

疫学の知見及び論点について

1. 発がん性

(1) カドミウム評価書 (第2版)

6. ヒトにおける有害性評価 6.2.6 発がん (P.35～)

(詳細は評価書参照)

8. 食品健康影響評価 8.1 有害性の確認 8.1.4 発がん性 (P.48～)

IARC (1993) の専門家委員会では、職業性の経気道曝露による肺がんリスクが高いとする複数の研究報告に基づいてグループ 1 (ヒトに対して発がん性がある) に分類されているが、従来のカドミウム汚染地域住民の疫学調査結果では、ヒトの経口曝露による発がん性の証拠が報告されていない。

一方、2009 年 3 月に公表された EFSA の評価では、職業曝露、高濃度汚染地域住民の曝露、一般集団の曝露による肺、子宮内膜、膀胱、乳房の発がんリスクの増加について触れられている。これらの報告は、カドミウム以外の交絡因子の関与が否定できず、明確な用量-反応関係が示されていないことから、定量的なリスク評価のために十分な知見とは言えないが、発がんに関する知見については、引き続き注意を払っていく必要がある。

(2) 今回得られた知見の概要

➤ コホート研究

◇ 関連がみられた知見

- ・食事中カドミウム濃度：乳がんリスク比【100】、
前立腺がんリスク比【099】

◇ 関連がみられなかった知見

- ・食事中カドミウム濃度：全がんハザード比【096】、
乳がんリスク比【101】、
浸潤性乳がんハザード比【104】、
前立腺がんハザード比【102】、
子宮内膜がんリスク比【101】、
卵巣がんリスク比【101】、
表層上皮性卵巣がんリスク比【098】

<非喫煙者のみの解析が行われているもの>

- ・食事中カドミウム濃度：表層上皮性卵巣がんリスク比【098】

➤ 症例対照研究

◇ 関連がみられた知見

- ・尿中カドミウム濃度：子宮内膜がんオッズ比【106】、
膵臓がんオッズ比【103】

◇ 関連がみられなかった知見

- ・食事中カドミウム濃度：乳がんオッズ比【097】、
- ・尿中カドミウム濃度：浸潤性乳がんハザード比【105】

<非喫煙者のみの解析が行われているもの>

- ・食事中カドミウム濃度：乳がんオッズ比【097】、
- ・尿中カドミウム濃度：浸潤性乳がんハザード比【105】

(3) 論点 (案)

- ・論文の結果をそのまま受け入れることについて、留意が必要な論文はどれか。また、その理由。
- ~~・信頼性が高く食品健康影響評価の記載に引用すべき論文はどれか。また、その理由。~~
- ・第2版及び(2)の知見から、有害性の確認として発がん性をどう判断するか。

【祖父江先生コメント】

1. 発がん性の論点として、

- ・職業性の経気道ばく露と経口ばく露のばく露レベルの比較
- ・IARCでgroup 1とされている肺がん、腎がん、前立腺がん以外の部位のがんの扱いを加えてはどうでしょうか。

2. 生命予後

(1) カドミウム評価書 (第2版)

※食品健康影響評価には生命予後についての記載なし

<参考> 6.ヒトにおける有害性評価 (P.36~)

- ・腎機能障害の程度と生命予後の短縮との間に有意な関係
- ・土壌汚染地域住民のカドミウム曝露により、全般的な生命予後が悪くなることが示唆
- ・NHANESにおいて、環境中からのカドミウム曝露は、男性でがん、心血管疾患及び全死亡要因による死亡のリスク増加と関連があると考えられたが、女性では関連しないと報告

(2) 今回得られた知見の概要 (注: いずれも死亡率を指標としている)

➤ コホート研究

◇ 関連がみられた知見

- ・尿中カドミウム濃度: 全死因ハザード比
【127、130、131 (男性)、161】、
全がんリスク比【128 (女性)、161】、
全がんハザード比【132】、
膵臓がんリスク比【128 (女性)】、
膵臓がんハザード比【131、135】、
肝臓がんハザード比【135】、
心疾患ハザード比【130】、
心臓脳血管疾患ハザード比 (男性)【129】、
肺がんハザード比 (男性)【131、132】、
非ホジキンリンパ腫ハザード比 (男性)【131】
- ・血中カドミウム濃度: 心疾患ハザード比【130、134】
心疾患相対リスク【133】

<非喫煙者のみの解析が行われているもの>

- ・尿中カドミウム濃度: 全がんハザード比 (肺がん以外) (女性)【131】、
膵臓がんハザード比【131、135】、
肝臓がんハザード比【131】、
喫煙関連がんハザード比【135】、
肺がんハザード比 (男性)【131、135】

◇ 関連がみられなかった知見

- ・尿中カドミウム濃度: 非発がん性疾患ハザード比 (四分位解析)
【129】

(3) 論点 (案)

