

# 食品安全委員会汚染物質等専門調査会 第8回議事録

1. 日時 令和4年10月31日（月）14:00～17:01

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、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、藤田技術参与

5. 配布資料

議事次第、専門委員名簿

- 資料1 カドミウム評価書（第3版）（案）【疫学：発がん】
- 資料2 カドミウム評価書（第3版）（案）【疫学：神経及び生殖】
- 資料3 カドミウム評価書（第3版）（案）【疫学：呼吸器、心血管及び内分泌】
- 資料4 カドミウム評価書（第3版）（案）【体内動態】
- 資料5 カドミウム評価書（第3版）（案）【疫学：腎臓】
- 資料6 カドミウム評価書（第3版）（案）【疫学：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 選定文献及び第2版以降に公表された国際機関等の概要集
- 参考資料4 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5 カドミウム評価書のイメージ

### 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8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。座長は姫野が務めさせていただきます。

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の防止のため、「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YouTube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14名に御出席いただいております。

堤専門委員、吉永専門委員は御欠席と伺っております。

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

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、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。10月1日付で化学物質・汚染物質担当の技術参与として藤田が着任しております。よろしくをお願いいたします。

○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いたします。

○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11点ございます。

資料1～6まで全てカドミウム評価書（第3版）の（案）です。資料1は【疫学：発がん】、資料2は【疫学：神経及び生殖】、資料3は【疫学：呼吸器、心血管及び内分泌】、資料4【疫学：体内動態】、資料5【疫学：腎臓】、資料6【疫学：骨】です。

参考資料に入りまして、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）」、こちらは昨年、第3回の会議資料3-2です。参考資料1と2につきましては、お手元での保存をお願いしておりました。

参考資料3は、「選定文献及び第2版以降に公表された国際機関等の概要集」。大変大部になっておりますが、先生方に選んでいただきました文献の概要集になっております。

参考資料4「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5「カドミウム評価書のイメージ」です。

これらのほか、机上配布資料が1点ございます。

不足の資料はないでしょうか。

それでは、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・専門参考人が文献の作成に関与した文献を参考資料4にまとめておりますので、御参考までに御報告いたします。

○姫野座長 ありがとうございます。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、議事に入ります。まず、本日の進め方ですが、事務局より説明をお願いします。

○猪熊課長補佐 本日の議題は、カドミウム第3版の記載ぶりについて、分野ごとに資料1～6と分けて御議論いただきます。

参考資料5を御覧ください。お手元の資料の一番後ろから2枚目の横長のものです。カドミウム評価書のイメージです。前回までの御審議で選定いただきました「評価の根拠文献」、この左上の青い四角の中に入っていますが、ここを基に、ばく露パートを除く、動

態及び代謝、ヒトにおける有害性評価部分の第3版の記載ぶりをまとめていただきました。また、ヒトにおける有害性評価の記載ぶりと併せまして、食品健康影響評価での有害性の確認、8.1の部分ですけれども、こちらの記載ぶりも御意見を頂いております。本日は資料の順番に沿って御審議を頂きますようお願いいたします。

○姫野座長 ありがとうございます。御質問等はございますでしょうか。よろしければ、次に進みたいと思います。

それでは、最初の審議です。資料1をお手元に御準備ください。発がんについてです。

御担当の祖父江先生、広瀬先生より修正を頂いておりますので、祖父江先生、広瀬先生のほうから簡単に御説明をお願いいたします。では、会場にいらっしゃる広瀬先生からお願いします。

○広瀬専門参考人 基本的には、前回の調査以降で入った試験を加えるといったところと、私のコメントは、出典が分からなかったところは昔のIARCの評価のものも入っていたところを指摘させていただいたことと、重複するような表現は新しい表現のほうに変えるといったところで調整させていただきました。

最終的な結論としては、祖父江先生も同じであると同意的なところですが、2010年以降も発がん性との一貫性のある関連性の証拠は示されていないといったところが、結論になるということにしたほうが良いということで、一つ一つの細かいところは説明しませんが、そういうようなところで指摘させていただきました。

○姫野座長 ありがとうございます。事務局から幾つか質問が出ていたことに関しては、ここにありますように、もう既に。

○広瀬専門参考人 それは前回、一応対応させていただいておりました。

○姫野座長 対応済みのものが、本日配付されているということですね。

○広瀬専門参考人 はい。

○姫野座長 分かりました。祖父江先生のほうから何かございますでしょうか。

○祖父江専門委員 今回の広瀬先生の説明でオーケーなのですが、私のほうでコメントをさせてもらったのは、前回の記載がIARCのmonographの1993年版だったので、それをアップしたほうが良いというようなことと、カットした部分があるのですが、これが4ページかな。IARCのほうでは、これはグループ1ということで判断されているのですね。

これは職域の証拠というのが強いのでグループ1となるのですけれども、食品の中のばく露濃度だと低レベルなので、そのグループ1をグループ2Aとしたほうがいいというような記述が前にあったのですけれども、IARCのグループ判定というのは、濃度によって違うというわけでもないと思いますので、グループ1はグループ1で、低濃度であるので、ここから得られる直接的な証拠として、発がん性を示すものはないというふうな記載ぶりにしたほうが良いだろうというような感じでまとめてもらっていると思います。以上です。

○姫野座長 祖父江先生、ありがとうございます。今のIARCのグルーピングに関して、広瀬先生も同じ意見ということでよろしいでしょうか。

○広瀬専門参考人 はい。それでいいと思います。あと付け加えるとすれば、2010年より前の版は、どちらかと言うと職業ばく露のデータだったのですけれども、それ以降は祖父江先生の解説があったように、低用量の食事との関連性のばく露。ただ、定量性の問題とかがいろいろあって、一貫した結果が出ていないということでまとめて、そういった文章でいいと思います。

○姫野座長 項目6の発がんの内容については、ほかの委員の先生から何かございますでしょうか。よろしいですか。

項目8に、資料の5ページ目に今度は「有害性の確認」ということで記載があります。これについて、広瀬先生から少し追記がされていますけれども、これについて一言御説明いただけますか。

○広瀬専門参考人 先ほどの繰り返しになりますけれども、基本的に2010年以降は、特に食事とカドミウムとの関連性、それ以前はどちらかと言うと、職業のばく露との関連性の記載だったので、それが今回新たな追加情報として（食事とカドミウムとの関連性が）入ったけれども、依然として発がんとの関連する、これは前は注意だったのですね、基本的には、そういう関連性の報告はあるけれども、確実な証拠はないといった感じといった結論に達しました。これは祖父江先生の文章の案だったので、私は同意をしたということです。

○姫野座長 ありがとうございます。そうすると第2版では、有害性の確認に関する最終結論が、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となっていたのを削除し、今回は、したがって、食品由来の低用量ばく露領域では、リスク増加を示す直接的な証拠はないと考えたと。少し断定的な表現になっておりますが、そういう結論に修正をしたということでよろしいでしょうか。

○広瀬専門参考人 はい。

○姫野座長 以上、トータルで先生方、何か発がんに関してコメント、質問、御意見等がございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、祖父江先生、広瀬先生、どうもありがとうございました。発がんについては以上で終了としたいと思います。

続いて、次が神経及び生殖についての記載内容について、これは御担当が苅田先生、中山先生で、お二人に修正を頂いておりますので、苅田先生、中山先生、簡単に御説明をお願いします。これも会議場にいられている中山先生から、まず最初をお願いいたします。

○中山専門委員 ありがとうございます。前半部分は苅田先生が御修正いただいておりますので、私のほうは後半のところ、このFlanneryらのレビューのところから少し抜き出してきています。あとはエコチル調査の結果を少しまとめています。この辺りについては、苅田先生も書かれていますように、ヒトにおける疫学調査のデータがかなり出てきているということで、基本的には前回あった動物実験のところを削除し、ヒトのデータに置き換えているということです。

2 ページ目の31行目以降が今回、少し修正をした部分でして、エコチル調査の報告もここに入れ込んでいます。まず海外の子供の成長に関する疫学調査の結果も数点、引いているというところ。表1のところ、エコチル調査の取りまとめということで加えております。

○姫野座長 ありがとうございます。では、苅田先生のほうから、さらに追加の説明、コメント等がございましたら、お願いします。

○苅田専門委員 基本的には、中山先生の御説明いただいたとおりで、動物と労働者のデータは除いて、最近、2010年以降に新しい文献がたくさん出ましたので、そちらのほうで主なものをまとめました。エコチル調査とFlanneryらの総説については表でまとめて、最終的な結論としましては、神経・生殖系への影響としては、カドミウムばく露との影響が示唆されているが、交絡因子が調整し切れていない可能性があり、結論を導くことは時期尚早で、引き続き注意を払う必要があるというふうにまとめました。以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。今のお二人の委員の説明について、まず各委員の先生から何か質問、コメント等がございますでしょうか。松井先生、お願いします。

○松井専門委員 動物実験の扱いについて、お伺いしたいのですが、こういうような観察研究の場合は、今お示しになりましたように、交絡因子の問題が出てくるということは当

然なのですが、その場合、交絡がない動物実験のデータと照合してみて、動物実験のデータでも同じようなことが言えるのでしたら、交絡因子の可能性は低いということも考えられると思うのですが、その点はいかがなのでしょうか。

○姫野座長　いかがでしょうか。荻田先生か中山先生、何かございますでしょうか。

○荻田専門委員　荻田ですけれども、よろしいでしょうか。まず1点は、動物実験のほうは新しい知見に関してのレビューを私どもはしていなかったということと、また、疫学調査につきましては、調整してある交絡因子のほかに調整し切れていない未知の交絡因子等もありまして、ここでのまとめは、ヒトにおける有害性評価という項目立てに従いました。今回実験動物の知見との比較は、まだしていませんので、新しく関係する報告が出ておりましたら、お教えいただけますと幸いです。以上です。

○姫野座長　ありがとうございます。私も気になったことがあります。1ページ目の最初の十数行、14、15、16行のところに、第2版の古い記述が残っています。「きわめて微妙な重金属にばく露した子供において、腎臓及びドーパミン作動神経系が微妙な影響を受けている可能を示唆する疫学調査も報告されている」となっていて、腎臓影響を参照となっています。これをどうするのかというのが1点です。動物実験に関して基本的に第2版の記述は全て削除になっていると思うのですが、項目8の「有害性の確認」のところでは、「実験動物を対象とした実験データでは、内分泌系への影響が示唆されているが」というのが残っていて、今回たくさんヒトのデータが増えているので、もし完全にヒトのデータだけでまとめるのであれば、この辺も削除の対象なのかなと思ったのですが、いかがでしょうか。

○荻田専門委員　おっしゃるとおりで、内分泌系のほうは私たちがレビューしていない疫学文献で、また結論のところは、実験動物の記載は削除すべきでした。あと神経・生殖影響の前半13行目以降に関しましては、前回出されたのが、子供の神経系に及ぼす影響に関する最初の疫学論文ということで、それ以降からたくさん研究が出され始めたということで残しておりますが、残さなくてもいいというのも一つの御意見かと思えます。

○姫野座長　ちょっと半端ですよ。ドーパミン作動神経系という言葉が出ていますが、それ以降は何もそういう内容が出てこないの、だったら新しい情報がたくさんあるので、むしろなくてもいいかなと思いました。この辺は今日、結論が出なくてもいいようですので、もう少しお二人で修正を相談していただいてもいいかなと思います。

あと事務局のほうから少し御意見があるようなのですが、事務局のほうからお願いいたします。

○猪熊課長補佐 最初に苅田先生からも御説明いただいたのですが、5ページの8の書きぶりにおいて、「近年、疫学研究でカドミウムばく露による影響が示唆されているが、交絡因子が調整し切れていない可能性がある」ことから結論を出すには時期尚早、という結論になっていたのですが、可能性であれば、交絡因子が調整し切れていない可能性以外にもう少し、こういった理由があるので時期尚早というような文言を専門調査会として追加いただけるといいかなと思っております。併せて御検討いただけますと幸いです。

○苅田専門委員 苅田です。関連の見られていないとする文献もあることから等、そういう言葉を入れればよろしいでしょうか。

○猪熊課長補佐 そうですね。もう少し、何で確証的な結論を導き出すには至らないというところの理由づけがもう少しあるといいなということです。ですので、関連が見られていない影響もあることからとか、そういった言葉でも大丈夫だと思います。よろしく願いいたします。

○苅田専門委員 分かりました。

○姫野座長 そうですね。8を見ますと、前回のドーパミン云々が8でも削除されていますので、出だしのところでも同様に削除してもいいかなと思いました。交絡因子だけを理由に時期尚早と言うのではなく、もう少し、まだ決められない理由をある程度、列挙してほしいということでしょうか。

○猪熊課長補佐 そうです。

○姫野座長 ということのようです。

○苅田専門委員 関連も見られていない文献も幾つかあるということで、それも書き足したいと思います。

○姫野座長 第2版では全然影響がないみたいな結論だったのを、今回はそうは言えないのではないかという流れで書かれていて、そういうデータの提供があったと思います。にもかかわらず、最終的には、結論はまだ出せないということであれば、そここのところの説明をもう少し丁寧にさせていただきたいというのが、多分、事務局の要望事項かなと思います。今この場でぱっと文章を言っていただくというのではなく、修正案をまた後日二人で



相談していただいた上で送っていただくということによろしいですか。

では、その点について、中山先生からは何かありますでしょうか。

○中山専門委員 そうすると、6の最後の段落のところ、3ページの21行目のところで同様のことを記載していますので、ここにもう少し根拠を付け足すということによろしいでしょうか。こちらのほうが評価のメインのところですので、多分8のほうは確認の部分だということで、それを少し手短に取りまとめて8に記載するということがよろしいでしょうか。

