

疫学の知見及び論点について（呼吸器、心血管、神経、内分泌、生殖）

1. 呼吸器

(1) カドミウム評価書（第2版）

6. ヒトにおける有害性評価

6.2.4 呼吸器への影響（P.33～）（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 8.1.2 呼吸器への影響（P.48）

呼吸器に対する影響が指摘されているのは、いずれも吸入曝露による知見である。

(2) 今回得られた知見の概要 ※各項目での文献番号は資料 3-1 での掲載順

➤ 横断研究

✧ 関連がみられた知見

✓ 血中濃度：

- ・ $\geq 1.64 \mu\text{g/L}$ で慢性閉塞性肺疾患発症率のオッズ比上昇【109 (韓国)】、
- ・ $\geq 0.9 \mu\text{g/L}$ で子どもの鼻ポリープリスクのオッズ比上昇（2群比較）【111 (チュニジア)】

<非喫煙者のみの解析が行われているもの>

✓ 血中濃度：

- ・ $\geq 1.64 \mu\text{g/L}$ で慢性閉塞性肺疾患発症率のオッズ比上昇（男性のみ）【109 (韓国)】

(3) 論点（案）

- ・ 評価の根拠文献として評価書に引用すべき重要な知見はどれか。
- ・ 呼吸器への影響をどのように考えるか。

【岩澤専門委員コメント】

いずれの論文も、dose-response が明確でなく、評価の根拠論文として引用すべき重要な知見とは言えない。ただし、疫学の結果として記載するには、すべて問題ないと思います。呼吸器への影響について、経口曝露に限定した知見は得られていない。

【川村専門参考人コメント】

資料 2-1（P.2）参照。

1 2. 高血圧及び心血管

2 (1) カドミウム評価書 (第2版)

3 6. ヒトにおける有害性評価

4 6.2.5 高血圧及び心血管系への影響 (P.34～) (詳細は評価書参照)

6 8. 食品健康影響評価 8.1 有害性の確認

7 8.1.5 高血圧及び心血管系への影響 (P.49)

8 カドミウムと高血圧あるいは心血管系との関連は、カドミウムの曝露経路
9 や曝露量、腎尿細管機能障害の有無と程度などとの関係を検討する必要があるが、
10 低用量のカドミウム長期曝露と高血圧や心血管系影響との関係について
11 明確な結果を示す研究報告はほとんど無い。

13 (2) 今回得られた知見の概要 ※各項目での文献番号は資料3-1での掲載順

14 ➤ コホート研究

15 ☆ 関連がみられた知見

16 ✓ 尿中濃度 :

- 17 ・ 1 µg/g cre 増加で男性の心臓脳血管疾患 (脳血管疾患 (脳梗塞))
18 による死亡のハザード比上昇【129 (日本 千葉県、石川県)】、
- 19 ・ ≥0.62 µg/g cre で心血管疾患、総死亡のハザード比上昇【119 (米
20 国)】、
- 21 ・ ≥0.93 µg/g cre で心血管疾患による死亡、冠動脈性心疾患及び心不
22 全のハザード比上昇【119 (米国)】、
- 23 ・ ≥1.45 µg/g cre で冠動脈性心疾患による死亡、脳卒中のハザード比
24 上昇【119 (米国)】、
- 25 ・ ≥1.23 µg/g cre で末梢動脈疾患のハザード比上昇【120 (米国)】、
- 26 ・ ≥0.78 µg/g cre で虚血性脳梗塞のハザード比上昇【121 (米国)】、
- 27 ・ ≥0.46 µg/g cre で末梢動脈疾患のオッズ比上昇【112 (スウェーデ
28 ン)】、
- 29 ・ >0.27 µg/g cre で心血管疾患のハザード比上昇【126 (スペイン)】

30 ✓ 血中濃度 :

- 31 ・ ≥0.50 µg/L で頸動脈硬化性プラークの有病率のオッズ比上昇【113
32 (スウェーデン マルメ)】、
- 33 ・ ≥0.50 µg/L で急性冠動脈イベント、急性心筋梗塞、主な心臓有害
34 イベント、脳卒中、虚血性脳梗塞、全死亡、心血管疾患による死
35 亡のハザード比上昇【114 (スウェーデン マルメ)】、
- 36 ・ ≥0.47 µg/L (男性)、≥0.49 µg/L (女性) で虚血性脳梗塞のハザード
37 比上昇【115 (スウェーデン マルメ)】、
- 38 ・ ≥0.39 µg/L で冠動脈カルシウムスコアの有病割合上昇【116 (スウ

