロール地区だということは最初の調査の時点で対象を設定するときには、基礎データとしてあるわけですから、北陸が高いと、先ほども言いましたように、我々も日本の縦断的な調査はしていませんから、自分たちのデータでは言えませんけれども、確かに今までのほかの先生方を見ると、我々のところはコントロールと言えども相対的には高いのかもしれない。それは、ほかの研究から考えられているんだと思います。

もう一つ、 2 が1,000が妥当かどうかに関しては、これは後の中川先生のところで、300というのも出てきますし、それから欧米の方の調査も300ぐらいのところを基準にしたり、香山先生もこの前の論文では300で分けられたりしておりますので、やはり 2 がどういう影響を受けるかによって違ってくると思うんですが、300を超えて、我々で言えば骨障害が見られるかどうかとか、そういう兼ね合いからすると、きちんとしたデータが整理できてないので、今までどちらかという1つの目安として300はともかく1,000を超えたら、1つ戻らないという、実際にイリバーシブな（非可逆的）現象としては説明しやすかったものですから、使ったという点が1つ。

それから、全体の集団の5%をコントロールでやると、九百幾つだとか、千ちょっとだとか、そういう基準値を機械的ではなくても出して計算しているんですけども、そのときもそんなにずれた数値ではなかったというのがありましたね。先生おっしゃられるように、この地域の特殊性かもしれないけれどもね。

佐藤座長 よろしいですか。私から質問をさせていただきたいんですけども、トータルインテークと、いただいたスライドで言うと、スライドの39になりますかね、トータルインテークと尿中のカドミの相関が非常にいいというデータ、これは部落ごとのデータですね。これは非常にいいんですけども、何でこんなにいいのかがちょっと疑問というか、不思議だという感じがします。

言ってみれば、かなり計算式もラフなというか、大づかみな値ですね。だけれども、こんなにきれいな相関になってくるといのは、何か理由として考えられることはありますか。

城戸参考人 こちら（トータルインテーク）の計算の方が先に論文として出て、そしてそれを傍証するといいますが、こういうデータがあるんだったら、実際に尿中カドミウムにどのぐらいつながるかということで、ちょっと興味を持って後づけで調べたようなもの

なので、それが本当に一致したということで単純にそういう計算も成り立つんだという経緯なものですから。それがなぜ一致したんだろうということに関して、強いて言えば、先生がおっしゃられた部落単位だということで、かなり平均化されていることが大きいのではないかと思います。

佐藤座長 もしかすると、個体の差みたいなものは、その近辺にかなりばらついていて、個体の点が増えれば、こういう回帰直線そのものは変わらなくとも、点のばらつきが増えるという。

城戸参考人 いや、もうすごいんではないでしょうか。個体差は本当に、個人のをプロットしていてもすごく変動が大きいわけで、経年やっていてもつくづく感じるんですが、やはりどう見たらいいかというのはありますけれども、でも本当にこのドーズエフェクトみたいな形でやるよりは、ドーズレスポンスにしていくことで考えた方が、特にこういう尿細管障害だとかの変化を見るときには、カドミウム自体の変動も含めて尿の機能というのは、ある意味では非常にデリケートと言えればいいし、我々がつかみにくい面が残っているのではないかと思います。

佐藤座長 それと、さっき議論が出た 2 が 1,000 以上は 1 を取ったらいいのか、あるいは 300 というのはいろいろ議論があるかと思いますけれども、そのプリバレンスとして 5 % ぐらいだろうという話もあったわけですがけれども、ベンチマークドーズの場合には、かなり恣意的にそういう値をいろいろ取ってみて計算するというのはいいと思うんですけども、やはり今回の場合には現実に基づいて、どれぐらいのプリバレンスがコントロールとしてあるかというのは、慎重に考えた方がいいように思います。

5 % だったら 5 % でいいんですけども、先生が年齢別に出されたものがありますね。60 ~ 80 歳までですか。あれでは、2.5 % のプリバレンスを取っていたように思います。

城戸参考人 MT のメタル。

佐藤座長 MT だけでしたか。

城戸参考人 はい。

佐藤座長 ほかに何かございますか。

津金先生、どうぞ。

津金専門委員 先ほどの続きなんですけれども、非汚染地域と言ったって、基本的にはゼロではないわけですね。サイエンティフィックに知りたいことは、カドミウムがゼロになれば、そのカドミによる 2 -MG のプリバレンスの過剰はゼロであるかどうかということを知りたいということです。

佐藤座長 2 g 以下のところがどうなるのか。そのところが知りたい。まずはサイエ
ンティフィックにという意味ですね。

津金専門委員 カットオフとか、そういうものはある意味では後で決めていることでは
ないですか。

城戸参考人 ですから、できれば本当にピュアなどいいますか。先生、言われるような
限りなくゼロに近い集団が見つけれられて、そして一般集団があって、軽度の暴露があって、
更にある程度のレンジを持ってやれれば、比較的安定したデータが出せるわけですけれど
も、我々のところでピュアなどと言われても、本当にそれこそ先生方にここならいいという
のを教えていただいてやるというか、私も別な研究でダイオキシンの調査もベトナムで始
めましたけれども、あちらがいいのかどうか、まだそこまで手を出していませんので、そ
ういう国際比較とかは、池田先生のグループでもされておりますので、そういうマクロで
考えれば1つの可能性はあると思います。

逆に、コントロールに近いところだけでやるというのも、なかなか上の部分を見るのに
難しい面もあるのかなとは思っております。

佐藤座長 確かにおっしゃるとおり難しいですね。

遠山先生、どうぞ。

遠山専門委員 今のことに関連してですが、御承知のように 2-MG の場合には、構造
的にイムノグロブリンの一部ですね。ですから、生理学的に血流中に入っているわけで、
それが分子量 2 万以下ぐらいの低分子タンパク質の場合には、これは腎臓の生理学の教科
書に書いてある話として、場合によっては 99.95 % とか、99.99 % とか、そのぐらい正常
であれば再吸収を近位尿細管でされて、したがって、残りの 0.05% ぐらいが尿中に出てい
くということで計算すると、異常が全くなくても、大体 100 ~ 300 $\mu\text{g/g}$ クレアチニンぐ
らいのレベルのものは、正常でも必ず尿中に出てくると。だから、ゼロではないと。

そのときに、もし 300 $\mu\text{g/g}$ クレアチニン辺りをカットオフにすれば、プリバレンスは
何%かになるかもしれませんが、1,000 $\mu\text{g/g}$ クレアチニンであれば、先ほどちょっとお
話したんですが、限りなくゼロに近くなると思うのです。

ですから、それは別な言い方をすると、北陸のコントロール地域とおっしゃったかもし
れませんが、行政的な意味での非汚染地域であっても、残念ながら日本の場合にはそれな
りに暴露していて、それは直ちに人に対する、要するにお医者さんに行かなければいけな
いという意味での臨床症状としては出ていないけれども、少なくとも暴露の反応としては
出ていると。

だから、もっとレベルの低い汚染地域、もしくは暴露期間が短い方々を対象にしていれば、プリバレンスは5%ではなくて、もっと少なくなると思うんです。

城戸参考人 そうですね。本当に50歳以上で、実際に80歳以上の方も入っているようなコントロール集団だということもあるし、先ほどもちょっと触れたつもりですけども、糖尿病とか、そういう疾患を除外してないとか、薬歴のこともかなりそういう年齢になると、消炎鎮痛剤などの使用も多くなっておりますので、もう少し若い層も入れて、それから、どういう人を本当に対象にするかということで、今疾病のある方たちを除外するかどうかを検討していくと、また違うんじゃないかと思います。

佐藤座長 ほかに御質問いかがでしょうか。

前川先生、どうぞ。

前川専門委員 先ほど、解剖された方の腎臓の写真を見せていただきましたけれども、私自身病理が専門ですので、あの腎臓を見ますと、これは当然亡くなられた方は腎不全であろうと思っていたら、実際には肺炎というお話でした。そういう意味で、死亡診断書上の診断は、必ずしも実態を表してはないとは思いますが、フォローされておられて、ほとんどの人がもう既に亡くなられているとは思いますが、そういう意味で、いわゆる腎不全という形で臨床上亡くなられた方は、恐らくほとんどが解剖されてないと思いますので、そういう臨床上腎不全で亡くなった方は、今の腎機能上の変化と比べて、パラレルに行っているんでしょうか。それとも、亡くなられた方は、全く違う形での死亡診断書上の死因なんでしょうか。

