

食品安全委員会 鉛ワーキンググループ

(第6回) 議事録

1. 日時 令和3年3月12日(金) 10:00~12:31

2. 場所 食品安全委員会 中会議室 (Web会議システムを利用)

3. 議事

- (1) 鉛の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

松井座長、浅見専門委員、香山専門委員、苅田専門委員、宮川専門委員

(専門参考人)

龍田専門参考人、二宮専門参考人、吉永専門参考人

(食品安全委員会)

佐藤委員長、川西委員、吉田緑委員

(事務局)

小川事務局長、鋤柄事務局次長、近藤評価第一課長、入江評価調整官、
猪熊課長補佐、黒野係員、松崎技術参与

5. 配布資料

- 資料1 小グループ打合せ等におけるご意見
- 資料2 鉛の用量反応評価におけるベンチマークドーズ法の活用について (評価技術企画ワーキンググループ専門委員 ご意見)
- 資料3-1 龍田専門参考人発表資料
- 資料3-2 二宮専門参考人発表資料
- 資料4 鉛のリスク評価の方向性について (案)
- 参考資料1 鉛のリスク評価及びリスク管理に係る経緯について
- 参考資料2 厚生労働省からの評価要請文書等
- 参考資料3 参照文献の作成に関与した専門委員リスト
- 参考資料4-1 鉛評価書 (案) 食品健康影響評価 (鉛WG第5回会合資料1-1)
- 参考資料4-2 鉛評価書 (案) 別添1 (一次報告) (鉛WG第5回会合資料1-2)

- 参考資料 4－3 鉛評価書（案）別添 2（鉛WG第 5 回会合資料 1－3）
- 参考資料 5 鉛の食品健康影響評価のまとめの方向性について（案）（鉛WG第 4 回会合資料 2）
- 参考資料 6 リスク評価の基本ステップ
- 参考資料 7 化学物質・汚染物質評価書 食品中のヒ素（2013年12月 食品安全委員会）（一部抜粋）

6. 議事内容

○松井座長 定刻になりましたので、ただいまから第 6 回「鉛ワーキンググループ」を開催いたします。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、新型コロナウイルス感染症の蔓延防止のため、「テレビ会議又はWeb会議システムを利用した食品安全委員会等への出席について（令和 2 年 4 月 9 日食品安全委員会決定）」に基づき、Web会議システムを利用して御参加いただく形で行います。

なお、このような事情から、本日は傍聴者を入れずに開催することとし、議事録につきましては、後日ホームページに掲載することで、公開に代えさせていただければと存じます。

本日は、御多忙のところ御出席いただきまして、誠にありがとうございます。本日は、専門委員、参考人 6 名全員に御出席いただいております。

また、東北大学大学院医学系研究科環境遺伝医学総合研究センター発達環境医学分野准教授の龍田先生、及び腎臓内科が御専門で久山スタディーを中心的に進めていらっしゃる九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野教授の二宮先生に御出席いただいております。

食品安全委員会から、佐藤委員長、川西委員、吉田委員が御出席です。どうぞよろしく願いいたします。

本日の議題は「鉛の食品健康影響評価について」「その他」となっております。

まず、事務局から、配付資料の確認をお願いいたします。

○猪熊課長補佐 それでは、配付資料の確認をさせていただきます。

本日の資料は、議事次第、専門委員名簿のほかに 19 点ございます。

議事次第をめぐっていただきますと、裏に配付資料一覧があります。その資料 1 から資料 4 まで、そして、参考資料 1 から参考資料 7 まで。

それに加えて、先生方に机上配布資料をお配りしております。

机上配布資料といたしまして、1、Web会議形式での注意事項。

2、本日のWGの進め方。

3、今後の鉛ワーキングスケジュール。

4、EFSA鉛評価書（2010）におけるBMD法活用に関するまとめ表。

また、机上配布資料5といたしまして、浅見委員より疫学文献概要リストからのプロットをいただきましたので、昨夜急遽お送りさせていただきました。

不足の資料はございませんでしょうか。

なお、本日はWeb会議形式で行います。注意事項につきましては、先ほど申しあげました机上配布資料1に記載しておりますので、御確認をお願いいたします。

○松井座長 続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○猪熊課長補佐 本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

議事「（1）鉛の食品健康影響評価について」に関する審議につきまして、本ワーキンググループの専門委員が文献の作成に関与しておりますことを御報告いたします。先生方が関与した文献は、参考資料3「参照文献の作成に関与した専門委員リスト」を御覧ください。

なお、評価対象である鉛につきましては、厚生労働省から評価依頼がなされたものでございますので、企業申請品目ではないこと、また、食品安全委員会が自ら評価を行うものであることから、本物質についての特定企業は存在いたしません。

○松井座長 ありがとうございます。

本日の議事について、本物質は企業申請品目でないことから、同委員会決定の2の（1）に挙げる場合のうち、④の「特定企業からの依頼により当該調査審議等の対象品目の申請資料等の作成に協力した場合」には該当せず、⑥の「その他調査審議会等の中立公正を害するおそれがあると認められる場合」に該当しないと考えられます。

また、本件以外につきましてはいかがでしょうか。

○猪熊課長補佐 そのほか、同委員会決定の2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員の先生方はいらっしゃいません。

○松井座長 既に提出いただいている確認書につきまして、その後、相違はございませんでしょうか。

（首肯する委員あり）

○松井座長 ありがとうございます。

それでは、議題「（1）鉛の食品健康影響評価について」に入ります。

本日の進め方について、事務局から御説明をお願いいたします。

○猪熊課長補佐 では、机上配布資料2を御覧ください。後ろから見たほうが早いかもしれません。1枚ぺらの紙なのですけれども、御説明させていただきます。

初めに、昨年12月24日に開催された第4回鉛ワーキンググループにおいて、疫学御担当の先生方により小グループ打合せを行うこととなっておりますので、それらの概要、2月24日のものも加えまして、事務局より御報告いたします。

次に、本日は龍田先生、二宮先生に専門参考人としてお越しいただいておりますので、まずは小児のIQ低下、そして、成人の腎臓への影響に関する知見を御発表いただいた後、意見交換をそれぞれしていただくという流れで進めさせていただきたいと考えております。

その後、小グループ打合せ等にいただいた御意見や、龍田先生、二宮先生との意見交換も踏まえて、鉛のリスク評価の方向性について御審議いただきたいと考えております。

資料に時間を記載しておりますが、こちらは目安の時間となります。

○松井座長 よろしいでしょうか。

専門委員及び専門参考人の先生方におかれましては、忌憚のない御意見をお願いいたします。

それでは、「Ⅰ．小グループ打合せ等概要の報告」です。

事務局より御報告をお願いいたします。

○猪熊課長補佐 それではまず、お手元の資料1に基づき御説明いたします。

資料1を御覧ください。

資料1ですが、小グループ打合せ等における御意見をまとめたものです。これは評価書案の「Ⅱ．食品健康影響評価」の項目の4以降に沿って先生方にいただいたコメントを記載しております。

まず、「4．ヒトにおける影響」の(1)と(2)を御説明させていただきます。「5．血中鉛濃度と鉛摂取量との関係」につきましては、10月のワーキンググループで換算が難しいということになっておりますので、本資料の中に項目としてのみ記載しております。そして、現在、評価書案にはこの「6．用量反応評価」という項目はないのですが、後ほどの御説明させていただきますので、項目を追加し記載することの可否についても御議論いただければと考えております。そして、「7．まとめ及び今後の課題」となっております。

最初に「4．ヒトにおける影響」の「(1)ヒトにおける知見の概要」について、先生方からいただいたコメントを御紹介させていただきます。

最初は小児の発達障害等についてです。先生方のコメントとして、まず、自閉症の診断は主観的であること。測る人によって、また、診断前後で問診票も変わることがあるので、客観的な評価が難しいということ。また、ADHDなどに関する疫学調査は、主に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、疫学としてはありけれども、データを根拠として、影響を及ぼさない血中濃度を決めるのは難しい。

そして、2ページ目に移っていただきます。

成人の腎臓についてです。先生方のコメントとして、まず、eGFRのエンドポイントとして適当かどうかです。複数の疫学研究において関連を示す、つまり、血中鉛濃度増加とeGFRの低下の関連を示す報告はあるので、関連がないとは言い切れない。また、EFSAや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という意見がございました。

用量反応評価に使えるかなのですけれども、まず最初に因果関係についてです。先生方

のコメントとして、eGFR低下が見られた集団はほぼ米国のNHANESである。調査年も重なりがあるものの、異なる地域で繰り返し調査されているので関連が偶然とは考えにくいということ。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は考えられるのですが、その2報、Navas-AcienらとSpectorなのですけれども、調査時期が重複していると。なので、一致性があると判断するには知見がちょっと不足しているのではないかということ。また、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のですけれども、動物実験でも鉛の腎臓への影響を示す報告はあまりないため、メカニズムとしても裏づけが難しい。

最後、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。

次にeGFRの扱いについてなのですが、先生方のコメントとして、eGFRはクレアチニン値を用いて算出されますが、これは筋肉量の影響を受けるということ、年齢の変化の影響を受ける、ということがあり、十分に考慮する必要があるという問題があります。なので、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のではないかということ。

また、CKDの診断基準である60をカットオフ値として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（adverse effect・病気なのか、予後因子なのではないか、社会的な集団の中での意味合い等）についても留意が必要であるといった御意見がありました。

次に、血圧についてです。先生方のコメントとして、まず、同じようにエンドポイントとしてそもそも適切かというところなのですけれども、エンドポイントにはなるであろう。ただ、妊娠高血圧の話と一般の話は分けるべきである。血圧は中間的な指標と考えられるのですけれども、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・ゼムとしては入れておいたほうが良いということ。

血圧は用量反応評価に使えるかというところなのですけれども、最も低いところで影響が出るところを出発点としてTDIを定めるというものとしては不適切なのではないかということ。

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が、どこまで低い濃度までその影響が観察されるのかという御意見。

また、先ほど不適切と申し上げましたが、その理由として、血圧への影響が見られた3報は、負荷をかけたときの影響や人種による違いなど、かなり高い濃度から影響が見られているというものであった。ネガティブデータが2報あるということ。こういったことを考えてみると、一貫性という観点から見たときにそれほど強い証拠ではないのではないかと。今の段階ではいわゆる閾値、影響を及ぼさない血中濃度を決めるのに適した段階ではないという御意見がありました。

そして、成人の神経系についてです。エンドポイントとしては適切かということについ

ては、影響が見られていることは言える。そして、聴力低下が出ている大体の血中鉛濃度も論文に基づいて概要のところにも書いておくべきという御意見がありました。

用量反応評価に使えるかということについては、1報のみで閾値の設定に使うのはやめたほうが良いと。神経系といってもいろいろな文献があり、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ある。ここにあるもので閾値設定を前提にして検討するべきではないといった御意見がありました。

続きまして、ページをめくっていただきまして、4の「(2) ヒトにおける影響のまとめについて」です。

まず、エンドポイントの選定についてありました御意見を御紹介させていただきます。

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、腎臓や血圧、血圧では妊婦さんがこのぐらい、一般ではここからこのぐらいといったものをまとめて統合した評価が一番いいでしょうと。

最終的に1つとは決めずに、ばく露濃度が低いところでも影響が見られるというも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のではないかということ。

また、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、腎臓ならば腎臓など、そういった濃度でこんな影響が見られているというデータで、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という御意見でした。

いわゆる「閾値」についてと書いております。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いたしました。

そのほかの御意見は次のとおりです。例えば「有害影響が観察されない」といった定義にしておいたほうが良いのではないかと。

「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」、あるともないともはっきりとは言えないというところに設定される場合があるので、そちらのほうが感覚としては近いのではないかと。