○姫野座長 はい。6と8と両方で対応していただければと思います。

○中山専門委員 承知しました。

○姫野座長 ほかに何かございますでしょうか。神経・生殖に関して、オンラインのほうからもございますでしょうか。今回の会議のゴールは、腎臓、骨はちょっとヘビーなのですが、それ以外のところは、6についてはある程度、結論的なことと、8の健康への影響、有害性の確認については、決着が付けられる項目については決着を付けたいという希望を持っています。逆に言うと、この先はあまり議論する機会がないので、もし先生方、御意見がありましたら、今日のうちに出していただかないといけないのですけれども、何かございますか。

野原先生、お願いします。

○野原専門委員 今の松井先生のおっしゃった御意見なのですけれども、動物実験で何かサポートをするデータがあればということに関しては、生殖とか神経系の実験があって、引用してもいいのではないかというものもありましたので、一応、動物実験担当のほうでもう一回、論文を確認するというところをしようかというのがいいのかなと思いますけれども、いかがでしょうか。この場ではないのですけれども。

○姫野座長 荻田先生、どうですか。動物からまた出てくると、それはそれで大変ですか。

○荻田専門委員 最近の知見で疫学の結果の裏づけになるような動物実験がございましたら、そちらも参考にさせていただきます。

○野原専門委員 そうですね。プラスになるのか、マイナスになるのか、裏づけにならないというものかもしれませんが、一応、確認はさせていただきますので、よろしくお願いします。

○荻田専門委員 ありがとうございます。

○姫野座長 エコチルでもFDAからの総説でも、非汚染地域のカドミウムのレベルが相対的に高い母親から生まれた子供のサイズが小さくなっているのではないかというデータが多いという印象を私は持っています。それをサポートするような動物実験の論文があると、一番いいのかなという気がします。ただ、動物実験の議論をしていたときに、そういうデータがどのくらいだったかというのは、あまり記憶が定かではないので、また確認していただいて、あれば、お願いしたいと思います。

私のほうからもう一つ、表2ですね。4ページ～5ページのFDAのFlanneryたちの総説のまとめ方については、上半分が臍帯血、下半分が母体血をばく露指標としたときに、これだけの論文があるという表です。実際には、エコチルは全て母体血で、臍帯血はみんな「？」マークなのですが、臍帯血のほうも、やはり出しておいたほうがいいですかね、どうでしょう、論文数が挙げられているだけなので、情報としては、そんなに具体的なものではなくて、こんなことが問題になっているという程度の情報ですよ。ただ、無理に削らなくても、こういう調査が行われていたということはあってもいいかなと思うのですが、どうでしょう。

○中山専門委員 あってもいいと思います。

○姫野座長 あってもよろしいですか。では、このままにしておきたいと思います。  
野原先生、どうぞ。

○野原専門委員 言い忘れてしまったので、さっきのことで、すみません。動物のことで香川先生と一緒にやらせていただきたいと思いますので、香川先生、よろしく願います。

○姫野座長 もちろん、お二人で調べていただければと思います。

○香川専門委員 承知いたしました。

○姫野座長 では、神経・生殖に関しては、結論の部分に少し肉づけをする必要があるということですね。全体としては、この流れで、ヒトのデータを中心に、第2版に比べて第3版では、特に日本からのデータが非常にたくさん増えていますので、それを中心にまとめると。全く無視できないわけではないけれども、まだ時期尚早の部分があるということについて、もう少し丁寧に説明していただくということかと思います。

川村先生、どうぞ。

○川村専門参考人 川村です。今ちょうど岩澤先生の研究班で、疫学研究の評価の仕方と  
いいですか、重要な点を整理していただいているところですが、疫学研究の評価を  
どのくらい重く見るかというか、採用するかどうかのポイントとしては、対象者の選択が  
適切かとか、ばく露範囲が広範囲かとか、ばく露量の測定が適切かとか、あるいは交絡因  
子の調節を適切に行っているか。それから、最後に用量反応関係が明確かというようなポ  
イントがあると思うのです。そういったものを理由にして、今の疫学研究では、ここま  
で到達していないので、食品健康影響評価の根拠としては、まだ使うには至らないとい  
う、そういう視点を一つの論理として持っていただくと、いいのかもしれないと思いま  
した。

○姫野座長 非常に勉強になるポイントかなと思います。対象者については、もともとエ  
コチルについては限定的で、母親と子供だけであるという条件付きというのは、もうある  
意味、百も承知でやっているわけです。ばく露レベルに関しては、一般の方々なので、汚  
染の影響ということに関しては、何かコメントができるのかもしれませんが。測定に関し  
ては、これはかなりきちんとしていると思うのですが、今の川村先生のポイントについ  
ても、まとめのところで少し触れられるものがありましたら、お使いいただけるというか  
と思います。

吉成先生、御意見は。

○吉成専門委員 吉成です。全く違う件なのですが、表2の見方で教えていただきたいの  
ですけれども、男女差の検討の欄に「？」というマークがありますけれども、検討は「？」  
ということは、検討されているかどうか分からないという意味でしょうか。それとも、  
男女差がよく分からないという意味になるのでしょうか。検討で「？」だと少し分かりに  
くいかなと思ったのですが、どちらでしょうか。

○姫野座長 御担当の先生、いかがでしょう。このFlanneryの「？」です。

○荻田専門委員 事務局にまとめていただいた表なのですが、検討されていないという  
「？」でしたでしょうか。「？」だけというのは、男女別に検討されていないという「？」  
でしょうか。

○猪熊課長補佐 すみません、事務局です。こちらはもう一度見直して、書きぶりを直し  
ましたら、また先生方に御確認いただけたらと思います。よろしく願いいたします。

○姫野座長 そうですね。特に臍帯血のほうは「？」が並んでいるので、その辺が私も気

になっていました。では、「？」の内容を事務局のほうでもう一回確認をしていただいて、フィードバックしていただいて、最終的に表2を完成するというので、吉成先生、御指摘をありがとうございました。

ほかによろしいでしょうか。それでは、神経・生殖に関しては、ここまでにしたいと思います。ありがとうございました。

それでは、資料3をお手元に御準備ください。御担当の川村先生、岩澤先生から修正を頂いておりますので、川村先生、岩澤先生、簡単に御説明をお願いいたします。

では、岩澤先生から。

○岩澤専門委員　それでは、岩澤から修正点ですが、まず呼吸器に関しましては、新しい知見、特に経口ばく露による有害性についての知見の追加がないので、このまま第2版のまま、特に追加等はされておられません。

めぐりまして、2ページ、心血管系につきましては、今回、第2版にプラスして第3版では、ヨーロッパのMalmöのコホートの結果が出てきているということで、新しく報告されているものを3点追加してございます。これの根拠としましては、心血管系に関しましては、喫煙の影響が極めて大きいということで、それに対しての層化等を解析ができていたものということで選びまして、非喫煙者に関してどうかということが書かれているものを追加とさせていただきます。海外の知見を入れまして、その後、日本の知見に関しましては、心血管について新しい知見がなかったので、そのまま第2版と同様ということになっております。最終的には、循環器疾患との関連はあると判断されるが、関連の程度は弱く、直接の因果関係かどうかというのが不明ということで、川村先生のほうから追記を頂いてございます。

続きまして、我々は内分泌を担当しているのですが、こちらに関しまして、ヒトを対象とした疫学的データで肯定的な報告はほとんどなかったということで、それ以降、こちらに第2版に書かれているものは動物実験のものでありますので、削除とさせていただいてございます。「8. 食品健康影響評価」については、呼吸器への影響は、第2版では吸入ばく露による知見があるのですが、経口での影響というものはないということで、このまま第2版のままになっております。

続きまして、心血管系への影響については、川村先生から低用量のカドミウム長期ばく露と心血管系の影響との関係は否定できないものの、因果関係を肯定するには至らないということとしております。内分泌は私たちのほうで担当なのですが、ヒトを対象とした疫学的データでは、報告がほとんどないということで書かせていただいております。以上です。

○姫野座長　それでは、川村先生のほうから追加のコメントがございましたら、お願いします。

○川村専門参考人 先ほど、いろいろ理屈を述べた割には、自分の書いたものがきちんと書けていなかったのですが、一貫したとか、用量反応関係が明確なとか、そこを因果に結び付けるだけの強さとか、そういったものが十分ないので、そういう意味で結論づけるというか、肯定するには至らないという、少々婉曲な書き方をしております。なので、結局ほかの臓器の影響などを踏まえて、そちらが前面に出れば、こちらは陰に隠れるだろうというような書き方になっております。岩澤先生が上手にまとめてくださったので、この内容で提示したいと思っております。よろしくお願いいたします。

○姫野座長 ありがとうございます。この心臓血管系、内分泌系、特に心臓血管系ですね。先生方、何か御質問、コメント等はございますでしょうか。よろしいですか。

事務局のほうから少し質問があるようなので、お願いします。

○猪熊課長補佐 2点ほどございます。まず1点目なのですけれども、内分泌の部分なのですが、5ページのところの8の一番下、32行目「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」とされております。6での記載を拝見いたしますと、こちらは4ページに戻って16行目から始まるのですけれども、同じ文言なのです。肯定的でない報告というものをどれか残しておいたほうがよければ、残していただけるといいかなと思いました。そちらが1点目。

2点目なのですけれども、こちらは先ほどの神経及び生殖の結論部分と同様なのですが、否定できないけれども、肯定するには至らないという、その理由づけのところをもう少し、8のところでも書けたらと思っておりますので、御検討いただけますと幸いです。どうぞよろしくお願いいたします。

○川村専門参考人 自分で論理を言いながら、そのとおり自分で書いていないので、循環器系のところの書き方は修正しますし、内分泌のほうは、否定的な結果の研究例を6に書いて、8の結論を導くという流れで記載すればよろしいですか。

○姫野座長 内分泌のほうなのですが、これは第2版には否定的な論文が紹介されていますが、第3版では、今の状況を見ると、内分泌は基本的に全部削除ということになっています。このうちの一部を復活させるという方向でしょうか。

○岩澤専門委員 5ページの9行目の論文は、職業性のカドミウムばく露になりますが、影響は見られなかったという論文になっておりまして、例えばこの論文を残すということは、ヒトのデータですし、可能なのかなと思えます。ただ、30年前の論文ということで、これを載せていいのかなというところはあったのですけれども、否定的なものを載せたほ

うが論理が、ということであれば、こちらを候補とさせていただければと思います。

○姫野座長 川村先生もよろしいですか。

○川村専門参考人 必要があれば、古い資料ではあるけれども、ほかにそんな記述がなければ、全体のトーン、古いのをどこまで採用して良いかとか、否定的なものの書き方のルールとかがもしあったら、それに沿いますけれども、1つ残すとすれば、あとは動物実験だったりなので、ここで否定的な研究が報告されているというふうに、1つこの論文を抜粋して要約して書いて、その後、8章は結論に導くということにしたいと思います。

○姫野座長 では、8章は特に変えずに、その根拠となる6章を少し具体的なネガティブなデータを残すということですね。

○川村専門参考人 ネガティブデータを簡略に書くと。

○姫野座長 事務局はよろしいですか。吉成先生、今のことに関連した質問でしょうか。お願いします。

○吉成専門委員 違います。別の呼吸器のところでお伺いしたかった質問です。

○姫野座長 では、ちょっとすみません。後でまたお願いします。

循環器についての結論がもう少し具体的な根拠が欲しいという事務局からの要望だと思うのですが、いかがでしょうか。

○川村専門参考人 先ほどつぶやいたように、研究間の一貫性の問題とか、用量反応関係の問題とか、あるいは強さ、強固性というのですかね。そういったものが足りないので結論づけることはできないということで、要するに疫学研究の因果推論の幾つかの原則にかなっていないので、結論づけはできないという流れで整理して、分かりやすく書いてみたいと思います。

○姫野座長 では、少し、6章のほうの文章の最後を変えていただくということなのか。8章ですかね。どちらですか。8章のほうの文章の最後を変えていただくということですね。

○川村専門参考人 紹介ではなくて、まとめるに当たって、あまり強いものが得られないので、という趣旨で疫学研究の因果推論の理由づけとして幾つか挙げて、それに沿わない

ので結論づけまではできないという流れで書いてみます。

○姫野座長 では、それは御相談していただいて、また近日中に原稿をお送りいただけるということでしょうか。僕の感想なのですが、基礎資料を集めていたときには、もっとたくさんの論文がいっぱい出ていましたが、結局このスウェーデンの3つの論文は、層別解析でノンスモーカーも調べているから生き残った論文です。その3つの論文だけで結論を出すのはどうかというか、全体にはもっといろいろなネガティブなエビデンスやスウェーデン以外の報告もあって、文章の書きようかもしれないですが、このスウェーデンの一応ノンスモーカーも調べましたという3つの論文、結果はポジティブとネガティブとポジティブというものなのですが、それだけの論文で議論をするのは難しくないのかなと、ちょっと心配しました。

○岩澤専門委員 やはり一番が喫煙の問題になってくるかと思いますので、喫煙の調整があることを前提に影響がどうなのかというところで、やはり論じたほうがいいのかというところで、この3つにあえてさせていただいているところがあるのですけれども、とは言っても、やはり影響が出るものもある。ただ、それは一貫性がほかのところでないというところで、疫学でのところ一致性がないというところで、因果関係の関連があるというところに持っていけないということで、あえてこの3つというのも根拠としては、喫煙の影響ということ強く出すためにはいいのかなど思っただけですけれども。