- 論文の結果をそのまま受け入れることについて、留意が必要な論文はどれか。また、その理由。
- ~~• 信頼性が高く食品健康影響評価の記載に引用すべき論文はどれか。また、その理由。~~
- エンドポイントとして全死因の死亡率をどのように扱うか。
- 第2版においては、食品健康影響評価の「有害性の確認」の項では「生命予後」は取り上げていない。(2)の知見を踏まえて、有害性の確認においてどのような取り扱いをすればよいか。

3. 生殖

(1) カドミウム評価書 (第2版)

6. ヒトにおける有害性評価 6.2.8 神経・内分泌・生殖 (P.37～)
(詳細は評価書参照)

8. 食品健康影響評価 8.1 有害性の確認 (P.49)

実験動物を対象とした実験データでは、内分泌及び生殖器への影響が示唆されているが、ヒトを対象とした疫学的データでは、肯定的な報告はほとんどない。

(2) 今回得られた知見の概要

【荻田先生コメント】

Flannery ら (2022) の総説で選別された原著論文に、引用に値するものが複数含まれており、さらに知見の概要を追加すべきと思われます。

- コホート研究
 - ◇ 関連がみられた知見
 - ・尿中カドミウム濃度：5歳時のFSIQ、PIQ及びVIQ低下【153】
 - ・臍帯血中カドミウム濃度：身長、体重及び頭囲減少【151】

- 症例対照研究
 - ◇ 関連がみられた知見
 - ・臍帯血中カドミウム濃度：口腔顔面裂リスクオッズ比【157】

 - ◇ 関連がみられなかった知見
 - ・血中カドミウム濃度：口唇口蓋裂オッズ比（追加知見）

- 横断研究
 - ◇ 関連がみられた知見
 - ・尿中カドミウム濃度：出生時体重及び頭囲減少【152】、
 - ・血中カドミウム濃度：早産オッズ比【146】、
前置胎盤オッズ比【147】、
SGAオッズ比（女兒）【148】

 - ◇ 関連がみられなかった知見
 - ・血中カドミウム濃度：身長、体重及び頭囲減少【151】、
癒着胎盤オッズ比【147】、
出生児腹部先天性奇形オッズ比【150】

(3) 論点 (案)

- 妊娠期の調査において、鉄欠乏性貧血への影響が考慮されていない知見については、関連の有無に関わらず考慮しないと判断して良いか
 - ※ 関連があるとの報告があったもの：早産【146】、前置胎盤【147】
 - ※ 関連なしと報告があったもの：体重及び頭囲【151】
- 論文の結果をそのまま受け入れることについて、留意が必要な論文はどれか。また、その理由。
- ~~信頼性が高く食品健康影響評価の記載に引用すべき論文はどれか。また、その理由。~~
- 第2版においては、肯定的な報告はほとんどないとされている。(2)の知見から、生殖への影響をどう判断するか。

【苅田先生コメント】

- 鉄欠乏性貧血が考慮されていない研究について；動物実験では確証が得られているが、一般日本人女性では潜在的な鉄欠乏性貧血でカドミウムの吸収亢進が見られたとする疫学的証拠はないので、但し書きを付けた上で、関連の有無の情報を落とさなくても（考慮を含めても）よろしいのではと思います。
- 「信頼性が高く引用すべき論文」；前回2名のレビュアーのO印が一致した論文であると理解していました。
いずれにしても、Flanneryら(2022)の総説を読むと、各エンドポイントについて関連有り・無しの研究結果がまだまだ報告されているので、米国FDAグループの結論と同様、「Cdによる生殖（次世代）影響は複数の疫学研究で示唆されている」と判断されるかと思えます。

【事務局より】

論点として、「信頼性が高く食品健康影響評価の記載に引用すべき論文」をお伺いしていましたが、評価書本体に特筆して引用すべき論文についてご議論いただきたいと思います。

4. その他

(1) カドミウム評価書（第2版）

※記載なし

(2) 今回得られた知見の概要

➤ コホート研究

◇ 関連がみられた知見

- ・尿中カドミウム濃度：肝臓壊死性炎症オッズ比【161】、
男性 NAFLD 及び NASH オッズ比【161】

➤ 横断研究

◇ 関連がみられた知見

- ・血中カドミウム濃度：テストステロン濃度増加【162】

◇ 関連がみられなかった知見

- ・血中カドミウム濃度：IgE オッズ比【159】

(3) 論点

- ・論文の結果をそのまま受け入れることについて、留意が必要な論文はどれか。また、その理由。
- ~~・信頼性が高く食品健康影響評価の記載に引用すべき論文はどれか。また、その理由。~~
- ・第2版ではこれらのエンドポイントに関する知見は記載されておらず、今回得られた知見もそれぞれも1報ずつであり限られていることから、参考情報として留め置くことでよいか。

【**刈田先生コメント**】

その他については、参考情報として留め置くことでよろしいかと思えます。