

1

2

3

(案)

4

5

汚染物質評価書

6

7

鉛

8

9

10

11

12

13

14

15

2008年 月

16

食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会

17

鉛ワーキンググループ

目次

1		
2	<審議の経緯>	4
3	<食品安全委員会委員名簿>	4
4	<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会幹事会専門委員名簿>	4
5	<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会鉛ワーキンググループ名簿>	4
6	要約	4
7	自ら評価実施の背景 I. 物理、化学的特性	4
8	I. 物理、化学的特性	5
9	II. 鉛の生産と用途	5
10	III. 日本の現行規制等	5
11	IV. 環境中の分布、動態	7
12	1. 大気中の鉛	8
13	2. 土壌中の鉛	9
14	3. 水域・底質中の鉛	10
15	V. ヒトにおける曝露	10
16	1. 吸入曝露	10
17	2. 経口曝露	12
18	(1) 土壌からの曝露	12
19	(2) 食品からの曝露	12
20	(3) 飲料水からの曝露	16
21	(4) 経口曝露量の推定	17
22	VI. 体内動態	19
23	1. 吸収	19
24	2. 分布	20
25	3. 代謝	21
26	4. 排泄	21
27	5. 生物学的半減期	22
28	VII. ヒトにおける有害性評価	23
29	1. 急性影響	23
30	2. 慢性影響	23
31	(1) 神経系への影響	23
32	①小児への影響	23
33	a. 神経行動学的発達への影響	23
34	b. 末梢神経機能への影響	30
35	②成人への影響	30
36	a. 中枢神経機能への影響	30
37	b. 末梢神経機能への影響	31
38	(2) 心血管系への影響	32
39	(3) 血液・造血系への影響	32

1	(4) 腎臓への影響	34
2	(5) 内分泌系・免疫系への影響	35
3	(6) 生殖への影響	36
4	①男性における生殖への影響	36
5	②女性における生殖・発達への影響	36
6	(7) 発がん性	37
7	VIII. 実験動物等における有害影響	37
8	1. 急性毒性	37
9	2. 神経系への影響	37
10	3. 心血管系への影響	38
11	4. 血液・造血系への影響	39
12	5. 腎臓への影響	39
13	6. 生殖・発生、神経発達への影響	39
14	7. 遺伝毒性	42
15	IX. 国際機関等での評価	46
16	1. IARC	46
17	2. JECFA	46
18	3. WHO 飲料水水質ガイドライン	47
19	4. 米国環境保護庁 (US EPA) と米国疾病予防管理センター (CDC)	48
20	5. 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH)	48
21	6. 日本産業衛生学会	49
22	X. 食品健康影響評価	50
23	1. 有害性の確認	50
24	(1) 小児への影響	50
25	(2) 成人への影響	50
26	2. 用量-反応評価	50
27	(1) 曝露指標	50
28	(2) 影響指標	50
29	(3) 疫学調査	50
30	①小児の神経系への影響に関する研究	50
31	②成人への影響に関する研究	50
32	(4) 摂取量変換モデル	50
33	(5) 耐容摂取量の設定	50
34	①小児における耐容摂取量	50
35	②成人における耐容摂取量	50
36	3. 日本人の鉛曝露量	50
37	4. ハイリスクグループ	50
38	XI. 結論	50
39	XII. まとめ及び今後の課題	50
40	<引用文献>	51

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14

<審議の経緯>

- 2008年 4月 17日 食品安全委員会第234回会合（自ら評価の決定）
- 2008年 5月 13日 第3回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会（審議体制の決定等）
- 2008年 7月 30日 第1回鉛ワーキンググループ
- 2008年 9月 29日 第2回鉛ワーキンググループ

<食品安全委員会委員名簿>

- 見上 彪（委員長）
- 小泉直子（委員長代理）
- 長尾 拓
- 野村一正
- 畑江敬子
- 廣瀬雅雄
- 本間清一

<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会幹事会専門委員名簿>

- 佐藤 洋（座長）
- 立松正衛（座長代理）
- 遠山千春
- 圓藤吟史
- 千葉百子
- 長谷川隆一

<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会鉛ワーキンググループ名簿>

- | 【専門委員】 | 【専門参考人】 |
|----------|---------|
| 井口 弘 | 池田正之 |
| 河村葉子 | 加治正行 |
| 佐藤 洋 | 堀口俊一 |
| 千葉百子（座長） | 村田勝敬 |
| 寺本敬子 | 吉永 淳 |
| 広瀬明彦 | |
| 山添 康 | |

要 約

自ら評価実施の背景

I. 物理、化学的特性

原子番号 82、元素記号 Pb、原子量 207.2、14 (4B) 族、同位体 (^{208}Pb (51~53%)、 ^{206}Pb (23.5~27%)、 ^{207}Pb (20.5~23%)、 ^{204}Pb (1.35~1.5%))、密度 11.34g/cm^3 (20°C)、青みを帯びた灰色の柔らかい金属である。空气中常温では表面に酸化被膜ができ内部が保護される。単体の融点 327°C 、沸点 $1,751^\circ\text{C}$ である (ATSDR 2007、化学大辞典 2001、[産総研中西ら 2006](#))。

II. 鉛の生産と用途

鉛は、紀元前 3000 年から使用されている金属であり、融点が低く、柔らかいため加工が容易であること、表面に酸化被膜が形成されて腐食され難いこと、安価であること等の特徴を持つために幅広い用途がある。日本国内の供給量は 1990 年において約 45 万 t、2000 年において約 20 万 t と他の金属と比べても非常に多い ([産総研中西ら 2006](#))。

主な用途としては、鉛管、鉛板、蓄電池の電極、電線被覆、ハンダ (鉛-錫合金)、塗料・顔料、鉛ガラス等の製造、蛍光灯やテレビのブラウン管、塩化ビニル樹脂の安定剤¹の原料に用いられる。歴史的には活字用合金 (鉛-アンチモン-錫) 製造にも用いられた。1960 年代までの日本においては、アルキル鉛²が自動車ガソリンのアンチノック剤³として添加されていた。このため、自動車排気ガスによって大気中鉛濃度が高かったが、1970 年代頃から有鉛ガソリンの使用が規制⁴されてきたことから、現在では大気中鉛濃度は低くなっている。また、鉛化合物が化粧品に白粉として用いられたことがあり、役者の鉛中毒や、乳幼児の脳障害の症状が記録されている。米国等では、かつて鉛を含む白色塗料が室内の壁面に用いられ、壁面の剥落とともに部屋の隅にゴミとして溜り、幼児の摂取に伴って鉛負荷の原因の一つとなった。

III. 日本の現行規制等

人の鉛曝露量、特に食品由来の曝露量は、FAO/WHO 合同食品添加物専門家

¹ 塩化ビニル混和物の熱および光劣化を制御する目的で添加される。鉛系安定剤の代表的なものに三塩基性硫酸鉛や二塩基性亜磷酸鉛などがあり、管・継手、窓枠等の硬質塩ビ建材や長期の耐久性等が求められる製品に使われているが、近年では環境を考慮して Ca・Zn 系などの非鉛系安定剤も使用されている。

² メチル基(CH_3)、エチル基 (C_2H_5) などのアルキル基を 1~4 個結合した鉛化合物の総称で、テトラエチル鉛 ($(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{Pb}$; 四エチル鉛) やテトラメチル鉛 ($(\text{CH}_3)_4\text{Pb}$; 四メチル鉛) をさすことが多い。アルキル鉛は無色透明、油状の重い液体 (可燃性) で、かつてはアンチノック剤として自動車用燃料に添加されていた。特にテトラエチル鉛は肺や皮膚粘膜から容易に吸収され、毒性も強い。

³ ガソリンエンジンのシリンダー内における点火時の衝撃波により発生する金属性の音やエンジン部品が破損することを防止するためにオクタン価の高い (混合気に着火した時の炎の伝播速度が遅い) ガソリンを混入させたもの。

⁴ 自動車排出ガスに含まれる鉛化合物による大気汚染が問題となって、現在では多くの国でガソリンへの添加が禁止されている。日本では、1969 年以降から石油業界の自主規制によって自動車用燃料へのアルキル鉛の添加量が半減されたことに始まり、旧通商産業省による行政指導等によって 1975 年 2 月生産分からのレギュラーガソリンが無鉛化、1987 年にプレミアムガソリン (ハイオクガソリン) が無鉛化されて、世界で初めて自動車燃料の完全無鉛化が達成されている。

1 会議（JECFA）が鉛の PTWI⁵として設定した 25 μ g/kg 体重/週の 1/2～1/10 と近
 2 く、PTWI とのマージンが狭いことから、世界保健機構（WHO）では 1986 年
 3 に食品由来の鉛摂取を低減するように勧告した。また、2004 年には FAO/WHO
 4 合同食品規格委員会（Codex）から「食品の鉛汚染防止及び低減化に関する行動
 5 規範」が出された。

6 日本においても鉛の**安全毒性**は古くから認識されており、明治 33（1900）年
 7 に法律第 15 号「飲食物その他の物品取締に関する法律」が交付され、飲食物用
 8 器具取締規則で器具の鉛含有量の規制が行われた。それ以来、鉛は、食品衛生法
 9 の中で広範囲に規制され、最も重要な対象物質の一つである。

10 鉛に対する現行法規制の概要について、表 1 にまとめた。2007 年に中国製の
 11 土鍋から鉛が検出され、輸入業者が自主回収したことや、米国メーカーが米国の
 12 安全基準を超える鉛が塗料に含まれる中国製おもちゃの自主回収・交換を発表す
 13 るなどの事件が相次いで起った。厚生労働省は、これらの事件をきっかけに食品
 14 衛生法における鉛に係る規格基準を見直し、国際標準規格である ISO⁶規格を基
 15 に食品衛生法の一部改正を行った。

16
 17 表 1 日本の現行規制

法律名	項目	基準値
食品衛生法	食品、添加物等の規格基準 1. 食品残留農薬	①ばれいしょ、トマト、きゅうり、なつみかん、もも : 1.0mg/kg いちご、ぶどう ②ほうれんそう、なつみかんの外果皮、りんご、 : 5.0mg/kg 日本なし
	2. 清涼飲料水	①成分規格 検出してはならない。 ②製造基準 清涼飲料水の原水 : 0.1mg/L 以下 ミネラルウォーター類の原水 : 0.05mg/L 以下
	3. 食品添加物	各添加物の成分規格 : 1～40 μ g/g 以下 (鉛または重金属)
	4. 器具・容器包装又はこれらの原材料一般の規格	①器具は鉛又はその合金が削り取られるおそれのある構造であってはならない。 ②メッキ用スズ : 0.1%以下 ③器具・容器包装の製造・修理用金属 : 0.1%以下 ④器具・容器包装の製造・修理用ハンダ : 0.1%以下
	5. 器具・容器包装又はこれらの材質別規格	①ガラス製、陶磁器製又はホウロウ引き 溶出試験（4%酢酸、常温 24 時間放置） ・深さ < 2.5cm : 8 μ g/cm ² 以下（ホウロウ引き加熱調理用器具 : 1 μ g/cm ² 以下） ・深さ \geq 2.5cm の加熱調理用器具以外のもの （ガラス製）容量 < 600ml : 1.5 μ g/ml 以下 容量 < 3L : 0.75 μ g/ml 以下 容量 \geq 3L : 0.5 μ g/ml 以下 （陶磁器製）容量 < 1.1L : 2 μ g/ml 以下 容量 < 3L : 1 μ g/ml 以下

5 暫定耐容週間摂取量（Provisional Tolerable Weekly Intake）とは、現時点の最新の科学的知見に照らして、人が一生にわたり摂取しても健康に対する有害な影響が現れないと判断される用量を、体重 1kg 当たり、かつ 1 週間当たりの摂取量として表示した数値のことである。

6 国際標準化機構（International Organization for Standardization）の略称。ISO は電気分野を除く工業分野の国際的な標準規格を策定するために設立された非営利法人。本部はスイスジュネーブ、会員数は 157 カ国で、日本からは日本工業標準調査会（JISC）が加盟。

		<p>容量\geq3L : 0.5 μg/ml 以下 (ハウロウ引き) 容量$<$3L : 0.8 μg/ml 以下 容量\geq3L : 1 μg/cm² 以下</p> <p>・深さ\geq2.5cmの加熱調理用器具 ガラス・陶磁器製 : 0.5 μg/ml 以下 ハウロウ引き(容量$<$3L) : 0.4 μg/ml 以下 ハウロウ引き(容量\geq3L) : 1 μg/cm² 以下</p> <p>②合成樹脂製器具・容器包装 ・材質試験: 100 μg/g 以下 ・溶出試験: 1 μg/ml 以下 (重金属試験: 4%酢酸 60 又は 95°C30分)</p> <p>③一般用ゴム製器具・容器包装 ・材質試験: 100 μg/g 以下 ・溶出試験: 1 μg/ml 以下 (重金属試験: 4%酢酸 60 又は 95°C30分)</p> <p>④ゴム製ほ乳器具 ・材質試験: 10 μg/g 以下 ・溶出試験: 1 μg/ml 以下 (重金属試験: 4%酢酸 60 又は 95°C30分)</p> <p>⑤金属缶 溶出試験: 0.4 μg/ml 以下 (水又は0.5%クエン酸 60 又は 95°C30分)</p>
	6. おもちゃの規格基準	<p>①うつし絵、折り紙、ゴム製おしゃぶり、塗装、ポリ塩化ビニル又はポリエチレンを主体とする材料を用いて製造された部分: 1 μg/ml 以下 (重金属試験: 水 40°C 30分)</p> <p>②ゴム製おしゃぶり ・材質試験: 10 μg/g 以下 ・溶出試験: 1 μg/ml 以下 (重金属試験: 4%酢酸 60 又は 95°C30分)</p> <p>③塗膜及び金属製アクセサリー玩具 ・溶出試験: 90 μg/g 以下 〔0.07mol/L 塩酸、37°Cで 1h 振とう、1h 静置〕 (金属製がん具アクセサリーは 2h 静置)</p>
水道法	水道水質基準	0.01mg/L 以下
環境基本法	水質汚濁に係わる環境基準	0.01mg/L 以下
	土壤汚染に係わる環境基準	0.01mg/L 以下 (検疫 ⁷⁾ (含有量参考値 600mg/kg)
大気汚染防止法	ばい煙排出基準	10~30mg/m ³ (施設の種類によって異なる)
水質汚濁防止法	健康に係わる有害物質についての排出基準	0.1mg/L
下水道法	健康に係わる有害物質についての排出基準	0.1mg/L
土壤汚染対策法	第二種特定有害物質	0.01mg/L
特定化学物質の環境への排出量の把握及び管理の改善の促進に関する法律		第一種に指定

1
2
3
4
5
6
7

IV. 環境中の分布、動態

鉛は、地球の地殻中に存在するため、人的活動由来の排出源以外にも、岩石の風化、風による土壌粒子の浮遊、火山の噴火等によって環境中に排出される。これら天然由来の排出量源は、人的活動由来人為起源の排出量源に比べて寄与は小さいと考えられる (Merian et al. 2004)。

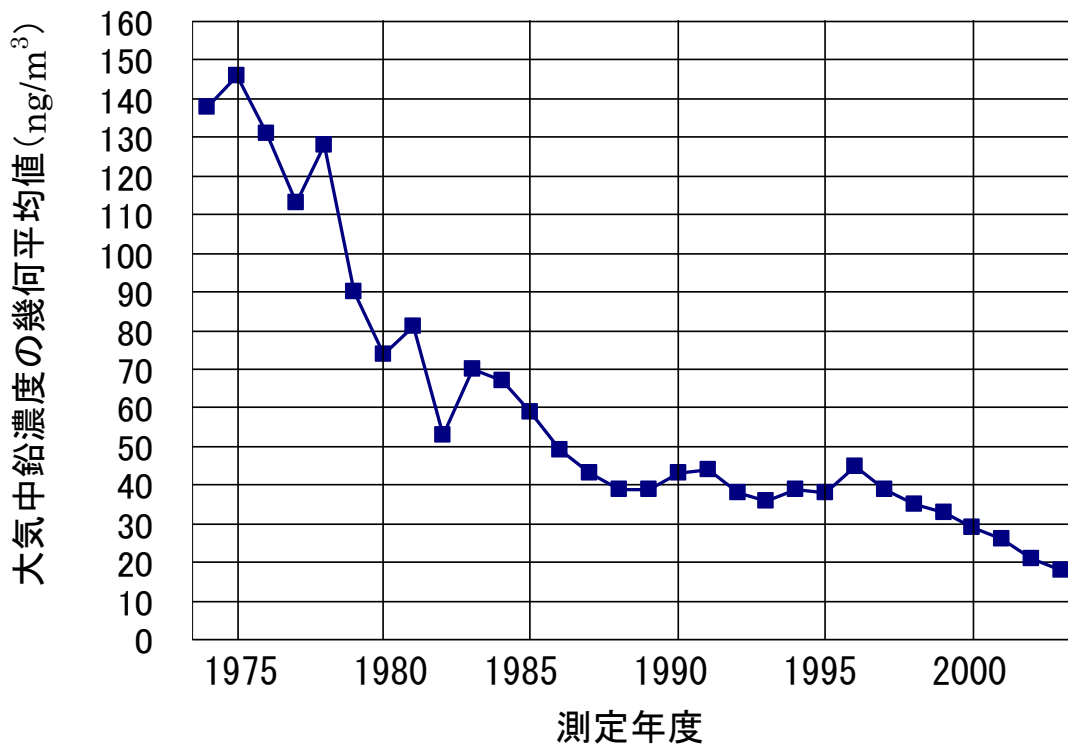
⁷ 平成3年8月23日環境庁告示第46号(改正平成20環告46)の付表により規定。

1. 大気中の鉛

大気中に排出された無機鉛化合物は、主に粒子態として存在し、移動移流および拡散の過程における沈着によって大気中から除去される。粗粒子（空気力学的粒径 $>2\mu\text{m}$ ）は、比較的発生源近傍に沈着するが、微粒子は、大気中を長距離輸送される。粒径が $0.55\mu\text{m}$ 程度の鉛粒子は、64時間以上も空中を浮遊し、1,600km以上も輸送されることが報告されている（Pirrone et al. 1995、Milford & Davidson 1985,1987、Pilgrim & Hughes 1994）。採掘場や精錬所から大気中へ排出される鉛粒子は、主に鉛-硫黄化合物（ PbSO_4 、 PbO-PbSO_4 、 PbS ）である（US EPA 1986）。

日本全国16都市に設置されている国設大気測定局のモニタリングによる大気中鉛濃度のデータおよび地方自治体が独自に行ったモニタリングのデータを用いて、日本全国における大気中鉛濃度の幾何平均値の推移を図1に作成した（中西ら 2006）。大気中鉛濃度は、過去から現在にかけて減少し続け、1975年から1980年代後半にかけての急激な減少は、1975年の有鉛ガソリン使用規制の影響が大きいと考えられる。また、1996年以降の大気中鉛濃度の減少傾向は、焼却施設に設置されている排ガス除去装置の改善による廃棄物処理事業所からの大気排出量が大きく減少したことが挙げられる（産総研中西ら 2006）。

図1 日本全国における大気中鉛濃度の幾何平均値の推移



※ 中西ら(2006)から引用

2. 土壌中の鉛

土壌中の鉛は、鉱物表面に吸着するか、化合物が水に溶解せずに固体として沈殿するか、あるいは土壌有機物と安定な有機金属錯体やキレートを生じて存在する。これらの形態の違いは、プロセスにおける土壌の pH、土性、粒径、有機物含量、無機性コロイドと酸化鉄の存在、陽イオン交換能および土壌中の鉛量等に因るものである (NSF 1977、Reddy et al. 1995)。土壌中の鉛の大部分は、土壌に強く保持され、僅かな量が表層水や地下水に輸送される (US EPA 1986、NSF 1977)。鉛は、粘土、シルト、鉄、酸化マンガン、土壌有機物と静電氣的または化学的に結合できる (Reed et al. 1995)。鉛は、土壌中の有機物に強く吸着されるため、溶脱 (土壌水に溶解した状態での地下水への輸送) はほとんど起こらないが、鉛が吸着した土壌粒子が浸食されることで、表層水に移動する可能性がある。有機物含量の多い pH6-8 の土壌の場合には、鉛は不溶性の有機鉛錯体を形成し、同じ pH でも有機物含量が少ない土壌では水和酸化鉛錯体を形成するか、炭酸イオンやリン酸イオンと沈殿物を生成するが、pH4-6 の土壌の場合には、有機鉛錯体が溶解し、溶脱や植物へ取り込まれる可能性が生じる (US EPA 1986)。

植物による鉛の取り込みは、根からの吸収と大気からの植物表面への沈着の 2 つのプロセスがある。鉛は、不溶性の無機塩類を生成し、種々の陰イオンと錯体を形成して土壌と強固に結合する傾向があるため、根からの吸収能力は低いと考えられている。野菜に生物利用される土壌中の鉛量は、陽イオン交換能、pH、有機物量、土壌水分含量、添加した土壌改良剤の種類などの因子に依存する (ATSDR 2005)。

1999 年度に旧環境庁が「含有量参考値再評価検討調査」により全国 10 都市合計 193 地点の一般土壌中の鉛濃度を測定した結果によると、~~東京都、神奈川県 (川崎市)、愛知県及び大阪府等の大気中鉛濃度が高い地域で土壌中鉛濃度が高い傾向がみられ、~~一般土壌中の鉛濃度幾何平均値は $13.2\mu\text{g/g}$ 、幾何標準偏差は 2.2 であったと報告された (中西ら 2006)。 (財)日本土壌協会(1984)が非汚染水田、畑、森林土壌で測定した農地用等土壌中の鉛濃度を表 2 に示す。一般土壌中の鉛濃度幾何平均値 $13.2\mu\text{g/g}$ と比較すると、同程度か若干高めの濃度であった (産総研中西ら 2006)。 なお、産業技術総合研究所地質調査総合センターが 21 世紀に日本の土壌で採取した地球化学図 (採取密度 10km^2 に 1 試料) によると、旧鉱山跡地付近では鉛濃度が概して高く、最高 $6,064\mu\text{g/g}$ に達する鉛が検出されている (中西ら: 日本の地球化学図. 産業技術総合研究所地質調査総合センター, 2004)。

1 表2 農用地等土壌中の鉛濃度

土壌の種類	検体数	土壌中鉛濃度の幾何平均値[μg/g]	
		表層土 ¹⁾	下層土 ²⁾
水田土壌	231	19.9	15.9
畑土壌	166	14.8	13.3
森林土壌	236	16.4	14.0
合計	633	17.1	14.5

2 1) 農用地では概ね 0~15cm、森林では 0~10cm

3 2) 地表下概ね 30~60cm のうち主要な層位 15cm

4 ※ 浅見(2001)から引用

7 3. 水域・底質中の鉛

8 鉛は、大気降下、流出、あるいは排水を通じて表層水中に排出される。表層水
 9 中での鉛の溶解量は水の pH と溶存塩の含量に依存する (US EPA 1986)。鉛は、
 10 水中で陰イオン (水酸化物イオン、炭酸イオン、硫酸イオンおよびリン酸イオン)
 11 と水に難溶性の化学物質を形成して沈殿するため、ほとんどの表層水と地下水に
 12 において溶存態の鉛濃度は低い (Mundell et al. 1989)。河川水中の鉛は、かなり
 13 の割合が不溶性の状態が存在していると考えられ、懸濁粒子として存在する鉛と
 14 溶存態として存在する鉛の比は、田園域の河川での 4 : 1 から都市域の河川での
 15 27 : 1 まで変化する (Getz et al. 1977)

16 (独) 国立環境研究所環境情報センター (2005)が報告している全国数千地点
 17 の公共水域における鉛濃度の測定結果 (1999~2000 年度の 3 年間) は、ほとん
 18 どの地点で 0.005mg/L、測定値全体に対する鉛の検出率 10%程度、現在の水質
 19 基準 0.001mg/L を超える地点の割合は、いずれの年度においても 1%以下と僅
 20 かであった (産総研中西ら 2006)。

23 V. ヒトにおける曝露

24 硝酸鉛水溶液を成人男性の腕に 24 時間皮膚接触させても血中鉛濃度に変化が
 25 無かったという Lilley et al. (1988)の報告から、経皮曝露は重要な曝露経路では
 26 ないと考え、吸入曝露及び経口曝露について記載する。

28 1. 吸入曝露

29 吸入曝露では、大気中に拡散した鉛粒子が呼吸によって肺に取り込まれ、血液
 30 中へ移動して体内を循環する。吸入曝露には、鉛製錬所や鉛電池工場における作
 31 業、鉛を含む塗料や顔料を扱う作業、ハンダ付け作業などの労働環境からの職業
 32 曝露と工場、自動車、ゴミ焼却場からの排ガスなどの一般環境からの曝露がある。

33 産総研中西ら(2006)は、1999~2003 年の日本全国における大気中鉛濃度のモ
 34 ニタリング測定値と(独)国立健康・栄養研究所及び(独)科学技術振興機構(2005)
 35 の小児及び成人の報告値から、確率論的曝露評価法 (モンテカルロ・シミュレー

1 ション⁸) を用いて 0~6 歳児の小児と成人の吸入曝露量を推定した。その結果を
 2 表 3 に示し、小児 (0~6 歳児の平均) と成人の吸入曝露量の確率分布を比較し
 3 たものを図 2 に示す。これらから、小児の方が成人よりも体重当たりの曝露量
 4 が多く、小児の中でも年齢が低いほど曝露量が多い傾向が見られた ([産総研中西ら](#)
 5 2006)。
 6

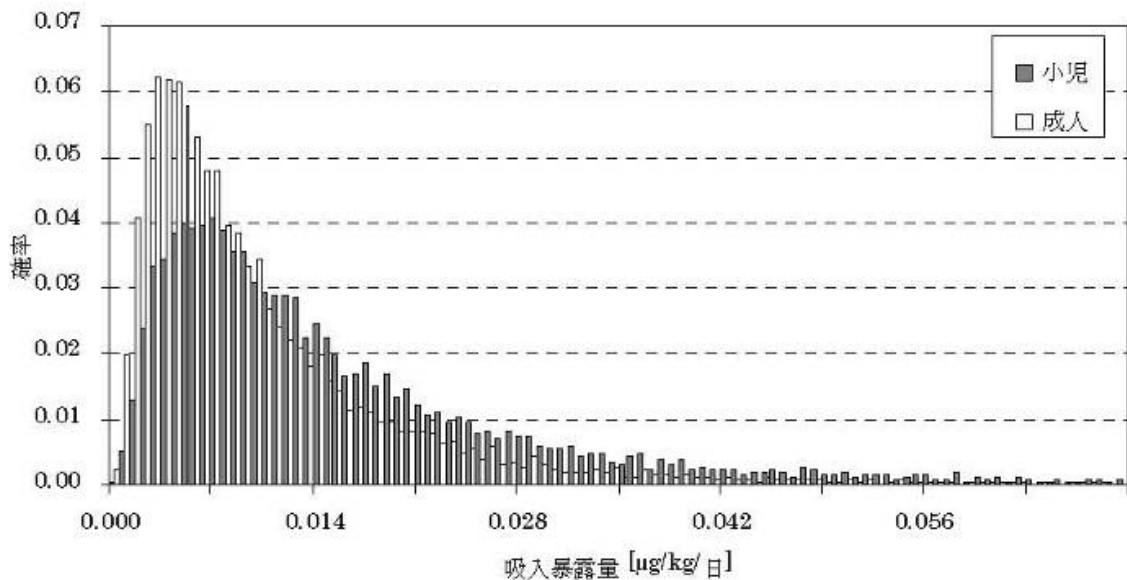
7 表 3 小児と成人の吸入曝露量の推定結果

対象集団	平均値 [μg/kg/day]	5%値 [μg/kg/day]	50%値 [μg/kg/day]	95%値 [μg/kg/day]
0 歳児	0.021	0.0037	0.015	0.058
1 歳児	0.018	0.0033	0.013	0.051
2 歳児	0.018	0.0031	0.012	0.050
3 歳児	0.016	0.0029	0.012	0.046
4 歳児	0.016	0.0028	0.011	0.044
5 歳児	0.015	0.0027	0.011	0.043
6 歳児	0.015	0.0026	0.010	0.041
小児*	0.017	0.0030	0.012	0.048
成人	0.011	0.0019	0.00876	0.030

