

堀口専門参考人コメント

＜Cd の腎臓への影響についての文献の評価＞

Cd の腎臓への影響についての閾値や安全基準値などを検討するためには、まず Cd 曝露レベルの段階及び年齢層で腎尿細管機能への影響が異なることを理解する必要があります。

尿中 Cd 濃度と尿中 β_2 -ミクログロブリン濃度を例にとって考えると、尿中 Cd 濃度が低い範囲内（～5 $\mu\text{g/g cr.}$ あたりまで）では尿中 β_2 -ミクログロブリン濃度の「医学的・毒性学的に意味のある上昇」はほとんど見られませんが、尿中 Cd 濃度が 5～7 $\mu\text{g/g cr.}$ あたりから次第に尿中 β_2 -ミクログロブリン濃度が上昇してきます（特に高齢者）。しかし、そのレベルはせいぜい数千 $\mu\text{g/g cr.}$ に留まります。そして、尿中 Cd 濃度が 10 $\mu\text{g/g cr.}$ 前後を超えると、尿中 β_2 -ミクログロブリン濃度が 10,000 $\mu\text{g/g cr.}$ を超える程の非常な高値を示す人が散発的に現れます。この段階での尿中 β_2 -ミクログロブリン濃度の上昇は、比較的短期間に急峻に起きるようです。この段階が「Cd 腎症」です。

ところで、Cd 曝露が高いレベルから低減した場合、尿中 β_2 -ミクログロブリン濃度が数千 $\mu\text{g/g cr.}$ までの上昇の段階であれば次第に低下するか（可逆性の高 β_2 -ミクログロブリン尿症）あるいはそのまま上昇して Cd 腎症に進展するかのどちらかの方向に行きますが、10,000 $\mu\text{g/g cr.}$ を超える Cd 腎症になってしまうと不可逆性であり、「高値安定」の状態がその後も継続します。

従って、観察している集団にどのような段階のどのような状態の人が含まれているかによって「閾値」が異なってきます。高度の Cd 曝露を現在進行形の形で受けている集団では、可逆性の高 β_2 -ミクログロブリン尿症から種々の段階の Cd 腎症の人まで幅広い腎尿細管への影響を受けている人が混在しているため、尿中 Cd 濃度と尿中 β_2 -ミクログロブリン濃度は直線的な量・反応関係を示します。しかし、高度の Cd 曝露を受けた後に曝露が低減した集団では、尿中 β_2 -ミクログロブリン濃度が（非 Cd 曝露集団と変わらない程の）低い大多数と 10,000 $\mu\text{g/g cr.}$ を超える程の高値を示す少数の Cd 腎症の両極端が含まれるため、直線的な量・反応関係は見られなくなり、むしろ尿中 Cd 濃度 10 $\mu\text{g/g cr.}$ 以上で Cd 腎症が分布する「逆 L 字型」の関係になります。

上記の 2 種類の尿中 Cd 濃度と尿中 β_2 -ミクログロブリン濃度の関係に基づくと、当然ながら 2 種類の閾値が導き出されることとなります。すなわち、前者の直線的な量・反応関係に基づいて計算される NOAEL や BMDL などと、後者の「逆 L 字型」の関係に基づく視覚的な閾値です。具体的には、前者は尿中 Cd 濃度 5～7 $\mu\text{g/g cr.}$ あたりになることが多いようであり、後者は当然 10 $\mu\text{g/g cr.}$ となります。また、年齢の影響も考慮に入れる必要があります（上記の現象は若年者よりも高齢者で明瞭に現れます）。従って、種々の論文で種々の閾値が示されていますが、どのような対象集団に基づいているのかについて注意を払う必要があります。

さらに閾値を検討する上で注意が必要なのは、進行した Cd 腎症では腎臓組織の崩壊により尿中 Cd 濃度がむしろ低下してくることです。そうすると、前者では比較的 low 濃度の尿中 Cd 濃度でも高度の尿中 β_2 -ミクログロブリン濃度を示す人が含まれるために直線的な関係が崩れてしまい、後者では尿中 Cd 濃度 10 $\mu\text{g/g cr.}$ 以下でも Cd 腎症が分布するために逆 L 字型の関係がぼやけてきます。いずれも場合も閾値は見か

