

食品安全委員会汚染物質等専門調査会 第6回議事録

1. 日時 令和4年8月3日(水) 14:00~16:55

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) カドミウム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)

姫野座長、岩澤専門委員、香川専門委員、荻田専門委員、渋谷専門委員、
祖父江専門委員、堤専門委員、中山専門委員、野原専門委員、松井専門委員、
吉成専門委員

(専門参考人)

有澤専門参考人、川村専門参考人、広瀬専門参考人、堀口専門参考人

(食品安全委員会委員)

川西委員、脇委員

(事務局)

鋤柄事務局長、中事務局次長、紀平評価第一課長、寺谷評価調整官、猪熊課長補佐、
松崎評価専門職、西村係員、森技術参与

5. 配布資料

資料1 カドミウム評価書(第2版)以降に得られた知見概要集(案)(実験動物
への影響(腎臓及び骨))

資料2-1 カドミウム評価書(第2版)以降に得られた知見概要集(案)(ヒトへの
影響(腎臓及び骨))

資料2-2 疫学の知見及び論点について(腎臓及び骨)

参考資料1 汚染物質評価書カドミウム(第2版)

参考資料2 調査審議の進め方について(案)(R3.12.2第3回会議資料3-2)

参考資料3 堀口専門参考人コメント

参考資料4 国際機関等におけるカドミウムによる腎臓及び骨への影響に関する評価

参考資料5 カドミウムの評価書引用文献リスト

- 参考資料 6 評価書引用文献の作成に関与した専門委員リスト
- 参考資料 7 カドミウム評価書のイメージ
- 参考資料 8 姫野専門委員ご提供資料（腎臓）
- 参考資料 9 姫野専門委員ご提供資料（骨）

6. 議事内容

○姫野座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第6回「汚染物質等専門調査会」を開催いたします。

本日もお忙しい中、お時間をいただきまして、誠にありがとうございます。

開催通知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参加いただく形で行います。対面での参加が可能な専門委員及び専門参考人には、対面にての御出席をいただいております。

なお、新型コロナウイルス感染症の蔓延防止のため、本会議は傍聴者を入れずに開催することとし、本会議の様子につきましては、Web会議システムの画面をビデオキャプチャーした映像を食品安全委員会のユーチューブチャンネルにおいて動画配信しております。議事録につきましては、後日、ホームページに掲載いたします。

本日は、専門委員、専門参考人の先生方15名に御出席いただいております。

吉永専門委員は御欠席、祖父江専門委員は15時からWebにての御参加をいただくことになっております。

食品安全委員会からは、脇委員、川西委員に御出席いただいております。どうぞよろしくお願いいたします。

本日の議事は、（1）カドミウムの食品健康影響評価について、（2）その他となっております。

議事に入る前に、まず、事務局からお知らせがあるようですので、お願いいたします。

○猪熊課長補佐 事務局におきまして人事異動がございましたので、御報告させていただきます。

6月28日付で評価第一課長の近藤が異動いたしまして、後任に紀平が着任しております。

また、7月1日付で評価調整官の高山が異動いたしました。後任の寺谷が着任しております。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、事務局から配付資料の確認、「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お願いします。

○猪熊課長補佐 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10点ございます。

まず、資料1といたしまして、カドミウム評価書（第2版）以降に得られた知見 概要集（案）（実験動物への影響（腎臓及び骨））です。

資料2-1といたしまして、同じく概要集、こちらはヒトの影響、腎臓及び骨。

資料2-2といたしまして、疫学の知見及び論点について。こちら資料2-1の論点を記載したものになります。

これらのほか、参考資料1といたしまして、第2版のカドミウム評価書。

参考資料2につきましては、調査審議の進め方について。これは昨年12月の調査会のごときに用いました会議資料3-2です。これらの2点につきましては先生方で保存をお願いしておりました。

参考資料3は、堀口専門参考人よりいただきましたコメント。

参考資料4につきましては、国際機関等におけるカドミウムによる腎臓及び骨への影響に関する評価をまとめたものです。

参考資料5は、カドミウムの評価書引用文献リストです。

参考資料6、評価書引用文献の作成に関与した専門委員リスト。

参考資料7、カドミウム評価書のイメージ。

参考資料8といたしまして、姫野専門委員より御提供いただきました腎臓についてのパワーポイントです。

参考資料9は、同じく姫野先生から御提供いただきましたものですが、こちらは骨についてのものです。

これらのほか机上配付資料が3点です。

不足の資料等がありましたら、お教えください。

では、次に、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）「カドミウム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、評価対象であるカドミウムについては、企業申請品目ではなく、本物質についての特定企業は存在いたしません。また、この議事につきまして、平成15年10月2日委員会決定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はいらっしゃいません。

なお、本専門調査会の専門委員・参考人が文献の作成に関与した文献を参考資料6にまとめておりますので、御報告いたします。

○姫野座長 既に御提出して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。よろしいでしょうか。

(首肯する委員あり)

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、議事に入りたいと思います。

まず、本日の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○猪熊課長補佐 それでは、資料の大きな束の一番後ろの机上配付資料3、その次の次、後ろから3枚目の机上配付資料1、そしてそのまた次の参考資料7、つまり後ろのほうにある資料を御覧ください。

本日の議題は、大きく分けて2つです。

まず、机上配付資料1を御覧ください。

1つ目はIに記載の部分で、腎臓及び骨に関する動物実験に関するものです。

2つ目はIIに記載の部分で、同じく腎臓及び骨に関する疫学の知見に関するものです。

次に、参考資料7を御覧ください。横長の絵になっております。

本日御審議いただく動物、疫学の両者とも、現在、右にあります参考文献として概要集を作成しております。今回、この概要書に含まれた参考文献のうち、特に評価の根拠文献となる文献を選定いただきたいと考えております。疫学の試験に関しては、エンドポイントとして大きな議論が必要である腎臓及び骨に関するものですので、資料2-2として議論のポイントをまとめさせていただきました。

議論のポイントに関しましては、事前に全ての専門委員、参考人宛てに御意見をお願いしておりました。いただきました御意見を机上配付資料3にまとめておりますので、後ほどの議論のときに御覧いただければと思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

この点について、御質問等はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、議事を進めたいと思います。

まず、資料1をお手元に準備くださるようお願いいたします。事務局より、簡単に御説明をお願いいたします。

○松崎評価専門職 それでは、資料1「カドミウム評価書(第2版)以降に得られた知見 概要集(案)(実験動物等における有害性評価(腎臓及び骨))」について、簡単に御説明いたします。

ボックス内に事務局よりとして記載いたしました。こちらは専門委員及び専門参考人

より選定をいただいた腎臓1報、骨10報について内容をまとめております。

また、Brzóskaの骨に関する文献は一連の研究であったため、姫野座長に雌雄及びばく露期間ごとにまとめて記載していただきました。

主に骨への影響について御説明いたします。

4ページを御覧ください。4行目から「(2)骨への影響」としております。①としてBrzóskaによる一連の研究をまとめております。表2を御覧いただきますと、12か月試験を行った雌の2報、雄の2報の4報をaとして5ページにまとめております。24か月試験を行った雌4報についてはbとしてまとめてございます。それぞれの項目ごとに、まとめを姫野座長に記載していただきました。

まとめを簡単に御説明いたします。7ページの33行目、雌の12か月の試験のまとめとして、骨粗鬆症と判定されるレベルの骨密度の低下を起し、8ページに行きまして2行目、カドミウムばく露によって、6～9か月の骨形成時期に骨形成が抑制され、9～12か月の骨格の成熟期に骨吸収が高まったとしております。

次に9ページを御覧ください。雄の試験のまとめでございしますが、雌と同様、骨密度の低下と力学的な脆弱性を示したカドミウムによる骨障害には明らかな雌雄差があったとしております。

33行目から、これらの試験のばく露についてのまとめを記載しておりますが、34行目、血中、尿中、大腿骨中カドミウム濃度は、雌雄ともに、カドミウムの用量依存的に増加した。

また、36行目ですが、1、5 mg/L群では、尿中カドミウム濃度に雌雄差はほとんど認められず、雌雄ともに3か月以降はほとんど増加しなかったとしております。

参考としまして4行目から、ATSDR(2012)はこれらの試験に基づきIntermediate-DurationのOral MRLを算出しております。

PODの選定としましては18行目で、骨形成期でのカドミウムばく露が骨密度に影響を及ぼしていることに基づいて、MRLを算出しております。

続きまして、18ページを御覧ください。12行目からは、24か月の雌の試験のまとめを記載しております。18～24か月において、対照群でも加齢による骨密度の低下が認められたが、カドミウムばく露によって対照群より約10%程度骨密度が低下した。そのレベルの骨密度の低下であっても骨折が認められ、骨力学試験での脆弱性が増していた、特に2年目における骨形成の低下と骨吸収の増大が関与しているとしております。

簡単ではございますが、説明は以上でございます。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、議論を開始したいと思います。実験動物の腎臓と骨の担当は私と渋谷先生です。第2版のときには基本的にヒトのデータに基づいて評価をしていて、動物実験のデータに関する記載はところどころにあったのですが、特に動物という項目立てはなかった

のですけれども、今回、動物という項目立ても明確にして、いろいろな文献をチェックしたわけです。

4 ページから腎臓の文献が 1 個だけあるのですが、この文献も Brzóska たちの一連の骨の研究を評価する際、そのときの腎障害はどうだろうかというのに役立つかなと思ってピックアップさせていただいた論文なので、先に骨のほうをお話しして、最後に腎臓について重要論文として採用するかどうかの御判断を皆さんと相談させていただきたいと思います。

骨についてなのですが、先ほど出てきましたように、アメリカの ATSDR が Brzóska たちの一連の研究を重要論文と捉えて、中間的なばく露期間における骨への影響に関する実験動物レベルでの証拠として採用しています。第 2 版では動物のデータがほとんど出ていなかったのですが、古い論文が多いのですが、見てみますと 2003 年、2004 年、2005 年の間に、ここに 8 報挙げさせていただきましたが、実際には十数報を 2 年間ぐらいの間に一挙に出しております。Brzóska はポーランドの研究者なのですが、彼女が率いるチームが一大プロジェクトとして 1 年間あるいは 2 年間、低濃度のカドミウムを継続的に摂取させた場合の骨への影響を調べています。

4 ページにありますように、1 番～4 番の論文は、1 番、2 番が雌、3 番、4 番が雄で、全て 12 か月ばく露で、濃度も実験方法もほとんど統一されていて、用量は 1、5、50 ppm です。測定項目を見ていただきますといろいろな項目があるのですが、骨密度を測定するとともに、2 番と 4 番では骨力学試験も実施しています。5、6、7、8 番の論文は雌だけで、濃度が 1 ppm 群だけになっているのですが、24 か月間、2 年間長期ばく露をして、途中も調べていますが、2 年後にどういうことが起こるかを調べた一連の仕事です。方法論もほとんど同じなので、まとめて記載させていただきました。

5 ページを見ていただくと「カドミウム投与」という欄があって、文献の選定のときに実は渋谷先生のほうから、1、5、50 ppm というのは 5 と 50 の間がかけ離れているのではないかという御指摘がありました。彼らの論文では一応位置づけがあって、1 ppm の群は一般住民レベル、5 ppm は軽度のカドミウムばく露あるいは喫煙者のレベル、50 ppm は明確な汚染があるレベルに対応するという発想で設定をしているとのことでした。

それから、骨量はヒトでもよく使われている DXA 法で測定し、WHO が骨粗鬆症の評価に使っている Z スコアあるいは T スコアを用いて評価しています。

骨力学試験は 6 ページに図を示していますが、骨をぎゅっと上から圧縮して、どこでぽきっと折れるかを、いろいろな指標を用いて調べているという実験です。

先ほど事務局からまとめて紹介していただいたのですが、7 ページのまとめをもう一度見ていただきますと、まず、雌の実験では、最低濃度の 1 ppm でも少し変化があるのですが、明らかに変化が見られたのは 5 ppm 群からです。Z スコアで骨粗鬆症のスコア、マイナス 2.5 以下になるラットが増えているというデータを出しています。

今のは骨密度なのですが、骨力学試験でもパラレルに骨の脆弱性が認められています。ほかの指標も測ってまして、12 か月間のうち 6～9 か月までは骨形成の盛んな時期で、9

～12か月は成熟期であるとしていて、形成の時期に骨形成が抑制されて、成熟期には今度は骨吸収が高まったことが骨密度低下の原因であろうという考察をしております。

それとほぼ同様の実験を雄でも彼らはやっています、その場合は9ページの下のもつめにありますように、1 ppm、5 ppm群ではほとんど影響が認められませんでした。なので、影響の出方に明らかに性差がありました。

ただ、こういうデータが出たときに、我々実験動物をやっている人間は、それは単に筑関濃度が違うから影響が違うのではないかと考えるわけです。濃度については15ページを見ていただきたいのですが、これは2つの論文のデータを左右に並べているのですが、左が雌、右が雄のデータです。論文が違うので少し記載方法が違いますが、縦軸が大体同じぐらいになっているので、比べられるかと思えます。ぱっと見て一番高い50ppm群で比べると、雌雄であまり差がありません。特に12か月たった時点では、ほとんど差がないということがあります。