○姫野座長 ありがとうございます。というのは、日本のデータも第2版のものがそのまま残っていて、むしろカドミウム汚染地域では、血圧は下がっている方向であるというようなデータが紹介されています。エコチルだけは日本発のデータが非常にたくさん第3版になって増えたのですが、ほかの項目は、やはり日本からのエビデンスが非常に少ない。カドミウムだけではないかもしれないですけれども、カドミウムの影響評価をするときにいつも困るところだなという印象を持っています。今、出ている文章は、スウェーデンでノンスモーカーでこうだったというのと、昔、日本で調査をしたのはこうだったということなので、日本のデータとスウェーデンのデータの比較というもの何か考察に対象にならないのかなと思いました。そういうのもあって、スウェーデンの論文だけで結論を出すのはどうなのかなと。

川村先生がよくおっしゃるように、国によって、そもそもバックグラウンドがいろいろ違って、ドーズレスポンスの傾きはある程度同じだけど、国によって、それがシフトするというお話をよく川村先生はされています。ばく露レベルを見ると、四分分割、三分分割したレベルを見ると、かなり日本より低いところで調査が行われているというのも気になる場所です。しかも、そういうばく露レベルの低いところなので、相対的にたばこ由来のカドミウムの比重が大きくなって、たばこの影響をきちんと交絡因子として排除してい

ないと評価の対象にしないという、多分この調査会は、そういうスタンスでやってきたと思うので、何かその辺が伝わるほうがいいかなと、ちょっと思いました。骨のほうもそうですけれども、スウェーデン対日本みたいな感じで、どの国からのデータかというのが、どうしても偏ってしまっています。なので、どの国の調査データに基づいて結論を出すかということも、少し何か考察の対象にならないのかなと常々思っています。ちょっと見間違いかもしれないですけれども。

○川村専門参考人 よく理解できましたが、どうしても循環器疾患は、たばこがかなりストレートに影響するものなので、どうしても、それをきちんとコントロールしないと因果関係のところを持ち込めないと。用量反応関係自体は絶対値はともかくとして、パターンはほぼ共通なので、ただ、ばく露量が全体的に低過ぎるというスウェーデンは、それはそれで評価の前提として十分なのかという疑念があるのは、おっしゃるとおりですね。

したがって、そこをきちんと書いたほうがいいかもしれませんね。日本ではというか、研究の条件として、循環器疾患に直接影響する喫煙の影響を十分にコントロールしている、つまり、非喫煙者でやらないといけないという問題と、それとばく露量の低いところだけで議論をしても、それだけで因果関係がないというふうには言い切れるものではないと。そういうことを総合して、残すとすれば、このくらいということになのだけれども、それでも一貫性の問題であるとか、強固性とか、そういうものがあまり確かでないので、あまり絶対的な結論は導けないというのが結論になるのですけれども、ただ、その途中のプロセスをきちんと書いたほうがいいとは思っていますので、もう一度、今おっしゃったことを踏まえて、岩澤先生と相談して書きたいと思います。

○姫野座長 岩澤先生もよろしいですか。

○岩澤専門委員 はい。

○姫野座長 先ほど、川村先生が幾つか挙げていただいた中で、ばく露のレンジが十分に広いかどうかで言うと、低いほうのスウェーデンでこういうデータがポジティブに出て、高いほうの日本でネガティブなデータが出ているという、これはそもそも何か別のファクターを考えなければいけないのではないかと、常々思っているのです。

すみません、お待たせしました。吉成先生、よろしいでしょうか。

○吉成専門委員 呼吸器のほうについてなのですが、第2版と変わらないということで少し質問するのも気が引けるのですけれども、1ページ目の最後の3行で、経口的なばく露は無視できるという結論のようなことが書かれているのですけれども、8のほうの5ページだと、「いずれも吸入ばく露による知見である」と、それしかないというようなことし



か書かれていなくて、むしろ8章と6章の文章を入れ替えるような、8章のほうにそういう有害性、健康影響評価に関するようなコメントがあってもいいのかなと思ったのですが、いかがでしょうか。

○姫野座長 いかがでしょうか。では、岩澤先生。

○岩澤専門委員 そのとおりかと思えます。経口のデータがないということで、いずれもこの6章に書かれているのは、経気道的なものになりますので、経気道的なものに関しては知見があるというところをこの6章に書いて、8章のほうには、経気道では影響が認められていますが、経口的なものでは、恐らく無視できるものと考えられるということで、逆転させるということによろしいかと思えます。

○姫野座長 では、吉成先生の御提案の、逆にしたらいいのではないかという方向で修正していただけるということで、ありがとうございます。吉成先生、御指摘をありがとうございます。

ほかに循環器及び内分泌について、先生方のほうから質問、コメント等がございますでしょうか。よろしいですか。では、ちょっと宿題ができてしまいましたけれども、よろしくお願いたします。

それでは、資料4をお手元に御準備ください。次は体内動態についてです。御担当の松井先生、吉成先生から修正を頂いておりますので、説明をお願いします。

まず、松井先生のほうからお願いいたします。

○松井専門委員 では、私から、この腸管からの吸収について御説明させていただきます。1ページを見ると全部ざっと線が入っていますが、これは全部削除したわけではなくて、章立てを少し変えております。例えば、2ページの23行目を御覧ください。このように腸管からの吸収の中に中項目として「吸収率の計測・算出」としている。それと6ページを御覧ください。「カドミウム吸収率に影響を及ぼす要因」という中項目を入れて、この5.1.2に関しては、「鉄欠乏の影響」と「カドミウムのバイオアベイラビリティ」についてと小項目立てをしていますので、表面上のみ全面取り消し線という状況になっているということを御理解ください。

それと第2版では、引用元が明らかではなかった知見が多かったもので、それに関しましては、例を挙げさせていただきますと、2ページの29～30行目ですが、こういうような実験動物のデータや、不足している引用がなかったヒト代謝の知見等は、Nordbergらの総説、これは姫野先生から御提供いただいたのですが、これらを基にして、抜けている部分を付け加えています。

また元に戻りますが、5.1.1の「吸収率の計測・算出」ですが、これは、ヒトにおけるカ

ドミウムの吸収率はこれだけだよということを示すことを目的としていますが、その手法によって全然値が違ってきてしまうのですね。ということで、それぞれの手法の説明を付け加えないと、これが正しい手法のだという言い方ができないので、説明をしております。第2版と結局は同様なのですが、ホールボディーカウンターを用いて、全身の蓄積率から吸収率を推計する方法を今回も踏襲しています。

次は、消化管からのカドミウム吸収に関する研究で、表ですが、4ページを御覧ください。この挙げられている知見は第2版の同位体を使った論文と一緒になのですが、「計測・算出手法」を付け加えております。また、いわゆるバランスデータ、摂取したカドミウムと糞中排泄から見かけの吸収を求めた報告については、ヒトのカドミウム吸収の推計には、使えないという判断をしまして、表から削除しております。

その次ですが、鉄欠乏の影響ですが、これに関しましては、第2版では、ちらっとだけ書いてあったのですが、それをもうちょっと詳しく実験動物のデータ、それとそのメカニズムですね。DMT1の発現の関係を入れました。ヒトの疫学研究でも、海外からはこの鉄不足、フェリチンが低いとカドミウムが高くなるという論文がかなりあるのですが、堀口先生から御提供いただきました、このTsukaharaらの論文があります。

7ページの8行目に示していますが、日本国内では、ここに書いてありますように、「国内の一般的な女性で認められる程度の鉄欠乏はカドミウム吸収を増強しない可能性を示唆している」としています。国内と国外で何か相違があるのですが、そのためにその下に、「しかし、我が国における鉄欠乏がカドミウム吸収を促進するかどうかについては、さらに調査が必要である」という記載をしております。

以上が主な変更で、あとバイオアベイラビリティについて論文を集めましたので、簡単に触れています。例えば7ページの5.1.2.2に書かれていますように、食品によってかなりバイオアベイラビリティは大きく変化するということが、書かれています。

最後に、吸収の終わりに小括を第2版では置いておりましたので、8ページの9行目～21行目でもやはり小括を入れております。ここで1点ポイントなのは、カドミウム吸収が3～8%という報告というのが、放射性塩化カドミウムを投与した試験なのです。どうも塩化カドミウムよりも食事中的カドミウムのほうが、利用性が低いということが幾つか報告されていますので、その留意点もここで示しています。

吸収については以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、続きの分布以降のところを吉成先生のほうから簡単に御紹介をお願いします。

○吉成専門委員 こちらも体内動態は一緒ですので、方針としてはヒトを中心に書くということで、それをサポートするデータがあれば、動物実験を追加するという形にしております。9ページから御覧いただきますと、まず章立てを最初の消化管からの吸収と併せて

全部変えております。当初は「蓄積・分布」だったところを「5.2 分布」とさせていただいて、12ページに「5.3 排泄」ということで、吸収、分布、排泄という、代謝がありませんので、いわゆる体内動態のADMEに従って記載させていただきました。

ページを先に進んでいただきまして、16ページに「生物学的半減期」というのがございますが、これはADME全体に関わる場所ですので、項目としては、そのまま残りました。

17ページに5.6で、もともと第2版で「生物学的曝露指標」という項目があったのですが、こちらは議論の末、体内動態の項に書くべき事項ではないのではないかということになりましたので、この項については削除するという方向にいたしました。

最後に18ページ、カドミウムを考える上で非常にメタロチオネインは重要なのですが、ここで項立てて書くというよりは、各項目で必要なところに書くべきであるということになりましたので、メタロチオネインのここは削除させていただいております。

9ページに少し戻っていただきまして、分布のところになるのですが、そこにメタロチオネインは非常に分布に重要ですので、メタロチオネインについて、ある程度そこで説明するという形にしております。その後は、これまで集めた知見を主に追加していくような記載をして、その中で必要であれば、またメタロチオネインについて触れるということになります。

特に今回10ページ辺りにあるのですが、カドミウムの腎の取込みについての記載なども非常に不足しておりましたので、10ページ、16～17行目辺りから26行目くらいまで、腎臓への分布・蓄積について、少し詳しく記載いたしました。また、27ページ以降も、その後、メタロチオネインとの関係も追記しております。

排泄については、これまで集めたもの、比較的新しいものを追加しております。

生物学的半減期につきましても、ある程度、文献がありましたので、それらを追加しております。少し動物での有害性評価も中に含まれますので、動物実験についても少し記載を追加いたしました。

概要は以上となります。

○姫野座長 ありがとうございます。体内動態につきましては、1ページ目を見ていただくと、全部削除のように見えますが、実際には第2版よりもかなり詳細な記述に変わっていると思います。松井先生にかなり言葉の定義にこだわっていただいて、いろいろな言葉があるのですね。吸収率、見かけの吸収率、バランス率とか、いろいろな言葉が行き交っています。第2版とちょっと違う部分があるので、2ページ目の脚注にあります。見かけの吸収率というのと吸収率というのを、この評価書では、このように定義するというのを最初にスタートのところで書いていただいている、要するに吸収率というのはトレーサーのカドミウムを与えて、その後、ホールボディカウンターみたいなもので体の中に何十日か、何日か、いろいろなのですが、どのくらい残っているかを調べています。

それをずっと経時的にやっていると、ゼロ時点はどうだったかというのが逆算できます。

それを吸収率とするような論文があるので、そういうのを吸収率とし、時々バランススタディーとも言われるのですが、大便を集めて、それを差し引いたものについては、EFSAが apparent absorption という用語を使っているの、それに合わせて、見かけの吸収率という言葉で統一をしています。

第2版だと表2の中に細かい字で表記されていて、よく見ないと分からない内容を文章化して丁寧に書いたという修正が施されています。なので、吸収率も塩化カドミウムの吸収率を見たものと、食べ物の中に入っているカドミウムの化学形態は違うわけですから、例えば4ページの表1を見ていただきますと、真ん中辺りにNewtonという人たちの、これは第2版にも載っているのですが、カドミウムをまず混ぜた餌をカニに食べさせて、そのカニみそをヒトが食べると、カニの体内にある化学形態のカドミウムの吸収率を調べた実験になります。その辺りをかなり丁寧に書いていて、その場合の吸収率は右側で見ると、2.7%であるということです。

上の2つの仕事は、塩化カドミウムを使って調べている。それが2.6、7.5、4.6%などの数字になっていて、下の2つは同じように水耕栽培で小麦粉にカドミウムを取り込ませて、その小麦粉からおかゆを作ってヒトに食べさせた。これだけ数値が異様に大きいのですが、最後の一番下のは、ヒマワリにカドミウムを取り込ませて、その種の油っぽいところをバターに混ぜて、そのバターを塗ってパンを食べてもらって、そのバター由来のカドミウムの吸収率を調べるというような、そういうみんなが苦勞して吸収率を測っているところをきちんと丁寧に記載しています。そうすると、ヒトではこんな数字になりますという、そういう整理をし直していただいたということかと思えます。

吸収に関しては、それに影響を与える因子を、少なくとも鉄欠乏とバイオアベイラビリティに集中してコメントを頂いて、8ページの9行目からのまとめが、全体のまとめになるかと思いますが、塩化カドミウムでは3ないし8%と、大便の値は差し引いた見かけの吸収率だと非常に大きな値からマイナス20数パーセントまで、いろいろとなるのであるということを示しています。今回、それに基づいて評価するのは難しいのではないかとこの形で扱っております。バイオアベイラビリティを考えると、塩化カドミウムの3ないし8%よりは、もうちょっと低いのではないかと。

