

化学物質・汚染物質専門調査会

鉛ワーキンググループ

第4回議事録

1. 日時 平成20年11月26日（火） 10:00～12:00

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

(1) 鉛の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

千葉座長、井口専門委員、河村専門委員、佐藤専門委員

寺本専門委員、広瀬専門委員、山添専門委員

(専門参考人)

池田専門参考人、堀口専門参考人、村田専門参考人、吉永専門参考人

(食品安全委員会委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、畑江委員

(事務局)

栗本事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官

関谷評価課長補佐、平原評価専門官、原評価係長

5. 配布資料

資料1 鉛の食品健康影響評価の進め方

資料2-1 小グループによるレビューの進め方（案）

資料2-2 小児における鉛のコホート例

資料 2 - 3 成人における有害影響と血中鉛濃度との関係（村田専門参考人）

資料 3 鉛の TDI の考え方

参考資料 1 有害影響と血中鉛濃度との関係（発行年順）

参考資料 2 汚染物質評価書(案)鉛

6. 議事内容

○千葉座長 それでは、時間になりましたので、ただいまから、第 4 回「鉛ワーキンググループ」を開催いたします。お忙しい中、御出席いただきまして、ありがとうございます。

本日のワーキンググループのメンバーは、12 名中 11 名に出席いただいております。

食品安全委員会からは、見上委員長はまだですが、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、畑江委員に御出席いただいております。どうぞよろしく願いいたします。

本日の議事は、議事次第にありますように「(1)鉛の食品健康影響評価について」「(2)その他」となっております。

議事に入る前に、事務局から、配付資料の確認をお願いいたします。

○平原評価専門官 それでは、確認させていただきます。

議事次第、座席表、ワーキンググループの名簿。

資料 1 として「鉛の食品健康影響評価の進め方」。

資料 2 - 1 として「小グループによるレビューの進め方（案）」。

資料 2 - 2 として「小児における鉛のコホート例」。

資料 2 - 3 として「成人における有害影響と血中鉛濃度との関係（村田専門参考人）」。

資料 3 として「鉛の TDI の考え方」。

参考資料 1 として「有害影響と血中鉛濃度との関係（発行年順）」。

参考資料 2 として「汚染物質評価書（案）鉛」となっております。

また、確認用の資料として、引用文献等のファイルを 2 冊机の上に置かせていただいております。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。配付資料については、問題ありませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、議事「(1)鉛の食品健康影響評価について」に入ります。

まず、前回のワーキンググループ審議の状況と、今日の議論のポイントについて、事務局から説明をお願いいたします。

○平原評価専門官 資料1を説明させていただきます。

ここに前回からの評価の状況と、今日議論をするところと、今後どうなっていくのかをまとめております。

まず「有害影響と血中鉛濃度との関係を示す個々の論文の確認」について、前回確認しました。その確認をする際には、この下に書いてあります①②③を視野に入れながら確認をしていきましょう。その確認の具体的な進め方としては、小グループをつくって、個々の論文を小児と成人に分けて確認をしていきましょうということで、具体的には佐藤専門委員、加治専門参考人、吉永専門参考人、村田専門参考人をお願いすることが決まりました。

具体的にこの4人の先生方に作業を進めていただき、今日は黒く色を付けておりますところを中心に議論をお願いしたいと思っております。

特に今日はここを中心に議論していただき、この後、具体的には小児と成人に関するレビューを作成していきたいと思っております。

その後、有害影響を及ぼさない血中鉛濃度がどのレベルなのかを小児と成人に分けて選定をしていくということになっていくかと思っております。

血中鉛濃度が出ましたら、その後には、摂取量への変化モデルを選定して、最終的にはTDIを設定していく議論になっていくかと思っております。

まずは、当面の目標としては、個々の有害影響を及ぼさない血中鉛濃度がどのレベルなのかというところを見つけるというところで、現在レビューをお願いしているところです。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございました。

前回のワーキンググループでは、4人の先生方に小グループをつくっていただいて、それぞれの論文の内容を御確認いただくことになりました。4人の先生方、どうもありがとうございます。今日は、作業をしていただいた内容を踏まえて、更に今後どのようにレビューを行っていくのか、その進め方について議論したいと思っております。

それでは、個々の論文を御確認いただいた先生方から、今後の進め方についてコメントをいただきたいと思っておりますが、その内容について、まず事務局から、概略の説明をお願いいたします。

○平原評価専門官 資料2-1を御覧ください。ここに作業を進めていただきました先生方からの御意見を概略的にまとめております。

まず「1. 小児の神経系への影響について」ということで、前回の議論をまとめますと、

鉛の有害影響を確認していく上での留意点としては、鉛の曝露時期と影響が現れる時期が異なるということが、鉛の評価を行っていく上で1つ大きな特徴であります。

成長過程において影響の受け方が異なる場合があるということも、1つ特徴的なことだと思います。

もう一つは、交絡因子の影響があって、こういうのが受けやすいということ等が前回のワーキンググループでお話されました。そのことから、個々の論文を確認していくことが重要ですねという話で作業を進めていただきました。

個々の論文を確認した際の先生方のコメントを簡単にまとめると、1つのコホートに対して、複数の著者が複数の論文を報告していることがわかってきた。従って、コホートから得られた複数の論文データをコホート単位で総合的に確認することが効率的であると判断したということです。つまり、たくさんの論文を見ていたら、結局は各々の論文というのは、あるコホートに対してまとめられていることがわかってきました。

その下に矢印がありますが、今後の作業は、コホート単位で論文をレビューしていくのがいいのではないかという御意見をいただいております。

そこでレビューをする上で、望ましいコホートを選ばないといけないんですけど、それについては、資料2-2にコホート例を12例挙げさせていただいております。これらの詳細は、後ほど、先生方に説明をお願いしたいと思っておりますが、これらの中から望ましいコホートを選んで、今後の作業を進めていってはどうかということです。

今日は、どのコホートを選定し、その選定した理由、つまり、どういう観点からこれを選んでいったのかという根拠、選定しなかったコホートについてもその根拠などの御意見をいただければと思っております。

これはコホートの例ですが、次に「コホート以外の論文の取り扱い」と書いております。このコホートでの論文でフォローできないものについては、そのほかでまた考えていかなければならないと思います。

最終的には、小児については、重要なコホートについてレビューを分担してお願いしていくということです。

「2. 成人への影響について」については、資料2-3ということで、村田専門参考人にまとめていただいておりますので、成人については、後ほど、村田専門参考人から御意見をいただければと思っております。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。個々の論文を確認したところ、1つのコホートに

対して同じ著者が多数の論文を報告していることから、コホートごとにそこから得られた複数の論文を総合的に判断してはどうかということですね。

最初に、小児についてはコホートを中心に見るといった考え方に至った詳細な理由について、論文を確認していただいた先生から、詳細な説明をしていただきたいと思います。

これはどなたがしてくださいますか。佐藤先生ですか、吉永先生ですか。

○佐藤専門委員 それぞれ個別にします。

○千葉座長 では、まず、佐藤先生からお願いいたします。

○佐藤専門委員 今、平原さんから御説明があったように、コホート単位で見た方がいいのではないかという感じがしたんですけれども、やはり1つの理由としては、成長過程を追いかけていけるところがコホート調査のいいところだし、鉛の影響が年齢によってどう変化するのかということも含めて見られるという意味で、1つのコホートを追いかけていくような見方をした方がいいだろうとなったわけです。

私が実際に検討させていただいたのは、前に何回か名前を出したかと思いますが、ポートペリーのスタディーです。「鉛引用文献（ファイル1）」の後ろの部分に「Port Pirie」という赤いタグが入っているかと思います。そこにあるリストに挙げてあるのは、実はポートペリーと関係ないものも入っているんですけれども、MEDLINEを中心に文献検索をして、拾い上げたものです。幾つか既に報告書の中でも引用されたものがあるかと思いますが、そうでないものもあります。

このコホートが何でいいのかなと思った理由は、かなり長くやっているということもあったのと、ポーとペリーの御説明からした方がいいかと思うんですが、これはオーストラリアの南部にある鉛製錬所のある町なんですね。それでもって、そこで鉛の曝露があるから子どもの調査をしようというふうにして、1980年くらいに始まった調査です。

何でいいのかというと、1つはコホート調査の中でも、特に臍帯血から始めて、実は妊娠前の母体血も複数回採って鉛を測り、臍帯血を採って鉛を測り、更に6か月とか12か月とか二十何か月とか、頻回に鉛を測定している。勿論、発達の検査もそれに応じてやっているわけです。そこで最終的には、11~13歳ぐらいになる子どもたちを追いかけている。鉛の曝露と最終的には知能、IQということになるかと思うんですが、その関係を追いかけるのに、曝露の指標が複数時期あった方がいいだろうということです。