1 エーデン)】

2
3 <非喫煙者のみの解析が行われているもの>

4 ✓ 血中濃度 :

- 5 ・ ≥0.50 µg/L で脳卒中、虚血性脳梗塞、心血管疾患による死亡のハ
6 ザード比上昇【114 (スウェーデン マルメ)】、
7 ・ ≥0.39 µg/L で冠動脈カルシウムスコアの有病割合上昇【116 (スウ
8 エーデン)】

9
10 ☆ 関連がみられなかった知見

11 ✓ 尿中濃度 :

- 12 ・ ≥3.18 µg/g cre (男性)、≥4.61 µg/g cre (女性) で非発がん性疾患
13 (心臓脳血管疾患、呼吸器疾患、腎臓及び尿管疾患及び外因性)
14 による死亡に関連なし【129 (日本 千葉県、石川県)】

15 ✓ 血中濃度 :

- 16 ・ ≥0.44 µg/L で末梢動脈疾患のオッズ比に関連なし【112 (スウェー
17 デン)】

18
19 <非喫煙者のみの解析が行われているもの>

20 ✓ 血中濃度 :

- 21 ・ ≥0.50 µg/L で頸動脈硬化性プラークの有病率のオッズ比に関連な
22 し【113 (スウェーデン マルメ)】

23
24 ➤ 横断研究

25 ☆ 関連がみられた知見

26 ✓ 尿中濃度 :

- 27 ・ 0.57 µg/g cre (80%ile) で全死因、心血管疾患、心疾患、虚血性心
28 疾患(尿中のみ)死亡のハザード比上昇【130 (米国)】、
29 ・ ≥0.41 µg/g cre で高血圧割合増加【130 (米国)】、
30 ・ (分位なし)収縮期及び拡張期血圧の増加【278 (米国)】

31 ✓ 血中濃度 :

- 32 ・ 0.80 µg/L (80%ile) で全死因、心血管疾患、心疾患死亡のハザー
33 ド比上【130 (米国)】、
34 ・ ≥0.5 µg/L で高血圧割合増加【130 (米国)】、
35 ・ 10 倍増加当たりの心血管疾患死亡相対リスク上昇【133 (米
36 国)】、
37 ・ (分位なし)収縮期及び拡張期血圧の増加【278 (米国)】、
38 ・ 75%ile で心血管疾患死亡のハザード比上昇【134 (米国)】

1
2 <非喫煙者のみの解析が行われているもの>

3 ✓ 血中濃度：

- 4 ・ (分位なし) 収縮期及び拡張期血圧の増加【278 (米国)】

5
6 ➤ 症例対照研究

7 ☆ 関連がみられた知見

8 ✓ 赤血球中濃度：

- 9 ・ 子癩前症の有病割合の上昇 (trend のみ)【122 (米国)】

10
11 (3) 論点 (案)

- 12 ・ 媒介分析による知見をどう扱うか (根拠文献とするに足りるか)
13 ・ 評価の根拠文献として評価書に引用すべき重要な知見はどれか。
14 ・ 高血圧及び心血管への影響をどのように考えるか。

15
【岩澤専門委員コメント】

(媒介分析による知見について)

根拠論文の扱いまでは至らないのではないかと思います。

(評価書に引用すべき重要な知見について)

疫学の結果として記載するには、すべて問題ないと思います。

(高血圧及び心血管への影響について)

喫煙の交絡を調整しきれている疫学論文はほとんどないのではないかと思います。

よって、前回の標記同様、「カドミウムと高血圧あるいは心血管系との関連は、カドミウムの曝露経路や曝露量、腎尿細管機能障害の有無と程度などとの関係を検討する必要があるが、低用量のカドミウム長期曝露と高血圧や心血管系影響との関係について明確な結果を示す研究報告はほとんど無い。」で良いのではないかと思います。

【川村専門参考人コメント】

(媒介分析について)

