

## 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）

### ヒトに対する鉛の有害影響

ヒトの鉛曝露には、鉛を取り扱う産業現場で鉛の粒子（ヒューム）を肺から吸収する場合と鉛含有物を経口的に摂取して消化管から吸収する場合がある。いずれの場合でも、鉛曝露量が多くなると、造血系（ヘム合成系デルタアミノレブリン酸脱水酵素抑制、貧血）、神経系（末梢神経障害、脳症）、消化器系（鉛緑、疝痛）、腎臓（腎症）の障害が起こる（堀口, 1993）。この他、高血圧を含む心血管系影響も報告されている。

IPCS（1995）では、急性中毒の明らかな症状として、感情鈍麻、落着きのなさ、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、記憶喪失などがあり、脳障害は血中鉛濃度が成人で 100～200  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ 、小児で 80～100  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  で起こるとし、ATSDR（2007）は鉛中毒による急性脳障害では死亡のリスクがあると述べている。

鉛の慢性影響は、通常、継続的な鉛曝露を受けている人に見られ、神経系や内分泌系障害が特徴的であるが、臨床所見はしばしば明らかでない。筋骨格系やその他の非特異的な自覚症状も多い。高尿酸血症をみるが、貧血、疝痛、腎糸球体障害は重くない。遅発症状は痛風、慢性腎障害、脳障害を特徴とし、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ことが既往症として認められる（Cullen et al. 1983）。

### 成人における鉛の用量－反応関係

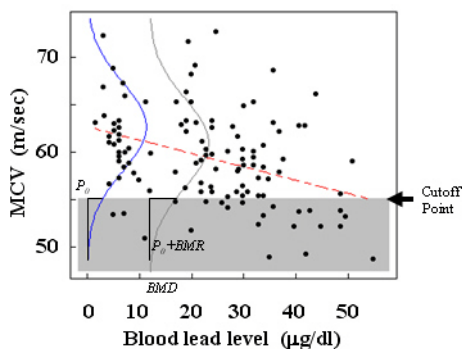
#### 1) 20 世紀末までの研究（最小毒性量による研究）

鉛作業に関する過去の横断研究 102 論文をレビューした Araki ら（2000）の総説によると、事象関連電位（P300）、身体重心動揺、心電図 R-R 間隔変動への悪影響とともに、末梢神経伝導速度の低下は血中鉛濃度が 30～40  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  で起こり始めると報告している。さらに、短潜時体性感覚誘発電位、視覚誘発電位、聴性脳幹誘発電位の各潜時に及ぼす影響は 40～50  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  の血中鉛濃度から現れるとしている。また、ドイツの研究者は職業性鉛曝露による神経行動影響に関するメタ分析を行い、神経行動障害が現れ始める血中鉛濃度は 37～52  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  と報告している（Meyer-Baron & Seeber 2000; Seeber et al. 2002）。国際的なレビュー機関である IPCS（1995）や ATSDR（2007）も、鉛作業の末梢神経伝導速度の低下や知覚運動機能障害の閾値レベルは血中鉛濃度で 30～40  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  と推定している。このため、ACGIH（2007）は鉛の生物学的曝露指標を 30  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  としている。なお、これらの数値は最小毒性量（LOAEL）を用いて推定された値であり、鉛作業群と対照群の間で有意差が認められた論文