城戸参考人 恐らくそれは中川先生のデータに出てくるんだと思います。腎障害も疾患別では多いと言えるんです。それでよろしいですね。顕著とは言えないと。

佐藤座長 後の話で、また詳しく伺えると思います。

香山先生、どうぞ。

香山専門委員 今、出ているスライドですけども、トータルカドミウムインテークの計算方法が、能川先生方がつくられた方法でされたということなんですけれども、このデータ自身は梯川のデータですね。それを実際には部落単位で、幾つぐらいのサンプルを集めて、プールして、1サンプルとして測定したということだったんですけれども、これはごく最近同じようにされたわけですね。

城戸参考人 これは、最初のオリジナルな能川先生のデータです。

香山専門委員 ですから、お米のインテークアセスメントの部分ですね。そこがオリジナルというのはわかるんですけれども、梯川のサンプルを部落ごとのをまとめてプールし

たということは、一つひとつをどうしてはからなかったのかというのが、私がいつも疑問に思っていることです。

そして、後で計算で平均値を出してもいいんだと思うんですけども、ですから、それぞれのサンプルが幾つぐらいのサンプルをプールしたのかというのが、論文にも書いてないものですから、この場でお聞きしたいと思います。

佐藤座長 今の話で、コメを一つひとつの田んぼから集めてきたのをプールしてはかったか、そういう質問です。

香山専門委員 それが妥当なエクスポージャーアセスメントであるという、それぞれ皆さんがお米を食べる量も、それぞれ個人個人違うし、お米のばらつきも非常に大きいというのが、今、わかっているんで、どのぐらいの数を集めたらいいんだというのが、どう考えてそうされたかということを知りたいと思っております。

城戸参考人 それは、正確なところは、やはりオリジナルのオーサーに聞いていただかなければと思いますが、恐らく何回か自分らのラボでもコメをはかっていますけれども、やはり行政でやった、石川県の前の公害衛生研究所の方のデータを使っているんだと思います。そして、それがどのぐらいかというのは、今の段階で私は正確には答えられません。

佐藤座長 わかりました。どうもありがとうございました。まだ御質問あるかもしれませんが、時間が大分経ちましたので、城戸先生の御講演はここで終えていただきたいと思えます。

本当に、どうもありがとうございました。

(拍手)

これで、ちょうど1時間半経ったんですけども、続けてしまうとちょっと長丁場になりますので、10分ほど休憩をとりたいと思えます。15時40分から、次の中川先生の御講演を拝聴したいと思います。

それでは、10分間休憩いたします。

(休憩)

佐藤座長 それでは、休憩時間が過ぎましたので、次に中川先生の御講演をお願いしたいと思います。中川先生、お待たせいたしました。

講演の前に中川先生の御略歴を紹介させていただきます。中川秀昭先生は1975年に金沢大学医学部を御卒業されると同時に金沢医科大学の助手となられました。1982年に金沢大学で医学博士を授与され、翌年には金沢医科大学助教授となっております。1986年にイギリスに留学され、その後、1991年に金沢医科大学の教授となっております。現在は金

沢医科大学総合研究所副所長もお勤めになっております。御専門は公衆衛生学でカドミウム暴露者の生命予後に関する疫学研究。イタイイタイ病及びカドミウム汚染地域住民の健康調査等の研究をなさっています。

それでは、中川先生、よろしく願いいたします。

中川参考人 よろしく願いいたします。カドミウム暴露と生命予後についてお話させていただきたいと思いますが、話をする前におわびをさせていただきたいと思います。

実を言うと、私は今年の3月に眼を痛めまして、まだ網膜浮腫が取れないものですから、スライドが見えないところがあるもので戸惑うかもしれませんが、よろしく願いいたします。

(P P)

これは城戸先生のスライドにもありましたように、全国調査がされたカドミウム汚染地域であります。このうち予後調査に関しましては秋田県、長崎県、富山県と石川県で実施されています。今日お話しするのは、そのうち私たちが調査を実施した富山県の神通川流域と石川県梯川流域のこの2つについてお話させていただきたいと思っています。

(P P)

まず、なぜこのような予後調査を実施するきっかけとなった報告が環境保健レポートの1980年に載った論文ですけれども、これがその4地域の標準化死亡比(SMR)を比較したもので、これは富山県ですけれども、富山県のSMRはコントロールに比べて非常に低いとされています。ほかの地域も多少低めでありまして、富山県はかなり差があったということです。

(P P)

更にはその2年後の調査ですけれども、富山県汚染地域で汚染の程度別に調べますと、やはり汚染の程度がひどい地域の方がその標準化死亡比が低かったという報告がございました。

本当にイタイイタイ病並びにカドミウムによる腎障害を起こしている人たちが多い地域において、そういうふうなことが言えるのだろうかということが一つの疑問点でございましたし、またこのことから、少量の暴露は予後がよいというふうに言われる方々もいます。

まず最初に行いましたのがイタイイタイ病と要観察者、それとコントロールを追跡調査をしたことです。これは昭和41~42年にイタイイタイ病の疫学調査で集められた症例と対照をもう一度組み直しまして追跡調査を実施し、生存曲線を描いてみました。20年追跡調査をしましたが、やはりイタイイタイ病患者が一番生存率が悪く、すなわち死亡率

が高く、次いで要観察者、コントロールの順でした。これだけこういう大きな差が見られているということです。これは相対生存率を検討しても同じことが言えました。やはりカドミウムの暴露を受けた人たちの予後は非常に悪いのではないかとということです。

(P P)

そこで、まず、石川県梯川流域の調査結果についてお話しさせていただきます。これは城戸先生がこの地域概要についてはお話しされたので飛ばしていきます。

(P P)

この地域では二度の健康影響調査が行われていました。まず、1974年～1975年の第1回の健康影響調査受診者の追跡調査を行いました。この時カドミウムによる腎障害の指標として尿中 retinol binding protein (RBP) が測定されておりましたので、その陽性者と陰性者の追跡調査を実施しました。

(P P)

第2回の健康影響調査を基にして、これは9年後の追跡調査について示したものです。追跡調査といっても後ろ向きのコホート調査になりますけれども。そして、この時カドミウムによる腎障害の指標として尿中 2 microglobulin(MG)を用いているわけですが、2 MG が 1,000 μ g/gCr 以上の陽性者では1,000未満の者に比べて死亡率が高かったということを示しました。さらに15年追跡調査したものを2004年、2006年に発表しました。

(P P)

また、尿中カドミウムを指標として15年間追跡調査した結果尿中のカドミウムの排泄濃度が高くなるにつれて死亡率も高いということをお話しさせていただきました。

(P P)

そこで今日お話ししますものは、今まで報告してきましたのは6年、9年、15年という追跡調査でしたが、環境省の「重金属等の健康影響に関する総合研究班」の中で研究を行った22年間の追跡調査についてお話しさせていただきます。資料は昨年の研究発表会に出したものと今年の研究発表会に出したものに一部追加したものでございます。

(P P)

対象者は梯川流域カドミウム汚染地域住民で、1981～1982年に行われた早朝尿による健康影響調査の受診者を対象としています。これは城戸先生がお話になったものと同じであります。そして、2003年2月15日までの約22年間の追跡を行っています。

所轄の保健所や小松市の協力の下、住民基本台帳を基にして受診者の現況確認と死亡状況を調査した。更には死因について死亡小票を用いまして、調査をさせていただいていま

す。死因分類は以前のものからの調査の継続でありましたので、今のところ ICD9 を使っております。

(P P)

解析ですけれども、尿中 2 - MG のカットオフ値を 1,000 $\mu\text{g/gCr}$ としたときの 2 - MG 陽性者と陰性者の死亡のリスク比を Cox 比例ハザードモデルを用いて検討しました。それから、皆さんの資料には付けなかったんですけれども、後でお話しします神通川流域の検討の際にタンパク尿や糖尿の有無で解析していますので、今回、タンパク尿、糖尿の有無と死亡のリスク比も見てありますので、これも今回付け加えました。尿中 2 - MG 1,000 $\mu\text{g/gCr}$ 以上と未満のものの死因の調査成績についても検討しました。濃度別の検討も行いました。

(P P)

更には尿中カドミウム濃度を 10 及び 5 $\mu\text{g/gCr}$ をカットオフとして切った場合のリスクを計算いたしました。濃度別に 4 群に区分したときのものについても検討いたしました。尿中メタロサイオネン 400 $\mu\text{g/gCr}$ をカットオフとした場合の死亡のリスクも計算しました。

(P P)