8 *0~6 歳児の平均

9 ※ [中西ら \(2006\) から引用](#)

10
11
12 図 2 小児と成人の吸入曝露量の確率分布



13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24 ※ [中西ら \(2006\) から引用](#)

25
26
27
8 シミュレーションを行う現象に対して、その入力に大量の乱数を発生させて出力値を観測することで、その現象を確率論的に解く方法。ここでは、曝露量の変動性や個人間の曝露量の違いを考慮するために、環境中鉛濃度や曝露係数 (食品摂取量や体重など) に分布を与え、Crystal Ball® 2000 (Decisioneering Inc.)を用いたモンテカルロ・シミュレーションを行うことで、曝露量を分布として推定した。モンテカルロ・シミュレーションの試行回数は 10,000 回とし、サンプリング手法には、確率分布を一樣な確率の区間に分割し、各区間の確率分布に従って、各区間からの値をサンプリングするラテン・ハイパー・キューブ法を採用した。

2. 経口曝露

経口曝露として、土壌からの摂取、食品からの摂取、飲料水からの摂取の3つがある。

(1) 土壌からの曝露

一般土壌中の鉛濃度については、1999年度の旧環境庁による「含有量参考値再評価検討調査」の結果から表層土壌中の鉛濃度幾何平均値(2mm以下の粒径)は13.2mg/kgであった(環境庁2000)。一方、Aungら(2004)の報告によると、都内25公園の表層土壌(150 μ m以下の粒径)の鉛濃度算術平均値は46.4 mg/kg、Takaokaら(2006)の報告によると、都内31公園の表層土壌中鉛濃度(150 μ m以下の粒径)は55.5 mg/kgであった。一般に粒子状物質の元素濃度については、粒径が小さいほど濃度が高くなる傾向があることが知られている。~~さらに、実際に小児等のヒトが土壌を直接摂取する場合、もっと粒径の小さい粒子を摂取すると考えられている。ことから、旧環境庁の13.2mg/kgはヒトが摂取する土壌粒子中鉛濃度として過小評価の可能性が考えられる。~~

また、室内塵中の鉛濃度を測定した~~報告もある。~~中村ら(2008)の報告によれば、日本の家屋10軒の室内塵の鉛濃度中央値(≒幾何平均)は58.5 mg/kg、Aung et al. (2004)の報告によれば、子供のいる首都圏内21軒の室内塵の鉛幾何平均濃度は117 mg/kgであった。

(2) 食品からの曝露

我が国における食品からの鉛曝露量については、1977年よりWHOによるGlobal Environmental Monitoring System (GEMS: 地球環境モニタリングシステム)の一環として、国立医薬品食品衛生研究所が地方衛生研究所と協力して食品中汚染物質のトータルダイエット・スタディ法(TDS法)⁹による摂取量調査を実施している。この調査では、毎年100~180種類の食品を調理、混合した試料を8~12検体調製し、食品汚染物、農薬など20化合物以上の測定が行われている。

この調査結果に基づく食品からの鉛摂取量(~~ND=0~~)¹⁰の30年間の推移を図3に示す。食品からの鉛摂取量は、1970年代後半には100 μ g/人/日であったが、それ以降から急激に減少したが、1998年以降はほぼ20~30 μ g/人/日で一定となっている。1997年から2007年までの10年間の平均摂取量は、23.9 μ g/人/日(体重53.3kgで3.1 μ g/kg体重/週)であり、JECFAが設定したPTWI25 μ g/kg体重/週の約12.4%で~~ある。PTWIとのマージンはあまり大きくない。~~2007年では

⁹ トータルダイエット・スタディ法(TDS法): 広範囲の食品を小売店等で購入し、必要に応じて摂取する状態に加工・調理した後、分析し、食品群ごとに化学物質の平均含有濃度を算出する。これに特定の集団における食品群の平均的な消費量を乗じることにより、化学物質の平均的な摂取量を推定する。マーケットバスケット方式とも呼ばれる。

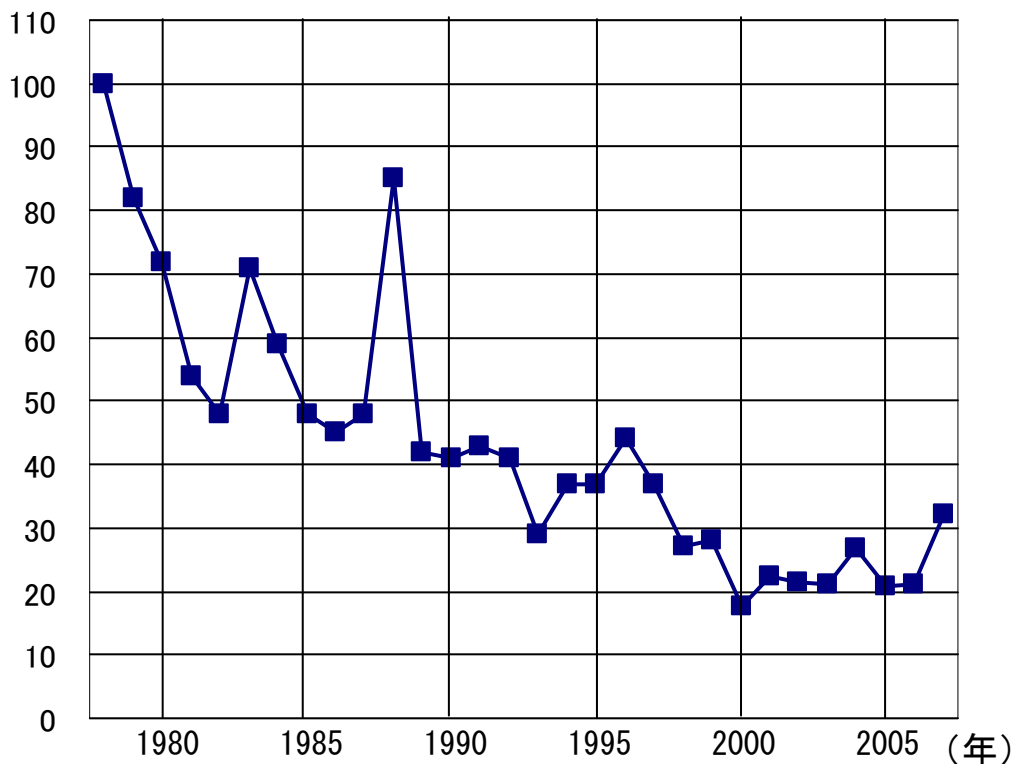
¹⁰ 分析対象の濃度が低く定量限界(LOQ: limit of quantitation)に満たない場合、これらの値は定量下限以下(ND: Not detected)として報告される。分析結果がNDとなった場合の計算方法として、ND=0とND=1/2LOQの2種類の方法がある。

32.0 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ¹¹ (体重53.3kg¹²で4.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週) と横這い傾向からやや増加している。

2007年における14食品群からの鉛摂取量 (39.7 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (ND=1/2LOD)) の割合を図4に示す。米類41.4%、雑穀・芋類11.7%、その他野菜・海草類11.0%、魚介類9.3%、嗜好飲料¹³8.0%、乳・乳製品5.1%及び肉・卵類4.59%、乳・乳製品4.8%及び加工食品5.3%であった。特に高い含有量を示す特定の食品群はみられず、全ての食品に広く分布している。米の比率が高いのは摂取量が多いことに起因するものであり含有量が特に高いわけではない。これらの食品群の割合は、過去30年余の全調査期間にわたってあまり変化していない(国衛研 2000、2007)。

図3 食品からの鉛摂取量の推移

($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

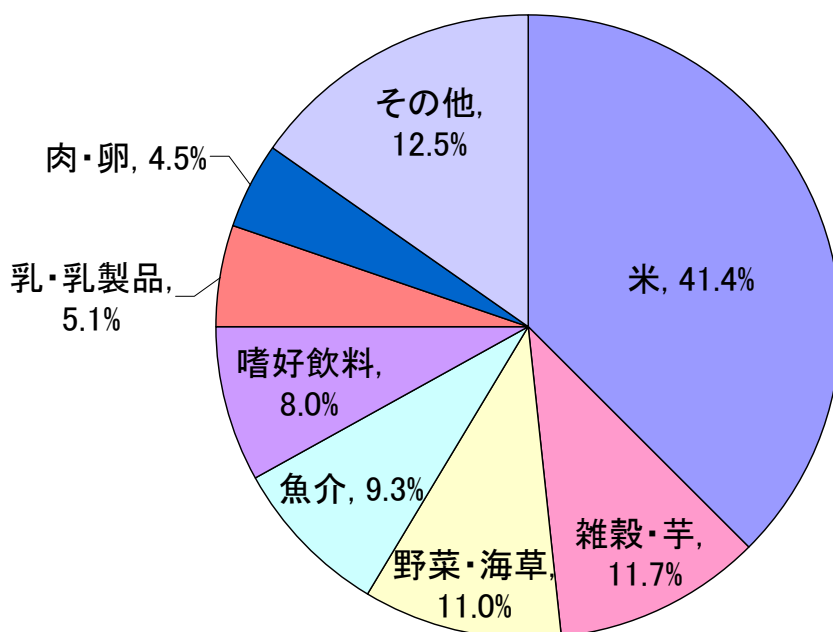


¹¹ GEMS で汚染物質濃度の代表値をを計算するには、ND ではないデータが全体の 60%以上ある場合、ND のデータを 1/2LOD (limit of detection : 検出限界) として計算することを奨励している。ND=1/2LOD として計算された場合、39.7 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (体重 53.3kg で 5.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週) となる。

¹² 平成 10 年から平成 12 年度の国民栄養調査に基づく日本人の平均体重(全員平均 53.3kg、小児平均 15.1kg、妊婦平均 55.6kg)。

¹³ 酒類、茶、コーヒー、その他嗜好飲料

図4 2006年における14食品群からの鉛摂取量の割合



個別の食品については、農林水産省が実施した主要な国内産農産物中の鉛含有実態調査結果を表4に示す。前述のトータルダイエツトスタディと比較して定量限界が高いため、定量限界未満の割合が高くなっているが、小麦、大豆、かんしょ、さといも（皮つき）、ほうれんそうで鉛含有濃度が比較的高い値を示した。このうち、さといも（皮つき）で定量限界以上の鉛含有濃度を検出する割合が最も高く、ほうれんそうで鉛含有濃度の最高値及び平均値がともに高い値を示した。なお、水産物についても同様の鉛含有実態調査（平成9～11年産）が実施されているが、調査対象の27魚種中26魚種¹⁴で定量限界未満の鉛含有濃度であった（[農林水産省 2008](#)）。

海外の食事由来の鉛摂取量の例として、第53回JECFA(1999)でまとめられた推定週間摂取量を表5に示す。推定週間摂取量の平均値は0.3～24.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週の範囲にあり、多くの国では2～7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週であった。中国やフランスで高く、米国では低かった。我が国のトータルダイエツトスタディから計算した週間推定摂取量は3.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週であり、オーストラリア、ニュージーランド、スウェーデンとほぼ同じであった。また、大人と子供の摂取量を比較すると、多くの国で子供の方が2倍程度高いことが示された。これは体重当たりの食事が子供の方が多いためと推測される。

¹⁴ ワカサギのみで定量限界以上の鉛含有濃度を検出する割合が47%、最高値が0.15mg/kg、平均値（3）が0.038mg/kgであった。

1 表4 国内産農産物の鉛含有実態調査結果（平成16年産）

作物	分析 点数	定量 限界 mg/kg	定量限界未満 の点数		定量限 界以上 の点数	最高値 mg/kg	平均値 (1) mg/kg	平均値 (2) mg/kg	平均値 (3) mg/kg
				割合					
米	200	0.02	194	97%	6	0.02	0.001	0.01	-
小麦	100	0.02	71	71%	29	0.04	0.007	0.02	-
大豆	100	0.02	85	85%	15	0.06	0.004	0.02	-
かんしょ	40	0.02	34	85%	6	0.02	0.003	0.01	-
さといも（皮つき）	34	0.02	15	44%	19	0.14	-	-	0.025
だいこん	40	0.02	39	98%	1	0.02	0.0005	0.01	-
にんじん	39	0.02	38	97%	1	0.02	0.0005	0.01	-
ばれいしょ	40	0.02	40	100%	0	-	0	0.01	-
キャベツ	30	0.03	30	100%	0	-	0	0.02	-
ブロッコリー	30	0.03	28	93%	2	0.03	0.002	0.02	-
はくさい	30	0.03	30	100%	0	-	0	0.02	-
レタス	31	0.03	30	97%	1	0.03	0.001	0.02	-
ほうれんそう	31	0.03	22	71%	9	0.34	0.02	0.04	-
ねぎ	30	0.02	29	97%	1	0.02	0.0007	0.01	-
たまねぎ	40	0.02	40	100%	0	-	0	0.01	-
きゅうり	39	0.02	39	100%	0	-	0	0.01	-
かぼちゃ	50	0.02	50	100%	0	-	0	0.01	-
なす	39	0.02	39	100%	0	-	0	0.01	-
トマト	39	0.02	39	100%	0	-	0	0.01	-
ピーマン	40	0.02	40	100%	0	-	0	0.01	-
さやいんげん	48	0.03	48	100%	0	-	0	0.02	-
いちご	30	0.03	30	100%	0	-	0	0.02	-
しいたけ	40	0.02	38	95%	2	0.02	0.001	0.01	-
りんご	20	0.02	20	100%	0	-	0	0.01	-
みかん（外果皮つき）	20	0.02	20	100%	0	-	0	0.01	-
なつみかん（外果皮つき）	35	0.02	34	97%	1	0.02	0.0006	0.01	-
もも	50	0.02	50	100%	0	-	0	0.01	-
なし	50	0.02	50	100%	0	-	0	0.01	-
ぶどう	50	0.03	50	100%	0	-	0	0.02	-
かき	32	0.03	32	100%	0	-	0	0.02	-
雑ワイルド（果皮付をむいたもの）	30	0.03	30	100%	0	-	0	0.02	-

2 注) 平均値はGEMS/Foodが示す方法に従い以下により算出した。

3 a. さといも（皮付き）を除く品目については定量限界未満の分析点数が全分析点数の60%を超えてい
4 たことから、以下により平均値（1）及び平均値（2）を算出した。

5 平均値（1）：定量限界未満の濃度を「0」として算出

6 平均値（2）：検出限界未満の濃度を「検出限界」とし、検出限界以上かつ定量限界未満の濃度を
7 「定量限界」として算出

8 b. さといも（皮付き）については定量限界未満の分析点数が全分析点数の60%未満であったことから、
9 定量限界未満の濃度を「定量限界の1/2」として平均値（3）を算出した。

10 ※ 農林水産省(2008)から引用

1 表5 各国の食事由来の鉛週間摂取量

国又は地域名	鉛週間摂取量 (μg/kg 体重/週)					備考
	全体	大人		子供		
オーストラリア (1998)		男	2.6-3.4	12才男	1.6-2.5	
		女	2.4-3.3	12才女	1.7-2.7	
				2才	3.1-5.0	
				9月	2.0-5.1	
	4.9	全体	4.2	2才	7.0	95%タイル水なし
	6.3	全体	5.6	2才	11.9	95%タイル水を含む
カナダ	2.4	20-33才(70kg)	3.3	1-4才(20kg)	5.25	
中国		(60kg)	10.1	(16.5kg)	24.4	
フィンランド	1.4					
フランス		(60kg)	8.3	2-8才(20kg)	19.4	
ニュージーランド (1998)		男 19才以上	3.3	4-6才	5.3	
		女 25才以上	2.5	1-3才	6.3	
スロバキア				菜食	9.9-48.6	中央値-最大値
				非菜食	6.7-57	
スウェーデン	2-6					
台湾	2.6					
英国(1982-91)	3.3					
米国		女 25-30才(70kg)	0.4	6-11月(10kg)	0.6	
		女 40-45才(70kg)	0.3	2才(15kg)	1.1	
		女 70才(70kg)	0.4	6才(18kg)	1.4	
		男 25-45才(70kg)	0.4	10才(22kg)	1.2	
		男 70才(70kg)	0.5	14-16才女(60kg)	0.4	
				14-16才男(70kg)	0.4	
日本(1997-2006)	3.2				(53.3kg)	

2 注：報告年や測定年が記載されていないものは1980年代の測定値

3 () は推定に用いた体重

4 ※ [WHO FOOD ADDITIVES SERIES 44 Safety evaluation of certain food additives and contaminants, IPCS](#)
5 [\(2000\)及び我が国の結果はトータルダイエツスタディ\(国衛研、2006\)から引](#)
6

7 (3) 飲料水からの曝露

8 飲料水からの鉛曝露については、主として鉛が用いられている給水管¹⁵、継
9 ぎ手及びその他の配管材料からの溶出が発生源であると考えられている。鉛製
10 の給水管は管内に錆が発生せず、可とう性や柔軟性に富み、加工や修繕が容易
11 であるという特性を持つため、我が国では近年まで広く使用されてきたが、鉛
12 管から鉛溶出が社会的な問題となったために、旧厚生省は新設の給水管には鉛
13 溶出のない管の使用等を内容とする「給水管に係わる衛生対策」を通知した(給
14 水衛生問題検討会 1989)。(財)水道技術研究センター(2000)は、1999年に実施
15 した調査で延長 27,000km を超える給水管が未だ残存していると報告した。

¹⁵ 水道水は配水管によって各需要者の給水管と接続している。配水管から分水栓を取り付けて給水栓(蛇口)までは、需要者(設置者)が設備した個人の所有物であり、給水管等の維持管理は需要者の負担となるもの。

また、WHOの清涼飲料水ガイドライン改正の動き（WHO 2004）を受けて、厚生労働省は、2002年に鉛の水道水の水質基準を改定して0.01mg/Lと定め、2003年4月から施行している。（社）日本水道協会が公表している毎年全国5,000以上の浄水場におけるモニタリングの測定結果によると、浄水及び原水の鉛濃度の測定値の99%以上が0.005mg/L以下（そのうち大部分が検出限界以下の濃度）であり、水道水質基準を超える割合も非常に僅かであった。

東京都水道局(2001)が2001年6～7月に311件の一般家庭用水道の「朝一番の水」及び「10L流した後の水」の鉛濃度を測定し、鉛給水管使用延長の異なる4つのグループに区分した水道水中鉛濃度の分布（表6）を報告した。この測定結果を受けて東京都は、鉛給水管を使用している一般家庭に対して朝一番に水道を使う場合や長時間水道を使わなかった場合は、最初のバケツ一杯程度（約10L）の水を飲用以外の用途に使用することを推奨している（東京都水道局2001）。

表6 鉛給水管使用延長別の水道水中鉛濃度の分布

鉛製給水管 使用延長[m]	調査 件数	朝一番の水[mg/L]			10L流した後の水[mg/kg]		
		0.01以下	0.01超 0.05以下	0.05超	0.01以下	0.01超 0.05以下	0.05超
～1	47	87%	13%	0%	100%	0%	0%
1～3	80	81%	19%	0%	100%	0%	0%
3～6	91	65%	35%	0%	93%	7%	0%
6～	93	60%	32%	8%	78%	22%	0%

※ 東京都水道局(2001)から引用

（4）経口曝露量の推定

産総研中西ら(2006)は、土壌、食品及び飲料水の鉛濃度から確率論的曝露評価法を用いて小児の各年齢層及び成人に対する経口曝露量分布を推定した。その結果を表7に示し、小児と成人の経口曝露量の確率分布を比較したものを図5に示す。表3及び図2に示した吸入曝露と比べて、経口曝露量の方が2桁程度高い値であることから、鉛の主要な曝露経路は経口であることが示された。また、吸入曝露と同様に、小児の方が成人よりも体重当たりの曝露量が多く、小児の中でも年齢が低いほど曝露量が多い傾向が見られた（産総研中西ら2006）。成人の経口曝露量の平均値（体重当たり）と比較して、小児全体では2.5倍、0歳児では3.5倍に達した。

また、経口曝露量に対する土壌、食品、飲料水からの寄与率を表8に示す。小児及び成人共に食品からの摂取量の寄与率が80%以上となり、食品摂取が最も重要な曝露源であることが推定された。飲料水からの摂取の寄与率は、0歳児を除いて10%程度と年齢によらずほぼ一定であるのに対して、土壌からの摂取の寄与は、小児と成人で3～5倍程度の大きな違いが見られ、土壌からの摂取は小児の時期においては水と同程度の寄与があることが示された（産総研中

西ら 2006)。いずれにしても、経口曝露は吸入曝露よりはるかに高く、また経口曝露のうち食品の寄与が圧倒的に高いことから、鉛の主たる汚染源は食品である。

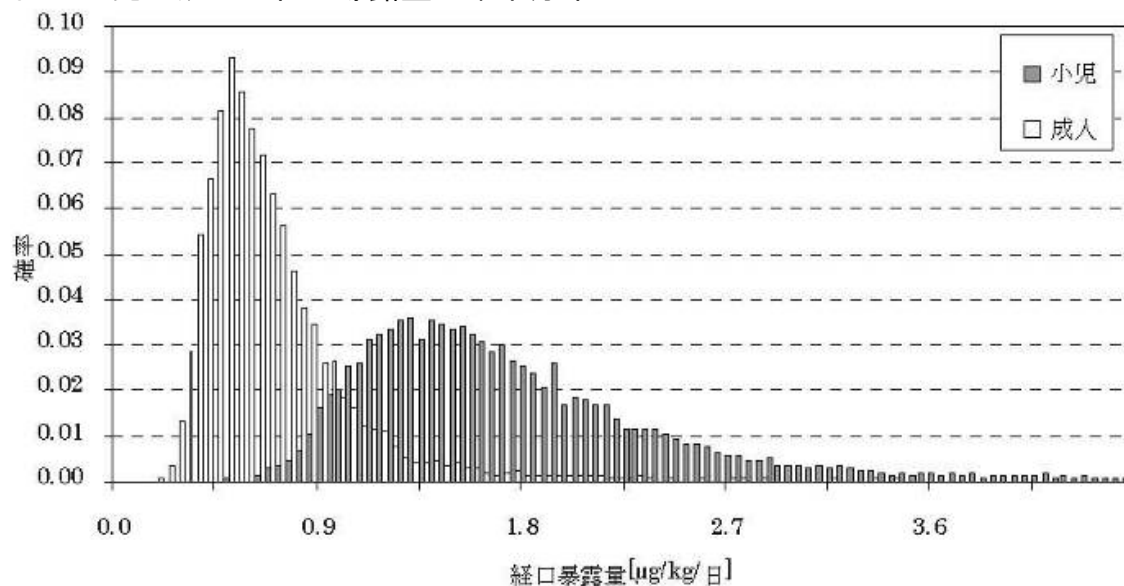
表7 経口曝露量の推定結果

対象集団	平均値 [μg/kg/day]	5%値 [μg/kg/day]	50%値 [μg/kg/day]	95%値 [μg/kg/day]
0歳児	2.5	1.3	2.2	4.4
1歳児	2.1	1.1	1.8	3.7
2歳児	2.0	1.0	1.7	3.5
3歳児	1.7	0.90	1.5	3.1
4歳児	1.7	0.88	1.5	3.0
5歳児	1.6	0.82	1.4	2.8
6歳児	1.5	0.79	1.3	2.7
小児*	1.8	0.95	1.6	3.3
成人	0.72	0.36	0.63	1.3

* 0～6歳児の平均

※ 中西ら(2006)から引用

図5 小児と成人の経口曝露量の確率分布



※ 中西ら(2006)から引用

Aung et al. (2004)は、首都圏内の小児の鉛曝露を2000～2003年に曝露経路別に推定した。小児がいる家庭の室内塵21検体を真空掃除機で収集し、遊び場23ヶ所から砂検体46検体を採取した。33名の志願者家庭（平均5.1歳）から小児の24時間陰膳食事（飲み水を含む）検体を7日間連続収集し、これらの検体中鉛濃度を測定して食物からの鉛摂取量を算出した。大気中鉛濃度は東京都の

モニタリングデータを元にして吸入曝露量を推定した。曝露経路別鉛摂取量の平均値（最高値）は、土壌から4.6（24.8） $\mu\text{g}/\text{日}$ 、室内塵から11.7（35.9） $\mu\text{g}/\text{日}$ 、食事から4.8（8.9） $\mu\text{g}/\text{日}$ 、大気由来から0.4（0.8） $\mu\text{g}/\text{日}$ と推定され、それらの合計値は21.5（70.4） $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。5歳児の平均体重を18.7kgと仮定すると、平均値に基づく週間摂取量は8.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週と算出され、この値はJECFAのPTWI 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週を下廻っていた。最高値に基づく週間摂取量は26 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週であった。土壌および室内塵由来の鉛摂取の大きいことが注目されると報告した（Aung et al. 2004）。

表 8 経口曝露量に対する土壌、食品、飲料水からの寄与率¹⁾

対象集団	土壌 [%]	食品 [%]	飲料水 [%]
0 歳児	13	81	6.0
1 歳児	12	78	11
2 歳児	11	79	10
3 歳児	9.9	80	10
4 歳児	8.0	82	10
5 歳児	7.3	83	9.4
6 歳児	6.7	83	10
小児 ²⁾	8.9	82	9.2
成人	2.5	88	9.4

1) 各々の摂取量の 50%値を用いた場合に算出される寄与率であり、地域や個人によっては多少の違いが生じる可能性がある。

2) 0～6 歳児の平均

※ 中西ら(2006)から引用

VI. 体内動態

1. 吸収

Morrow et al. (1980)は、 ^{203}Pb でラベルした塩化鉛および水酸化鉛を空気力学的直径 $0.25\pm 0.1\mu\text{m}$ の粒子として成人 17 名に 5 分間吸入させて肺内の放射能変化を追跡した結果、肺内の沈着が塩化鉛では 23%と水酸化鉛では 26%であったとし、大気中の鉛は吸入されると肺で速やかにかつ完全に吸収されると報告した（Morrow et al. 1980）。US EPA(1986)は、同様の研究で酸化鉛の粒子径 $0.02\mu\text{m}$ の吸入で 80%、 $0.04\mu\text{m}$ で 45%、 $0.09\mu\text{m}$ で 30%が肺内に沈着した結果から、粒子サイズが小さいほど肺下部の沈着し易いために吸収率が高くなると報告した（US EPA 1986）。WHO(1995)は、成人で空气中鉛の肺内沈着率は空气中鉛粒子の大きさから約 30～50%と報告した（WHO 1995）。

食品中の鉛を含めて経口摂取された鉛は、十二指腸その他の部位から吸収される（Ziegler et al. 1978）。消化管からの吸収量と速度は、曝露者の生理状態（年齢、摂食状態、鉄及びカルシウムの摂取状態等）と摂取媒体の物理化学

1 的性状（粒子サイズ、溶解度等）により変化し、幼児や小児（生後2週～8歳）
2 では摂取した鉛の約40%を（Ziegler et al. 1978）、成人では10～15%程度を吸
3 収する（WHO 1995）。また、米国毒性物質疾病登録庁（ATSDR: Agency for Toxic
4 Substances and Disease Registry）は、成人の水溶性鉛化合物の吸収率を空腹
5 時では20～70%、摂食時又は後では3～15%であると報告した（ATSDR 2005）。

7 2. 分布

8 無機鉛は吸収後、吸収経路に関係なく同じ体内分布を示す。吸収された鉛は、
9 まず血流による種々の器官や組織への輸送速度に従って分布し、次いで組織親
10 和性と毒物動力学に従って再分配される（[産総研中西ら 2006](#)）。