における鉛作業群の集団平均値（血中鉛）のうち、最も小さかった値である。

## 2) 21世紀の研究 (Benchmark dose 法による研究)

ある有害物質の影響が標的臓器に現れ始める濃度を臨界濃度（あるいは閾値）と呼び、この値以下であれば曝露影響は通常現れないと考えられている。この臨界濃度の推定法として、従来 LOAEL や無毒性量 (NOAEL) が用いられてきたが、これらは比較集団間のサンプル数に左右されやすく、対象者数が少ないと高めに算出され易くなる。この問題に対処するために、ベンチマークドース法が 1980 年代に開発され (Crump 1984)、近年の環境保健・産業保健領域の環境基準値や許容濃度の算出に使用されている (National Research Council 2000)。有害化学物質の曝露に依存して健康影響指標が変化する関係が認められる場合、曝露を受けていない集団における影響指標の異常確率を  $P_0$  とすると、曝露量の増加に伴いその異常確率も増加する。ある一定量の異常増加率 (Benchmark response, BMR) を  $\alpha\%$  とすると、その異常確率が  $P_0$  から  $P_0 + \alpha\%$  となる時の曝露量をベンチマークドース (Benchmark dose, BMD) と定義し、その値の 95% 信頼下限値をベンチマークドースレベル (Benchmark dose level, BMDL) と呼んでいる (米国環境保護庁 EPA は  $P_0$  および  $\alpha$  とともに 5% を用いることを推奨している)。対象者数が多い場合、この BMDL は NOAEL、また BMD は LOAEL と等しくなり (Dakeishi et al. 2006)、臨界濃度と考えることができる。したがって、鉛の臨界濃度の推定を (LOAEL 法ではなく) Benchmark dose 法や Hockey Stick 回帰モデルを用いた論文で用量-反応関係を検討することが望まれる。以下に成人の鉛影響を臓器別に整理する。なお、下記以外の臓器にも鉛は悪影響を及ぼすが、他の臓器では Benchmark dose 法などによる臨界濃度が推定されておらず、また推定される集団の血中鉛平均値 (LOAEL) は上記の値よりも高い。



**ベンチマークドース法** 血中鉛濃度の増加に伴う正中神経運動神経伝導速度 (MCV) の低下 (Seppäläinen et al. 1979) の例。血中鉛濃度  $0 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  の集団における MCV の値が左図左側のような正規分布を示すと仮定すると、95% 正常下限値 (cutoff 点) は  $55 \text{ m/sec}$  と算出される (この値は他論文の正常下限値と大体一致)。波線のような有意な量-影響関係が得られ、この線に沿って正規分布を移動させる時、cutoff 点以下になる部分が当初の 5% ( $P_0$ ) から 10% ( $P_0 + \text{BMR}$ ) に増加する血中鉛濃度が BMD となる。

### ① 造血系への影響

血中鉛濃度の増加に伴い、ヘム代謝経路にあるデルタアミノレブリン酸脱

水酵素 (ALAD) 活性が抑制される。また、ALAD 活性の抑制に伴い、デルタアミノレブリン酸 (ALA) の代謝が抑制され、血漿、赤血球、尿中のデルタアミノレブリン酸が増加してくる。このような変化が起こる臨界濃度を Benchmark dose 法で算出すると、鉛作業員 154 名の ALAD 活性の抑制が始まる血中鉛の BMDL (カッコ内は BMD) は 2.3 (2.7)  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  であり、血漿中および血液中 ALA が増加し始める血中鉛の BMDL は各々 2.9 (3.3)  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  と 3.5 (4.2)  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  と算出された (Murata et al. 2003)。

ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数の低下として定義される貧血も鉛曝露により起こる。血中鉛濃度が 1~115  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  である鉛作業員 388 名で解析した BMDL (BMD) はヘモグロビンで 19.5 (28.7)  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ 、ヘマトクリットで 29.6 (44.2)  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ 、赤血球数で 19.4 (29.0)  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  であった (Karita et al. 2005)。

## ② 神経系への影響

多くの研究者によって鉛作業員の末梢神経伝導速度の低下が報告されているが (IPCS 1995; Araki et al. 2000; ATSDR 2007)、その量-影響関係を図示した論文は少ない。Araki と Honma (1976) は血中鉛が 2~73  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  である作業員の正中および後脛骨神経の最大運動神経伝導速度を測定し、鉛濃度との間に有意な負の相関があることを報告した。これらの量-影響関係図を、スキャナーを用いて個々の数値を読み取り、Benchmark dose 法を適用した Murata ら (2009) によると、BMDL (BMD) は正中神経で 7.5 (11.6)  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ 、後脛骨神経で 8.2 (13.1)  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  であった。同様に、Seppäläinen ら (1979) の論文から血中鉛と正中神経の運動神経伝導速度を読み取ると、BMDL (BMD) は 8.4 (12.0)  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  であった (Murata et al. 2009)。