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、そういったニュアンスがちゃんと伝わるようなものにすべきであろうという御意見がありました。

数値の提示についてです。数値が独り歩きすることもあるので、幅を持たせた数値の提示が良いのではないかと。一方で、定性的な評価もあり得る。そして、システマティックレビュー的にいろいろな知見を並べて、それぞれ妥当だと思われるような精査はした上で、これぐらいの濃度で何か影響が見られているかもしれないということを整理するのが全体の方向としてはいいだろうと。

5ページ目に移ります。

世の中に情報を提供する上で、こういう影響は出ているのですよとかといったところがある程度まとまった形で示すべきということ。

そして、最後の御意見としては、いろいろなデータもチェックして、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をそれぞれ見て、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。先ほど御紹介させていただきましたが、そういった意見もありました。

そして、最後にまとめ及び今後の課題です。

日本人の血中鉛濃度のレベルは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と。

最近のデータは妊婦さんと子供のデータばかりなので、表現はちょっと慎重にしたほうがいい。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と。

ただ、例えばアメリカなど、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や、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ことから、間接的なのですけれども、低いほうに属しているというぐらいの言い方でよいのではないかとといった御意見がありました。

資料1につきましては以上ですが、よろしければ、続きまして、資料2のほうも御説明させていただきます。

資料2なのですけれども、一番最初のページに書いてあるのは背景です。今まで食品健康影響評価に使用しましたBMD法の適用について事例を書いております。

1つ目のポツでは、鉛の一次報告でもBMD法から算出された神経系のBMDLを用いて成人の10 μ g/dL以下という値を導き出しました。

また、食品中のヒ素についても、飲料水を長期間摂取した地域における疫学調査データを用いてBMDLを算定しています。

これらは過去の例なのですけれども、それに加えて、評価技術企画ワーキンググループでは、2019年10月に動物実験で得られた用量反応データへの適用に関するBMDの活用に関する指針をまとめております。そして、今後、疫学研究にBMDを適用する際の考え方や手順を整理する予定で現在調査事業を行っているところです。

こちらが背景となりますけれども、ページをめくっていただきまして、2月3日に今申し上げました評価技術企画ワーキンググループの座長の川村先生にもお越しいただきまして、御意見を伺いました。また、その後に同ワーキンググループの座長代理の広瀬先生にも御意見を伺いましたので、御紹介させていただきます。

まず、技術的課題です。疫学データにBMD法を適用する際に、一般的な留意点として、データの対象者数とかばく露量の範囲によらず適用は可能。ただ、対象者数が少なくなるほど、ばく露量の範囲が狭いほど、得られるBMDの不確実性が大きくなる。不確実性がどこまで許容できるか議論が必要ということ。

また、用量反応モデリングの留意点もあります。まずはソフトウェアなのですけれども、ソフトウェア自体EPAで用いられているものなどから一大学で開発されたものまであり、特性がある。疫学データの特性、そして、ソフトウェアの特性をそれぞれ考慮した上で、最適なものを選択するには専門家の意見が必要でしょうと。また、カットオフ値の設定もあ

ります。成人CKDなどについていいますと、カットオフ値を用いて二値データ化する場合、妥当なカットオフ値は幾つなのかについて検討が必要です。eGFRであれば60以下をカットオフ値としていいのか議論がまず必要である。

そして、次にBMRの設定にも留意点があります。連続値データを用いる場合、例えば小児IQですとこれに当たると思うのですけれども、IQスコアが1変化したからといってどういった影響があるのか。例えば社会経済的な視点ですと年収がどう変化するのですとか、変化したから何なのかといった議論が必要であるということ。また、連続値データでなくて二値データ、病気か病気じゃないかといったことに用いる場合でも、有病割合の変化率を幾つにするかの議論も必要。CKD有病率10%増加を意味のある変化率としていいのか。事務局の注になるのですけれども、動物実験データでは、二値データの場合、過剰リスク10%というのがデフォルト値として提唱されているところです。

また、最後に、BMD法を活用して算出された数値に関する留意点なのですけれども、特に3つ目、BMD法を活用して得られたPODをリスク評価の中でどのように利用するのかについての検討が重要となってきます。

ただいま技術的課題をちょっと早足で御紹介させていただきましたけれども、こういった課題を検討して解決するためには、BMDと疫学両方の分野に精通した専門家の関与が必要で、一定期間を要するでしょうといった御意見を伺っておりますので、御紹介させていただきました。

資料2といたしましては以上です。

○松井座長 ありがとうございます。

ただいまの説明につきまして、先生方から御質問、御意見がありましたらお願いいたします。

先生方からこの御報告について御質問、御意見はないということでしょうか。

では、先ほど事務局から現在の評価書案の項目に用量反応評価を追記してはどうかという提案がありました。この点につきまして、御意見がありましたらよろしくお願いいたします。

浅見先生。

○浅見専門委員 ありがとうございます。

質問なのですけれども、用量反応評価を加えるというのは、動物実験の値について用量反応評価を加えるということでしょうか。それとも、全体について加えるということか、詳細を教えていただければと思います。

○松井座長 では、事務局、お願いします。

○猪熊課長補佐 全体についてです。資料1の2ページ目、3ページ目を御覧いただければと思うのですけれども、特にその中のエンドポイントでも、成人の腎臓についての②、成人の血圧についての②、そして、成人の神経系についての②で、用量反応評価に使えるかというところを設けておりますので、こういったいただいた御意見をまとめて6に反映

させようかと考えております。

○入江評価調整官 事務局、入江です。

補足いたしますが、参考資料1をお手元に御準備いただければと思います。

下のほうの旧鉛ワーキンググループにおける検討というところですけども、この中で鉛の評価を行う上での方針が並べて書いてあります。3つありますけれども、一番上に「ヒトにおける知見を重視」と書かれております。このような方向性で、もちろん動物実験データも見るのですけれども、ヒトにおける疫学研究のデータを重視して評価するといった方針で今回のワーキングでも御議論いただいておりますので、基本的にはここで考えている用量反応評価のときにはヒトでの、そもそもこの資料1にまとまっているのもヒトの疫学データの知見の概要ですし、そういったことを想定してこの用量反応評価というのは書いております。

以上です。

○松井座長 ありがとうございます。

浅見先生、よろしいでしょうか。

○浅見専門委員 ありがとうございます。

用語で、用量反応というと普通dose responseの訳かと思うのですけれども、今回の場合、ドーズがはっきりしないというか、ドーズと血中濃度の関連性が見にくいということがあって、その後、今回まとめられようとするのは血中濃度と反応の関係かなと思いましたが、用語がそれでよいのかどうかは私には判断できかねたのですが、御趣旨としては理解いたしましたのと、血中濃度と何らかの反応の関連が検出されるということで理解いたしました。

○松井座長 事務局、お願いします。

○入江評価調整官 ありがとうございます。

ここでは、おっしゃるとおり、ドーズとしては血中の鉛濃度のデータがほとんどでしたので、そちらをドーズとして取って、そして、レスポンスのほうは各エンドポイントでいろいろなものがありますけれども、それを書くということで、ここはこれまでの汚染物質の評価書でも用量反応評価という項目がありましたので、それに倣っているところです。ちょうど参考資料6でもつけているリスク評価の基本ステップに、hazard characterizationの中の要として用量反応評価というのもありますので、そういう意味で項目としてきちんと分けたほうがいいのではないかとということで提案をさせていただきました。

○松井座長 今回の評価書案では、実際の用量というのですか、摂取量は分からないから、血液中の鉛をバイオマーカーとして判断するのだという記述がたしかありましたよね。ですから、用量という言葉でも問題はないかとは思いますが。

ほかの先生方、いかがでしょうか。評価書の項目に用量反応評価を追記するということですけども、よろしいでしょうか。

吉永先生、どうぞ。

○吉永専門参考人 確認させていただきたいのですけれども、「6. 用量反応評価」というのを設けたときに、4の例えば(1)や(2)に関しても用量反応評価的なことは多分記載されるけれども、もう一回6番でまとめ直すというようなニュアンスなのでしょうか。

○松井座長 その辺の書きぶりはどのようになるのでしょうか。

○猪熊課長補佐 4の中でも触れられることとはなるかもしれないのですけれども、基本的には6の中でまとめるというふうに考えております。

○入江評価調整官 事務局、入江です。

参考資料4-1の今の評価書案を実際に見ていただいたほうが、4のヒトにおける影響というところにどういった記載があるかが分かっていたらかなと思うのですけれども、20ページからヒトにおける影響、まず(1)で知見の概要、(2)が影響のまとめという形で記載されております。知見の概要は、成人でしたら22ページぐらいから腎臓、心血管系、神経系ということで、その他の内分泌系、生殖、遺伝毒性、発がん性といったようにある程度網羅的にエンドポイントについて書くことになっております。

恐らく吉永先生からの御指摘は、今の4の(2)でかなりまとめとして書いている部分があるけれども、ここの内容と6の内容と重複するのではないかという御指摘かと思えます。ここは恐らく整理が必要で、今、4の(2)のまとめのところである程度エンドポイントを絞り込んでおり、かつ、用量反応評価のような記載がございますので、この辺りは記載の整備が、つまり、どちらに書くかということ、あるいは、ここの影響のまとめというものが要らないのか、その辺りは整理が必要かと思っております。

○松井座長 吉永先生、いかがでしょうか。

○吉永専門参考人 承知しました。ありがとうございます。

○松井座長 では、そのほかの先生方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、事務局はこの項目の追加と若干文章の変更、移動等もあると思いますが、よろしくお願いいたします。

次に、専門家との意見交換に入ります。

事務局より御説明をお願いいたします。

○猪熊課長補佐 これまでの議論の中で小児のIQ低下、成人の腎臓への影響(eGFR低下)などをクリティカルエンドポイントとしてはどうかとの御意見がありました。一方、資料1で説明したとおり、血中鉛濃度増加とeGFR低下との因果関係については、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であるといった御意見や、CKDの意義について留意が必要といった御意見もありました。また、資料2で御説明したとおり、例えばBMRに相当するIQスコアの数値上の変化が意味する影響についての解釈が難しいといった御意見もありました。

それを踏まえまして、本日は、東北コホートの「胎児期及び検査時の鉛ばく露が12歳児

の知的発達に及ぼす影響」に関する論文の著者である龍田先生、また、腎臓内科が御専門で久山スタディーを実施されている二宮先生にお越しいただいておりますので、龍田先生、二宮先生からそれぞれ御発表をいただき、その後、それぞれ質疑応答の時間を設けたいと考えております。

なお、二宮先生からは、パワーポイントの御発表資料のほか、参考資料として鉛の腎臓への影響に関する疫学研究の論文を4報御提供いただいております。このうち、AJKDのHarariらの論文は2018年に発表された新しい論文で、これまで御審議いただいた鉛評価の別添2「一次報告以降に公表又は更新された情報」にはまだ記載されていない情報ですので、御留意ください。

それではまず、東北コホートの「胎児期及び検査時の鉛ばく露が12歳児の知的発達に及ぼす影響」に関しまして、龍田先生、よろしく願いいたします。

○龍田専門参考人 東北大学の龍田です。

では、画面を共有させていただきます。資料のほうでは資料3-1になります。よろしく願いします。

私は、「胎児期及び検査時の鉛ばく露が12歳児の知的発達に及ぼす影響」というタイトルで、『Environmental Research』という雑誌に論文を投稿させていただいております、その内容についてお話をさせていただきます。