これがその追跡状況ということです。2 - MG 陽性 1,000 $\mu\text{g/gCr}$ で切ったときの陰性者と陽性者の追跡状況を各 5 年間に区切ったときの person-years をここに計算してあります。陽性者に関しては、男性では 10.8 年、女性では 12 年が平均の追跡年数であります。

(P P)

これが結果ですが、尿中 2 - MG 1,000 $\mu\text{g/gCr}$ で切った場合に 1,000 未満のものを 1 とした場合の 1,000 以上の人たちの死亡のハザード比ですけれども、男性で 1.47、女性で 1.62 で、有意に死亡比が高くなっていることがわかりかと思えます。

(P P)

これは 5 年までの経過を見た場合、それから 10 年までの経過を見た場合、15 年までの経過を見た場合、今回のものを見た場合のハザード比をずっと並べてみたわけですがけれども、5 年までの観察では男性では 1.83、10 年までの観察では 1.61、15 年では 1.56、22 年では 1.47 であります。近年のハザード比は小さくなりますけれども、全期間を通じてやはり有意な関連は消えていないということでもあります。

(P P)

これは死因別の検討を行いましたものです。これは尿中 2 - MG 1,000 $\mu\text{g/gCr}$

以上の群で、これが 1,000 以下の群です。これは男性の場合です。トータルの死因ですと SMR が 120.7 ということで有意に死亡率が高いということが言えます。赤で示したもので有意に高値を示したものは脳血管疾患、その中でも脳梗塞、泌尿器系の疾患、腎疾患でした。

(P P)

女性におきましても全死因 SMR は 130.7 です。SMR の計算をする場合に、お話しするのを忘れていましたけれども、基準に全国値を取っております。5年ごとに person-years を計算してありますけれども、その5年ごとの中間年の全国の死亡率を基準としまして、これを計算しました。130.7 と有意に高いということです。それから、心不全、消化器系疾患が高くなっています。泌尿器系、腎疾患は有意ではないんですけれども、200 と高い値を出しているということです。

(P P)

これは観察期間各5年ごとの SMR を出したものです。さっきのものは全体の22年間をおしたものを示しておりましたけれども、最初の5年、その次の5年、その次の5年、最後の7年間という形で表してあります。これが尿中 2-MG 陽性群の SMR で、細かく切っていくと有意ではなくなりますが、やはり SMR が男性の場合は 120 ~ 130 台、女性の場合でも 120 から 170 となり、最初の15年は高くなっておりましたけれども、最後の7年間は 98.6、78.4 で、SMR が低くなっています。

死亡がここの時点で多くなっていくと生き残る方が少なくなるというのと、もう一つはある程度丈夫な人が生き残っていくので、これからは SMR が下がっていくだろうと思われまます。

(P P)

これは尿中の 2-MG 濃度が、排泄量が多くなれば死因はどうなるかということを見たものです。最初に全死因ですけれども、今回は今までの論文で尿中 2-MG 300 $\mu\text{g}/\text{gr}$ で切りましたけれども、100 未満を基準として 100 ~ 300、300 ~ 1,000、1,000 ~ 10,000、10,000 以上 $\mu\text{g}/\text{gCr}$ の各群で検討しました。

そうすると 100 未満に比べまして、男性では 100 ~ 300 が 1.43、300 ~ 1,000 が 1.42、1,000 ~ 10,000 が 1.72、10,000 以上が 2.79 で、100 ~ 1,000 までは 1.4 台で有意でありますけれども、この後は 1.72、2.79 と死亡率が高くなっていきます。一方、女性ではそれぞれ 1.41、2.15、2.41、2.88 という形で、だんだん死亡率が高くなっていくのが見られます。

さらにこのような検討を心不全、脳梗塞、死亡数は少ないですけれども腎疾患についても検討させていただきました。そうすると腎疾患では尿中 2-MG 100 μ g/gCr 未満に対して、男性では 1,000 から 10,000、10,000 以上 22.3、80.1 となり、死亡数が少なくなるので非常に大きな数値となってしまう、その分信頼区間はかなり大きな幅を持ちますが、有意に死亡が高いということが言えると思います。女性の場合では 10,000 以上の場合で 3.42 と高くなっています。

(P P)

これは皆さんの資料には付けていないんですけれども、尿タンパク・尿糖と同時陽性者とそうでない者の比較をしたものです。尿タンパク・尿糖が同時陽性であるのとそうでないものとの違いですけれども、この場合実際にそうでないものの中にはタンパク尿だけ陽性、糖だけ陽性というものも混じっていますが、それに対して同時陽性者は 3.38 倍ハザード比が高くなっていますし、女性の場合でも 1.65 倍と有意に高リスクとなっています。

(P P)

もう一度計算をし直しました。ダミー変数を用いまして、尿糖、尿タンパク同時に陰性者に対して、これを基準としたときの尿糖のみ、尿タンパクのみ、同時陽性者を比較したわけですけれども、これを見ると、尿所見がなかったものに対しては同時陽性者は 3.51 と高リスクになっていますし、女性の場合でも 1.84 となり、さっきの検討よりもリスク比が大きくなるのがおわかりのことと思います。

(P P)

更に、尿タンパク、尿糖同時陽性者の人数を見てもおわかりと思いますが、タンパク糖が同時陽性者はかなりの腎障害が起きているものではないかと思われまして、この群においては 2-MG の尿中排泄量が大体 1 万 μ g/gCr 以上の人たちが相当してくるだろうと考えられますので、この 1 万で切ってみますとハザード比は男性で 2.02、女性で 1.56 となりました。これも参考ですけれども、こういう計算もいたしております。

(P P)

次ですけれども、尿中のカドミウム濃度を 10 μ g/gCr で切った場合、5 μ g/gCr で切った場合、さらに 3 未満、3 ~ 5、5 ~ 10、10 以上と 4 群で切った場合のハザード比の計算です。これは男性で 10 以下と以上の群では 10 未満に比べて 10 以上の尿中排泄量を持っているものは 1.32 倍死亡比が高値でした。それをカットオフ値を 5 に下げても 1.21 と有意にハザード比が高い値が出たということです。3 未満を基準として 3 ~ 5、5 ~ 10、10 以上という群に分けてみますと、1、1.12、1.22、1.48 で尿中排泄量が多くなるにつれて、

そのハザード比は大きくなりますし、5以上で有意な値となっています。

(P P)

これは女性における例ですけれども、同様にして10で切ってみると1.18、5で切ると1.3でどちらも有意に高リスクとなっています。4群での比較では3未満を基準とすると1.48、1.67、1.81という形で有意に高リスクになっていきますし、その尿中排泄濃度が高くなるにつれてハザード比が大きくなるということが言えると思います。

(P P)

これは尿中のカドミウムとメタロチオネインの関係ですけれども、尿中のカドミウムはどうしても腎障害が進むと排泄量が減るので、このメタロチオネインも併せて検討いたしました。

(P P)

そうするとメタロチオネインを400 $\mu\text{g/gCr}$ で切った場合と400以上の者は、男性の場合に400未満のものに対して死亡のハザード比が1.27と高リスクになりますし、今度はカドミウムが10 $\mu\text{g/gCr}$ 以下の群、5 $\mu\text{g/gCr}$ 以下の群で同じようにメタロチオネインを400で切ったのを見てみますと、10で切った場合には1.27と高リスクでした。カドミウム濃度の排出濃度の低いところでもメタロチオネイン濃度が高ければ死亡が高くなるということが言えました。ただ、5で切るとそれが言えなかったということです。

(P P)

これは女性の例です。女性もメタロチオネイン400 $\mu\text{g/gCr}$ で切りますと、女性の場合には先のメタロチオネインのみの検討でハザード比は400で切って有意に高リスクとはなりませんでしたがけれども、今度はカドミウムが10 $\mu\text{g/gCr}$ 未満のものと5未満のものを見てみますと、メタロチオネインが多いとやはり死亡のリスク比は高くなりました。いわゆる尿中のカドミウム濃度が低い群においても、メタロチオネインの排出量が多いと死亡比が高くなるということが言えるのではないかとということです。

(P P)

石川県梯川流域カドミウム汚染地域の調査のまとめですけれども、尿中の2-MGとの関連では、22年間という長期の追跡調査を行い、対象者の99%を追跡した結果、尿中の2-MG1,000 $\mu\text{g/gCr}$ 以上の陽性者の死亡のリスク比は男性で1.47、女性では1.62と高リスクであったということです。

死因別のSMRについても陽性群では男女で循環器疾患の死亡が最も多く、男性では脳梗塞、女性では心不全による死亡が多かったです。尿中の2-MG陽性者の男性では腎疾患、