$X=A+B+C$ $Y=A+B$ よって $X-Y=C$

という論理的に構成された概念ですが、媒介物が単純加算でよいかなどが不明で、その部分は大胆な仮定を置いています。そういったあやふやなものを積み上げると得られた結果が砂上の楼閣になるので、直接証明されたものがあるのなら、それを優先する。直接証明されたものがないのでやむを得ず仮定を置くとしても最小限にすることが必要です。(医療経済研究やネットワーク・メタアナリシスも同様です。)

(高血圧について)

高血圧は一部を除いて「病気」ではありません。「状態」です。しかしリスク因子としてとして重要なので、臨床では重視しています。循環器疾患のリスク因子は高脂血症や糖尿病など多数あって、高血圧は one of them に過ぎません。

また検査値の異常は、正常の反応のこともあります。細菌感染時の白血球増多は正常な反応で、それが起きなければ異常です（ウイルス感染の場合は増える場合と減る場合があります）。グリコーゲンをたっぷり蓄えた肝臓も正常な状態で、肝重量が増えたとしても異常ではありません。

最終的に重要なのは真の病態（本物の病気＝心筋梗塞や脳卒中など）です。それが使えるなら評価書でもそれを使うべきです。真の病態が使えない場合のみ、血圧その他の検査値の異常を代理転帰として用いるべきと考えます。真の病気を扱うために、多数の人を対象とした疫学研究を用いるのです。

食品安全委員会としては、具体的な評価ポリシーを明確にする必要があります。

(Gao et al. 2018 について)

資料2-1 (P.5) 参照。

1
2

3. 神経

(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

8.1.7 神経系への影響 (P.49)

神経系においては、カドミウムは脳実質内にはほとんど取り込まれないため、脳は影響発現の場とは見なされておらず、一般環境やカドミウム汚染地域における住民を対象とした調査研究には特に取り上げるべき神経系障害に関する知見は報告されていない。

最近、きわめて微量な重金属類に曝露した子供において、腎臓及び神経系（ドーパミン作動神経系）が微妙な影響を受けているかもしれないとする疫学調査が報告されているが、これまでに確立された知見とは大きく異なること、同様なレベルの重金属曝露による子供の腎機能や脳に関する研究報告がほとんどなく、比較検討ができないことから、今回のリスク評価において対象としない。

(2) 今回得られた知見の概要 ※各項目での文献番号は資料3-1での掲載順

➤ コホート研究

✧ 関連がみられた知見

✓ 尿中濃度：

- ・ $\geq 0.8 \mu\text{g/L}$ で発達スコア低下（2群解析）【追加（Kippler ら（2016））】、
- ・ （分位なし）FSIQ、PIQ、VIP 低下【153（バングラデシュ）】、
- ・ 2倍増加当たりの FSIQ、PIQ 低下（女兒のみ）【追加（Zhou ら（2020））】

✓ 血中濃度：

- ・ $\geq 0.905 \text{ ng/L}$ で児の6か月時、1歳時及び1.5歳時の発達遅延のオッズ比上昇（2歳以降では関連なし）【追加（Matsumoto ら（2022））（日本 エコチル調査）】、
- ・ 2倍増加当たりの児のVIQ 低下（男児のみ）【追加（Zhou ら（2020））】

<非喫煙者のみの解析が行われているもの>

✓ 尿中濃度：

- ・ （分位なし）FSIQ 低下、認知機能低下【追加（Gustin ら（2018））】

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

◇ 関連がみられなかった知見

✓ 血中濃度：

- ・ (分位なし) 発達指標の総解析に関連なし【136 (日本 エコチル 調査)】

➤ 横断研究

◇ 関連がみられた知見

✓ 尿中濃度：

- ・ 0.15 µg/g cre (中央値) で聴力低下 (Low-frequency のみ) のオッズ比上昇【139 (米国)】、
- ・ ≥0.62 µg/g cre で心血管疾患、総死亡のハザード比上昇【119 (米国)】、

(3) 論点 (案)

- ・ 評価の根拠文献として評価書に引用すべき重要な知見はどれか。
- ・ 総説での知見も含め、神経への影響をどのように考えるか。

【岩澤専門委員コメント】

(評価書に引用すべき重要な知見について)