人数的にも最初に登録されたのが700人ぐらいで、その後脱落はあったりしたんですけれども、10年以上経って400弱ぐらいの人が残っています。

これは別に私は人種差別をする気はないんですけれども、集団が全部白人、コーケイジ

アンと書いてあるんです。アメリカのデータなどを見ますと、どうも人種によって違いがあることがありますので、アメリカのデータよりも、例えば日本も一応ホモジニアスな集団だと考えられていますので、そういうホモジニアスな集団を対象にした調査の方がいいだろうと考えて、ポートペリーを少し追いかけてみたということになります。

そういうコホートだということを御理解していただいた上で、追いかけてみた結果を見ますと、実は鉛の曝露濃度がこれから決める基準に対してはちょっと高過ぎることがわかりました。これは日本の現状を考えると、かなり高い鉛濃度になってしまう。10 μ g/dl を超えるような血中鉛濃度、あるいはもうちょっと高いところが出てくるような調査になってしまって、今のところ、必ずしも参考にならないのかなという感じがしているということです。

ただ、多数回採血しているのも、例えば小児が発達するに従って鉛濃度がどう変化するかとか、どの論文に書いてあったかちょっと覚えていないんですけども、井口先生から御指摘があった、出生後にフィータルヘモグロビンからアダルトなヘモグロビンに変わり、その溶血の影響はどうなんだというお話がありましたが、これが本当に当たるかどうかわかりませんが、黄疸がある子とない子で鉛濃度がどう違うのかというデータも載っていましたし、いろんな問題や疑問が発生したときに、問題が解けるかどうかわかりませんが、それを見るために戻る調査としては十分役に立つだろうという感じがしております。

以上、口頭ですけども、ポートペリーのコホートを1つ追いかけてみて、そんな感じがいたしました。

○千葉座長 ありがとうございます。

それでは、吉永先生からお願いいたします。

○吉永専門参考人 私は、今の佐藤先生のファイル1のポートペリー以外の部分を加治先生と2人で分担して、まず一つひとつの論文をざっと拝見しました。疫学ですので、大きく分けてクロスセクショナルな研究とロンギチューディナルな研究があるということは当然のごとく気づきまして、佐藤先生もおっしゃったように読んでいくと、勿論幾つかのコホートについて時期ごとにある研究チームが報告されているという感じなので、要するに同じコホートについて複数の論文が出ているということなので、それは一まとめにした方がよかろうと思います。

これも佐藤先生がおっしゃいましたけれども、普通その場合、複数回の採血をしていますので、どの時点でのIQなり影響指標が、どの時点での血液中鉛と関連が一番高いのかという観点から整理することができるという点で、これが効率的なやり方であろうと判断し

たわけです。

まず、コホート研究に限って見てみますと、幾つぐらいあるかという、意外とそんなに多くコホートがあるわけではなくて、事務局がまとめいただいた資料 2-2 にありますように、例えば影響指標を発達にとっているようなものにしますと、恐らく全部で 10 は切っているだろうという感じかと思います。

この資料が非常によくまとまっているのでいいんですけども、大体コホートごとに子どもたちの IQ がどれぐらいで、どんな対象者がソーシャルエコノミックな特徴を持つ集団かというのが、見ていくとわかってきますので、こういうものから、例えば日本で評価をする際に、あまりかけ離れた集団ではないようなものを選べるのではないかと考えております。

1 つは、やはりコホート研究の結果をざっと見ていると、どうもまだ私の個人的な感覚にすぎないんですが、例えば 6 歳児、7 歳児の IQ とどの時期の血中鉛が一番関係があるかを見ていくと、別に特にどの時期というのがあるという感じではなくて、やはり強弱はあるものの、その成長の過程の鉛濃度というのは、それぞれ大体関連を持っている感じに見えていまして、それは恐らく、鉛の曝露の仕方がテンポラリーにぼんぼんと曝露するようなものではなくて、生活習慣みたいなものの中で、食べ物とか生活環境の中から持続的に曝露を受けているということの証拠なのかなと考えていまして、だとすれば、コホート研究ではなくて、クロスセクショナルな研究に関しても、それなりの価値が出てくるであろうと思います。つまり、クロスセクショナルな研究というのは、例えば IQ をはかった時点での血中鉛との関連を見るのが普通ですので、それもそれなりに価値が出てくるだろうと考えていまして、そうしますと、クロスセクショナルな研究でも数多く、結構いい調査が行われているようなので、コホート研究を中心にしながらも、クロスセクショナルな方にも少し目を向けながら見ていくというのがいいのかなと私は今、判断しているところであります。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。小グループの先生お 2 人から、詳細な文献を精査していただきまして、そのまとめ方について説明をいただきましたけれども、何かほかの先生方で御質問なり、コメントなりがありましたら、お願いいたします。いかがでしょうか。

池田専門参考人、どうぞ。

○池田専門参考人 とにかく答えにくい質問かもしれませんが、鉛のようにハーフライフ

の長いものの場合に、ある時期の血中鉛がどの時点での曝露を示しているのかというのは、判断がちょっと難しいですね。特に先ほど、例えばポートピーリーの場合、長くフォローアップしてあったとすると、そこでの曝露自体が変わったのか、変わっていないのか。よく産業保健の場に出てくる問題ですと、例えば同じ場所で働いていても、曝露濃度が低くなると、同じ労働者でも所見が変わってきます。当然のことで、同時に期待されている所見でもあるわけです。ポートピーリーの場合には、時間の経過の中であまり大きく変わらない曝露があって、変動要因としては、成長に伴う変化があって、ある所見の確定が行われたのか。それとも曝露濃度も、例えば製錬所の環境対策が行われて下がって云々という、少なくとも2つの要因が絡み合わせて考えるべきことなのか、その辺りはいかがなんでしょうか。

○千葉座長 では、佐藤先生お願いします。

○佐藤専門委員 本当に難しい御質問をいただきました。

環境が変わってどうのこうのというのは1つあるかと思うんですけども、鉛の曝露を考える場合には、子どもの成長とそれに伴う行動様式みたいなものを考慮する必要があるだろうと思います。それはどういうことかということ、例えば具体的な例を見ていただければいいんですけども、先ほどのファイルのポートピーリーのところで、下に大きい数字で17と書いてあるところを見ていただけますか。傍聴の方には資料がなくて申し訳ないんですけども、できるだけ口でわかるように言います。

幾つかこういう図は出ているんですけども、17ページの右下の隅の「FIGURE 1.」を見ていただくとわかります。母親が妊娠中から子どもが7歳に至るまで、ところどころで採血しているわけです。妊婦さんの血液と臍帯血、すなわちCord Bloodでは、大体似たような濃度になっておるわけなんですけれども、その後、子どもの濃度が上がっていくわけですね。2歳ぐらいがピークで下がっていくということなんですけれども、これは先ほど池田先生が御指摘になった、例えば工場の生産量が上がったとか下がったとか、あるいは何か対策がとられたかというよりも、むしろ子どもが生まれた後に成長に伴いながら、例えばマウシングと呼ばれるような、手をなめたり、はいはいしたりして、環境中の鉛を吸ったり、なめたりする行為が増えていることを表しているのかなと理解されます。それ以降は、そういう行動がなくなったりとか、あるいは成長に伴って体が大きくなることによって、むしろ血中濃度を下がっていくということだろうと思うんです。

ですから、環境要因の変動というのものもあるかと思うんですけども、むしろ対象者の子ども側の変動要因で変わっていると私は理解しているし、ほかの論文を読んでも、恐らく

そのように理解をしているだろうと思われま

す。ポートペリーの場合には、土壌の調査をやっているわけですが、その土壌の鉛濃度が高いところは、子どもたちの鉛濃度が高い。土壌の鉛濃度が低いところは、子どもたちの鉛濃度が低いということは出ていますので、そういう意味での環境要因の変動というのはありますが、年齢による差というのは、環境要因の変動よりも、むしろ子どもの行動の変化によるのではなかろうかと思