女性では消化器系疾患の SMR が高かったということです。

尿中の 2-MG100 $\mu\text{g/gCr}$ の死亡率を 1 とした場合のハザード比を計算したところ、脳梗塞は、お話をスキップしましたが、死亡のリスクが尿中の 2-MG が増加するについて上昇したということです。

(P P)

更に 2 番目として、尿中のカドミウム排泄濃度ですけれども、 $10\mu\text{g/gCr}$ 以上のものの死亡のリスクは、男性においては未満のものに比べて 1.32、女性では 1.18 であり、男性において有意に高リスクでした。尿中のカドミウムのカットオフ値を $5\mu\text{g}$ とした場合には、尿中のカドミウム $5\mu\text{g}$ 以上の者の死亡のリスク比は未満に比べて男性で 1.21、女性で 1.34 と高リスクでした。

尿中のカドミウム濃度により対象者を 4 群に切った場合に、 $3\mu\text{g/gCr}$ 未満の群に比べて、それ以上の群での濃度が高くなるにつれて、死亡のリスク比は上昇した。特に男性では $5\mu\text{g/gCr}$ の 2 群で、女性では $3\mu\text{g/gCr}$ 以上の 3 群で有意な値でした。

メタロチオネインとの関連ですけれども、全対象者について見ましたが、 $400\mu\text{g/gCr}$ で切った場合には以上群は未満群に比較しリスク比は男性で 1.27、女性で 1.12 となり、男性で有意であつた。尿中のカドミウム濃度が $10\mu\text{g/gCr}$ 未満のものを対象に限定した場合に、尿中のメタロチオネイン $400\mu\text{g/gCr}$ 以上の分の死亡のリスクは男性で 1.27、女性で 1.39 と有意なリスク比の上昇を認め、 $5\mu\text{g/gCr}$ で切ると女性のみ 2.47 と有意に高値でした。以上が梯川のデータのまとめでございます。

(P P)

次に、富山県の神通川流域調査についてであります。最初のスライドはスキップしまして、先行研究として能川らが発表している調査結果を紹介します。昭和 41~42 年に富山県と金沢大学が合同で神通川流域の疫学調査を実施しました。そのうちの 41 年のデータを用いまして、その後 1984 年までの追跡調査を行ったのを発表しております。

(P P)

これがそのものですけれども、神通川流域と非神通川流域、その両方の流域が重なったところという形で発表しておられますけれども、ここでは神通川の流域だけに限ってお見せいたします。実際に男性で 1,804 名、女性で 1,807 名が対象者でした。

(P P)

そして、これがそのときの追跡結果ですけれども、タンパク尿のある人、尿糖が見られる人、タンパク尿と尿糖が同時陽性の人たちの SMR (標準化死亡比) を見たわけです。男

性では有意な差がなく、むしろタンパク尿がマイナス群では有意に低下傾向を示していますが、女性ではタンパク尿がある、尿糖がある、タンパク糖の同時陽性者の SMR は高いという結果を出しております。

(P P)

更に Cox 比例ハザードモデルを用いまして、そのリスク比を計算しましたところ、タンパク尿の有無では男性で 1.31、尿糖では 1.36、タンパク糖の同時陽性では 1.38 となっておりますし、女性においてはそれがそれぞれ 2.09、1.97、2.24 という形で、いずれも有意に高リスクとなっております。つまりタンパク尿、尿糖、タンパク尿糖同時陽性者の死亡率は、そうでないものに比べて高いということです。

(P P)

それとともに、タンパク尿の程度別、尿糖の程度別にも計算されています。蛋白尿 10mg/dl 未満を対象として、10 以上 30 未満、30 以上のものについて、その死亡比を見たところ、10 以上 30 未満では 1.21、30 以上では 1.55、女性においても 1.89、2.51 と有意に高リスクとなっております。尿糖についても同じようなことが言えるということです。

(P P)

そこで今回新たに我々が調査を行いましたのは、昭和 41～42 年のデータではなくて、1979～1984 年に改訂環境庁方式で住民の健康影響調査が実施されていますけれども、それを用いて追跡調査を行ったということです。これは藁輪先生が班長となりました研究ですが、平成 18 年度の環境省の「重金属等の健康影響に関する総合研究」で発表したものに一部追加したものであります。

(P P)

富山県においては、この 5 年間にかけて 50 歳以上を対象に改訂環境庁方式で健康影響調査を実施しました。すなわち全体を対象に一次検診 A において尿の検査を実施しタンパクや糖の有無をみています。所見があったものについては一次検診 B で尿中 2-MG を測定するという方式であります。そのうちの一次検診 A を用いまして受診者の追跡調査を実施しました。

カドミウム環境汚染地域としては、この地域の 7,531 人、非汚染地域としてはこれらの地域の 2,149 人を対象としております。追跡調査の方法ですけれども、学術研究を目的とする戸籍または除籍の記録等の事項証明交付について申請を行いました。これは保健医療科学院から申請を行っております。

そして、それが平成 17 年 6 月 27 日に富山地方法務局から承認したという通知がござい

ました。これにより対象市町村に戸籍等の記録明証の交付請求を出して、そのすべての地域から回答を得ましたところ、生存者が 43%、死亡者が 55%、転籍が 0.1、戸籍なしが 1.6 という結果が得られました。

(P P)

計算方法ですけれども、調査票から健康調査が実施された年のみしか明らかではありませんでした。十分調べれば月もわかると思いますが、一応暫定的に年の半ばである 6 月を観察開始として、死亡調査年度の 2005 年の 11 月まで観察を行っております。転出者は転出年月日の時点で生存打ち切りとしました。

Cox 比例ハザードモデルを用いました。汚染地域、非汚染地域、尿の所見別の検討を行いました。これが追跡調査結果ですけれども、汚染地域、非汚染地域の男性、女性の追跡状況をここに示してあります。

(P P)

これがその調査時の尿タンパク陽性率、尿糖陽性率、尿タンパク・尿糖同時陽性率を示してあります。特に尿タンパク尿糖の同時陽性率は男性で対照地域では 0.9 %であったのに対して、カドミウム汚染地域では 4.8 %、女性ではそれぞれ 0.5 %だったのに対して、6.7 %と、5 ~ 10 倍汚染地域で異常率が多くなっているということがわかりだと思えます。

(P P)

これは汚染地域と非汚染地域で追跡結果ですけれども、これは差がございませんでした。

(P P)

これはタンパク尿の有無別比較です。汚染地域ではタンパク尿の無群に対してタンパク尿がみられたものの死亡のハザード比は 1.47、女性においても 2.07 と有意に高リスクとなっています。勿論対照地域においてもタンパク尿のあるなしでは死亡に差があるのは当然と言えば当然だろうと思えます。

(P P)

これが尿糖の検討結果です。汚染地域においては尿糖の見られたもののハザード比は男性において 1.20、女性においても 1.85 と有意に高リスクになっています。ただし、対照地域においては男性にのみ有意な差が出てきたということです。

(P P)

尿タンパク、尿糖の同時陽性の死亡のリスクを見たわけですけれども、汚染地域では男性で 1.65、女性においては 2.39 となっていますし、対照地域においては、女性も 2.15 と

ハザード比は高いですけれども、男性でのみ有意となっています。

(P P)

これは追加して、皆さんの資料には付けていなく計算したものですけれども、尿タンパク尿糖の同時陰性者を基準とした場合のものです。尿糖のみ、尿タンパクのみ、同時陽性者ということで見ていきますと、尿蛋白尿糖同時陽性者のハザード比は対照地域で 3.86 でした。カドミウム汚染地域ではそれが 1.70 で有意に高くなっています。これは対照地域では非常に数が少ないので、高い値が上がるのは当然だと思いますし、むしろこういうような尿タンパク尿糖同時陽性というのは、糖尿病等の重要疾患が含んでいるものと考えられますので、高く出て当然だろうと思います。

これは女性の場合ですが、汚染地域では尿蛋白尿糖同時陽性者は 2.67 で有意に高くなっていますし、尿タンパクのみ、尿糖のみの場合も同様、有意な高値を示しています。対照地域も同じことが言えるということでございます。

(P P)

富山県調査結果のまとめですけれども、健康調査時点での汚染地域の居住の有無別に死亡のリスク比を見ましたけれども、特に有意な上昇は見られませんでした。尿タンパク陽性者は汚染地域で高リスクでしたけれども、その死亡リスクは汚染地域、対象地域ともに陰性者に比べて有意に上昇していました。尿糖陽性者も汚染地域で高リスクでしたけれども、男性において汚染地域、対照地域で尿糖の陽性者の死亡リスクが高く、女性においては汚染地域でのみ高かったということです。