11 腸から体内組織に鉛を輸送する主な媒体は赤血球であり、鉛は主にヘモグロ
12 ビンと結合し、ベータ鎖やデルタ鎖と親和性を持ち、特に胎児ではガンマ鎖と
13 親和性がある。吸収された鉛は、血液、肝臓、肺、脾臓、腎臓及び骨髄からな
14 る軟組織と骨に蓄積される。長期の慢性曝露条件下では、異なる器官と器官系
15 との間における鉛の分配は、通常、定常状態にある。このため血中鉛濃度は、
16 一般的に曝露指標として用いられる。鉛曝露と血中鉛濃度の関係は、一般的に
17 曲線型であると考えられている。（WHO 1996、2003）。

18 鉛は骨の石灰化が活発な部位に蓄積する。カルシウムによる石灰化と同様に
19 小児では主に骨梁に、成人では骨梁と骨皮質に蓄積する。骨梁の活性部中の鉛
20 が骨と軟組織や血液との鉛平衡に係わり、鉛毒性に関与している。一般的に骨
21 の代謝交換速度は年齢と共に減少するため、骨中に蓄積する鉛量は増加してい
22 く。実際に16歳以下の男性の骨中の鉛量が8mg程度であるのに対し、60～70
23 歳の男性では200mg程度であった。安定同位体元素を用いた試験では、骨と
24 軟組織間の鉛交換現象も明らかにされている。成人の血中鉛の約40～70%、妊
25 婦の血中鉛の9～65%は骨由来である。妊娠期の胎児骨格形成においては、石
26 灰化によって胎児骨中の鉛量が増加するため、胎児骨格形成が妊娠後期での血
27 中鉛量の増加に関与している。母体骨から胎児への鉛移動については、カニク
28 イザルにおける試験によっても胎児に移行する鉛の7～39%が母体の骨由来で
29 あることが判明している（ATSDR 2005）。

30 多くの研究において、出産に際して母体血中と胎盤血中の鉛濃度はほぼ等し
31 いか、少なくとも有意に相関すると報告された（Gershanik et al. 1974、
32 Zarembski et al. 1983、Lacey et al. 1985、Korpela et al. 1986、Milman et al.
33 1988、Koren et al. 1990）。このことは、母体の血中鉛が胎盤を通過して胎児
34 に到達し得ることを意味する。Rothenberg et al. (1994)は、妊娠期間を初期、
35 中期、後期の3期に分けると、妊娠中の母体の血中鉛濃度は、初期に比べて中
36 期にやや低下し、後期に上昇するが、この変化は血液稀釈で説明し得ないと報
37 告した（Rothenberg et al. 1994）。出産後に母体の血中鉛濃度は有意に上昇す
38 るという報告（Ernhart and Greene 1992）、妊娠に伴って骨中の鉛が血中に移
39 行したために妊娠中に鉛中毒の症状が悪化した症例の報告（Riess and Halm
40 2007）がある。マウスを用いた実験では、鉛の乳汁負荷が高まるために哺乳中

1 にも仔マウスへの鉛曝露は増加するという報告(Draski and Donovan 1989)が
2 ある。WHO(1996、2003)では、鉛の胎盤への移行は、ヒトで妊娠 12 週目ぐら
3 いに起こり、胎児の鉛曝露は発育期間中継続する。臍帯血中鉛濃度は母親の血
4 中鉛濃度の 80~100%に相当する。臍帯血中濃度は胎児の血中鉛濃度として適
5 用されるとした (WHO 1996、2003)。

6 Barry(1975)が 129 例の遺体の組織中鉛を測定した結果を次のように報告し
7 ている。骨中鉛濃度は軟組織の値より高く、密度の高い骨皮質で最も高かった。
8 小児の肋骨での 2.2ppm から高齢男性の側頭部の緻密な骨での 50ppm まで、年
9 齢と骨密度によって鉛濃度は幅広く変化した。男性の鉛濃度の方が女性よりも
10 高いが、小児と女性ではほぼ同じであった。軟組織では筋肉や心臓の 0.1ppm
11 以下から大動脈の 2ppm までであった。男性の鉛濃度は女性より 30%高かった。
12 大動脈などを除くと男女とも 20 歳以上で軟組織の鉛濃度は増加しなかった。
13 職業的に鉛曝露を受けていた男性の鉛濃度は曝露を受けていない男性の 2~3
14 倍高いが、軟組織ではこれほどの差はなかった。全身の鉛量は男性で 164.8mg、
15 女子で 103.6mg と推定され、男性では主として骨 (その 70%は高密度の骨)
16 に分布した。職業的曝露のあった男性では全身の量は 566.4 mg で、その 97%
17 が骨に分布した。成人では鉛の体内負荷量の 94%が、小児では 73%が骨に存在
18 した。毛髪や爪の鉛濃度は軟組織より高いが、変化が大きく、鉛の曝露指標と
19 して適当ではなかった (Barry 1975、1981)。

20 21 3. 代謝

22 体内の無機鉛イオンは代謝や生物学的変換を受けず、各種のタンパク質や非
23 タンパク質配位子と抱合体を形成して、しばしばこの形で吸収・分布・排泄さ
24 れる (ATSDR 2005)。乳幼児と小児の代謝のバランス研究において、5 μ g/kg/day
25 以上の鉛を経口摂取すると、平均して鉛摂取量の 32%が蓄積したが、4 μ g/kg/day
26 以下の摂取では蓄積しなかった (Ziegler et al. 1978)。WHO では、乳幼児が
27 食事から平均 3~4 μ g/kg/day の鉛を摂取しても血中鉛濃度は増加しないとする
28 代謝データが確認された (WHO 1996、2003)。

29 30 4. 排泄

31 消化管で吸収されなかった食品中の鉛は糞便中に排泄され、吸収されても蓄
32 積されなかった鉛は腎臓から排泄されるとともに、胆汁クリアランスにより一
33 部グルタチオン抱合体の形で胆管を經由して消化管に排泄される (ATSDR
34 [2005-1999](#))

35 Ziegler et al.(1978)は、一日当たり 0.3~3.0mg の酢酸鉛を飲料水に混ぜて
36 16~208 週間投与された被験者の鉛排泄を調べ、摂取した鉛の 85%以上が排泄
37 され、そのうち 90%以上が糞中に排泄されたことを認めた。また、各種試験結
38 果から、成人では吸収した鉛の 50~60%は短期に排泄され、この生物学的半減
39 期は 19 日、成人と比較して幼児は鉛排泄率が低く、2 歳までの幼児では吸収し
40 た鉛の 31.7%を保持するが、成人では 1%を保持するのみであったと報告した

(Ziegler et al. 1978)。

5. 生物学的半減期

Rabinowitz et al. (1976)は、安定性同位元素（硝酸鉛）を健康な成人男子5名に79-204 μg /日、1~124日（個人により異なる）間投与し、鉛代謝に3つのコンパートメントがあることを推定した。第1のコンパートメントは、血液を含むが、全血液量中の鉛より1.5~2.2倍多く、1.7~2.0 mgの鉛を含み、その生物学的半減期は35日であった。第1のコンパートメントは、投与した鉛および尿中鉛と直接に関連していた。第2のコンパートメントは、主として軟組織であり、0.3~0.9 mgの鉛を含み、生物学的半減期は約40日であった。また、第2のコンパートメントは、毛髪、爪、唾液、胃液、膵液、胆汁を含む。第3のコンパートメントは、骨組織であり、生体中の鉛の大部分（200 mg 以上）を含み、生物学的半減期は極めて長くて104日（20~30年に相当する）に及んだ。

軟組織ではターンオーバー速度は速く、骨では遙かに遅い。血中と軟組織での鉛の生物学的半減期は成人でおよそ36~40日である。そのため、3~5週間前に摂取した鉛だけが血中の鉛濃度に反映される。骨での鉛の生物学的半減期は約17~27年である。骨中鉛の生物学的半減期は、成人よりも石灰化の活発な小児のほうがはるかに長い（WHO 1996、2003）。

この他に、Hryhorczuk et al. (1985)は、職業的慢性鉛中毒の作業員65名で血中鉛の排泄を動力学的に検討したところ、血中鉛の生物学的半減期は619日であり、キレート剤投与時の血中鉛濃度は7日で半減したと報告した（Hryhorczuk et al. 1985）。Schutz et al. (1987)は、血中鉛の生物学的半減期は速期29日遅期5.6年であり、骨中鉛の生物学的半減期は20-30年より速いとする考えを報告した（Schutz et al. 1987）。Christoffersson et al. (1986)は、退職後の作業員14名の指骨中の鉛レベルを*in vivo*の蛍光X線（分光）法を用いて観察した。14名の作業員うち8名を退職直後から2.5年追跡したところ、8名全員で鉛濃度の低下が認められ、生物学的半減期の平均値は7年（範囲3~15年）であった。残りの6名では、鉛作業場を離れて7年後から13年目まで追跡した。6例のうち5例で骨中鉛の低下がみられ、その生物学的半減期の平均値は8年（範囲2年~無限大）であった。これらの結果から、曝露が終了すると骨中鉛は低下すること、及び骨中鉛の低下速度は種々のデータから従来推測されていたよりも速いと報告された（Christoffersson et al. 1986）。

従来、一般に血中鉛が曝露の指標とされて来たが、骨の生物学的半減期が長く、かつX線蛍光法で骨中鉛を非侵襲的に測定出来るため、長期間の曝露指標として脛骨あるいは膝蓋骨中の鉛を用いた研究が次第に増加している（Christoffersson et al. 1986、Glenn et al. 2003、Hu et al. 1996、Korrick et al. 1999、Sanín et al. 2001、Wright et al. 2003、Bellinger et al. 1994、Hernández-Avila et al. 2002）。また、同様の発想から脱落歯、（抜けた歯）中の鉛濃度も測定されている（Bellinger et al. 1994、McMicheal et al. 1994、Needleman et al. 1979、Leviton et al. 1993、瓜生 務 ほか、2004）。

1 VII. ヒトにおける有害性評価

3 1. 急性影響

4 通常、短期高濃度曝露によって発症し、~~鉛疝痛~~、溶血、肝細胞障害を伴うこと
5 が多い。極めて強い曝露の場合には腎尿管障害と急性脳障害を見るが、軽症では
6 関節痛・頭痛にとどまる（Cullen et al. 1983）。

7 陶器に釉薬でかける作業に従事していた3名の兄弟は、いずれも反復する強い
8 腹痛、吐気、嘔吐、便秘および貧血をみた。うち一人は、手首や指の伸筋麻痺が
9 観察された。3名とも小球性貧血、好塩基性斑点赤血球を認め、X線像では膝関
10 節の骨に鉛縁が見られた。血中鉛濃度は、99、77（伸筋麻痺の症例）、104 $\mu\text{g}/100\text{ml}$
11 といずれも高値であった。入院ののちキレート剤投与により伸筋麻痺、貧血、消
12 化器症状はいずれも消失した（Shiri et al. 2007）。

13 WHO（1996、2003）では、急性中毒の明らかな症状として、感情鈍麻、落ち着
14 かない、怒りっぽい、注意力散漫、頭痛、筋肉の震え、腹部痙攣、腎障害、幻覚、
15 記憶の喪失などがあり、脳障害は血中鉛濃度が成人で100～200 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ 、小児
16 で80～100 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ で起こる（WHO 1996、2003）とし、ATSDRでは、鉛中
17 毒による急性脳障害では死亡のリスクがある（ATSDR 1999）とした。

19 2. 慢性影響

20 通常、継続的な鉛曝露を受けている人にみられ、神経系および内分泌系障害が
21 特徴的であるが、臨床所見でしばしば明らかではない。筋骨格系やその他の非
22 特異的な自覚症状が多い。高尿酸血症をみるが、貧血、疝痛、腎糸球体障害は重
23 くない。遅発症状（‘late’ syndrome）は、痛風、慢性腎障害、脳障害を特徴とし、
24 高濃度曝露のあと多くの年月を経てから発症する。しばしば急性中毒が発症した
25 ことが既往症として認められる（Cullen et al. 1983）。

27 (1) 神経系への影響

28 ①小児への影響

29 a. 神経行動学的発達への影響

30 鉛曝露が小児の神経行動学的発達を抑制する可能性についての検討は、1980
31 年代から始められている。Bellinger et al. (1987)は、1979年から1981年の間に
32 米国マサチューセッツ州ボストン市内の病院で生まれた小児249名について、出
33 生時から生後2年までの間、出生前および出生後の鉛曝露と初期認知能力認識力
34 発達の関係について経年的解析を行った。対象の小児を臍帯血中鉛濃度によって
35 低濃度群（ $<3\mu\text{g}/100\text{ml}$ ；85名）、中濃度群（6-7 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ ；88名）および高濃
36 度群（ $\geq 10\mu\text{g}/100\text{ml}$ ；76名）に区分した。初期認知能力認識力は、Bayley Scales
37 of Infant Development（Bayleyの幼児発達尺度）のMental Development Index
38 （知能発達指数）を用い、生後6ヶ月以降6ヶ月ごとに測定された。同時に採血
39 が行われ、血中鉛濃度も測定された。血中鉛濃度と知能発達指数の関係は、各種
40 交絡因子を調整して回帰分析された。全年齢を通じて高濃度群の成績は他の2群

1 よりも劣り、低濃度群と高濃度群との差は4.8ポイント（95%信頼区間2.3-7.3）、
2 中濃度群と高濃度群の差は3.8ポイント（95%信頼区間1.3-6.3）であった。出生
3 後の血中鉛濃度と知能発達指数とは相関しなかった。また、臍帯血中鉛濃度が
4 25 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ 以下で胎児に有害な影響を及ぼす可能性が示唆された（Bellinger
5 et al. 1987）。

6 この他、同じ目的で行われた研究の一部を表9及び表10にまとめた。これらの
7 多くの研究では、鉛の曝露指標として被検児の血中鉛濃度（臍帯血中鉛濃度を含
8 む）を採用しているが、一部の研究では、骨中鉛・脱落歯中鉛などを用い、ある
9 いはそれらを併用している場合もある。神経行動学的発達を測定するために用い
10 られたテスト項目は一樣ではない。一部の研究では、生後の体重増加（Sanín et
11 al. 2001）や頭**囲部周囲長**（Hernández-Avila et al. 2002）を観察しているが、
12 これらも表中に含めた。また、ある時期に曝露・影響両指標を測定した横断的研
13 究の他に、被検児を対象に出生前（母体血や臍帯血）から生後数年にわたって曝
14 露指標と影響の経時変化を観察した追跡調査も行われている。後者の場合は、曝
15 露指標を測定した時期と影響を観察した時期とがそれぞれ複数あって、評価は多
16 様な組合せで行われている。従って、ある組合せでは、影響が確認されるが、同
17 じ被検児でも他の組合せでは、否定的な結果が得られる場合がある（Bellinger et
18 al. 1991b, Téllez-Rojo et al. 2006）。さらに、いずれかの組合せで曝露指標と
19 影響指標の間に有意な相関が認められたと報告されている場合、表中では影響
20 「有」と表現した。被検児の血中鉛濃度平均値（多くは算術平均値）を指標に曝
21 露濃度順に並べても、影響「有」と「無」の例は分離されずに混在しているが、
22 全体としては影響「有」と結論している場合が多い。

23 **1980年代の小児の鉛曝露が**神経行動学的発達へ**悪有害な**影響を及ぼすとする
24 **1980年代の**多くの報告を基に、1990年初頭に米国環境保護庁（US EPA：
25 Environmental Protection Agency）や米国疾病管理予防センター（CDC：
26 Centers for Disease Control and Prevention）は、小児の血中鉛濃度が
27 10 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ を超えないよう勧告した（村田ら. 2007）。

28 一方、出生後の小児の血中鉛濃度と神経行動学的指標の間における用量-反応
29 関係に閾値がないとする報告がある。Chiodo et al. (2004)は、都市部に住む7.5
30 歳のアフリカ系米国人246人を対象に血中鉛濃度と神経行動学的指標との用量-
31 反応関係について研究した。血中鉛濃度〔AM \pm ASD（範囲）〕は、5.4 \pm 3.3（1-25）
32 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ であった。知能、反応時間、視覚-運動統合、精密動作の**巧緻さ**上手さ、
33 集中力（過剰反応を含めて）、課題を課せられていない時の行動、教師が報告し
34 た孤立行動のいずれについても一樣に血中鉛濃度と対応しての低下が認められ
35 た。既報と同様に集中力、過剰反応、視覚・運動統合、社会的行動、運動の**巧緻**
36 **さ上手さ**の領域での影響についても確認された。ほとんどの所見について、線形
37 に近い用量反応関係が認められ、閾値を示すような非連続性は明らかでなかった。
38 血中鉛濃度10 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ で二分した回帰分析の結果は、5 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ で二分した
39 回帰分析の結果と変らなかった。血中鉛濃度3 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ でも多くの所見で影響
40 が認められた。これらのデータから、出生後の小児の血中鉛濃度と神経行動学的

1 指標の間における用量-反応関係に閾値がないとされ、2007年に発表された報告
2 も同様の結果であった (Chiodo et al. 2004、2007)。

3 また、小児の神経行動学的発達に関する複数の疫学調査の結果をメタアナリシ
4 スした研究においても、出生後の小児の血中鉛濃度と神経行動学的指標の間にお
5 ける用量-反応関係に閾値がないとする同様の結論が得られている。Schwartz
6 (1994)は、血中鉛濃度と小児のIQの関連の強さを検討するため、学童を対象にし
7 た研究のメタアナリシスを行った。また、交絡因子に配慮し、感度解析も行った。
8 鉛曝露と小児のIQとの間には強い相関があり、血中鉛濃度が10 μ g/100ml から
9 20 μ g/100ml に上昇するとIQで2.6ポイント低下する。特定の不利な条件下にあ
10 る小児にだけIQの低下がおこるといふ考えを支持する所見は得られなかった。
11 平均血中鉛濃度が \leq 15 μ g/100mlの事例についての研究でも匂配が大きくなるこ
12 とから10 μ g/100mlが閾値であるとする判断は妥当でないと考えられた。平均血
13 中鉛濃度~~が~~最も低い研究をノンパラメトリックな平滑化を用いて検討した結
14 果では、血中鉛濃度1 μ g/100mlまで閾値を示す所見は得られなかった (Schwartz
15 1994)。

16 WHO の国際化学物質安全性計画 (IPCS: International Program on Chemical
17 Safety) において、鉛と IQ の相関性に関する前向きコホート研究と横断的研究
18 の結果がメタアナリシスによって総合的に評価された。前向きコホート研究では
19 4件の疫学研究が取り上げられ、生後の各時点における血中鉛濃度と 6~10 歳
20 までの児童の IQ との関係を評価した結果、血中鉛濃度 10 μ g/100 ml の上昇に対
21 する IQ 低下の加重平均値は、数年間の平均血中鉛濃度を用いた推計の場合に 2.0
22 ポイント (95%信頼限界: 0.3~3.6)、特定の年齢あるいは短期間の平均血中鉛
23 濃度を用いた推計の場合に 2.6 ポイント (95%信頼限界: 1.2~4.0) であった。
24 横断的研究では 10 件の疫学研究が取り上げて評価した結果、血中鉛濃度
25 10 μ g/100ml の上昇に対する IQ 低下の加重平均値は、2.15 ポイント (95%信頼
26 限界: 1.2~3.1) と推定された。これらの結果から、血中鉛濃度と IQ との間の
27 逆相関関係が確認されたが、注意点として、IQ ポイント低下の信頼区間の幅が
28 広いこと、未着目の交絡因子が影響している可能性があること、有意な結果だけ
29 が選択的にメタアナリシスに取り上げられている場合に相関性が過大に推定さ
30 れる恐れがあることなどがあげられている (WHO 1995)。

31
32
33
34
35
36

表9 血中鉛濃度と小児の神経行動学的発達

文献	曝露指標		影響指標		影響の有無	コメント
	採血年齢	血中鉛 (ug/100 ml)	測定年齢	テスト項目		
de la Burde and Choate 1972	4歳	58	4歳	運動能力	有	IQは大部分の児で正常
Rummo et al. 1979	4-8歳	45.9、51.2(2群)	4-8歳	知能発達遅延等	有	急性脳症患者を含む
Bellinger et al. 1984	臍帯血	1.8、6.5、14.6(3群)	6ヶ月	Bayley Mental Development Index	有	6ヶ月時の血中鉛とは相関せず
Hawk et al. 1986	3-7歳	22	3-7歳	IQ	有	
Schroeder and Hawk 1987	<30ヶ月	5-47	<30ヶ月	Stanford-Binet IQ	有	相関は一樣ではない
Dietrich et al. 1987b	6ヶ月	8.1	6ヶ月	Bayley Infant Development Index	有	
Ernhart et al. 1987	6ヶ月	10.1	6ヶ月、2歳、3歳	Bayley Infant Development Scale	弱い相関	哺育環境により異なる
Fulton et al. 1987	6-9歳	10.4*	6-9歳	British Ability Scale等	有	閾値なし、影響は軽度
Dietrich et al. 1987a	3ヶ月	<30	3ヶ月、6ヶ月	Bayley Scale	有	臍帯血とも負の相関
Bellinger et al. 1987	臍帯血	≥10		Bayley Mental Development Scale	有	生後の血中鉛とは相関せず
McMicheal et al. 1988	2歳	4.3、12.8	4歳	知能発達	有	交絡要因制御困難
Silva et al. 1988	11歳	11.1	11歳	学校での問題行動	有	
Cooney et al. 1989b	臍帯血	8.1	6-36ヶ月、3歳	知能テスト、心理行動学的 McCarthyテスト	無	
Cooney et al. 1989a	42ヶ月、48ヶ月	10.1-10.7	5歳	神経行動学的発達	無	
Wang et al. 1989	6-14歳	18.4、22.2(2群)	6-14歳	Wechsler IQ	有	
Winneke et al. 1990	6.5-9.5歳	5-60	6.5-9.5歳	Bender-gestalt test,Vienna Reaction Device等	有	ヨーロッパ8ヶ所の共同研究:相関は弱く、寄与率は0.8%
Dietrich et al 1990	10日	8.1	3、6ヶ月	Bayley Mental Development Index, Bayley Psychomotor Development Index	有	成長とともに回復
Ernhart and Greene 1990	3歳	16.7	3歳	言語能力の発達	無	
Bellinger et al. 1991b	24ヶ月	6.8	57ヶ月	McCarthy Scale	有	臍帯血中鉛とは相関せず
Greene and Ernhart 1991	6ヶ月	9.6	4歳	頭困	弱い相関	臍帯血中鉛(9.6)、4年時血中鉛(14.2)と身長・体重・頭周囲長は相関せず
Dietrich et al. 1991	1歳	10	4歳	Kaufman Assessment Battery など	有	極貧家庭児に限局
Bellinger et al. 1992	24ヶ月	6.5	24ヶ月	KISC-R、K-TEA	有	
Baghurst et al. 1992	7歳	7、10、14、20(4群)	7歳	IQ	有	
Leviton et al. 1993	臍帯血	<4.7>8.4	8歳	学習上の問題(女子)	有	
Dietrich et al. 1993a	3-60ヶ月	10-16	6.5歳	Performance IQ	有	
Dietrich et al. 1993b	6歳	10	6歳	運動能力など	有	
Ruff et al. 1993	13-87ヶ月	31.2	13-87ヶ月	Bayley Mental Development Scale 又はStanford-Binet IQ	有	キレート剤投与による改善効果より判定
Pocock et al. 1994	2歳	9-22(5群)	≥5歳	IQ	有	5報の総括;他の要因についての考察が必要と指摘
Wasserman et al. 1994	4歳	9.6、39.9(2群)	4歳	McCarthy Scale General Cognitive Index	有	
Wasserman et al. 1997	妊娠中期母体血 臍帯血	13 15	7歳	Wechsler IQ	有	他の社会要因の方が影響大
Lanphear et al. 2000	6-16歳	1.9	6歳	4種の認識力・学習力テスト	有	
Sanin et al. 2001	1ヶ月	6.8	1ヶ月	出生後の体重増加	無	母親の膝蓋骨中鉛と負の関係
Canfield et al. 2003	0-60ヶ月	7.4	3-5歳	IQ	有	
Chiodo et al. 2004	7.5歳	5.4	7.5歳	知能・視覚・運動・集中力等	有	閾値なし
Chen et al. 2005	2歳	20-40	2歳	IQ	有	キレート剤治療対象児
Télliez-Rojo et al. 2006	12ヶ月	4.9	24ヶ月	Mental Development Index, Psychomotor Development Index	有	12ヶ月のテストとは相関なし
Chiodo et al. 2007	7歳	≤5	7歳	IQ	有	閾値なし
Jusko et al. 2008	6-72ヶ月	7.2	6-72ヶ月	IQ	有	血中鉛濃度とIQとの間に逆相関関係
Wang et al. 2008		<10	4-12歳	注意欠陥多動性障害(ADHD)	有	ADHD患者群と対照群との間で血中鉛濃度に有意な差 幼児期に鉛の曝露を受けた可能性あり

* 幾何平均値

1 また、最近の研究によると、血中鉛濃度が10 μ g/100ml以下であっても、3~10
2 歳児のIQ得点と負の相関があるとする報告がある(村田ら.2007)。Canfield et
3 al.(2003)は、生後6、12、18、24、36、48、60ヶ月目に172名の小児の血中鉛
4 濃度を測定し、生後3歳及び、5歳時にStanford-Binet のIntelligence Scale (知
5 能尺度)テストを適用し、母親のIQ、家庭環境その他の交絡因子を要因につい
6 て調整して直線形および非直線形モデルを用いて解析した。完全なデータが得ら
7 れた小児154名の血中鉛濃度(AM \pm ASD μ g/100ml)は生涯の平均値Lifetime
8 Average¹⁶では7.4 \pm 4.3 μ g/100ml、各個人の最高濃度Peak¹⁷では
9 11.1 \pm 7.1 μ g/100ml、知能測定時の濃度Concurrent¹⁸では5.8 \pm 4.1 μ g/100ml、
10 Average in infancy¹⁹では7.0 \pm 3.8 μ g/100mlであった。IQは89.8 \pm 11.4であった。
11 血中鉛濃度はIQと有意に負の相関を示した。線形モデルを適用した場合、全生
12 涯平均血中鉛濃度の10 μ g/100mlの上昇に対してIQは4.6ポイント低下した(p
13 <0.01)。血中鉛濃度が10 μ g/100mlを超えたことがない小児の場合、低下はさ
14 らに大きいと推定された。非線形モデルを適用した場合、血中鉛濃度が1から
15 10 μ g/100mlに増加するとIQは7.4ポイント低下した。血中鉛濃度が
16 10 μ g/100ml以下であっても血中鉛濃度と3歳あるいは5歳の小児のIQとは負の
17 相関を示し、血中鉛濃度が高い場合よりも低い場合の方が、一定の血中鉛濃度上
18 昇に対するIQの低下の程度が大きかったは著しかった(Canfield et al. 2003)。

19 Lanphear et al.(2005)は、生後からの継続又は5~10歳までの幼少期における
20 長期的なコホート研究をベースにした7つの国際的な集団に参加した1,333人の
21 小児から選んだデータを用いて知能テストのスコアと血中鉛濃度の関係を調べ
22 た。その結果、小児の幾何平均血中鉛濃度は最大で17.8 μ g/100ml、5~7歳まで
23 に9.4 μ g/100mlへ減少し、最大血中鉛濃度が10 μ g/100ml以下の小児が244人
24 (18%)、最大血中鉛濃度が7.5 μ g/100ml以下の小児が103人(8%)であった。共変量
25 調整後の血中鉛濃度とIQスコアとの間に負の相関関係が見られ、対数線形モデ
26 ルで血中鉛濃度が2.4~30 μ g/100mlへの増加と結びついてIQポイントが6.9減少
27 [95%信頼区間:4.2~9.4]することがわかった。血中鉛濃度が2.4~10 μ g/100ml、
28 10~20 μ g/100ml、20~30 μ g/100mlに結びつくIQポイントの減少は、各々
29 3.9[95%信頼区間:2.4~5.3]、1.9[95%信頼区間:1.2~2.6]、1.1[95%信頼区間:
30 0.7~1.5]と見積もられた。一定期間の血中鉛の増加においては、最大血中鉛濃
31 度7.5 μ g/100ml以下の小児の知能の低下は、最大血中鉛濃度7.5 μ g/100ml以上(P
32 値=0.015)よりも著しかった。最大血中鉛濃度7.5 μ g/100ml以下の小児におけ
33 る一般環境由来中の鉛曝露は、知的欠損と結び付けられると結論した(Lanphear
34 et al. 2005)。