います。

○千葉座長 池田先生、よろしいですか。

○池田専門参考人 理解としては、基本的に曝露条件は変わっていない。例えばマウシ

ングを考えるとしたら、土壌から入ってくるわけですから、土壌中の濃度は、多分そんなに速やかに変動するものではないだろうと思

います。そうすると、子どもの住んでいる生活環境が、全体としては変わって

いないで、子どもの行動要因によって曝露の程度が変動している。それに伴って、IQなり、何らかの変化が起こっているという理解でいいですか。

○佐藤専門委員 血中の鉛が上がったり下がったりして、それがIQに影響するだろうということ

です。○池田専門参考人 そういう理解ですね。○佐藤専門委員 100%すべてそうではないと思

いますけれども、そう思います。○池田専門参考人 ほとんど解析不可能なことを伺って

おりました。ありがとうございました。○千葉座長 この17ページの右下の図の血中鉛は、 $\mu\text{g/l}$ ですから、通常我々の使っている

d1 にすると10分の1ですね。ですから、この10のところは、 $1\ \mu\text{g/d1}$ ですから、決して高くはないのではないかと思

うんですけども、違いますか。この論文を読んでいなくて申し訳ないんですけどもね。

○佐藤専門委員 この論文は多分間違いですね。

○千葉座長 d1 ですか。

○佐藤専門委員 ほかのところは $\mu\text{g/d1}$ ですね。

○千葉座長 これが d1 だと、ちょっと高いなという気はします。

○佐藤専門委員 別な絵もありましたね。

○千葉座長 後でいいです。

あと、曝露量が変わらなくて、1歳から7歳になると、血液量がかなり増えますから、それで血中鉛が少し下がってくるという要因は、考えられるのでしょうか。

○山添専門委員 文章は合っています。

○佐藤専門委員 その前に、千葉先生の今の御指摘ですけれども、38 ページにも同じような絵があるんですが、これは $\mu\text{g}/\text{dl}$ です。この論文だけ間違っているんだと思います。

○千葉座長 わかりました。すっきりしました。

○佐藤専門委員 今、山添先生からも、本文は $\mu\text{g}/\text{dl}$ になっているという御指摘でした。

もう一つの血液のボリュームが増えるからというのは、その可能性は多分あるんだろうと思いますけれども、体の大きくなり方みたいなもののスピードと曝露量というか、吸入する量と吸収される量との関係で決まるんだろうなという感じがしますね。

○千葉座長 ほかにいかがでしょうか。質問なり、コメントなりございますか。

○池田専門参考人 たびたび口を出して恐縮です。

先ほど、例えばハウスダストの摂取だとかいう議論がありましたが、この場合の曝露は、大気経由でなくて、土壌なり、経口曝露が主体だと考えてよろしいですか。この後、多分曝露の経路の議論が出てくるのだと思いますが、食事由来というのは、どれぐらいのウェイトがあったのか、何か論文の中で解析がありますか。

○佐藤専門委員 ポートペリーに関しては、そういう曝露経路について議論したというものは、目にした記憶がないです。実際にはどうなのかというのは、難しいと思うんです。ただし、ここは製錬所の近くですから、経気道曝露、吸入曝露もあり得ただろうと思います。

ただ、そうなってくると、例えば年齢的な変化みたいなものを見た場合に、それがうまく説明できるのかなという感じがしますが、あつたとしても、そんなに量は多くないのではないのでしょうかね。年齢による変化を見ていくと、やはり行動様式、特に手をなめたり、マウシングとかの方が多分上がるのではないかなという気がします。

○池田専門参考人 ありがとうございます。

○千葉座長 コホートを中心にみていくという進め方に関して、コホートを見ることのメリットは何か、それを明確にしておかなくてはならないと思うんですけれども、御意見なり、コメントなり、いかがでしょうか。

井口先生、何かありませんか。

○井口専門委員 特にありません。

○千葉座長 今日は時間がたっぷりありますのでね。

○平原評価専門官 事務局から質問ですけれども、資料 2-2 です。

ここで 1~12 番まで代表的なコホートを挙げていただいておりますけれども、今後の作

業は、内容について詳細に見ていただくとと思うんですが、特にこの中で、先ほど意見があったように、日本人を見ていく上で一番いいだろうとか、そういう観点から見たときに、どういものが一番適しているのか、その根拠は何かという意見や、コホート選定における何か目星みたいなものがあれば教えていただきたいと思います。

○千葉座長 吉永先生、どうぞ。

○吉永専門参考人 やはり基本的には、血中鉛濃度のレベルが、やはり今の日本人に比較的近いものを選ぶのが、第一にあるのではないかと思います。

それともう一つは、やはり集団の特性として、勿論いろんな交絡因子の考慮は、各コホートの研究の中でされてはいるものの、集団としての特性が一般的な日本人とあまり違ってしまうと、少し見えていない交絡が怖いという感じがしますね。ただ、実はそれは非常に難しそうだと思いますが、やはりその辺かなとは思っています。

ただ、先ほど佐藤先生がおっしゃったように、黒人云々というよりは、あれはどちらかという社会的地位の問題ですね。バイオロジカルに違うとは思えないし、その辺があるので、必ずしも黒人とかではいけないというわけではないと思うんですが、社会階層的なものがあまりに日本人の一般と異ならない方が、余計な交絡のことは考えなくて済むのではないかと考えています。

それともう一点が、今の曝露の問題です。ポートペリーで見られたような2歳で上がるというのは、実はほとんどのコホートでも同じようなことが見られているんですが、私が解析した限りでは、日本人ではそういう傾向が全くないんです。ですから、もしかすると、ここに挙げられているようなコホートと日本は、そもそも本当は比べようがない部分もあるのかもしれないという感じはしてきてはいるんです。

いずれにしても、ここにあるもののほとんどがアメリカをメインになってきてしまっていますので、そういう意味では、少し背景の異なる国もなるべく取り込むようなことをした方がいいと思います。

○千葉座長 佐藤先生、どうぞ。

○佐藤専門委員 吉永先生からおっしゃっていただいたんですけども、私が先ほど人種のことを申し上げたのは、そういうバイオロジカルな意味ではなくて、むしろ文化的な背景として、あるいは社会階層として申し上げたわけです。

もうちょっと踏み込んで言えば、コホートの多くの黒人を含んだコホートの調査などの場合には、結婚している方々が半分以下という家庭のお子さんたちをコホート調査していたりするわけです。鉛の曝露の影響といっても、非常に小さいものを実は見ているんだろ

うと思うんですけれども、その場合には、先ほどの吉永先生からの御指摘のように、交絡因子というものが非常に重要になってくるわけで、その重要な交絡因子の中で、家庭環境というのは特に影響が大きいということは、既にわかっております、子どもの発達を追いかけるのに、家庭環境というのは必ず交絡因子というか、むしろ一番大きな影響として考えなければいけない部分だという認識はあるんだろうと思います。

そういう意味で、社会階層が低くて、例えばお父さんがいない家庭であるとか、あるいはシングルマザーであるということだと、やはり日本と比べると、なかなか難しいなということだろうと思うんです。

あと、鉛の曝露が総体的に低いところで見の方がいいというのは、私も同感です。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。

寺本専門委員、どうぞ。

○寺本専門委員 交絡因子を考える上で、小さい幼児の場合は、外国と日本人にどう適用するかという話を先ほどちょっとされておりましたので、外国と日本人では食事の内容とか、組成がかなり変わるのではないかと思います。いわゆる曝露量というか、そういうところもちょっと考えた方がいいのではないかなと思うんですがね。社会的な要因の1つですね。

○千葉座長 これは先ほどの資料2-1で、寄与率のお話が後で出てくると思うので、そちらの方で食品とか空気とかのレビューに含まれてくるのではないかと思います。

○寺本専門委員 はい。

○千葉座長 それで、コホートを中心にレビューをしていくということで、今日いただいた資料2-2に12のコホート名が載っているんですけれども、これらのコホートからレビューする上でどのようなコホートが望ましいかというコホートの選定根拠をもう少し明確にしたいと思います。今、ポートペリーとか、少し説明がありましたけれども、他のコホートについて、もうちょっと説明があるといいのではないかなという気がします。

○平原評価専門官 資料2-2では、現状の知見で確認できたコホート例を12挙げております。今までいろいろ御意見を伺っていると、例えばかなり長い期間調査をしているとか、臍帯血とか、いろんな時期を採血していて、その中の鉛の影響を見ているとか、コホートを選ぶメリットなど、いろいろ御意見をいただいたかなと思います。

今後、コホートを絞り込んで、具体的に見ていくことになっていくのかなと思います。

これから先につきましては、また先生方に12のコホートの例を詳細に見ていただ

いて、その中で特に日本人に適しているのがどうなのかとか、先ほどの寺本先生からのことで、西洋と日本とで食事は若干違って来るかと思えますけれども、そのときの状況も踏まえて、基本的にはここにあるコホート、現実的にはこのコホートしか今はないということになるので、これを用いて日本人を見ていくときに、どういうことに注意していけばいいのかという意見をいただきたいと思えます。今度レビューしていただいたときには、できるだけ日本人を考慮してこういう評価ができるということをまとめていければなと思っております。

○千葉座長 河村専門委員、どうぞ。

○河村専門委員 先ほど吉永先生がおっしゃった日本では鉛曝露が1歳で山になるという現象があまり見られないということがとても引っかかっています。マウシングの年齢で上がってこないということは、日本はペンキを塗った部屋ではないということが大きく関係しているのだと思えます。

日本ではその曝露がないとすると、吉永先生にお伺いしたいのですが、日本における鉛曝露は生まれたときから平行、もしくは徐々に下がるという血中濃度の推移を考えると考えてよろしいでしょうか。