認知・注意機能を反映すると考えられる事象関連電位の P300 潜時が鉛作業員で測定された (Araki et al. 1992)。血中鉛濃度 12~59  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  の砲金作業員の P300 潜時は 8~18  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  の対照者群と比べ有意に延長していた。このデータから、年齢、血漿亜鉛濃度、喫煙習慣、飲酒量を調整して BMDL (BMD) を算出すると、6.1 (11.3)  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  であった (Murata et al. 2009)。Hirata ら (2004) も血中鉛濃度 33~106  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  の鉛作業員の P300 潜時を測定し、同様の有意な延長を認めているが、対象者数が少なく BMDL は算出できなかった。

鉛の自律神経機能影響に関して、曝露者群と非曝露者群を比較した 3 研究で有意差が観察されている (Murata & Araki 1991; Teruya et al. 1991; Murata et al. 1995) が、有意差が見られなかったとする研究もある (Gennart et al. 1992)。このうち、中国のガラス細工作業に従事する女性労働者 (血中鉛濃度、25.8~79.3  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) と紡績工の女性労働者 (4.7~8.6  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) では心電図 RR 間隔変動の交感・副交感神経機能がいずれもガラス細工労働者で低下してお

り (Murata et al. 1995)、この集団を用いて臨界濃度を推定すると、BMDL (BMD) が 10.3~15.4 (15.2~27.8)  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  であった (Murata et al. 2009)。

鉛作業者の平衡機能は対照群と比べ低下していることが報告されている (Linz et al. 1992; Chia et al. 1994; Yokoyama et al. 1997, 2002; Dick et al. 1999; Ratzon et al. 2000)。Iwata ら (2005) は血中鉛が 6~89  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  の鉛作業 121 名において身体重心動揺を検査し、血中鉛濃度の増加に伴い身体重心動揺が大きくなることを見出した。この量-影響関係から臨界濃度を算出すると、BMDL は 12.1~16.9 (平均 14.3)  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  (BMD は 18.3~30.7  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) であった。

血中鉛濃度が 21~86  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  の鉛作業者の血清プロラクチン濃度は対照群と比較し有意に高く、鉛は神経内分泌にも影響を及ぼす (Manzo et al. 1996)。Mutti と Smargiassi (1998) はこの視床下部ドーパミン系を反映する血清プロラクチンの異常が血中鉛濃度 11.2  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  (BMD 相当値 21.7  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) から現れ始めると計算した。また、下垂体ホルモンである FSH、LH、TSH など血中鉛濃度が 30~40  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  以上の鉛作業で異常値を示している (ATSDR 2007)。

Benchmark dose 法と異なる Hockey Stick 回帰モデルを用いて、Chuang ら (2000) は鉛蓄電池工場で働く労働者 217 名から、振動感覚閾値を用いた知覚神経障害の評価を行った。この方法によると、血中鉛濃度の閾値は 31  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  (BMD 相当) と推定された。

### ③ 腎機能への影響

Lin と Tai-Yi (2007) は鉛による腎障害の生物学的曝露限界を調べるために、平均血中鉛濃度 42.2  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  の鉛作業 135 名と平均血中鉛濃度 11.9  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  の非曝露集団 143 名の尿中総蛋白、ベータ-2-ミクログロブリンおよび N-アセチルグルコサミニダーゼ (NAG) 活性を測定した。これらの指標から算出される腎障害を起こす血中鉛の BMDL (BMD) は、順に、40.2 (58.9)  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ 、26.7 (32.1)  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ 、25.3 (29.9)  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  であった。