鉄欠乏の影響は動物実験、海外のデータで鉄欠乏がカドミウムの吸収を増やすというデータが出ています。しかし、堀口先生から御提供いただいた論文で、普通の日本人の女性で、鉄欠乏ではないか、あるいは貧血ではないかというレベルの人で、カドミウム吸収がすごく上がるという証拠は、まだ得られていません。これについては、もうちょっと要調査ではないかという結論にしているかと思えます。

分布については、吉成先生がADMEという言葉が使われていましたが、一般的に使われる吸収、分布、代謝、排泄という構造に第2版がなっていなかったの、そういうふうに章立てをそもそも変えて、カドミウムについて、よく知らない人が、カドミウムはどんな体内分布なのかが、一とおりの分かるようにある程度、解説的にまとめていただいたかと思

ます。

排泄については、尿中のカドミウムの値をどういうふうに扱うかというのは、今度は8章のほうで、用量反応関係のところでもいろいろと議論をしなければいけないので、実際にこのくらいの数値が報告されているということと、腎臓にどういうふうに取り込まれて、というようなメカニズムの辺りを書くにとどめたということかと思います。

生物学的半減期に関しては、あまり新しいデータは出ていませんので、基本的には第2版からそんなに変わってはいない。そんな状況かと思います。

松井先生、吉成先生、今のようなことでよろしいですか。先生、何かありますか。

○松井専門委員 補足をどうもありがとうございました。

○姫野座長 これについて、ほかの委員の先生から何か質問、コメント等はございますでしょうか。私自身も第2版を読み直して、体内動態のところの知見が、ほかの国際機関が出す評価書に比べて、ちょっと基本情報があまりにも足りないのではないかというのを感じましたので、お二人の先生に大分頑張ってもらって、新しい文献も見つけていただいて、追加しました。

ただ、吸収に関しては、基本的に第2版のデータをもう少し丁寧に扱うという形です。いわゆる吸収率を見ている実験データについて、第2版では表に数値を出しただけで、ほとんどがバランススタディーのデータで議論していたので、もう少し丁寧にそこを出したということです。もちろんバランススタディーとバランス率というふうに第2版で言っていたデータも全部、第2版に記載されていたものは、全て紹介しているという状況です。

何かございますでしょうか。有澤先生。

○有澤専門参考人 呼吸器からの吸収というのは、書かなくていいのでしょうか。腎臓と骨のほうで若干たばこからの吸収の話が出たりしているのですが、いかがでしょうか。

○姫野座長 呼吸器は、第2版には載っていましたが。有澤先生の御質問は、吸収の機構とか吸収率とか、そういうデータの追加はないのかということでしょうか。

○有澤専門参考人 吸収率です。要するに中国のデータで、たばこからのカドミウム吸収率を10%として計算しているという論文がありまして、それでちょっと気になりました。

○姫野座長 その10%というのは、何らかの引用文献に基づいて10%なのか、彼らがいきなり10%だと言っているのでしょうか。

○有澤専門参考人 一般的に言われている値を引用したのだと思います。

○姫野座長 第2版だったか、どこかで見たことがあるのは、消化管吸収率よりも経気道的な吸収率のほうが高いから、たばこに含まれるカドミウムの量は少ないとは言っても、たばこを吸うことによるカドミウムの体内負荷量の増加への効果というのは案外大きいのだというのは、何か教科書的なものを書いてあるのを、僕も見たとありますが。

○有澤専門参考人 昔、『カドミウム・アンド・ヘルス』という教科書に、10%くらいだという記載があったと思います。

○姫野座長 恐らくそれ以降、ほとんどないのかもしれませんが、吉成先生、お願いします。

○吉成専門委員 姫野先生、松井先生ともディスカッションをしたときに、やはりこの体内動態のところをどう書くかというときに、いわゆる一般的な体内動態を書くのであれば、当然、呼吸器からの吸収も記載すべきかという議論は確かにさせていただいたのですが、今回の評価書が食品中の食品健康影響評価書ということもあるから、今回は書かないで良いかという議論になったような気がしているのですが、松井先生、姫野先生、そういう理解でよろしいですか。必要であれば、書くということであれば、教科書的なことは書けるのですが、恐らく文献は集めていなかったかなと思います。

○姫野座長 今、事務局からサポートがありまして、第2版のばく露量のところで、体内動態ではなく喫煙によるばく露量というのが、4.3.1という項目でありまして、さらっと読ませていただきますと、たばこ1本に約1ないし2  $\mu\text{g}$ のカドミウムが含まれており、その約10%が肺に吸入される（文献4-14）という記載が第2版にありました。なので、その後、喫煙によって吸入されるカドミウムの約50%が体内に吸収される（文献4-15）と仮定すると、1日に20本、喫煙する人は約1ないし2  $\mu\text{g}$ のカドミウムを吸収すると推定されるという文章が第2版にありました。私も昔どこかで読んだ文章が大体これに似たような文章かなと思います。それ以上の知見というのが、その後、アンテナには引っかかってきていないですね。

ばく露のところでもこういう記載があったので、恐らく12月末のときには、ばく露に関して、かなり中心的に議論をしなければいけないので、そのときまでにもう少しデータが見つかったら、何か足したいとは思っています。日本人はメインのカドミウムのばく露源がコメや野菜、魚なので、喫煙の影響を調査した論文が案外少ないのですが、実は見ていくとゼロではなくて、尿中のカドミウム濃度が非喫煙者より喫煙者で大体このくらい高くなっているという論文は、非汚染地でやると差が出て、汚染地でやると、もともとカドミウムレ

ベルが高いので、マスクされて見えないというような論文が2つ、3つあるのですね。

ですから、喫煙の影響は、無視はもちろんできないと思っていますが、昔の文献がどういうふうに行ったのか、僕もまだ調べていませんが、定量的にたばこの吸収率が10%だということを確認したような論文が出ているかどうかは、ちょっと分かりません。みんな、これを使っているのではないかという気がします。有澤先生、どうでしょう。

○有澤専門参考人 恐らくPTWIの議論のときに出てくるかと思うのですが、中国の汚染地の調査というのは、その汚染地でたばこを栽培していて、それをまた吸っているという特殊性があるのですよね。それで結構たばこからのばく露が大きくなっていて、その論文がどれだけ重要かというのにもよるかと思います。あまり取り上げなくていい論文であれば、いいのですけれども、それがPTWIとかを考えると、やはりこれは重要な論文だということにもなれば、その辺は考慮しないといけなかなと思います。

○姫野座長 ありがとうございます。実は全然どうやっていいか、私もまだ分からないのですが、循環器系にしろ、骨にしろ、腎臓にしろ、スウェーデンではカドミウムの影響はこうだというのが出てきますよね。スウェーデンの人たちのトータルのカドミウムばく露レベルというのは、日本よりも非常に低いのですが、結構影響が出てきているという論文が出るたびに、情報として足りないなと最近感じているのは、スウェーデンの人のカドミウムばく露源というのは、何が何パーセントで、何が何パーセントという論文はちゃんとあるのかなと、ちょっと気になっています。さっきも循環器のところでも発言しましたが、スウェーデンの人たちのカドミウム摂取の一体どのくらいがたばこ由来なのか。米はほとんどコントリビューションがないと思いますが、では、ノンスモーカーの人のカドミウムは一体どの食物から来ているのだろうか、きっとデータはあると思うのですが、その辺もきちんと押さえた上で、スウェーデンと日本の比較をレスポンスだけを見るのではなくて、ドーズ側、ばく露のソースの側も、もう少し比較の対象にしていいのかなと思っています。たばこは確かに12月の議論のときには、もう少し踏み込んで議論できればいいかなと思います。ただ、何せデータがあまりないのが困ったところです。

よろしいでしょうか。ほかの点について、吸収、分布、排泄について、いかがでしょうか。堀口先生。

○堀口専門参考人 先ほどの7ページ目のフェリチンのところなのですが、これはもしかして前に申し上げたような気もするのですが、塚原先生の論文というのは、池田先生のグループで、池田先生のほうで調査された結果ではないかということです。そして、スウェーデンのような、これも先ほどのバックグラウンドとしてのばく露レベルの違いを反映している可能性もあるのですけれども、低レベルのカドミウムばく露のところでは、鉄欠乏、フェリチンが低い人では、吸収率が高くなるかなと。そして、日本でちょっとば

く露レベルが高い一般の女性では、それほど差がないと。

実は、高濃度ばく露のデータ、例えばイタイイタイ病の患者さんでは、かえって鉄が非常に増えるのですね。そして、フェリチンの濃度も非常に高くなっている。僕自身が動物実験をやった結果でも、カドミウムを投与すると、かえってフェリチンがどんどん増えていくのですね。臓器中の鉄濃度も増える。つまり、カドミウムは、実はフェリチンの産生を誘導するのか、そういう作用があるということなのですね。ですから、必ずしもカドミウムのばく露を受けた集団では、フェリチンというのが貧血の指標にはならないのではないかとということなのですね。ただ、そういったところが背景にあって、こういったスウェーデンの結果とか、日本の調査で、こういった違いが出てくるのではないかと考えております。

では、どうするのかと言ったら、結論が出ないのですけれども、そういうようなものを背景として書くかどうかです。

○姫野座長 ありがとうございます。恐らく堀口先生の御指摘は、かなり高濃度のカドミウムばく露を受けている場合に、フェリチンのレベルがむしろ上がるということで、日本のいわゆる非汚染地域、あるいはもっと低いスウェーデンでも、そのようなことが起こるのかどうかというのは、まだ分からないなという気がします。

○堀口専門参考人 極めて高いばく露レベルで、イタイイタイ病のことを例に挙げたのですけれども、低レベル、中等レベルのばく露で見ますと、尿中カドミウムレベルとフェリチンについては、正の相関が出るのですね。そういうところがあるのではないかと思います。ですから、やはりそれなりに、さっきの繰り返しみたいですが、日本の一般女性と言ってもスウェーデンに比べれば、カドミウムばく露レベルが高い。そういった人たちでは、スウェーデンの人と比べれば、カドミウムによるフェリチンの上昇は多少見られて、それで鉄欠乏とカドミウムの吸収の差が、ちょっと見えにくくなっているのではないかなという、そういう推測です。

○姫野座長 ありがとうございます。鉄欠乏のマーカーとして、血中フェリチン濃度というのは使われるかと思うのですけれども、カドミウムばく露の影響を受けるのだとしたら、それはマーカーとしての活用の仕方には、注意を要するということなのかなと理解しました。ただ、動物実験では、もう間違いなく鉄欠乏にすると、カドミウムの吸収が上がるといふ論文は幾らでもありますし、ヒトでもそういうデータも出ていますし、堀口先生の2005年の論文で、8日間くらい若い女性と違う年齢の人たちに食べたものと出したもののカドミウムを全部測ったのがあります。そのときの、若い女性のカドミウムのレベルとフェリチンは、逆にフェリチンが低いほうがカドミウムのレベルが高いというデータが出ていたのですよね。そうすると、いろいろな条件で、そのフェリチンとカドミウム吸収との関係



は変わってしまうのかなと思っているのです。

○堀口専門参考人 鉄欠乏でカドミウムの吸収が高くなるというのは、間違いのないと思うのですが、鉄欠乏の指標としてフェリチンというのは、使い方が難しいのかなということですね。

○姫野座長 ありがとうございます。ただ、日本人一般の鉄摂取レベルというのは、国際的には低い、特に女性の鉄摂取量が低いということが問題になっているわけで、そういう国民のカドミウムの安全性を考えると、鉄の摂取量が少し低いことが、どのくらいカドミウムの健康影響に影響を及ぼすかというのは、非常に重要なポイントだと思うので、これはさらに調査研究が必要と考えられるという文章は、僕のほうで少し修正して追加させていただいたのですが、日本のデータが少ない。塚原先生のデータは2003年ですよね。日本の一般的な人のデータがそれっきりないなと思っていて、一般の非汚染地域の日本人における、そういうカドミウム吸収に関するデータがもう少し欲しいなというのが、僕の感想です。

松井先生、何かコメントはございますか。

○松井専門委員 今、堀口先生がおっしゃいましたように、塚原先生の論文では貧血症状とも比較していますよね。そのパラメータにどうしてもフェリチンが入ってきてしまうのです。ヘマトクリットとフェリチンから貧血だと判断している。フェリチンだけだと鉄不足というような言い方をたしか、していたと思うのです。ですから、どうしてもフェリチンが入ってきてしまうということで、今、御指摘がありましたように、カドミウムとフェリチンが直接的に何か関連があるとなると、その旨も少しは書いておいたほうがいいのかもかもしれません。ちょっと文案を考えないといけませんけれども。

たしか塚原先生たちの論文は、カドミウムの濃度は、そんなには低くないですよね。ですから、海外と比べると塚原先生の論文は、カドミウム濃度が高めのところの試験だと、私は理解しております。ですから、何か書きぶりを少し加えたら、正確な情報になるのではないかと考えます。以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。体内動態は、8章の用量反応関係のところ、もう一度詳しく書かなければいけないところで、健康への影響の結論は書かなくていいのですよね。ですから、5章の内容については、この先はむしろ用量反応関係として扱っていくので、ここの内容についても今日中に何かコメント、質問をしておきたいということがございましたら、よろしいでしょうか。

では、5章の体内動態については、これで終了したいと思います。

そうしたら、3時35分まで5分間、休憩を入れたいと思います。ありがとうございます。

(休 憩)