35 Jusko et al.(2008)は、194名の小児を6ヶ月から6歳まで追跡し、6、12、18、
36 24ヶ月と3、4、5、6歳での血中鉛濃度を測定し、6歳の時点でウェクスラー式幼
37 児用知能検査を用いて知能を分析し、一般線形セミパラメティックモデルを用い
38 て血中鉛濃度と知能指数(IQ)との関係を調べたところ、母親のIQ、ホームス
39 ケールスコア、他の潜在的な交絡因子を調整した後、Lifetime Averageの血中鉛

¹⁶ 6~36ヶ月と6~60ヶ月のそれぞれの月齢から計算した血中鉛濃度曲線下面積(AUC)を用いて推定した3歳と5歳時点における血中鉛濃度。

¹⁷ 3歳又は5歳を通して測定された最も高い血中鉛濃度。

¹⁸ 認知テスト実施日に測定した血中鉛濃度。

¹⁹ 6ヶ月と24ヶ月の月齢の間に測定された数値データから計算したAUCを用いて推定した血中鉛濃度。

1 濃度²⁰ (平均値 : 7.2 μ g/100ml、中央値 : 6.2 μ g/100ml) は、フルスケールIQ
2 (p=0.006) とパフォーマンスIQスコア (p=0.002) と逆相関関係を示した。
3 Lifetime Averageの血中鉛濃度5 μ g/100ml未満の小児と5~9.9 μ g/100mlの子供
4 を比較すると、フルスケールIQ (91.3 vs.86.4, p =0.03) で4.9ポイント低いスコ
5 アであった。Peakの血中鉛濃度²¹の非線形モデルは、Peakの血中鉛濃度と血中
6 鉛濃度を2.1 μ g/100mlへ引き下げるフルスケールIQとの間に逆相関関係 (p
7 =0.003) を明らかにした。このコホートから6歳の小児の血中鉛濃度が
8 10 μ g/100ml以下においても知能に障害を受けるという証拠を示している (Jusko
9 et al. 2008) 。

10 Wang et al.(2008)は、中国の4~12歳の小児で注意欠陥多動性障害 (ADHD)
11 の患者群630人と同じ年齢、性別、社会・経済的地位になるように対応させた対
12 照群630人について、ADHDと血中鉛レベル (BLLs)の関連性を調査した。ADHD
13 のリスク要因と潜在的交絡変数は調整され、精神障害診断及び統計マニュアルの
14 基準に基づいた体系的診断問診を子供とその介護者に実施し、両群の子供を系統
15 的に評価した。ADHD とBLLsとの関連性については、カテゴリ変数としてピ
16 アソソカイ2乗検定を用いて、連続データとしてStudent t-testを用いて評価した。
17 その後、ADHDのリスク要因を予測するために条件付き多変量ロジスティック
18 回帰分析を行った。その結果、ADHD患者群と対照群との間においてBLLsに
19 有意な差があった。他の既知のリスク要因を調整後、ADHD患者群は対照群と
20 比較して幼児期に鉛曝露を受けていた可能性が高かった。年齢及び性別の変数に
21 よって修飾されていないが、これらの結果から小児のBLLsが10g/100ml未満の
22 場合においても、ADHDは幼児期の鉛曝露が招いた有害な結果であるかもしれ
23 ないと報告している。(Wang et al. 2008)

24 しかし、同時に鉛は神経行動学的発達を抑制する要因の一つに過ぎず、他の要
25 因の影響も考慮しなければならないと指摘した報告もある。Fulton et al. (1987)
26 は、スコットランドのエジンバラ在住の6~9歳の小学生855名 (男女とも) を対
27 象に血中鉛濃度が能力および学業成績に及ぼす影響について検討した。血中鉛の
28 幾何平均濃度は10.4 μ g/100mlであった。501名の児童が認知能力テストおよび
29 British Ability Scales (BAS) による学業成績テストの全てを完了した。詳細な
30 家庭環境調査も行われた。交絡するかもしれない33項目を考慮に入れた重回帰
31 分析の結果、血中鉛濃度の対数値とBASの成績、計算能力、読取り能力との間
32 には負の相関があり、閾値は認められなかった。血中鉛濃度の影響の大きさは他の
33 要因の影響に比べて小さかった。低濃度の鉛曝露は小児の能力と成績に軽度の有
34 害な影響を与えていた (Fulton et al. 1987) 。また、McMicheal et al. (1988)
35 は、鉛製錬所の近傍に居住している母親から1979年~1982年の間に生まれた小
36 児の4歳時点での能力と環境由来の鉛曝露との関連を検討した。鉛測定用の血液
37 は小児の出生以前および出生時の母親、臍帯および生後6、15、24ヶ月及び以降
38 各年ごとに小児から収集した。同時に母親を面接し、個々の家族の医学的および
39 環境的要因について情報を求めた。母親の知能、家庭環境と小児の知能 (小児
40 の能力測定用のMcCarthy尺度を使用) を評価対象とした。血中鉛濃度は妊娠中
41 期の0.44 μ mol/L (9.13-8 μ g/100ml) から2歳時の1.03 μ mol/L (21.38-8 μ g/100ml:
42 最高値) の範囲にあった。2~3歳時および生後の血中鉛濃度平均値は4歳時の知

²⁰ 72ヶ月から6ヶ月を差し引いた66ヶ月の月齢までの各々の子供の年齢と血中鉛濃度との関係を示す曲線から算出。

²¹ 6ヶ月から6歳を通して測定された最も高い血中鉛濃度。

能発達と負の相関を示した。種々の生活要因を考慮した多変量解析によれば生後平均血中鉛濃度が $1.50\mu\text{mol/L}$ ($31.1\pm 2.8\mu\text{g}/100\text{ml}$) の小児は $0.50\mu\text{mol/L}$ ($10.44\pm 3\mu\text{g}/100\text{ml}$) の小児に比して一般認知スコアが7.2ポイント低値であった (95%信頼区間0.3-13.2; 平均スコア107.1)。認知能力や記憶力についても同様の欠陥が認められた。鉛曝露についての閾値は観察されなかった。血中鉛濃度は小児の認知能力と負の相関を示すと結論されるが、種々の交絡因子を制御することは困難であり、因果関係については慎重な判断が求められる (McMicheal et al. 1988)。

また、鉛曝露と神経行動学的発達への影響との相関は成長とともに弱まると指摘する報告もある。Dietrich et al. (1990)は、胎児期および出生後の鉛曝露が神経行動学的所見に及ぼす影響を検討するため297例について前向き研究を行った。血中鉛濃度は、出生時母体血と出生後2年間に4回小児から採取した血液を分析した。母体血、出生後10日目、3ヶ月目、1年目、2年目の血中鉛濃度 [AM \pm ASD (最高値) $\mu\text{g}/100\text{ ml}$] は 8.1 ± 3.6 (27) $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ 、 4.8 ± 3.2 (26) $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ 、 6.2 ± 3.8 (26) $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ 、 15.9 ± 8.2 (56) $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ 、 21.1 ± 11.4 (85) $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ で生後2年目に急上昇した。出生前および新生児期の血中鉛濃度と生後3ヶ月目・6ヶ月目に行われたBayley MentalおよびPsychomotor Development Indexテストの成績とは有意に関連したが、生後2年目の神経行動学的テストには、出生前・出生後の血中鉛濃度が有意に影響しなかったことから、出生前の鉛曝露で生じた神経行動学的発達の遅れが出生後の成長によって取り戻されたとする仮説と一致した。

表10に血中鉛濃度以外の曝露指標と小児の神経行動学的発達との関連をまとめたが、6報すべて影響「有」と判断されている。

表 10 血中鉛濃度以外の曝露指標と小児の神経行動学的発達

文献	曝露指標	影響指標		影響の有無	コメント
		測定年齢	テスト項目		
Bellinger et al. 1994	脱落歯中鉛	8歳	学校での問題行動	有	歯中鉛は対数転換
McMicheal et al. 1994	脱落歯中鉛	8歳	Wechsler IQ	有	
Needleman et al. 1979	脱落歯中鉛	6-7歳	Wechsler IQ, 等教室内問題行動	有	
Leviton et al. 1993	脱落歯中鉛	6歳	学校での問題行動(女子)	有	
Hu et al. 2006	妊娠第一3ヶ月期の母体血 70.7	12ヶ月、24ヶ月	Bayley Infant Development Scale	有	第二、第三3ヶ月期の母体血、出生児の血中鉛は相関が弱い
Hernández-Avila et al. 2002	母親の骨中鉛	出生時	子供の頭囲	有	

U.S. EPA (2006)は、小児の神経行動学的発達への影響を次のように評価した。乳児および小児 (7歳以下) での発育初期 (胎児、新生児、出生直後より後の期間) における鉛曝露の神経行動学的発達への影響については、異なる試験デザイン、多様な人口集団、異なる発達評価手順からなる多くの試験にわたって顕著な整合性が認められている。神経認知能力および他の神経行動への鉛の悪影響は、多くの交絡因子 (養育の質、親の知能、および社会経済学的状態など) を調整した後でも明らかである。これらの影響は不可逆的であり、青年期および若い成熟期にまで持続すると考えられる。鉛による曝露が幼稚園児および就学年齢児の学力に影響するという証拠は、血中鉛濃度が $2\sim 8\mu\text{g}/100\text{ml}$ 以下で認められている。

1 同時期の血中鉛濃度が 1 μ g/100ml から 10 μ g/100ml まで増加すると、フルスケ
2 ール IQ が 6.2 ポイント低下すると予測されており、それはいくつかの国で適切
3 に実施された 7 つの前向きコホート研究の総合分析に基づいて算出されている
4 (U.S. EPA 2006)。

6 b. 末梢神経機能への影響

7 Landrigan et al. (1976)は、鉛製錬所近傍に住む小児の場合、製錬所に近いほ
8 ど血中鉛濃度は高値 ($\geq 40\mu$ g/100ml) で運動神経伝導速度は低下した。血中鉛
9 濃度と運動神経伝導速度は有意な負の相関を示した。

10 Schwartz et al. (1988)は、鉛製錬所の近くに住む 5~9 歳の特別な症状のない
11 小児 202 例の血中鉛濃度と末梢運動神経伝導速度について解析を行った。汚染
12 地域の小児 169 名の血中鉛濃度は 10~>80 μ g/100ml (中央値: 30~39 μ g/100ml)、
13 非汚染地域の小児 33 名では 10~59 μ g/100ml (中央値: 10~29 μ g/100 ml) であ
14 った。これらを解析した結果、伝導速度低下をもたらす血中鉛濃度の閾値として
15 20~30 μ g/100 ml が推定された。

16 Erenberg et al. (1974)は、小児鉛神経障害を示した 14 例の内、鎌状形赤血球
17 症の小児 5 人 (内 4 人は黒人) は、正常赤血球の小児に比べて末梢神経障害を
18 生じやすい可能性がある」と報告した。

19 Schwartz and Otto (1991)は、6~19 歳の小児 3,454 名のデータを用いて血中
20 鉛濃度と聴力との関係を検討した。血中鉛濃度が高値であると 500、1000、2000、
21 4000Hz のいずれの周波数領域でも聴力閾値が高まった。血中鉛濃度が
22 6 μ g/100ml から 18 μ g/100ml へ上昇すると、検査した 4 周波数全てで全領域で
23 2dB の聴力レベルの低下が見られたが損失した。

24 ②成人への影響

25 a. 中枢神経機能への影響

26 鉛に対する高濃度曝露で急性脳障害を見ることは以前から知られている。かつ
27 て鉛作業員に見られたような高濃度曝露は成人でも中枢神経機能に影響を与え
28 ることが明らかにされている (Mantere et al. 1984、Campara et al. 1984、
29 Stollery 1996、Hogstedt et al. 1983、Stollery et al. 1989、Stollery et al. 1991)。
30 成人の中枢神経機能に対する影響について、主要所見を表 11 にまとめた。

31 1975 年以降に鉛作業を開始した作業員に作業開始前、就業 1、2、4 年目に知
32 能・記憶・視覚運動機能・注意力・人格について評価を行った。89 名で開始し
33 たが、1、2、4 年目には 24、16、11 名のみが参加した。血中鉛濃度の時間荷重
34 平均値は 14~45 μ g/100ml であった。対照群はケーブル製造作業員・発電所
35 作業員であった。最初の評価成績は両群では変らなかった。学習効果は対照群で
36 は顕著であったが鉛作業員ではほとんど認められなかった。鉛作業員の視覚知能
37 と視覚運動機能は最初の 2 年間に有意に低下した。血中鉛濃度 26.9 μ g/100ml で
38 鉛作業員を 2 群に分けると Block Design と Santa Ana テストが 2 群分割に最
39 も良く対応した。鉛作業員のテスト成績低下は軽度で、かつ変動幅が大きい。血
40 中鉛濃度 30 μ g/100ml を超えると或る種の高次神経機能が影響を受けることが
41 明らかであった (Mantere et al. 1984)。

42 鉛曝露が心理学的テスト成績と健康自覚に及ぼす影響に関して血中鉛濃度が
43 60 μ g/100ml (生物学的許容値) を超えたことのない作業員 40 名と非曝露対照者
44 20 名について検討した。曝露作業員を血中鉛濃度 45-60 μ g/100ml の群 (20 名)

と 35 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ 以下の群 (20 名) に分割した。高血中鉛濃度群は、他の 2 群に比べて心理学的テスト成績値が劣り、身体症状をより多く訴えた。これらの差は、社会的あるいは個人的な特性とは関連しなかった。主因解析によれば、劣悪な成績は主として一般機能の障害に起因し、言語理解や抽象化のような特定の機能の障害に起因する程度は僅かであった。血中鉛濃度が高いほど成績は悪く、身体的愁訴も多発していた。これらの所見によりは、曝露作業員において成績低下をもたらす血中鉛濃度の閾値は現在の 60 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ 以下であることが示された (Campara et al. 1984)。

表 11 成人の中枢神経機能に対する影響

文献	血中鉛 ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)	対象者	主要所見
Wright et al. 2003	4.5	高齢者(平均68歳)	加齢に伴う認識力低下を加速
O'Neil et al. 2006	9.4	一般人+鉛作業員	血中鉛上昇に伴い自覚症状多発
Mantere et al. 1984	14-45	鉛作業員	血中鉛上昇に伴い視覚運動機能等低下(閾値 血中鉛 30 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$)
Stollery 1996	14、31、52(3群)	鉛作業員	中枢性の機能低下
Hogstedt et al. 1983	27-68(範囲)	鉛作業員	非言語テスト等の成績低下
Stollery et al. 1989	<20-80(範囲)	鉛作業員	高濃度群(血中鉛 41-80 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$) で認識力低下
Stollery et al. 1991	<20-80(範囲)	鉛作業員	高濃度群(血中鉛 41-80 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$) で認識力低下
Williamson and Teo 1986	<25-81(範囲)	鉛作業員	神経行動学テストで劣る
Campara et al. 1984	45-60	鉛作業員	心理学的テスト成績低下(閾値は血中鉛 60 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ よりも低い)
Park et al. 2006	骨中鉛	高齢者(平均73歳)	骨中鉛と対応して自律神経機能低下

Shih et al.(2007)は、鉛の環境曝露によるバイオマーカーは急性影響を示す血中鉛濃度よりも慢性影響を示す骨の鉛蓄積量の方が関連性が強いということ踏まえ、比較的低用量の鉛による成人期の認知機能への影響について、最近の知見をもとに機械的にレビューした。その結果、1990年代中頃までの報告では、統計学的に意味を持つ十分なデータ数がなく、骨中鉛濃度が *in vivo* K-shell X-ray fluorescence (KXRF)で測定されていなかった。1995年以降レビューされた3つの論文においても、鉛曝露における急性影響と慢性影響によるデータの区別や鉛による認知機能への影響等が明確にされていないと報告した (Shih et al. 2007)。

これらの結果から、中枢神経機能に対する影響がある血中鉛濃度の閾値は、30 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ あるいは 60 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ 以下であると考えられている。

b. 末梢神経機能への影響

鉛作業員の神経の伝導速度を測定した末梢神経機能に関する利用可能な研究が数多くある。男性鉛作業員 41 名 [血中鉛濃度 (AM \pm ASD) 43.3 \pm 17.9 $\mu\text{g}/100\text{ml}$] と非曝露者 39 名について、種々の神経生理学的検査を行った結果、末梢神経伝導速度は、中枢神経系の身体知覚経路および聴覚経路よりも鉛の影響を受けやすいことが示唆された (Hirata and Kosaka 1993)。

鉛作業員 (血中鉛濃度 6-34 $\mu\text{g}/100\text{ml}$) では、正中神経の運動神経伝導速度が低下しており、作業環境が改善されて血中鉛濃度が低下すると伝導速度は回復したと報告されている (Araki et al. 1980)。鉛電池作業に従事し血中鉛濃度が 30

1 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ を超えていた作業員では、超えていない鉛作業員に比べて正中神経の
2 知覚神経伝導速度が低下した (Seppalainen et al. 1983)。

3 一方、Ehle (1986)は、血中鉛濃度 $70\mu\text{g}/100\text{ml}$ 以下では血中鉛濃度と伝導速
4 度の間に関連は見出されないとし、Davis and Svendsgaard (1990)は、鉛の曝
5 露によって伝導速度が低下するが、血中鉛濃度との関連は明らかでないとした。

6 Chuang et al. (2007)は、聴力閾値の低下 (25db 以上) を示している男性作業
7 者 121 名と正常者(男性)173 名を対象に血中鉛・マンガン・砒素・セレン濃
8 度を ICP-MS 法で測定し、血中 4 元素濃度と聴力の閾値低下との関連を検討し
9 した。症例群の男性作業員の血中鉛濃度 (幾何平均) は、 $10.7\mu\text{g}/100\text{ml}$ 、対照群
10 は $3.9\mu\text{g}/100\text{ml}$ であった。年齢・喫煙習慣・飲酒習慣・騒音曝露年数・元素濃
11 度の対数値を独立変数、聴力低下を従属変数として重回帰分析を行ったところ、
12 聴力低下は年齢の他に血中鉛濃度 (対数) とも有意な正の相関を認めた。

13 (2) 心血管系への影響

14 血中鉛濃度および骨中鉛濃度と血圧の関連を検討した研究は多数ある。血中鉛
15 濃度との相関は鉛作業員のように血中鉛濃度が高値 (Kirkby and Gyntelberg
16 1985、Cardozo dos Santos et al. 1994) である場合には一定の結果が得られて
17 いるが、Harlan et al. (1985)、Schwartz (1988)、Gartside (1988)、Den Hond et
18 al. (2002)のように一般人口 (NHANES II : The Second National Health and
19 Nutrition Examination Survey) を対象にしている場合には解析法によって結
20 果に変動がみられている (表 12)。

21 ATSDR (1999)では、一般住民を対象としたいくつかの調査から、血中鉛濃度
22 と血圧の間に明確な相関があるとの結論は得られていないとされた (ATSDR
23 1999)。

24 骨中鉛濃度は血中鉛濃度よりもさらに長時間の曝露の指標となるが、この場合
25 には表 13 のすべての事例で相関が認められている (Hu et al. 1996、Korrick et
26 al. 1999、Cheng et al. 2001、Gerr et al. 2002、Rothenberg et al. 2002)。鉛中
27 毒の症状とともに心電図上に異常を認め、キレート剤投与後に正常に復した症例
28 が報告されている (Myerson and Eisenhauer 1963、Freeman 1965)。9.5 歳の
29 小児 (出生時臍帯血中鉛濃度 $4.6\mu\text{g}/100\text{ml}$ 、幼若期の血中鉛濃度 $4.6\mu\text{g}/100\text{ml}$)
30 を対象にした調査によれば、臍帯血中鉛濃度が高いほど収縮期血圧が高く、幼若
31 期血中鉛濃度が高いほど総末梢血管抵抗が高かった。この傾向は血中鉛濃度
32 $10\mu\text{g}/100\text{ml}$ 以下でも認められた (Gump et al. 2005)。

33 U.S. EPA (2006)は、現在の鉛曝露量よりも累積した過去の鉛曝露量 (骨中鉛
34 濃度) の方が心臓血管の影響を評価する時に重要である可能性が見出している
35 (U.S. EPA 2006)。

36 (3) 血液・造血系への影響

37 WHO (2001) は、成人では血中鉛濃度 $80\mu\text{g}/100\text{ml}$ で、小児では $70\mu\text{g}/100\text{ml}$
38 で明らかな貧血が認められるとしている。鉛による貧血が強いと鉛蒼白と呼ばれ、
39 顔面が青白くなる。貧血の指標であるヘモグロビン²²濃度の低下させる血中鉛濃
40 度の閾値は、成人で $50\mu\text{g}/100\text{ml}$ 、小児で約 $25\mu\text{g}/100\text{ml}$ であるとしている
41 (WHO 2001)。鉛中毒による貧血は、赤血球中でヘム合成する際の間産物
42
43

22 赤血球に含まれる色素で、鉄を含むヘムとタンパク質であるグロビンから成る。

であるポルフィリン²³合成に関与する δ-アミノレブリン酸脱水酵素²⁴ (ALA-D : δ-amino-levulinic acid dehydratase) の活性が阻害されることによって起こる。図 6 に鉛中毒によるヘム合成阻害のフローを示す。

表 12 血中鉛濃度と血圧上昇の関係

文献	血中鉛* (μg/100 ml)	被検者	主要所見
Rothenberg et al. 2002	2.9	40-59歳女性	収縮期血圧・拡張期血圧は相関 ことに閉経後の女性
Korrick et al. 1999	3.1	看護婦	高血圧相関せず
Glenn et al. 2003	4.6	成人男子	血圧相関
Apostoli et al. 1992	11-16	一般人	相関
Factor-Litvak et al. 1996	37	小児	相関は有意でない
Cardozo dos Santos et al. 1994	37	鉛作業者	拡張期血圧と有意に相関 (収縮期血圧は有意でない)
Kirkby and Gyntelberg 1985	51	鉛作業者	動脈硬化促進
Gartside 1998	不明	一般人	相関は極めて弱い (NHANES II 調査)
Schwartz 1988	不明	一般人	log(血中鉛) は血圧と相関 (NHANES II)
Harlan et al. 1985	不明	一般人	男では独立した変数 女ではそうでない
Den Hond et al. 2002	不明	一般人	一定の関係を認めない

* 算術平均値、幾何平均値又は中央値

表 13 骨中鉛と血圧上昇の関係

文献	対象とした骨	被検者	主要所見
Rothenberg et al. 2002	踵骨	妊婦	踵骨中鉛が上昇すると収縮期血圧・拡張期血圧ともに上昇
Korrick et al. 1999	膝蓋骨	看護婦	高血圧と相関
Hu et al. 1996	踵骨	一般患者	高血圧と相関
Gerr et al. 2002	脛骨	若年成人	血圧と相関
Cheng et al. 2001	骨末詳	成人	高血圧と相関

鉛曝露に伴ってALA-D活性が低下 (Selander and Cramer 1970、Secchi et al. 1974、Meredith et al. 1978、Telišman et al. 1982、Jin et al. 2006) すると、赤血球プロトポルフィリン濃度が上昇する (Grandjean and Lintrup 1978)。同じ環境で鉛曝露を受けた場合、感受性は男性成人<女性成人=小児と考えられている (Roels and Lauwerys 1987、Roels et al. 1975)。例えば、赤血球プロトポルフィリン濃度の有意な上昇は、成人男性では血中鉛濃度が30-40μg/100ml以上で始まるのに対し、成人女性では20-30μg/100mlで始まり (Roels and Lauwerys 1987)、11-12歳の学童でも成人女性と同じ傾向が認められている

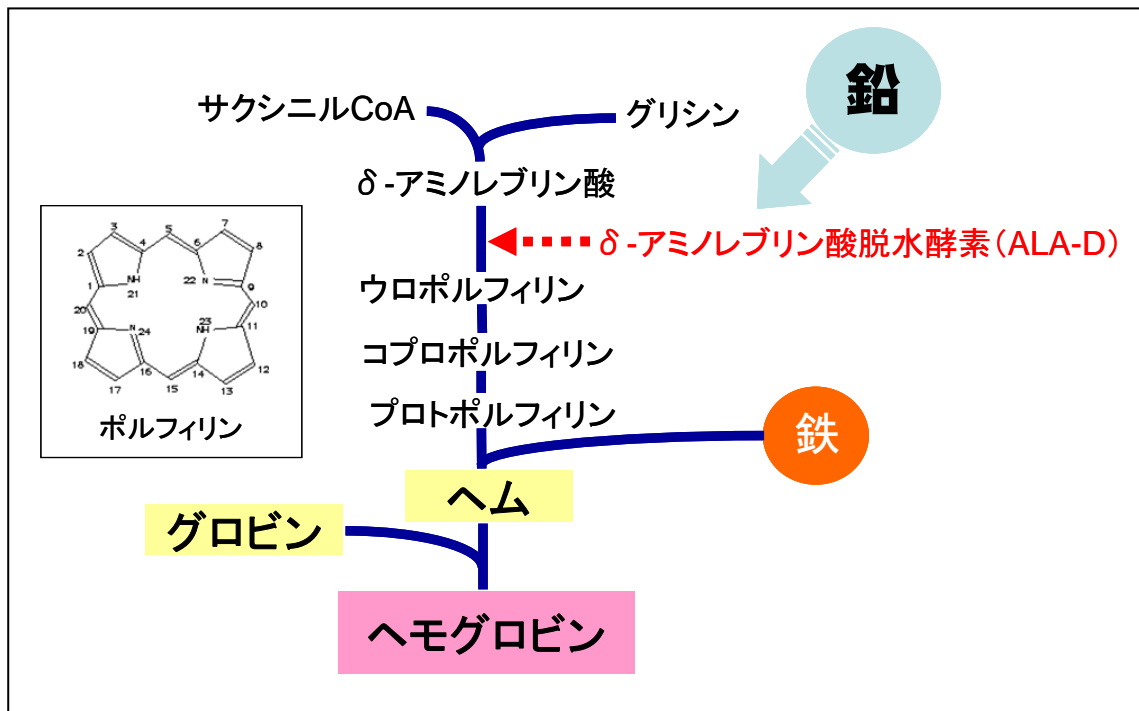
²³ 4個のピロールがメチン基 (-CH=) によって結合した環状テトラピロール誘導体。天然にはポルフィリンの Fe、Cu、Mg などの錯体が見出され、生理的にはプロトヘム、クロフィルなどが重要である。

²⁴ δ-アミノレブリン酸は生物界に広く分布し、サクシニル CoA とグリシンから δ-アミノレブリン酸合成酵素によって生成される。δ-アミノレブリン酸脱水酵素はヘム合成過程で2分子の δ-アミノレブリン酸を脱水縮合して、ポルフィリン合成の中間体であるポルホピリノーゲンを1分子生成する反応を触媒する。次いで4分子のポルホピリノーゲンが縮合してテトラピロール環が形成され、ウロポルフィリノーゲン I 及びIII型を生じる。ウロポルフィリノーゲンが酸化されるとウロポルフィリンを生じる。