○吉永専門参考人 私がアクセス可能なデータがそんなにいっぱいないので、nとして100とか200のオーダーなので何とも言えないんですけども、その範囲では、12歳ぐらいまでの間は、ほぼばらばらと一定のように見えて、山とか谷とかはないような感じに見えました。

○河村専門委員 もしそうだとすると、やはり日本の子どもが受ける曝露というのは、環境因子よりも食品の影響が大きいだろうということが示唆されると思えます。血中濃度とエフェクトの関係というのは、どこから曝露されようと口から入ってきたとすれば同じことですが、どこから汚染されたかというのを見るときには、やはり日本はほかの国とはかなり違うんだということ、恐らく食品の影響が非常に大きいということをきちんと踏まえなければいけないと思えます。

吉永先生は数百のデータとおっしゃいましたが、日本人の曝露は子どものパターンが海外とは違うということを示す何かデータを用意しておく必要があるだろうと思えます。

○千葉座長 寺本先生の御質問に対する回答でもあったと思えます。

○寺本専門委員 ありがとうございます。

○千葉座長 小泉委員、どうぞ。

○小泉委員 資料で、日本人と諸外国の曝露の血中濃度の形が随分違うというのは大きな

問題で、今後 TDI を決めるときに重要だと思うんですが、ひとつファクターは、日本以外の諸外国は土足なんですね。ですから、子どもがほとんど床でそのまま、靴で上がってきた大人のところをはいはいしたりしているのが大きな要因ではないかと思うんです。

ここに韓国がありますね。日本と韓国が似たような生活様式であれば、早くこれを入手して、血中濃度のパターンがどういうふうに変化しているのかということがわかれば、1つの目安になるかなと私は思います。土足ということや、それ以外の影響というのは、ほとんど考えなくていいのでしょうか。

○千葉座長 とてもいいコメントだと思います。やはり、土壌中の濃度が影響してきますからね。

この「未入手」というのは、手に入らないんですか。ちょっと待ってください。調査機関が 2010 年までになっているから、まだパブリッシュされていないんですか。

○平原評価専門官 現在、調査が続いている段階です。途中の段階の論文が幾つか出てきているものがあるかもしれませんが、探してみたいと思います。

○千葉座長 佐藤先生、どうぞ。

○佐藤専門委員 これは韓国の MOCHE スタディーというもので、ハ先生という方がおやりになっているんですね。去年、環境省がやっていた国際シンポジウムに来られたときに話をされたと思います。小児のコホート調査の会議がまた 12 月にあるので、そのときも確かおいでになると思うので、また話を聞いてみてもいいかなと思います。

ただ、何でもかわかりませんが、絶対レベルで鉛の濃度が高かったように思うんです。

○千葉座長 どうぞ。

○堀口専門参考人 1つ聞きたいんですけども、昔から問題になっているのは、母乳栄養か人工栄養かという割合などによってどう違うかということ調べてきたようなデータがあったらいいなと思うんですけどもね。

○千葉座長 小児の血中鉛の、母乳の子と人工乳の子での違いですね。

○堀口専門参考人 これはヒ素ミルクの場合も問題になりましたけれども、鉛のことはもっと昔に問題になったんです。現在、母乳の中にどれだけ含まれているかとか、あるいは人工栄養とか牛乳などにどれだけ含まれているかという基になるデータも集めることは必要だと思いますね。

○千葉座長 ありがとうございます。あってもいいデータなんですけれども、あまりお目にかからなかったなという気がしますね。

○河村専門委員 あるかどうかははっきり言えないんですけども、大阪府は PCB とか農薬とかいろんなものについての母乳の調査をかなりやっていたので、鉛も測っていたのではないかなという気がします。粉ミルクも多分厚労省の食品汚染物モニタリングの調査の中で、データがあるのではないかと思います。

○千葉座長 では、お願いします。これは民間企業ですけども、ミルクバンクというのがあるんですね。そこで分析した結果の中に鉛があるのではないかと思うので、それはそれで調べてみます。

ただ、母乳の中のと、粉ミルクの中の鉛量であって、それを飲んでいた子の血中鉛量というのは見つかるかどうか、ちょっと難しいのではないかと思いますね。

ヒ素ミルク事件というのは、たしか昭和 35 年でしたか。そのころにやはり母乳や粉ミルクの中の鉛というのも注目されていたということでしょうか。

○堀口専門参考人 ヒ素については、母乳と粉ミルクを私どもの教室で調査したことがあります。そのとき 1 日当りのヒ素摂取量を比べますと母乳栄養児が最も多く、牛乳栄養児はほぼこれに近く、粉乳栄養児は最も少なかったという結果でした。しかし鉛についてはやっていません。

○千葉座長 そのころですと、微量の鉛をはかるのは非常に難しかったと思うので、データはあるのかなという感じはします。

それでは、少し先に進めまして、佐藤先生、吉永先生から、コホート研究をレビューしていくこと、コホート研究を中心に見ていくという考え方のメリットについてお話ししていただきましたけれども、おわかりいただけだと思います。

そうすると、コホート以外で漏れてしまうものも出てくると思うんですけども、それはどのようにしたらいいか、何かお考えがあったらお願いします。

コホートでフォローできない知見というのがあると思うんですね。それを無視してしまってもいいのか。どうでしょうか。

○吉永専門参考人 恐らくクロスセクショナルなものは、コホートに比べていい点があるとしたら、比較的いろんな文化背景での調査が行われている可能性があるのですが、そういう意味では、そこがまたひとついい点かもしれないと思っています。

それと、比較的血中鉛濃度が低いところでの調査もあるようなので、このコホート調査も大体見ていただけると、血中鉛濃度は、現状の日本に比べると低くはないですので、例えば 1 とか 2 とか 3 とかというところで行われているクロスセクショナルなものが幾つかあったように記憶していますので、そうしたところを拾えるのではないかと思います。

○千葉座長 では、コホート以外のものでも、価値のあるものは入れていきたいということと進めていきたいと思います。

佐藤先生は、コホート以外での論文に関してはどうでしょう。

○佐藤専門委員 今、吉永先生がおっしゃったとおりだと思います。コホートでなくて、クロスセクショナルだと、いろんな聞き取りなどの思い違いとか間違いとかも少なくなりますので、交絡因子の方について、よりしっかりした性格というか、よりミスクラシフィケーションのないデータが得られるというメリットもあるんだろうと思います。

○千葉座長 小泉委員、どうぞ。

○小泉委員 コホート以外でちょっと注意しておかなければいけない点として、影響指標を一応子どもの場合はIQということにしましたが、そのIQを選んだ理由というのをしっかり評価書に書く必要があるのではないかと思います。例えば、ほかに神経的ないろんなエンドポイントを考えているコホートもあると思うので、この場合、うちの食品安全委員会では、IQにしたという理由をはっきりと証明できるような文献考察も要るかなと思います。

○千葉座長 前回、加治先生から、やはり親のIQとの関係もあるという御意見がありました。

それから、資料2-2の10番の韓国のコホートは、大腿骨の長さを影響指標にしているんですね。ですから、IQだけでなく、こういうものも参考になるのかなと思います。例は少ないかもしれませんが、3番のクリーブランドですと、言語発達などというのも影響指標として見えていますので、食品安全委員会として、IQを指標にしたということの根拠の明確化と、ほかにもこういう影響指標があるということも併せて考えていきたいと思います。

どうぞ。

○河村専門委員 10番の韓国のものが大腿骨を指標にしていると書かれていますが、これだけではなくてほかのものも調査していらっしゃるんだろうと思うのですが、佐藤先生が昨年お話しになられたときなぜこれを選ばれたのかという理由などはお聞きになりましたか。

○佐藤専門委員 私が聞いた話では、出生児体重だったように思います。大腿骨ではなかったと思います。

ですから、多分そういうフィジカルな面で見えていたんだろうと思うんです。ごらんになってわかるように、生まれたばかりのコホートですから、生まればかりの子のIQははかれ

ませんので、そういうフィジカルな面を見たんだろうと思います。

○千葉座長 堀口専門参考人、どうぞ。

○堀口専門参考人 それから、ここには動物実験が全く出てきておりませんが、日本でもずっと昔、成長期というか、ウサギなどの実験で、子どものウサギにずっと鉛を与えた場合とか、あるいは大人に与えた場合とか、成長に及ぼす鉛の影響というのは、データはかなり研究されております。例えば、鉛を投与された幼若ウサギでは成熟ウサギに比べて脳、脊髄の発育遅滞が大きかったという報告が昭和の初めになされています。日本もそれらのデータはないのでしょうか。あるいはこういう文献に動物実験では引っかかってこなかったんですか。