○姫野座長 休憩を挟みまして、次は腎臓に移りたいと思います。資料5をお手元に御準備ください。御担当の有澤先生、堀口先生に大分修正を頂いています。

まず腎臓のほうで、堀口先生に修正点等の説明をお願いしたいと思います。

○堀口専門参考人 よろしくお願ひいたします。腎臓のほうは僕と有澤先生と、そして、姫野先生にも御協力いただいて、議論をしながら、相談をしながら修正を加えたという経緯がございます。

第2版のほうは、それなりにきちんとしていたのですけれども、ざっと見たところ、第2版では、全体の構成が少し順序とか、そういうのをちょっと変えたほうがいいのではないかとこのころがあったり、あるいは過不足があったり、そういうようなところを気づきましたので、全体の構成として、そこら辺を大きく変えたというところがございます。しかし、できるだけ第2版を踏襲するような形で修正を加えていきたいと考えてやっただけですけれども、結果的にかなり変わってしまったのですけれども、それで初めから順序立ててお話ししたいと思います。

第2版では、歴史的な形で話が始まっておりましたので、それを踏襲する形で、初めに、世界で初めて、このFribergさんたちがカドミウム作業員でカドミウムによる腎臓への影響を発見といいますか、それで記載したというところから始まって、それで我が国では、そういったカドミウム作業員ではなくて、環境中のカドミウム汚染で、それで富山県の神通川流域でイタイイタイ病という世界でもまれな極めて高度のカドミウム汚染が起こったと。そういうような話で流れを持っていっているというところがございます。それは前回の第2版を踏襲した形です。したがって、タイトルも「歴史的知見」という形で括弧づけて付け加えたりしております。

ここで第2版では、2ページ目ですけれども、先ほどもお話がありましたけれども、唐突に鉄欠乏関係のところが出てきて、さらに小児への影響が出てきているということで、これは構成として、ここに置くのはどうかなということで、鉄欠乏のほうは腎臓への影響に関与する因子として、むしろ後ろのほうに持っていくという形にして、小児のほうも、先ほど神経のところでお話がありましたけれども、ドーパミン作動神経系の記載がありましたが、小児のほうはあまり影響がないということで、削ってしまうということにいたしました。

その流れとして、イタイイタイ病は第2版でも記載があったのですけれども、肝心のイタイイタイ病とはどんな病気かとか、背景とか、そこら辺の説明がなかったので、一般の方も分かるように、簡単に概略を3ページ目に加えたということです。

そこで4ページ以降は、第2版のほうを残しながら、富山県でのカドミウム土壌汚染地

域による健康調査というのが、行政でずっと継続的に行われておりますので、その結果を過不足なく、ちょっと不足しているところがあったりとか、そういうのがありましたので、それを追加するような形で、富山県で行われてきた住民の健康調査の流れを記載したということでございます。

それがずっと5ページ目、6ページ目、さらに行政による調査だけではなくて、ほかにもいろいろな研究者が富山県の神通川流域で調査してきたということで、それを初期の頃から最近のものまで、本当にたくさん調査の報告があるのですけれども、その概略が分かるように、流れが分かるように、それを分かるようなものを選んだような形になりますけれども、それを7ページ目で、このいろいろな調査の概略を記載したと、そういう流れでございます。

その後に流れとして、8ページ目は、今度は富山県以外にも、我が国では、カドミウム土壤汚染地域があって、そこで住民健康調査が行われてきたという、そういう流れで来ております。

8ページ目、9ページ目は、行政による、先ほどの富山県神通川流域の住民健康調査の一環として行われたものですかね。それが前回の第2版では詳細に記載されておまして、表も加わっておりましたので、それを残した形です。

その後、第2版では、石川県梯川流域とか、兵庫県のこととか、そういった富山県以外のカドミウム汚染地域が出てきたのですけれども、追跡調査の紹介という形で、流れとしてどうかなということがあったので、一つの項目として、先ほど申し上げましたが、富山県以外のカドミウム土壤汚染地域の例として、石川県梯川流域、兵庫県生野鉱山、秋田県のカドミウム土壤汚染地域、特に小坂町のこと、そこら辺の概略が分かるように、もうちょっと詳しく記載したということでございます。

その流れを大体そういった形で、歴史的な流れで我が国のカドミウム汚染地域についての調査を紹介して、それを受け入れた形で、尿細管機能障害の指標と診断ということで、では、どういうふうにして、これが臨床的に診断されてきたかということですね。これは有澤先生に御提案できれいにまとめていただいたのですけれども、出されている代表的なのが、この齋藤先生と、薮先生と、環境庁から出されている、そして、青島先生、この4つですね。

この4つはそれぞれ微妙に違うのですけれども、こういったそれぞれの先生方が、基本的には、Fanconi症候群ですね。それに準ずるような形で、このカドミウムによる尿細管障害の判定基準というものを提案されてきましたので、それを具体的に紹介して、ただ、その内容を見ると、大体共通しているということも簡単に記載しております。

さらに、その指標としては、やはり一番よく使われる尿中の $\beta$ 2-ミクログロブリン( $\beta$ 2-MG)ですね。これもあるのですけれども、それがなぜ一番使われるかとか、あるいはこの問題点とか、そういうようなものを13ページ目~14ページ目にかけて記載したという流れでございます。

その次に、海外でのカドミウム土壌汚染地域での調査の紹介ということで、代表的なものを例えば、中国とタイのカドミウム汚染地域とか、あるいは中国、香港、台湾、そういうようなところの紹介をしたということです。

次は、15ページ目からは、カドミウム汚染地ではなくて、非汚染地域での腎機能の評価ということで、非汚染地での尿中カドミウム濃度と尿中の $\beta$ 2-MGとの関係をいろいろ調べてある。その報告もたくさんありますので、それを紹介する。主にそういうような最近の調査では、ベンチマークドーズを用いているということで、その紹介なのですが、基本的には、結構その結果がばらついているという結論で、最終的には一致した結果が得られていないという形で、16ページ目、17ページ目にかけて、表にまとめてありますように、これも有澤先生がおまとめになったものですが、こんな形で具体的に実際のベンチマークドーズの数値を紹介して、結果的に大きなばらつきがあるのは現状であるというように紹介しているということです。

最後に、先ほど言いましたが、第2版で初めのほうに出ていた鉄欠乏の影響とか、あるいはもっと大きな影響として、性・年齢があるだろうということで、性と年齢の影響、鉄欠乏の影響ということで、代表的な、ほかにもいろいろあるのかもしれませんが、カドミウムによる尿細管障害に対して、影響を及ぼす因子として、これらの代表的なものを紹介したという形になります。

そういう意味では、先ほどの動態とか重複があるのですが、それをまた検討をいろいろと重複を何とかしないといけないかなというふうに思います。

食品健康影響評価に移動するところですが、先ほど尿中の $\beta$ 2-MGのそれだけに記載してありますが、そのほかにも尿中のカドミウム濃度をどう考えるか。要するにばく露指標ですね。そういうようなものと、最終的な診断基準をどうするのかとか、そういうものは、むしろ表のほうに移動するほうがいいのではないかと、この辺は全部、線を引っ張ってありますが、これは削除ではなくて、そちらに移動するという意味でございます。

大体、概略の説明は以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

有澤先生、補足すべき点がありましたら、お願いいたします。

○有澤専門参考人 特にございません。

○姫野座長 ありがとうございます。第2版から、いろいろと変わっているのですが、恐らく全く新しいのは、第2版には中国の話はなかった。中国でも非常に重度のカドミウム汚染があって、骨のほうでも出てきますけれども、重度のカドミウム汚染が起こると、腎障害が起こり、場合によってはイタイイタイ病のような骨障害も起こる。ということは、

カドミウムによる骨障害は日本に特殊なことではなく、世界のほかの地域でも、重度のカドミウム汚染があれば起こるのだという証拠が出てきたというのは、非常に新しい点だと思います。

逆に第2版を読み直していて、非常に奥歯にものが挟まったような書き方の部分が多くて、カドミウム土壌汚染地域で共通している知見はこんな感じであるみたいな形で書かれていて、それは重度のイタイイタイ病の認定患者で起こっているような話と、認定はされないレベルの話と、汚染地域と非汚染地域の中間的なところの話と、一体どの時点のお話をしているのかが分かりにくいところがあるなというのが、僕の感想です。

骨のほうもそうなのですが、多分、国際機関の中でこれだけの重度のカドミウム汚染による健康障害から非汚染地での観察事実までを一貫して記述できるのは、日本のこの報告書しかないだろう。それぞれの段階で何が起こったのかをきちんと記録を書くというのは大事なのではないかという、大体お二人及び私の了解事項として、そういうスタンスで項目立てを少し変えてみたというところがあります。ですから、骨のほうでもまた出てきますけれども、イタイイタイ病の認定基準とか、そういうのもきちんと出そうということで作り変えた部分があります。

ただ、用語ですね。骨には影響がまだあまり出ていないけれども、腎機能障害、 $\beta$ 2-MGのレベルがどういう場合に腎機能障害というのかという診断基準ですね。イタイイタイ病の認定基準は、骨にまで影響が出るものをもってイタイイタイ病とするわけですから、そうではなく、骨ではなく腎機能障害をこれまでどういうふうに評価しているのかというのを整理し直した形で作られています。

12ページに有澤先生がまとめていただいたのが、病院に入院して検査しないと分からないような臨床的な基準、疫学調査の現場でも得られるデータで判断できる基準、というふうに少し分けて、どういうマーカーでどういう判断をしてきたのかという経緯をきちんと書いて、それぞれの段階ごとにどういう変化があったのかというのを、もう一回まとめ直したほうがいいのではないかという、そういうスタンスだと思います。ただ、言葉の定義が僕としては、まだまだ曖昧かなと感じている部分があるのと、たくさん書き過ぎたかなという感想も持っています。もう少しすっきりしてもいいし、まだ修正を要する状況ではないかというのが私の感想です。

恐らく今後のPOD、PTWIをどうするかという議論のときには、非汚染地域での観察事実というのが非常に大事になってきます。これは有澤先生にまとめていただいたのですが、16ページ～17ページにかけてあるように、日本で出てきたBMDL<sub>05</sub>の数値が0コンマ幾つから7コンマ幾つくらいまで、非常にばらついている。これはBMD法がどのくらい信頼できるのかという理論的な問題もあるのですけれども、実際の日本での報告値が、これだけばらついているということも前提に考えなければいけないのではないという提示をしている状態だと私は思います。なので、6章のほうでは、とりあえず事実関係を並べて、一番大変な議論は、それに基づいてドーズレスポンスをどういうふう考えていくのか。特に非汚染

地域と軽度の汚染があるレベルとの線引きで、どういうPODをどういうふうに決めていくのかという、次回以降の議論に必要なエビデンスをずらっと並べてみると、そういうところかなと思っております。

有澤先生、堀口先生、間違っていたら、御指摘をお願いします。よろしいですか。

ほかの先生方から、腎臓が一番大事なところであるので、何か質問、コメント等、今日は割に時間もまだ余裕がありますので、大事なところなので議論をお願いできるとありがたいです。松井先生。

○松井専門委員 このBMD法の表ですけれども、これは適切性、適合度検定とか、いろいろな基準がありますよね。AICとか。これらが適切だと確認されているデータなのかどうか。あまりにも差が大き過ぎるので、気になります。

あとBMDL<sub>05</sub>ですけれども、これは動物実験だと最小用量との差というのが問題になりますけれども、実際にこのBMDLは、調査で得られたヒトの濃度分布の範囲に入っているのか、それとも大きくそこから外れているのかをお聞きしたいと思います。特に低いほうですね。0.4、0.7というデータですね。その辺がもし御確認できたら、今でなくてもいいですからお願いします。

○姫野座長 有澤先生、いかがでしょうか。16ページ、17ページの表についてかと思えます。

○有澤専門参考人 AICとか細かい適合度をどう調べているかという、そういうのは論文に書いてある場合もあれば、ない場合もありまして、書いていないほうが多いような気がするのですけれども、とにかく報告されている数値を持ってきただけということになります。

○松井専門委員 分かりました。どのモデルを使うとかでも全然データが違ってきてしまうので、やはりその辺をちゃんとしているデータでないと、信頼性がないと私は考えます。

こちらはもうちょっと細かいことですが、クレアチニン比、クレアチニン当たりで出していますよね。これを濃度とするのか量とするのかという、これは途中で量と書いてあると排泄量ですが、それが濃度が変わっていますよね。実際には、濃度ではなくて、量を推測するための単位ですよね。そこを評価書全体で、どちらでもいいですから、初めに定義して統一していったほうがよろしいかと思えます。以上です。

○姫野座長 クレアチニン補正のほうから言いますと、文章を提出する直前に僕が全体を見て、排泄量を全部一括変換で濃度にしてしまいました。それについては十分な議論を尽くせてはいません。ただ、クレアチニン補正だから排泄量というのは、ある程度のコンセンサスがあるのでしょうか。その辺はよく分からないのですが。

○松井専門委員 私は、そのように理解していますけれども、尿の濃度、水分量は物すごく変わるわけですから、それを補正するために一応、1日当たりのクレアチニン排泄量は一定だよね、それで比で求めるというのは、やはり排泄量を推測する一つの方法だと思います。その辺のコンセンサスが取れているかどうか、私は存じません。

○姫野座長 有澤先生は、どちらかと言うと排泄量と書かれていて、堀口先生は濃度だったり排泄量だったりしたので、最後にまとめてすべて濃度にしたのですけれども、有澤先生、排泄量というのは、何か根拠があるのでしょうか。