米国、アメリカの疾病予防管理センター、CDCは、小児の血中の鉛のアクションレベルをそれまで10 μ g/dLとしていたのですが、2012年に5 μ g/dLに引き下げております。しかし、その後、5 μ g/dLよりも低いレベルであっても、子供のIQなどに負の関連性が観察されたということを報告している研究がたくさん発表されております。さらに、胎児期の鉛ばく露に関する研究は限られておまして、負の関連性が観察されたことを報告する研究がある一方で、関連性がなかったとする報告もあって、一貫した結果は得られておりません。

日本人のばく露レベルについて見ますと、一番右側に平均値、meanを示しておりますが、1997年と比較して、近年は低くなっていることが分かります。本研究では、日本人のばく露レベルで影響が見られるのか、さらに胎児期の鉛ばく露はどうかということ調べるために、東北コホートの登録児を対象に、胎児期と検査時の鉛ばく露が日本人12歳児に及ぼす影響を調べました。

東北コホートについて説明をさせていただきます。英語表記では「Tohoku Study of Child Development」と表記しておりますが、今回は「東北コホート」という形で説明させていただきます。

胎児期における残留性有機汚染物質や重金属ばく露が出生児の発達に及ぼす影響を調べるという出生コホート調査になります。2003年から2006年の間に749名の妊娠22週目の妊婦さんより同意を得まして、生まれてきた子供たちの発達を追跡しております。本研究では、東北コホートに登録されたお子さんが12歳になったときに調査を実施させていただいております。

今回は、アウトカムとして2つの検査を実施しております。一つがWISCという知能検査になります。これは全検査IQと下位検査の言語理解、知覚推理、ワーキングメモリー、処理速度という4つの得点が算出されます。平均が100で標準偏差が15の正規分布になるように標準化された数字が算出されます。

もう一つがBoston Naming Test (BNT) という語彙検査になります。こちらは白黒の線で描かれた60枚の絵の名前を子供たちに回答してもらうという課題になります。得点が高い場合に語彙力が高いと判断します。絵を見てその名前を正しく回答できた合計得点が刺激なしという得点になります。そして、絵の名前が分からなかった場合に、その用途に関する説明を検査者が対象児に対して行います。その用途を聞いて正答できた場合の合計得点が刺激ありの得点になります。

ばく露指標についてですが、胎児期は臍帯血を用いております。検査時は12歳児の血中血液になります。これらを用いて鉛の濃度をICP-MSにより測定いたしました。共変量としては、出生時の体重や妊娠中の飲酒、喫煙歴を用いております。そして、お子さんが生後18か月のときにRaven's standard progressive matricesという検査を実施しています。これはお母さんを対象に行うものでして、お母さんの認知能力、推理能力を調べる検査になっております。そして、12歳の調査のときに受動喫煙の状況や家庭の年収を調査しております。

ここからが結果になります。東北コホートの対象者は749組なのですが、血液、臍帯血、WISCとBNTの結果がそろっている289組の母子を解析対象としました。

対象者の基本属性になりますが、男児と女児を比較しますと、出生時の体重は男児のほうが重かったです。それ以外の変数に関して、Ravenの得点も含めて男児と女児で差異は認められませんでした。

ばく露レベルについてです。まず、こちらは臍帯血中の鉛の結果になります。中央値が0.76 $\mu\text{g}/\text{dL}$ でした。一番高い方が4.4 $\mu\text{g}/\text{dL}$ だったので、CDCが示しているアクションレベルである5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を超えている方は確認されませんでした。また、80.2%の方が1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を下回るという結果になっております。

こちらが検査時の子供たちの血液中の鉛の結果になります。中央値が0.66 $\mu\text{g}/\text{dL}$ で、一番高いお子さんは2.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ でした。こちらに関しましても、CDCのアクションレベルを超えるお子さんは観察されませんでした。1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を下回るお子さんの割合が91.7%でした。

こちらは、先ほどお示した前の2枚のスライドのヒストグラムの鉛の濃度の間隔を細かくしたのになります。いずれも正規性が棄却されたので、以降の解析では対数変換後の値を用いております。

知能検査 (WISC) と語彙検査 (BNT) の結果をお示しいたしました。全検査IQも、BNTの得点も、女児のほうが高いという結果でした。

次に、ばく露指標としました臍帯血中の鉛、検査時の血液中の鉛とアウトカムとの単相関について示しております。文字を赤くさせていただいているところなのですが、男

児においてのみお子さんの血液中の鉛の濃度とWISCの全検査IQ、BNTの刺激ありの得点で負の関連性が認められました。

赤枠で囲った部分に関しまして、散布図で示しますとこちらのようになります。繰り返しになりますが、男児において負の関連性が観察されました。ただし、相関係数の値はマイナス0.185と弱い相関であるということが分かります。

こちらに重回帰分析の結果をお示ししております。こちらにお示ししているのは、WISC（知能検査）の全検査IQとの関連性になります。モデル1では臍帯血の鉛、モデル2では検査時の子供たちの血液中の鉛の結果を示しております。臍帯血の鉛は、男児も女児も関連性は認められませんでした。一方で、男児において、検査時の血液中の鉛との間に負の関連性が観察されました。また、赤字で示している部分、上の部分になりますが、Ravenの得点に関しては、男児も女児もIQと有意な関連性が観察されております。標準化ベータを見ていただきますと、検査時の子供たちの鉛よりもRavenの得点のほうが大きな値を示しております、Ravenの得点は男児も女児もIQに強く関連しているということが示されました。

こちらが重回帰分析の先ほどの結果のモデル2の結果をお示ししているてこ比プロットになります。こちらも男児のほうで低下しているということが示されるかと思えます。

男児において負の関連性が認められましたので、男児だけで鉛の濃度で対象児を4群に分けております。そして、IQの平均値の差を調べているのですが、その結果、全検査IQ以外の下位尺度、下位検査の得点についても、鉛の濃度が高い群で得点が低くなるということが示されております。

ここからはBNTの結果になります。臍帯血の鉛の濃度はIQとの間に関連は認められなかったのですが、BNTの得点は臍帯血の鉛の濃度が高い場合に低くなるということが示されました。さらに、検査時の血液中の鉛の濃度が高い場合にも、BNTの得点が低下するということが示されました。

結果のまとめと考察になります。12歳のお子さんの血液中の鉛の濃度も、臍帯血の鉛の濃度も、CDCの示すアクションレベル5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を超える事例は観察されませんでした。しかし、低い濃度であっても、検査時の鉛の濃度というのは、男児のIQ・BNTの得点との間に負の関連性を認めました。臍帯血の鉛を指標とした場合には、IQとの間に関連性は認められなかったのですが、男児のBNTの得点との間に負の関連性が認められました。このことから、BNTは鉛のばく露影響を調べる鋭敏な指標である可能性があるのではないかと考えております。また、子供たちのIQには母親のRavenの得点に関連しているということも示されました。

最後に、性差に関してなのですが、メカニズムに関しては不明です。先行研究を調べてみますと、灰白質の体積がIQと関連すると報告されております。さらに、男児の灰白質というのは鉛のばく露により体積が小さく可能性があるという報告もあります。このことから、IQが低くなったのかと考えております。

以上で発表は終わります。本研究に御協力いただいた皆様に心より感謝いたします。御清聴ありがとうございました。

○松井座長 ありがとうございます。

ただいまの御説明、御報告について、先生方から御質問、御意見がありましたらよろしくお願いいたします。いかがでしょうか。

浅見先生、お願いします。

○浅見専門委員 龍田先生、誠にありがとうございました。

非常に低い血中濃度でも差といいますか、統計的には若干差が見えるような形になっていらっしゃるということで、この鉛のワーキングの中でも非常に重要な知見かなと思ってるところかと思うのですが、やはり疫学研究になると、知能というなかなか難しいところになりますので、交絡因子や母親のRavenの得点に関連したというようなことが書かれているのですけれども、例えば生活習慣で傾向が違うようなことですか、何らか懸念しておくこととか、考慮しておくような必要があるようなことがあれば教えていただければと思います。

○龍田専門参考人 御質問ありがとうございます。

ちょっと難しい質問だなと考えております。今回の研究結果で差異は認められてはいないのですが、海外の先行研究を見てみますと、年収ですとか、ご両親の遺伝的な部分というのは影響を見しておく必要があると思っております。

○浅見専門委員 ちなみに、経済的なこととかは何か補正をされたりはしていらっしゃるのでしょうか。

○龍田専門参考人 年収は補正しています。でも、結果として関連性は認められませんでした。日本人の年収にはあまりばらつきがないので、そこで見えなかった部分もあるのかなと思います。補正はしておりますが、影響は見られませんでした。

○浅見専門委員 ありがとうございます。

あともう一点、成人の男性も含んだ血中濃度よりも、妊婦さんなどのほうが血中濃度が低いのではないかという話が途中で出たことがあったのですけれども、こちらの研究ではそのようなことは御存じといたしますか、データはございますでしょうか。

○龍田専門参考人 男児と女児では差異が認められる結果になっています。女児は生理が始まっている子もいたので、そういう意味で女児のほうが低かったのかなと思っております。先行研究でも男性よりも女性の方で曝露レベルが低いことがわかっているのですが、私のところでは月経に関するデータを持ち合わせておりませんので、分からない部分になります。

○浅見専門委員 ありがとうございました。

○松井座長 そのほか、先生方からございませんでしょうか。

佐藤先生。

○佐藤委員長 食品安全委員会の佐藤です。

私が龍田先生に質問するのも変な話だけれども、これは家庭環境は調べていないのだけ。

○龍田専門参考人 家庭環境は調べています。ただ、対象児が小さい頃の家庭環境を調べています。先行研究とかを見てみても、12歳のお子さんは家庭環境というよりはRavenの影響を強く受けているということが報告されておりまして、今回は論文の解析からは除外しているのですが、育児環境を補正しても、私たちの研究結果としては差異は認められない、関連性は認められないという結果でした。

○佐藤委員長 これはある程度浅見先生の質問の答えになるのではないですか。

○龍田専門参考人 そうですね。分かりました。家庭環境は重要な指標だと思います。

○松井座長 では、荻田先生、お願いいたします。

○荻田専門委員 貴重な御報告、ありがとうございます。

前回、エコチルの御発表も伺っているのですけれども、今後、エコチル調査の結果とこの東北コホートの結果を合わせて何らかの用量反応関係等を出すような計画はありでしょうか。

○龍田専門参考人 ありがとうございます。

今回、東北コホートのデータとエコチルのデータをマージして解析をするということは今のところ予定していないのですけれども、エコチルはエコチルで我々と同様の解析を実施する方向で、今、WISCも実施するという準備をしていると思います。なので、そちらのデータのほうで、今後、私たちの研究の再現性みたいなところを調べていくことになるのかなと考えているところです。

○荻田専門委員 この散布図を見ていると、nがもっと増えていくとかなりはっきり見えてくるのではないかなと思いましたが、質問させていただきました。ありがとうございました。

○龍田専門参考人 ありがとうございます。

○松井座長 そのほか、先生方から御質問等ございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、龍田先生、どうもありがとうございました。

○龍田専門参考人 ありがとうございます。

○松井座長 続いて、二宮先生、よろしくお願いいたします。

○二宮専門参考人 九州大学の二宮と申します。本日は初めて参加させていただきます。ちょっと門外漢の状況なので、もしかしたら変なことを申し上げるかもしれませんが、よろしくお願いいたします。

私、実はもともと腎臓内科でして、ただ、腎臓内科医から疫学をやっているもので、今回、久山町研究というところから慢性腎臓病についてどういう知見が得られているのかということをお話ししてほしいという御依頼がございましたので、話をさせていただきたいと思います。