○千葉座長 成長を観察しているというのは、フィジカルな成長ですか。

○堀口専門参考人 その年齢をずっと追って、そして鉛がどういう臓器にどういうところへ多く行くかということをやっと 100 年ぐらい前にやられています。

○千葉座長 恐らくこの文献を集めたのは、やはり食品安全委員会ということで、人に絞ったんだと思います。

○堀口専門参考人 しかし、裏付けとなるというか、データとしてやはりあった方がいいのではないかと思いますね。

○平原評価専門官 動物の実験データについては参考資料 2 です。今日「汚染物質評価書（案）」として付けております。37 ページの「VIII. 実験動物等における有害影響」ということで、代表的で特徴的な知見について、46 ページまでまとめております。

確かこれは、最初の評価のやり方というところで、基本的にはヒトの疫学調査を中心に、今、堀口先生がおっしゃられたように、補完する意味合いで動物実験についても扱っていきましょうということでした。これを御確認いただいて、もし追加する文献等がございましたら、後ほど紹介いただけたらと思います。

○千葉座長 よろしいでしょうか。動物実験でも入れた方がいいとか、あるいはコホートでフォローできないような文献とか、こういうのがありますよといういい論文がありましたら、是非事務局へお知らせいただきたいと思います。

小児のコホートの論文の精査については、これからも続けていく必要がありますし、続けていく方向だと思います。

それでは、大人の方に移ってもよろしいですか。

○平原評価専門官 先ほど小泉先生がおっしゃられた、今後、食品健康影響評価をまとめていく上で、小児の場合 IQ を選んだという根拠について、先生方から、こういう意味で I

Q がいいんだという御意見をいただければと思います。

○千葉座長 いかがでしょうか。

○平原評価専門官 逆に IQ 以外だったら、こういう支障があるのでとかのようなコメントをいただければと思います。

○千葉座長 どうぞ。

○堀口専門参考人 これは最初の会合のときに申し上げたんですけれども、マイクも入っていなかったから記録には載っていないと思います。末梢神経には神経伝導速度が出ているんですが、中枢神経系でも、脳波その他の実験が大人の場合にはかなりたくさんあるんです。私どもも鉛精錬作業で脳波所見、体性感覚誘発電位（SEP）などを調べています。子どもの場合にそういうものがあるのかどうか、私は知らないんですが、中枢そのものの神経の方にどういう影響があるかということもデータがあったらいいなと思います。

○千葉座長 いかがでしょうか。子どもの中枢神経系への影響を記述した論文というのは、ありますか。

○村田専門参考人 私の知る限りでは、たしか聴性脳幹誘発電位の潜時と小児の血中鉛を、EPA のオットーさんとかのグループがかつてやっていて報告されていて、ただしコントロールとかは一切なくて、血中鉛と聴性脳幹誘発電位潜時の関連性で、ただし、その中に幾つかのコンファウンダーとして、重回帰分析の中に入れて、延長するというのを確か見たような気がいたします。ただし、1980 年後半か、90 年の間の論文だったと思います。

○千葉座長 これはやはり IQ の調査に比べると、神経系への作用を検査する方法が、特に子どもでは難しいのではないのでしょうか。だから論文がない。

○村田専門参考人 難しいことはないと思います。というのは、先ほど言った、たしかオットーさんのというのは、2～10 歳ぐらいまでの子にただヘッドフォンを当てて、音刺激をしてとるということですから、さほど難しいとは思えません。というか、IQ などの方が、神経の中の生物学的な変化を追うというニュアンスもあろうかと思しますので、もっともっと難しいと思っています。

ただ、聴性脳幹誘発電位以外のものは、私はあまり記憶がありません。

○千葉座長 ありがとうございます。では、もし文献が見つかりましたら、是非御紹介ください。

井口先生、どうぞ。

○井口専門委員 今、確かにおっしゃられたのも、いわゆる神経系の発達とか発育とか、そういったことにも大きく関与している可能性のあることで、それが現実にもどういう問題

に、例えば今、この議論の中で IQ とか知能発達とか、言語の発達の問題とか、理解力の問題とか、IQ というのはいろんなファクターが関係しますけれども、そういう形で具体的にどういうところに大きな影響を及ぼす結果になるのかということもわかれば、非常にいい研究データだろうと思います。

以前、少し申しましたけれども、鉛が人間の中枢神経系の発達過程において、ごく最近の論文だったと思いますが、論文名は今、申し上げられないんですが、要するにグルタミン酸レセプターの遺伝子発現を抑制するとか、もしくはレセプタータンパク自体の生成が低下するというレベルの研究がヒトでやられていると思います。それがいわゆる精神発達とかいろんなことに関与しているというまとめ方になっていたと思います。

そういった意味合いでは、IQ とか言語発達とか、あるいは知能発達そのものに大きく影響するファクターになっているのではないかという気がいたします。できましたら、そういう今日的な分子生物学的な研究も踏まえて、IQ の問題とかを理解する。IQ というのは、とにかくいろんなことの総合影響ですから、原因を特定しにくい。ですから、当初の池田先生、佐藤先生らの議論にありましたように、環境の鉛ですとか、吸入性の鉛ですとか、そういったことでいろんな議論が起こり得てくるので、生活環境の問題を含めまして、土足の問題とかね。

とにかくどちらにしても、今日的にわかっている範囲で原因とそのメカニズムを理解する上で、参考になるこのような文献も評価書を作成するというプロセスに取り入れてもいいのではないかと思います。

○堀口専門参考人 日本でも鉛毒性脳症という、いわゆる脳膜炎のときに、やはり子どもの知能の発達に影響を与えるということは、いろんな人が言っていて、極端な場合は白痴が出たという症例も報告されています。

ですから、神経系の子どもに対する影響というのも、小児科の領域で昔はものすごく研究されておったんですけども、このごろはそういう新しい研究は知らないものですから、参考までに申し上げました。

○千葉座長 最近は分子生物学的な研究が多くなりましたので、探せば、今、井口先生がおっしゃったような論文も幾つか出てくるかと思います。これはやはりアップデートな鉛の健康影響ということで、見過ごせない問題であると思いますので、文献がありましたら、是非お気づきの方は御紹介ください。

小児の方のレビューはコホートを中心にして進めていくということで、よろしいでしょうか。

○池田専門参考人 先ほど曝露経路の話の中で、我々が考えようとしているこの社会の中での状況と、コホートで挙げられているものの中で、コホートの対象になっている人たちの生活環境の中で明らかに違うのは、多分ピカイティングだと思います。もう一つは、自動車の中の有鉛ガソリンをいつやめたか。これが大きな要因だと思います。

我々の社会の特性としてはこの2つの情報を、大きく考えることなのだろうと思います。

その角度からこれを洗ってみると、例えばピカの話が対象にならないのかどうか。ヨーロッパの人たちは、かなり早く亜鉛に切り替えて、ピカイティングを随分削除した。こちらの角度から切ると、これはいけそうというのがあるのでしょうか。

○千葉座長 でも、ピカの問題は、前に少し議論されたんですけども、そのときは、日本の場合は無視できるのではないかということでした。

○池田専門参考人 すべてのコホートは実はピカがかぶっているんだということだと、先ほど年齢に対する血中変化の問題のときに考えないといけないですね。もしピカの問題が出てこないような社会がもしあるのだったら、そのコホートは評価の対象として注目されるべきですね。例えばメキシコ的生活習慣はどうかわかりませんが、メキシコシティだとか、あるいはクライストチャーチだとか、先ほどのポートペリーだとか、シドニーだとか、アメリカ以外の社会で早く壁に鉛含有塗料を塗る作業をやめたという地域でのコホートはどれなのか。これはどのコホートに強く注目すべきだという角度からの選択で有用な情報だと思ったので、お伺いしました。

○千葉座長 ピカというと、ペンキとか土というものに今まで注目していたんですけども、やはりマウシングもピカのうちに含めて考えるのでしょうか。

○池田専門参考人 池田がピカと呼んでいるのは、壁から落ちてきて、部屋の隅にたまっているものを子どもが食べるという行動を考えています。ですから、前提としては、壁に鉛含有塗料を使ったということを考えています。そうすると、そういう生活環境でないコホートはどれなのか。

○千葉座長 外国の例はわかりませんが、日本の場合には、ほとんどないと考えてはいけなんでしょうか。

○池田専門参考人 そうすると例えばアメリカの大部分のコホートの場合には、その影響をかぶった対象についての調査ですね。そうすると、先ほど御指摘がありましたように、血中濃度の変化はそのために修飾されている可能性がありますね。当然のことに、生体影響の側もそれで修飾されている可能性があります。

このコホートの中で、幸い壁に鉛含有塗料を塗る習慣を持たない社会のコホートがあれ

ば、これは我々の社会とその意味では近いので、注目に値すると思います。どうかそのようなものがありますかというのが質問の出発点です。

○千葉座長 ピカを題材にした論文はよく書いてあるんですけども、そうではないものというのは余り書いていないことが多いですね。ですから、今後精査していく過程で、その辺がどうなっているかというのを見ながら進めていくということですけども、必ずしも正確にこの論文はピカをかぶっている、かぶっていないはわかってこないのではないかなという気がします。