(Roels et al. 1975)。

U.S. EPA (2006)では、鉛曝露は小児と成人の両方でのヘム合成の攪乱と関連し、血中鉛濃度が約20~30 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ 増加するとALA-D活性が半減し、赤血球プロトポルフィリン濃度が二倍になるとされた (U.S. EPA 2006)。

図6 鉛中毒によるヘム合成阻害のフロー



(4) 腎臓への影響

鉛曝露によってFanconi症候群様の腎障害が小児に見られること (Chisolm 1962) や成人でも同様に腎に障害が生じること (Wedeen et al. 1986) は、従来から知られていた。表14に鉛曝露と腎機能障害との関係を報告した文献をまとめた。各々の論文で行われた腎機能検査項目が異なるため、一様な比較は困難であるが、血中鉛濃度が比較的低値の群でも血清クレアチニンの上昇とクレアチニン・クリアランスの低下が報告され (Baker et al. 1979、Staessen et al. 1992、Kim et al. 1996、Payton et al. 1994、Tsaih et al. 2004)、高度曝露ではNAG (N-acetyl- β -D-glucosaminidase) の上昇が報告された (Cardozo dos Santos et al. 1994、Verberk et al. 1996)。腎の変化は尿細管に限局され、糸球体には変化が観察されないと報告された (Cramer et al. 1974)。また、高齢者は鉛曝露に伴う腎機能障害のリスクが高い (Muntner et al. 2003、Weaver et al. 2003、Weaver et al. 2005) ことが注目される。

U.S. EPA (2006)は、一般集団で血中鉛濃度および体内に蓄積した鉛が腎機能の長期的な低下と関連していること、**血中鉛平均濃度がわずかに4.2 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ であった大人の高血圧患者に腎機能障害が認められたこと**から、現在の米国での環境曝露濃度で腎臓が大人の鉛影響の標的臓器であるという強い証拠を提供している (U.S. EPA 2006)。

1 (5) 内分泌系・免疫系への影響

2 血中鉛濃度が平均25 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ の小児 (Siegel et al. 1989) および51 $\mu\text{g}/100\text{ml}$
3 の電池作業者 (Gennart et al. 1992a) を対象にチロキシン濃度および甲状腺刺
4 激ホルモン (TSH : Thyroid stimulating hormone)濃度を測定した研究では、
5 いずれも鉛の影響が認められなかった。血中鉛濃度が52 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ の作業者では、
6 脳下垂体からのTSH放出が高まっていたが、チロキシン濃度に変化は認められ
7 なかった (Singh et al. 2000) 。しかし、他の研究 (血中鉛濃度51 $\mu\text{g}/100\text{ml}$)
8 では、TSH濃度は変化せず、チロキシン濃度の上昇が認められた (López et al.
9 2000) 。

10 最近、鉛に曝露された動物で急性ストレスへの視床下部・下垂体・副腎 (HPA)
11 系軸の反応性が証明されてきたが、ヒトのHPA系軸の鉛誘導調節異常に関する
12 研究はされていない。Gump et al. (2008)は、出生前後の低濃度鉛曝露に関連し
13 て急性ストレス (糖質コルチコイド生成物によるHPA活性化) への小児のコル
14 チゾール反応を調べた。小児の出生前の血中鉛濃度は臍帯血標本から測定し、出
15 生後の血中鉛濃度は小児科医や状態記録から抽出した。小児の急性ストレスへの
16 副腎皮質反応は標準的な寒冷昇圧負荷試験の前後に唾液コルチゾールの分析を
17 用いて測定した。その結果、鉛曝露は初期の唾液コルチゾール濃度と関連しな
18 かったが、急性ストレスの後、出生前後の血中鉛濃度の増加は、有意に高い唾液コ
19 ルチゾール反応と単独に関連した。このことは、出生前後の比較的低い血中鉛濃
20 度、すなわち公衆衛生上の目的で米国疾病管理予防センターによって確認された
21 血中鉛濃度、特に10 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ 以下の血中鉛濃度が、小児の副腎皮質反応を急性
22 ストレスへ変えることができることを示しているが、鉛が誘導したHPA調節異
23 常による行動と健康の因果関係は未だ究明されていない (Gump et al. 2008) 。

24
25 表 14 鉛曝露と腎機能障害との関係

26 文献	27 血中鉛* ($\mu\text{g}/10\text{ml}$)	28 被検者	29 主要所見
Muntner et al. 2003	4.2	一般人	高血圧患者は鉛曝露に伴う腎障害を受けやすい
Payton et al. 1994	8.1	一般人	血中鉛が上昇するとクレアチニン・クリアランスは低下
Tsaih et al. 2004	6.5	一般人	血清クレアチニン上昇 (中高年者の腎機能経年的低下)
Kim et al. 1996	8.6	一般人	血中鉛と血清クレアチニンは正の相関
Staessen et al. 1992	11.4	一般人 (男子)	クレアチニン・クリアランス、血清 β_2 -ミクログロブリンとともに血中鉛と負の相関
Gerhardsson et al. 1992	3.5-31.9 (4群)	現又は前鉛作業者	糸球体機能・尿管機能ともに血中鉛と対応せず
Weaver et al. 2005	32.0	鉛作業者	高齢作業者は鉛曝露により尿酸上昇を来たしやすい
Verberk et al. 1996	34.2	子供	NAG上昇 (α_1 -MG、RBP、LAPは血中鉛と相関せず)
Cardozo dos Santos et al. 1994	36.8	鉛作業者	NAG上昇 (アルブミン、尿酸上昇せず)
Weaver et al. 2003	37.2	鉛作業者	高齢者は鉛曝露による腎機能障害を受けやすい
Lillis et al. 1968	74、88 (2群)	鉛作業者	血中クレアチニン上昇

30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
* 算術平均値、幾何平均値又は中央値

41 3種の血清イムノグロブリン (IgG、IgM、IgE) 濃度について、血中鉛濃度
42 が10 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ 以上の就学前児童と10 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ 以下の小児を比較すると、女性の
43 みで血清IgEと血中鉛濃度が相関した (Sun et al. 2003) 。また生後9ヶ月~6歳
44 の小児 (血中鉛濃度1~45 $\mu\text{g}/100\text{ml}$) では、血中鉛濃度と血清IgEが相関した
45 (Lutz et al. 1999) 。

46 U.S. EPA (2006)は、小児の血中鉛濃度が10 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ 以下の場合、血中鉛濃

1 度の増大と血清IgE濃度との間に有意な関連性が一貫して認められているとし
2 ている (U.S. EPA 2006)。

3 4 (6) 生殖への影響

5 労働者の鉛中毒として、男性では生殖能力の低下が、女性では受胎能力の低下
6 や流産率の上昇などが古くから報告されてきた。WHO (1995)は、鉛が男女いず
7 れに対しても生殖毒性を有することについて、近年の研究で定性的な証拠はある
8 が、女性では用量-反応関係を推定するためのデータは不十分であると指摘して
9 いる (WHO 1995)。

10 11 ①男性における生殖への影響

12 職業的鉛曝露を受けた男性では、血中鉛濃度が 40 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ 以上で精液中の
13 精子数等に変化が認められ (Assennato et al. 1986、Telišman et al. 2000、
14 Lancranjan et al. 1975)、血中鉛最高濃度 51 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ 以上でその夫人の妊娠が
15 遅れ (Sallmén et al. 2000)、血中鉛濃度 31 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ 以上で自然流産のリスク
16 が高まり (Lindbohm et al. 1991)、血中鉛平均鉛濃度 46.3 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ で出生率が
17 低下し (Gennart et al. 1992b)、血中鉛濃度は不明であるが、出生した幼児のう
18 ちの男児の標準化死亡比が上昇した (Kristensen et al. 1993) と報告された。

19 ATSDR (1999)は、精子への影響が血中鉛濃度 40 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ 位から現れ始める
20 のではないかとしている (ATSDR 1999)。

21 Hauser et al. (2008) は、ロシアの 8~9 歳の男児 489 人を対象に、血中鉛濃
22 度と発育並びに医師が評価した精巣容積 (testicular volume(TV)) 及び思春期
23 段階に基づいた思春期開始との関連性を多変量ロジスティック回帰モデルを用
24 いて横断的な調査を行った結果、血中鉛レベル中央値 (25~75 パーセンタイル)
25 は 3 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ (2~5 $\mu\text{g}/100\text{ml}$)であった。TV(>3mL)、生殖器の段階 (genitalia
26 stage(G2)) のいずれか一方或いは両方によって評価したところ、身長、体重、
27 BMI、出生時体重、在胎週数が思春期開始を予測するものであった。血中鉛濃度
28 は、出生時体重、在胎週数、検査時年齢を調整後、身長 ($p<0.001$)、体重 ($p=$
29 0.06) と逆相関を示した。多変量調整分析では、血中鉛濃度が 5 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ 以上
30 以上の男児は、それより低い濃度の男児と比較して G2 のオッズが 43%減少した
31 (オッズ比=0.57 ; 95%信頼区間 0.34-0.95, $p=0.03$)。これらの結果から、青年期
32 前後のロシア男児の比較的低い血中鉛濃度においても、発育不良及び思春期開始
33 の違いに関連性があった (Hauser et al. 2008)。

34 35 ②女性における生殖・発達への影響

36 低体重児と正常体重児の臍帯血中鉛濃度の比較研究では、鉛濃度に差がなく
37 (Bogden et al. 1978)、他の諸研究の解析でも出生前鉛曝露の影響は明らかでない
38 (Andrews et al. 1994)。妊娠中期の血中鉛濃度が19.1 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ と5.6 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ の
39 妊婦群を比較しても胎児の成長・妊娠期間に差を認めなかった (Factor-Litvak et al.
40 1991)。また、臍帯血中鉛濃度5.6 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ の集団 (162例)で小児の生後6ヶ月の体
41 格と血中鉛濃度との相関は検出されなかった (Greene and Ernhart 1991)。別の研
42 究では、臍帯血中鉛濃度が15 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ 以下であれば鉛の有害性を認めないが、
43 15 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ 以上では弱い影響はあるとした (Bellinger et al. 1991a)。出産時母
44 体血中鉛が11.2 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ の群と7.5 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ の群を比べた解析では、前者に早産の
45 危険性が高まり (McMichael et al. 1986)、臍帯血中鉛が $\geq 5.1\mu\text{g}/100\text{ml}$ の初産婦

1 は、 $< 5.1\mu\text{g}/100\text{ml}$ の初産婦に比べて早産の危険性が高い(但し、経産婦では差が
2 ない)(Torres-Sánchez et al. 1999)と報告された。

3 米国人少女(血中鉛濃度 $0.7\text{--}21.7\mu\text{g}/100\text{ml}$)の解析によれば、血中鉛濃度の高値
4 は初潮遅延・恥毛発達遅延と関連していたが、乳房発達とは関連しなかった(Wu et
5 al. 2003)。しかし、同国のアフリカ系およびヒスパニック系の少女では、血中鉛濃度が
6 $3\mu\text{g}/100\text{ml}$ の群では $1\mu\text{g}/100\text{ml}$ 群比べて乳房・恥毛の発達が遅れていたが、白人系
7 少女では乳房・恥毛の発達の差は認められなかった(Selevan et al. 2003)。

8 9 (7) 発がん性

10 主として鉛電池、鉛製錬所、あるいはこれらの鉛作業から引退した人々(男性)
11 を対象に疫学調査が行われた。Gerhardsson et al. (1986b)の研究では肺がん・
12 胃がん・虚血性心疾患・脳血管疾患の過剰死亡、Fanning (1988)の研究では脳血
13 管疾患の過剰死亡、Anttila et al. (1995)の研究では全がんと肺がんの発生率上昇、
14 Anttila et al. (1996)の研究ではグリオーマ発生のオッズ比上昇、Cocco et al.
15 (1997)の研究では腎がんのリスク上昇、Lundstrom et al. (1997)の研究では肺が
16 んの標準化死亡比(SMR)上昇、Wong and Harris (2000)の研究では肺がんと
17 胃がんのSMR上昇、Englyst et al. (2001)の研究では肺がんのSMR上昇が報告
18 された。しかし、Lundstrom et al. (1997)や Englyst et al. (2001)の研究では、
19 他の発がん物質(特に砒素は肺がんの原因物質)との混合曝露があると報告され
20 た。これらよりも以前に行われたDingwall-Fordyce and Lane (1963)、Malcolm
21 and Barnett (1982)、Selevan et al. (1985)の研究では、より高度な鉛曝露(曝
22 露期間は相対的に短い)を受けた人々が対象であると考えられるが、全がんの死
23 亡率は上昇していなかった。なお、Malcolm and Barnett (1982)の研究では脳血
24 管死亡率が上昇していた。

25 IARC(2004)では、これらの所見から鉛のヒトに対して発がん性を示す限定的
26 な証拠(limited evidence)があると評価した(IARC 2004)。

27 28 VIII. 実験動物等における有害影響

29 1. 急性毒性

30 鉛化合物の経口LD₅₀値についての適切な文献はない(ATSDR 1999)。LD_{LO}
31 については、酢酸鉛： 191 mg Pb/kg (イヌ)、塩化鉛： 1490 mg Pb/kg (モルモ
32 ョット)、硝酸鉛： 313 mg Pb/kg (モルモット)、酸化鉛： 1300 mg Pb/kg (イヌ)、
33 硫酸鉛： 1366 mg Pb/kg (イヌ)、 20500 mg Pb/kg (モルモット)の値がある
34 (ATSDR 1999)。

35 36 2. 神経系への影響

37 出生後間もない雄のWistarラットに酢酸鉛を19日間(生後3日~21日)強
38 制経口投与した後、血中鉛濃度 PbB レベルが $59\mu\text{g}/100\text{ml dL}$ で反射の発達が遅
39 れることが報告されている(Kishi et al. 1983)。若いラットの血中鉛濃度 PbB
40 が平均 $65\mu\text{g}/100\text{ml dL}$ で視覚誘導反応が異常になり、視覚明瞭度が低下した
41 (ATSDR 1999, Fox et al. 1997 他)。生後21日で曝露が中止されたのにもかかわらず、
42 視覚明瞭度低下は生後90日まで続いた(ATSDR 1999)。

43 鉛に曝露されたラットを用いて、さまざまな弁別逆転学習テストとオペラント学
44 習テストを行ったところ、神経行動学的な影響が認められた。血中鉛濃度 PbB
45 が $15\text{--}20\mu\text{g}/100\text{ml dL}$ という低いレベルでも、Long-Evansラットの学習の遅

1 れと頻繁に起こる不適切な反応が関係付けられた (Cory-Slechta et al. 1985)。
2 鉛を含む母乳を飲んだ若いラットに神経行動学的な変化が認められたが、テスト
3 時には血中鉛濃度 PbBは検出下限を下回っていた (Cory-Slechta et al. 1992)。
4 同様な実験がカニクイザルでも行われ、ラットと同様の結果が認められた。

5 サルではラットよりさらに低い、ヒトの子供に微妙な影響を与える血中鉛濃度
6 PbB 値と同等のレベルで有害影響が認められた。サルは誕生時から 3~4 歳、6
7 ~7 歳、9~10 歳の時に神経行動学テストを受けるまで、酢酸鉛 50、100 μg
8 Pb/kg/day を経口投与された。高用量群のピーク時の血中鉛濃度 PbBはで 15.4
9 $\mu\text{g}/100\text{ml dL}$ 、定常状態では 10.9 $\mu\text{g}/\text{dL}100\text{ml}$ で、弁別逆転学習と遅延交互課題
10 が対照群より著しく劣っていた (Gilbert & Rice 1987, Rice 1985b)。生後一年
11 間酢酸鉛を経口投与され、平均血中鉛 PbB濃度が 32 $\mu\text{g}/100\text{ml dL}$ だったアカゲ
12 ザルでは、投与中止後、血中鉛濃度 PbB 値が対照群と事実上同じ 5 $\mu\text{g}/\text{dL}100\text{ml}$
13 に低下した 49~55 か月齢時点でも、神経行動学上の影響 (弁別逆転学習での障
14 害) が持続していた (Bushnell & Bowman 1979b)。Lilienthal & Winneke
15 (1996) は慢性的な鉛への曝露が終了して 18 か月目の、血中鉛濃度 PbB 値がほ
16 とんど正常値に戻ったアカゲザルに、脳幹の聴覚性誘発反応の異常が長期間継続
17 して見られると報告している。Ferguson & Bowman (1990) もまた、曝露中止
18 から 3 年経過したアカゲザルに継続的な神経行動学的異常 (オープンフィールド
19 行動) が見られると報告している。しかしながら、サルを が7 歳の時点でテスト
20 されしたときにはそのような影響は見られなかった (Ferguson et al. 1996)。

21 動物の研究から得られた全体的な所見は、鉛がヒトに与える神経行動学上の影
22 響の所見と一致する。Cory-Slechta (1995a) によって指摘されたように、動物
23 の研究は「行動プロセスそのものの直接的な測定を提供し、ヒトの研究で IQ に
24 影響するとして知られている共変量 (社会経済的階層、親の IQ) が存在しない
25 状態で行われた」。また、注目すべきは、実験デザインが注意深く管理されてい
26 る動物の研究では、曝露のタイミングが重要であること、さまざまな神経行動学
27 上の転帰はそれぞれ異なった影響を受ける (閾値が異なる) こと、それに行動の
28 異常のいくつかは他のものより長期に持続するということが示されたことであ
29 る。

30 神経系への影響に関する動物試験では、血中鉛濃度が 30 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ 以下におけ
31 る学習および記憶力の低下に焦点が絞られている。

32 酢酸鉛を 10 および 100 mgPb/L となるように飲料水に添加し、出生後のラッ
33 トに 7 週間にわたり投与した結果、脳鉛濃度が 0.05 $\mu\text{g/g tissue}$ で学習能力の
34 低下が観察され、この時の血中鉛濃度は類似の鉛曝露実験から 20 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ であ
35 ったと推定される (Bushnell & Levin 1983)。酢酸鉛を 50 mg/L となるように
36 飲料水に添加し投与したラットにおいて、反復学習に対する影響がみられた。こ
37 の時の血中濃度は 25 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ であった (Cohn et al. 1993)。離乳前および離乳
38 前後に鉛曝露された成獣ラットで学習能力を検査した結果、離乳後の曝露で血中
39 鉛濃度が 16 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ の群のみ学習能力の低下が認められ、この時の脳鉛濃度
40 は 0.09 $\mu\text{g/g tissue}$ であった。サルを使用して認識学習機能を検査し、生後から
41 幼児期にかけての鉛曝露による成獣のサルの認識障害が血中鉛濃度 11~
42 13 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ で認められた (Altmann et al. 1985)。

43 44 3. 心血管系への影響

45 毒性試験では心血管機能への鉛の影響が確認されている。遺伝的に血圧が正常

1 な動物において、血中鉛 PbB濃度 20~30 $\mu\text{g}/\text{dL}100\text{ml}$ を生じさせる鉛曝露後、
2 休止期間を置いた後に、長期間持続する動脈の高血圧が遅れて現れている。*in*
3 *vivo* と *in vitro* 試験の多くは、鉛によって引き起こされた高血圧症の病因として
4 酸化ストレスの役割の証拠を示している。しかし、なぜ、低い（高くない）鉛曝
5 露濃度が実験動物の高血圧症を起こすかについて、動物試験の鉛の心血管系への
6 実験的な検証では不明瞭である（U.S. EPA 2006）。

8 4. 血液・造血系への影響

9 動物試験では、鉛中毒が赤血球の生存を妨げ、赤血球の活動が変更されることが
10 が示されている。血液学的パラメータ（平均血球容積（MCV）、平均血球ヘモグ
11 ロビン（MCH）、平均血球ヘモグロビン濃度（MCHC）など）もまた、鉛曝露
12 によって有為に減少した。これらの影響は赤血球による鉛の吸収に起因している。
13 赤血球膜を通過する鉛の輸送はエネルギーと無関係であり、キャリアの介在と鉛
14 の摂取はバナジン酸塩感受性の経路を通して陰イオン交換により調整されるよ
15 うである（U.S. EPA 2006）。赤血球 ALAD 活性比（酵素活性の活性化／比活性
16 化の比率）は鉛の投与の様式を問わず、用量に依存した鉛曝露の測定で、感受性
17 が高いことが明らかにされている。赤血球における競合酵素動態解析で、ヒトと
18 カニクイザル両方でから鉛による同様な抑制作用が示されている（U.S. EPA
19 2006）。

21 5. 腎臓への影響

22 実験動物の試験では、吸収した初期の鉛は主として腎臓に蓄積されることが実
23 証されている。これは、主に糸球体での濾過、続いて起こる再吸収、~~および（小~~
24 ~~程度であるが）血液からの直接吸収~~を通じて起こる。低用量鉛投与動物および高
25 用量鉛投与動物の両方とも、鉛曝露の最初の3か月間に「過剰濾過」現象を示し
26 た。鉛によって引き起こされる腎毒性での生化学的変化についての調査は、酸化
27 のストレスと、ニトロチロシンの有意な増加および窒素酸化物（NO_x）の尿排
28 出の実質的な減少を伴う NO の関与の役割を示唆した（U.S. EPA 2006）。

30 6. 生殖・発生、神経発達への影響

31 血中鉛 PbB濃度が 30 $\mu\text{g}/\text{dL}100\text{ml}$ 以上で、雄ラットでは精子数への影響およ
32 び精巣萎縮が認められ、雌ラットでは性周期への影響が報告されている（WHO
33 2003/1996）。

34 鉛が雄性および雌性の生殖機能と発生に一時的および持続的影響を与えること
35 と、視床下部－脳下垂体－性腺というラインに沿った複数のポイントで内分泌
36 機能を攪乱するという、1986年の鉛の EPA 大気質クライテリアドキュメント
37 （U.S. EPA 1986a）で示された結論を、最近の毒性試験結果は支持している。作用
38 機序について共通様式が存在する証拠はあるが、血中テストステロン濃度への
39 一貫した影響が、鉛曝露された動物で再現性に欠ける毎回は認められていないた
40 め、このエンドポイントについての用量反応関係を導くことは難しい（U.S. EPA
41 2006）。

42 Hilderbrand et al. (1973) による試験で、雌雄の Sessco ラット（1群 20匹）
43 に低用量の酢酸鉛（雌：0、0.014、0.26 mg Pb/kg/day、雄：0、0.013、0.26 mg
44 Pb/kg/day）を 30 日間経口投与したところ、血中鉛濃度 PbBはそれぞれ雌：14、
45 30、53 $\mu\text{g}/\text{dL}100\text{ml}$ 、雄：14、19、30 $\mu\text{g}/\text{dL}100\text{ml}$ であった。雌では、両用量

1 群で発情周期の不規則化が起こり、高用量では卵巣嚢胞が認められた。雄では、
2 高用量群の精巣に損傷が認められ、両用量群で前立腺重量の増加が認められた。

3 雄ラット（系統、匹数不明）に酢酸鉛 0.0015、0.005、0.05 mg Pb/kg/day を
4 20～30 日間飲水投与した試験が旧ソ連で実施されている（Krasovskii et al.
5 1979^{56a}）。0.05 mg Pb/kg/day 群では、精子運動能の低下および酸性ホスファ
6 ターゼ活性の増加が認められた。ライディッヒ細胞の異栄養性変化（dystrophic
7 changes）は 0.005 mg Pb/kg/day 群の性腺で認められた。

8 出産前の Long-Evans ラットに妊娠期間を通して、酢酸鉛 0、32、48、64 mg
9 Pb/kg/day を経口投与したところ、認められた唯一の影響は高用量群の胎児の発
10 育阻害である（Miller et al. 1982）。胎児の脳や同腹児数に影響が見られないの
11 で、ラットの発生に鉛は影響しないということである。母動物の血中鉛濃度 PbB
12 値は交配前には 80～92μg/dL100ml で、妊娠期間中は 53～92μg/dL100ml であ
13 った。対照群のラットの平均血中鉛濃度 PbBは 6～10μg/dL100ml であった。

14 同様な結果が妊娠 6 日目から 16 日目まで 390 mg/kg/day を強制経口投与され
15 たラットにも観察された。胎児毒性（骨格発達の遅延）は母動物毒性のある高用
16 量では明らかだった（ATSDR 1999）。妊娠 5 日から 21 日まで、0.6%の酢酸鉛
17 をラットに飲水投与したところ（推定用量 502 mg/kg/day）、死産児の発生率が
18 対照群では 2%であるのに対して 19%の死産児が認められた（Ronis et al. 1996）。

19 同様な実験プロトコルを用いたその後の実験では、同じ研究者グループが妊娠
20 5 日から 21 日まで Sprague-Dawley ラットに 0.45%（約 377 mg/kg/day）の酢
21 酸鉛を飲水投与したところ、死産児発生率は 28%であった（Ronis et al. 1998b）。
22 この曝露群の児の出生時平均血中鉛濃度 PbBレベルは 197μg/dL100ml であった。
23 0.15%の酢酸鉛に曝露されると雄では出生時の体重と頭臀長が有意に減少し、雌
24 雄とも肛門-生殖器間距離（AGD）が短かった。生後 85 日まで 0.45%の酢酸鉛
25 を飲水投与したラットは性成熟前（puberty）とそれ以前での成長率が有意に劣
26 った。生後 55 日から 86 日までの成長率は対照群と変わらなかった。低濃度
27 （0.15%および 0.05%酢酸鉛）曝露群では成長率の有意な変化は認められなかつ
28 た（Ronis et al. 1998c）。この文献の著者らは鉛が成長ホルモンの分泌に影響す
29 る可能性を述べており、後にそのことが、成長ホルモン依存性がわかっているい
30 くつかの内分泌物エンドタリンと生化学的なパラメータを測定することで確認
31 された（ATSDR 1999）。

32 報告されている鉛の雄の生殖影響は、試験間で大きく異なり、ある試験では重
33 篤な有害影響が認められ、別の試験では影響がないか、ほとんどない結果である。
34 この変動しやすい所見は、ホルモン調節に関係する複雑なメカニズムと、鉛の作
35 用部位が多数あることによるものと考えられている。Sokol et al.（2002）は、
36 試験間の結果の相違は、おそらくその一部は、用量と曝露期間に依存するいくつ
37 かの毒性影響の発現をおこさせる、視床下部-脳下垂体-性腺（HPG）ラインの順
38 応性のあるメカニズムによるものであることを示唆している。この起こり得る順
39 応化を引き起こすメカニズムは完全には解明されていない。鉛曝露が引き起こす、
40 用量（血中鉛濃度 PbB）に関連する血清テストステロン濃度および精子形成の
41 低下は（血中鉛濃度 PbB < 50 μg/dL100ml において）視床下部のゴナドトロピ
42 ン放出ホルモン（GnRH）の mRNA の増加を伴う。後者の影響（精子形成の低
43 下）は、より高い曝露（血中鉛濃度 PbB > 50 μg/dL100ml）および曝露期間の
44 増大によって強くなる弱められる（Sokol et al. 2002）。Sokol & Berman（1991）

1 は、鉛によって生じる雄ラットの生殖毒性は曝露の時期が大きく影響することを
2 発見した。ヒト以外の霊長類で行われた試験では、曝露時期の重要性を支持して
3 おり、雄の生殖への鉛の有害影響は、年齢（すなわち曝露された時期における発
4 達段階）および曝露期間に依存することを裏づけている（Foster et al. 1993,
5 Singh et al. 1993a）。これらの影響が鉛曝露のストレスへの生理学的適応による
6 ものなのか、あるいは、HPG ラインにおける多数の影響への明確な用量・期間・
7 反応関係がもたらすものなのかは、現在明らかでない（U.S. EPA 2006）。