○有澤専門参考人 私も理想的には、24時間尿で排泄量をきちんと測るのはいいと思うのですが、それは疫学調査で難しいので、クレアチニン補正を使っているということですね。そういう理解で私も書いておりました。ただ、記述をするときは全部、排泄量、排泄量と書くと、何か文章が単調になってしまって、それでたまに濃度とかいう言葉を使って書き換えてただけで、統一したほうがいいということであれば、それは賛成します。

○姫野座長 これはスポット尿ですね。

○有澤専門参考人 そうですね。スポット尿で調査することが多いものですから、あるいは早朝尿ですね。

○姫野座長 ですから、それもあって量とするのは、僕は何となく違和感があって濃度にした部分もあります。英語の論文は大体何らかの補正をしてあっても、concentrationと書いているので、今回は濃度にしました。けれども、議論になるだろうなと思っていたのですが、堀口先生は何か。

○堀口専門参考人 そうですね。僕も第2版では、排泄量という表現が多かったというか、その印象があります。ですから、僕もそれほどちゃんと考えて使い分けていたわけではないのですけれども、どちらにしる定義づけをして統一すれば、それでいいのかなという気はいたします。姫野の先生がおっしゃるように、やはり英語の論文では、concentrationというのは多いと思いますので、それに引きずられているような形で、僕も濃度という表現をよく使うのですけれども、表現の問題なので定義づけさえしっかりすれば、それでいいのかなと思います。

○姫野座長 体内動態のところでも最初に吸収率と見かけの吸収率を、この評価書では、こう定義すると脚注でやったように、一つの方法としては、カドミウムであれ、β2-MGであ

れ、初めてクレアチニン補正濃度が出てくる場所で、この評価書では濃度で統一するとか排泄量で統一するというふうには書けばいいかなと思います。

その前のBMD法の信頼度が低いものも高いものもあるのではないかという御指摘は結構大事だと思うのですが、それが有澤先生は測れない論文もあるという、信頼度を評価するのに必要な情報が十分に書かれていない論文もあるということだったのですが。

○有澤専門参考人　そうです。

○姫野座長　では、そういうのは採用しないとすると、それも寂しい気がします。著しく低い値を出している論文、あるいは著しく高い値を出している論文について、本当に方法的に十分にきちんとした方法なのだろうかというのをチェックするというのは、必要のような気はします。

ただ、堀口先生のどこかのコメントにもあったかと思うのですが、それは骨のほうですね。横軸にカドミウムのばく露レベル、縦軸に影響を置いたときに、ドーズレスポンスがきちんとしていることが、BMD法を適用する大前提ではないかと。例えば骨密度だと、それが不十分ではないかというコメントが後のほうで出てきます。腎臓については、ほとんどが $\beta$ 2-MGだと思うのですが、 $\beta$ 2-MGでドーズレスポンスがあるのかなのかというのは、一つ議論の対象になると思います。どの範囲のところを使っているのかによっては、ドーズレスポンスをどう考えるのかというのはあるのかなという気はしますが、その辺は堀口先生、何かありますか。

○堀口専門参考人　それについては、これもどこかで申し上げたかもしれないですけども、カドミウムによる腎臓への尿細管への影響というのは、やはり段階があるということですね。こういった非汚染地のようなところでドーズレスポンスが見られるという話もあれば、さらに尿中カドミウムレベルで言えば、6か7か、あるいは $10\mu\text{g/g cre}$ 、クレアチニン補正值ですけども、それまでの間では、角度が急になるような形でのドーズレスポンスが見られる。

しかし、尿中 $\beta$ 2-MGは、それほど極めて高いレベルにはなるというような、そういう段階もある。それが本当の意味でのカドミウム腎症といいますか、これも言葉も定義が必要なのでですけども、本当にカドミウムで尿細管障害の明らかな障害、つまり骨代謝異常を伴うような、本当に病気と言っていいほどの尿細管障害ですね。それが起こるのは本当に尿中 $\beta$ 2-MGを起こすような、そういうレベルの尿細管障害もあると。少なくとも大ざっぱに言って、その3段階はあるかなと思います。それぞれに対して、きちんと分布の性質を見ながら、ドーズレスポンスといいますか、それを考慮する必要があるのかなと。それが、どういう意味があるのかというのを検討していく必要があるのかなと思います。

実際に例えば、さっき申し上げた、本当の意味でのカドミウム腎症になると、ドーズレ



スポンズは見られないのですね。散発的にばらついている。極めて高いレベルでばらばらと分布している。突出して高い人たちがばらばらという状態なので、そこでは当然ながら、BMD法などというのは適用できるわけがないし、できるとすれば、せいぜい中間レベルか低レベルです。しかし、そこで適用して出てきたBMDの数値が、どういう意味があるのかというのは、それはそれぞれで検討する必要があると。これも前に何度か申し上げていましたけれども、低レベルで非汚染地でのそういったドーズレスポンスというのは、本当に毒性なのかどうかということですね。これは生理的な変化を見ているだけではないのかという、そういう話もありましたので、そこら辺を検討する。そういうような形で尿細管障害のレベルに応じた検討が、今後といいますか、必要になるのではないかと考えております。

○姫野座長　そういう意味では、例えばこの表で池田先生の2012年の論文、対象者は五千何名なのですが、たしかその論文では、 $\beta$ 2-MGが10を超える人はあまりいないという記載があります。その中で出されているBMD法のデータです。それぞれの論文での年齢範囲、尿中カドミウムの範囲、 $\beta$ 2-MGの範囲というのも、もう少し吟味をしていく必要があるのかなという気はします。だから、6章では、事実の記述というのをまず優先したのですが、8章で、これのうちのどれを使って、どのようなクライテリアの設定を日本人の食べて安全なカドミウムレベルに持っていくのかということころでは、結構議論が必要かなと思っています。ただ、その前提として、こういう報告値があるというのを、まずはきちんと並べてみたということかなと思います。

ほかにございますでしょうか。

○有澤専門参考人　先ほどの松井先生の2つ目の質問を私は聞き漏らしたのですけれども、BMDLとLOAELの関係ですか。

○松井専門委員　そうですね。実際の分布の話になります。BMDLの数値は出ますけれども、それが実際の元の集団の分布の中でどの辺に位置しているか。元の集団よりめちゃくちゃ低い値でBMDLが算定されてしまう場合も理論的にはあるのですね。なるべく実際の分布と出てきたBMDLの関係はどうなっているのかというのは、確認しておく必要があります。

○有澤専門参考人　ありがとうございます。ただ、論文はあまり書いていないですね。これは全体の幾何平均と幾何標準偏差とか、そういうのは書いてあると思うのですけれども、そこから推測はできるのでしょうかけれども、何パーセントくらいに相当しますとか、そういうことはあまり書いていないように思ったのです。

○松井専門委員　先生、実際のそこの分布というか、集団における範囲が書いてあります

よね。

○有澤専門参考人 書いてあります。

○松井専門委員 その範囲と比べて、極端に低いBMDLだとちょっとまずいかなというような、本当はもっと詳細なデータというのが検討するには必要だと思いますが、最低そこまですてを見ていただけたらありがたいと思います。

○有澤専門参考人 ありがとうございます。

○姫野座長 BMD法について、川村先生、何かコメントはございますか。

○川村専門参考人 御指摘はごもっともだと思いますが、そのBMDの値の違いが一桁違いますけれども、これは、一つは、もちろんモデルによるもので、Quantal linearとlog-logisticでもともと前提にしている形が違いますので、5%タイルの分布もモデルによって変わってきます。どういうモデルが適切かというのは、本当は病態生理学的に用量反応関係が理論化されているとよろしいのですけれども、実際にそれはなかなか難しいので、発がんの一部に変異が積み重なっていくという、その一つのmultistage modelとかいうのがあったりするのですが、なかなかその理論化というのは単純にはできなくて、先生方はよく御存じでしょうけれども、体内の分布の問題であるとか、その蓄積がどうであるとか、そういう問題があって簡単ではないので、一つはモデルによって影響を受けるということと、今、評価技術企画ワーキンググループはちょうどあさって、また具体的な検討をするのですけれども、そこでは今のところ、モデルの平均化という手法を採用する予定になっています。

広瀬先生も御尽力いただいているところなのですが、そういうモデルの選択のアンラッキーな面が出ないように、当たらずともいえども遠からずみたいなリスクヘッジの方法を取ることになる。ただ、この時代は、そういうことがないので、決め打ちで恐らくやっていらっしゃるか、あるいは最適と思われるモデルの一つを選んでいらっしゃると思います。

2点目が、年齢の違いがあると。40~60という比較的若い世代で、50以上のどういう年齢分布をしているかも分からないのですが、この年齢の違いも一つあって、研究をやられた時期は非常に近接しているので、年齢の違いは、対象者が生き抜いてきた時代の違いと。世の中、カドミウム全体はどうか分からないけれども、汚染というのはだんだん軽減してきている。そうになると、どの時代を生き抜いてきたかによって、そのヒトがどういうばく露を受けてきたかというのは異なるだろうと。だけれども、測っているのは現時点における尿中の濃度なので、今の濃度がばく露履歴をきちんと反映しているかという問題もあると思います。

それから、地域が違うので、その他の交絡因子の調整がちゃんとできているかどうか

難しい。これは富山、岡山、滋賀と千葉、千葉のどこかは分からないですけども、そういう工業的な汚染が、影響が出たり出なかったりもあるかもしれないし、そういった未測定の変動因子の影響もあるかもしれないので、大体その全体の分布をやはり見ないと分からないし、その中でも対象者の選び方がどうであったかと。ランダムサンプルなのか、何かの積極的にばく露したと思われる人を集中的に集めているのかというところで、全体の分布が変わると関数というか、モデル曲線も変わってきてしまうというようなことがあって、確かになかなか難しい。

ただ、それはBMDだから言えることではなくて、NOAEL法でも同じことが言えます。だから、対象者の特性、地域差であるとか、年齢であるとか、測定がどの時点を反映しているとか、そういったことがあって、これは疫学研究に付きもので避けられないところがあります。

ただ、数が多いので、BMDとBMDLの差が極めて小さいのですよね。だから、数値としての信頼性は高いと思います。これが、ばらつきがあまりに大きいと、BMDとBMDLが開いてしまうのですよね。動物実験などは、本当は桁が違うこともあったりしますが、非常に近接した値が出ているので、数値自体は比較的安定している指標だなということは言えるかと思えます。

そういうことで、本質的なところを今、突かれているところですが、BMDだけの責任ではなくて、もともとの調査のやり方であるとか、対象者の特性であるとかといった研究というか、BMD法ではどうしようもない問題も大きく絡んでいるかと思えます。そのところについては、我が国の食品安全委員会としては、どんな物質であっても合理的な間違いの少ない結論を導くと。BMD法を使える限りは使うというのは基本方針になりつつありますので、これはNOAEL法自体に大きな問題があるからですけども、そういった流れの中で、現場で当惑しないようにするために合理的なモデル選択というのを一つ、指針を今、出すところでもありますので、遠からずお示しします。

ただ、現在の評価では、それは役に立たないので、生データがプールされていて、そういうのを再解析できるというようなことがあったら、本当はいいのですけれども、なかなか当時のデータを再利用するというのは難しいですし、それぞれ研究によって、いろいろとやり方に違いが出ているので、こういうばらつきが出てしまうということですね。だから、BMD法が悪いということではなくて、疫学研究自体が様々な標準化が難しいというところが大きいかと思えます。以上です。

○姫野座長 最後がちょっと気になったのですけれども、食品安全委員会としては、BMD法を用いて基本的には精査するけれども、必ずしもそれに基づいてクライテリアを決めなくてもいいというふうな解釈をして良いのかどうか、ちょっと分からなかったのですけれども。

○川村専門参考人 NOAEL法に比べて、BMD法のほうが通常の広範囲にばく露されている研究であれば、合理性は高いです。ただ、低用量しか測っていないと、全体のモデルがほとんど想像になってしまうところがあって、低いほうのこんな広いばく露があって、低いほうのここだけを見ていて、全体像が描けるかと。像の足を見て、像が描けるかとか、そういう問題になってくるわけですね。だから、もちろん、ベンチマークドーズ自体が、そのモデルが書けるかどうかという根本的な問題があるので、適正に高範囲にデータが集まっていれば、そのデータ全体を生かす。

NOAEL法というのは局所というか、特定のカテゴリーしか見ていないのです。そこに差があるかどうかというだけで、全体は全然見ていないですよ。特定のカテゴリーと特定のカテゴリーを比較しているだけなので、だから論理的には、きちんとした広範囲のデータがあれば、ベンチマークドーズのほうが全体像を見て決定するので、メリットがある。ただ、研究によっては、それは部分的にしかないものもあるし、全体像が描けないのもあるので、したがって、NOAEL法を否定しているわけではなくて、その研究において使えるのであれば、ベンチマークドーズのほうが合理的で、全体としては、そちらの流れ。

ただし、さっき言ったように、モデルの選択によって結果が大きすぎてしまうので、モデルの合理的な選択候補を、西浦先生などが中心になって検討されたので、そういうのを生かしていくという状況にあります。いたって歯切れの悪い答えですが、御理解いただければと思います。

○姫野座長 広瀬先生、何か追加コメントはございますか。

○広瀬専門参考人 私も歯切れのいい答えは難しいですけども、今そのモデルに依存する違いというのを補正というか、先生がリスクヘッジという観点から平均化する手法を、ベンチマークドーズも今ちょうど進化というか、新しい途中なので、そういう方法に対して、今はガイドラインも作成中という途中段階ではあるので、食品安全委員会では、それが採用されるかどうかはまだ分からないのですけれども、ということであれば、それでやる。