まず、久山町研究から見たCKDのデータをお話しさせていただきたいと思います。

久山町研究について簡単に御説明いたしますが、久山町研究というのは福岡県の久山町というところで行っている疫学調査で、人口や職業構成、栄養摂取状況が日本の平均にあるということから、日本人の代表的なサンプルとして行っている研究で1961年から長期にわたって行っている研究になります。今年で60年間やっておりますが、大体60年間約1万人ほどの方々の詳細な健康情報を収集しています。特徴としては前向きコホート研究というスタイルを取っているということ、40歳以上の全住民は各コホートの（健診）受診率が80%ということ、これは国保だけではなくて全ての住民の8割の方が受診しているということです。1961年から追跡していますが、行方不明者が10名ほどということ、追跡率が99%、あと、この町で亡くなった方の72%で剖検を行って死因を同定しているという研究です。それを60年間続けています。

まず慢性腎臓病ですが、実は慢性腎臓病と心血管病の関係については、私たち、久山町研究が多分日本で初めて報告させていただいたと思います。私は腎臓内科医ですけれども、慢性腎臓病は基本的にはキャンペーンみたいなものだと思っています。つまり、腎臓病というのはかなり難しい。糖尿病性腎症や糸球体腎炎や腎硬化症と様々な原因があります。ただ、それだと非常に分かりにくいということで、なかなか腎臓病の意義というのが広がらなかったということがあって、そのベースで糖尿病とか高血圧というものと同じように慢性腎臓病という言葉をつくらうというところが私は始まりだったのではないかと思います。そんな中でCKDの定義としては腎障害、これは主に蛋白尿で見ることが多いですが、蛋白尿が3か月以上持続しているか、糸球体ろ過値（GFR）60未満が3か月以上持続するかということ、これをCKDの定義としようということで定義されています。

その後、2009年に20歳以上の集団においてCKDの頻度を調べた報告がなされ、GFRが60未満の方々だけで見ますと、頻度が大体13%、約1300万人いらっしゃるかと推定されています。

久山町でも似たような研究をしております、久山町ではずっと60年間やっておりますので、地域の40歳以上の住民のGFR60未満の頻度の時代的推移を出しています。この解析では、GFRの推定式というのは年齢に非常に影響を受けますので、年齢調整を行い、時代ごとの高齢化の影響も除いた解析になっています。その結果、GFRの推定式というのは年齢に非常に影響を受けますので、そういったことで高齢化の影響を除く必要があります。ただ、高齢化の影響を除いても、1974年から2002年でこのように直線的に増えてきている。男性で大体15.7%、女性で11.7%という形で増えているというのが現状でした。

GFR低下の発症の危険因子というものを検討したことがあります。これは1988年の時点でGFRが60以上の人1,469名を5年間追跡して、ベースライン時の危険因子とGFR60に至る発症の関係を見たものになります。その結果、年齢、加齢と男性であること、あと、GFRがもともと低い方は当然発症リスクが高い。そして、蛋白尿が陽性であること、血清アルブミンが低いこと、血圧が高いこと、中性脂肪が高いこと、ヘモグロビンA1cは有意差はないのですが、marginalな関係ですけれども、特に血糖値が高い方はリスクが高いという傾向がございます。

す。一方、飲酒歴がある人はすごく（リスクが）低いという傾向があります。

これらのデータを見たときに、eGFRや蛋白尿は腎臓の因子もありますけれども、それ以外の因子として血圧、中性脂肪、血糖が関連していましたので、メタボリックシンドロームが関連しているのではないかと考えました。そこで、メタボリックシンドロームの構成因子である中心性肥満や高中性脂肪血症、低HDL血症、血圧高値、糖代謝異常のリスクが集積することによって、CKDの発症率が高まるかということを検討したところ、集積に伴い直線的に発症リスクが上がるということが分かりました。

ただ、地域住民におけるCKDの大きな原疾患というのは、実は糖尿病性腎症とか糸球体腎炎というよりも、むしろ加齢に伴う腎硬化症が一番多いと思います。このデータはまだ論文文化していませんで、お渡しできなかったのですが、久山町の住民の方でCKDの患者さんでの末期腎不全の発症率、これは透析への導入率を発症率としていますが、それを見ると、12年間の追跡で5.7%でした。具体的な数字をいうと、2,730人のうち、この町で18人しか発症していないということで、これぐらいの発症率になります。

それでは、何がCKDの問題なのかといいますと、慢性腎臓病は心血管病発症の危険因子であるということです。図に示しますように、GFR60未満の方は60以上の方に比べて、心血管病の発症リスクが男女ともに約3倍高いということが分かります。この図は年齢調整などは行っていません。そこで、年齢や高血圧、糖尿病という様々な危険因子で多変量調整を行いましたところ、GFR60未満の方は60以上の方に比べて1.5倍心血管病、これは虚血性心疾患または脳卒中ですが、心血管病の発症リスクが高い。さらに、虚血性心疾患の発症リスクが1.8倍高いということが分かります。

このデータを、実は久山町だけではなくて日本の地域のコホートを全部統合したメタ解析の成績を用いて同様の解析をしています。約3万657人のデータになりますが、GFR90以上の方に比べて60未満の方はやはり心血管病の発症リスクが1.6倍、脳卒中は、有意差はぎりぎりないのですが、多変量調整でなくなるのですが、1.4倍。心筋梗塞が2.4倍、総死亡が1.7倍発症リスクが高いということが分かります。このように、地域の住民のCKDの意義としましては、CKDのある方というのはこういった心血管病の発症リスク、また、総死亡の発症リスクが高いということを意味しています。

ただ、GFRが高かったから心血管病を発症しやすくなったというわけではないのではないかと思います。といいますのは、久山町では剖検を行っていると申し上げました。地域の住民の剖検を72%行っていますので、なかなかこういうデータはできないのですが、この地域の連続剖検例からGFRを4群に分けて、それぞれ心臓の冠動脈の動脈硬化病変の程度を検討しました。ちなみに、AHAの冠状動脈硬化病変の分類を使っていますが、このように動脈硬化のI度からVI度までに分類しています。このうち、IV度からVI度が非常に進行した動脈硬化病変と言えらると思います。

結果を見ますと、GFR以上、45～59、30～44、30未満とGFRが下がるごとにつれて、このような形でIV度からV度の数の病変が直線的に増えてきています。これを様々な危険因子

で多変量調整をしましたが、やはりこのように直線的にGFRが下がっている方ほど冠状動脈の硬化進行病変を有していることが分かります。

さらに、心臓でも同じような検討を行いました。心筋のリモデリングという形で心筋の細胞の短径をはかったり、心筋の線維化率も見ておりますが、このようにGFRが下がると同時に心筋細胞自体が肥厚していたり、心筋の線維化率が増えてくることが分かりました。

以上のことから、やはり地域の住民におけるCKDというのは、こういった心血管病や心臓に変化を起こしているリスクが高い人々と言えるだろうと思っております。

今回、鉛と腎臓病の話ということなのですが、事前にお話を伺ったときに、NHANESのデータの横断研究のデータで鉛とCKDの発症の関係について検討された論文が引用されていたかと思えます。ただ、正直に言いますと、鉛というのは腎臓からも排泄されることがありますので、腎臓の排泄障害があると当然血中濃度は上がるだろうということもありますし、実際、因果の関係を本当に横断研究でどこまで言えるのかなと私は思っております。

そこで、実際にちゃんとした前向き研究で検討した研究を幾つか調べてみました。その中で血中の鉛のレベルとCKDの患者さんを地域住民でやった研究で見ると、一番きれいだなと思ったのが最近2018年のAJKDに出たこの論文かもしれません。ただ、これもデザインの的には若干問題があります。

この研究は1991年から1994年にMalmö Diet and Cancer Studyに参加した6,103名のうち、その後、2007年から12年の間に追跡調査を受けて、血中の鉛濃度とCKDの有無の評価できた2,567人の解析データです。平均年齢57歳です。平均追跡が19年ですが、クレアチンを測定した二点間が19年になるかと思えます。非常に多くの方の追跡できていません。

Table2から見て行きます。GFRの二点間の変化量をアウトカムにしてベースラインの血中の鉛濃度を4部位に分けたデータになります。ここでマイナス6とかマイナス24というのが（血中鉛濃度が）一番低い群で全体的な下がり方を意味します。つまり、この平均19年の間に大体6 mL/min/1.73m²下がったということで、そして、Q2、Q3、Q4というのがこれからどれくらい下がっているかというので見るような形だと思います。Model1が無調整で、Model 2gaが多変量解析をしています。Q1からQ2までは確かに気づいたら上がっているように見えるのですが、実はQ3からQ4でおじぎしています。次に、GFRをクレアチンだけではなくてシスタチンCも使って算出したデータを使っていますが、やはり若干おじぎしているというような感じですが。

次にCKD、GFR60未満の発症を見ていますが、Q1からQ2、Q3までというのは、発症リスク、つまりハザード比は上昇していません。Q4で1.30と上昇する傾向は見られるのですが、多変量調整では有意な関連は見られません。次に著者らはQ1からQ3を一つのグループにして、このグループとQ4を比較して、（Q4で）1.49倍と有意なリスクがの上昇がみられると記しています。確かに Kaplan-Meier を見ても各群でグラフが交錯しているという状況になっています。このデータを見ると、量反応関係があるとは言えないと思います。どちらかというと、ある一定の閾値レベルから上がる可能性はありますけれども、どこまで強く言

えるかは分かりません。

それ以外にもNormative Aging Studyというものがありません。この研究デザインはわかりにくいのですが、1961年にNormative Aging Studyという研究に参加した2,280名の男性のうち、血液検査のために無作為に抽出された509名から1979年から1994年の間に少なくとも2回以上、血液検査を行った459名を対象にしています。ベースラインだけで横断的な解析と、この1回目の測定と2回目の測定との変化を縦断的解析という形で検討しています。この2点間の期間については記載されていませんでした。

結果を見てみますと、血中の鉛濃度とベースラインの血清のクレアチニン濃度に関する横断研究では有意な関連はありますけれども、変化量をみた縦断的解析では有意な関連は見られていません。さらに、全体の血清濃度が1.93以下に限った場合にどうなるか、1.21以下に限った場合どうなるかというような解析を行っていますが、横断では関連は出るのですが、変化量をみた解析では有意な関連は見られていません。ただ、彼らはmarginalな関連があるので、関連はあるのだという記載をしています。

同じ研究グループから似たような研究がもう一つあるのですが、これはまたデザインが若干変わっています。1961年から68年にNormative Aging Studyに参加した2,280名の男性のうち、1991年から95年に骨鉛測定研究に参加した707名から平均6年後に血清クレアチニンが測定できた448名を解析しています。

このデータですけれども、これは血中の鉛の濃度のログを取った値と、アウトカムとして、横断のデータになりますが、ベースラインの血清のクレアチニン。そして、これが追跡による変化量の結果です。追跡6年後のクレアチニンとの関連を見ています。その結果、骨中鉛ではあまり有意な関連は見られないのですが、血中鉛でだけ若干有意な正の関連が見られます。これを今度は糖尿病とか非糖尿病、高血圧者、非高血圧者に層別していろいろ解析してみると、高血圧がある人たちは例えば血中の鉛濃度と追跡時点のクレアチニンは関連がある。そして、骨の鉛の濃度は糖尿病を持っている方で関連があるということで、実際に血中とチェンジ、二点間の10年間の変化を比べてみると、糖尿病の患者さんや高血圧の患者さんでは鉛の濃度と強い関連が見られると報告をしています。

以上の成績から、これらの高血圧や糖尿病の人々は鉛に感受性が非常に強い人々で、そのような人たちが鉛にばく露すると腎臓が悪くなるのではないかと報告されています。いわゆる相互作用があるのだという結論になっています。