もう一つ、有鉛ガソリンの影響ですけども、これは非常に大きいです。アメリカと日本はものすごく早く無鉛ガソリンに切り替わった国です。今、学生に有鉛ガソリンと言っても全く通じないんですよ。そのぐらい日本は、大分前から無鉛ガソリンになってきた社会ということですけども、やはり論文を読む上では、いつごろから無鉛ガソリンに切り替わってきたか。ぴたっと切り替わるのではなくて、徐々に徐々に切り替わりますから、その影響というのは、やはり論文を見るときに、それがかぶっていることは考えていかななくては行けないかなとは思っています。

そういうことに関して、御意見ありますでしょうか。

○堀口専門参考人 こういうコホートなどをする場合に、集団特性といいますか、その中に特別鉛中毒のようなものは除外されて、大体ほぼノーマルな子どもを集めているのではないのでしょうか。

○村田専門参考人 それは赤ん坊だからわからないのではないのでしょうか。

○堀口専門参考人 わかりませんかね。それでも症状が非常に出たりするようなものは省いて、あるいは著しくほかの病気があるような人を除いたものを集団としているのではないかと思うんですけどもね。

○千葉座長 その研究目的によるんだと思うんですけども、村田先生、いかがでしょうか。

○村田専門参考人 論文を細かくは見ておりませんが、もしこれらが出生コホートであるとするならば、出生のときに精神遅滞を持った子だとかというのは、一切わからないのではないかなと思うんですが、いかがですか。

○千葉座長 いかがでしょうか。

○堀口専門参考人 少なくとも日本の場合には、明治から昭和初期にかけて、鉛を含んだ白粉のほかに膏薬でかなり症例が出ています。また、一例ですが印刷業の家庭で活字を玩具にして口に入れる習慣のある乳児が痴呆を伴う鉛中毒になった症例が昭和の初めに報告

されています。これもピカの種類と考えられます。最近は日本の場合には、特別鉛をなめたという報告がありますが、それによって起こった症例は、私は知らないです。

○千葉座長 よろしいでしょうか。

○平原評価専門官 こちらの cohorts の資料 2-2 に戻りまして、今後、具体的に作業を進めていただくときに、例えばここであげている 12 例の中で、これを中心に見ていくとかというのがもしございましたら、言っていただいて、一応全部見ないとわからないというのであれば、また後ほどで結構ですけれども、コメントをお願いします。

○千葉座長 いかがでしょうか。今、事務局からありましたように、資料 2-2 の 12 の cohorts 例について、特にこの cohort を見ていくという御意見がありましたら、お願いします。

○佐藤専門委員 先ほど来議論になっているように、鉛のレベルはできるだけ低い方がいいだろうということと、日本の社会に似ているような、あるいは日本の集団に似ているようなものがあるだろうということが、多分選ぶ際の大事な要因になるだろうと思われま

す。そういう意味で、私の目から見れば、1 番目のボストンというのは 1 つの候補でしょうし、4 番目のメキシコシティというのも多分候補になるでしょう。西洋とメキシコとは若干違うんだらうと思うんですけども、そういう点から見てもいいんだらうと思います。

それから、やはりロチェスターというのは、少し社会的には違って来るかもしれませんが、鉛濃度が低いという意味では、キャンディデートになり得るものだろうと思います。

ユーゴスラビアというのも、ちょっと違った社会としていいのかもしれませんが、これを見ると IQ が平均で 74 というのは随分低いなど、どういう集団なのかと思います。それと血中濃度も 10 を超えるような 15.8 という高い濃度なので、どうかなと思います。

クライストチャーチというのは、歯の鉛なので、ちょっとやりにくいだろうなという気はしますね。

ざっと見てもし考えるとすれば、今、挙げた 3 つぐらいが、とりあえず挙げられるのではないかなと考えます。

○千葉座長 この 8 番のユーゴスラビアの論文は、やはり製錬所のあるところですので、そういうところを対象にしたので、血中鉛が高いのではないのでしょうか。

○佐藤専門委員 そうです。

○千葉座長 この 12 の中で靴を玄関で脱ぐ習慣のあるのは、どれでしょうか。韓国は靴を脱ぐんですか。

○佐藤専門委員 脱ぎます。

○千葉座長　そういうものがあると、大変助かると思います。

○河村専門委員　ロチェスターのような新しいものは、先ほどお話があったように、有鉛ガソリンをやめた後で調査したものであれば、たとえ靴を履いていても、土壌汚染が若干下がった時期になり、非常に意味があるのではないかという気がします。恐らくペンキももう使っていないでしょうし。

○千葉座長　無鉛ガソリンに切り替えるというのは、国によっても地域によって違うと思うんです。それをこの調査地域でどうかというところまで検索可能かどうかということも気になるところなんです。これはどこかで調べられるんですね。国ごとであれば調べられますね。

○村田専門参考人　たしかアメリカは無鉛ガソリンにしたのが95年だったように思います。

○千葉座長　完全に無鉛ガソリンになったのがですか。

○村田専門参考人　禁じたのが95年だったような気がします。

○千葉座長　80年ぐらいから無鉛と有鉛と両方あったんです。

○村田専門参考人　ガソリンスタンドには両方あったんですけども、一応公式に国として禁止したのはたしか95年と読んだような気がいたします。そういう意味では、ここにあるいずれも、1995年までのコホートは有鉛ガソリンの影響をかぶっているのではないかという気がいたします。

あと、ボストンとかいろいろあるんですけども、ペンキ鉛の使用禁止は、たしかアメリカにおいては1950年代にそれを行ったとあります。皆さんが今、はやりのマンションなどにお住まいであれば、ほとんどそれはないと思うんですけども、昔ながらの家はずっと住んでいらっしゃるということであれば、ボストン等でも、もし古い家があるということであれば、やはり壁から出てくる鉛というのは影響があったのではないかと想像いたします。

○千葉座長　今でも家屋にペンキは塗っていますけれども、あれはもう鉛は入っていないペンキですか。

○堀口専門参考人　それから、私のいましたボルチモアでは、1960年ごろに既にスラム・クリアランスといって、そういうところをなくしておりました。

○千葉座長　いろいろ地域によっても、国によっても状況は違うと思いますが、論文を読むときにその点に注意するのと、できれば正式なデータの入手が可能かどうか。それはどういうところでわかるんでしょうか。各国の環境省か何かでしょうか。それは後で

検討したいと思います。

それでは、大人の方へ移ってもよろしいですか。そうすると大人の論文のレビューは、村田先生がやっってくださいまして、今日は資料が出ておりますので、村田先生、説明をお願いいたします。

○村田専門参考人 資料 2 - 3 に書いております。私の方は、成人ということでございます。

一般成人を対象にしたものとしては、私の知っている上では、1985 年ごろに温泉水の飲用者と非飲用者で有意差があるとする論文があるんですけども、成人の多くは、やはり鉛曝露作業者のデータであります。

そして、2000 年よりも前の研究というのは、ほとんどそこに記してある数値は最小毒性値 LOAEL を用いた研究であります。そして、私自身は細かくそれらをレビューしたことはありませんが、この資料に記しましたように、Araki らあるいは ATSDR あるいは IPCS 等々の論文がありまして、それらでは LOAEL を基に、多くの場合は神経影響で 30~40 ぐらいの数値が出ておりました。唯一それらの出てきたデータをメタアナライシスして、しかも知能に近い神経行動障害が現れ始める濃度ということに記しているのは、ドイツの Seeber さんたちがメタアナライシスをやった論文がございます。それは血中鉛濃度が 37~52 $\mu\text{g}/\text{dl}$ という値が示されております。

ただ、これらいずれも LOAEL というのは、1 ページ目の最後に記してありますけれども、鉛作業者と対照群の間で有意差が認められた論文の鉛作業者集団の集団平均値が幾つかの論文でありまして、その中の最も小さい値という理屈で算出されたものであります。

2000 年以降になりまして、いろいろそういう臨界濃度を算出する方法が幾つか出てまいりまして、その中のベンチマークドース法というものを記した論文についてのみ、一応やってみようということにやっったのが、2) であります。このベンチマークドース法というのがどういうのかということについては、2 ページの下に書いておるようなものであります。ただ、これが万能とは必ずしも私どもは思っておりませんで、これはどちらかというと、スレッショールドが決まらないものというか、ゼロまで一見変化が及ぶものについては、ベンチマークドース法。

あるところまでは全く影響がなくて、あるレベル以降、この傾きが上になったり、下になったりするという場合には、場合によっては、ホッケースティック関数とか、その他の方法があろうかと思えます。