もし万が一、それがあったとすれば、私としては多分、最もデータが取れば、言いたいことは、論文のデータのベンチマークドーズをそのまま使うのではなくて、データがあれば、計算し直す。動物の場合はそれをし直すので、そういう必要があるのかなということで、ただ、昔のデータもベンチマークドーズにどういうデータを取ったらいいかということが別途必要なので、それが昔の論文で、それでフィットしていたら、そのまま使えるかもしれませんが、多分そういう検証をしないうちに、この数字をそのまま使うということは、多分無理だと思います。現時点で、表の数字をどれか取るというのは、多分適切ではないと思います。計算したものしか、これが適切であるという証拠のある説明がちゃんとできるかという状態にならない限りは、という。

○姫野座長 ありがとうございます。現時点でまだ論文になっていないデータをお持ちの堀口先生のデータを、最も適切と思われる方法で計算に供するなどということは、可能ですか。すみません、無茶ぶりをして。

○堀口専門参考人 していただければと思います。

○姫野座長 恐らく先ほどから問題になっているのは、ばく露レベルのレンジが低いほうだけ、高い方だけとか、あるいは年齢が偏っているとか、そういうものよりは、ほとんどばく露のないレベルから、高度ばく露ではなく、軽度、中程度くらいのばく露レベルを含んでいるところで、ベンチマークドーズ法をきちんとやるというのが、それが100点満点かどうかは別として、一つそういうデータも欲しいなど、さっきからの話を聞いていて思いました。広瀬先生がおっしゃったように、既に論文になっているものだけを扱うのは、案外難しいので、もういっそのこと論文になっていないデータを活用させていただく手もあるのかなという気がします。例えばその委員会で検討している適切な方法にモデルとして使ってみていただいて、使えそうだったら、それも参考にするというのもありかなと、ふと思ったのですけれども、ちょっと無茶ですか。

○堀口専門参考人 広瀬先生にデータの解析をお願いするというのは、具体的には、そういう形になるのですか。

○姫野座長 誰というの、よく分からないですけれども。

○広瀬専門参考人 個別のデータがあったときという話ですか。

○堀口専門参考人 僕が、現在進行形ですけれども、データがあるのですが、ベンチマークドーズを計算したことはないです。

○広瀬専門参考人 疫学データの経験が私はないので、それはほかの先生なり、経験のある人の協力を得ないと、ということではあります。ただ、すみません、言い方があれだったのですけれども、論文で出てきたBMDLをそのまま使うのは困難だと言っているだけで、論文で出てきた生データがあれば、それを再計算するはあるという意味で、何も新しいデータである必要はないと思います。むしろ新しいデータでやると、ここで査読等をいろいろとやらなければいけないので、むしろ検証されて査読を得たデータでやったほうがいいです。ただ、ベンチマークドーズに採用する基準とか、カットオフ値をどうするかとか、それをまず全部押さえてからではないと、ベンチマークドーズの問題ではなくて、ベ

ンチマークドーズをかける前の問題がクリアになっていないと、その後は平均化のほうの新しいプログラムを使って計算することは可能だと思います。

○姫野座長　そうですね。確かに一からいろいろな調査の基本から、全部チェックしていくという膨大な作業が発生するわけですね。すみません、無茶ぶりをしたかもしれません。一つの案として、どこか心の片隅に置いておいていただければ、すみませんでした。ほかに何か全然違う視点からもうかがいましょうか。

○有澤専門参考人　先ほど、川村先生の言われた千葉県がどういう地域だったかということなのですが、これは房総半島と書いてありました。ですから、この表に書いてある結果というのは、ほとんどがrural areaですね。一番上の宇野先生のデータだけは、これは何かINTERMAPという別の疫学調査の目的で集められたデータを使っていたと思います。あとは大体rural areaです。田舎のほうです。これはそういう対象集団です。

○姫野座長　ありがとうございます。あと骨のほうで出てくるかもしれないのですが、先ほど堀口先生がカドミウム腎症とおっしゃいましたが、僕はいつもカドミウム腎症の定義が必要だろうと言っているのですけれども、骨代謝異常までに達しているような、 $\beta$ 2-MGが1万を超えるようなものをカドミウム腎症と言ってよろしいのですか。尿中カドミウム濃度で議論が出てくる場合と、 $\beta$ 2-MGで出てくる場合と両方あって、カドミウム腎症というものが、要するに腎障害は起こっているけれども、まだ骨に何らかの明確な影響は見えていないという腎障害を言うのか、骨にもう何か影響が出ているのではないのかというのをカドミウム腎症というのか、そこら辺がいつも僕の中ではっきりしないのですけれども、いかがでしょうか。

○堀口専門参考人　僕が一応、自分で勝手に考えて使っているのは、まずカドミウムばく露歴があるということですね。というのは、これから骨のところから出てきますけれども、イタイタイ病の認定基準にもカドミウムばく露歴があるというのがあつたのです。それがやはり重要なのです。それがまずある。その指標として、本当に今は大ざっぱな話をしますけれども、それを何で判定するのかというのは、また居住歴と血中、尿中、カドミウムレベルを測ると。そういったものを総合的に調べて、カドミウムばく露歴がある。ばく露があるということが、まず一つ。そして、後天性の尿細管障害がある。これが認定基準の2つ目ですけれども、その2つがあれば、大ざっぱに言えば、カドミウム腎症であると僕は考えております。

そして、そのカドミウム腎症の中に、本当に尿中 $\beta$ 2-MGが上がっているだけというような、言わば低度と言っているのか、初期と言っているのか、そういうようなレベルから次第に重症化して、だんだんアルカリホスファターゼが上がってきて、骨代謝異常が明らか

に現れてきているものとか、あるいは、いわゆるイタイイタイ病直前、ほとんどイタイイタイ病ではないかという、そういう人でも本当に骨軟化症の所見が得られないだけで、ほとんどイタイイタイ病ではないかという人。そういうレベルの、あるいはイタイイタイ病もベースはカドミウム腎症ですけれども、そういったいろいろなレベルのものを含んでいると。そういうものを僕は大きっぱにカドミウム腎症と呼んでいるというところがあります。これが正しいかどうかは、検討が必要だと思いますけれども。

○姫野座長 そうすると、かなりレンジの広い概念ということになりますよね。

○堀口専門参考人 そういうふうに考えています。ですから、そのために尿中の $\beta$ 2-MGは、スクリーニングの指標として一番使われるということですね。ですから、カドミウムばく露レベルがあって、尿中 $\beta$ 2-MGが、例えば、クレアチニン補正值1万を超えれば、もうカドミウム腎症の疑いですね。確定ではなくて、その後、いろいろな、ほかの先ほどの臨床的な診断基準がありましたけれども、それを幾つか調べて、それで明らかな尿細管障害があるというふうに考えれば、それはカドミウム腎症としていいのかなということですね。そういうふうに考えています。

○姫野座長 ありがとうございます。ですので、恐らく堀口先生の意識の中では、大きっぱに言うと、単なる不健康を超えて、疾患と診断したくなるレベルという印象があります。ただ、一般の人々のいわゆる非汚染地域での低レベルのカドミウムばく露で生じる何らかの不健康のインディケータをどこで線引きするのかを、どうしてもやらなければいけないというスタンスに立っているわけです。私も実際にスペクトラムのどこかに線などは引けないのではないか、連続的なものではないかと思っています。今の医学の世界では、臓器連関とか疾患連関という言葉がどんどん出ていて、骨が腎臓に影響を与えて、腎臓が骨に影響を与えるというのは、ある種、サイエンティフィックに当たり前のことだと思います。しかし、骨障害はまだ出ていない腎障害とか、何かどこかで線を引かなければいけないという、嫌な仕事をやらなければいけない。そのときに用語の定義をはっきりさせないと、クライテリアを決めるのが大変だなと思っています。有澤先生が作っていただいた表で、臨床として病院に入院するようなレベルでの診断基準、疫学調査での診断基準というのを提示していただいたので、そこからどういうふうに考えるか、何か出せないのかなと思います。結局は、有澤先生もどこかでコメントされていましたが、症状の診断をするという話と、単に $\beta$ 2-MGのカットオフポイントを決めるというのは、一旦切り離して考えたほうが良いというようなことを、有澤先生がおっしゃっていたような気がしてはいたのですが、間違っていたらごめんなさい。

その辺、有澤先生、どうでしょうか。

○有澤専門参考人 論文を読んでいると、よくカットオフ値を決めるときに、非汚染地域の例えば95パーセントイルがこのくらいだからというので、300というカットオフレベルを使ったりする。そういう場合もありますけれども、それはあくまで統計上、分布から決めているだけで、疫学的にどういう意味があるのかというのは別なので、それよりは生体影響として、このくらいからは問題でしょうという、そういう決め方をしたほうが私はいいのではないかなと思っておりました。以上です。

○姫野座長 具体的にどうしたらいいかというのが、なかなか思い浮かばないのですけれども。川村先生。

○川村専門参考人 理屈だけ。検査値と検査値の基準をどうするかということのを常々考えているのですけれども、3通りの決め方があって、1つは、現在の病気との関連。例えば、肝機能のASTとかALTと、肝臓の病理所見との対比で基準値がどのくらいというような決め方。血中クレアチニンと尿の排泄量とかいうのもそうかもしれませんけれども、現在の病気と検査値との対比で臨的にこれ以上は問題があるとか、あるいは組織学的に問題があるというので決めるのが一つの方法。

2つ目が、長期のコホート研究をやって、この数字が将来の病気の発生とどう関係するかということのを調べる。循環器系でよくやられていることですのですけれども、現在の検査値と将来の病気との関係を調べるというのが2番目の決め方で、これが一番、合理性が高いかとは思いますが。

3番目が、いずれも決められないときは分布で調べて、95%に入らないという、いわゆる基準範囲という検査業界の人たちが言っているのが3番目で、これはみんなが集団で動くとき異常値も変わっていつてしまうし、人間ドック学会がそういうやり方をして、ちょっと問題を起こしたことがあるので、あまりこういうところでは使わないと思いますが、1番目と2番目の現在の臨床的な症状とか病理所見との対比というのが1番と、将来の病気発生との関係。

だから、カドミウムで言えば、将来、臨床的骨病変を起こす値との関連を今の尿中あるいは血中のカドミウム濃度と対比した研究があれば、それを根拠に基準値は決められるのですけれども、そういう研究があるかどうかというところが一つ問題になります。だから、ないものねだりをしてもしょうがないので、病理所見との対比とか臨床症状との対比というのはされていると思いますので、それで基準値を決める。ただ、それでは遅いのですけれどもね。発見したときは、もう症状が出ているということになってしまうので、だから、そのどのくらい手前で警鐘を鳴らすかというようなことは、検討しないといけないとは思いますが、そういう3通りの決め方があるということはお伝えしておこうと思います。以上です。



○姫野座長 ありがとうございます。病態との関連については、それこそイタイイタイ病の認定基準は、そういうものかなと思います。コホートで予測するというのは、あとの骨のほうでも出てきますが、外国から結構出ているのですけれども、日本でそこがあまりデータがないのが、いつも悩みです。分布で決めてしまうというのは、BMD法もある程度、それに近いところがあるのかなという気がしています。整理していただいて、ありがとうございます。

○堀口専門参考人 そういう意味では、やはりどこで線を引くかということ、尿細管障害が可逆性か不可逆性かで、かなり大ざっぱですが、単純ですけれども、それが鍵になるかなという気がします。要するに僕の印象では、尿中 $\beta$ 2-MGだけを指標として考えると、ある程度このカドミウムばく露レベルがあっても途中、ばく露が軽減すると尿中 $\beta$ 2-MGが、少なくとも1,000ちょっとくらい、2,000、それ未満、要するにあまり高くないレベルであれば、カドミウムばく露はなくなると。経過的に軽減していくのですね。

しかし、ある一定のばく露レベルを受けて、加齢が伴うとか、そういうことになると、不可逆性に急激に尿中 $\beta$ 2-MGが急激に上昇するのです。本当に1年か2年くらいでもう上がっていくような、そういう印象を持っています。その上昇のレベルは、さっき申し上げた補正值で1万、2万、3万とか、かなり数万のレベルまで上がって、そのまま元に戻らない。変な言い方かもしれないけれども、高値安定みたいな感じで、ずっとそれが継続するのですね。それが不可逆性の尿細管障害です。そこで線を引けばいいのかなという気がします。

そういう状況になると、つまり不可逆性の尿細管障害になると、これはもう将来が見えてくると。先ほど川村先生が言った将来の病気、つまり骨軟化症が将来的に、ほうっておいたら必ず起こるだろうという、そういう状況ですね。そういう意味では、尿細管障害が可逆性か不可逆性かで線を引くというのが、一番もしかしたら、いろいろな意味で妥当ではないかという気がします。

○姫野座長 ありがとうございます。議論が尽きないのですが、そろそろ骨に移らないと会議終了時間もあります。今の議論は8章をどういうふうに作っていくかということにも関連したところがあるので、予習的に議論できたのではないかと思います。

そうしたら、資料6、骨について、まずは有澤先生から修正点について簡単に御報告をお願いいたします。

○有澤専門参考人 それでは、よろしくお願ひします。骨の影響につきましては、姫野先生と堀口先生と私で話し合いをしまして、最終的には、姫野先生が中心に書かれたものになりますけれども、説明をさせていただきます。