ただ、濃度依存性は明確にあって1、5、50ppmと、雄でも雌でも濃度依存的な違いは出ています。

時間依存性を見ますと、雌は非常に細かく見ているのですが、6か月以降、特に50ppm群は、血中カドミウムも尿中カドミウムも、ばく露を続けてもそれ以上増えない、平衡状態になってしまっていることがよく分かります。なので、あとでヒトのデータをどう考えるかというところで問題になるかと思うのですが、ヒトの場合は長期間の蓄積的なばく露量を尿中カドミウム濃度が反映するのだとこれまで考えられていますけれども、実験動物では必ずしもそうではないということです。尿中、血中濃度を実験動物でばく露レベルの指標とすることには少し問題があるかなと思います。

大腿骨の骨密度や脆弱性で性差が出てきたのは、大腿骨に蓄積するカドミウム濃度が違うからではないかと思って、そのページの表5を見ますと、雄は12か月しか測っていないので、12か月で比べていただきますと、多少違いはありますけれども、大まかに言ってそんなに差がないという状況です。つまり、カドミウムの蓄積量は雌雄の間であまり差がないのですが、骨密度への影響で性差が出た、つまり感受性の差があるようだということが分かったわけです。

これについて、ATSDRがコメントしている内容は最後に述べます。その後にBrzóskaらは一番低濃度の1 ppm群で24か月、2年間長期ばく露するという実験をやっています。したがって、ここでも濃度依存性は分からないのですが、時間的な経過がよく分かって、19ページの図7で、6か月、12か月、18か月、24か月という時点での左側が腰椎、右側が大腿骨の骨密度を示しています。上のほうのラインはコントロール群で、その下が1 ppm群です。つまり、対照群でも6か月目まで骨密度が上がった後に、12か月ぐらいにピークになって、その後、年老いていくとともに減っていくというパターンがある。彼らはこれを骨形成期と成熟期と骨量の低下する時期と捉えていて、カドミウム1 ppmで何が変わったかということ、ピークの12か月が少し下がって、その後の成熟期に、特に腰椎では1 ppmでも骨密度が下が

っている。大体10%ぐらいの低下です。

そのときに、骨粗鬆症の定義に従って骨密度を評価するとどうなるかが表6、表7です。表6の対照群を見ていただきますと、24か月の時点だと対照群でも腰椎でマイナス2.5以下、いわゆる骨粗鬆症に判定されるのが30%、10匹中3匹がそうになっている。そういう状況で実験をしていることを御理解ください。それがカドミウムばく露が1 ppmでもあるともっと悪くなるというデータになります。

ここまで見ると、カドミウムは骨にすごく影響があるというのが見えてくるのですが、次の20ページを見ていただくと少し混乱します。途中経過が分からないのですが、24か月の時点で骨形成マーカーと骨吸収マーカーを測っています。骨形成マーカーであるアルカリフォスファターゼが下がり、骨吸収マーカーであるCTXが逆に上がっています。著者らは、骨形成が抑制され、骨吸収が促進されているのだらうと述べています。

今日話題になるかと思うのですが、カドミウムがダイレクトに骨に作用しているのか、腎機能障害を経由して骨に作用を及ぼしているのかが大きな問題になるわけですが、彼らが腎臓中のカドミウム濃度を測定したら、2年間かかって2 ppmちょっとなのです。1 ppmのカドミウムを2年間飲んでも2 ppmぐらいしか腎臓にたまっていなかったのです。ところが、表9を見ていただきますと、リンの再吸収障害の指標であるTRPが、対照群の95%から31%まで下がっている。すごいリン排泄亢進が起こっていて、さらにGFRが0.6 mL/minから0.16 mL/minまで低下しています。つまりひどい腎障害が起こっています。これまでのカドミウムの動物実験で、腎臓中のカドミウム濃度が200ppmぐらいになったら腎障害が起こるという常識とは相入れないデータが出ています。

また、尿中のカドミウム濃度も経時的にはあまり変化がない。一旦上がると平衡状態になっていくようなデータで、なかなか難しいデータが出ています。

この全ての論文を、ATSDRがきちんと吟味しています。私がBrzóškaの論文は古いけれどもきちんと再評価すべきではないかということを書いて集めていただいた理由は、ATSDRがBrzóškaの論文を非常に重要論文と位置づけて、BMDLまで出しているということなのです。彼らはどうしたかということ、2年間のばく露実験は結局データとして使わないで、雌雄のうち鋭敏に影響が出た雌の1年間ばく露実験のデータだけを使っています。1、5、50ppmのばく群についてBrzóškaらはきちんと摂水量を測って、カドミウムの摂取量をはっきりさせているので、それに基づいて1日当たり体重当たりの摂取量は、この3群は0.2、0.5、4 mg/kg 体重/日に相当するとATSDRがみなしています。大体それに近い値なのです。

2年目とか1年目ではなく、ATSDRはちょうど骨形成が終わるぐらいの成熟期に入る9か月目、しかも鋭敏に結果が出た腰椎の骨密度をPODにするのがいいだろうということで、11ページにあるような横軸にドーズ、縦軸に骨密度の尺度をレスポンスとしてグラフを描いて、BMD、BMBLを求め、その結果をヒトに外挿するために100で割って、0.5 μ g Cd/kg 体重/日という値を出しています。

ATSDRはこのときの評価書で骨のデータに基づいては結論を出してはなくて、やはり腎臓

のデータを用いて、骨のデータはヒトのデータも含めてまだ不十分であるという見解でした。動物実験のデータで、もしカドミウム以外の一般的な有害化学物質でこういうデータが出たら、真っ当にきちんと評価しているのではないかと思われるでしょう。毒性学的に普通に考えて、この一連の実験のおいしいところ取りというか、使えそうなところをピックアップして評価をしたのだなというデータになっています。

ただ、横軸が尿中カドミウム濃度ではありません。先ほどから言っていますように、ラットで長期間やっても尿中カドミウム濃度がほとんど経時的な変化を示さないので、彼らはばく露量のレベルは摂取量から求めています。

動物だということに言っているのですけれども、ヒトではそう簡単にいかないという話が今日の後半でたくさん出てくると思います。

2年間ばく露すると、少し骨折も増えているとか、骨密度も下がっているというデータなのですが、そのときに腎機能障害とかカドミウムの腎臓への蓄積量は今までの動物実験の常識からかけ離れたデータが出ていますので、ラットをおりに閉じ込めて24か月間入れたままにしておくという条件下で出てきた特殊なデータなのではないかという印象を持っています。ATSDRが9か月目までの雌のいろいろな濃度のデータを採用したというのは、ある意味非常に毒性学的には賢いやり方なのかなという印象を持っています。

ただ、このようなデータが出ているということは、第3版の中で一応紹介する必要があるのでないかと思って、この8報をまとめて重要論文とするか、あるいは雌の2年間ばく露実験はやめて、前半の4報だけを重要論文とするか、その辺は皆さん、あるいは渋谷先生の御意見を伺いたいなと思います。

説明が長くなってしまってすみません。ただ、非常に重要な論文かと思ひまして紹介させていただきました。

座長に戻りますが、いかがでしょうか。まず、渋谷先生、いかがでしょうか。

○渋谷専門委員 渋谷です。

姫野先生から詳細な説明をいただきまして、理解できました。

この実験動物のデータがなぜ第2版には含まれなかったのでしょうか。何か理由があったのでしょうか。

○姫野座長 そのとき私はいなかったもので、事務局から何か。

もともとあのときにはヒトのデータだけに基づいて議論していたように思えるのですが、動物という項目立てがなかったのです。ただ、動物ではこうだという記述はあちこちに出てくるのです。私も、ATSDRがこれほどきちんと紹介しているのに、なぜこれが全然引用されていないのだろうと思って、今回出させていただいたというのが経緯です。

○渋谷専門委員 分かりました。

TRPの比率が下がって、腎臓の機能的な障害なのでしょうか。器質的な障害は、1 ppmでは出ないですね。

○姫野座長 私も自分の実験として、カドミウムでリンの排泄亢進が起こるかどうか、イタイタイ病のようなモデルを試しています。今までほとんどの人がカドミウムをいろいろな濃度で動物に与えても、リンのレベルはあまり変化しないのです。パーセントTRPがこんなに下がるというのは私にとっては非常に衝撃的なデータで、普通、腎機能異常になると、最終的には高リン血症になるのですが、イタイタイ病の場合には逆で、低リン血症になる。それはファンコニー症候群として、尿中にリンがただ漏れになっていく。リンの腎臓からの排泄が体内のリンの量を決めるのに非常に重要な場所であるというのがイタイタイ病の研究の考え方であったと私は理解しているのですが、そういう意味では、これはこんな顕著な変化が起こるんだというぐらいの変化がリン排泄に関して起こっていて、ただその時の腎臓中のカドミウム濃度が2 ppmぐらいという不思議なデータです。24か月実験のデータを使わなかったATSDRは賢いのではないかと私は思っています。

○渋谷専門委員 非常に印象的なデータで、普通でしたら腎性二次性の上皮小体機能亢進症で骨障害が加速するみたいな話なのです。そういうものとは全く違うのですね。

○姫野座長 彼らのディスカッションを見ますと、可能性としてカドミウムが骨にダイレクトに作用した部分と、それから、ビタミンDの代謝とかPTHとか、腎臓機能がおかしくなってカルシウム・リン代謝を調節するホルモンがどう変わるかというのを調べていて、みんな変わっているのです。ですから、腎臓機能障害によって骨へのカドミウムのダイレクトな影響がさらに強まっている、要するに半々であるというような考察をしていて、ダイレクトなカドミウムの影響だけで起こったのだという言い方はしていないのです。

○渋谷専門委員 PTHが上がるというのは、かなり腎臓の障害が強くと出ないと、普通は出てこないです。

○姫野座長 はい、上がっています。

○渋谷専門委員 転移性の石灰沈着が起こってきて、全身の臓器、特に腎臓とかの尿細管基底膜とかボーマン嚢にカルシウム沈着が起こったりするのですが、そういう変化はBrzóškaさんの論文では、腎臓はあまり見ていないのですね。

○姫野座長 カドミウムの蓄積部位が尿細管ですので、糸球体はもともといろいろな人たちが実験動物にカドミウムを与えてもほとんど影響がなく、いわゆる尿細管機能障害がメ

インであるということは言われています。なので、いわゆるカルシウム沈着が糸球体で起こってとか、そういうことではないと思います。

○渋谷専門委員 主に尿細管に沈着するのですけれども、糸球体にも沈着するのです。

○姫野座長 そういうデータは出てきていないです。

○渋谷専門委員 通常、我々が遭遇するような強いタイプの腎性二次性の上皮小体機能亢進症というわけではなさそうということですね。

○姫野座長 ただ、パーセントTRPとかGFRがここまで下がっているというのは、糸球体障害というよりも尿細管機能障害が必ず強くなって、その後、GFRも上がってしまうという状況にまで行っているのかなという印象です。

○渋谷専門委員 病理像があると一発で理解できるのです。

○姫野座長 それで腎臓の病理を見た論文が、もう一つの、私が最初に飛ばした同じグループが腎臓を見た論文なのですが、残念ながら短い期間の影響しか書いていないです。それで採用できないなというのを後で話そうと思ったのです。

私としては、少なくとも雌の12か月実験は非常に重要な論文であると。

○渋谷専門委員 私もそう思います。

○姫野座長 雄との差がはっきり出ている雄の12か月も入れていいのかなと。ただ、24か月間1 ppmを飲ませ続けたら骨の障害が出たけれども、クラシックなメカニズムの説明では説明がつかないという24か月実験の論文を重要論文とするのはちょっとどうなのかなという気がします。

○渋谷専門委員 逆に外す理由というのは。

○姫野座長 実はメカニズムがよく分からないというのと、いろいろな疫学の人たちがBrzóškaの論文を引用して、カドミウムは骨にダイレクトに影響するのだという言い方をしているのですが、Brzóškaの論文そのものを見ると必ずしもそう言っていないので、そういう意味では8報全部を引用したほうがいいのかなという気持ちも持っています。

○渋谷専門委員 8報を引用して、否定できるところは否定するという感じ。

○姫野座長　きれいにいっているところもあるけれども、理解できないところもあるということを、そのまま冷静に紹介する必要があるかなど。

○渋谷専門委員　私もそれには賛成いたします。

○姫野座長　ほかの先生方、何かございますか。

○松井専門委員　松井です。何点かお伺いしたいと思います。

今の論文の話で、腎臓のどこが障害を受けるかということで、先生は尿細管だとおっしゃったと理解していますが、2ページの19行目にどっちもと書いてあると思うのです。再吸収部位（近位尿細管曲部及び直部）及びろ過部位（糸球体）と書いてあるのです。

○姫野座長　その後、括弧して主要な標的部位は尿細管と書いてある。

○松井専門委員　実はヒトとの関係で、eGFRをエンドポイントに取るとなると糸球体の問題になってくるので、そこがどうなのかなと疑問に思ってお聞きました。

第2点ですけれども、代謝マーカーのことなのですが、20ページの表8、骨代謝マーカーを測っています。ここで気になるのが、CTXは骨吸収の指標ですね。

○姫野座長　そうです。

○松井専門委員　これが上がっています。そしてALPが下がっている。骨形成が下がって、骨吸収が上がっているというのは、普通、あまり見ないのです。どっちも下がる、どっちも上がるというようにカップリングしていると思うのですが、これで著者たちは骨形成だと言っているわけですね。