尿蛋白尿糖同時陽性者についても男性では汚染地域、対照地域ともに死亡リスク比は上昇し、女性では汚染地域のみで上昇していたということです。

(P P)

以上、2つの調査をまとめてみますと、石川県梯川流域での追跡調査の結果が腎尿細管障害の程度大きくなるほど、カドミウムの体内暴露が見られるもので死亡のリスク比が大きくなることが示唆されました。更に尿中 2-MG が 1 万 $\mu\text{g/gCr}$ 以上の高度な尿細管障害例では腎疾患の死亡が増加していることがわかりました。

富山県の調査においては尿タンパク尿糖同時陽性者や尿タンパク陽性を示す腎障害のある者の死亡のリスクは汚染地域、対照地域ともに高リスクであることがわかりました。しかし、汚染地域の尿糖尿タンパク同時陽性者の頻度は男性が 5 倍、女性が 13 倍と非常に高率でした。

(P P)

結語ですけれども、カドミウム汚染地域には腎障害を有する住民が多数存在するということがわかりだろーと思ひますし、その生命予後は不良であるということが今までのデータで明らかであると思ひます。腎尿管障害を示す尿中の 2-MG、タンパク尿、糖尿、カドミウムの体内暴露を示す尿中のカドミウム濃度の尿中排泄量が多い者の死亡のリスクが大きくなる傾向が見られました。

更には尿糖とタンパク同時陽性者、あるいは 2-MG が 1 万以上を示すものでは腎疾患の死亡率のリスクが高くなるということが言えました。

以上を総括すると、カドミウム汚染地域においては単なるイタイイタイ病だけの問題ではなくて、この地域には腎障害を有する者がたくさんおられますし、その人たちの予後は不良であることを考えてれば、その対策を取ることが必要になってくるだろーと結論されるということです。

以上です。

(拍手)

佐藤座長 中川先生、どうもありがとうございました。

ただいま死亡という事象を中心とした研究結果などをお話いただいたわけですが、せつかくの機会でございますので、何か質問等があれば伺いたひと思ひます。

川村先生、どうぞ。

川村参考人 非常にわかりやすくまとめていただひて、どうもありがとうございました。教えていただきたいのは、先ほどの城戸先生のもそうなんですが、コントロール、非汚染地域の対象者の数が少ないのではないかと思ひわけです。

特に腎機能のマーカーの異常者の割合が、高度異常者が非常にコントロール地域でもともと少ないものが、対象者が少ないので非常に少なくなつて、こういう量反応関係などを分析する際には支障が出るのではないかと思ひんですが、この対象者の選ひ方は環境省の方式なのでそうなるんでしょうか。

中川参考人 富山県の調査の例ですね。これは富山県が環境庁方式で調査したときにコントロール地域を設定しております。それを基にして予後調査を行いましたので、特にコントロールをたくさん増やしているとかそういうわけではなくて、調査対象者がコントロール地域が二千何百でしたね。これは最初のデザインがそうであったということであります。どうしても既存の資料を追跡したということで十分なコントロールの検討というのはいできないのが実情です。

実際にはコントロール地域一つひとつの調査をみてみますと対象者が 200 とかいうよ

うな状況があります。たくさんの地域を一週に集めるということはできなかったようですので、こういうふうにあちこちから対象者を集めてコントロールとなったということだと思います。

佐藤座長 ほかにどなたか御質問はございますか。

津金先生、どうぞ。

津金専門委員 富山県の調査は、尿糖と尿タンパクだけしかなくて、2-MGとか、そういうのはないということですね。前の研究では、そこら辺はあまり感度がよくないという話をされていたので。

中川参考人 環境庁方式で調査を行っています。それは、まず一次検診A、Bというのがありまして、一次検診というのは、尿を採取しています。そのときのアンケートと尿の調査だけです。

そして、一次検診Aにおいては、タンパク尿、糖尿の検査を行い、何らかの異常があったものに対しては一次検診Bとして尿中2-MGを測定するという環境庁方式ですから、実際には最初から尿中2-MGが測られていればよかったんですけども、それができていませんでした。

ところが、梯川流域に関しましては、環境庁方式に上乗せ調査で全部の対象者の尿に関して2MG、それから尿中カドミウム、それから尿中のメタロサイオネンが測られていますので、いろんな分析ができたということです。

佐藤座長 どうぞ。

津金専門委員 コックスや何かの比例ハザードで、年齢調整されたと言われたのですけれども、ほかの要因とかは、いずれの研究においても調整されていないという理解でよろしいんですか、年齢だけですか。

中川参考人 年齢だけの調整です。問診も限られていますので、そこまでは十分に行っていません。

例えば喫煙なんかもカドミに影響を及ぼすのですけれども、それに関しては富山県の調査では若干問診があるんですけども、ただ、どこまでが信頼できるかちょっとわかりません。梯川は少し探したのですけれども、はっきりしたデータがございましたので、一応、年齢だけの補正ということでありませう。

富山県に関しましては、もう少しそこら辺のことについて検討はしてみたいと思っております。

津金専門委員 対照地域と汚染地域の比較で、汚染地域の方が尿タンパクとか、尿糖陽

性者が頻度高くて、かつ尿糖陽性とか尿タンパク陽性は生命予後に影響を与えているけれども、汚染地域住民と非汚染地域住民では生命予後に影響を与えていないということですね。そこら辺を調整したというんだったら、そういうことがあるのかなと思ったんですけども、そこも調整していなくて、こういう結果になるのはどうしてなのか。

中川参考人 それは、一番最初にお見せした、重松先生たちが行った SMR でほとんどの地域で汚染地域の SMR が低いというデータが出ているのと大体一致してきているんじゃないかなと思っています。

ただ、カドミウム汚染者の死亡率が非常に高いということを考えますと、我々は調査時点には、既に重症者の人たちが亡くなった後の結果を見ており、そういう大きなバイアスがあって、かえって低くなるのではなからうかなというふうに考えています。

それから、22年という長い追跡年数ですと、コントロール地域でも50歳以上が対象ですので、かなりの方が亡くなっていきますので、そのためもう少し追跡年数を区切った形での検討というのをやってみたいとは思っています。

津金専門委員 追跡期間によって、リスクの上昇がだんだん下がってきているので、どちらかというところ、コックスの比例ハザード性がないといえ、ないという感じですね。

中川参考人 それが梯川のデータでは、追跡年数が15年よりも22年にすると低くなるということは、そういうことだろうと思っています。

津金専門委員 それから、いろいろ聞いて済みません。循環器疾患、死亡の SMR 全体の最初の研究ですが、勿論腎疾患は非常に高いんですけども、要するにオールコースに影響を与えているというのは、多分循環器疾患の SMR が高くなっているところに関係しているんじゃないかと推察するんですけども、その腎障害が脳卒中を起こすというところのメカニズムというか、逆に血圧とか、そういうものと 2 の関係とか、そういうところはどうか。

中川参考人 その詳しい理由はよくわかりませんが、スペキュレーションですけども、実際にイタイイタイ病の患者さんの直接死因を見ても、貧血等の消耗で亡くなる方が多いためと考えられます。

それで、開業の関与の先生の死因の取り方ですけども、やはり圧倒的に多いのは心不全で、原因がわからずに亡くなっていくのが多いものですから、心不全が有意に多くなってくるのは仕方ないだろうと思っています。更に、最近は脳梗塞というのが増えてきますので、これも先生方の死因をどういうふうにするのかということ問題となります。

昔一時期、梯川で尿糖があれば糖尿病と診断書に書いてある方もございましたので、そ

うというような大きなバイアスが死亡診断書では入ってしまうということだろうと思います。

佐藤座長 よろしいですか。死亡診断書でやるというのは、なかなか難しいというのはよくわかります。ちょっと私から質問させていただきたいのは、今、心不全や何かは本当にどうなのかわからないというお話だったんですけれども、先ほど 2 のカットオフ値というか、幾つ以上で影響が出ているんだろうかという話ですけれども、先生の今日の解析だと、腎疾患というのは1万以上でハザード比が上がってくるということですね。

一方、心不全とか脳梗塞とか、他の疾患の場合には100を基準にしても、100から300で上がっているというようなことがあったわけなんですけれども、そうなってくると、尿中 2 が上がってくるメカニズムというか、意義みたいなものは疾患ごとにちょっと違うんではないかと思います。