### ④ 鉛作業者の生殖毒性

Bonde ら (2002) は血中鉛濃度が 4.6~64.5  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  である鉛作業 362 名と血中鉛濃度が 19.8  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  未満の対照作業 141 名の精液量と精子濃度を測定し、精子濃度の中央値は鉛濃度 50  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  以上の作業で 49% も低下していたと報じ、最小二乗回帰法を用いた閾値は 44  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  (BMD 相当) であった。

## 3) 健康影響を及ぼし始める血中鉛濃度

成人の造血系、神経系、腎、生殖系の中で、鉛の BMDL が最も低いのはへム

代謝系であった。しかしながら、低濃度鉛による ALAD 関連の変化は職業性鉛曝露のない人々でも見られ (Morita et al. 1996; ATSDR 2007)、しかも鉛による ALAD 活性の抑制はラットでも可逆的であるので (Gürer et al. 1998)、必ずしも鉛の“有害”影響とみなすことはできない。このため、鉛の臨界臓器は神経系と考えられる。Murata ら (2009) が神経系機能に及ぼす血中鉛の BMDL (および BMD) からサンプル数加重平均値を算出すると、BMDL が 10.7 (17.5)  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  であった。鉛作業者の末梢神経伝導速度や視覚誘発電位潜時は可逆的であることが示されているものの (Araki et al. 1980, 1987)、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考えられている (Schwartz et al. 2000; Caffo et al. 2008)。

これまでの鉛の健康影響評価は職業性鉛曝露作業者で行われていることから、一般成人における鉛の健康影響に対する臨界濃度は、上述のサンプル数加重平均 BMDL である 10.7  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  とするのが妥当と考えられる。

## 文 献

- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). 2007. TLVs and BEIs: based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents & biological exposure indices. Cincinnati: ACGIH.
- Araki S, Honma T. 1976. Relationships between lead absorption and peripheral nerve conduction velocities in lead workers. *Scand J Work Environ Health* 2: 225-231.
- Araki S, Murata K, Yokoyama K, Uchida E. 1992. Auditory event-related potential (P300) in relation to peripheral nerve conduction in workers exposed to lead, zinc, and copper: effects of lead on cognitive function and central nervous system. *Am J Ind Med* 21: 539-547.
- Araki S, Sato H, Yokoyama K, Murata K. 2000. Subclinical neurophysiological effects of lead: a review on peripheral, central, and autonomic nervous system effects in lead workers. *Am J Ind Med* 37: 193-204.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). 2007. Toxicological profile for lead. Available: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf> [accessed 30 June 2008].
- Bonde JP, Joffe M, Apostoli P, Dale A, Kiss P, Spano M, et al. 2002. Sperm count and chromatin structure in men exposed to inorganic lead: lowest adverse effect levels. *Occup Environ Med* 59: 234-242.
- Caffo B, Chen S, Stewart W, Bolla K, Yousem D, Davatzikos C, et al. 2008. Are brain volumes based on magnetic resonance imaging mediators of the associations of