○姫野座長　雌の12か月の実験では、13ページに経時的な変化が表になっていて、有意に下がったものだけ矢印で書いているので直感的に分かりにくいかもしれませんが、13ページのCTXの数値を見ていただきますと、3か月、6か月はCTXが下がっているのです。先生がおっしゃるように、ALPもCTXも下がるという状況が起こっています。ところが、9か月、12か月になるとCTXが対照群よりも高くなるのです。

彼らは骨形成期と成熟期とに分けて、カドミウムの影響が出ているのではないかと述べています。骨形成期には骨形成が抑制される。ですからアルカリフォスファターゼが骨でも血中でも下がる。それに対して、成熟期には骨吸収、つまりリモデリングというか、代謝回転が上がってしまって、吸収がどんどん優勢になってしまって、それで骨に影響が出

ているというのが彼らの解釈です。そのバランスの問題だと彼らは解釈しています。

○松井専門委員 もう一点、雌雄の差なのですが、15ページの図6、尿中カドミウムを見ますと、確かに先生がおっしゃるように、雌の場合はもう6か月齢で飽和というか変わらなくなっている。

少し気になるのは雄のほうで、12か月で跳ねているのです。

○姫野座長 私も気になったのですが、50ppm群は雄でも雌でも影響が出ていて、5ppm群と1ppm群に性差があるのですが、この図で5ppmと1ppmはほとんど性差がないので、カドミウムの蓄積濃度で説明はできないのかなと思っています。

○松井専門委員 ありがとうございます。

○姫野座長 今日は本来、どの論文が重要かを決めるのがメインのゴールなので、かなり細かい話に入ってしまった。

○松井専門委員 あと1点、カドミウムとPTH、活性型ビタミンD3の濃度を測定した論文は結構あると思うのですが、下がらないというものが多くなるような気がするのですが、違いますか。カドミウムの影響を受けない。

○姫野座長 ヒトでは出ていると思いますが、実験動物でそもそもイタイイタイ病をちゃんと再現するというのは非常に困難です。1年、2年カドミウムを与えてもなかなかイタイイタイ病のような症状が出ないというのがカドミウムの実験の悩みなので、出ていないから影響がないとは言えないと思っています。メタロチオネインという防御因子が2年間ぐらいの寿命の間は十分に働いているのかなという印象を持っています。

○松井専門委員 この論文ではPTH、活性型ビタミンD3は測っていない。

○姫野座長 測っています。ビタミンD関連のマーカースが下がり、PTHが上がりというイタイイタイ病の患者さんと似たような影響がラットで出ているにもかかわらず、どうして腎臓にカドミウムがあまり蓄積していないのだろうと不思議なのです。

11ページの骨密度がカドミウムのばく露量依存的にきれいに下がっていくという動物実験で得られたようなデータ、こういう絵がヒトでもどこかにないのかなと思って、後で追加資料を出させていただきました。ヒトではめちゃくちゃでした。

渋谷先生、8つとも重要論文とみなすということによろしいでしょうか。

○渋谷専門委員 8つとも入れて、総合的に考察したほうがいいのかと思います。

○姫野座長 ありがとうございます。

その他が2つございまして、Brzóškaたちの大プロジェクトから比べるとどうしても見劣りしてしまうのですが、21ページにある最初の論文は、12週間ラットに0、2、10、50ppmと与えて、下にありますように50ppm群では腰椎の骨密度が低下しましたというデータなのですが、それだけなので、Brzóškaたちのデータがあればもう要らないかなと思っています。

次の22ページ目に、今度は28日間だけいろいろな濃度のカドミウムを与えたときに、骨の亜鉛が減るとというのがマーカーになると。骨粗鬆症のヒトの骨でも亜鉛が減っているようですよという論文なのですが、この2つは、Brzóškaたちの論文があれば採用しなくていいかなと思うのですが、渋谷先生の御意見で決めようかと思います。一応入れておいたほうがいいですか。評価書にどう使うかとなると、ちょっと難しいかなという気はします。

○渋谷専門委員 食品安全委員会のポリシーだと、評価に値する論文はできるだけ入れるみたいな感じであったようなイメージなのですが、そういうわけではないのですか。

○姫野座長 評価書の本文ではなく、概要編のところには今、出ている論文の内容を全部書きます。ここからPODをどう決めましょうかという議論をするときに、評価書の本文中で、これは重要なデータなので、これに基づいて考えるというようなときに使う論文はどれかという二次スクリーニングのような段階に今いると思います。

○渋谷専門委員 そういう観点からすると、特に必要ないということですね。

○姫野座長 それでは、骨についてはBrzóškaの8報だけを使うということに決めたいと思います。

次に腎臓についての論文なのですが、1ページ目の17行目を見ていただくと、1がなく5と50ppmで、しかもばく露期間が24週間、つまり6か月間という途中までしかやっていたのです。この論文を最初にピックアップしたときにはばく露レベルが出ているから使えるかなと思ったのですが、このデータは先ほど私が紹介した12か月間、24か月間実験の論文に出てくる尿中、血中レベルと重なってしまって、あまり使える感じではないということで、これは重要論文としてはみなさないでいいと思います。概要編には内容を示しますけれども、そういう扱いでいいかなと思っているのですが、渋谷先生、どうでしょうか。

○渋谷専門委員 病理の観点からすると、どうも病理所見が、専門家がつけたような所見の感じがあまりイメージつかなくて。

○姫野座長 先生は最初からそういうコメントでしたね。

○渋谷専門委員 直すとなると、かなり手を入れないといけない。

○姫野座長 Brzóskaたちが骨の実験をやったときに、きちんと腎臓の変化について評価を丁寧に行ってくれていたらもっとよかったのですが、残念ながらないという状況です。

すみません、ちょっと長くなってしまいましたが、実験動物に関してはこのような結論にしたいと思いますが、ほかの先生方、追加の質問、コメント等がありますか。

○香川専門委員 質問させていただきたいのですが、動物実験はあまり詳しくないので間違っていたら申し訳ありません。

コントロール群でも動物で血中とか尿中のカドミウムが検出されているように見られるのですが、これはこういうものなののでしょうか。飲水で投与したものの影響を見ている場合に、ベースのレベルが例えば姫野先生が御紹介になったように、コントロールレベルでもカドミウムが検出されているのは普通のことだと思っていいですか。

○姫野座長 カドミウムもヒ素も入っています。動物の餌は、完全合成飼料でない限りは魚かすとかトウモロコシかすとかが入りますので、そこからカドミウムもヒ素も入ってきます。

○香川専門委員 コントロールされた実験だと思ってよいということですね。

○姫野座長 こんなものだろうと思います。

ほかにコメント、質問等がございますでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、疫学のほうに移っていきたいと思います。資料2-1と2-2をお手元に御準備ください。最初に、事務局のほうから簡単に説明をお願いいたします。

○猪熊課長補佐 まず、資料2-1につきまして御説明いたします。

こちらは先ほど御説明いたしましたとおり、評価に当たっての参照文献です。今までに特段修正コメントはなく、変更なしです。本日、この次の資料2-2で挙げられております議論のポイントなども参照しながら、この中から評価の根拠文献を選んでいただきたいと思います。

資料2-2のほうに移って御説明を続けたいと思います。お手元に資料2-2を御用意ください。

まず、3行目から始まります「1. 論点（案）」についてです。評価の根拠文献として引用すべき重要な知見として追記すべきものはないかというものから始まっていますが、1点のみ最初にいただいておりますのでこちらで御報告いたしますと、骨の知見としてWallin（2016）を追加してはどうかという意見をいただいております。

次に移りまして、腎臓、骨への影響の議論ポイントを御説明させていただきたいと思っております。

まず、腎臓、骨、各知見で算出されているBMDと分かれていますけれども、最初は腎臓について御説明させていただきたいと思っております。

2ページ目に移りまして、議論のポイント「（1）腎臓について」を御覧ください。

この議論のポイントなのですが、調査会に先立ち、腎臓及び骨を御担当いただきました有澤専門参考人、堀口専門参考人、また姫野座長に事前に議論となるポイントを提示していただいたものです。

それでは、腎臓についてポイントをかいつまんで御紹介させていただきます。

まず、1つ目については、カドミウムばく露と腎尿細管機能への影響の間における量－反応関係についてのものです。

2つ目のポツ、14行目から始まりますが、こちらはカドミウムばく露レベルの指標として、尿中カドミウム濃度がいいのか、または血中カドミウム濃度がいいのかといったことについて。

23行目については、腎障害の指標として β 2-MGを用いたBMDについて触れております。

31行目、指標としてNAGがいいのかといったもの。

33行目のポツは、指標の比較についてのポイントです。

3ページに移っていただきまして1つ目、総摂取量を計算するときの考慮すべきポイント。

4行目ですけれども、ばく露量、body burdenの指標としては、食事摂取量または尿中濃度、血中濃度のどれがいいかということのポイントが挙げられておりました。

2.（2）からは骨についてになりますので、ここは後ほど御説明させていただきます。

少し飛んで6ページ目の「3. 腎臓への影響」に移りたいと思っております。

3で挙げているのが、（1）で第2版、既に出ている評価書についてのもので、（2）で挙げているのが、今回先生方に選んでいただいた知見の概要、つまり資料2－1に載っているものです。そして（3）で資料2－1に載っているものの中から特に評価のときに根拠文献とすべき知見について記載しております。

それでは、6ページ目に戻りまして、カドミウム評価書（第2版）ではどのようなことが書いてあったのか、かいつまんで御説明させていただきます。

18行目、腎機能障害は、近位尿細管の再吸収機能の低下による低分子量たんぱく尿が主要所見であるということ。

また、次のページに移りまして、下線部分を説明させていただきますが、カドミウムの

ばく露量とばく露期間に応じて幅広い病像スペクトルを有することが判明している。したがって、カドミウムによる過剰ばく露の所見として、腎機能への影響は明らかであろうという記載がなされていました。

(2) が今回得られた知見の概要です。分位解析から影響が報告されている知見では、全て影響が出ているものばかりでした。値が出ているものについて、累積カドミウム摂取量、尿中カドミウム濃度、また血中カドミウム濃度別に、影響とともに記載しております。

22行目からは、回帰分析から影響が報告されている知見について記載させていただきました。こちらについては関連が見られた所見と関連が見られなかったものについて、それぞれ記載しております。

8 ページ目に移っていただきまして、第2版のカドミウム評価書について、TWI根拠知見に関連する知見はここに記載させていただきました。

17行目を御覧ください。まず、Nogawaら(1989)に関する知見ですけれども、BMDLの値を再計算したものになります。

Horiguchiら(2004)に関連する知見ですけれども、2つ目のポツでは70歳以上を追加した研究、3つ目のポツでは研究のばく露評価を再度行った結果が載っているものです。

このように(2)で様々な知見をまとめさせていただきましたけれども、この中で特に重要と考えられた知見につきましては、(3)に文献番号とページ数が挙げられております。

堀口専門参考人と有澤専門参考人より以上のようなインプットをいただきましたので、よろしければ両専門参考人より、重要と考えられた知見についてコメントがあればいただきたいと考えております。

腎臓については以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

このカドミウムの再評価で一番大事になる腎臓と骨の疫学データなので、今日ゼロから皆さんで議論を始めてもなかなか難しいのではないかとということで、事前に少し情報交換をして、堀口先生、有澤先生から、取りあえず思いつくことをいろいろと述べていただいたのが資料2-2の議論のポイントと考えてください。ですから、これは特に事務局及び座長が今後このように進めようと思っているという意見ではないということでもあります。

それに対して、今回いろいろな先生から異論、反論が出てきたら、議論が進めやすくなるだろうなという狙いでやっとな御理解ください。実際に松井先生や、今日は出席できなかったのですが吉永先生、広瀬先生から非常に有用なコメントをいただきましたので、それら全体に基づいて議論をするとやりやすいかと考えております。

まず、腎臓について、腎臓、骨の担当の先生及び私も少し関わっていますが、8ページの(3)で特に重要と考えられた知見をピックアップしました。先ほどの私の説明は悪い例で、あんなに細かく説明していたら時間が足りないと思うので、自分があまり簡潔では

なかったのに簡潔に説明してくださいと言うのは心苦しいのですが、堀口先生、有澤先生、腎臓の中で特に重要と考えた論文について、こういうわけで選びましたというのを簡潔に御説明いただけますでしょうか。

対面で来られている堀口先生から先をお願いします。

○堀口専門参考人 分かりました。よろしくお願いします。

私のほうでこの論文を選定した根拠といいますか、どういう基準で選んだかということですが、先ほど少しお話がありましたけれども、前回の評価書で根拠として使った、あるいは私の論文なので使っていたものを補強するような形で、その後、追加の研究をしたということです。それで選んだというものがございます。

それから、前から何度か申し上げているのですが、生理的変動がカドミウムの低濃度ばく露で、いろいろな低分子量たんぱくがそれに応じて高くなるのではないかという論文がたくさん出ている一方で、それは単なる生理的な変動にすぎないという論文も幾つか出ているわけです。ですから、やはりバランスを取って両方を検討するべきではないかという視点でも選びました。