先ほど遠山先生が教科書的なお話をされたんですけれども、例えば本当に尿細管障害があって 2 が上がってくる場合と、さっき言った血中の濃度が上がって、要するに残ってしまう 2 で上がってくる場合、尿細管障害はないけれども、相対的には 2 が上がるというような疾患の状態によって結果が見えてくるのかなという感じがしたんですけれども、その辺は先生は、いかがお考えですか。

中川参考人 もう少しそれについては十分に解析してみなければなりませんけれども、実際に尿中 2MG 100 μ g/gCr で死亡率が上がるということは、やはり違ったものが入ってきている、単にカドミウムが問題な人以外の人が入り込んできているのではないかと考えられます。

外国の例でも尿中 2MG 300 μ g/gCr 以上になると、カドミウムの影響だろうという報告もたくさんありますので、300以上に関してはそういうことが言えるのかなと思いますけれども、もう少しそのことに関しては先生の御指摘のとおり検討はしていかなければならないだろうと思っています。ただ、なかなか資料があまりないものですから、それがしにくいというところが残念です。

佐藤座長 恐らく先生の持たれているデータではなかなか難しいと思うんですけれども、要するに、私が考えたのは、実際には尿細管障害はない。だけれども、血中の 2 が別の原因で上がっていれば、結局 2 が上がったように見えて、それを比べてみれば、健康障害あるいは死亡につながるようなことにもなっているんだろうというような感じがちょっとしたんです。

だから、カドミウム暴露とは全然関係ないところで、あるいはカドミウム暴露が尿細管障害ではなくて、別のところに影響しているのかもしれないんですけれども、それはわかり

ませんが、そんな感じがちょっとしたものですからね。

中川参考人 これは、単にカドミウムだけではなくて、いろんなものの影響が全部入り込んだデータでありますので、そういうことが十分に考えられるというふうに思います。

佐藤座長 ほかにどなたか御質問はございますか。

千葉先生、どうぞ。

千葉専門委員 神通川の上流の鉱山は亜鉛、鉛鉱山ですね。梯川上流の鉱山は銅、銀鉱山ですか。

佐藤座長 はい。

千葉専門委員 というと、共存物質が違うと思うんですけれども、それが健康障害に何か反映しているということはありませんか。例えば梯川の方が銅が高いとか。

中川参考人 それは、確かに梯川のときには、我々も銅はどうなんだろうということが常に疑問点としてございました。

千葉専門委員 測ってはいないんですか。

佐藤座長 もし、よろしければ城戸先生どうぞ。

城戸参考人 銅もはかっていますけれども、私は逆に神通川はそんなに詳しくないんですけれども、梯川では銅が出てきます。

千葉専門委員 だけれども、銅は健康障害には影響を及ぼしていない。

城戸参考人 そこまで高いというふうに、銅の場合には注目していません。

千葉専門委員 はかっているのは尿中ですか。

城戸参考人 尿中です。

千葉専門委員 腎臓中の銅などは、どうですか。

城戸参考人 一部昔の、今の保健環境の、あそこでは神戸大学とか、そういうデータはあるはずですが。かなり分析しています。

佐藤座長 むしろ銅の暴露なんかだと、MTが上がっているという可能性もありますけれどもね。

ほかには、いかがでしょうか。

津金先生、どうぞ。

津金専門委員 2と生命予後の関係は、なかなか見ることがないような上がり方なんですけれども、これだけ生命予後にまで影響を与えるほかの要因というのは、例えば血圧とか喫煙とか、そういうものも有力なものだと思うんですけれども、そこら辺の関係といえますか、特にこの部分は全然素人なので変な質問をしますけれども、血圧が高い人の方

が 2 のクレアチニン当たりの排泄量が多いとか、そういうことはないんですか。

中川参考人 私は、実際にはそれを検討しておりませんが、確かに血圧、それから喫煙という死亡に大きな影響を与える要因があるんですけども、いかんせん、この調査は一次検診として尿検診だけでありますので、二次検診からは血圧なんかも測定されているんですけども、それは偏ったデータになります。一応解析をしてありますが結果は忘れまして。明らかにするほどのものではなかったと思っております。

佐藤座長 ほかにいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、どうも中川先生、ありがとうございました。

(拍手)

どうも 2 人の先生には、年末のお忙しい中、おいでいただいて、貴重な御講演をいただいてありがとうございました。

本日は、調査会以外の専門家によるカドミウムの知見についてお話を伺ったわけですが、今後の審議の進め方といたしましては、本日の講演及び議論、そして次回の会合でも別の先生方に講演をしていただくことを考えておりますけれども、そういったものを踏まえた上で、食品健康影響評価を含めた評価書案について審議を行っていくことになるかと思っておりますので、専門委員の先生方、よろしく願いいたします。

それでは、議事次第に従いまして、議題の 2、合同ワーキンググループにおける審議状況の報告ということで、これは、まず、事務局の方から報告をお願いいたします。

増田課長補佐 昨年、汚染専門調査会の了解をいただきまして、合同ワーキンググループを立ち上げまして、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、そのワーキンググループで審議を行うということとされております。

汚染物質専門調査会からは佐藤座長、それから安藤専門委員、千葉専門委員、広瀬専門委員、前川専門委員に御参加いただきまして、食品健康影響評価の評価を進めているというところでございます。

この度、まず 9 物質の評価案ができましたので、それについて御報告しようかと思っております。

あと、前回の会合でも諮問の報告をしまして、水道水により供給される水の水質基準の設定につきましても、対象物質であります塩素酸の評価書案が上がってきておりますので、これについても御報告いたしたいと思っております。

ちなみに、化学物質専門調査会の方へは、12月11日に専門調査会を開催しまして、そのときに報告させていただいております。

資料は 2 - 1 から 2 - 10 までとなっております、参考資料 1 の方には優先順位ということで、水質基準が定められていないものであって、食品衛生法に基づく清涼飲料水の基準がないものから進めていくということで、参考資料 1 の裏側に、今後の審議を進める順番を示させていただいております。

参考資料 2 でございますが、これは昨年汚染物質専門調査会で御了解いただきました進め方ということでございまして、合同ワーキンググループを設置して審議を進める。ワーキンググループの評価結果については、報告をするという形になっております。

それでは、内容について説明するんですが、資料 2 - 9 という 1 枚紙になっているものがございますので、これに全体的なことが書いてあります。

今回は、四塩化炭素、1, 4 ジオキサン、その他ここに書いてある 9 物質になっております。これらについての評価書案ができ上がったというところです。

それでは、まず、四塩化炭素についてなんですけれども、資料 2 - 1 の 32 ページを御覧いただきたいんですが、概要版ということで、評価書の概要だけをここに書かせていただいております。

四塩化炭素については「2 実験動物等への影響」というところで「(3) 短期毒性試験」とありますけれども、ラットの 12 週間の経口投与試験の NOAEL 0.71 mg/kg 体重/日、これが実験動物から得られた試験の中で一番低い数値だということでございます。

遺伝毒性、発がん性について見てみますと、in vitro 試験では、陽性、陰性が混在、ただ陽性のものについては二次的影響ではないか。それから、in vivo 試験においては、多くは陰性、陽性のものも二次的な影響であろうということで遺伝毒性はないと考えられるとされております。

発がん性につきましては、マウス、ラットの経口試験において、肝腫瘍を誘発している。肝腫瘍を誘発する用量は、肝毒性を誘発する用量よりも高いということで、肝腫瘍の発生は肝毒性による二次的な影響によるものということでございます。

現時点において、肝臓の腫瘍は遺伝毒性を介したものとは考えられないということで、遺伝毒性発がん物質であると判断できないとしております。

概要の裏ですが、それで TDI としては NOAEL 0.71 mg/kg 体重/日ということで、不確実係数 1,000、種差、個体差、それから短期試験から得られたことということで、それぞれ 10 で 1,000。発がん性試験におけるラット、マウスの経口試験において肝腫瘍を誘発しているが、肝腫瘍を誘発する用量は肝毒性を誘発する用量よりも高いということで、不確実係数として採用しないと判断しております。

なお、これにつきましては、WHO の第 2 版と同じ考えでありまして、現在、第 3 版になっているわけですが、第 3 版につきましては、同じエンドポイントを取っているんですが、これは強制経口投与をしているわけで、大量投与ということで、その分を勘案して、不確実係数を 500 としているわけなんですけれども、我々の評価のところでは、大量投与というような判断はしないで、WHO の第 2 版と同じ判断をさせていただいているということでございます。