8 交配前から妊娠期間を通じて 448 mg/kg/day の酢酸鉛を飲水投与した
9 Long-Evans ラットの出生児を観察し、神経発達のエンドポイントについて評価
10 した（Rabe et al. 1985）。出生児は生後 2 日目に鉛に曝露されていない養母に託
11 された。曝露された母動物の児の生後 1 日目 PbB-レベル血中鉛濃度 は平均
12 98 μ g/dL100ml で 16 日目では 20 μ g/dL100ml であり、対照群の出生児はどちら
13 の日齢でも 10 μ g/dL100ml であった。投与群の児の出生時体重は対照群に比べて
14 少なかったが、生後 30 日では変わらなかった。生後 17 日目の児に、平面立ち
15 直り反応と負の走地性反射、空間識別、T 迷路での逆転学習のテストを行ったが、
16 神経行動学上の機能は出生前の鉛曝露の影響を受けていなかった。

17 Draski et al. (1989) により Binghamton Heterogeneous Stock (HET) マウ
18 スを用いて行われた試験では、妊娠中のマウスに酢酸鉛 (608 mg Pb/kg/day)
19 を飲水投与した。同腹の出生児は出生以後も酢酸鉛の曝露を受けるように里子養
20 育された。投与された母動物の PbB-値血中鉛濃度 は 100 μ g/dL100ml (対照群は
21 <10 μ g/dL100ml) で、生後 5 日から 15 日目では児マウスの 血中鉛 PbB-濃度 は
22 76 μ g/dL100ml ~ 130 μ g/dL100ml であった (対照群は 3~6 μ g/dL100ml)。オー
23 プンフィールド試験とホームケージに戻るまでの時間 (計測試験) においては、
24 母動物が妊娠中曝露された期間の (胎児の) 発生の段階と、試験された齢と条件
25 によって行動パターンに変化が見られた。

26 子宮内で酢酸鉛の曝露を受け、母乳で曝露を受け、飲水でも曝露を受けた 6 か
27 月齢の Wistar ラットにもオープンフィールド試験を行った (Rodrigues et al.
28 1993)。鉛の用量は約 18、36、146 mg Pb/kg/day で、PbB-血中鉛濃度 はそれぞ
29 れの群で 51、67、169 μ g/dL100ml であった。中、高用量群では鉛の投与で行動
30 パターンに異常が起き、オープンフィールドでは活動が増加し、環境に馴化でき
31 なかった。

32 ラットの出生前、出生後、さらに長期にわたる鉛への曝露研究のさまざまな局
33 面が報告された。Kimmel et al. (1980) により行われた適切な試験では、雌の
34 CD ラットに離乳後から交配、妊娠期間、授乳期間を通して酢酸鉛 0.07、0.7、
35 3.5、35 mg Pb/kg/day を飲水投与した。児は離乳後から母動物と同じ水を飲ん
36 だ。さらに母動物の何匹かは妊娠 21 日目または 22 日目に剖検され、胎児と子
37 宮が調べられた。母動物毒性 (用量依存的な体重のわずかな減少、膣開口の遅延)
38 を引き起こす用量は 3.5 mg/kg/day 以上であると見なされた。鉛への曝露は、雌
39 の受胎、分娩予定日までの妊娠の保持、分娩の能力に影響しなかった。胚・胎児
40 毒性、奇形の発生率は、鉛投与群と対照群の間に明らかな差はなかった。妊娠期
41 間と出生時体重には影響がなかったが、35 mg/kg/day 群の雌の出生児では、生
42 後一日目の頭臀長が対照群に比べて有意に短かった。交配直前と妊娠 21 日目の
43 平均 PbB-値血中鉛濃度 は、対照群では 1~4 μ g/dL100ml、0.7 mg/kg/day 群では
44 9~12 μ g/dL100ml、3.5 mg/kg/day 群では 20~23 μ g/dL100ml、7 mg/kg/day 群

1 | では 24~35 $\mu\text{g}/\text{dL}100\text{ml}$ であったが、35 mg/kg/day 群の報告はない (Kimmel et
2 | al. 1980)。

3 | ラットの行動反応を評価するために、Taylor et al. (1982) は交配前から妊娠
4 | 期間、授乳期間を通じて酢酸鉛 28、56 mg Pb/kg/day を雌ラットに飲水投与し
5 | た。曝露された動物から生まれた生後 11 日の児に行った、反応の習得テストに
6 | は有意差が認められなかったが、報酬が与えられなくなってから反応が消失する
7 | までの時間には有意な遅延が見られた。生後 21 日の **PbB-値血中鉛濃度**は対照群
8 | では 3.7 $\mu\text{g}/\text{dL}100\text{ml}$ 、低用量群では 38.2 $\mu\text{g}/\text{dL}100\text{ml}$ 、高用量群では
9 | 49.9 $\mu\text{g}/\text{dL}100\text{ml}$ であった。

10 | Jett et al. (1997) は交配 10 日前から妊娠期間中、そして授乳期間を通して
11 | 雌の Long-Evans ラットに 250 ppm の酢酸鉛を混餌投与した。生後 21 日の児
12 | に水泳テストをすると学習障害が見られたが、56 日あるいは 91 日では見られな
13 | かった。**PbB-の値血中鉛濃度**は報告されていないが、投与群の児ラットの海馬
14 | 部位の鉛濃縮度は生後 21 日の値に比べ、56 日と 91 日の値は 41~47%低かった。
15 | 著者らは日齢による能力差は鉛が神経発達に及ぼす影響の違いと作用部位の鉛
16 | 濃縮度の違いの双方によるものかもしれないと述べている。

17 | サルの乳児への神経行動学的影響が、Bushnell & Bowman (1979a) によっ
18 | て、また交配以前から妊娠期間を通じて雌の大人のサルに酢酸鉛を 1.9 または
19 | 3.8 mg Pb/kg/day 経口投与した Levin & Bowman (1983) によって調べられた。
20 | 誕生時の **PbB-値血中鉛濃度**はそれぞれ対照群 (5 頭) が 5 $\mu\text{g}/\text{dL}100\text{ml}$ 、低用量
21 | 群 (3 頭) が 30 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ 、高投与群 (5 頭) が 55 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ であった。母動物
22 | への鉛投与は対照群と比較して乳児の初期の社会行動に変化をもたらさず、4~
23 | 5 歳時に行った探しもの課題テストでも対照群と比較して学習能力に変化は見
24 | られなかった。しかし、**PbB-血中鉛濃度**を維持するため実験期間中に投与量
25 | を変えているということは代謝に差があるということを示している。

26 | 最近の研究では子宮内で鉛に曝露された 3 歳から 7 歳のリスザルに学習と運動
27 | 機能の継続的な欠陥が報告されている (Newland et al. 1996)。曝露期間中、母
28 | 体の **PbB-血中鉛濃度**は 21~79 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ の範囲であった。

29 | 生殖への影響に関する動物試験では、雄および雌への影響が調べられている。
30 | ラットの血中濃度が 70 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ 以上で精母細胞および精子細胞の変性を伴う
31 | 精巣の萎縮が認められるが、54 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ では認められない (Chowdhury et al.
32 | 1984)。0.3%の酢酸鉛水溶液を飲料水に混合し、60 日間投与した成獣ラット (100
33 | 日齢) で血清テストステロン濃度および精子形成能の用量に依存した抑制が認め
34 | られ、この時の血中鉛濃度は 30~50 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ であった (Sokol et al. 1985)。
35 | 鉛を投与した成獣雌ラットは血中鉛濃度が 30 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ で性周期が不規則にな
36 | り、53 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ では卵胞嚢胞が形成され黄体数が減少した (Hilderbrand et al.
37 | 1973)。サルを使用した実験で、長期鉛曝露の未経産雌サル (血中鉛濃度
38 | 35 $\mu\text{g}/100\text{ml}$) で、血液中の黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモンおよびエスト
39 | ラジオールが減少したが、一般症状や月経には明白な影響は認められなかった
40 | (Foster 1992)。

41 | 42 | 7. 遺伝毒性

43 | 遺伝毒性試験は、DNA 損傷および小核形成によって鉛曝露との関連性を一貫
44 | して示している。しかし、発がんリスクのより確度の高い指標 (染色体異常) へ
45 | は関連に一貫性がない (U.S. EPA 2006)。

1 *in vitro* での哺乳動物の試験系（シリアンハムスターまたはチャイニーズハム
 2 スター細胞）では、酢酸鉛は染色体構造異常については、相反する結果が得られ
 3 ている。酢酸鉛により、DNA 修復頻度が増加し、非染色性の損傷やギャップの
 4 頻度を増やす。酢酸鉛と硫酸鉛は共に、正常な有糸分裂を妨げる。硫化鉛と硝酸
 5 鉛は共に、チャイニーズハムスター-V79 細胞のヒポキサンチン・グアニン・ホ
 6 スホリボシル二リン酸転移酵素（HPRT）の遺伝子座で、突然変異誘発性を示し
 7 た。これらの研究者らは、上述の鉛化合物で処理した際に、姉妹染色分体交換や
 8 DNA の一本鎖損傷を起こすことを証明出来なかったので、DNA 修復酵素等によ
 9 る間接的遺伝子毒性の機序によるものであろうとしている。酢酸鉛のみと、そ
 10 れに紫外線照射を組み合わせた一連の実験から、鉛イオンの遺伝子毒性の機序が
 11 確かに間接的なものであることを指摘している。酢酸鉛のみでは、HeLa 細胞で
 12 の DNA 鎖の損傷や HPRT 座での突然変異を誘発しないし、V79 チャイニーズ
 13 ハムスター細胞での姉妹染色分体交換頻度も増加させない。しかし、調査された
 14 全てのエンドポイントに対して、鉛イオンは、紫外線が誘導する DNA 損傷のプロ
 15 セスを阻害し、従って、測定されるエンドポイントの頻度を増加させる。これ
 16 らの著者らは、ポリメラーゼやリガーゼのような修復酵素との干渉の可能性やカル
 17 シウムが規制するプロセスとの相互作用の可能性に言及している。カルシウム
 18 が規制するプロセス、例えば、カルモジュリンに変調を受けるプロセス等との相
 19 互作用は、カルシウム濃度との相互作用について観測されている事例とも矛盾し
 20 ない。鉛は又、蛋白質のアミンやカルボキシル基と錯体を形成することが知られ
 21 おり、これが、ひいては、酵素の不活性化につながる可能性がある。チャイニー
 22 ズハムスター卵巣細胞を使った最近の研究によると、鉛の突然変異性は、鉛が触
 23 媒的に行う過酸化水素のような反応性酸素中間体の形成による可能性がある
 24 (ATSDR 1999)。
 25
 26

表 15 非発がん影響

番号	動物種・系 統・性・動物 数/群	試験種	用量（単位記載なしは mgPb/kg/day) [PbB] ($\mu\text{g}/4\text{L}100\text{ml}$)	エンドポイント	NOAEL* mgPb/kg/ day	LOAEL* mgPb/kg / day	著者
1	ラット Sessco 雄雌 20	30 日間経 口投与	酢酸鉛 雄 0, 0.013, 0.26 雌 0, 0.014, 0.28 [PbB: 雄 14, 19, 30, 雌 14, 30, 53]	発情周期不規則化(雌 0.014-)、卵巣嚢胞(雌 0.28)、前立腺重量増 加(雄 0.013-)、精巣損 傷(雄 0.26)		雄 0.26 雌 0.28 [R]	Hilderbrand et al. 1973
2	ラット LE 母動物全 合計 36	妊娠期間 経口投与	酢酸鉛 0, 32, 48, 64 [母動物 PbB: 交配前 80~92, 妊娠期間 53~92, 対照群 6~10]	発育阻害(64) その他の発生影響な し	48 [R]		Miller et al. 1982
3	ラット SD 母動物 8~9	妊 娠 5~21 日 飲水投与	0.6%酢酸鉛 (502)	死産児発生率増加 (502)		502 [R]	Ronis et al. 1996
4	ラット SD 母動物 10~15	妊 娠 5~21 日 飲水投与	0.05%, 0.15%, 0.45% 酢酸鉛 (42, 126, 377) [出生児 PbB: 197]	死産児発生率の増加 (377)、雄児出生時体 重・頭腎長減少、雌雄 AGD 短縮(42)	42 [R]	377 [R]	Ronis et al. 1998b
5	ラット SD 母動物 10~15	出生後 85 日間飲水 投与	0.05%, 0.15%, 0.45% 酢酸鉛 (42, 126, 377)	性成熟前とそれ以前 の成長率低下(377)	42 [R]	377 [R]	Ronis et al. 1998c

6	ラット LE 母動物 12~16	交配前～妊娠期間 飲水投与 (出生児は無曝露動物に里子養育)	0.5%酢酸鉛 (448) [生後1日 PbB: 98, 16日: 20, 対照群: 10]	出生時体重低下. 神経行動学機能に影響なし			Rabe et al. 1985
7	マウス HET 雄雌 (全合計 208)	妊娠期間 飲水投与	酢酸鉛 608 [母動物 PbB: 100 (対照群: <10), 出生児 (5-15日) PbB: 76~130 (対照群 3~6)]	オープンフィールド試験と計測試験に変化あり (胎児の発生段階, 母動物の齢の条件による)		608 [R]	Draski et al. 1989
8	ラット SD 雄	交配前～妊娠・授乳期間 飲水投与	酢酸鉛 0, 28, 56 [PbB: 3.7, 38.2, 49.9]	出生児 (雄) の学習遅延		28 [R]	Taylor et al. 1982
9	ラット LE 雌 3~6	交配10日前～妊娠・授乳期間 混餌投与	酢酸鉛 250 ppm	生後21日の児の学習障害			Jett et al. 1997
10	アカゲザル 雌 3~5	交配前～妊娠期間 経口投与	酢酸鉛 0, 1.9, 3.8 [PbB: 5, 30, 55]	4~5歳時の学習能力に変化なし			Levin & Bowman 1983
11	リスザル 雄雌 3~5	妊娠期間 飲水・混餌投与	酢酸鉛 [曝露中母体 PbB: 21~79]	3~7歳時学習・運動機能の継続的欠陥			Newland et al. 1996
12	ラット Wistar 雄 9~10	出生後 3~21日 強制経口投与	0, 45, 90, 180 [生後22日 PbB: 10, 59, 152, 186]	反射の発達遅延 (45: PbB59-)		45 [#]	Kishi et al. 1983 ⁴
13	カニクイザル 雄雌 2~4	出生後29週間 (週5日) 経口投与	酢酸鉛 0, 0.05, 0.1 [ヒール PbB: 3, 15.4, 25.4, 定常状態 PbB: 3, 10.9, 13.1]	弁別逆転学習・遅延交互課題の著しい劣り (9-10歳まで継続) (0.1)	0.05 [R]	0.1 [R]	Gilbert & Rice 1987, Rice 1985b
14	アカゲザル 雄雌	出生後1年間 経口投与 (ミルク混合)	酢酸鉛 0, 0.287, 0.88 [PbB: 4.2, 32, 65] 投与群投与中止後 PbB: 5	神経行動学影響 (弁別逆転学習障害) の49~55か月齢時まで持続		0.3 [R]	Bushnell & Bowman 1979b ¹²
15	アカゲザル	生後3~4日から 365日まで 経口的長期経口投与	[ヒール PbB: 55, 平均 PbB: 36, 曝露終了後3年 (4歳) 時 PbB: 5]	4歳時検査で神経行動学的異常の継続 (7歳時では認められず)	0.7 [R]		Ferguson & Bowman 1990 ³⁶ , Ferguson et al. 1996 ³⁷

1 *NOAEL/LOAEL

2 [A]: 著者による記載, [R]: 下記評価書内の記載, [#]: 評価書中に記載なし (表作成者の判断)

3 ・評価書: Toxicological profile for lead (ATSDR 1999⁵) (ただし “Less Serious” とあるエンドポイントの NOAEL/LOAEL は表に含めていない。)

6 表 16 遺伝毒性 (ATSDR 1999)

種 (試験系)	エンドポイント	結果	出典 (ATSDR 1999)
酢酸鉛	染色体構造異常	?	Bauchinger & Schmid 1972, Robison et al. 1984
酢酸鉛	DNA 修復	+	Robinson et al. 1984
酢酸鉛	DNA 損傷	+	Bauchinger & Schmid 1972
酢酸鉛	有糸分裂阻害	+	Bauchinger & Schmid 1972

硫酸鉛	有糸分裂阻害	+	Costa et al. 1982
硫化鉛、硫酸鉛 チャイニーズハムスター V79 細胞	遺伝子突然変異 (HPRT 座)	+	Zelikoff et al. 1988
酢酸鉛	遺伝子突然変異 (HPRT 座)	-	(ATSDR 1999)
硫化鉛、硫酸鉛	姉妹染色分体交換	-	(ATSDR 1999)
酢酸鉛 チャイニーズハムスター V79 細胞	姉妹染色分体交換	-	(ATSDR 1999)
硫化鉛、硫酸鉛	DNA 一本鎖損傷	-	(ATSDR 1999)
酢酸鉛 HeLa 細胞	DNA 鎖損傷	-	(ATSDR 1999)

+ : 陽性、- : 陰性

8. 発がん性

鉛は動物の発がん物質であり、メタロチオネインの役割を含むメカニズムに関係する理解を引き出す。特に、最近のデータでは、メタロチオネインが鉛の体内包含に関与することを示しており、従って鉛により引き起こされる腫瘍形成の防止または減少に役立つ。

鉛の齧げっ歯類細胞での形質転換を評価した *in vitro* 細胞培養試験では矛盾した結果が存在し、曝露の時間経過について慎重に行った試験は、鉛が齧げっ歯類培養細胞の形質転換を実際に引き起こすかどうかを決定するのに必要である。鉛が共発がん物質あるいは他の化合物の発がんプロモーターである可能性を示唆する証拠が増えている。培養細胞試験は起こりうる疫学でのメカニズムまたは共変異原性影響を裏づけている (U.S. EPA 2006)。

実験動物レベルでは、鉛の発がん性が反復確認されているが、大部分の試験では高用量のみの投与であったり、投与量の設定に問題があったり、雌雄いずれかの試験であったり、試験動物数や観察項目が不十分である等、試験方法に問題があるため定量的な評価を行うことができない (WHO 1995) が、Azar ら(1973)の実験については、問題がないと考えられている。Azar ら(1973)らは、雌雄各 50 匹のラット、対照動物に雌雄各 100 匹を使用し、鉛濃度がおおよそ 0、10、50、100 および 500ppm となるように酢酸鉛を混合した飼料を 2 年間投与した。その結果、500ppm (血中鉛濃度 77.8 μ g/100ml) 以上の群で腎腫瘍が認められるが、雌では 2,000ppm 以上 (血中鉛濃度 98.4 μ g/100ml) の群でのみ認められた。腫瘍の大部分は尿細管上皮由来の腺腫 (良性腫瘍) であった。100ppm 以下の濃度では腫瘍は認められなかった (Azar et al. 1973)。

表 17 発がん性

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	投与量・用量 (単位記載なしは mgPb/kg/day) [PbB] (μ g/dL, 100ml)	エンドポイント	著者
1	ラット/ マウス/ ハムスター	混餌投与	高濃度 酢酸鉛/塩基性酢酸鉛/ リン酸鉛	腎腫瘍誘発	ATSDR 1999

2	ラット 雄 雌 20~50 (対照群 100)	2年間混 餌投与	0.3, 0.9, 3, 7, 27, 56, 105 (5, 18, 62, 141, 548, 1130, 2102 ppm Pb) [24 か月時 PbB: 12.7, 11.0, 18.5, 35.2, 77.8, 98.6, 98.4]	腎腫瘍(尿細管上皮 の腺腫)(雄 548 ppm-, 雌 1030 ppm)	Marcus 1986, Azar et al. 1972 WHO 2003/1996
---	-------------------------------------	-------------	--	---	---

Ⅹ. 国際機関等での評価

1. IARC

IARC (2004)では、鉛およびその無機化合物の発がん性を次のように評価した。肺がんに関しては、鉛電池工場作業員（2工場；他の発がん物質曝露は原則的になし）と第一次鉛製錬工場作業員（4工場；砒素に対する混合曝露あり）の計6工場での疫学研究がある。このうちスウェーデンの製錬工場調査を除くと、肺がん発生率の増加は外部の対照群に比べて無いかまたは僅かであり、喫煙による増加が考えられるとされた。スウェーデンの製錬工場調査例では、2倍に増加していたが、砒素曝露に由来する可能性を除外することは出来ないとされた。この6工場以外に多業種を対象に行われたフィンランドの調査では、鉛曝露濃度はこの6工場よりも低かったが、鉛曝露濃度の上昇とともに肺がん発生は増加する傾向を示した。但し、肺がん発生の増加傾向は、推計学的に有意ではなかった。また、この6工場の調査では、胃がん発生の解析も行われ、そのうち鉛電池工場3工場と製錬所2工場の解析は、価値があると判断された。これら5調査のうち4調査では、胃がんが30-50%増加していたが、人種・食習慣・ピロリ菌感染による**交絡修飾**の可能性があるとされた。胸・神経系その他の臓器の腫瘍発生についても解析が行われたが**断定結論**的ではなかった。一般住民の鉛曝露を血中鉛濃度で代表させた解析が行われ、有意な肺がん発生率の上昇が報告されたが、なお**断定結論**的ではなかった。これらの知見を基に鉛のヒトに対する発がん性を示す証拠は限定的 (limited evidence) と評価された。

一方、動物実験では、酢酸鉛投与によるラット腎がん、ラット脳グリオーマ、ラットの副腎がん、ラット複数臓器がん、亜酢酸鉛〔lead subacetate $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{Pb}(\text{OH})_2$ 〕投与によるラット・マウスの腎がん、ラット脳グリオーマなどの陽性所見があるという知見から、鉛の実験動物に対する発がん性は十分な証拠 (sufficient evidence) があると評価された。

総合評価としては、無機鉛はヒトに対しておそらく発がん性がある (probably carcinogenic to humans: グループ2A) に分類され、**2008年時点でも変更されていない**。

2. JECFA

JECFA における最初の鉛の評価は、1972年の第16回会議で行われ、人における鉛の血中濃度などを基に成人に対するPTWIとして3mg/人が設定された。このPTWIは、50μg/kg体重/週に相当し、1977年の第28回会議でもこのPTWIが再確認された。

1986年の第30回JECFAでは、乳児と小児に対するPTWIとして25μg/kg体重/週が設定された。このPTWI設定の根拠は、Ziegler et al. (1978)およびRyu et al. (1983)の研究結果に基づくものである。これらの研究では、鉛の平均摂取

1 量が 3~4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日程度であれば体内への蓄積は認められないが、摂取量が
2 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日以上になると体内への蓄積が認められると報告されている。この
3 PTWI は、鉛が蓄積性の有害物質であるために鉛の体内負荷の如何なる増加も避
4 けるべきであるという立場から設定された (JECFA 1987)。

5 1993 年の第 41 回 JECFA では、乳児や小児と同様に胎児に対しても鉛の影響
6 のに対する感受性が高いことや、鉛が容易に胎盤を通過して母体から胎児へ移行
7 することなどから、PTWI の対象範囲は全ての年齢層に拡大された (JECFA
8 1993)。

9 1999 年の第 53 回 JECFA では、いくつかの研究で出生前後に鉛曝露を受けた
10 小児の血中鉛濃度と IQ 低下との関連性が示されたが、血中鉛濃度が 10~
11 15 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ を下回ると、交絡因子変数の影響および分析や測定精度の限界に起
12 因する不確実性が増加することから、認知障害に係る血中鉛濃度の閾値は存在す
13 るかもしれないが、血中鉛濃度が 10 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ 以下での関連性の証拠は疑わしい
14 とされ、従来の PTWI (25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週) が継続された (JECFA 2000)。

15 以上のことから、JECFA では全ての人を対象とする PTWI として 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体
16 重/週が設定されている。

17 18 3. WHO 飲料水水質ガイドライン

19 ヒトにおける鉛の胎盤通過は妊娠 12 週以降に起こり、胎児の発育中継続する。
20 小児の鉛の吸収率は成人の 4~5 倍高く、生物学的半減期は成人よりもだいぶ長
21 いと考えられている。鉛は一般に骨に蓄積する毒物であり、乳幼児や 6 歳までの
22 子供や妊娠女性は鉛の健康への有害影響において最も感受性が高い。小児におけ
23 る δ -アミノレブリン酸脱水酵素 (ポルフォホビリノーゲン合成酵素; ヘムの生
24 合成に関する重要な酵素の 1 つ) の活性阻害が血中鉛 PbB-濃度 5 $\mu\text{g}/100\text{mL}$
25 以上で認められているが、このレベルでの活性阻害と有害影響は関連付けられて
26 いない。また、鉛は直接的あるいはビタミン D 代謝に干渉することによりカル
27 シウム代謝に影響を与える。これらの影響は血中鉛濃度が 12~120 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ の
28 範囲の小児で観察されているが、閾値の証拠は認められていない。鉛は中枢神経
29 系にも末梢神経にも毒性があり、準脳障害的神経および行動障害影響などを引き
30 起こす。血中鉛 PbB-濃度が 30 $\mu\text{g}/100\text{mL}$ よりも低い濃度でも子供の神経系に
31 影響を起こすという電気生理学的証拠がある。残りの横断的疫学研究からの証拠
32 は、血中鉛 PbB-濃度 30 $\mu\text{g}/100\text{mL}$ とそれ以上の群で知能指数が 4 ポイント有
33 意に劣っていたことを示している。する横断的疫学研究からの証拠である。長期
34 的前向き疫学研究の結果からは、出生前の鉛曝露は精神発達の初期に影響し、そ
35 れは 4 歳以降は継続しないことを示唆している。霊長類での研究は疫学研究結果
36 を支持する結果であり、PbB-血中鉛濃度 11~30 $\mu\text{g}/100\text{mL}$ を生じさせる出生
37 後の曝露によって、行動および認知に有意な影響があるとしている。腎腫瘍は実
38 験動物における高濃度の鉛混餌投与試験において誘導されており IARC (1987
39 ⁴⁵) は無機鉛化合物をグループ 2B に分類している。しかしながら、ヒトの研究
40 から、非発がん影響として極めて低濃度で神経学的影響を引き起こす証拠が存在
41 することから、この影響に基づいてガイドライン値を導くことは発がん影響か
42 らも保護されることになると考えられる。鉛には蓄積性があり、乳幼児および小
43 児に対して体内負荷の増加があるべきでないことに基づき、PTWI を 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/$
44 周 week (3.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ に相当) としている -(WHO 2003/1996)。

45 上記を踏まえ、WHO の飲料水基準ガイドラインでは、大気・水・食物を含む

1 生活環境中の鉛の存在、生体内動態、実験動物および試験管内実験成績、ヒトで
2 観察された所見を考慮して基準が提案されている。人工栄養児の体重を5kg、
3 JECFAのPTWIにおける飲料水の寄与率を50%、飲料水の摂取量を0.75 L/日と
4 仮定すると、ガイドライン値は0.01mg/Lとなった。幼児は最も感受性が高いこ
5 とから、このガイドライン値は他の年齢層に対しても安全を保証すると考えられ
6 るとされた。このリスク評価は1993年に行われたものであるが、2003の最終タ
7 スクフォース会議では第3版でも維持されることが合意された (WHO 2004)。
8

9 4. 米国環境保護庁 (US EPA) と米国疾病予防管理センター (CDC)

10 US EPAは、小児の身体・知能発達遅延、小児の注意集中時間および学習能力
11 のごく僅かな低下や成人の腎障害および高血圧を防止することを指標として飲
12 料水の鉛に対する飲料水基準として0.015mg/Lを定めた。飲料水の汚染源として
13 は、家庭配水系の鉛管部分の腐蝕、自然堆積物の浸食があげられるとした (EPA
14 2007a)。