ベンチマークドーズでいろいろな数字が出されている論文もたくさんあるのですが、BMDあるいはBMDLを計算してこれだけ低い値にしなければいけないという論文もある一方で、いろいろな条件や対象集団でこれだけばらつくということを注意喚起するような論文も一方であるということです。そういう意味で、これもバランスを取って、きちんとそれをいろいろな方面から検討する必要があると思って選んだ論文もございます。

低濃度ばく露だけではなくて、ちょっと変な言い方かもしれませんが、高度にカドミウムばく露された集団は日本にもあるし、海外にもあるわけです。そのような集団は、こういう検討をする場合には非常に貴重である。そのような論文は無視しないで、国内外の高度ばく露を受けた、具体的には中国とかの海外の論文もきちんと見る必要があるのではないかと。

そのようなことで選んで、ここに列記されているような論文を選定させていただいたところでございます。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

有澤先生、いかがでしょうか。

○有澤専門参考人 堀口先生と同じようなことになると思うのですが、まず、前回、能川先生の総カドミウム摂取量の論文が非常に大事だということで根拠になっておりますが、それと同じデータを使った新しい解析が1つです。それから、堀口先生のデータは237番と239番ですが、腎臓への影響が発生するぎりぎりのところを見ている論文です。70

歳になってやっと腎障害がぼつぼつ出てくるような集団の疫学調査と、そのような集団におけるカドミウム摂取量の推定、その3つが重要ということで、資料2-2の青い色で塗ってあるところがそれに相当します。

もう一つは、非汚染地域において尿中カドミウムと尿中低分子量たんぱくとの間に関連があるという論文もあれば、ないという論文もある。それから、これが因果関係を主張する論文もあれば、そうでない部分もあるということで、BMDのほうは因果関係があるという仮定をしている論文が全てになりますけれども、一方で、非汚染地域において尿中カドミウムと尿中低分子量たんぱくとの関連をどのように考えるか、そういう部分が幾つか入っています。これが76番と247番と241番です。

それから、外国の汚染地域の調査が非常に貴重だということで、中国やタイのデータが入っております。これは260番と230番と231番と234番です。

それから、メタ分析が幾つか入っておりまして、メタ分析の結果、BMD/BMDLを推定すると年齢や人種によって結果に差が見られるという論文がありますので、それも入っております。

最後に、233番の論文もメタ分析なのですが、これは尿中カドミウムをばく露指標として、BMD/BMDLを求め、さらにトキシコカインेटィックモデルを用いて対応するカドミウムの摂取量推定するアプローチもあるということで、それが入っております。

大体そんな感じです。以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

お二人の先生に満遍なく選んでいただいたということであったと思います。資料2-1を見ていただきますと、ヒトにおける有害性評価、慢性影響、腎臓への影響は、まず国内の汚染地と非汚染地を含むものから2報、汚染地だけのものから2報、メタアナリシスといっても国内のものを網羅しているとかそういうものがありますので、そこから3報ぐらい選ばれています。9ページ以降は海外の非汚染地と汚染地を含むものです。汚染地、職業ばく露からは特に選ばれていなくて、メタアナリシスから2つ選ばれているということで、分野的には非常にバランスが取れているかなと思います。

今日の資料2-2の2ページ目、議論のポイントで腎臓についていろいろな意見を少し書いたことに対して、広瀬先生、吉永先生、松井先生からいろいろコメントをいただきました。なので、議論を進めていくときに、資料2-2の2ページと机上配付資料3で昨日までに寄せられましたコメントの両方を並べて順番に議論を進めていくのがいいかと思えます。

机上配付資料3で、最初に広瀬先生からのコメントは、個別のことというよりも、論点1、2、3、4に分けてコメントしていただいている、最初に重要文献の選定については、まず腎臓及び骨の具体的な問題を検討してからでいいのではないかということで、全くそのとおりかと思えます。

腎臓についての論点についてかいつまんで言いますと、いろいろなカドミウムレベルがあるので、用量と得られた影響とが一覧できるような解析があると分かりやすいのではないかとコメントをいただいています。これは全般的な御意見だと思います。

確かに私もそういうものが欲しいなと思って、骨でそういうことができないかというのをやってみましたので、後でお話しします。

2番の議論のポイントについての御意見で、腎臓についてというところでページとラインが出ています。資料2-2のほうで議論のポイントにちょんという印がついていて、番号がなかったのでページとラインで示してありますが、それごとにいろいろなコメントが来ていますので、それを簡潔に紹介しながら、フリーディスカッション的にやっていきたいと思います。

最初の議論のポイントは、カドミウムのばく露レベルと腎機能障害のドーズレスポンスについてですが、あるレベルまでは、まだ生理的な変動の範囲内ではないかというようなことをよく考える必要があるということが出ています。それに関して吉永先生から、いろいろなステージがあるということをきちんと認識して議論するというで別にいいのではないかと、また、こういう論文は評価に使えないみたいな考え方はあまりしないほうがいいのではないのかという率直な意見を寄せていただいています。

議論のポイントは厳密に吟味して書かれた文章ではないので、いろいろ誤解を受けている部分もある気もしますので、この点について堀口先生、有澤先生、何かこういうことなのですみたいなことがありましたらお願いします。

堀口先生、よろしいですか。

○堀口専門参考人 吉永先生のコメントは確かに大体おっしゃるとおりといたしますか、私自身もそのように考えていろいろな御提案をしたところもございます。要するに、私が考えているのは、最初のもしかしたら生理的な反応ではないかというようなかなり低濃度ばく露の段階と、それから、ある閾値のようなものがあって、例えば尿中カドミウムを指標にすると、尿中カドミウム濃度が高くなるにつれて、β2-MGのようなものが徐々に明らかに高くなっていく段階と、さらにそれを超すと、恐らく今まで古典的にといたしますか、そのような基準で言えば尿中カドミウム濃度が10μg/gクレアチニン補正值、そこ辺りを超えると、いわゆる本当の骨代謝異常を伴うようなカドミウム腎症が発生してくる。少なくともその3段階はあるのではないかとすることは、これまでのいろいろな観察で言えるのではないかとことです。

その段階でそれぞれ分けて対応する必要があるということは、私が前から考えていることと同じだと思います。ですから、大体吉永先生のおっしゃるとおりと私は理解しております。

以上です。

○姫野座長 有澤先生、何か追加コメントはございますでしょうか。

○有澤専門参考人 資料2-2の3ページの1行目は、ちょっと分かりにくい文章になっていますので補足させていただきます。

要するに、トータルのカドミウム摂取量が例えば2 gになると腎障害が発生するという論文があります。そういったときに、それを1週間当たりの摂取量に直してやるということをよくされるのですけれども、そうすると例えば1週間当たり7 µgとかそういう計算されているのですが、50歳で2 gに到達するとして計算するのか、あるいは70歳で2 gに到達するとして1週間当たりの摂取量を計算するのか、当然違うわけです。70歳でやったほうが当然低くなりますので、そういう問題がありますよということを言っております。

それから、3ページの8行目、スウェーデンのFFQを用いた疫学研究があります。確かにFFQで計算したカドミウム摂取量と骨への影響に統計的な関連が見られたという論文なのですが、注意しなければいけないのは、FFQを使う場合は、カドミウムの摂取量が多くなるような食事をしていることの影響、見かけの影響を見ている可能性もあるのではないかとということを言っております。

要するに、例えばFFQからダイオキシンの摂取量を計算しました。それで何か健康影響との関連が見られましたと言っても、実はEPAとかDHAの摂取量、そういった食事との関連を見ている可能性もあるのではないかとということを指摘させていただきました。

以上です。

○姫野座長 大分先のほうまでお答えいただいた感じなのですが、まずドーズレスポンスに関してなのなのですが、要するに評価のベースとする対象集団を汚染されていない人のデータだけでいくのか、汚染地域と非汚染地域を合わせたデータに基づいてやるのか、かなりヘビーな汚染がある地域も含むデータにするのかで、ドーズレスポンスが大分違って見えてきてしまうのではないかとというのが問題点なのではないかと思えます。

恐らく堀口先生は、先ほどもどこかで発言がありましたように、腎障害が出るか出ないか微妙な秋田県の住民調査を中心にされていますので、私の印象では、そういう臨床的な影響が出るか出ないかの境目でのドーズレスポンスに非常に注意をして研究しているのかなという印象があります。

ただ、食品安全委員会は臨床的な判定をする委員会ではなく、一般日本人がこのぐらいならば安全だというラインを決めるのが最終目標かと思うので、そうすると非汚染地域とは言っても海外よりはベースラインのカドミウムの摂取レベルが高い日本のいわゆる非汚染地域の人たちの腎障害の微妙なずれ、実際にはβ2-MGの排泄量が生理的な変動の範囲なのか、病理的な影響を反映しているかによって、最終的なPODの決定に関する議論が変わってくるのではないかという感触を持っています。

それは最終的には10月に議論する内容なので、そういう前提に立ったときに今回選んだ

論文が適切かどうかということだけまず考えると、非汚染地の論文が少ないなというのが私の印象です。

最終的にBMD法のことにも議論することになるかとは思いますが、BMD法の考え方は、私のにわか勉強では、ベースラインの人たちでも5%か10%は異常値のところに位置すると。それが濃度依存的にある環境要因によってどのくらい増えていくかを数値化しようというのがBMD法の考え方だとしたら、当然、スウェーデンの母集団、日本のnon-pollutedではベースラインが全然違うわけですから、日本の5%、10%の人がさらにもうちょっとどのくらい危険な状態になるかという値を決めるという発想が大事ではないかと思っています。

そういうときに、 β 2-MGがこれを超えると不可逆的な腎障害が起こって、それがばく露が止まるとまた戻るか戻らないかという辺りの難しいデータで議論するのは難しいかなという印象を持っていて、non-pollutedの中でも少し異常な人たちの割合をこれ以上増やさないようにするにはどうしたらいいのかというデータが欲しいなと思っているのです。

そういう考え方について、どうでしょうか。

堀口先生、どうぞ。

○堀口専門参考人 要するに何を異常とするかということになるかと思います。 β 2-MGがちょっと上がってきたというのを明らかな健康異常であるとみなすのかということ。先ほど申し上げたように、カドミウムは歴史をたどればイタイイタイ病という悲惨な歴史から始まっておりますので、本当に重症のカドミウム中毒例では明らかに非常に激しい骨代謝異常を伴う尿細管機能障害ですので、それは明らかに健康異常と言っていると思うのですけれども、しかし、それに比べて非汚染地の若干 β 2-MGが上がるのを異常と言っているのかどうかということではないかと思います。

以上です。

○姫野座長 手前みそになってしまうかもしれないのですけれども、今日、パワーポイントで作った参考資料8があります。私のほうからもう少し日本のnon-pollutedの人たちを対象にした論文を追加したほうがその辺の議論がしやすいかと思って追加しました。いつも座長がいろいろな文献を足せと言って申し訳ないのですけれども、これを見ていただきたいのです。

そこにある3報を重要と考えたほうがいいのではないかとことです。広瀬さんからも、濃度を横軸に取ってレスポンスを縦軸に取った全体像を見ながら議論したほうがいいとのコメントがありました。まず、これまでの経緯を見ますと、2ページ目に、全く同じデータを使ってEFSAがHi11法で描いた曲線を当てはめ、JECFAが2本の直線を当てはめています。元のデータは全く同じです。横軸は対数ですから、5 μ g/gクレアチニンぐらいの尿中カドミウム濃度で、 β 2-MGがシャープに上がり始める。これは2009年、2010年の国際的な機関の決定ですから、それ以降どうなのかということと、ここには職業的なばく露を受

けた人も全部入っていますので、日本のnon-pollutedの人だけでこういう絵を描いたらどうなるのかが知りたかったのです。

今日、重要論文として出ていたのが下のQingさんの2021年のメタアナリシスで、彼が中国のデータだけではなく世界中のデータでもう一回プロットしてみたら、上の絵とそんなに変わらないけれども、彼はそこでBMD/BMDLを求めるとこんな感じですよ。3から4 $\mu\text{g/g}$ クレアチニンぐらいになっているわけですね。

あとでNAGはどうかという議論が必要かと思いますが、右側がNAGですが、あまりきれいではないです。

日本で同様の図がないのかと思って探してきましたら、3ページ目にありますように、池田先生たちのグループが描いたpollutedとnon-pollutedと両方を合わせた絵がありました。左側にあるのが第2版で引用されていた図なのですが、これは両対数ではないのです。

ところが、池田先生の原著を見てみますと両対数で出ているので、EFSAが使っている絵や、Qingさんの絵とそのまま比べられると思います。やはり5 $\mu\text{g/g}$ クレアチニンぐらいのところから β 2-MGが上昇しています。日本で池田先生たちが1970年代から2004年まで集めた一般のnon-pollutedの人たちの女性のデータに基づいて描いているわけですが、同じようなパターンなのかなという気がします。

その後、どうなっているのだろうということで調べたら、これが2010年までのデータなのですが、4ページ目に池田先生たちのグループのデータがあります。Area HighとArea Lowに分けて、日本のいろいろな県で特にカドミウム汚染がないと考えられている地域から1万人ぐらい集めて調べたら、Area Highでは確かに尿中カドミウムの濃度が2 $\mu\text{g/g}$ クレアチニンを超えていて、Area Lowでは0. 幾つでした。