次が 2 - 2 のジオキササンでございますが、これも 32 ページに概要がございます。

実験動物への影響から見ますと「(3) 長期毒性試験」、2 年間の飲水投与試験の NOAEL 9.6mg/kg 体重/日、あるいは NOAEL 16mg/kg 体重/日、これらが実験動物の影響の中で低い NOAEL ということでございました。

遺伝毒性・発がん性につきましては、in vivo 試験において見てみますと、マウス肝細胞を用いた小核において、高用量で陽性結果があるが、これは非遺伝毒性メカニズムによるものとされております。

発がん性につきましては、ラット、マウスに肝細胞腺腫、それからがんの発生率が増加しているということがあります。

現時点におきましては、ラット、マウスの発がん性が明らかに遺伝毒性を介したものと考えられないとしております。

裏側ですが、TDI なんです、NOAEL 16mg/kg 体重/日、これはラットの 2 年間飲水投与試験での肝での過形成の増加、それから肝腫瘍の増加ということです。

不確実係数は 1,000、これは種差、個体差、毒性の重篤性ということを加えて、それぞれ 10 ということで計算しております。

その中で、NOAEL 16 を取ったということですが、これは 9.6 というもっと低い NOAEL があつたんですが、これは文献が 1974 年発表であり、比較的古い。それから、ラットについても珍しい種類を使っているということ。

それから、公比が 10 であるということから信頼性に多少問題があるというふうにされております。

2 ですが、TDI 設定の根拠としたラットの 2 年間の試験でございますが、NOAEL のエンドポイントが肝腫瘍であったということ、それからその他いろんな器官で腫瘍誘発が認められているということから、発がん性を考慮した不確実係数を採用しているということでございます。

参考のところ、各国のがありますけれども、遺伝毒性を持たないと仮定した場合の評

価ということで、WHO の第 3 版の評価と同じ評価をしております。

次に 2 - 3 のジクロロエチレンでございますが、これは 30 ページに概要がございます。

実験動物の影響の中で一番低い数字といたしますのが「(3) 長期毒性試験」のラット、2 年間の飲水投与、これが LOAEL として 9 mg/kg 体重/日、または BMDL₁₀ として 4.6 mg/kg 体重/日というのが出ております。影響というのは、ここの括弧に書いてある影響でございます。

遺伝毒性につきましては、in vivo で陽性がないということで、遺伝毒性があるとは判断できないとされております。

発がん性については、吸入で認められたというような報告もありますが、経口、それから飲水投与試験については発がん性を示す所見は得られていません。こういうわけで、現時点において、遺伝毒性、発がん性物質には分類されないとしました。

次の TDI の設定なんですけれども、この場合は、LOAEL で NOAEL が取れていないということから、NOAEL に近い値として導き出されている BMDL₁₀ を根拠といたしまして TDI を設定します。

BMDL₁₀ が 4.6mg/kg 体重/日ということで、不確実係数は 100、それで TDI が求められております。

これは、WHO の第 3 版追補という 3 列目にありますけれども、一番新しい WHO の評価と同様の評価をしております。

次がシスとトランスのジクロロエチレンについて資料 2 - 4 に記載しております。29 ページに概要が示されております。

実験動物の試験でいきますと「(2) 短期毒性試験」のところで、シスとトランスそれぞれ一番低い NOAEL が出ておりまして、シス体におきましては、ラットで NOAEL が 32 mg/kg 体重/日、それからトランス体では 17 mg/kg 体重/日とされております。

遺伝毒性、発がん性ですが、シス、トランスともに in vivo でマウスの骨髄細胞の染色体異常試験が陰性であるということで、遺伝毒性は考えられない。発がん性の報告はありません。

こういったことで、現時点においては、発がん性の十分なデータがないため、遺伝毒性、発がん性物質を判断する根拠はないとしております。

TDI の設定ですが、これはどちらもデータが少ないことを考慮しまして、シスとトランスの和で基準を設定しております。NOAEL は、17mg/kg 体重/日、これはトランス異性体を用いた 90 日間の飲水投与試験の結果から参照しております。不確実係数は 1,000 とい

うことで、種差、個体差、短期試験でそれぞれ 10 ということで 1,000 にしております。

これにつきましても、次のページに参考として国際機関の評価というのがございますが、WHO の第 3 版と同様の評価でございます。

次が 2 - 5 でございます。17 ページに概要がございます。一番後ろです。

実験動物の影響として、一番低い NOAEL が取れているのは、ラットの 90 日間の飲水投与試験「(2) 短期毒性試験」のところ です。30mg/kg 体重/ 日で、甲状腺のコロイド枯渇というところで見えております。

遺伝毒性・発がんですが、特に *in vivo*、*in vitro* で変異原性が認められていないということも含めて、現時点においては、遺伝毒性発がん性物質に分類されないとしております。

TDI の設定でございますが、NOAEL 30mg/kg 体重/ 日、不確実係数 1,000 ということで、種差、個体差、短期毒性についてそれぞれ 10 ということで、TDI 30 μ g/kg 体重/ 日としております。

これにつきましては、我が国の水道基準にしましてもそうですし、WHO の第 3 版、これとも同じ評価ということでございます。

次が 2 - 6 のジクロロアセトニトリルでございますが、これも 21 ページに概要がございます。

実験動物の影響としましては「(2) 短期毒性試験」のラット 90 日の経口投与の LOAEL 8 mg/kg 体重/ 日、相対肝重量の増加で見えますが、これが一番低い数値となっております。

遺伝毒性・発がんにつきましては、*in vitro* 試験では Ames、DNA 損傷試験で陽性の結果も得られている。

in vivo につきましては、ショウジョウバエの試験で陽性が出ているけれども、経口投与におけるマウスの小核試験では陰性の結果が得られているということでございます。

長期発がん性試験は実施されていませんが、ラット・マウスの経皮試験において、発がん性を有する結果は得られていない。

現時点においては、遺伝毒性を否定できないものの、発がん性に関する十分なデータがないということで、遺伝毒性、発がん性物質と判断する根拠はないとしております。

TDI の設定ですが、LOAEL 8 mg/kg 体重/ 日を取っております。

不確実係数は 3,000、これは種差、個体差、短期試験それぞれ 10 に、NOAEL に近い LOAEL を取ったということで、それについての 3 でございます。この NOAEL に近い LOAEL

という意味が 印のところに書いてありますが、TDI 設定の根拠としたラット 90 日間経口投与試験の LOAEL のエンドポイントである相対肝重量の増加は、8 mg/kg 体重/ 日投与群において、雄 11%、雌 17%と軽い影響であることから、NOAEL 近い LOAEL と判断したということでございます。

これは、その下に書いた WHO 第 3 版 2003 年の評価と同じ評価でございます。

次が資料 2 - 7 でございます。31 ページに概要があります。抱水クロラールでございますが、まず、抱水クロラールですからヒトの影響ということで、経口摂取ということで、催眠剤としての投与がある。これは薬局方に載っているものでございます。高用量摂取により肝障害が誘発されるという報告があるとのこと。

実験動物の影響から見てみますと「(2) 短期毒性試験」でマウスの 14 日間の経口投与試験、これに NOEL14.4 が一般毒性としては一番低い値となっております。

「(3) 長期毒性試験」。ここで発がん性試験の結果の中で、2 年間の飲水投与試験で LOAEL 13.5mg/kg 体重/ 日というのが一番低い結果として出ております。

それで、遺伝毒性・発がん性ですけれども、in vitro 試験におきましては、微生物に対する遺伝子突然変異誘発性については陽性の報告があるが、高純度品を用いた GLP 対応試験では陰性。

in vivo 試験においても、陽性、陰性両方の報告があります。高純度品を用いた GLP のマウス、骨髄細胞の小核並びにラット、骨髄細胞の染色体異常では、いずれも陰性というような状況です。

発がん性試験に関しましては、マウス、ラットには出ていないんですけれども、マウスに関して肝細胞がんを誘発しているというような結果があります。

それで、現時点としては、発がん性が遺伝毒性を介したものかどうか判断できないとしております。

TDI ですが、発がん性試験での LOAEL 13.5mg/kg 体重/ 日を取りまして、不確実係数 3, 000 ということで、種差、個体差、NOAEL ではなく LOAEL を使ったことについて、それぞれ 10、毒性の重篤性として 3 ということでございます。

その毒性の重篤性の説明としましては、TDI の根拠とした雄マウス 2 年間飲水投与試験は LOAEL のエンドポイントが肝腫瘍であることから発がん性を考慮して不確実係数を採用しているとしております。