疫学の結果として記載するには、すべて問題ないと思います。

1 4. 内分泌

2 (1) カドミウム評価書 (第2版)

3 6. ヒトにおける有害性評価

4 6.2.8 神経・内分泌・生殖 (P.37~)

5 (詳細は評価書参照)

6

7 8. 食品健康影響評価

8 8.1 有害性の確認

9 8.1.6 内分泌及び生殖器への影響 (P.49)

10 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
11 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
12 どない。

13

14 (2) 今回得られた知見の概要

15 > 横断研究

16 ☆ 関連がみられなかった知見

17 ✓ 血中濃度:

18 ・ $\geq 1.51 \text{ ng/g}$ で妊娠糖尿病に関連なし【142 (日本 エコチル調査)】

19

20 (3) 論点 (案)

21 ・ 評価の根拠文献として評価書に引用すべきか。

22

【岩澤専門委員コメント】

(評価書に引用すべき重要な知見について)

疫学の結果として記載するには、すべて問題ないと思います。

23

24

1 5. 生殖

2 (1) カドミウム評価書 (第2版)

3 6. ヒトにおける有害性評価

4 6.2.8 神経・内分泌・生殖 (P.37~)

5 (詳細は評価書参照)

6

7 8. 食品健康影響評価

8 8.1 有害性の確認

9 8.1.6 内分泌及び生殖器への影響 (P.49)

10 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
11 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
12 どない。

13

14 (2) 今回得られた知見の概要 ※各項目での文献番号は資料 3-1 での掲載順

15 ➤ コホート研究

16 ☆ 関連がみられた知見

17 ✓ 血中濃度：

- 18 ・ (分位なし) 児の3歳時の身長、体重及び頭囲に負の関連 (臍帯
19 血) 【151】

20

21 ➤ 症例対照研究

22 ☆ 関連がみられた知見

23 ✓ 血中濃度：

- 24 ・ ≥1.70 ng/g で児の口腔顔面裂リスクのオッズ比上昇 (2群解析)
25 【157】

26

27 ☆ 関連がみられなかった知見

28 ✓ 血中濃度：

- 29 ・ (分位なし) 児の口唇口蓋裂のオッズ比に関連なし 【追加
30 (Takeuchi ら (2022))】

31

32 ➤ 横断研究

33 ☆ 関連がみられた知見

34 ✓ 尿中濃度：

- 35 ・ (分位なし) 児の出生時体重及び頭囲に負の関連 【152】、

36 ✓ 血中濃度：

- 37 ・ ≥0.902 ng/g で早産のオッズ比上昇 【146】、

- 38 ・ ≥0.905 ng/g で前置胎盤のオッズ比上昇 (trend は有意差なし)

1 【147】、

- 2 ・ $\geq 0.907 \text{ ng/L}$ で児の SGA のオッズ比上昇（女兒のみ）【148】
- 3 ・ （分位なし）出生時体重、身長、胸囲と負の関連、SGA と正の関
- 4 連【追加（Takatani ら（2022））】

5
6 ☆ 関連がみられなかった知見

7 ✓ 血中濃度：

- 8 ・ （分位なし）児の3歳時の身長、体重及び頭囲に関連なし（母体
- 9 血）【151】、
- 10 ・ $\geq 0.905 \text{ ng/g}$ で癒着胎盤のオッズ比に関連なし【147】、
- 11 ・ $\geq 0.902 \text{ ng/g}$ で出生児腹部先天性奇形のオッズ比に関連なし
- 12 【150】

13
14 (3) 論点 (案)

- 15 ・ 評価の根拠文献として評価の根拠文献とすべき重要な知見はどれか。
- 16 ・ 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
- 17 ら、総説も含め、生殖への影響をどのように考えるか。

18
19
20 **【苅田専門委員コメント（6月2日の資料コメントより抜粋）】**

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います。

21 **【苅田専門委員コメント】**

生殖影響につきましては、Flannery らの総説・まとめ表をみると「肯定的な報告はほとんどない」とは言えないと思います。「確証的な報告がそろっていない」など、結論の表現についてご検討ください。

【川村専門参考人コメント】

(Ni et al. 2018 について)
資料 2-1 (P.21) 参照。