あと、ほかにも幾つかあるのですが、きれいな結果、データ、デザインの研究はあまりないという印象があります。

取りあえず一旦ここで発表を終わりたいと思います。ありがとうございました。

○松井座長 ありがとうございます。

ただいまの御発表、御説明につきまして、先生方から御意見、御質問がありましたらお願いいたします。

浅見先生、お願いします。

○浅見専門委員 申し訳ありません。ほかにいらっしゃらなければで恐縮なのですけれども、久山町の非常に長期にわたる調査のお話もいただきまして、本当にありがとうございます。また、最近の文献に関しましても教えていただいております。

久山町の調査で、経時的に腎臓の機能がだんだん悪くなっていくというのが、私の理解が足りないのかもしれないのですけれども、何らかの理由で腎臓の機能が下がっていくというのがどのような因子といいますか、環境因子によるものなのか、それとも、もともとそういうものなのか。ただ、年齢補正はされていらっしゃるということだったので、どういった理由だというのがどの程度分かっているか教えていただけますでしょうか。

○二宮専門参考人 基本的には腎硬化症なのです。いわゆる腎臓病というと、いろいろな疾患が絡むのです。透析になる原疾患として一番多いのが糖尿病で、次に多いのが糸球体腎炎と言われるものです。腎硬化症によるものは、最近増えています。理由は高齢化が進んでいるからです。そして、実は糖尿病性腎症とか糸球体腎炎というのは比較的早く進行します。なので、やはり若い、昔は60~70歳ぐらいでも治療しなければ透析に至ってしまうという病気です。

一方、腎硬化症というのは何かというと、一番の危険因子は高血圧です。血圧が高くていわゆる最小の糸球体の血管が、要は血管障害が起きて、脳血管が詰まるように腎臓の血管も詰まって行って、それで最終的に腎臓が潰れていく。普通だったら加齢に伴って当然血管はどんどん弱っていきますので、まず腎硬化というのは加齢で起きていきます。そこに高血圧や環境要因、糖尿病などいろいろな危険因子が加わると動脈硬化が進みますので、腎機能低下が早く進んでいき、透析になってしまうのです。

なので、例えば腎硬化による腎障害というのは、血圧の管理などがちゃんとされていれば比較的ゆっくり進行する。だから、昔は、あまりこの疾患で透析に至ることはほとんどなかったのですが、現在人々が、90歳、100歳まで生きられるようになってくると、透析に至る方が出てきてしまうということになります。地域の住民の方々のCKDは、恐らく病院のベースのデータとは違って、ほとんどが腎硬化症です。そのため、腎硬化症によるCKDが多いので、先ほどお示したように高血圧やメタボリックシンドロームが大きく原因疾患として関与してくるのだと思います。

○浅見専門委員 年齢補正をしてもなおそのような影響が見られるということなのかなと、何か年代の違いによって増えているように見えるのは。

○二宮専門参考人 それは年齢を補正しなかったらもっと増えるのですけれども、年齢を補正することによっても増えている一番の要因というのが、恐らくは糖尿病の患者さんが増えているとか、いわゆる肥満の方が増えている。肥満もCKDのリスクファクターと言われていきますので、そういった代謝性疾患の集積がある方が増えてきていることによって、やはり腎臓が悪くなっていると思います。あと、もう一つは、多変量調整はしていますけれども、高齢者の影響というのは完全に除けない影響もあるかもしれません。ただ、同じ年齢階級にしても増えていますので、年齢だけの影響ではないと思います。

○浅見専門委員 ありがとうございます。

今回の課題の一つが、鉛の影響でeGFRが増えているとか減っているとかというのが本当にあるのかどうかというところで、どんな感触か教えていただけると。

○二宮専門参考人 あまり強く言い過ぎると難しいとは思いますが、結局、最後にお示ししましたデータのように、どうしても糖尿病とか高血圧による交絡を本当に完全に除けているのかどうか分かりません。それは先ほど1つ前の御発表のときも質問がございましたが、観察研究で完全に交絡を除くことというのは基本的には無理ですので、この低レベルのところでは完全に交絡を除いた因果関係を言うというのは非常に難しいのではないかと思います。

因果関係を明らかにしようとするならば、鉛に関与するSNPsなどを使ったMendelian randomization methodという、操作変数法という方法で疑似的な介入研究を行う解析をしないと分からないだろうなとは思いますが、それもなかなか簡単ではないと思います。

私の印象では、完全に交絡を除けているのか、本当に量反応関係があるのか、確信が持てない印象です。本当にきれいな関連が証明できているのか、私は若干疑問ではありました。NHANESの横断研究のデータは確かにきれいでしたが。

○松井座長 浅見先生、よろしいでしょうか。

○浅見専門委員 ありがとうございます。

交絡だけではなくて、今回、因果関係が逆なのではないかという御指摘もあったような感じもいたしまして、そういう考え方もあるのかもしれないなと思ったところです。本当にありがとうございました。

○松井座長 では、香山先生、よろしくお願ひいたします。

○香山専門委員 二宮先生、久山町のすばらしい研究の御発表と、海外の鉛のlogitudinalなどの研究を詳細にフォローしていただきまして、ありがとうございます。

やはりlogitudinalのようなスタディー、あるいはコホートスタディーではっきりデザインがよく分からない部分もあったり、それだけ厳密に行われているかどうか分からないという御意見だと思うので、かなり、先生が今おっしゃったとおりに、鉛で腎機能に低レベルで影響があるということを考えることは難しいだろうなという御意見と受け取りましたが、それでよろしいですね。

○二宮専門参考人 高濃度鉛自体が腎臓に影響を与えるというのは、皆さんも御存じですから、低濃度の鉛が腎臓に影響を与えないと、そこまで言うと言い過ぎかなと思います。ただ、本当にちゃんと証明できているのかというところがまだエビデンスが足りない、本当にエビデンス的にやはりまだ弱いのではないのかなというのが私の印象です。

○香山専門委員 ありがとうございます。

○松井座長 そのほか、先生方から御質問等ございませんか。

1点だけ質問させていただきます。

先生の初めの振りのところで、CKDって本当に病気なのというのが。

○二宮専門参考人 いえ、病気は病気だと思います。

○松井座長 eGFRの変化は、中間的な指標であって、それが問題になると、あとで先生が御紹介になったような心臓の疾患とかが生じてくるというような考え方でよろしいでしょうか。それ自体はそんなに気にする必要はない。

○二宮専門参考人 気にする必要はないと言うと、そこまではちょっと言い過ぎかもしれませんが。しかし、ある程度腎硬化が進んだ人というのは動脈硬化、血管障害が進んでいらっしゃる方なので、ハイリスクポピュレーションを見つけるためのマーカー的な意味合いがあると私は思っています。ただ、病院に来るようなCKDの患者さんの中には、本当に急速に腎臓が悪くなっていって透析になる方はいらっしゃいます。だから、地域の住民を対象としたCKDと病院を対象としたCKDは若干意味合いが違うのかなというのが私の印象です。臨床と研究を両方をやっている私の立場から見ると、これらを一緒にして話すと混乱するかなと感じています。

○松井座長 ありがとうございます。

あと、CKDの判断基準としましてeGFRを使いますけれども、これは蛋白尿と絡むとかなり明瞭になってくると思うのですが、本当にeGFRだけでCKDと言っているのでしょうか。

○二宮専門参考人 私どもの疫学研究や海外のデータもそうですが、GFRよりもアルブミン尿とか蛋白尿のほうが心血管病との関連は強いです。おそらく蛋白尿やアルブミン尿というのは直接測定しています。一方、eGFRは推計値である程度誤差があるので、どうしてもマーカーとして弱いと思います。また、蛋白尿とかアルブミン尿はいわゆる血管の内皮障害を見ているけれども、GFRだと血管の動脈硬化を有していることが多いので、意味合いが若干違うことが影響しているかもしれません。ただ、先生がおっしゃるとおり、蛋白尿は無視してはいけないと思っています。

○松井座長 どうもありがとうございました。

そのほか、先生方から御意見、御質問はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

では、ありがとうございます。

○二宮専門参考人 ありがとうございました。

○松井座長 そこで、今、御紹介がありましたHarariらの報告は別添2に追加が必要だと思います。事務局はこの点、修正をお願いいたします。

それと、このHarariらの論文を本体の食品健康影響評価のヒトにおける知見として記載が必要かどうかという御意見を疫学担当の先生方からいただければ幸いです。いかがでしょうか。

荻田先生、今お願いしていますけれども、御紹介がありましたHarariらの論文につきまして、本体の食品健康影響評価のヒトにおける知見として記載が必要かどうかということ疫学御担当の先生方から御意見をお願いしているのですが、先生、いかがでしょうか。

○荻田専門委員 このHarariらの研究は交絡因子の影響もいろいろ調整されており、しっかりした研究かなと思いましたが、これもひとつ加えていただきたいと思いますが、

いかがでしょうか。

○松井座長 ほかの先生方、いかがでしょうか。

香山先生、いかがですか。ありがとうございます[同意表示]。

吉永先生、いかがですか。

○吉永専門参考人 加えていただけたらと思います。

○松井座長 ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価にHarariらの論文を記載することになりましたので、事務局は案の作成をお願いいたします。

次は「IV. 鉛評価のまとめの方向性」についてです。前回までのワーキンググループでの議論及び小グループ打合せ等における議論を踏まえて、事務局においてたたき台をまとめてもらいました。

まずは事務局より御説明をお願いいたします。

○猪熊課長補佐 それでは、資料4をお手元に御準備いただけますと幸いです。

まず最初の表紙の1枚のところを御説明させていただきたいと思います。1から4までありますが、まずは1から4全て通して御説明させていただきます。

1つ目なのですがけれども、以前より食品安全委員会は、厚生労働省からも清涼飲料水や器具・容器包装の規格基準の改正を受けまして食品健康影響評価を求められ議論を続けてまいりましたけれども、「血中鉛濃度から摂取量への換算」については依然として困難であると。そのため、血中鉛濃度を用いて健康への影響についてリスク評価をすることとするということを今まで同意いただいているかと思しますので、1の部分に記載させていただきました。

2に移らせていただきまして、「有害影響を及ぼさない血中鉛濃度」、今まで閾値とかと言っていたりもしましたけれども、この有害影響を及ぼさない血中鉛濃度を見出すことは困難であると。理由についてはまた別紙の部分に用意しており、後ほどご説明いたします

3に移ります。この部分、リスク判定になっておりますけれども、以下の方法でリスク、現在の我が国における鉛ばく露による健康影響のリスクを判定することとする。

まず(1)疫学研究における複数のエンドポイントでのヒトへの影響に関する知見を総合的に判断して、血中鉛濃度1～2 µg/dLといった幅のある値を「疫学研究により影響が示唆されている値」として提示する。

(2)現状の日本人の血中鉛濃度のレベルと、先ほど申し上げた(1)で提示した「疫学研究で影響が示唆されている値」とを比較する。

(3)その結果として、平均的な日本人においては、リスクは大きくないと考えられるが、一部の者では血中鉛濃度が「疫学研究により影響が示唆されている値」を超えており、今後も鉛濃度低減のための取組継続が必要という結論とする。

そして、4に移らせていただきます。現状の日本人の血中鉛濃度については、海外のヒ

ューマンバイオモニタリングのデータを参照すると、世界的にも見ても低いほうのグループに属すると考えられる。ただし、対象者の性別や年齢といった属性、規模等について限られたデータしかない点に留意が必要である。今後の課題として、代表性のあるサンプルで日本人の血中鉛濃度の推移を把握できるようなヒューマンバイオモニタリングの仕組みが必要であるという結論にしております。