ちなみに、WHO の第 3 版の評価と同じ評価でございます。

次が資料 2 - 8、塩素ということでございます。これも 25 ページに概要があります。

実験動物の影響から見ますと「(2)短期毒性試験」のところで、マウスの90日間飲水投与試験のNOAEL 10.3 mg/kg 体重/日というのが低い値で出ておりまして、更に長期毒性試験のラット、2年間の飲水投与試験のNOAEL 13.6 mg/kg 体重/日というのが次に低い値で出ております。

遺伝毒性・発がん性ですが、in vivoにおきまして、マウスの骨髄を用いた小核試験なり、染色体異常試験で陰性が見られている。発がん性に関しては、有意な増加という報告はない。こういったことから、現時点において、遺伝毒性・発がん物質には分類されないとしております。

TDIの設定ですが、13.6 mg/kg 体重/日、ラットの2年間の飲水投与試験の有意影響が認められるというところを取っております。不確実係数100、種差、個体差各10です。それでTDIが計算されております。

NOAEL 10.3 mg/kg 体重/日というもう少し低いのがあったんですが、これは血清中の酵素値から標的器官へのその他の一貫した影響が認められる塩素投与に関連する解剖学的病変、病理組織学的病変も認められなかったことからTDIの設定の根拠としなかったとしております。

その下にWHOの結果がありますけれども、TDI 150µg/kg 体重/日ということで、我が国もWHOもその値を取っております。

取っているエンドポイントは同じです。ただ、用量の方を原著の方から我々の方が参照をしたところ、13.6という数字が出てきまして、その13.6という数字がNOAELの根拠という形になっております。

以上9物質、シスとトランスのジクロロエチレンのところだけが、2物質あるんですけども、1つの評価書になっておりまして、9物質8評価書でございます。

あと、資料2-10を見ていただきたいんですけども、これは水道により供給される水の水質基準の設定に係る食品健康影響評価ということで、これは厚労省の返すところが違います。清涼飲料水に関しては基準課の方に返す話になりますし、水道水の方は水道基準のところに戻すところになりまして、別々の評価書をつくっておりますけれども、内容は資料2-5と同じでありますので、詳細な説明はやめさせていただきます。

ちょっと長くなりましたが、大量のものを簡単な説明で申し訳ないんですけども、説明は以上です。

これについては、かなり大部ですので、何かありましたら1月12日までにいただければと思っております。

以上です。

佐藤座長 ありがとうございます。既に合同ワーキンググループで議論して決めていただいたことだと思います。9物質、実質的には8だったかもしれませんが、それについて報告をいただいたわけですが、何かこの場で御質問あるいはコメントがございませうでしょうか。

大前先生、どうぞ。

大前専門委員 2つありまして、1つは抱水クロラルの3ページの分子式のところに化学式が書いてありますけれども、これだと抱水クロラルにならないのではないですかね。右側に $\text{Cl}_3\text{CCH}(\text{OH})_2$ とありますね。これは水和物だから H_2O が入っているんだと思いますけれども、でもこの形にしておくと、抱水クロラルの構造式にならない。

もう一つは、MOE はどれぐらいなんですか。

増田課長補佐 暴露状況ということでよろしいでしょうか。

大前専門委員 はい。

増田課長補佐 まず、3ページのこれなんですけれども、これは厚生労働省の水道水を評価したときのものを参照にしてここに置いています。ここについては、もう一度調べさせていただいて、また御回答させてください。

もう一つの暴露状況につきましてはですね。

大前専門委員 各々書いてあるんですね。わかりました。結構です。

増田課長補佐 21ページに暴露状況というのがありまして、ちなみにここの数字でいきますと、今の水道基準値、水道法の水質管理目標になっているんですけれども、文章としては21ページにありまして、表としては25ページの方にあります。原水、浄水ということで、100%というのが今の基準値になっておりまして、これが超過していますので、こういうのは基本的にすぐ下げるということになります。それに比べると、かなり低い値で推移しているということでございます。

佐藤座長 よろしいですか。

大前専門委員 はい。

佐藤座長 今の暴露状況というのは、マージン・オブ・エクスポージャーというか、そういうのもこの表に入れた方がわかりがいいかもしれませんね。次回からはちょっと検討してみてください。

ほかに何か御質問、コメントはございますでしょうか。

遠山先生、どうぞ。

遠山専門委員 一般的な話として、リスク評価をする際に、ヒトに関するデータがある場合には、それを優先するという原則があると思うんですが、そういった観点から見たときに、少なくともヒトの事故の事例も含めて報告があったものが、ここに書いてある限りでは四塩化炭素、塩素酸、抱水クロラール、残留塩素というこの4つについてはヒトの影響が今回の報告書にも書いてあるんですが、それらをあまり重視されなかった理由というのは、もし時間があれば、今でもいいですし、いかがでしょうか。

増田課長補佐 お願いします。

広瀬専門委員 決して重視していないわけではなくて、すべて評価の対象にはしてありますけれども、定量的なものが取れなかった場合は、そういう意味では取ってはいません。

ただ、出てきたTDIとヒトの事例との乖離が大きくない場合においては、文章としては的確にヒトのことについての評価文章があまり定量的には載っていないかもしれませんが、実際に評価する場合には、ヒトの事故例の濃度を参考にしております。

佐藤座長 よろしいですか。

遠山専門委員 個別は細かくなると思いますので検討してみます。

佐藤座長 無視をしてはいないというのは確かにそうですし、ただ、ヒトの場合には暴露濃度がわかっていないような事故もあつたりすると、なかなか参考にはできないし、ドーズレスポンスということになると、やはり動物実験の方がしっかりしているということもありますが、結果としてはそうなるんだと思います。

遠山委員 例えばボランティア試験と書いてある事例があつてね。

佐藤座長 ページをおっしゃってください。

遠山委員 例えば資料2-5の塩素酸の17ページの概要版です。ボランティア試験で塩素酸イオンとして2.4mg/Lを1L単回投与、あるいはその下の5mg/Lを含む0.5Lを12週間投与というような事例があつて、単回投与の場合は、1回だけではまずいかもかもしれませんが、12週間のかかりの長期間の事例があるので、勿論、個人差の問題がいろいろあると思うので、それはまた別に考えるにしても、重要な情報かなという気がします。

増田課長補佐 これについては、資料2-5の11ページを見ていただきたいんですけども「(3)TDIの設定」のところ、基本はラットの甲状腺のコロイドの枯渇ということで根拠にして出しているんですけども、4)のところヒトのボランティア試験の結果で出てきている36、これはたしか12週間の結果なんですけれども、これを見ても、この数字というのは裏づけられるものだということで、一応、ボランティア試験も重視しているんだということをごここで表現していると思います。

佐藤座長 ありがとうございます。まだ、何かありますか。

これは、簡単にいっても、1つのドーズのものだけですから、それは1つの指標にはなるかと思うんですけれども、これだけで決めていいのか、どうかというのは、また別の問題だと思います。ほかに何か御質問等ございますでしょうか。

もし、なければ、汚染物質専門調査会でも了承されたという扱いにさせていただきたいと思います。

ただ、大前先生から御指摘があった抱水クロラルの化学式については確認していただいて修正するという事だろうと思います。

それから、遠山先生から御指摘のあった件については、個々についてはいろいろあるんだろうと思いますけれども、原則としてはおっしゃるとおりだろうと思いますし、また、その辺のところのわかりやすいような評価書にするということは、これからも心がけていきたいと思っております。

それでは、事務局の方で必要な手続を進めていただきたいと思います。

増田課長補佐 承知いたしました。本日、先ほど大前先生からいただいた部分につきましては、また修正しまして、座長の指示を仰ぎながら、また、各専門委員の方々にも確認していただくという形にしたいと思います。

また、専門委員の方々に修正の了解が得られた後になりますけれども、食品安全委員会の方に報告しまして、その後、国民からの意見・情報の募集という方に進めたいと思いますので、よろしく願いいたします。

佐藤座長 議題として挙げられたのは、これでおしまいになるんですけれども、何か事務局の方でその他ありますか。

増田課長補佐 次回の会合なんですけれども、1月23日を予定しておりますので、また、忙しい中かと思えますけれども、よろしく願いいたしたいと思えます。

佐藤座長 次回1月23日は、またカドミウムの専門家による、あるいは腎臓病の専門家によるレクチャーが予定されております。

専門委員の先生方から、全般を通じて何か特に御発言はございませんでしょうか。

よろしいですか。そのほかに何か付け加えることはありませんでしょうか。

増田課長補佐 特にございません。

佐藤座長 それでは、以上をもちまして、第15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。

どうもありがとうございました。