ただ、下に四角で囲ってありますように、両群の β 2-MGは変わらないではないかと述べています。1ページ、2ページに戻っていただいて、尿中カドミウムと β 2-MGの分布を見ていただければ、5ぐらいまではカドミウム濃度がどんどん上がっても、 β 2-MGはあまり上がらないわけです。ですから、ここら辺が生理的な変動の範囲ではないのですかという議論になるところかなと思います。

池田先生の論文のタイトルは非常にすごくて、No meaningful increase in urinary tubular dysfunction markers、意味ないよ、という論文です。

この後、2010年にも日本海側の県でのデータがあって、5枚目に尿中カドミウム濃度があります。松井先生からのコメントで、老化すると尿中クレアチニンが下がるから、クレアチニン補正すると、見かけ上、年寄りの尿中物質の濃度は全部上がってしまうという御指摘がありました。池田先生たちも全く同じ主張を繰り返されていて、彼らはここにあるように、 $\mu\text{g/L}$ 、 $\mu\text{g/g}$ クレアチニン、 $\mu\text{g/L}$ の尿比重補正と、常に3通りで評価しているのです。

これを見ると、新潟県のカドミウム濃度が少し高めなのですが、次のページを見ると、

新潟県もどこの県も β 2-MG 100 μ g/gクレアチニンぐらいで、大差ないということも言っているわけです。つまり、日本人の1~2 μ gぐらいの尿中カドミウム濃度で β 2-MGをnon-pollutedのところでのいろいろな比較をすると、こんな結果なので、これをもって生理的な範囲内とするのかなというデータなのです。

最後の7枚目は既に重要論文として、先ほどのところでピックアップされていた論文なのですが、論文のタイトルが何か難しかったのであまり目立たなかったのですけれども、これは2003年~2010年までの5,000人ぐらいの日本のnon-pollutedの女性のデータに基づいています。一部間違いがあって、私のメモにnon-smokerと書いてありますけれども、non-smokerだけではなくてsmokerも少し入っていて、ただ、あまり影響はなかったという考察をしています。non-smokerというのは間違いです。

EFSAが描いているpollutedの人たちを入れた横軸尿中カドミウム、縦軸 β 2-MGというのとは違う絵になっています。日本のnon-pollutedの人たちを、普通は3分割とか4分割するのですが、池田先生たちは19分割して、19のサブグループとしてもう一回プロットし直したらラインが2つ描けた。

これについては、EFSAがトキシコキネティクスワンコンパートメントモデルを出していますけれども、ちょうど2.5ぐらいのところから、トキシコキネティクスが必ずしも同じでない可能性を示唆しているのではないのかと思います。それらしいディスカッションをしているのですが、その先のことは何も分からないというデータなのです。

これはいいのですけれども、私が非常に気になっているのは右側の図です。全体の中で β 2-MGの95パーセンタイル値を求めると291だったと。カットオフポイントが300を超えると不可逆的な変化になってしまうという2つの線がよく出てくるのですが、95パーセンタイル値がやはり300に近い290ぐらいであった。尿中カドミウム濃度を横軸にとって、その値を超える人の割合が何%かを縦軸に取ると、1本の直線になりましたという図です。

彼らはディスカッションの中で、 β 2-MGがカットオフポイントの300を超える人たちの割合が5%を超える尿中カドミウム濃度はどこかと、縦軸の5%から横に引いていくと、ちょうど2 μ g/gクレアチニンぐらいになる。このデータは、日本人の普通の人でも5%ぐらいは β 2-MGが300というカットオフ値を超える、統計的にそこをまず異常値と取りあえず考えると、それがだんだん直線的に尿中カドミウムレベルによって増加していくパターンを示している、実は非常に重要なデータなのではないかと思っています。

そうすると、カットオフ値をもし300とするならば、それが5%を超えないほうが安全ではないですかと考えると、ここはPODを考えると非常に重要なデータになっているのではないのかなと。ここに出していないのですけれども、池田先生たちは、この図からBMDLを求めているのです。2とか3 μ g/gクレアチニンぐらいの値になっているのです。

つまり、何が言いたいかといいますと、最終的にはpollutedの人とnon-pollutedの人を含めてデータを総合的に議論する必要があると思うのですが、日本で安全基準を決めるわけですから、日本のnon-pollutedのデータをもっと重視したほうがいいのではないかと思

うわけです。

不思議なことに、今回のカドミウムの専門調査会で最初のリストとして上がってきた中に、池田先生たちの仕事がほとんど引用されていなかったのです。個人的に池田先生たちがこういう地道な仕事をずっとやってきたのを知っていたので、どうしてないのかなと思って、もう一回再検索したらこの辺が出てきたという状況なのです。最終的にこれを使うかどうかはこの先の議論なのですが、大体数千人以上を対象にした日本のnon-pollutedの人のデータをもう少し大事に扱ったほうがいいのではないかとというのが私の追加コメントです。

御批判もあるかと思うのですが、ドーズレスポンスに関していかがでしょうか。

川村先生、お願いします。

○川村専門参考人 川村です。

池田先生の検討自体は価値あるものだと思うのですが、表の見方として、19のサブグループに分割して、全部平均値的に見ているわけです。要するに、ある意味エコロジカルスタディーに近いような、平均値のみ見るので、本当は生の値で全部できるのですが、そうするともっとぼやっと広がっているのです。それを分かりやすく見せる技法なので、単純にこの直線が2層性に見えると言い切れるかどうかは分からない。かなり幅のあるものだと思います。

けれども、この池田先生の研究を否定するつもりは全然なくて、本質を見やすくするために、議論するためにこういう技法を使うのですけれども、これでは元データの広がりとか全然分からないので、ホスマー・レメショウ検定という分位に分けてラインに乗っているかどうかを見る検討方法があるのですけれども、それに近いことをやっていっしょるわけです。

だから、本質を議論するための一つの材料には十分なりますし、今、姫野先生がおっしゃったように、健常者の中でどういうダイナミクスがあるだろうかということを考えるためには価値ある論文だと思いますけれども、これで閾値を決定できるかどうかは分からないということが一つ。

もう一つは、non-pollutedのエリアだけで決めようとする高ばく露がないので、みんな低いところになるから、ドーズレスポンスを例えばベンチマークドーズで描かせるというのはモデルに乗っけるわけですが、モデルが描けるかということがあるわけです。あくまでも低から高まであって、モデルがイメージできる場所に数字を埋めていくということなので、低しかないと、この曲線のどこを見ているか、どういう曲線に当てはめるかを決めにくいわけです。

ですから、できれば動物実験なども踏まえて、どういう用量反応関係が想定できるかということが分かったほうがいいし、人間においても用量反応関係、高ばく露の情報があったほうがいいとは思いますが。

ただし、難しいのは、ヘテロな地域にヘテロの情報を混ぜると、ほかのバックグラウンドのファクターがいろいろ変わってしまう。単一の集団の中で低から高までであることが想定できればよろしいのですが、全然地域も違う、人種も違うとなると、もともとバックグラウンドファクターが地域なり人種によって規定される部分は飛んでしまうので、人種の違いだけ見ている、地域の違いだけ見ているということになりかねないので、本当は合体していい可能性、つまりheterogeneityというか、そこをきちんと議論しないと合算することは難しいと思います。

それぞれ特徴があって、これが絶対とはなかなか言いにくいので、1つずつ価値があるかと思えますけれども、それともう一つ堀口先生が言われたように、 $\beta 2$ -MGとtrue outcomeである本当の腎臓なり骨の障害との関連がきちんと見えているかどうかというところですね。平均値で上がってきたから、それがいけないことなのかどうかということの関連が見えていないと、 $\beta 2$ -MGにしてもNAGにしても便利な指標で臨床でも使うものですがけれども、その規制値をつくるときには、その病的意義がきちんと説明できることが重要なかなと思って。議論を進めるのをブロックするような感じの発言になってしまいましたけれども、そこをちゃんと押さえて、こういうグラフなり、資料なり、指標を使っていくということを再確認したいと思って発言させていただきました。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

私もnon-pollutedの人たちのデータだけで決めるべきだと言っているわけではなくて、せっかく池田先生たちが2009年の第2版以降、カドミウムの疫学調査の論文を20報ぐらい書いているのに、このリストに全然採用されていなかったもので、発掘しました。使えるところがあるのではないのでしょうかということですね。最後のものは既に追加されていますが、ほかのものも大事にしたほうがいいかなと思ったのと、もう一つは先生がおっしゃるように、単一の集団でnon-pollutedからマイルドなpollutionまでを含んだ解析が日本発のデータとしてあると本当に助かるのです。それを今、調査としてやられているのが堀口先生しかほとんどいない状況なので、どうしても彼らのデータに頼らざるを得ないところがある。でも、堀口先生のデータが評価に使う上で100点満点というわけでももちろんないでしょうから、そこはこの会議で細かく議論していく必要があるかと思えます。

実は池田先生たちのグループが日本の16の県で、いわゆるnon-pollutedの人たちだけで、今、先生がおっしゃったように、地域性の違いがあるのではないかとということで、BMDLを16通り計算したらすごく違うという論文を出していて、今回の重要論文に入っているのです。だから、コントロールの人たちだけでやると何を反映しているのか訳が分からなくなるとするのは先生の御指摘のとおりだと思いますし、堀口先生も有澤先生も分かっている、Sakuragi論文を重要論文と選んでいただいていると思います。

話がまた細かくなってきましたけれども、この一連の池田先生の論文は重要論文の中に

追加させていただいてよろしいでしょうか。

(首肯する委員あり)

○姫野座長 もう一回机上配付資料3と資料2-2に戻っていただきますと、次のポイントは、ばく露指標として尿中カドミウムがいいのか、血中カドミウムがいいのかという点です。それから、マーカーとして今のところ出ているのが β 2-MGとNAGですが、eGFRも無視できないのではないかというコメントが松井先生から出ていますが、この辺について、先生方からいかがでしょうか。

松井先生。

○松井専門委員 前から申し上げていますように、尿中でも血中でも結局一緒なのですけれども、総ばく露量をそこから導き出すのはかなり難しいということです。

1つには、前から言っていますバイオアベイラビリティが計算式に入っているのです。第2版の計算式にも入っています。けれども、分からないからデフォルト値を使っている。デフォルト値を使うと、次回説明するかもしれませんがすごく誤差が大きくなるということがあります。次に尿中のクレアチニン比で検討したときの問題では、先ほどからお話がありましたように、年齢に伴ってクレアチニン排泄量が減ってしまいますから、分母が減るから当然割り算したら大きくなる、年齢が増えるごとに尿中カドミウムの排出が増えるというようなこと。

それともう一個大事なのは、堀口先生の御研究で、第2版では年齢に伴ってカドミウムのバランスという言葉を使っていますけれども、あれは見かけの吸収です。食べたものと出たものの引き算です。たしかそれをした試験があるのですが、高齢者はカドミウムを吸収しにくいというようないろいろな問題があります。

もう一つは血中ですけれども、本当は習慣的なカドミウム摂取量を知りたいのです。そうすると血中は厳しいかなと私は思います。

そういうことで、結論としては、尿中クレアチニン比を使わざるを得ないと思いますけれども、その前提に今申し上げた問題が入っています。できたらカドミウム摂取量を推定するとき、男女差もそうなのですけれども、年齢は考慮したほうがいいと思います。そのようなデータがあると一番いいと思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

今の松井先生の発言も含めて、どなたかございますか。

堀口先生、どうぞ。

○堀口専門参考人 大体松井先生のおっしゃるとおりだと思いますけれども、ただ、血中のカドミウムレベルが全然使えないかという、そうではないと私は考えています。これも先ほどの話と似ているかもしれないですけれども、ばく露レベルによってばく露指標を使い分けるといふことかと思うのです。

というのは、低濃度ばく露の場合は、おっしゃるとおり血中カドミウムレベルは結構変動するといえますか、たばこを吸っている人とか、そのときにすごく高濃度のカドミウム食品を食べたとか、そこら辺を本当にきっちり研究したことはないのですけれども、恐らくそういうことで血中レベルは変動しやすいと思うのです。

ところが高濃度のカドミウムばく露になると、尿中のカドミウムレベルが当てにならなくなってくるところがあるのです。特に腎障害、尿細管機能障害が起こってくると、はっきり言えばほとんどもう使いものにならないくらいにばらついてしょうがないのです。そういう場合にどうするかという、むしろ私は血中カドミウムレベルをばく露指標として使う。これはメカニズム的に言ったら全然違うのですけれども、当たり前のことを言うようですが、尿中カドミウムレベルは腎臓中にたまったものを反映するのですけれども、血中カドミウムレベルは恐らく肝臓中のものを反映しているのかなという推測ですが、全然メカニズム的に違うのですけれども、体内に蓄積しているカドミウム量という指標としては、むしろ高度のばく露集団では血中カドミウムレベルのほうがむしろ当てになると考えて、実際にそうやっております。

要するに、ばく露レベルによってその都度指標をどちらがいいかを両方測って、総合的に考えるということかなと思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

ただ、非常にheavy-pollutedの人たちでは、尿中カドミウムがばく露レベルをあまり反映していないかもしれないということですが、これは臨床症状を伴う人たちの話だと思うので、一般日本人の安全性を議論するときには難しい議論かなという気がします。