まずはこの部分を説明させていただきました。

○松井座長 ただいま事務局よりお示しいたしました鉛のリスク評価の方向性について、先ほどの龍田先生、二宮先生の御発表と意見交換も踏まえて議論したいと思います。

まず1番について御意見はありますでしょうか。これはよろしいでしょうか。

では、次に2番について、有害影響を及ぼさない血中鉛濃度を見出すことは困難という大枠のところ合意しているかと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、その理由につきまして、事務局から別紙の御説明をお願いいたします。

○猪熊課長補佐 それでは、1枚めぐりまして、別紙を御覧ください。

まず最初に、有害影響を及ぼさない血中鉛濃度を見出すことは困難である理由を挙げています。まず1つ目、鉛ばく露が低減し疫学研究が進むにつれて、より低いレベルの血中鉛濃度で影響が観察されるようになっており、影響を及ぼさない血中鉛濃度を見出すことは困難。龍田先生の論文になりますが、小児IQをエンドポイントとした研究では、一番低い群の0.33~0.89の3群と比較して、0.9~1.71の群においてIQスコア3ポイント以上の低下が報告されておりまして、4群を通じて血中鉛濃度増加とともにIQスコア低下が認められている。また、重回帰分析では影響を及ぼさない血中鉛濃度を見出すことは困難としております。

続きまして、2つ目の○に移りまして、POD (Point of departure) を決定することが困難である理由も挙げております。

まず、用量反応評価を行うためのエンドポイントについては、先ほど資料1を御説明させていただく中で各エンドポイントを説明させていただきましたが、その中から共通事項として抜き出したものです。

(1) なのですけれども、エンドポイントの測定・診断等に関する不確実性が大きい。資料1でもちょっと触れましたけれども、eGFRの推定に一般的に用いられるクレアチニンは筋肉量の影響を受けやすいということ。ADHDであれば診断が主観的であって、測定者によって、また、診断前、診断後で自己記入式の間診票が変わることもあるということ。

(2) に参ります。現状の低い鉛ばく露のレベルにおいて、エンドポイントとされた影響が純粋に鉛のみによるものかどうかは不確実である。つまり、疫学研究の方法論的な限界から、交絡因子の影響を完全には排除しきれないのではないかと。例えばIQであれば社会経済的なステータスですとか、eGFRであれば年齢や筋肉といったものによる影響を完全には排除しきれないという話があったと思います。

(3) IQ以外のエンドポイントについては、因果関係を推定するための証拠が不十分で

ある。1つ目、毒性発現メカニズムについて補足するための動物実験等による知見が不足していること。また、鉛ばく露が影響に先行することを立証するためのコホート研究による観察データが不足している。

そして、2点目といたしまして、我が国の疫学研究データが乏しい。小児IQに関する論文は、先ほどの龍田先生の1報のみである。これも一地域での研究データで、関連は男児のみで認められているものでした。また、対象者の血中鉛濃度の範囲も狭く、低いレベルで固まっております。

2つ目、成人CKDに関する我が国での疫学研究データはありません。Navas-Acienらの2009年のデータからは人種差が示唆されているということもあります。

以上、別紙に理由をまとめさせていただきました。

以上です。

○松井座長 それでは、ただいまの説明について御意見をお願いいたします。

鉛ばく露が低減している状況での疫学研究が進んでいますが、そうすると、鉛濃度に対する影響が直線的になって影響する水準が確認されない。つまり、本当に確実に鉛が少なく、ほぼ有害影響が認められないような鉛濃度を見出すことができなくなっております。こうなりますと、PODの決定に当たってBMD法に利用できるデータがなくて、その利用も困難になるわけですが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

では、ありがとうございます。

それでは、3について御意見を伺います。

まず、浅見専門委員より「疫学文献概要リストからのプロット」という資料を提供していただきました。これは3の(1)に関係するもの、すなわち、疫学研究における複数のエンドポイントでのヒトへの影響に関する知見を総合的に判断するということに関係しているものだと思います。そこで、浅見先生、御説明をお願いできませんでしょうか。よろしいでしょうか。

○浅見専門委員 昨日の夜に事務局からお送りいただいたものを共有させていただいておりますが、見えておりますでしょうか。

こちらは、以前から事務局のほうで、先生方に見ていただいた疫学の研究の表をいただいております。その中から数値が書かれているので、それをプロットしたらどうなるかというのを事前説明のときにやり取りさせていただいております。共有してみたいかがかということで、非常にあらあらなところで申し訳ないのですけれども、御紹介させていただきたいと思います。

まず、上のほうは疫学文献で小児・胎児期のばく露に関して文献の中でオッズ比が出ているもので、それぞれエンドポイントはいろいろなのですけれども、これは疫学の知見として活用できるのではないかという評価がなされたものに関しまして、血中鉛濃度をx軸に、オッズ比をy軸にということでプロットさせていただきました。文献番号は以前からのお手持ちの文献リストの中の番号になっております。

有意なものに関しましてオレンジ色で、一番上の上位の範囲に関しましては表現が難しいので赤にさせていただきましたのですが、一番上のところのプロットはもっと右に動くかもしれないし、範囲が非常に広いものになっております。こちらを見ていただきますと、オレンジ色の部分が大体どの辺の血中鉛濃度以上で出ているかというのをざっと見ていただくことができるのではないかと思います、紹介させていただきます。

血中鉛濃度、こちらは平均値を使っておりますので、論文中の範囲というところでいきますともっと複雑になりまして、右側には範囲で示したものを表現してみたのですが、これも若干正確ではないところ、引用がずれているところがあるかもしれないのですが、かなり範囲が広い部分がございますので、御参考にとということで見ていただければと思うのですが、血中鉛濃度が1程度から有意だというような御指摘の論文が幾つかあるというのがこれまでの知見かと思えます。

下のほうは成人の疫学文献なのですが、こちらに関しましてもこのような鉛濃度に関しての知見がいろいろございまして、そのエンドポイントが適切かどうかとこのところはまたあると思うのですが、今までの疫学文献として適当ではないかと言われているものの中に関しましてはこのような状況になっております。

下のほうはオッズ比を5までに拡大したものなのですが、この中でも幾つかこのような傾向がありまして、コントロールとか有意な差がないと言われているものの中で3ぐらいの血中鉛濃度を示しているものも幾つか見られるというような状況になっております。

ざっとの御紹介でございますけれども、このような状態だということで議論の参考にさせていただければと思います。よろしく願いいたします。

○松井座長 浅見先生、ありがとうございます。

浅見先生の御説明に関しまして、先生方からもし何か御意見、御質問等がございましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

では、話はまた元に戻りまして、3について先生方に御意見をお願いいたします。

吉田先生、よろしく申し上げます。

○吉田委員 ありがとうございます。委員の吉田でございます。

私は毒性学と専門外なのですが、今回、先ほどの資料4の別紙に記載されている文章の中で、本日の二宮先生の御発表を拝聴しておりまして、CKDというそのものについても交絡因子の影響を完全に排除することは難しいですとおっしゃったのが大変印象深く伺っておりました。このことについて、今回の資料4別紙の1(2)というのは鉛との関係ということで記載されているのですが、CKDそのものということも今回伺いましたので、そのことを何か反映できるような内容をこの中に盛り込むことは難しいのかなと思っていたのですが、ばくつとしたコメントで恐縮ですが、いかがでしょうか。

○松井座長 二宮先生、いかがでしょうか。

○二宮専門参考人 私が申し上げたのは、鉛とCKDの関係とかいろいろな危険因子とCKDの

関係を完全に交絡因子を除いて解析するのは観察研究では難しいという意味で申し上げたつもりです。それは、観察研究の限界だと思いますので、恐らく今回の鉛とCKDの関係も、多変量解析はしているのですが、除けていない交絡要因はあるだろうと思います。特にそのような交絡因子の影響が強そうだとすることを申し上げたつもりです。その辺をどのように文章に入れ込むかということになるかなという気はします。

○松井座長 ありがとうございます。

統計的にはいろいろな補正が行われているわけですが、それではやはり十分ではないというような。

○二宮専門参考人 どうしても介入研究やRCTなどと違ってやはり特殊な方法で、完全には難しいと思います。特に環境要因とか社会的な要因がかなり絡んでくるような重金属のばく露となってくると、交絡因子を調整するには限界があります。一方、Mendelian randomization methodなどの特殊な解析をしなければいけないということになると、なかなか難しいだろうなというのが本音です。

○松井座長 ありがとうございます。

では、事務局。

○入江評価調整官 事務局、入江です。

吉田委員から御提案もありましたので、資料1に戻っていただいて、資料1に目次の項目を挙げておりますけれども、この中でまずひとつ、「4. ヒトにおける影響」の知見の概要のところには先ほどのコホート研究の結果を腎臓への影響というところに付け加えさせていただくと。そうすると、この結果ではコホートではなかなかはっきりとしたdose responseの結果はなかった、dose dependencyはなかったというようなことが知見の概要で入るといえるかと思えます。

そして、「6. 用量反応評価」のところはどういったエンドポイントが用量反応評価に使えるかということを含めることになるかと思えますが、そのときにこの資料4の別紙のPODを決定することが困難である理由、資料4の2ページの中ほどですが、そのエンドポイントについて不確実性が大きいと1で書いております。その辺りをeGFR、CKDに関しては(1)から(3)まで挙げておりますけれども、そもそもeGFRが推定値であること、また、(2)であるように交絡因子の影響が疫学研究では完全には排除しきれないこと。それから、先ほど因果関係ということでも、腎排泄の物質ですので、因果、どちらが先なのか分からないところもあるというお話もありましたし、その辺を腎については書き足すということも検討してはどうかと思えますが、いかがでしょうか。

○松井座長 いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

浅見先生、どうぞ。

○浅見専門委員 ありがとうございます。

全部難しいから何も分からないにならないように、ここまでは分かった、ここは分かったというような形で何らか進めていただけることを期待して、用量反応は、本当にここは

どう書かれるのかなという不安は若干あるのですけれども、分かったところと、ある程度の相関関係はいろいろなところで指摘されているということはあると思いますので、そういった点も含めて書いていただければと思います。

○松井座長 事務局、よろしいでしょうか。かなり大変かもしれない。

○入江評価調整官 ここはなかなか難しい表現ぶりになるかとは思いますが、資料4の2ページのPODは、いわゆるリスク評価でよく出すかちつとしたHealth-based guidance valuesやMOEを計算するためのPoint of departureとしてこれをというような点は今の知見ではなかなか出せないのだろうけれども、資料4の1ページ目に戻っていただいて、これから御議論いただくところですが、3の(1)にあるようなある程度ふわっとした何らかの値というのは出せるのかと、そういうところは御議論いただくのかなと思っております。

以上です。

○松井座長 ありがとうございます。

今ちょうど出ましたので、現在は資料4の3ポツの審議をこれから先生方をお願いしたいと思っておりますが、今も御説明がありましたが、どういう数字を出していくのか。今もお話がありましたけれども、有害影響を及ぼさない血中鉛濃度はなかなか出せない。ですから、一つの数字の出し方として、ここに書いてありますように、大体1~2ぐらいで何か悪いことが起こりそうだというようなところとか、1 µg/dL程度とかというように、参照した疫学研究のうち、低めのものを記載したほうがいいのかということも検討課題だと思います。それに、総合的に判断した数字を示すことになります。したがって、この数字の根拠となった研究を示す必要があるのかないのかということになると思いますが、これについて先生方から御意見、御質問がありましたらお願いいたします。

吉永先生。

○吉永専門参考人 今の3の(1)のところに入る、今書いてある1~2というのは恐らくまだ案ということなのだろうと思うのですけれども、これは、最初のほうのお話にあった資料1の6番で書かれるであろう用量反応評価みたいなことを基にして、幅みたいなものは提示されるという感じをお考えですよね。