いずれにしても、LOAEL を用いたものでない論文ということで、一応検索してみたもの

が、2ページの2)以下の①、②、③、④でございます。そのうち①は造血系への影響ということで、デルタアミノレブリン酸脱水酵素の抑制がどのぐらいから起こるのかということベンチマークドース法でやった論文がございまして、これによりますと、ALAD活性においては2.3。失礼しました。この場合、ベンチマークドースレベルというのと、ベンチマークドースというのと2つございしますが、一応千何人かの集団でやられた研究によりますと、ベンチマークドースレベル、BMDLはほぼNOAELに近い。そして、ベンチマークドースBMDはLOAELに近い値であると言われておるわけですが、ここはいつも最初にBMDLそして括弧内にBMDを記しております。そして、先ほど言いましたALAD活性の場合は2.3、血漿中あるいは血液中のALAが増加し始める血中鉛のBMDLは2.9ないし3.5と算出されております。

次にヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球の低下として定義される貧血でございます。

これをベンチマークドース法で解析した論文によりますと、ヘモグロビンで19.5、ヘマトクリットで29.6、赤血球で19.4であったと記されております。

次に神経系でございますけれども、末梢神経系の研究そのものは、かなり古くからやられております。やられてはおるんですけれども、その場合、多くはみな量影響関係までは幾つかは図示されておりましたが、そのほかはそういう量影響関係の図を報告しているものはありませんで、私の気がついた範囲では、1976年のArakiとHonmaらのもの、1976年のSeppalainenらの論文にそのような量影響環境が載っております。

ちなみに、2ページのベンチマークドース法の図そのものは、Seppalainenらの論文をスキャナーで取り込んで再現させて、そしてその中で再びベンチマークドース法を当てはめたら幾つになるのかということ算出した結果であります。

このようにやりますと、末梢神経で大人の鉛作業者のそういう影響が出始める濃度というのは、7.5~8.4までぐらいの間であったという結果でございます。

認知・注意機能を反映すると考えられております事象関連電位P300でございますが、これを用いて、やはりベンチマークドース法で算出いたしますと、6.1という結果でございます。

自立神経への影響に関しましては、曝露者と非曝露者と比較した3研究では、有意差が認められているんですが、1つドイツの人だったと思うんですが、有意差が認められなかったとする研究もあります。そのうち、データが図示されていてという論文を見ますと、それでベンチマークドース法を行っていると、次の4ページでございますけれども、10.3~15.4ぐらいの値、これは交感神経機能、副交感神経機能、トータルの自律神経そのも

のという3つのレンジでございますが、10.3と算出されたわけです。

鉛の平衡機能につきましても、幾つか鉛作業者をを使った研究でそれらが報告されております。それらのうち、血中鉛が6～89の鉛作業者121名におけるの身体重心動揺の検査で出したベンチマークドースレベルは12.1～16.9。エンドポイントの指標が平衡機能ではありませんけれども、幾つかありまして、レンジがそういうことで平均値が14.3と算出されました。

プロラクチン、神経内分泌機能の影響として、プロラクチン濃度を使って算出した論文がございます、それによると、血中鉛濃度が $11.2\mu\text{g/dl}$ から影響が現れ始めると算出されておりました。

そのほかのベンチマークドース法ではない、先ほど述べました Hockey stick 回帰モデルを用いた報告では、振動間隔閾値を用いた知覚神経障害の評価を行った Chuang という人の論文によりますと、 $31\mu\text{g/dl}$ と出ておりますが、これは BMD 相当でありまして、BMDL に相当する値は、その論文内には示されておりました。

腎機能のベンチマークドースレベルを算出した Lin さんたちの論文によりますと、尿中総タンパクの影響が出始める濃度は40.2。それに対してもっと鋭敏だと言われておりますベータ-2-ミクログロブリン及びN-アセチルグルコサミニダーゼは26.7及び25.3という数値が示されております。

Bonde さんらが生殖毒性として、これはベンチマークドース法ではなくて、最小二乗回帰法というのをを用いて出した値でございますけれども、それによりますと $44\mu\text{g/dl}$ 。これはベンチマークドース相当でありまして、やはりこれもベンチマークドースレベルの値に相当するものは記してありませんでした。

というのが主な臓器、ベンチマークドースレベルないしはホッケースティック回帰モデルが使われている論文を調べた範囲でございます。これらのうち、最も低いのはM代謝系であるわけですが、明確な根拠は必ずしもあるわけではございませんが、低濃度鉛によるALAD関連の変化というのは、職業性鉛曝露のない人々でも見られておりますし、しかも、鉛によるALAD活性の抑制というのはラットでも可逆的でもある。それから、それ自体が必ずしも有害影響とみなせないかもしれないということを考えますと、その次に高い臓器ということになりますと、神経系であると考えられました。

そして、先ほど神経についても中枢、末梢、小脳系の平衡機能あるいは神経内分泌、自律神経などをみんなまとめて神経系に含めて、サンプル数加重平均値というものを算出いたしますと、BMDLが10.7、ベンチマークドースのBMDが17.5ということでございました。

幾つかの成人の鉛作業者の論文を見ておきますと、末梢神経連動速度や視覚誘発電位の潜時は可逆的であることが示されておりますけれども、一方で、認知機能は過去の職業性曝露により進行性に低下すると述べられております。

ということ踏まえまして、今まで述べたのは、ほとんどすべて鉛作業者であるわけですが、一般成人における鉛の健康影響に対する臨界濃度ないしはBMDLは、これらから見ると10.7 μ g/dlとするのがよろしいのではないかなという結論でありました。

以上です。

○千葉座長 どうもありがとうございました。確かに今まで言われていますように、造血系への機能が、鉛の影響が一番鋭敏ということ。それから、腎臓中に取り込まれるんですが、インクルージョンボディができてしまうので、鉛の影響というのが、ほかのカドミなどの金属に比べると、かなり高濃度でないと腎機能への影響が出てこないというのが、これではっきり認識できると思います。

ただいまの村田先生の御報告に対して、御質問あるいはコメントはございますでしょうか。いかがでしょうか。

そうすると、今後は、やはりベンチマークドースかベンチマークドースレベルで見えていた方がよろしいでしょうかということですね。

○村田専門参考人 はい。

○千葉座長 その辺も含めて、いかがでしょうか。

それから、今の資料の中に、文献で2009というのがあるんですけども、これはアクセプトされていて、2009年にパブリッシュされるということですか。

○村田専門参考人 一応アドバンスパブリケーションという格好で、インターネット上で得られるものになっております。

○千葉座長 御意見ございませんでしょうか。

小児の方は、これからまたコホートでレビューを続けていくということなんですけれども、成人の方は、今後の進め方はどうなんでしょう。事務局はどのようにお考えになってますか。

○平原評価専門官 成人の方につきまして、この内容につきまして、最初の辺りで鉛の知見と先ほどのものと若干かぶっているものがございますので、基本的には評価書を作成していく上で、これをまとめていって、評価書のたたき台の基にしていきたいと思っておりますので、今後、これを参考に、評価書づくりにとりかかっていたいと思っております。

○千葉座長 それでよろしいでしょうか。御意見ありませんか。

○佐藤専門委員 1つ村田先生に質問なんですけれども、神経系への影響の数を加重平均か何かで出しますね。それぞれ若干神経系とは言いながら、若干違う部分もあるわけではないですか。それを加重平均でいくというのは、理論的な背景みたいなものは何かあるんですか。

○村田専門参考人 特に理論的というものではありません。

それから、本当は末梢は末梢、中枢は中枢、あるいは自律神経は自律神経と、神経系の中のまた更に細かい分類別にきちっとやるべきかなとも思ったんですけれども、今まで出ている論文とか、算出できるデータ、論文があまりにも少ないということで、神経系という中に丸めてしまった嫌いはあります。

統計的には、ただ、本当は本来、このサンプル数加重平均値というのにつきましては、分散が大きいとか、いろいろな条件があるので、そこには多少不確実性というのがあるかと思えますけれども、それぞれに例えば Araki だとか、Seppalainen らの論文におきましては、コンファウンダーが全然考慮されていないとかという欠点も多々あるものですから、それらを補う意味で、こういうふうに丸めたというか、神経系全体での加重平均値という格好で出した方が、かえって無難ではないかなという気がした嫌いです。

○千葉座長 よろしいですか。

○佐藤専門委員 一番小さい値というか、ミニマムな値を使うという手もあるのではないかという気はするんですけれどもね。

○千葉座長 ミニマムの値を使うということとも関係するかもしれませんが、確かに造血系への影響は、鋭敏で可逆的と書いてあるんですが、完全に可逆的とは言えないのではないかと思います。血中鉛がある一定レベルまで落ちてくるまでは可逆的ですが、一定レベルに落ちてくるのに限度があって、やはり完全に可逆的とは言えないと感じます。