け上低くなる傾向にあります。

ところで、尿中 Cd 濃度が 2 $\mu\text{g/g cr.}$ 以下などの低い Cd 曝露レベルでも腎尿細管機能への影響が現れるという論文が最近多数出ていますが、閾値の設定などには使用する必要はないと考えます。両者には量・反応関係があるとのことですが、しかし Cd は生体内では低分子量蛋白質のメタロチオネインと結合した形で存在しているため、同じ低分子量蛋白質である β_2 -ミクログロブリンなどと同じような腎機能の生理的変動をしているだけのようです。そもそも、例えば尿中 β_2 -ミクログロブリン濃度の上昇が見られたと言っても非常に低いレベルであり、単に少々上昇したからと言って医学的・毒性学的に意味があるわけではありません。尿中 β_2 -ミクログロブリン濃度 10,000 $\mu\text{g/g cr.}$ 以上を示す Cd 腎症は、カルシウムやリンの尿細管での再吸収機能の低下により尿中への喪失が亢進し、それによる骨代謝異常が進行して骨障害を引き起こすという歴とした病的状態であるため、その閾値は医学的・毒性学的な意味があるのです。

また、低濃度の Cd 曝露により腎糸球体機能が影響を受ける (eGFR の低下など) という論文も出ていますが、イタイイタイ病のような重症の Cd 中毒でも糸球体には病理学的に異常は認められませんので、信じ難いです。これもやはり腎機能の生理的変動を見ているだけのようです。ちなみに、Cd 腎症やイタイイタイ病では腎尿細管機能低下に対する生理的・機能的な反応として GFR が若干低下する傾向が見られますが、これも病的なものとして捉える必要はないと思います。

以上より、Cd 曝露の腎尿細管機能への影響については、どのような Cd 曝露・腎尿細管障害の段階の人が含まれているかを考慮して、可逆性の高 β_2 -ミクログロブリン尿症と Cd 腎症の 2 つの場合を想定してそれぞれで閾値を検討することも必要かもしれません。少なくとも両者を区別して検討する必要があると思います。そして、年齢を考慮することも必要です。

<Cd の骨への影響についての文献の評価>

Cd の低濃度曝露により骨への影響が直接的に（腎尿細管障害を介さずに）現れるという疫学研究論文が最近多数発表されています。しかし、私見ではそのようなことはあり得ず、やはり Cd の骨への影響の発生機序は Cd 腎症に続発する二次的な骨軟化症の発症であり、従ってかなりの高濃度（腎尿細管障害を引き起こすほどの）曝露でないと Cd の骨への影響は現れないと考えます。

低濃度 Cd 曝露によって骨への影響が現れるという論文を克明に読みますと、いずれもデータの解析方法やその結果の解釈などに何らかの問題があるようです。実際には種々の Cd 曝露指標（血中 Cd 濃度、尿中 Cd 濃度など）と骨密度との間には直線的な関連はない（あっても極くわずか）にも拘らず、基本的で重要な情報を提示していなかったり、不適切な統計解析手法を用いたりして無理矢理低濃度の BMDL を算出しているなどという印象です。

よく見られる不適切と思われる統計手法は、以下のようなものがあります。

- ・相関係数が 0.1 前後などの極めて低値を示しているにも拘らず、有意性検定で $p < 0.05$ であるという理由で「相関がある」と判断している。相関係数の有意性検定は n が小さい時に「相関係数は大きい有意ではない」という判断をするために用いるのであって、 n が大きくなると p 値の意味が分からなくなってくる。相関係数による相関の有無の判断は、数値そのもので行うのが基本と考える。

※典型的な例：Engström et al., J Bone Miner Res, 2011

- ・集団を Cd 曝露レベルで 3 つ以上の群に分け、最も低い曝露レベル群を対照として、最も高い曝露レベル群の OR を計算すると、それぞれの平均値や中央値にはほとんど差がなくても、OR の値はかなり高くなる。これは、中間層を除いた両極の分布状況が乗除によって増幅されるためであろうか。このような多群に分けた Cd 曝露レベル群で計算された OR は、適切に実態を反映する指標とは思えない。

※典型的な例：Lv et al., J Bone Miner Res, 2017

そして、Cd 曝露による骨への直接的な影響は認めなかった、という疫学研究の論文も確かにありますので、それらもバランスよく引用するべきであると思います。

以上より、Cd の安全基準値設定のためのエンドポイントとしてはやはり腎臓への影響を考えるべきであり、骨への影響はエンドポイントにはなり得ないと考えます。