まず最初の6.2.3の最初に書いてあるのは、カドミウムの骨への影響といったときに、全

部一緒くたに考えるのではなくて、いろいろな段階があるのだと。大体4つくらいの段階で考えたほうがいいのかということが、まず書いてあります。第2版以降でありますけれども、中国でも骨病変が出るというような報告が出ています。スウェーデンでは非常に低濃度のばく露で尿中カドミウムが増えると骨折率が増えるとか、骨密度が下がるとか、そういった報告がありますので、そういう新しい報告を含めて書いてあります。

次は、国内の汚染地域と非汚染地域について、まとめてあります。これはイタイイタイ病の発生した地域が1つですね。これは富山県です。

2つ目がイタイイタイ病に準ずる地域といいますか、骨軟化症の発生はあったのだけでも、行政的にはイタイイタイ病と認定されていない、そういった地域。

3番目に尿細管障害があつて、だけれども、骨軟化症はないと。一方で、X線学的あるいは超音波などで骨量の減少があつたりなかつたりという、そういう地域ですね。

4番目が、尿中 $\beta$ 2-MGのみが上がっていて、ほかはあまり影響が認められない。そういった地域に分けて考えたほうが良いというふうに記載されています。

2ページ目に行きまして、イタイイタイ病については、これは第2版の記載がほとんどそのまま書かれていますかね。そういう状況です。あとはその下に行きまして、イタイイタイ病の認定基準が書いてあります。

次に富山県神通川流域ということで、3ページ目から書いてありますけれども、これは比較的新しい富山県での調査でありまして、これは青島先生のされた調査が2件と、堀口先生の土壤汚染が改良された後の疫学調査が2件書いてあります。その中では、やはり骨量の減少というのは、尿細管機能との関連が強くて、ビタミンDの活性化障害は、あまり関連はそんなに強くないということは考えられる。そういうことが書いてあります。

次に5ページ目に行きまして、長崎県の厳原町、④の石川県梯川流域ですね。この2つの地域については、高度の尿細管障害があつて、数はそれほど多くないのですが、骨軟化症の発症も認められた地域であるということが書かれています。⑤が兵庫県生野鉦山周辺であります、ここでは骨軟化症と考える者は存在しなかったということです。

次に⑥です。6ページ目に行きまして、全国の軽度～中等度の汚染地域の調査が書かれています。これは堀口先生がされたJMETSという疫学調査があるのですけれども、その中で骨量の減少とかは認められなかったという、そういう報告になります。

次に⑦の国内の非汚染地域ということで、北陸地方の調査、石川県の非汚染地域の調査が書かれています。その1番目のOsadaらの研究では、超音波の検査によって骨量の減少などは恐らく認められないでしょうという結果が得られた。一方で、その下の石川県の調査では、いわゆる非汚染地域なのだけれども、尿中カドミウムの排泄量が上がると骨量が下がる。そういった傾向があつた。そういう報告が1件あります。ただ、この調査においては、尿中カドミウム濃度が10を超えるような高い人も含まれているので、結果の解釈に注意する必要があるというふうに記載されています。

次に6.2.3.2ですけれども、これは中国のカドミウム汚染地域の調査です。そこでは尿中

カドミウムとか血中カドミウム、食事中的カドミウム、こういったものと骨量あるいは骨粗鬆症の有病率の関係が報告されています。これは関連があるという報告ですね。

その下に行きまして、アメリカの非汚染地域の調査が1件あります。これはNHANESのデータを使った調査なのですが、尿中カドミウムとosteoporosisとの間に因果関係があったということで、腎機能を介さずにosteoporosisの発生に寄与するのではなかろうかという、そういうことが言われています。

その下がスウェーデンの非汚染地域の調査でありますけれども、そこでも尿中カドミウム、FFQを使った食事からの摂取量、そういったものが上がると骨量が低下する、あるいは骨折の発生率が上昇する。そういった結果が記載されています。あと、そのほかは喫煙からカドミウム、そして、骨量という、いわゆる媒介分析を使ってカドミウムが喫煙とBMD、骨量との関係の間の媒介因子になるという報告が1件書かれています。

その後、11ページに行きまして、動物実験ですね。これはBrzoskaという方の動物実験なのですが、動物にカドミウムを投与すると、骨の脆弱性でありますとか、骨密度の減少が起きるとか、そういったことが報告されています。ただし、腎機能につきましては、データがないという、そういう問題点があるということです。

それから、6.2.3.4ですね、12ページの下でありますけれども、そこからは骨密度とか骨粗鬆症、骨折にいろいろな要因が関連しているということで、例えば、国であるとか、遺伝要因とか、社会経済的要因とか、生活習慣とか、そういったものが関連していて、その中で特に北欧というのは、もともと骨折の発生率が世界で最も高い地域であるということで、スウェーデンのデータというのは特殊ではないかという、そういうことが書かれています。

大体、以上になります。

○姫野座長 ありがとうございます。

堀口先生、何か追加コメントはございますでしょうか。

○堀口専門参考人 特にございません。よろしく申し上げます。

○姫野座長 誤解のないように言いますと、別にこれは僕がまとめたのではなくて、第2版を有澤先生が大分修正していただいたものの頭と尻尾にちょっと書き足したのが私だけというだけです。有澤先生から説明がありましたように、骨への影響について各段階を一度ちゃん整理しましょうということで、イタイイタイ病の認定基準もきちんとここに書きましたし、第2版はその辺を何となく避けて通っているような感じだったので、それはもうきちんと出して、行政的な線引きがこういうふうにあったけれども、その少し下のラインのところにも、こういうのがあるのではないかということです。内容は第2版に載っていた巖原町、梯川、生野鉦山などの話がそのままほとんど載っています。

中国の論文が3つ紹介されているのですが、3つ目については、尿中 $\beta$ 2-MGのレベルと骨粗鬆症の頻度が、必ずしも有意な相関を示さない。つまり、カドミウムが腎障害を介さずに、骨に直接影響を及ぼしている可能性もあるのではないかと示唆しているのが、8ページ目の下半分のLvの論文です。ただ、それ以外のものは、腎障害も非常に強いということと併記されています。

多分、一番問題になるのは、9ページ以降ですね。スウェーデンで、しかもコホート調査で尿中カドミウムレベルを測っておいて、その後の骨折率を調べていくと、骨折率が高くなっている、あるいは骨密度の標準値に対する低下のレベルから骨粗鬆症を判定すると下がっているのではないかと。実際には、8月の会議のときに言いましたように、このスウェーデンのデータに基づいて、フランスの機関であるANSESは、スウェーデンの骨折率の上昇というPODを使ってクライテリア、尿中 $0.5\mu\text{g/g cre}$ を超えると骨折が増えるというので基準値を決めています。

ただ、尿中の $0.5\mu\text{g/g cre}$ というのは、この会議で何度も数値が出てきていますが、日本人の尿中カドミウムでは、かなり低いほうに相当しますので、そのスウェーデンのデータをそのまま日本に当てはめると、日本人のほとんどが基準を超えてしまうということが起こるわけです。では、スウェーデンのデータは間違っているのかというと、そうとも言えないのではないかとという観点で、いろいろと検証をしてきたわけです。

1つは、第2版で全然扱っていなかったBrzoskaたちの論文をまとめて入れました。十何報の論文を2年間くらいで一挙に出している一大プロジェクトで、12か月あるいは24か月、非常に低濃度から50ppmまでの範囲のカドミウムを与えて、骨力学試験も行い、人間と同じように骨密度のTスコアとZスコアで骨粗鬆症を判定して、骨への影響を見出したと。しかも、非常に低レベルで見出しています。ただ、彼らは経時的に骨密度を測っているのですが、経時的に腎機能を測っていない。最後の最後に測ったら、例えば24か月実験だと物すごくリン代謝異常が起こっています。ただ、カドミウムの腎臓への蓄積量は非常に低いという、非常に矛盾した部分もあります。

アメリカのATSDRは、この一連の仕事の中から一番おいしそうな部分だけを取ったという感じで、9か月目までの雌へのばく露で骨密度が下がってそうだから、骨の成長期にカドミウムが影響を与えるという観点で評価すると、BMD、BMDL値が出せて、やはり $0.5\mu\text{g/g cre}$ という数値を、これに基づいて計算しています。

ただ、論文をよくよく精査すると、著者たち自身も骨へのダイレクトな作用と腎機能障害を介した、カルシウム代謝異常を介した作用の両方があるというふうに考察しているのです。ただ、引用されるときには、この動物実験が、カドミウムが直接骨に作用しているというふうに引用されることが多いです。

スウェーデンのデータでは、骨密度は、生データで見ると、ほとんど差がないのですが、多変量解析をすると差が出てくる。さらに14ページの図は、これは私が赤い線を書き足したのですが、これは1992年の論文で、その当時の日本人の年齢群別の骨折率のデータとい

うのを探していたら見つかったので、それを重ねてみると、やはりヨーロッパの中でも一番低い国の群に日本が相当します。その当時のカドミウム摂取量というのは、今よりも高いと思われませんが、やはりスウェーデンは突出して骨折率が高い。この図は縦軸が対数軸なので、年齢がちょっと上がると、骨折率はすごく上がっていくと。年齢を調整しない骨折率の比較というのは、非常に難しいだろうということも示しています。

でも、よく川村先生がおっしゃるように、国によって違うのだけれども、ドーズレスポンスの傾きは同じという、その年齢によって骨折率がこんなふうに直線的に、対数軸上で直接的に上がっていくということは、国によって全く同じです。ただし、その中でスウェーデンは突出して高い。この国からだけコホート調査でカドミウムレベルが高い人で骨折が増えるというのが出ているのは、いかがなものでしょうかという気持ちを込めて、つまり、これをこのまま日本に適用できるのでしょうかと。有澤先生が外的妥当性がないのではないかという言い方、日本に外挿することはできないのではないかというふうにまとめていただいているのですが、そういうデータになっております。

何か先生方、このデータについて、いかがでしょうか。これは有澤先生がおっしゃっているのですけれども、スウェーデンのデータは論文として、どこかがおかしいということはどうもなく、きちんとした疫学調査を行って、彼らなりにコホート研究のデータを解析すると、尿中レベルがスウェーデン中で高い人ほど、骨折率は確かに増えているというのは、もしかしたら正しいのかもしれませんが。ただ、そのときの最も高いレベルというのは、日本でも低いレベルに近いという、そのベースの違いがあると思います。

このままスウェーデンの理屈が通ると、物すごく日本人は骨折が多くなるはずなのですが、全然そんなことはない。世界で最も骨折率が高いのは、スウェーデン、ノルウェー、フィンランドの3か国であるということが論文で出ていて、ビタミンDでも説明できない。原因は分からないのですが、そういうバックグラウンドの中で出てきているデータを日本に直接当てはめるのは、どうだろうか。

ただ、さっきもちょっと言いましたけれども、では、骨に全くダイレクトな影響がないということは、そういうふうには言えないと思うのですね。リン放出ホルモンのFGF23というのは、骨から出てくるわけで、そういう骨と腎臓との臓器連関というのは、今、最もホットな腎臓と骨の研究領域ですし、両方にカドミウムが作用して、非常にいろいろなインタラクションをしているだろうということはあると思います。では、それがスウェーデンのような極端な形で、日本で起こるのだろうかという、それは違うのではないのかなというふうに思っています。また、日本の骨折率とカドミウム摂取量との関係を調べたデータというのは、何の報告もありません。エコチル以外は、一貫して日本発の論文が非常に少ないというのが、全体として悩みの種です。

ここはまた8章で用量依存的な反応をどういうふうに評価するのかというときに、腎臓と併せて一番議論をしなければいけないところかなと思うのですが、その議論の素材となるエビデンスは、こんな感じですよということですよ。

有澤先生、堀口先生、何か追加はございますでしょうか。

○堀口専門参考人 僕は、特にございません。

○有澤専門参考人 第2版からの違うところなのですが、とにかく骨への影響と言ったときに、いろいろな段階があると。イタイイタイ病とか一番重症はそうですけれども、あとは疫学調査をやってX線学的に測定をしてみると、やや骨量が減少している。そういう段階もあるし、あるいは、骨量の減少はないけれども、骨のターンオーバーがやや上昇しているみたいな生化学的な影響が少しある。そういう段階とかですね。さらにスウェーデンとかで言うとはく露量が物すごく低いだけでも、どうも骨への影響はあるのではないかな。そういう論文があります。そういうふうに数段階に分けて議論をしなければいけないというのは、3人で意見が一致したところですよ。以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。これは私の推測なので間違っているかもしれないですけれども、第2版を作成した当時は世の中にまだ、イタイイタイ病は本当にカドミウムが原因なのか、というようなことを言う人がまだいる中で、報告書を作ったのではないのかなという気がしていて、そういうことで書きにくかった部分は、もうちょっと、すっきりしたほうがいいのではないのかなというのがあります。実際に中国で重度なカドミウム汚染があるところで、本当に骨の障害が起こっていますし、動物実験でも、メカニズムについてはいろいろと議論があるけれども、確かに骨障害はカドミウムで起こるというエビデンスがこれだけ出ているというのは、確かだと思うのですよ。ただ、スウェーデンのかなり何か、ちょっと本当かな、というくらいの低レベルでの骨折率の上昇を日本にそのまま持ち込むということについては、ちょっとどうなのかなというところかなと思っています。

5時になってしまいました。議論はまだ尽きないのですけれども、今回予定していた各項目についての議論は一応この時点で、終了とさせていただきますと思います。

議事（2）について、事務局から何かございますでしょうか。

○猪熊課長補佐 机上配布資料1、一番最後の資料ですけれども、そちら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、12月23日の午前を予定しております。以上です。

○姫野座長 以上で、第8回「汚染物質等専門調査会」を閉会いたします。どうもありがとうございました。御苦労さまでした。