○村田専門参考人 かなり 20 以下でもですか。

○千葉座長 非常に高濃度の血中鉛だった人に、EDTA で落していきますね。30 μ g/dl までは比較的容易に下がるんですが、そこから先はなかなか下がりません。

○村田専門参考人 ここで算出したときには、40 未満の鉛作業員だけで算出した値を使っております。というのは、40 を超えますと、どうもいろいろ論文とかを見たりしておりますと、ALA シンターゼがぐわっと働き始めて、どうしてもモデルにフィットしなくなるんですね。ということもありまして、40 以上の作業員は全部除いて、40 までの鉛作業員の中でベンチマークドースで算出したということもありまして、恐らく 40 未満の人であれば、

逆に可逆的でないかなという印象を持ったんですけれども、その辺は専門家ではないのでね。

○千葉座長 それも有害影響とみなすことはできないと言えるのかなと、ちょっと疑問に思いました。済みません。

○佐藤専門委員 私が言ったミニマムなどというのは、ALAD に対する影響をとったらいいという意味ではなくて、神経系の中でのミニマムだという意味だったんです。

○千葉座長 わかりました。

池田専門参考人、どうぞ。

○池田専門参考人 子どもの場合にどこに集約されていくかは、まだ結論は出ていないわけですが、データから考えると、IQ に代表されるような中枢神経系の異常が出てくる。そうすると、先ほど佐藤先生が指摘されたように、もし可能な限りですが、中枢神経系と末梢とを分けて評価した方がいいのではないかと。

私の記憶が定かではないんですけれども、たしかランドリガンだったと思いますが、血中鉛 30 以下になると末梢神経伝導速度に明らかな変化を認めることが困難で血中鉛の生体影響の指標としては、必ずしもお勧めの指標ではないという結論を出して、もし我々が今、子どもの場合に中枢神経系に注目しようとするのであれば、大人の場合にも中枢神経系で同じような解析をしたデータは、子どもに比べてはるかに少ないと思います。論理として、パラに出していくことが困難で、例えばですが、かなり行き過ぎた発言かもしれませんが、大人の場合には、子どもよりも、よりセンシティブであるという所見は、多分出てこないと思うんです。だとしたら、子どもを守るのに十分な条件は、多分大人を守る条件でもあるだろうという論理を使うしかしようがないのではないかなと思いました。

その意味では、両方とも中枢で比較してみて、ほぼ同じ程度なのか、あるいはひょっとしたら、大人の方が耐性が強いかもしれません。その辺りを比較が可能なように、でも末梢神経と中枢神経は分けた方がいいと思いました。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。

井口専門委員、どうぞ。

○井口専門委員 村田先生の BMD とか BMDL を成人の場合に使う分析をしたデータでお話があったので、それは非常に意義深い内容のものと理解はしています。成人以外で例えば今まで子どもの場合、新生児とかは別にいたしましても、NOAEL とか LOAEL を用いて TDI を算出した例が、今までいろんな物質であったと思います。ベンチマークドースを使えるの

なら、それに大人も子どもも統一したやり方の方がいいのではないかと思います、その辺はいかがですかね。教えていただければと思います。

○村田専門参考人 もし自分でやろうとしますと、先ほどから言っておりますように、この例のような図がきっちりと小児において出ておれば、それは算出することは可能なんですけれども、なかなかこういう図が載っていないくて、あるいは載っていても、あまりにも二百何個がわっと入っていて、識別できなくて、スコア化できないというのが唯一欠点といえば欠点です。

それと、池田先生がおっしゃられていた小児でというのでは、確かに先ほどおっしゃられましたように、ランドリガンのグループがヘマトクリットでは、大体 BMD 相当の値が 25 であるということは、ベンチマークドースレベルにすると 20 前後ではないかなと思われま

す。それから、もう一つ。末梢神経につきましても、同じように 20~30 の間。それは使ったモデルによって異なっておりますけれども、それもやはり BMD であって、BMDL ではございませんでした。ですから、この場合の対象者が何人だったかによりけりなんですけれども、何となくこれらから見ると、小児の場合ですと 15 前後ぐらいではないかという意味で、小児であっても末梢と中枢ではかなり違ってくるかもしれないなという印象は持っております。

○千葉座長 よろしいですか。

○井口専門参考人 はい。

○千葉座長 この鉛に関してレビューを進めていくというのは、まだこれからも続くわけですけれども、今日のディスカッションを踏まえて、また小グループの先生方には大変御苦労をおかけしますけれども、進めていっていただきたいと思います。

鉛の TDI の考え方について、前回も最終結果をどのように考えるかについて議論がありましたけれども、そのことについて、事務局から説明をお願いいたします。

○平原評価専門官 資料 3 を御覧ください。「鉛の TDI」の考え方ということで、現時点で考えられることをイメージとしてこちらに示しております。

左側ですが「鉛の曝露源」というのは、先ほどから御意見がございましたように、ヒトの場合、環境中とか食品中などのいろんなところから曝露を受けておまして、最終的には経口、吸入から、血中に入り、そこの濃度について出てくる。その血中濃度がどのレベルであれば、ヒトに対して有害な影響を及ぼさないレベルであるかというところが出てくるかと思えます。

その後、経口摂取による TDI ということで、基本的には血中鉛濃度から経口摂取したときにおける TDI を考えていく。ただ、それ考える場合には、ここに「換算」と書いておりますが、血中鉛から摂取量に換算するためのモデルが必要になってくると思います。

経口摂取による TDI の中ですけれども、食品とその他がございまして、今まで食品安全委員会で評価しているもののほとんどは、経口摂取イコール食品で、その他のものは無視できるという考え方でしたが、今回の鉛の場合は、小児では特に土壌とか室内塵というもののからの経路も考えないといけないというのが前回からの議論でございまして、こういう全体を含んだ上での TDI という考え方になっていくかと思えます。

もし TDI を設定できたとしたら、リスク管理機関の方で、これをもって、個々の食品、飲料水、水道水、器具・容器等で基準をつくっていくという流れになるかと思えます。

吸入曝露による TDI というのもございますけれども、鉛の場合については、基本的には吸入曝露については無視できるのではないかというのが前回からのことで、経口摂取による TDI を出していくということです。

ただ、先ほどからお話ししていますように、換算というところに問題がありまして、その下に 2 つモデルを並べています。例えば左の方ですが、食品からの摂取量と血中鉛濃度との相関式ということで、この換算式が例えば食品だけに換算できるモデルがもしあれば、ここに書いていますように、食品摂取による TDI というのも可能かと思えます。

右の方ですが、そうではなくて、やはり食品と土壌、室内粉塵も含めたものでないモデルとしては難しいというのであれば、右のようなモデルを使う場合には、経口摂取全体としての TDI という考え方になるかと思えます。

いずれにしても、TDI の大きな考え方としては、こういうことで、当面の間、我々が目標としているのは、どの血中鉛濃度であればヒトに影響を及ぼさない量なのかというところを出すというところを第 1 の目的として、今、作業を進めているところです。次のページは、参考で付けさせていただきました。

上の方は環境省が行ったデータ等で、小児の寄与率の方を見ていただくと、食品から 81% で、経口摂取からの土壌が 8.8% となって、これは全国平均のデータです。

一方、下の方は東京都内に限定した地域のもので、経口摂取からの室内塵が 54%、食事からが 22% ということで、上の結果と大きく異なっております。

ということは、要するに調査をする時期とか場所とか、こういうバックグラウンドによって、曝露する量が変わっているというのも事実です。

○千葉座長 ありがとうございます。今、事務局からお話がありましたように、当面の

評価の目標というのは、健康に影響を及ぼさない血中鉛濃度のレベルがどこにあるかということを決めることだと思います。

その後、その濃度を摂取量に換算する際には、使用するモデルが重要になってきます。このモデルの選択については、現在行っている血中鉛濃度と健康影響の評価が終わった後に、もう一度詳細に議論していきたいと考えております。

その際に、最終的な結果の出し方、TDIの考え方について、改めて考えていきたいと思っております。

まず、血中濃度からTDIを換算する際には、このような問題があるということを御理解いただけたかなと思いますけれども、そういう進め方、当面は健康に影響を及ぼさない血中鉛の濃度がどこにあるかということをもっと先に出すということで、そのような進め方でよろしいでしょうか。何か御意見いかがでしょうか。

よろしければ、そういう方向で進めさせていただきます。

それでは（１）の議題はこれで終了ということで、（２）その他に入りますけれども、事務局から何かございますでしょうか。

○平原評価専門官 特にございません。

○千葉座長 それでは、次のこの会議をいつ開催するかということは、レビューの小グループの先生方の進み具合などを見て、また皆さんの御予定などもお聞きして、事務局で決めていただきたいと思います。

それでは、ほかにないようでしたら、今回の第４回ワーキンググループを閉会いたします。どうも御協力ありがとうございました。