○松井座長 事務局、お願いします。

○入江評価調整官 事務局、入江です。

そこも実は、先生方に御議論いただかないといけないのかなとは思っているのですが、事務局としては、実は用量反応評価として使えるものはなかった。そして、2の有害影響を及ぼさない血中鉛濃度を見出すことは困難であったまです用量反応評価に書きまして、そこまでがクラシカルなリスク評価ではそういう結論になるのだけれども、その次のまとめぐらいでふわっと書くということも考えてはいたのですが、いかがでしょうか。

○吉永専門参考人 では、6番の中で有害影響を及ぼさない血中鉛濃度を見出すことは困難であったという結論に達するわけですよね。

○入江評価調整官 そうです。

○吉永専門参考人 その中で一覧したようなデータを拾って、だから、PODみたいなものはかちっとした数字が出せないけれども、用量反応評価のところ挙げたであろういろいろな文献を見てみると、例えば1～2の間ぐらいで何らかの影響があることをうかがわせるんだというような感じの書き方にされる。

○入江評価調整官 そちらの案でも、用量反応評価の中で「見出すことは困難であった」で終わってしまうのではなく、全体を俯瞰すると総合的に判断すると、というこの1～2。

○吉永専門参考人 だから、私の質問の意味というのは、要するに、6番の用量反応評価のところ一覧するであろういろいろな文献の結果を基にして、例えば1～2という幅をここで提示されるという意味ですねという質問だったのですけれども、そうすると、そうですね。

○入江評価調整官 そうです。文献を一覧しての結果をこの用量反応評価の中では書くということよろしいでしょうか。

○吉永専門参考人 そうすると、例えば用量反応評価の中でどんな書きぶりかまだ私もイメージが湧かないのですけれども、各クリティカルと思われるエンドポイントに対してこういう研究があって、こういう幅で云々というような話となるわけですね。

○入江評価調整官 クリティカルエンドポイントを選ぶかどうかもありますけれども、少なくとも言われているような小児IQ、あるいは今回のお話で成人についてはこういう不確実性があるということも書くとは思いますが、論文ではこういうふうなことがあるというのを用量反応評価でまとめることになります。

○吉永専門参考人 分かりました。ありがとうございました。

○松井座長 とにかくこの書きぶりを検討いただいて、それを見て判断させていただくということで、事務局、よろしいですか。

事務局、どうぞ。

○入江評価調整官 入江ですが、吉永先生からの御指摘は、ここは全部のエンドポイントではなくて、ある程度クリティカルエンドポイントを選ぶというのが普通の用量反応評価ではないかという御指摘でしょうか。

○吉永専門参考人 私は指摘したつもりはあまりなくて、単に質問をしたつもりだったのですけれども、そんなイメージでいらっしゃるのかなということだったので、だから、今、座長がおっしゃったみたいに、実際の案みたいなものが出てきたときにきっとそれは分かると思うので、現状では取りあえず私としては結構でございます。

○松井座長 事務局、どうですか。

○入江評価調整官 先ほど私が6のところでははっきり出せなかったということにして、総合的なものは次の7に回してはと申し上げたのは、クリティカルエンドポイントに絞り込んで用量反応評価を行うという通常よく行うリスク評価の手順ではなかなか結論めいたものはこの6では書けないのではないかとあって、これはちょっと頭が固いのかもしれな

いのですけれども、通常は、クリティカルエンドポイントというのをこれとこれとしたというように選んで、それぞれのエンドポイントで用量反応評価はこうであったというのを、参考資料で多分ヒ素の例などもつけていると思うのですが、そういうふうに通常は、まずエンドポイントを選んでというところで、先ほど浅見先生から机上配布資料5で御説明があったような、全体を見てというのは、かちっとした用量反応評価とまで言えるのかどうかということもあり、それは7のほうで確認かなと。そこは先生方の御意見をいただいて、6で用量反応評価の中で全体のエンドポイントを見て書くのか、それとも、そこでは出せなかったままで、ちなみというか、7のまとめで、まとめというところは結局ばく露レベルと比較するための参照値のようなものを何らか提示してリスク判定を行うこととしたという流れの中で出てくる値なのか、そこはお決めいただけると事務局としては助かります。

○近藤評価第一課長 事務局の近藤です。

1点補足させていただきますと、今、入江が御説明させていただいた件に関係してなのですが、数字を出したときにその数字の意味とか独り歩きすることを懸念する先生方の声もあったかと思いましたので、用量反応評価のところに出てくる数字というのは、通常ですとかちっと決められたPODからの値だったり、TDIみたいなものだったりするので、そういう誤解を防ぐ趣旨からも、資料4の3の(1)に出てくる数字は6の用量反応評価ではなく7に書いたほうがいいのではないかということもあって、事務局の頭の中ではそういう整理になっていたという趣旨でございます。

○松井座長 ありがとうございます。

吉永先生。

○吉永専門参考人 多分私が書き方がどうのこうのと言ってしまったのが悪かったかもしれないのですけれども、実際のところ、書き方云々というよりは、私、方針みたいなものがまだはっきりよく見えないなというのがあるのかもしれないと今思い始めたのですけれども、例えばクリティカルエンドポイントみたいなものというのをまず設定するのかどうかということは議論ができていたのでしょうか。クリティカルエンドポイントみたいなもの、要するに低レベル鉛におけるクリティカルなエンドポイントはこれであるということをも明らかにした上で6番の用量反応評価みたいなことをしていくのでしょうか。つまり、4の(2)のヒトにおける影響のまとめみたいなところでクリティカルエンドポイントが何であるかということ特定しておいて、それについての用量反応評価を6番でやるということですか。

○松井座長 事務局、お願いします。

○入江評価調整官 事務局、入江です。

今、吉永先生からまとめていただいたような点をまずはっきり、通常のリスク評価であれば、今まさに吉永先生がおっしゃっていただいたようなことを記載するイメージでおりました。

○吉永専門参考人 そうしますと、例えばさっきの資料4の別紙に書いてあるPODを決定することが困難である理由というのは、要するに、きっとこれらはクリティカルエンドポイントにならないのだということを明記する部分ですよね。だから、これらはエンドポイントにならないから、6番ではこれらに触れなくなるというわけでしょうか。

○松井座長 事務局、いかがですか。

○入江評価調整官 具体的な例を出したほうがよいのかなと思うのですが、恐らく資料1の4の(1)では、先ほど申し上げましたように心血管系だとか血圧も含めていろいろ書く。その中で、ヒトにおける影響のまとめのところで、恐らく成人ならCKDとか、小児ならIQだとかといったものがこれまでの知見からは残ってくるのだらうと思っているのですが、それらについて、資料1に書いておりますように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、そして、そこに研究の問題点も含めて記載ということで、問題点というのは資料4の別紙に挙げているような各エンドポイントについての不確実性みたいな書きぶりで書くのかなと思っています。

そうすると、6の用量反応評価に進めるものとしては、どういったものが、小児のIQは資料4の別紙で挙げている真ん中の不確実性が大きいのところでも「IQ以外のエンドポイントについては」と書いておまして、小児IQについては残るのではないかなと事務局としては思っているのですが、その辺りをワーキンググループとして決めていただければ、事務局としては大分書きやすいというところがございます。

以上です。

○松井座長 吉永先生、どうぞ。

○吉永専門参考人 そうすると、要するに、4の(2)のところはどちらかというところと除外していく感じですよ。例えばADHDみたいな発達障害に関してはこういう問題があるから、クリティカルなエンドポイントにはならないであろうみたいなことを除外していくような感じになって、例えばCKDにしろIQにしろ、それで残ったものが6番に入ったときに、今度はそこでまたさらにそれぞれにはこういう問題があつてというような話になっていくということなのではないでしょうか。

○入江評価調整官 事務局、入江です。

おっしゃるとおりのイメージでおりました。ありがとうございます。

○松井座長 よろしいでしょうか。

ほかの先生方から御意見、御質問等ございませんか。

荻田先生、どうぞ。

○荻田専門委員 方針を伺って、用量反応評価という項目立てをわざわざするということだと、やはり以前のヒ素の評価とか、前回の鉛評価書の流れから、どうしてもBMDのような、これはあくまで参照値としてですが、例えば龍田先生たちのデータを利用して、参考までに試算したような評価を読者は期待するのではないかと思います。もちろんBMD法はいろいろな問題がありますが、ある前提で特定のモデルで試算したらこういう値が出て乖離

が少なかったとか、結構乖離があったといったような評価です。もし用量反応評価という項目にするのでしたら、できませんというのを結論にするよりは、何らかの参照値が入れられないのかなと思いましたが、いかがでしょうか。

○松井座長 事務局、いかがですか。

○入江評価調整官 事務局、入江です。

今、まさにちょうど苧田専門委員から説明がありましたので、用量反応評価に関しては、参考資料7で今御発言のあった食品中のヒ素の評価書を用意しております。表紙をめくっていただきますと、2ページ目に目次がありまして、食品健康影響評価が一番最後になって、この中に「4. 用量反応評価」というのがございます。

食品健康影響評価の部分は抜き出しておりまして、134と下に数字の振ってあるページからが食品健康影響評価の部分です。用量反応評価は136ページにありまして、これはヒ素の例ではありますが、NOAEL/LOAEL法の問題点というものを137ページ1行目から書いてありますが、カットオフ値が客観的に判断基準に基づき設定することが困難ですとか、用量区分ごとの対象者数の多寡によってリスク比の有意の出やすさが増減するといったNOAEL/LOAEL法のリミテーションが書いてあります。このヒ素の評価の場合は、ちょうどポツポツとある下ですけれども、NOAEL/LOAEL法の弱点を補う方法としてこのBMD法が有効である点が確認された。したがって、ヒ素の食品健康影響評価においては問題点を考慮に入れた上でNOAEL/LOAEL法を補うためにBMD法も活用し、このときはconcentrationですが、BMCLを算出することとしたという記載ぶりになっております。

ですので、確かに用量反応評価という項目を立てますと、こういった記載が期待されるところではあします。まずは先生方に用量反応評価をすべきクリティカルエンドポイントをお決めいただいて、それらについて実際にBMD法を使うのかどうかということも、ですので、エンドポイントをお決めいただいた後にBMD法を適用すべき、BMD法を適用するには資料2のほうでいろいろ課題を挙げておりますけれども、まずデータセットがなくてはなりませんので、特にデータセットといっても、単純な論文の値だけではなくて生データが必要になることもIQのような連続値についてはあろうかと思っておりますので、その辺も検討が必要になろうかと思っております。まずエンドポイントを決めていただいて、その後BMD法を適用するかどうかということによって御議論いただければと思います。

以上です。

○松井座長 いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

先ほど吉永先生がおっしゃったような進め方にはなる。まず振り落としておいて、それでできるかどうかですね。そのような書きぶりになると思います。

では、まずエンドポイントとして採用するかどうかということを検討していただこうと思いますが、資料1に今までの御意見等が集約されておりますが、これを用いて検討したいと思います。

まず、小児については、ひとまず自閉症の場合はかなり主観的であるということで、こ

ここではエンドポイントとしては採用しないというような雰囲気にはなっていると思いますが、まずこの点について、先生方、よろしいでしょうか。何か御意見がありましたらお願いします。よろしいでしょうか。

吉永先生、どうぞ。

○吉永専門参考人 1つだけ。この診断が主観的という文言は、本格的に使うときには気をつけたほうがいいのかもしいないと思いました。

○松井座長 ありがとうございます。確かにこれはちょっと物議をかもし表現かもしれませぬね。

そうしますと、小児の場合はIQということになりますね。これは今までの議論からしても、一応エンドポイントとしては採用できるのではないかというようなことだったと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、成人につきましては、まずeGFRがエンドポイントとして適当かどうか。まさにその文章が2ページ目の上に書いてありますけれども、今日の二宮先生の御講演をお聞きしましても、やはりちょっと厳しいのかなと私は感じておりますが、先生方、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