15 無機鉛及び鉛化合物への曝露による健康影響には、神経毒性、発育遅延、高血
16 圧、聴覚障害、ヘモグロビン合成異常、及び男性生殖能力障害等がある。重大な
17 ことに、鉛による健康影響の多くは、明確な前兆なしに発生する。特に子供には、
18 慢性影響が生じる通常の間よりかなり前に、顕著な影響を及ぼす。6才以下の
19 子供は手をしゃぶる行動が頻繁なため、曝露のリスクが高い。このことから、
20 EPAは1985年に無機鉛のRfDの提出を検討したが、ある種の血清酵素の濃度や
21 子供の神経行動発達への影響は、本質的に閾値が存在しないぐらい非常に低い血
22 液中鉛濃度で生じることから、1つのRfDを作成するのは不適當であると結論し
23 た。2004年6月 当時でも、EPAは、鉛の健康影響に関する現在の文献のレビュー
24 を提出していないが、最新の鉛の薬物動態学の知見によると、鉛の既存の体内負
25 荷量を正確に調べることは困難なので、標準の手法で求められたリスク値は潜在
26 的なリスクを正確には示さないという。鉛は体内の、特に骨格に生物蓄積される
27 が、体内負荷量は年齢、健康状態、栄養状態、妊娠及び授乳中の母体の負荷量等
28 によって著しく変動する。こうした理由と、閾値が存在しないように見えるとい
29 う状態が続いていることから、EPAは、鉛の参考値を作成することはまだ適當で
30 ないとしている (US EPA 2004)。

31 なお、CDCは、1991年報告で小児の血中鉛10 μ g/100mlを懸念されるレベル
32 (level of concern) とし、2004年時点でも以下の3点から食品中の鉛量に対す
33 る参照用量 (RfD : reference dose) を設定することは出来ないとし、この値を
34 変更していない。

- 35 ➤ 血中鉛10 μ g/100ml以下で小児の発育に有害な影響があったことを示す
36 明らかな報告がない。
- 37 ➤ 分析の限界から小児の曝露を血中鉛10 μ g/100mlの線で明確に分けるこ
38 とが出来ない。
- 39 ➤ 閾値を示す所見がなく、どのような値を定めても任意的になる。

40 また、CDCは、鉛およびその化合物をB2 (おそらくヒト発がん物質 : probable
41 human carcinogen) に分類している (EPA 2007b)。
42

43 5. 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH)

44 ~~ACGIH (American Conferences of Governmental Industrial Hygienists) は、~~
45 ~~政府機関でなく任意団体であるが、提示される許容濃度および生物学的許容値~~

1 ~~—(BEI : Biological Exposure Indices) は、国際的に重視されている。~~

2 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH : American Conferences of Governmental
3 Industrial Hygienists) (2007)では、鉛作業員に対するBEIとして血中鉛濃度
4 30 μ g/100mlを提示するとともに、小児を生む可能性のある女性に対して血中鉛
5 濃度が10 μ g/100ml以上である場合には出生児の血中鉛濃度が10 μ g/100mlを超
6 す可能性、すなわち認識力低化の危険を伴う可能性があるとして警告している。この
7 BEIは、鉛作業員および小児の継続的な機能障害の防止あるいは極小にする値と
8 して設定されている。なお、BEI以下でも障害が見られる場合があるが、一過性
9 の所見又は回復性を伴う所見であるとされている。成人における所見は、用量・
10 作用関係の側面から表185のように要約されている。自然流産増加・妊娠期間短
11 縮・出生時体重低下は、血中鉛濃度30 μ g/100ml以上で発生するとする報告があ
12 るが、確定的ではないとされている。

13 また、鉛作業員に対するBEI血中鉛濃度30 μ g/100mlに対応する気中の許容濃
14 度(作業環境中の個人曝露濃度)は、0.05 mg/m³に設定されている。発がん性は、
15 鉛とその無機化合物を「動物実験では発がん性が確認されているがヒトでの発がん
16 性との関連については明らかでない物質」に分類されている (ACGIH
17 2007a,b)

18
19 表18 成人における所見と血中鉛濃度

所見	血中鉛濃度
神経系	
急性脳障害	90 μ g/100ml 以上
臨床的な神経障害	60 μ g/100ml
認識力試験陽性	40 μ g/100ml
末梢神経伝導度低下	30 μ g/100ml
心理機能・心理運動機能	30 μ g/100ml
貧血	40 μ g/100ml
高血圧	30 μ g/100ml
腎障害	30 μ g/100ml
男性生殖機能：精子数低下度	40 μ g/100ml
性ホルモン変化	35 μ g/100ml

20
21
22 6. 日本産業衛生学会

23 ~~日本産業衛生学会 (JSOH : The Japan Society for Occupational Health) は、~~
24 ~~化学物質、連続・断続騒音、インパルス雑音・衝撃音、高温・低温ストレス、体~~
25 ~~全体の振動、腕の振動、時変の電気、磁場・電磁場、紫外線放射からの職業曝露~~
26 ~~によって作業員に起こる健康への悪影響を避けるため、参考値として職業曝露許~~
27 ~~容濃度 (OEL) を勧告している。表 196 及び 2017 に日本産業衛生学会 (JSOH :~~
28 ~~The Japan Society for Occupational Health) JSOH が 2007~2008 年の職業曝~~
29 ~~露許容濃度として勧告した鉛に関する値を示す。~~

1 | 表 19 鉛の職業曝露許容濃度 (OEL)

物質 [CAS No.]	化学式	OEL		皮膚吸収	発がん性 クラス	感作性クラス		提案年
		ppm	mg/m ³			経気道	経皮道	
鉛・鉛化合物 (アルキル鉛化合物を除く鉛) [7439-92-1]	Pb	—	0.1		2B			1982

2
3

4 | 表 20 鉛の生物学的モニタリングに基づく職業曝露許容濃度 (OEL-B)

物質	分析試料	パラメーター	OEL-B	サンプリング時間	提案年
鉛・鉛化合物 (アルキル鉛化合物を除く鉛)	血液	鉛	40µg/100ml	重要ではない	1994

5
6

7 | X. 食品健康影響評価

8

9 | 1. 有害性の確認

10 | (1) 小児への影響

11

12 | (2) 成人への影響

13

14 | 2. 用量-反応評価

15 | (1) 曝露指標

16

17 | (2) 影響指標

18

19 | (3) 疫学調査

20 | ①小児の神経系への影響に関する研究

21 | ②成人への影響に関する研究

22

23 | (4) 摂取量変換モデル

24

25 | (5) 耐容摂取量の設定

26 | ①小児における耐容摂取量

27 | ②成人における耐容摂取量

28

29 | 3. 日本人の鉛曝露量

30

31 | 4. ハイリスクグループ

32

33 | XI. 結論

34

35 | XII. まとめ及び今後の課題

1 <引用文献>

2 「H19 調査事業」

3 ACGIH 2007a. BEI document for lead, 2007

4 ACGIH 2007b. TLV document for lead, 2007

5 Andrews KW, Savitz DA, Hertz-Picciotto I. 1994. Prenatal lead exposure in
6 relation to gestational age and birth weight: A review of epidemiologic
7 studies. *Am J Ind Med* 26:13-32.

8 Anttila A, Heikkilä P, Pukkala E, et al. 1995. Excess lung cancer among
9 workers exposed to lead. *Scand J Work Environ Health* 21:460-469.

10 Anttila A, Heikkilä P, Nykyri E, et al. 1996. Risk of nervous system cancer
11 among workers exposed to lead. *J. Occup Environ Med* 38:131-136.

12 Apostoli P, Maranelli G, Micciolo R. 1992. Is hypertension a confounding
13 factor in the assessment of blood lead reference values? *Sci Total*
14 *Environ* 120:127-134.

15 Araki S, Honma T, Yanagihara S, et al. 1980. Recovery of slowed nerve
16 conduction velocity in lead-exposed workers. *Int Arch Occup Environ*
17 *Health* 46:151-157.

18 Assennato G, Paci C, Molinini R, et al. 1986. Sperm count suppression
19 without endocrine dysfunction in lead-exposed men. *Arch Environ*
20 *Health* 4:387-390.

21 ATSDR 2007. Toxicology profile for lead

22 Aung NN, Yoshinaga J, Takahashi J. 2004. Exposure assessment of lead
23 among Japanese children. *Env Health Prev Med* 9: 257-261.

24 Azar A, Trochimowicz HJ, Maxfield ME. 1973. Review of lead studies in
25 animals carried out at Haskell Laboratory: Two year feeding study
26 and response to hemorrhage study. In: Barth D, Berlin A, Engel R, et
27 al., eds. Environmental health aspects of lead; Proceedings,
28 International Symposium, October 1972, Amsterdam, The
29 Netherlands. Luxembourg: Commission of the European Communities,
30 199-210.

31 Baghurst PA, McMichael AJ, Wigg NR, et al. 1992. Environmental exposure
32 to lead and children's intelligence at the age of seven years. *New Engl*
33 *J Med* 327:1279-1284.

34 Baker EL Jr, Landrigan PJ, Barbour AG, et al. 1979. Occupational lead
35 poisoning in the United States: Clinical and biochemical findings
36 related to blood lead levels. *Br J Ind Med* 36:314-322.

37 Barry PSI. 1975. A comparison of concentrations of lead in human tissues. *Br*
38 *J Ind Med* 32:119-139.

39 Bellinger D, Leviton A, Waternaux C, et al. 1987. Longitudinal analyses of
40 prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development.
41 *N Engl J Med* 316:1037-1043.

42 Bellinger D, Leviton A, Rabinowitz M, et al. 1991a. Weight gain and maturity
43 in fetuses exposed to low levels of lead. *Environ Res* 54:151-158.

44 Bellinger DC, Sloman J, Leviton A, et al. 1991b. Low-level lead exposure and
45 children's cognitive function in the preschool years. *Pediatrics*
46 87:219-227.

- 1 Bellinger DC, Stiles KM, Needleman HL. 1992. Low-level lead exposure,
2 intelligence and academic achievement: A long-term follow-up study.
3 *Pediatrics* 90:855-861.
- 4 Bellinger D, Leviton A, Allred E, et al. 1994. Pre- and postnatal lead exposure
5 and behavior problems in school-aged children. *Environ Res* 66:12-30.
- 6 Bogden JD, Thind IS, Louria DG, et al. 1978. Maternal and cord blood metal
7 concentrations and low birth weight: A case control study. *Am J Clin*
8 *Nutr* 31:1181-1187.
- 9 Campara P, D'Andrea F, Micciolo R, et al. 1984. Psychological performance of
10 workers with blood-lead concentration below the current threshold limit
11 value. *Int Arch Occup Environ Health* 53:233-246.
- 12 Canfield RL, Henderson CR, Cory-Slechta DA, et al. 2003. Intellectual
13 impairment in children with blood lead concentrations below 10
14 microgram per deciliter. *N Engl J Med* 348:1517-1526.
- 15 Cardozo dos Santos A, Colacciopo S, Dal Bó CMR, et al. 1994. Occupational
16 exposure to lead, kidney function tests, and blood pressure. *Am J Ind*
17 *Med* 26:635-643.
- 18 Chen A, Dietrich KN, Ware JH, et al. 2005. IQ and blood lead from 2 to 7
19 years of age: Are the effects in older children the residual of high blood
20 lead concentrations in 2-year-olds? *Environ Health Perspect*
21 113:597-601.
- 22 Cheng Y, Schwartz J, Sparrow D, et al. 2001. Bone lead and blood lead levels
23 in relation to baseline blood pressure and the prospective development
24 of hypertension. *Am J Epidemiol* 153:164-171.
- 25 Chiodo LM, Jacobson SW, Jacobson JL. 2004. Neurodevelopmental effects of
26 postnatal lead exposure at very low levels. *Neurotoxicol Teratol*
27 26:359-371.
- 28 Chisolm JJ Jr. 1962. Aminoaciduria as a manifestation of renal tubular injury
29 in lead intoxication and a comparison with patterns of aminoaciduria
30 seen in other diseases. *J Pediatr* 60:1-17.
- 31 Christoffersson JO, Ahlgren L, Schütz A, et al. 1986. Decrease of skeletal lead
32 levels in man after end of occupational exposure. *Arch Environ Health*
33 41:312-318.
- 34 Chuang H-Y, Kuo C-H, Chiu Y-W, et al. 2007. A case-control study on the
35 relationship of hearing function and blood lead concentrations of lead,
36 manganese, arsenic, and selenium. *Sci Total Environ* 387, 79-85.
- 37 Cocco P, Hua F, Boffetta P, et al. 1997. Mortality of Italian lead smelter
38 workers. *Scand J Work Environ Health* 23:15-23.
- 39 Cooney GH, Bell A, McBride W, et al. 1989a. Low-level exposures to lead: The
40 Sydney lead study. *Dev Med Child Neurol* 31:640-649.
- 41 Cooney GH, Bell A., McBride W, et al. 1989b. Neurobehavioural consequences
42 of prenatal low level exposure to lead. *Neurotoxicol Teratol* 11:95-104.
- 43 Cramér K, Goyer RA, Jagenburg R, Wilson MH. 1974. Renal ultrastructure,
44 renal function, and parameters of lead toxicity in workers with
45 different periods of lead exposure. *Br J Ind Med* 31:113-127.
- 46 Cullen MR, Robins JM, Eskenazi B. 1983. Adult inorganic lead intoxication:
47 Presentation of 31 new cases and a review of recent advances in the
48 literature. *Medicine* 62:221-247.

- 1 Davis JM, Svendsgaard DJ. 1990. Nerve conduction velocity and lead: A
2 critical review and meta-analysis. In: Johnson BL, et al., eds.
3 Advances in neurobehavioral toxicology. Chelsea, MI: Lewis
4 Publishers, 353-376.
- 5 de la Burd  B, Choate MS Jr. 1972. Does asymptomatic lead exposure in
6 children have latent sequelae? *J Pediatr* 81:1088-1091.
- 7 Den Hond E, Nawrot T, Staessen JA. 2002. The relationship between blood
8 pressure and blood lead in NHANES III. *J Hum Hypertens*
9 16:563-568.
- 10 Dietrich KN, Krafft KM, Bornschein RL, et al. 1987a. Low-level fetal lead
11 exposure effect on neurobehavioral development in early infancy.
12 *Pediatrics* 80:721-730.
- 13 Dietrich KN, Krafft KM, Shukla R, et al. 1987b. The neurobehavioral effects
14 of early lead exposure. *Monogr Am Assoc Ment Defic* 8: 71-95.
- 15 Dietrich KN, Succop PA, Bornschein RL, et al. 1990. Lead exposure and
16 neurobehavioral development in later infancy. *Environ Health*
17 *Perspect* 89:13-19.
- 18 Dietrich KN. 1991. Human fetal lead exposure: Intrauterine growth,
19 maturation, and postnatal neurobehavioral development. *Fund Appl*
20 *Toxicol* 16:17-19.
- 21 Dietrich KN, Berger OG, Succop PA. 1993a. The developmental consequences
22 of low to moderate prenatal and postnatal lead exposure: Intellectual
23 attainment in the Cincinnati lead study cohort following school entry.
24 *Neurotoxicol Teratol* 15:37-44.
- 25 Dietrich KN, Berger OG, Succop PA. 1993b. Lead exposure and the motor
26 development status of urban six-year-old children in the Cincinnati
27 Prospective study. *Pediatrics* 91:301-307.
- 28 Dingwall-Fordyce I, Lane RE. 1963. A follow-up study of lead workers. *Br J*
29 *Ind Med* 20:313-315.
- 30 Draski LJ, Burreight RG, Donovan PJ. 1989. The influence of prenatal and/or
31 postnatal exposure to lead on behavior of preweanling mice. *Physiol*
32 *Behav* 45:711-715.
- 33 Englyst V, Lundström N-G, Gerhardsson L, et al. 2001. Lung cancer risks
34 among lead smelter workers also exposed to arsenic. *Sci Total Environ*
35 273:77-82.
- 36 Erenberg G, Rinsler SS, Fish BG. 1974. Lead neuropathy and sickle cell
37 disease. *Pediatrics* 54:438-441.
- 38 Ernhart CB, Morrow-Tlucak M, Marbler MR, et al. 1987. Low level lead
39 exposure in the prenatal and early preschool periods: Early preschool
40 development. *Neurotoxicol Teratol* 9:259-270.
- 41 Ernhart CB, Greene T. 1990. Low-level lead exposure in the prenatal and
42 early preschool periods: Language development. *Arch Environ Health*
43 45:342-354.
- 44 Ernhart CB, Greene T. 1992. Postpartum changes in maternal blood lead
45 concentrations. *Br J Ind Med* 49:11-13.
- 46 Factor-Litvak P, Kline JK, Popovac D, et al. 1996. Blood lead and blood
47 pressure in young children. *Epidemiology* 7:633-637.

- 1 Factor-Litvak P, Graziano JH, Kline JK, et al. 1991. A prospective study of
2 birthweight and length of gestation in a population surrounding a lead
3 smelter in Kosovo, Yugoslavia. *Int J Epidemiol* 20:722-728.
- 4 Fanning D. 1988. A mortality study of lead workers, 1926-1985. *Arch Environ*
5 *Health* 43:247-251.
- 6 Freeman R. 1965. Reversible myocarditis due to chronic lead poisoning in
7 childhood. *Arch Dis Childn* 40:389-393.
- 8 Fulton M, Raab G, Thomson G, et al. 1987. Influence of blood lead on the
9 ability and attainment of children in Edinburgh. *Lancet* 1:1221-1225.
- 10 Gartside PS. 1988. The relationship of blood lead levels and blood pressure in
11 NHANES II: Additional calculations. *Environ Health Perspect*
12 78:31-34.
- 13 Gennart JP, Bernard A, Lauwerys RA. 1992a. Assessment of thyroid, testes,
14 kidney and autonomic nervous system function in lead-exposed
15 workers. *Int Arch Occup Environ Health* 64:49-57.
- 16 Gennart JP, Buchet JP, Roels H, et al. 1992b. Fertility of male workers
17 exposed to cadmium, lead, or manganese. *Am J Epidemiol*
18 135:1208-1219.
- 19 Gerhardsson L, Lundström NG, Nordberg G, et al. 1986. Mortality and lead
20 exposure: A retrospective cohort study of Swedish smelter workers. *Br*
21 *J Ind Med* 43:707-712.
- 22 Gerhardsson L, Chettle DR, Englyns V, et al. 1992. Kidney effects in long-term
23 exposed lead smelter workers. *Br J Ind Med* 49:186-192.
- 24 Gerr F, Letz R, Stokes L, et al. 2002. Association between bone lead
25 concentration and blood pressure among young adults. *Am J Ind Med*
26 42:98-106.
- 27 Gershanik JJ, Brooks GG, Little JA. 1974. Blood lead values in pregnant
28 women and their offspring. *Am J Obstet Gynecol* 119:508-511.
- 29 Glenn BS, Stewart WF, Links JM, et al. 2003. The longitudinal association of
30 lead with blood pressure. *Epidemiology* 14:30-36.
- 31 Grandjean P, Lintrup J. 1978. Erythrocyte-Zn-protoporphyrin as an indicator
32 of lead exposure. *Scand J Clin Lab Invest* 38:669-675.
- 33 Greene T, Ernhart CB. 1991. Prenatal and preschool age lead exposure:
34 Relationship with size. *Neurotox Teratol* 13:417-427.
- 35 Gump BB, Stewart P, Reihman J, et al. 2005. Prenatal and early childhood
36 blood lead levels and cardiovascular functioning in 9 1/2 year old
37 children. *Neurotoxicol Teratol* 27:655-665.
- 38 Harlan WR, Landis JR, Schmouder RL, et al. 1985. Blood lead and blood
39 pressure: Relationship in the adolescent and adult US population. *J*
40 *Am Med Ass* 253:530-534.
- 41 [Hawk BA, Schroeder SR, Robinson G. et al. 1986. Relation of lead and social](#)
42 [factors to IQ of low-SES children: A parital replication. *Am J Ment*](#)
43 [Defic](#) 91:178-183.
- 44 Hernandez-Avila M, Peterson KE, Gonzalez-Cossio T, et al. 2002. Effect of
45 maternal bone lead on length and head circumference of newborns and
46 1-month-old infants. *Arch Environ Health* 57:482-488.
- 47 Hirata M, Kosaka H. 1993. Effects of lead exposure on neurophysiological
48 parameters. *Environ Res* 63:60-69.

- 1 Hogstedt C, Han M, Agrel A, et al. 1983. Neuropsychological test results and
2 symptoms among workers with well-defined long-term exposure to
3 lead. *Br J Ind Med* 40:99-105.
- 4 Hryhorczuk DO, Rabinowitz MB, Hessel SM, et al. 1985. Elimination kinetics
5 of blood lead in workers with chronic lead intoxication. *Am J Ind Med*
6 8:33-42.
- 7 Hu H, Aro A, Payton M, et al. 1996. The relationship of bone and blood lead to
8 hypertension. The Normative Aging Study. *J Am Med Ass*
9 275:1171-1176.
- 10 [Hu H, Tellez-Rojo MM, Bellinger D, et al. 2006. Fetal lead exposure at each
11 stage of pregnancy as a predictor of infant mental development.
12 *Environ Health Perspect* 114:1730-1735.](#)
- 13 IARC 2004. IARC Monogr Carc Risk hum, Vol 87, Inorganic and organic lead
14 compounds
- 15 JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Fifty-third
16 report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives,
17 World Health Organization technical report series 751, Geneva 2000;
18 81-87.
- 19 Jin Y, Liao Y, Lu C, et al. 2006. Health effects in children aged 3-6 years
20 induced by environmental lead exposure. *Ecotoxicol Environ Saf* 63:
21 313-317.
- 22 Kim R, Rotnitzky A, Sparrow D, et al. 1996. A longitudinal study of low-level
23 lead exposure and impairment of renal function. The Normative Aging
24 Study. *J Am Med Ass* 275:1177-1181.
- 25 Kirkby H, Gyntelberg F. 1985. Blood pressure and other cardiovascular risk
26 factors of long-term exposure to lead. *Scand J Work Environ Health*
27 11:15-19.
- 28 Koren G, Chang N, Gonen R, et al. 1990. Lead exposure among mothers and
29 their newborns in Toronto. *Can Med Ass J* 142:1241-1244.
- 30 Korpela H, Loueniva R, Yrjänheikki E, et al. 1986. Lead and cadmium
31 concentrations in maternal and umbilical cord blood, amniotic fluid,
32 placenta, and amniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol*
33 155:1086-1089.
- 34 Korrick SA, Hunter DJ, Rotnitzky A, et al. 1999. Lead and hypertension in a
35 sample of middle-aged women. *Am J Public Health* 89:330-335.
- 36 Kristensen P, Irgens LM, Daltveit AK, et al. 1993. Perinatal outcome among
37 children of men exposed to lead and organic solvents in the printing
38 industry. *Am J Epidemiol* 137:134-144.
- 39 Lacey RF, More MR, Richards WN. 1985. Lead in water, infant diet and
40 blood: The Glasgow Duplicate Diet Study. *Sci Total Environ*
41 41:235-247.
- 42 Lancranjan I, Popescu HI, Găvanescu O, et al. 1975. Reproductive ability of
43 workmen occupationally exposed to lead. *Arch Environ Health*
44 30:396-401.
- 45 Landrigan PJ, Baker EL Jr, Feldman RG, et al. 1976. Increased lead
46 absorption with anemia and slowed nerve conduction in children near
47 a lead smelter. *J Pediatr* 89:904-910.
- 48 [Lanphear BP, Dietrich K, Auinger P, et al. 2000. Cognitive deficits associated](#)

1 with blood lead concentrations <10 µg/dL in US children and
2 adolescents. *Public Health Rep* 115:521-529.

3 Leviton A, Bellinger D, Allred EN, et al. 1993. Pre- and postnatal low-level
4 lead exposure and children's dysfunction in school. *Environ Res*
5 60:30-43.

6 Lillis R, Gavrilesco N, Nestorescu B, et al. 1968. Nephropathy in chronic lead
7 poisoning. *Br J Ind Med* 25:196-202.

8 Lindbohm M-L, Sallmén M, Anttila A, et al. 1991. Paternal occupational lead
9 exposure and spontaneous abortion. *Scand J Work Environ Health*
10 17:95-103.

11 López CM, Piñeiro AE, Núñez N, et al. 2000. Thyroid hormone changes in
12 males exposed to lead in the Buenos Aires area (Argentina).
13 *Pharmacol Res Commun* 42:599-602.

14 Lundström NG, Nordberg G, Englyst V, et al. 1997. Cumulative lead exposure
15 in relation to mortality and lung cancer morbidity in a cohort of
16 primary smelter workers. *Scand J Work Environ Health* 23:24-30.

17 Lutz PM, Wilson TJ, Ireland J, et al. 1999. Elevated immunoglobulin E (IgE)
18 levels in children with exposure to environmental lead. *Toxicology*
19 134:63-78.

20 Malcolm D, Barnett HAR. 1982. A mortality study of lead workers 1925-76.
21 *Br J Ind Med* 39:404-410.

22 Mantere P, Häsninen H, Hernberg S, et al. 1984. A prospective follow-up
23 study on psychological effects in workers exposed to low levels of lead.
24 *Scand J Work Environ Health* 10:43-50.

25 McMichael AJ, Baghurst PA, Wigg NR, et al. 1988. Port Pirie cohort study:
26 Environmental exposure to lead and children's abilities at the age of
27 four years. *N Engl J Med* 319:468-475.

28 McMichael AJ, Baghurst PA, Vimpani GV, et al. 1994. Tooth lead levels and
29 IQ in school-age children: The Port Pirie cohort study. *Am J Epidemiol*
30 140:489-499.

31 Meredith PA, Moore MR, Campbell BC, et al. 1978. δ-Aminolaevulinic acid
32 metabolism in normal and lead-exposed humans. *Toxicology* 9:1-9.

33 Milman N, Christensen JM, Ibsen KK. 1988. Blood lead and
34 erythrocyte-Zinc-protoporphyrin in mothers and newborn infants. *Eur*
35 *J Pediatr* 147:71-73.

36 Morrow PE, Beiter H, Amato F, et al. 1980. Pulmonary retention of lead: An
37 experimental study in man. *Environ Res* 21:373-384.

38 Muntner P, He J, Vupputuri S, et al. 2003. Blood lead and chronic kidney
39 disease in the general United States population: Results from
40 NHANES III. *Kidney Int* 63:1044-1050.

41 Myerson RM, Eisenhauer JH. 1963. Atrioventricular conduction defects in
42 lead poisoning. *Am J Cardiol* 11:409-412.

43 Needleman HL, Gunnoe C, Leviton A, et al. 1979. Deficits in psychologic and
44 classroom performance of children with elevated dentine lead levels.
45 *N Engl J Med* 300:689-695.

46 O'Neil J, Steele G, McNair CS, et al. 2006. Blood lead levels in NASCAR
47 Nextel Cup teams. *J Occup Environ Hyg* 3: 67-71.