今回重要論文にピックアップされた中に、結構中国の論文が含まれています。中国は、尿中カドミウム、血中カドミウム、それから食事からのカドミウム摂取量、さらに喫煙の影響まで見ているものがあって、本当はそういうものが日本でもっとたくさんあるといいますが、なかなかないので、そこからもいろいろ判断していく必要があるかと思って、それは一応重要論文として選ばれていると思います。

高齢化によってクレアチニンが下がるので、クレアチニン補正するのは少し問題がある。池田先生たちは常に3通りの計算を全部出しているのですが、国際的にはほとんどの論文がクレアチニン補正されてしまっているのです、国際的な比較をするときには、どうしてもクレアチニン補正値を使った場合にはこうです、使わないとこうですみたいな議論をしなければいけないのかなと。そういう意味で、池田先生は常に3通り出しているのだろうと

思います。

ただ、第2版を見ますと、結局尿中カドミウムレベルから、カドミウムのばく露レベルを推定して安全性の議論はしていないのです。データを出してはいるのですが。ただ、それから10何年たって第3版をつくる時に、相変わらず尿中カドミウムから腎障害との関係は日本からは何も出せませんというのではないかなと思っていて、吉永先生のコメントにもありましたけれども、いろいろな計算をしてみて、その計算結果が出たらそのままそれを使ってしまうのではなくて、それを元にまた議論する必要があるのかなと思います。だから、いろいろ問題は抱えているのですが、これを使ってみようというような作業がこの先必要なのではないかなと思っています。十何年たって相変わらずよく分からないままですというのは、国際的に通用しないのではないかなという気がしています。

そのときにはもちろん血中カドミウム濃度で計算するとうとうだとも検討が必要です。常に日本発のデータが少ないのが弱点な気もしているのですけれども、あるもので出していく必要があるかなと思っています。

○堀口専門参考人 尿中クレアチニン補正について若干付け加えさせていただきたいです。

池田先生は確かにこのような形で、クレアチニン補正されていない数値とされた数値で両方されているのですけれども、なぜこれが可能かといえばnが大きいからです。集団が何千とかいう集団であるから、尿の濃縮度を補正しなくてもそれなりの数字は出てくるのですけれども、これがもっと少ない人数だと、こうはいかないです。そもそもなぜ尿中の物質をクレアチニンで補正しなければいけないかといったら、個別に見たら濃縮度で全然違って来るわけです。実際、尿中のクレアチニン濃度は本当にばらついていますし、それで補正しないと個別の比較なんてまずできるわけがないのです。ですから、そこら辺は尿中クレアチニンの補正の重要性はきちんと認識しておく必要があるかなと思います。

以上です。

○姫野座長 分かりました。非常に貴重な意見をありがとうございます。

あと、腎臓について、コメントに書かれたようなことも含めて大体議論したかと思うのですが、何かこれが抜けているとかはありますか。

○松井専門委員 エンドポイントについて、先ほどもお話しさせていただきましたけれども、実験動物ではカドミウムの影響は糸球体にも出るということでしたので、人間の場合もeGFRもエンドポイントとして使ってみたらいかがでしょうかというのが1つ。

それと、先ほどβ2-MGの問題で、結局メタロチオネインと一緒に動いてしまうということですね。低分子量たんぱく質ということで一くくりに動いている。生理的に低分子量たんぱく質が出るときは、ミクログロブリンもカドミウムも尿中排泄が増えてしまうということなので、そうするとNAG使えるのではないのでしょうか。私は実際に論文を見ていないの

で分からないのですけれども、あれは逸脱酵素ですね。

○姫野座長 NAGはそうです。

○松井専門委員 ということは、 β 2-MGみたいなカドミウムと同じように排泄されるといった現象は起こらないので、その3種を使えるものであれば検討してみたらいいのかと思います。

以上です。

○姫野座長 NAGのほうが β 2-MGよりも先にというか低濃度でレスポンスするというのは、日本からも中国からも出ているのですが、私の追加資料の参考資料8の2ページ目にあるように、NAGと尿中カドミウムのメタアナリシスでの分布を見ると、 β 2-MGのほうが勝っているかなという気はするのと、酵素活性を測定するのと、 β 2-MGというたんぱくをELISAで測定する測定の信頼度はどうなのかという疑問も少しあります。

腎臓の先生、どうなのでしょう

堀口先生。

○堀口専門参考人 測定のことは気にしないといけないし、 β 2-MGがこれだけ重宝される一番の理由は、恐らくレンジの広さだと思います。NAGはある程度、腎尿細管機能障害が進むと頭打ちになってしまうのです。しかし、尿中 β 2-MGは上限がないといえますか、血液中の β 2-MG、血清中のものがどんどん出てきますので、尿細管機能障害が重症化すればするほど高くなる。そういう意味で重症度分類に使いやすい。それが理由で一番使われているかと思います。

ただ、おっしゃるとおり、それぞれで長所、短所がありますので、理想的なことを言えば、幾つかの違う機序のものを一緒に測ることが理想かなと思います。それで総合的に判断するという事。

ですから、 β 2-MGもいいのですけれども、欠点はほかの病気といえますか、例えば血液中の β 2-MGが高くなるような病気が背後にあると、尿細管機能障害がなくてもそれだけで高くなってしまいます。例えば悪性腫瘍とか免疫異常とか、そのようなことがありますので、 β 2-MGが高いだけで尿細管機能障害と判断するわけにもいかないし、そういう場合は、できれば血液中の β 2-MGも測って排泄を計算するとか、ある別の機序のもの、 α 1-MGとか、今おっしゃっているのはNAGも一緒に測るといような形でいろいろやってみるのが理想かなと思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

要するにベストなばく露マーカーとベストな指標がない状態で、何とかして何らかの評価をするといういろいろなことをやってみて、総合的に評価するという事しかないかなと思います。

今日のメインのゴールは重要論文の選定かと思いますが、事前にピックアップしていただいたものに私が足した池田グループのものを3つ4つ足すぐらいでよろしいでしょうか。

(首肯する委員あり)

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、一旦トイレ休憩を5分ぐらい入れて、4時に再開いたします。

(休 憩)

○猪熊課長補佐 それでは、4時から再開させていただきますので、どうぞよろしく願いいたします。

○姫野座長 骨に移る前に、腎臓の件で有澤先生から何か追加のコメントや御発言はありますでしょうか。

○有澤専門参考人 腎臓については、NAGのほうが鋭敏だという報告もありますけれども、酵素尿なので可逆性のあるものもかなり入っているので、あまり使わないほうがいいのかという感じは持っています。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、骨の話に移りたいと思います。

資料2-2の3ページ「(2)骨について」ということで、意見をいろいろ出してみたということです。それに対して、机上配付資料3でいろいろなコメントをいただいておりますか、まとめてしまうと、骨折というエンドポイントと骨密度というエンドポイントのどちらがいいか、2つの指標をどう考えるか。それから、カドミウムが骨に対してダイレクトに作用しているのか、あくまで腎障害を経由して骨障害を起こしているのか、それが低レベルのカドミウムばく露でどうなのか。その辺りが議論のポイントかと思います。

まずは、どの論文が重要論文として選ばれたかという話をしていなかったです。事務局からの説明もまだなかったです。簡単に。

○猪熊課長補佐 それでは、事務局よりごく簡単に骨について御説明させていただきます。

再び資料2-2の3ページより説明させていただきます。

本当にかいつまんでになりますけれども、まず3ページの15行目は骨への影響の指標についてというポイントです。

17行目は、骨への影響の指標及び補助的な指標について記載されております。

23行目は、欧米の研究結果をそのまま日本に当てはめることについての意義。

33行目は、骨への作用を見た文献における腎障害のデータの必要性についてです。

ページをめくりまして4ページ目、一番最初のところですがけれども、カドミウムのイオン型あるいはメタロチオネイン結合型の毒性について。

10行目から、喫煙によるカドミウムの骨への影響。

15行目は、カドミウムのばく露の地域差について触れておりますけれども、同じ資料2-2の12ページ目から、尿中、血中カドミウム濃度を表に整理したのがありますので、御参考にいただければと思います。

再び4ページ目に戻りまして、動物実験でのカドミウムデータについて、23行目と29行目に触れられております。

引き続き、8ページ目まで移っていただきまして、こちらが骨への影響について、過去の知見と今回得られた価値、そして重要文献について順次説明してまいります。

まず(1)、8ページの34行目からですが、今まで第2版ではどのようなことが言われていたかということなのですが、9ページ目に行きまして6行目から、カドミウムによるカルシウム・リン代謝及び骨への影響は、腎機能障害によるものと考えることが妥当である。細胞培養実験や動物実験の結果では、骨への直接的な影響が示唆されている。ただ、現時点のヒトにおける知見では、カドミウムによる骨への影響は、尿細管機能障害によるものと考えるのが妥当であろうと。

(2)からは知見をまとめたものです。分位解析で影響を報告しているものの中でも関連が見られているものと見られなかったものがありますし、また、関連がなかったものでも、非喫煙者のみの解析が行われているものも整理しておりますので、御覧いただければと思います。

10ページ目の21行目からは、回帰分析から影響が報告されている知見について、こちらでもまとめております。

そして、11ページ目の22行目から、特に重要と考えられる諸知見について、こちらに記載されている論文が堀口専門参考人、有沢専門参考人から挙げられております。こちらに加えまして、90番のWallinも特に重要と考えられた知見に追加してはどうかといった御意見がありましたので申し添えます。

先ほどと同様に、もしよろしければ(3)の重要な知見と考えるものを選定した考え方につきまして、有澤、堀口両参考人から、御説明、補足などをいただけますと幸いです。

骨につきましては以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

資料2-2の11ページに「特に重要と考えられた知見(案)」にはANSESというフランスの機関が評価で用いたスウェーデンのグループの論文は入れざるを得ないだろうということで入っています。それ以外のもも幾つかピックアップしてあります。堀口先生と有澤先生、簡単に選んだ根拠の御説明をお願いいたします。

○堀口専門参考人 よろしく申し上げます。

まず、今、姫野先生がおっしゃったように、あちこちの機関で引用されているというのは無視できないだろうということで、そういうものは優先的に選定したところがございます。

それから、日本のデータがあまりないということで、論文は少ないのですが、しかし、少しでも日本独自のデータを使ったほうがいいのではないかとということで、日本の論文は優先的に選んだところがございます。

これも先ほどの腎臓と似ているかもしれないのですが、カドミウムと骨との関係があるかないかいろいろなので、それもできるだけバランスよくといますか、ネガティブな論文も引用してバランスを取るといことです。

それから、カドミウムばく露レベルも、非汚染地のものから高度に汚染された地域での調査の論文も幅広く引用したほうがいいのではないかと考えて、そういう視点で選定したということです。

大体そんな基準で選定いたしました。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

有澤先生のほうからもお願いいたします。

○有澤専門参考人 よろしく申し上げます。

まず、日本の非汚染地域における調査が1つありましたので、これを入れております。263番です。

それから、日本の汚染地域の調査がどうかというと、あまり新しいものがないのです。腎臓のほうに入ってしまったのですが、堀口先生の238番の論文が富山県の汚染地域での調査になっていて、尿中カドミウムの平均が $6.3 \mu\text{g/g}$ クレアチニンということで、まあまあばく露がある集団での調査になっておりますので、これを含めた。

あとは、高濃度の汚染ばく露を受けた集団のデータはあまり新しいものがなくて、1990年代ぐらいにならないとないのです。青島先生とか金沢医科大学にいらっしゃった城戸先生とかがされている論文があるのですが、これは尿細管機能との関係を見ているということで、カドミウムのドーズとの関係はあまり検討されていないです。

それから、中国の汚染地域の調査が2つあります。尿中のカドミウムを使ったものになりますけれども、ここではBMDとかBMDLが計算されているということで2つ入っております。

それから、カドミウムの骨への影響を見るときに、喫煙が重要だと。喫煙の交絡を考慮すべきということが1つ。

もう一つは、喫煙が単なる交絡因子ではなくて、中間因子にもなっているということで、媒介分析を用いて喫煙のカドミウムを介さない直接影響と間接影響に分けて評価している論文がありますので、これも含めております。これが264番と271番です。

あとはスウェーデンの低濃度ばく露集団における調査が87番と88番と86番ですけれども、特にここでは腎機能を介さない影響、直接影響があるのではないかということをも主張している論文になります。

メタ分析のデータが1つ入っております、266番ですけれども、メタ分析を用いてBMDとかBMDLを求めている。

最後に、トキシコカイネティックモデルを使って対応する食事中的カドミウム摂取量を求めている論文が1つ入っています。266番です。

ただ、これは姫野先生のほうから御指摘があったのですが、骨塩量といっても、下肢なのか、腕なのか、腰椎なのか、あと性別もいろいろなものが一緒くたに入ってしまったので、それを全部まとめて解析しているのは問題ですという、そういう指摘はありました。

大体そんなところですよ。以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

そうしたら、改めて机上配付資料3の3ページ目の下のほうから、骨について松井先生と吉永先生からコメントをいただいておりますので、かいつまんで説明します。松井先生から骨密度は中間指標ではないか。エンドポイントとしては骨折がいいのではないかとコメントです。ということは、スウェーデンの骨折のデータを重視する必要があるのではないかとということになります。