荻田先生、どうぞ。

○荻田専門委員 これは二宮先生に御質問というか確認なのですけれども、慢性腎症に鉛が及ぼす効果というのは、今までのレビュー論文から、御専門の立場で見れば、交互作用因子というよりは、エフェクトモディファイヤー、つまり修飾因子である意味合いが強いのでしょうか。専門家の先生の御意見を、ちょっと難しいかと思いますが、伺いたいのですけれども。

○二宮専門参考人 可能性はあると思います。最後の糖尿病とか高血圧の人達で、血中鉛濃度の増加に伴い、クレアチニン低下が大きいという論文があることを考えると、先生がおっしゃられたように、もしかしたら原疾患に対する修飾因子として働く可能性は否定できないです。ただ、このようなデータを示しているのは、あの論文ぐらいしかありません。そのため、本当にそこを言い切るのは難しいです。疫学研究は否定が一番難しいのですが、あのデータを基に修飾因子だと言い切るのはやはり言い過ぎではないかと思います。否定はできませんけれども、分かりません。

○荻田専門委員 感受性の高い集団についてはエンドポイントになり得るといった考え方ででしょうか。

○二宮専門参考人 それはあり得ると思います。ただ、それが何なのかというのを言い切るにはまだエビデンスとして弱いのではないかという意味です。

○荻田専門委員 分かりました。ありがとうございました。

○松井座長 よろしいでしょうか。

そうなりますと、eGFRはエンドポイントから外すということ。

○入江評価調整官 クリティカルなエンドポイント、つまり、用量反応評価に進むエンドポイントにはしないと。もちろん、4の知見の概要のところきちんと書きはするのですが、用量反応評価に進むエンドポイントにはしないとということでよろしいでしょうか。

○松井座長 佐藤先生、どうぞ。

○佐藤委員長 今回の評価の場合には、極めて低いばく露濃度における評価をしているのだということを考えておく必要があるのだと思います。そのときにおいて、これだという、今、クリティカルエンドポイントと表現されていますけれども、そういうものが本当に見つかるのかどうかというのは、かなり疑問だと思うのです。例えば血中濃度が20、30あるようなところで貧血であるとか神経伝達速度の低下であるというのは明らかな話なのですが、それをどんどん下げていったときに、何が一番影響を受けているのかというのはなかなか見えないのだと思うのです。

その場合、どう考えるのかというと、データドリブンで考えていったらいいのだろうと思います。それはどういう意味かということ、例えば今のeGFRにしても、例えば60で切ったときに鉛の濃度で上がりますよという論文は一応あるわけですよね。そういう意味においては、それを用量反応評価として使ってもいいのだろうと思います。ただ、その後でPoint of departureとするのに適当かどうかという話にもう一回なるのだと思うのです。

だから、逆向きに考えていくというか、手順としては逆向きになるのだと思うのですけれども、クリティカルエンドポイントというのがこれだというのが見つからないから、探索的にやってみて、それでもやはり駄目だったよねというような論理になるのかなと私は思います。そういう意味で、このeGFRは一応データがあるわけだから、それを外してしまうというのはちょっと問題かなと思います。血圧と比べてみてeGFRが特に悪いように私には思えないのですけれどもね。

以上です。

○松井座長 ありがとうございます。

私の説明が悪くて申し訳ございません。これは先ほど申しましたように、用量反応評価に使うエンドポイントかどうか。そこの仕分けですよ。それを今検討しているわけですね。繰り返しますが、eGFRはとも用量反応評価に使うエンドポイントとして使っても良いかですね。

宮川先生、お願いします。

○宮川専門委員 宮川です。

腎臓のことは専門ではないので分からないのですが、トータルの議論として、今、佐藤委員長からも御発言がありましたが、用量反応の解析というところを、クリティカルというものを決めて、それについての用量反応関係を解析するのだというような言い方を始めにしてしまうと、eGFRを用いるのはいかがかなという意見も出てくるというか、先ほ

どそういう流れにいくのかなと思って聞いていたのですけれども、そうではなくて、そこそこデータがあるものについては、用量反応関係を解析してみて、最終的にそれを用いてPODを決める、最終的に基準値までいくというところまでしなくても、できるかどうかというのも用量反応関係を解析した後で考えるということにして、これはクリティカルエンドポイントだから取り上げるんだということを初めのほうには書かずに話を進めたほうがよいような気が私はしています。そういう意味では、小児のIQとともにこちらの腎臓データも解析をしてみるというのが、個人的には結果も知りたいなと思っているところではあります。

ちなみに、もう一つ別のことも申し上げてしまいますと、用量反応関係を解析するとき、小児のIQですけれども、例えば頂いた資料3-1のグラフを見ていても、重回帰分析の血中鉛濃度とIQとの関係のグラフを見てみると、相当ばらつきが目につきますけれども、逆に結果の7aのほうの4つのグループに分けた場合です。これは事務局のまとめのほうだと、一番高いところはそれ以外と比べて3ポイント以上の低下という書きぶりですけれども、これも逆に4つのグループを順番に見ていくと、どんどんグループごとに低下していて、一番低いところと高いところだと7~8ポイントぐらいの低下というようなことでもって、こういうようにグループ分けした後のものにモデルを適用したりすると、かなりドラスティックな結果が出てくる可能性もあると思うので、いろいろやってみないとそれが使えるかどうかというのは分からないところもあると思いますので、私の意見としては、クリティカルポイントという言葉は避けつつ、用量反応解析のところは小児のIQとeGFRもやってみてはいかがでしょうかという気がちょっといたしました。

以上です。

○松井座長 ありがとうございます。

ということで、先ほどそこで仕分けをというのですか、用量反応評価を行うエンドポイントをどのように選んでいこうか、何をエンドポイントとして採用するかという話をしておりましたが、全般的に考えて検討するというので、中には先ほど議論いたしましたように、小児の発達障害等についてはそういう段階には進まないということで進めさせていただこうと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございました。では、事務局、そういうような形で御検討をよろしく願います。

○入江評価調整官 事務局、入江です。

そうしますと、資料1の2ページ目の成人の腎臓についてというところは用量反応評価を行ってみるということかと存じます。

次の成人の血圧についてはいかがでしょうか。

○松井座長 血圧についてはいかがでしょうか。取りあえずやってみるということでいいと思うのですけれども、ほかの先生方、いかがでしょうか。

○近藤評価第一課長 食品健康影響評価の文章を書いている中でまた御相談をさせていた

だければと思います。よろしく申し上げます。

今までの議論の中で、基本的には血圧は用量反応評価には難しいということだったので、これまでの議論を踏まえると、小児はIQ、成人に関しては腎臓のほうを主として選んでいくのかなと考えているところでございます。

以上です。

○松井座長 では、その点を疫学の先生と御相談の上、御検討ください。

次に、先ほどのリスク評価の方向性の3の(2)です。現状の日本人の標準的な血中鉛レベルについて前回もいろいろ議論があったところですが、これについて、標準偏差などの分布を考慮する必要があるかないかということなのですけれども、いかがでしょうか。ばさつという濃度なので、あまり標準偏差を記述しても意味がない気はしているのですけれども、先生方、いかがですか。

浅見先生、どうぞ。

○浅見専門委員 申し訳ありません。ちょっと聞き逃したのですけれども、標準偏差は何の標準偏差ですか。

○松井座長 鉛濃度の標準偏差です。今議論しているのは現状の日本人の血中鉛レベルというものを示して、前回は1 µg/dLぐらいなのかなというような話に事務局の原案ではなかったと思いますが、これについて、1という数字だけではなくてどのくらいばらついてるんだということを考えていくかどうかということです。

○浅見専門委員 エコチルではなくて東北コホートに関してですか。こちらのものに関して標準偏差を。

○松井座長 これはまだ具体的にはどうなるかは決まっていますが、全てということになると思います。

事務局、お願いします。

○近藤評価第一課長 事務局、近藤でございます。

今、松井座長から御指摘がございましたのは、3の(2)の比較をする際の日本人の血中鉛濃度というのを持ってくる時にどう考えるかというところを御指摘いただいたのだと思います。

それで、事務局からのご提案で申し訳ございません。もう時間も限られているところでございますけれども、この辺りの平均的な日本人においてリスクは大きくないと考えられるかどうかという辺りについても、恐らく先生方からいろいろ御意見があるかと存じますので、あと5分ほどですが、時間が許す範囲で御発言いただき、十分に意見を聞き取れない分については、その辺りの御意見も伺いながら評価書のたたき台のほうを記載させていただければと思いますが、いかがでしょうか。

○松井座長 吉永先生、どうぞ。

○吉永専門参考人 今、話がよく見えなくなってきましたのでございますけれども、3の(3)についてなのですが、「リスクは大きくない」という言い方はまずいかなと思いま

す。というのは、例えばですけれども、1から2ぐらいの幅で示唆されているというのがあるとして、これも仮にですが、日本人の平均的な血中鉛濃度が1ぐらいだとして、それがリスクが大きくないと言えるかどうかといったら、私は言えないと思うので、今、多分我々の各委員の頭の中にある、大体この辺で示唆されている値と日本人の血中鉛濃度のレベルというのは、皆さん大体イメージされているのはほぼ同じではないかと思うのですが、それでリスクが大きくないと言えるかどうかというのはちゃんとここは合意しておいたほうがいいのではないかと思うのです。

○松井座長 事務局、いかがですか。

○入江評価調整官 事務局、入江です。

ありがとうございます。

この「リスクは大きくない」というところは書き過ぎという御指摘でした。それはなぜかという、その前の「平均的な」というところで、先ほどもありましたけれども、どれぐらい、どんな分布なのかということが明確ではないためかと思います。今日、小児については龍田先生のほうから分布を見せていただきましたが、先ほど浅見先生からエコチルという御発言もあったかと思うのですけれども、エコチルのデータは確かに今評価書に記載しているのですが、もう少し細かいデータをいただいて、分布を何らかお示しできるように、事務局としても検討してみたいと思います。

それと、もう時間もないので宿題事項を整理したいと思うのですけれども、用量反応評価のところ、小児のIQについては荻田先生の御意見もありましたので、何らかBMDを考えてみると。もう一方、成人のCKDについては、今回なかなかお示しするような時間がなかったのですが、机上配布資料4でEFSAのものをまとめております。一番右の列になりますけれども、CKDについてはNavas-Acienの2009年のデータを使って、EFSAはBMDもやっております。この論文は疫学担当の先生からも使えるデータとして選んでいただいた文献ですので、BMDをやってみた結果というのは、実はEFSA評価書のほうにありますので、成人のCKDについてはそういったEFSAの評価書のことも引用しながら用量反応評価の部分を記載することとしたいと思います。

以上です。

○松井座長 どうもありがとうございます。

では、Tatsutaらのデータを用いてBMD法により検討、試算をするという方向でお願いします。

そのほか、先生方からよろしいでしょうか。時間がもうなくなってきており、申し訳ありません。

分かりました。どうもありがとうございます。

それでは、事務局は本日の議論を踏まえて、評価書案を修正して先生方に送ってください。IQについてBMD法を試行してみてください。

先生方におかれましては、修正案を御確認いただき、事務局へコメントをお願いいたし

ます。

議題「(2) その他」について、事務局から何かありますか。

○猪熊課長補佐 次回の鉛ワーキンググループにつきましては、後日先生方に御相談させていただくようにいたします。

また個別にお願いすることもあるかと思いますが、御協力をいただけますと幸いです。

○松井座長 以上で第6回「鉛ワーキンググループ」を閉会いたします。

どうもありがとうございました。