- 1 Park SK, Schwartz J, Weisskopf M, et al. 2006. Low-level lead exposure,
2 metabolic syndrome, and heart rate variability: The VA Normative
3 Aging Study. *Environ Health Perspect* 114: 1718-1724.
- 4 Payton M, Hu H, Sparrow D, et al. 1994. Low-level lead exposure and renal
5 function in the normative aging study. *Am J Epidemiol* 140:821-829.
- 6 Pocock SJ, Smith M, Baghurst P. 1994. Environmental lead and children's
7 intelligence: a systematic review of the epidemiological evidence. *Br*
8 *Med J* 309:1189-1197.
- 9 Rabinowitz MB, Wetherill GW, Kopple JD. 1976. Kinetic analysis of lead
10 metabolism in healthy humans. *J Clin Invest* 58:260-270.
- 11 Riess ML, Halm JK. 2007. Lead poisoning in an adult: Lead mobilization by
12 pregnancy? *J Gen Intern Med* 22: 1212-1215.
- 13 Roels HA, Lauwerys R. 1987. Evaluation of dose-effect and dose-response
14 relationships for lead exposure in different Belgian population groups
15 (fetus, child, adult men and women). *Trace Elem Med* 4:80-87.
- 16 Roels HA, Lauwerys RR, Buchet JP, Vreelust M-T. 1975. Response of free
17 erythrocyte porphyrin and urinary δ -aminolevulinic acid in men and
18 women moderately exposed to lead. *Int Arch Arbeitsmed* 34:97-108.
- 19 Rothenberg SJ, Karchmer S, Schnaas L, et al. 1994. Changes in serial blood
20 lead levels during pregnancy. *Environ Health Persp* 102:876-880.
- 21 Rothenberg SJ, Kondrashov V, Manalo M, et al. 2002. Increases in
22 hypertension and blood pressure during pregnancy with increased bone
23 lead levels. *Am J Epidemiol* 156:1079-1087.
- 24 Ruff HA, Bijur PE, Markowitz M, et al. 1993. Declining blood lead levels and
25 cognitive changes in moderately lead-poisoned children. *J Am Med Ass*
26 *269*:1641-1646.
- 27 Rummo JH, Routh DK, Rummo NJ, et al. 1979. Behavioral and neurological
28 effects of symptomatic and asymptomatic lead exposure in children.
29 *Arch Environ Health* 34:120-124.
- 30 Ryu JE, Ziegler EE, Nelson SE, et al. 1983. Dietary intake of lead and blood
31 lead concentration in early infancy. *Am J Dis Child* 137:886-891.
- 32 Sallmén M, Lindbohm ML, Nurminen M. 2000. Paternal exposure to lead and
33 infertility. *Epidemiology* 11:148-152.
- 34 Sanín LH, González-Cossio T, Romieu I, et al. 2001. Effect of maternal lead
35 burden on infant weight and weight gain at one month of age among
36 breastfed infants. *Pediatrics* 107:1016-1023.
- 37 Schroeder SR, Hawk B. 1987. Psycho-social factors, lead exposure and IQ.
38 *Monoger Am Assoc Ment Defic S*:97-137.
- 39 Schütz A, Skerfving S, Ranstam J, et al. 1987. Kinetics of lead in blood after
40 the end of occupational exposure. *Scand J Work Environ Health*
41 *13*:221-231.
- 42 Schwartz J. 1988. The relationship between blood lead and blood pressure in
43 the NHANES II survey. *Environ Health Perspect* 78:15-22.
- 44 Schwartz J. 1994. Low-level lead exposure and children's IQ: A meta-analysis
45 and search for a threshold. *Environ Res* 65:42-55.
- 46 Schwartz J, Otto D. 1991. Lead and minor hear impairment. *Arch Environ*
47 *Health* 46:300-305.

- 1 Schwartz J, Landrigan PJ, Feldman RG, et al. 1988. Threshold effect in lead
2 induced peripheral neuropathy. *J Pediatr* 112:12-17.
- 3 Secchi GC, Erba L, Cambiaghi G. 1974. Delta-aminolevulinic acid
4 dehydratase activity of erythrocytes and liver tissue in man:
5 Relationship to lead exposure. *Arch Environ Health* 28:130-132.
- 6 Selander S, Cramér K. 1970. Interrelationships between lead in blood, lead in
7 urine, and ALA in urine during lead work. *Br J Ind Med* 27:28-39.
- 8 Selevan SG, Landrigan PJ, Stern FB, et al. 1985. Mortality of lead smelter
9 workers. *Am J Epidemiol* 122:673-683.
- 10 Selevan SG, Rice DC, Hogan KA, et al. 2003. Blood lead concentration and
11 delayed puberty in girls. *N Engl J Med* 348:1527-1536.
- 12 Seppäläinen AM, Hernberg S, Vesanto R, et al. 1983. Early neurotoxic
13 effects of occupational lead exposure: A prospective study.
14 *Neurotoxicology* 4:181-192.
- 15 Shiri R, Ansari M, Ranta M, et al. 2007. Lead poisoning and recurrent
16 abdominal pain. *Ind Health* 45: 494-496.
- 17 Siegel M, Forsyth B, Siegel L, et al. 1989. The effect of lead on thyroid
18 function in children. *Environ Res* 49:190-196.
- 19 [Silva PA, Hughes P, Williams S, et al. 1988. Blood lead, intelligence, reading
20 attainment, and behavior in eleven year old children in Dunedin, New
21 Zealand. *J Child Psychol Psychiatry* 29:43-52.](#)
- 22 Singh B, Chandran V, Bandhu HK, et al. 2000. Impact of lead exposure on
23 pituitary-thyroid axis in humans. *BioMetals* 13:187-192.
- 24 Staessen JA, Lauwerys RR, Buchet J-P, et al. 1992. Impairment of renal
25 function with increasing blood lead concentrations in the general
26 population. *N Engl J Med* 327:151-156.
- 27 Stollery BT. 1996. Reaction time changes in workers exposed to lead.
28 *Neurotoxicol Teratol* 18:477-483.
- 29 Stollery BT, Banks HA, Broadbent DE, et al. 1989. Cognitive functioning in
30 lead workers. *Br J Ind Med* 46:698-707.
- 31 Stollery BT, Broadbent DE, Banks HA, et al. 1991. Short term prospective
32 study of cognitive functioning in lead workers. *Br J Ind Med*
33 48:739-749.
- 34 Sun L, Hu J, Zhao Z, et al. 2003. Influence of exposure to environmental lead
35 on serum immunoglobulin in preschool children. *Environ Res*
36 92:124-128.
- 37 Telišman S, Keršanc A, Prpić-Majić D. 1982. The relevance of arguments for
38 excluding ALAD from the recommended biological limit values in
39 occupational exposure to inorganic lead (WHO 1980). *Int Arch Occup*
40 *Environ Health* 50:397-412.
- 41 Telišman S, Cvitković P, Jurasović J, et al. 2000. Semen quality and
42 reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead,
43 cadmium, zinc, and copper in men. *Environ Health Perspect*
44 108:45-53.
- 45 Téllez-Rojo MM, Bellinger DC, Arroyo-Quiroz C, et al. 2006. Longitudinal
46 associations between blood lead concentrations lower than 10 µg/dL
47 and neurobehavioral development in environmentally exposed
48 children in Mexico City. *Pediatrics* 118:e323-e330.

- 1 Torres-Sánchez LE, Berkowitz G, López-Carrillo L, et al. 1999. Intrauterine
2 lead exposure and preterm birth. *Environ Res* 81:297-301.
- 3 Tsaih S-W, Korrick S, Schwartz J, et al. 2004. Lead, diabetes, hypertension,
4 and renal function: The Normative Aging Study. *Environ Health*
5 *Perspect* 112:1178-1182.
- 6 US EPA 2007a. Action level for lead in drinking water
- 7 US EPA 2007b. Lead compounds (inorganic), IRIS
- 8 Verberk MM, Willems TEP, Verplanke AJW, et al. 1996. Environmental lead
9 and renal effects in children. *Arch Environ Health* 51:83-87.
- 10 Wang L, Xu S-E, Zhang G-D, et al. 1989. Study of lead absorption and its
11 effect on children's development. *Biomed Environ Sci* 2:325-330.
- 12 Wasserman GA, Graziano JH, Factor-Litvack P, et al. 1994. Consequences of
13 lead exposure and iron supplementation on childhood development at
14 age 4 years. *Neurotoxicol Teratol* 16:233-240.
- 15 Wasserman GA, Liu X, Lolocono NJ, et al. 1997. Lead exposure and
16 intelligence in 7-year-old children: The Yugoslavia prospective study.
17 *Environ Health Perspect* 105:956-962.
- 18 Weaver VM, Lee B-K, Ahn K-D, et al. 2003. Associations of lead biomarkers
19 with renal function in Korean lead workers. *Occup Environ Med*
20 60:551-562.
- 21 Weaver VM, Jaar BG, Schwartz BS, et al. 2005. Associations among lead dose
22 biomarkers, uric acid, and renal function in Korean lead workers.
23 *Environ Health Perspect* 113:36-42.
- 24 Wedeen RP, D'Haese P, Van de Vyver FL, et al. 1986. Lead nephropathy. *Am*
25 *J Kidney Dis* 8:380-383.
- 26 WHO 2004. Lead in drinking water.
- 27 Williamson AM, Teo RKC. 1986. Neurobehavioural effects of occupational
28 exposure to lead. *Br J Ind Med* 43:374-380.
- 29 Winneke G, Brockhous A, Ewers U, et al. 1990. Results from the European
30 multicenter study on lead neurotoxicity in children: Implications for
31 risk assessment. *Neurotoxicol Teratol* 12:553-559.
- 32 Wong O, Harris F. 2000. Cancer mortality study of employees at lead battery
33 plants and lead smelters, 1947-1995. *Am J Ind Med* 38:255-270.
- 34 Wright RO, Tsaih SW, Schwartz J, et al. 2003. Lead exposure biomarkers and
35 mini-mental status exam scores in older men. *Epidemiology*
36 14:713-718.
- 37 Wu T, Buck GM, Mendola P. 2003. Blood lead levels and sexual maturation in
38 U.S. girls: The Third National Health and Nutrition Examination
39 Survey, 1988-1994. *Environ Health Perspect* 111:737-741.
- 40 Zarembski PM, Griffiths PD, Walker J, et al. 1983. Lead in neonates and
41 mothers. *Clin Chim Acta* 134:35-49.
- 42 Ziegler EE, Edwards BB, Jensen RL, et al. 1978. Absorption and retention of
43 lead by infants. *Pediatr Res* 12:29-34.
- 44 瓜生 務, 北條祥子, 貴田晶子, ほか. 2004. 子宮内鉛曝露と出生時体重の関連. *日*
45 *衛誌* 59: 387-394.

46
47 「追加した文献」

48 Altmann L, Weinsberg F, Sveinsson K, Lilienthal H, Wiegand H, Winneke G,

1 Impairment of long-term potentiation and learning following chronic
2 lead exposure. *Toxicology letters* 66:105-112, 1993.

3 ATSDR, *Toxicological Profile for Lead*. U.S. Department of Health and
4 Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances
5 and Disease Registry. 1999.

6 ATSDR, *Toxicological Profile for Lead(Draft for Public comment)*. U.S.
7 Department of Health and Human Services, Public Health Service,
8 Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 292-296,2007.

9 Barry PSI, Concentrations of lead in the tissues of children. *Br J Ind Med*
10 1981; 32:119-139.

11 Brooks B, Gump, Paul Stewart, Jacki Reihman, Ed Lonky, Tom Darvill,
12 Patrick J. Parsons, Douglas A. Granger, Low-level Prenatal and
13 Postnatal Blood Lead Exposure and Adrenocortical Responses to
14 Acute Stress in Children. *Environmental Health Perspectives*,
15 VOLUME 116, NUMBER 2, 2008.

16 Bruce P. Lanphear, Richard Hornung, Jane Khoury, Kimberly Yolton, Peter
17 Baghurst, David C. Bellinger, Richard L. Canfield, Kim N. Dietrich,
18 Robert Bornschein, Tom Greene, Stephen J. Rothenberg, Herbert L.
19 Needleman, Lourdes Schnaas, Gail Wasserman, Joseph Graziano, and
20 Russell Roberts, Low-Level Environmental Lead Exposure and
21 Children's Intellectual Function: An International Pooled Analysis.
22 *Environmental Health Perspectives* Volume 113, Number 7, 2005.

23 Bushnell PJ, Levin ED, Effects of zinc deficiency on lead toxicity in rats.
24 *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 5: 283-288, 1983.

25 Chiodo LM, Covington C, Sokol RJ, Hannigan JH, Jannise J, Ager J,
26 Greenwald M, Delaney-Black V, Blood lead levels and specific
27 attention effects in young children. *Neurotoxicol Teratol*, 2007;
28 29(5):538-546.

29 Chowdhury AR, Dewan A, Gandhi DN, Toxic effect of lead on the testes of rat.
30 *Biomedica Biochemica Acta* 43: 95-100, 1984.

31 Cohn J, Cox C, Cory-Slechta DA, The effects of lead exposure on learning in a
32 multiple repeated acquisition and performance shedule.
33 *Neurotoxicology* 14: 329-346, 1993.

34 Getz LL, Haney AW, Larimore RW, McNurney JW, Leland HV, Price PW, Rolfe
35 GL, Wortman RL, Hudson JL, Soloman RL, Reinbold KA, Transport
36 and distribution in a watershed ecosystem. In: Boggess WR(ed.) *Lead*
37 *in the environment*. Springfield, Virginia, National Technical
38 Information Service, 1977; 105-133.

39 JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Forty-first
40 report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives,
41 World Health Organization technical report series 837, Geneva 1993;
42 32-35.

43 JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Thirtieth
44 report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives,
45 World Health Organization technical report series 751, Geneva 1987;
46 35-38.

47 Lilley SG, Florence TM, Stauber JL, The use of sweet to monitor lead
48 absorption through the skin. *The Science of the Total Environment* 76:

1 1988; 267-278.

2 Merian M, Anke M, Ihnat M, Stoeppler M, Elements and Their Compounds in
3 the Environment-Occurrence, Analysis and Biological Relevance 2nd
4 Edition, Volume2: Metals and Their Compounds. WILEY-VCH Verlag
5 GmbH& CO. KGaA Weinheim, Germany. 2004.

6 Milford JB & Davidson CI, The size of particulate trace elements in the
7 atmosphere-a review. Journal of the Air Pollution Control Association
8 35: 1985; 1249-1260.

9 Milford JB & Davidson CI, The sizes of particulate sulfate and nitrate in the
10 atmosphere-a review. Journal of the Air Pollution Control Association
11 37: 1987; 125-134.

12 Mundell JA, Hill KR, Weaver JW II, In situ case history: leachable lead
13 required precipitation immobilization. Hazard Waste Manage 12:
14 1989; 23-27.

15 NSF, Transport and Distribution in a watershed ecosystem. In: Boggess
16 WR(ed.), Lead in the environment : Chapter 6. Washington DC,
17 National Science Foundation, Report No. NSFRA 770214: 1977;
18 105-133.

19 Pilgrim W, Hughes RN, Lead, cadmium, arsenic and zinc in the ecosystem
20 surrounding a lead smelter. Environmental Monitoring and
21 Assessment 32: 1994; 1-20.

22 Pirrone N, Keeler GJ, Warner PO., Trends of ambient concentrations and
23 deposition fluxes of particulate trace metals in Detroit from 1982 to
24 1992. Science of Total Environment. 1995; 162: 43-61.

25 Reddy KJ, Wang L, Gloss SP, Solubility and mobility of copper, zinc and lead
26 in acidic environments. Plant and Soil 171: 1995; 53-58.

27 Reed BE, Moore RE, Cline SR, Soil flushing of a sandy loam contaminated
28 with Pb(II),PbSO₄(S) . PbCO₃(3) or Pb-naphthalene: Column results.
29 Journal of Soil Contamination 4: 1995; 243-267

30 Regina A. Shih, Howard Hu, Marc G. Weisskopf, Brian S. Schwartz,
31 Cumulative lead dose and cognitive function in adults: a review of
32 studies that measured both blood lead and bone lead. Environmental
33 Health Perspectives VOLUME 115, NUMBER 3, 2007.

34 Russ Hauser, Oleg Sergeev, Susan Korrick, Mary M. Lee, Boris Revich,
35 Elena Gitin, Jane S. Burns, Paige L. Williams, Association of Blood
36 Lead Levels with Onset of Puberty in Russian Boys. Environmental
37 Health Perspectives, VOLUME 116, NUMBER 7, 2008.

38 Takaoka M, Yoshinaga J, Tanaka A, Influence of paint chips on lead
39 concentration in the soil of public playgrounds in Tokyo. J. Environ.
40 Monit., 2006; 8: 393-398.

41 Todd A. Jusko, Charles R. Henderson Jr., Bruce P. Lanphear, Deborah A.
42 Cory-Slechta, Patrick J. Parsons, Richard L. Canfield, Blood Lead
43 Concentrations < 10 mug/dL and Child Intelligence at 6 Years of Age.
44 Environ Health Perspect. 2008; 116(2): 243-248.

45 US EPA, Air Quality Criteria for Lead: Research Triangle Park, NC, Report
46 EPA-600/8-83/028: 1986.

47 U.S. EPA, Air quality criteria for lead (second external review draft), National
48 Center for Environmenta Assessment-RTP Office, Office of Research

- 1 and Development, U.S. Environmental Protection Agency, Research
2 Triangle Park, NC. EPA/600/R-05/144aB 2006.
- 3 U.S. EPA, Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC. 0277
4 Lead and compounds (inorganic); CASRN 7439-92-1; 07/08/2004
5 (discussion), 11/01/1993. Available online at <http://www.epa.gov/iris/>.
- 6 Hui-Li Wang, Xiang-Tao Chen, Bin Yang, Fang-Li Ma, Shu Wang,
7 Ming-Liang Tang, Ming-Gao Hao, Di-Yun Ruan. Case-control study of
8 blood lead levels and attention deficit hyperactivity disorder in
9 chinese children. Environmental Health Perspectives, 2008;
10 116(10):1401-1406.
- 11 WHO, Air Quality Guidelines-Second Edition, Chapter 6.7 Lead. WHO
12 Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, 2001.
- 13 WHO, Environmental Health Criteria 165: Inorganic Lead. World Health
14 Organization, Geneva, 1995; 76-77.
- 15 WHO, Lead in drinking-water. Background document for development of
16 WHO guidelines for drinking-water quality. World Health
17 Organization, WHO/SDE/WSH/2003.04/09. (Originally published in
18 Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria
19 and other supporting information. World Health Organization,
20 Geneva, 1996.)
- 21 WHO, Safety evaluation of certain food and contaminants. Fifty-third
22 meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
23 Series 44: 2000.
- 24 Ziegler EE, Edwards BB, Jensen LR, Mhaffey RK, Fomon JS, Absorption and
25 retention of lead by infants. Pediatric Research 12: 1978; 29-34.
- 26 Sokol RZ, Madding CE, Swerdloff RS, Lead toxicity and the
27 hypothalamic-pituitary-testicular axis. Biology of Reproduction 33:
28 722-728, 1985.
- 29 Hilderbrand DC, Der R Griffin WT, Fahim MS, Effect of lead acetate on
30 reproduction. American Journal of Obstetrics and Gynecology 115:
31 1058-1065.
- 32 Foster WS, Reproductive toxicity of chronic lead-exposure in the female
33 cynomolgus monkeys. Reproductive Toxicology 6 : 123-131.
- 34 The Japan Society for Occupational Health, Recommendation of Occupational
35 Exposure Limits(2007-2008), J Occup Health, 2007; 49: 328-344.
- 36 浅見輝男, データで示すー日本土壌の有害金属汚染. (株)アグネ技術センター, 東
37 京,2001; p7.
- 38 大木道則, 大沢利昭, 田中元治, 千原秀昭編, 化学大辞典 第1版. 第6刷, 株式
39 会社 東京化学同人, 2001, p1657.
- 40 環境庁, 平成 11 年度環境庁委託業務結果報告書 含有量参考値再評価業務. (社)
41 土壌環境センター 平成 12 月 3 日, 2000.
- 42 給水衛生問題検討会, 給水管等に係る衛生対策について (開栓初期の水における
43 鉛の溶出問題について) , 1989.
- 44 (独)国立健康・栄養研究所 & (独)科学技術振興機構, データベースシステムホー
45 ムページ. http://nihn-jst.nih.go.jp:8888/nns/owa/nns_main.hm01
- 46 (独)国立環境研究所環境情報センター, 環境数値データベース 公共用水域水質
47 データファイル, 2005.

- 1 国立医薬品食品衛生研究所食品部, トータルダイエツト試料を用いた食品汚染物
2 の1日摂取量調査 1977~1999年度.
3 東京水道局, 最近の話題 鉛製給水管の使用状況・水質調査結果. 水道ニュース
4 2001年9月号, 2001.
5 <http://www.waterworks.metro.tokyo.jp/water-news/2001/n0109-03.htm>
6 中西準子, 小林憲弘, 内藤 航, NEDO 技術開発機構、産業技術総合研究所化学
7 物質リスク管理研究センター共編, 鉛 詳細リスク評価書シリーズ 9, 丸
8 善株式会社, 2006.
9 中村有希, 高木麻衣, 吉永 淳, 田中 敦, 瀬山春彦, 柴田康行, 日本の室内塵の
10 元素組成と鉛の起源. *Indoor Environment*. Vol.11, No.1: 2008; 11-20.
11 (社)日本水道協会, 水道水質データベース 平成 15 年度原水及び浄水の水質分布
12 表, 2005. <http://www.jwwwa.or.jp/mizu/index.asp>
13 農林水産省, 国内産農産物の鉛含有実態調査結果 (平成 16 年度), 2008.
14 [http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/pdf/che](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/pdf/chem_pb.pdf)
15 [m_pb.pdf](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/pdf/chem_pb.pdf)
16 松田りえ子, 食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価に関する研究, 日常食
17 の汚染物質摂取量及び汚染物モニタリング調査研究. 厚生労働科学研究
18 費補助金, 平成 19 年度総括・分担研究報告書.
19 村田勝敬, 嶽石美和子, 〈総説〉小児の神経発達に影響する環境因子, 秋田県医師
20 会雑誌第 57 巻 2 号, 2007: 1-11. 秋田大学医学部社会環境医学講座, 2007.

21 「実験動物で追加した文献」

- 22 ATSDR. 1999. Toxicological Profile for Lead. U.S. Department of Health and
23 Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances
24 and Disease Registry.
25
26 Azar A, Trochimowicz HJ, Maxfield ME. 1973. Review of lead studies in
27 animals carried out at Haskell Laboratory: Two year feeding study
28 and response to hemorrhage study. In: Barth D, Berlin A, Engel R, et
29 al., eds. Environmental health aspects of lead: Proceedings,
30 International Symposium, October 1972, Amsterdam, The
31 Netherlands. Luxembourg: Commission of the European Communities,
32 199-210.
33 Bushnell PJ, Bowman RE. 1979a. Effects of chronic lead ingestion on social
34 development in infant Rhesus monkeys. *Neurobehav Toxicol*
35 *1*:207-219.
36 Bushnell PJ, Bowman RE. 1979b. Persistence of impaired reversal learning in
37 young monkeys exposed to low levels of dietary lead. *J Toxicol Environ*
38 *Health 5*:1015-1023.
39 Cory-Slechta DA. 1995a. Relationships between lead-induced learning
40 impairments and changes in dopaminergic, cholinergic, and
41 glutamatergic neurotransmitter system functions. *Annu Rev*
42 *Pharmacol Toxicol 35*:391-415.
43 Cory-Slechta DA, Weiss B, Cox D. 1985. Performance and exposure indices of
44 rats exposed to low concentrations of lead. *Toxicol Appl Pharmacol*
45 *78*:291-299.
46 Cory-Slechta DA, Pokora MJ, Widzowski DV. 1992. Postnatal lead exposure
47 induces supersensitivity to the stimulus properties of a D2-D3 agonist.
48 *Brain Res 598*:162-172.

- 1 Draski LJ, Burrigth RG, Donovick PJ. 1989. The influence of prenatal and/or
2 postnatal exposure to lead on behavior of preweanling mice. *Physiol*
3 *Behav* 45:711-715.
- 4 Ferguson SA, Bowman RE. 1990. Effects of postnatal lead exposure on open
5 field behavior in monkeys. *Neurotoxicol Teratol* 12:91-97.
- 6 Ferguson SA, Felipa HN, Bowman RE. 1996. Effects of acute treatment with
7 dopaminergic drugs on open field behavior of adult monkeys treated
8 with lead during the first year postpartum. *Neurotoxicol Teratol*
9 18:181-188.
- 10 Foster WG, McMahon A, YoungLai EV, Hughes EG, Rice DC. 1993.
11 Reproductive endocrine effects of chronic lead exposure in the male
12 cynomolgus monkey. *Reprod Toxicol* 7: 203-209.
- 13 Fox DA, Campbell ML, Blocker YS. 1997. Functional alterations and
14 apoptotic cell death in the retina following developmental or adult
15 lead exposure. *Neurotoxicology* 18(3):645-664.
- 16 Gilbert SG, Rice DC. 1987. Low-level lifetime lead exposure produces
17 behavioral toxicity (spatial discrimination reversal) in adult monkeys.
18 *Toxicol Appl Pharmacol* 91:484-490.
- 19 Hilderbrand DC, Der R, Griffin VWT, et al. 1973. Effect of lead acetate on reproduction.
20 *Am J Obstet Gynecol* 115:1058-1065.
- 21 Jett DA, Kuhlmann AC, Farmer SJ, et al. 1997. Age-dependent effects of
22 developmental lead exposure on performance in the Morris water
23 maze. *Pharmacol Biochem Behav* 57(1-2):271-279.
- 24 Kimmel CA, Grant LD, Sloan CS, et al. 1980. Chronic low-level lead toxicity
25 in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 56:28-41. Krasovskii GN, Vasukovich
26 LY, Chariev OG. 1979. Experimental study of biological effects of lead and
27 aluminum following oral administration. *Environ Health Perspect* 30:47-51.
- 28 Kishi R, Ikeda T, Miyake H, et al. 1983. Effects of low lead exposure on
29 neurobehavioral function in the rat. *Arch Environ Health* 38:25-33.
- 30 Levin ED, Bowman RE. 1983. The effect of pre- or postnatal lead exposure on
31 Hamilton search task in monkeys. *Neurobehav Toxicol Teratol*
32 5:391-394.
- 33 Lilienthal H, Winneke G. 1996. Lead effects on the brain stem auditory
34 evoked potentials in monkeys during and after the treatment phase.
35 *Neurotoxicol Teratol* 18:17-32.
- 36 Marcus WL. 1986. Lead health effects in drinking water. *Toxicol Ind Health*
37 2:363-407.
- 38 Miller CD, Buck WB, Hembrough FB, et al. 1982. Fetal rat development as
39 influenced by maternal lead exposure. *Vet Hum Toxicol* 24:163-166.
- 40 Newland C, Yezhou S, Logdberg B, et al. 1996. In utero lead exposure in
41 squirrel monkeys: Motor effects seen with schedule-controlled
42 behavior. *Neurotoxicol Teratol* 18:33-40.
- 43 Rabe A, French JH, Sinha B, et al. 1985. Functional consequences of prenatal
44 exposure to lead in immature rats. *Neurotoxicology* 6:43-54.
- 45 Rice DC. 1985b. Chronic low-lead exposure from birth produces deficits in
46 discrimination reversal in monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol*
47 77:201-210.
- 48 Rodrigues ALS, Rubin MA, Souza DO, et al. 1993. Lead exposure and latent
49 learning ability of adult female rats. *Behav Neural Biol* 60:274-279.

1 Ronis MJJ, Badger TM, Shema SJ, et al. 1996. Reproductive toxicity and
2 growth effects in rats exposed to lead at different periods during
3 development. *Toxicol Appl Pharmacol* 136:361-371.

4 Ronis MJJ, Gandy J, Badger T. 1998b. Endocrine mechanisms underlying
5 reproductive toxicity in the developing rat chronically exposed to
6 dietary lead. *J Toxicol Environ Health* 54:77-99.

7 Ronis MJJ, Badger TM, Shema SJ, et al. 1998c. Endocrine mechanisms
8 underlying the growth effects of developmental lead exposure in the
9 rat. *J Toxicol Environ Health* 54:101-120.

10 Singh A, Cullen C, Dykeman A, Rice D, Foster W. 1993. Chronic lead exposure
11 induces ultrastructural alterations in the monkey testis. *J Submicrosc*
12 *Cytol Pathol* 25: 479-486.

13 Sokol RZ, Wang S, Wan Y-JY et al. 2002. Long-term, low dose, lead exposure
14 alters the gonadotropin-releasing hormone system in the male rat.
15 *Environ Health Perspect* 110: 871-874.

16 Sokol RZ, Berman N. 1991. The effect of age of exposure on lead-induced testicular
17 toxicity. *Toxicology* 69: 269-278.

18 Taylor DH, Noland EA, Brubaker CM, et al. 1982. Low level lead exposure
19 produces learning deficits in young rat pups. *Neurobehav Toxicol*
20 *Teratol* 4:311-314.

21
22