次のページで、DXA法での骨密度の測定値について、機種依存性を心配されています。

それから、吉永先生からは、要するに骨密度というのは、先ほど私が対照群のラットでも示しましたように、人間でも若いときに急激に上がって、その後だんだん下がっていくというパターンがあるので、そういうことを考慮する必要があるのではないかとコメントをいただいております。

吉永先生は、骨密度をエンドポイントとすることに賛成しますということです。

それから、議論のポイントでの言葉の問題かもしれませんが、カドミウムばく露の低い欧米でのデータだから日本に当てはまらないと言い切ってしまうのは言い過ぎではないですかと。もう少し丁寧にチェックすべきではないか、あまりバイアスを持ってデータを見ないほうがいいのではないですかという御指摘をいただいております。

続けて吉永先生から、腎障害経路でないと骨に障害は起きないというような前提で扱う

のではなくて、直接的な影響もあるという目できちんと精査する必要があるのではないのかという御指摘をいただいています。それにも関連して喫煙の影響を考慮しなければいけないわけですが、特に欧米のデータは喫煙の影響が大きいのではないかということなのですけれども、それはそれで割り切って、喫煙からの影響はこうです、というような解析をしても面白いのではないかというコメントをいただいております。

松井先生は今日御出席なので、もう一回エンドポイントについてコメントしていただけますと幸いです。

○松井専門委員 論文を見させていただきまして、骨に対しては、骨密度が減って何が問題なのか。骨折しやすくなるからです。最終的なエンドポイントとしては骨折だと思えます。

Wallinの論文は結構よかったなと私は思っていますので、これを使っただけならありがたいと思います。

それと、DXAですけれども、今はどうなっているのか分かりませんが、昔は機種依存性がかなりあったと聞いています。そうすると、一番ばく露が低いグループが実際正常であったのかを本当に論文同士で比較できるのかという気はします。そこを危惧します。

DXAは結局、今は骨の量で示されるようになってはいますがけれども、昔は相対値という方法なので、機種によって標準が変わっていると思います。そこは気にはなる。でも、使わざるを得ないとは思いますがけれども、骨密度と骨折の両方を検討していただけたらありがたいと思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

エンドポイントのことは、以前、心疾患のときに血圧は中間的指標であるという話が出て、腎障害について β 2-MGは中間的指標なのか、エンドポイントとして皆さん使っているけれどもどうなのかということもありましたし、中間指標だから駄目だとおっしゃっているわけではないですね。

○松井専門委員 違います。ただ、中間指標ではないほうがいい、最終的な指標のほうがいいと。あるのであれば、そっちを出すべきであるということです。でも、両方出していたらよろしいかと思えます。

○姫野座長 川村先生、中間指標云々について何かコメントをいただけますか。

○川村専門参考人 全くおっしゃったとおりで、国の規制に使うので、できるだけdefiniteのものをプライマリーにして、でも、やむを得ない場合はsurrogateを使うことはあるので、

論文として入れることは全く反対しておりません。

国の規制になるとイチかゼロか、許可か不許可かの2つに分けるということと、強制力が働くということがあるので、できるだけハードなアウトカムで評価したほうが良いと思っていますけれども、ない場合はそれに代わるものとして検討すること自体は全く問題なくて、骨密度についても、骨折で十分検討できるのであればそれで検討すべきですし、十分なデータがない場合は骨密度をsurrogate markerとして使うこともあり得る。

それから、 β 2-MGは尿細管障害のストレートな指標だと思いますので、final outcomeになり得ると思っています。

○姫野座長 ありがとうございます。

要するに骨折か骨密度かという二分法ではなく、使えるものを集めて、なるべく何とか評価しようという方向性でよろしいかと思います。

私のほうで参考資料9という横書きのパワーポイント、ぎりぎりの時点で追加させていただいたので、この中に追加したい論文もごさいます。それから、BMD法のBMDと、骨密度も英語で言うとBMDで非常に混乱しやすいので、データにはBMDと書いてあると思いますが、なるべく骨密度と言うようにいたします。

参考資料9のトップページにありますように、フランスのANSESが2017年にカドミウムの影響評価を出しました。結論は上のTable 13にあるのですが、クリティカルドーズとして尿中のカドミウム濃度として $0.5\mu\text{g/g}$ クレアチニンという数値を出しています。その根拠となっているのが、Engströmたちのスウェーデンでの調査です。左側が女性、右側がその中のnon-smokerです。たばこの話題がよく出ますが、non-smokerでも $0.5\mu\text{g/g}$ クレアチニンを超えると、上が大腿骨頸部、よくお年寄りの女性が骨折しやすい骨盤に近い丸い部分、それから腰椎、いずれもリスクが上がっていますというデータであります。

ただ、 $0.5\mu\text{g/g}$ クレアチニンという数値は、先ほどの腎臓の話のときに、参考資料8の5ページ目に日本のデータを示しているのですが、オールジャパンの尿中カドミウム濃度は幾何平均が $1.14\mu\text{g/g}$ クレアチニンで、GSDが2ですから、幾何平均の1/2の値が $0.5\mu\text{g/g}$ クレアチニンぐらいになります。ということは、つまり日本人の90%~95%はフランスが決めた尿中カドミウムのレベルを超えてしまう、そういう基準をフランスが決めたわけです。

このまま日本にも適用したら、日本人の9割以上は骨折のリスクがあるということになりますよという点が、日本でのカドミウム摂取による骨障害への影響について考えなければいけない重要な問題なわけです。

では、この人たちの骨密度はどうであったのだろうか、Engströmの論文を当たってみたのが2枚目です。骨密度のところ見ていただきますと、赤線を引きましたように、尿中カドミウムレベルを3分割すると、トータルでは1.1、1.1、1.1と全然下がっていません。それから、測定部位によって値が違ってくると思います。これをどう考えるのだろうかということなのです。

3 ページ目を見ていただきますと、中国のQingという人がメタアナリシスをやっています。最初に広瀬先生からのコメントで、カドミウムのいろいろな摂取レベルといろいろなレスポンスを俯瞰できるような図が欲しいとコメントがありました。私も欲しいと思っていろいろ探していたらこの図があったのです。横軸が尿中のカドミウム濃度です。縦軸に骨密度をそのままプロットしています。全部のマークを使って直線を当てはめて、彼らはここから強引にBMDLを計算しています。しかし、中身をよく見てみますと、青が男、赤が女、三角が白人、丸がアジアとなっていて、白人とアジアは人種の問題ではなくて、食生活で米食中心の人とそうではない人となっていると思います。

ざっと見ると、尿中のカドミウムレベルが1 µg/gクレアチニンより左側にヨーロッパのデータがあって、右側にアジアのデータがあって、上のほうに男があって、下のほうに女がある。地域差と性差を全部無視して並べただけで、ひどいなと思います。さすがにこの論文のレフェリーが区別できるようにマークを変えろと言ったのではないかと想像しているのです。

別にこの論文を批判したいのではなくて、私にとっては非常に貴重なデータソースで、世界のカドミウムのばく露レベルと骨密度の分布がここに示されているのです。このマークをつけた元になった論文が二十何報、サプリメントのデータであったので、一応全部当たりました。タイのデータだけ2報ぐらい国内のジャーナルで手に入らなかったのですが、そうすると問題になっているスウェーデンのEngströmたちのデータは、さっきの3分割で1前後ですから、矢印は私のアサインしたもので、多分そうだろうというものです。

それから、先ほど松井先生がWallinの論文を引用されていましたが、Wallinたちは男でも骨折が増えていると言っているのですが、骨密度の数値を見るとほとんど下がっていません。

このメタアナリシスの中に日本の論文が2つあって、2つとも堀口先生のものでした。1つは2005年の論文で、前腕部で見ると4群に分けて4つ点が集まっているのが分かるでしょうか。女性が4つ集まっているのですが、多少下がっているのですけれども、ほとんど差がない。

今回、私が追加してほしいと希望した論文があります。中国でほとんどイタイイタイ病が起こっているような地域、heavy-pollutionがある地域でChenという人たちがずっと調査しているのですが、その3分割のデータも前腕部なのですが、骨密度はほとんど下がっていません。しかし、この人たちは女性で骨折が本当に増えているというデータを報告しています。つまり、イタイイタイ病みたいな症状が臨床的に起こっているところです。Engströmは別の論文で同じスウェーデンで、手首で骨密度を測っているのですが、そうすると骨密度は下のほうにあるのです。

松井先生はDXA法の機種依存性はどうかという非常に細かい差にこだわっているわけですが、私に言わせると、どこで測るかでこんなにひどく違うものを1つの図に並べて解析していいのですかと言いたいわけです。これはめちゃくちゃな図なのですけれども、でも、

世界の中で骨密度がどのように分布しているかは大変よく分かりました。

ここにあった論文からピックアップしたものを次のページ以降に示しました。堀口先生が昔出した論文の腎障害のデータが第2版で利用されていたのですが、実は骨密度もその時点で測っていて、尿中カドミウム濃度が2.5以下から5 µg/gクレアチニン以上の間で、よく見ると少し下がっている傾向があるのですが、堀口先生の論文のディスカッションを見ると、ほかにいろいろなファクターが交絡していて、あまり関係ないのではないかという議論をしています。他の論文ではそうした交絡因子をアジャストした後の骨密度を出している論文もあるので、その辺の細かいことはまた検討していただければと思うのですけれども、いずれにしろ骨密度はほとんど下がっていません。

5枚目は富山県の汚染地ですから、かなりひどいところですが、それでも骨密度を比べてみるとあまり差がない。もう一つ、6枚目が先ほどの中国のイタイイタイ病がリアルタイムで今起こっているのではないかという地域なのですが、Control、Moderately、Heavilyという3つの区分をすると、尿中カドミウムを見ていただきますとControlで2 µg/gクレアチニンぐらい、日本に近いです。Moderatelyで4.57 µg/gクレアチニン、Heavilyで12.31 µg/gクレアチニン、レンジで見ますと最高の方は45 µg/gクレアチニンぐらいと、非常に高濃度のカドミウム汚染が起こっているところで、実際に女性では骨折が増えているというデータを彼らは出しています。ところが、一番下の行の骨密度を見ると、0.64、0.65、0.62とほとんど差がない。

ここまで見るといえることは、骨密度の低下レベルと骨折率を直接的に比較することは難しい、骨密度から骨折のリスクを予測することは難しいのではないかと思います。だから、骨密度もあまりいい指標ではないのかなと思いました。

それから、同じ部位で測定したものの同士を比較しないと全く意味がないということが分かりました。

とはいっても、フランスが国として、スウェーデンのデータで骨折が増えているのだから、カドミウムは骨折が増えないレベルにしましょうと言っているわけですから、こんなことは起こるわけがないと批判するだけでは済まないと思うのです。本当にこのデータが正しいとしたら、何でこんなに骨折が起こるのだろうかということを考えなければいけないなと考えました。

7ページを見ていただきますと、WallinのデータもEngströmのデータも全部スウェーデンなのです。スウェーデンは北のほうにあって、太陽があまり照ってなくて、ビタミンDが足りなさそうです。それで、骨折に関する国際比較があるのかなと思ったら、あったのです。7枚目以降が全部それで、1992年の少し古いデータなのですが、ヨーロッパの、全部ではないのですが、各国の年齢ごとのhip fractureの頻度を比べています。Hip fractureですから臨床的に骨折と診断されたものだと思うのです。エックス線を撮って見たらひびがあったのではなくて、かなり信頼度の高いデータだと思うのですが、スウェーデンは断トツに多いです。

この図は縦軸が対数です。ですから、いろいろなことを語ってしまして、例えば45歳ぐらいのときの骨折のリスクが、55歳ぐらいになると3倍～10倍上がって、65歳ぐらいになるとさらに300倍ぐらいに上がる。しかもヨーロッパの各国で傾きはほとんど一緒です。だから、年齢とともに骨折率は対数で描かなければいけないぐらい急激に上がっていく。ということは、ある環境要因で骨折率が増えましたという議論をするために、骨折率のデータをもしエンドポイントとして使うのであれば、よほど厳密に年齢がマッチングしていないと、何を比べているのか訳が分からないことになるかなと思います。

先ほど言いましたように縦軸が対数ですから、スウェーデンと他の国との差は図のラインで1つ半ぐらい違いますから、3倍から下手すると10倍ぐらい違うという状況なわけです。スウェーデンは断トツに多いわけです。

これはヨーロッパだけですが、8枚目の論文は全世界でやっていて、論文の中には表もあるのですが、地図のほうが分かりやすいかと思って、北の外れと南の外れが高いというデータです。女も男も傾向は変わりません。

9枚目がもっと丁寧なデータで、Nature系のジャーナルなのですが、世界のいろいろな国の骨折リスクを比べています。もちろん年齢の影響を受けるので全部age-adjustedなのですが、並べてみると、世界で最も骨折の発症率が高い国は、ノルウェー、デンマーク、スウェーデンの北欧3か国なのです。日本は真ん中の青いバーのアジアの中でも真ん中ぐらいという状況です。つまり、スウェーデンはいろいろな要因で世界でも最も骨折のリスクの高いハイリスク集団である。ハイリスク集団では、もしかしたら低レベルのカドミウムでも本当に骨折が起こりやすいのかもしれない。だから、Engströmたちのデータは、そんなのあり得ないと批判はできなくて、もしかしたらそうなのかもしれない。ただ、骨密度で見るとほとんど下がっていないという状況がある。

最後の図は、『Cell Metabolism』という実験系のジャーナルです。

これはマウスの実験データなのですが、1つだけヒューマンのデータがあって、横軸にhip fractureの頻度、ほとんどさっきのNature系の雑誌から取ってきたデータだと思います。縦軸に緯度。右は横軸にhip fractureの頻度で、縦軸にその国の首都の年平均気温。緯度が高ければ気温は低いだろう、これは見かけ上でしょうと思いたくなるのですが、彼らはこれを単に仮説の出発点として使って、マウスを飼う環境温度を変えたら、腸内細菌叢が変わると。最近はやりの腸内細菌叢です。腸内細菌叢が変わることによって骨折リスクが上がるということを膨大なデータを使って、とても読む気がしないぐらいのデータなのですが、示しています。ただ、寒いという一つのファクターは、骨折のリスクを上げるかもしれないという疫学的な観察事実に関して、実験的な根拠を与えるデータになっている。

いろいろな考察があって、もちろんビタミンDが足りないのではないとか、北欧の人は背がひょろひょろ高いので骨が折れやすいのではないとか、いろいろな考察が出てくるので、気温だけで全て説明できるとは僕も思いません。ただ、スウェーデンを含む北欧

の国は、世界で最も骨折のリスクが高い、骨折しやすいいろいろな条件を持ったハイリスク集団であることだけはいえるのではないか。

そこで出たカドミウムとの反応を使って国の基準を決めるときには、ノルウェーの人がまねをするのはいいのではないかと思うのですけれども、日本でその0.5 μ g/gクレアチニンという数値を採用したら、国民の90%以上はそれを超えてしまいます。でも、スウェーデンは特殊ではないかと思った論文はまだ見たことがないので、このままいくと、ANSESがこう言っているから、うちも下げようと国際的な動きになってきてしまったら大変だなと思っています。日本はそうしませんというのであれば、理論的な根拠が欲しいと思っています。これは直接的には根拠にならないですけれども、少なくともスウェーデンという骨折リスクに関するハイリスク集団のデータに基づいて、日本のカドミウムの安全性を議論するのは難しいのではないかということです。

骨密度もあまりいいエンドポイントではない。では、骨折率のほうがいいかというのと、先ほどのような年齢依存性、国の間での違いということを見ると、データを出すのがかなり大変だし、実際日本ではそういうデータがほとんどないわけです。日本で唯一そういうデータを出しているのは、最初にここで採用されたオサダさんの論文と、後で見つけた堀口先生の論文が2報だけ、ただ、それしかない。しかもそれはみんな骨密度のデータです。こういう状況なので、難しいのではないですかと思っています。

腎臓に関しては、何かやらなければいけないとは思いますが、骨に関しては難しいという認識を共有していただくしかないのではないかなと。先走っているかもしれないですけれども、そのようなデータなので御紹介させていただきました。

そんなことはありなのといういろいろな御意見があるでしょうけれども、皆さんいかがでしょうか。

川村先生、どうぞ。

○川村専門参考人 まさに国の制度として検討するとき非常に大事な点をお示しいただいたと思います。もともとのfragilityが国によってというか、人種によって、あるいは生活環境によって違うので、同じばく露をしても、ほかの要素の違いでアウトカムの上昇やすさがもともと違う。これは今のコロナの感染症も同じことがいえるのですけれども、もともとHLAを持っている人の割合の違いなどで感染者の数が変わるのと同じように、生活環境や人種によって疾患自体の起こりやすさが違うのです。

ただ、定性的には、同じような曲線を描くことが予想されるけれども、実際の実数に反映するところで違って来る。それをどう取り扱うかは、食品安全委員会としてはかなり基本的、根源的な問題になると思うのです。用量反応関係を描くと、ひょっとしたらカーブは少し変わるかもしれないけれども、実際のincidence rateとかincidenceの件数そのものを見ると、無視できるレベルの変化かもしれないかということになると、どちらを採用するかはすぐには答えが出せないのです、非常に根源的な問いかけをしていることになった

と。これはすごく大事な資料だと感じました。

○姫野座長 ありがとうございます。

ただ、スウェーデンがこうだから議論しなくていいというわけではないと思うのです。相変わらずダイレクトな作用があるのか、全ては腎障害ありきだということなのか、全然決着はついていないわけですし、スウェーデンのデータを見ると、これだけの低レベルで本当に骨折が起こるとしたら、しかもnon-smokerでも出ているので、何らかのダイレクトな作用は本当にあるのかもしれない。ただ、それをサポートする動物実験のデータとなると、今日の最初にBrzóskaたちの一連の研究を紹介しましたがけれども、それなりにそうかなと納得できるところもあるのですが、カドミウムのばく露レベルのデータを見ると、そのままは受け入れがたい。彼らのデータでも腎障害も関わっているので、ラットの骨への影響がカドミウムのダイレクトな作用だけとはいえないのではないのかなと思います。

中山先生、どうぞ。

○中山専門委員 祖父江先生が先に挙げられているので、どうぞ。

○祖父江専門委員 祖父江です。

こういう疫学の調査で、ハイリスクの集団でドーズレスポンスが見られたというときに、一般的にinteractionがあるかが今、川村先生が言われたようにスウェーデンでだけドーズレスポンスがあって日本ではないという考えもありますけれども、もう一つ、調整し切れていないというのが常にあるのです。Residual confounderという現象で、何らかスウェーデンのほうがハイリスクなのです。緯度かもしれないし温度かもしれないのですけれども、そういうことをきちんと調整できていないから、こういう一見ドーズレスポンスがあるのではないかと見えている可能性があるのです。だから、その視点を持つておくべきだと思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

例えばビタミンDの摂取レベルとか、何か調節可能な交絡因子も調節した上でやるべきではないか。何かが抜けているのではないかということでしょうか。

○祖父江専門委員 スウェーデンの中でも緯度が違うかもしれないです。だから、ハイリスクの集団において、そのハイリスクをきちんと調整し切れていないという現象なのです。

○姫野座長 スウェーデンがハイリスクであろうというのは、今の私が出した資料ではかなり間接的な証拠なので、先生がおっしゃるいろいろなファクターがまだ隠れているのか

なという気はいたします。

中山先生、どうぞ。

○中山専門委員 ありがとうございます。

スウェーデンが取り上げている骨折に直接関係しているのは骨強度だと思うのですけれども、骨強度に関してはNIHのコンセンサスミーティングで骨密度と骨質の関数だと言われていて、ここに取り上げられているbone mineral densityというのは骨密度のほうで、骨質は骨の材料だとか、ビタミンDとかKとかが直接利いてくるのは骨質のほうで、必ずしも骨密度だけが骨折に直接関係しているわけではないということもあって、恐らくこういうdiscrepancyが出てきているのではないかと。

骨密度はあまり変わらないけれども、カドミウムが一番利くのが骨質のほうであった場合には、ここは測られていない部分だと思うのでこういうところが出てくるのではないかと。そこが恐らくカドミウムの場合は関連している可能性があるのではないかと、私は今ここで先生の資料を見た上で、そういうふうに思ったのです。

骨質のほうは疫学研究でも人の観察研究でもしっかりと測られている例はないので、質関連するような要因、ビタミンDだとかKだとか、あるいは酸化ストレスだとか、むしろいわゆるそのほかの生活要因とか、そういうところがFFQから出てくるような要素も含めて、より関連しているのかもしれないのかなと考えた次第です。

○姫野座長 非常に貴重な御意見をありがとうございます。

NIHが言っているのは、骨密度掛ける骨質によって骨折が決まるのですか。osteoporosisが決まるのですか。

○中山専門委員 骨強度です。骨強度が骨密度と骨質によって決まる。恐らく骨折は骨強度に関連しているのだらうと考えています。

○姫野座長 ありがとうございます。

その資料を何かのときに送っていただけるとありがたいです。

○中山専門委員 お送りいたします。

○姫野座長 ありがとうございます。

川村先生、どうぞ。

○川村専門参考人 今、中山先生がおっしゃったように、骨のカルシウム依存性の部分とたんぱく質依存性の部分が両方で強靱さをつくるので、骨密度だけを議論していると、骨

折とは乖離する可能性があるわけです。だから、できるだけpatient orientedなアウトカムであるところの骨折、中間指標ではなくて、できるだけ生活に影響するレベルのエンドポイントを持ってくるべきだと思っていまして、そういう意味では、骨密度は必ずしも優先的ではなくて、骨折のほうが重要なアウトカムであると思います。

それがなければ代替りのマーカーを持ってくるしかないのだけれども、先ほど中山先生からも御指摘があったように、それから一般的な知識でもあるのですが、カルシウム依存の部分とたんぱく依存の部分で強度が決まるので、カルシウムのところの骨密度だけを見ても、骨折のpredictionはなかなか完全にはいかない。

そういう意味で、できるだけ人の生活に影響するエンドポイントで評価したいのだけれども、それが主に見つかるかどうかということと、基本的には腎臓のほうは比較的、的を射たアウトカムが分かっているので、そちらのほうで答えは得られていて、それに付随する情報として、骨への影響も記載されるべきではないかと考えます。

○姫野座長 ありがとうございます。

骨質を測定するsurrogate markerみたいなものはあるのですか。

○川村専門参考人 実際には、たんぱく成分のほうは今のところやりにくい。ただ、超音波による骨密度測定はカルシウム成分だけではないと思いますけれども、その辺の寄与の割合は、詳細は存じていませんが、DXAで測った骨密度と超音波で測定したものとは質は異なるということは承知しています。

○松井専門委員 骨質は骨の構造に依存しているところが多いということを読んだことがあります。ですから、DXAだと駄目なのですけれども、QCTで海綿骨の微細構造まで見ると骨質がより明らかになっているというような論文を読んだことがあります。ただ、どこまでそれがオーソライズされているかは存じません。

もう一点、ビタミンDの話が出たから申し上げますけれども、恐らくノルウェーの人たちのビタミンD摂取は多いです。サケとかニシンとか、魚を食べるから。だから、あまりビタミンDと言わないほうが良いと思います。

○姫野座長 探せばスウェーデンの人たちの血清中のビタミンDのデータも。

○松井専門委員 25ヒドロキシビタミンDです。

○姫野座長 25ヒドロキシビタミンDのほうのデータも国際比較がどこかにあるかもしれないです。

脇先生、どうぞ。

○協委員 委員の脇でございます。

今、骨質の話が出て、骨粗鬆症学会とかからもガイドラインで幾つか解説があると思いますが、骨質についての評価は、今、松井先生がおっしゃったように、特殊なCTで評価している先生方がいらっしゃいますけれども、臨床的には評価できないところかと思えます。

ただ、骨質も一緒に計測して出してくれているような新しい機種DXAが最近出ていて、骨量と骨質とを出してくれるものがあると思います。最近のバージョンではそうなっているようです。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

ただ、臨床的なイタイタイ病像については、骨粗鬆症プラス骨軟化症が加わっているとされています。カルシウム代謝異常、リン代謝異常がさらに加わっている。これは重度の汚染の例で、低レベルのカドミウムでそこまで影響が出るのかどうかは分かりませんが、そうになるとカドミウムの影響を考えると、骨への影響はなかなか難しいなと思えます。

Brzóškaたちの仕事は、本当に1～2年がかりで骨強度もきちんと測ってすごいのですが、プラスアルファで腎障害について何かデータが欲しかったなという部分はあります。

骨に関しては、ダイレクトかどうかとかいろいろな議論のポイントがあるのですが、現時点でヒトのデータで何か評価しようというときに、今日出てきた論文プラス私が少し追加させていただいたスウェーデンの骨折率の論文、全部は要らないと思うのですが、最初の7ページのヨーロッパの比較と、9ページのNature系の雑誌のデータは紹介して、議論をする材料にすることは可能なのではないかと思います。これについて賛同いただけますでしょうか。

(首肯する委員あり)

○姫野座長 スウェーデンは何でこうなのかと議論するのは、サイエンティフィックには楽しい作業なのですが、我々は何か決めなければいけないので、なかなか大変だなと思えます。

時間も大分迫っております、もう一つ、BMD/BMDLについて議論するというのが論点として挙がっていたのですが、いみじくも吉永先生からのコメントで、それは初めにやるかやらないかありきではなくて、いろいろなデータを集めてみて、計算をしてみて、それから考えるというのが筋ではないですかと。別にそれでいいのではないのかなと思えます。そうはやりませんとは言っていないわけで、吉永先生のおっしゃる通りと私は思っています。

す。

骨について、今日のところは一応ゴールに達したかなと思うので、ここで終了したいと思います。

それでは、事務局のほうからお願いします。

○猪熊課長補佐 議事（１）について御議論いただき、ありがとうございました。

事務局より、机上配付資料２に大まかなスケジュールを示しております。次回の汚染物質等専門調査会は９月１日を予定しております。

○姫野座長 ありがとうございました。

これで全部終わりですね。

スケジュールも紹介がありました。

以上で、第６回「汚染物質等専門調査会」を閉会いたします。先生方、どうもありがとうございました。