- cumulative lead dose with cognitive function? *Am J Epidemiol* 167: 429-437.
- Chia SE, Chua LH, Ng TP, Foo SC, Jeyaratnam J. 1994. Postural stability of workers exposed to lead. *Occup Environ Med* 51: 768-771.
- Chuang H-Y, Schwartz J, Tsai S-Y, Lee M-LT, Wang J-D, Hu H. 2000. Vibration perception thresholds in workers with long term exposure to lead. *Occup Environ Med* 57: 588-594.
- Crump K. 1984. A new method for determining allowable daily intakes. *Fund Appl Toxicol* 4: 854-871.
- Cullen RM, Robins JM, Eskenazi B. 1983. Adult inorganic lead intoxication: presentation of 31 new cases and a review of recent advances in the literature. *Medicine* 62: 221-247.
- Dakeishi M, Murata K, Tamura A, Iwata T. 2006a. Relation between benchmark dose and no-observed-adverse-effect level in clinical research: effects of daily alcohol intake on blood pressure in Japanese salesmen. *Risk Anal* 26: 115-124.
- Dick RB, Pinkerton LE, Krieg EF Jr, Biagini RE, Deddens JA, Brightwell WS, et al. 1999. Evaluation of postural stability in workers exposed to lead at a secondary lead smelter. *Neurotoxicology* 20: 595-608.
- Gennart J-P, Bernard A, Lauwerys R. 1992. Assessment of thyroid, testes, kidney and autonomic nervous system function in lead-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 64: 49-57.
- Gürer H, Özgünes H, Neal R, Spitz DR, Ercal N. 1998. Antioxidant effects of N-acetylcysteine and succimer in red blood cells from lead-exposed rats. *Toxicology* 128: 181-189.
- 堀口俊一. 1993. 鉛—環境中の鉛と生体影響. 川崎: 労働科学研究所出版部.
- Hirata M, Kosaka H, Yoshida T. 2004. A study on the effect of lead on event-related potentials among lead-exposed workers. *Ind Health* 42: 431-434.
- IPCS (International Programme on Chemical Safety). 1995. Environmental health criteria 165: inorganic lead. Geneva: World Health Organization.
- Iwata T, Yano E, Karita K, Dakeishi M, Murata K. 2005. Critical dose of lead affecting postural balance in workers. *Am J Ind Med* 48: 319-325.
- Karita K, Yano E, Dakeishi M, Iwata T, Murata K. 2005. Benchmark dose of lead inducing anemia at the workplace. *Risk Anal* 25: 957-962.
- Lin T, Tai-Yi J. 2007. Benchmark dose approach for renal dysfunction in workers exposed to lead. *Environ Toxicol* 22: 229-233.
- Linz DH, Barrett ET Jr, Pflaumer JE, Keith RE. 1992. Neuropsychologic and postural sway improvement after  $Ca^{++}$ -EDTA chelation for mild lead intoxication. *J Occup*

- Med 34: 638-641.
- Manzo L, Artigas F, Martinez E, Mutti A, Bergamaschi E, Nicotera P, et al. 1996. Biochemical markers of neurotoxicity: a review of mechanistic studies and applications. *Hum Exp Toxicol* 15(Suppl 1): S20-35.
- Meyer-Baron M, Seeber A. 2000. A meta-analysis for neurobehavioural results due to occupational lead exposure with blood lead concentrations < 70 µg/100 ml. *Arch Toxicol* 73: 510-518.
- Morita Y, Sakai T, Araki T, Suzuki K, Oda K, Araki S, et al. 1996. A reference value for delta-aminolevulinic acid in plasma in the population occupationally unexposed to lead. *Ind Health* 34: 57-60.
- Murata K, Araki S. 1991. Autonomic nervous system dysfunction in workers exposed to lead, zinc, and copper in relation to peripheral nerve conduction: a study of R-R interval variability. *Am J Ind Med* 20: 663-671.
- Murata K, Araki S, Yokoyama K, Nomiyama K, Nomiyama H, Tao YX, et al. 1995. Autonomic and central nervous system effects of lead in female glass workers in China. *Am J Ind Med* 28: 233-244.
- Murata K, Sakai T, Morita Y, Iwata T, Dakeishi M. 2003. Critical dose of lead affecting δ-aminolevulinic acid levels. *J Occup Health* 45: 209-214.
- Murata K, Iwata T, Dakeishi M, Karita K. 2009. Lead toxicity: does the critical level of lead resulting in adverse effects differ between adults and children? *J Occup Health* 51: (in press).
- Mutti A, Smargiassi A. 1998. Selective vulnerability of dopaminergic systems to industrial chemicals: risk assessment of related neuroendocrine changes. *Toxicol Ind Health* 14: 311-323.
- National Research Council. 2000. Toxicological effects of methylmercury. Washington, DC: National Academic Press.
- Ratzon N, Froom P, Leikin E, Kristal-Boneh E, Ribak J. 2000. Effect of exposure to lead on postural control in workers. *Occup Environ Med* 57: 201-203.
- Schwartz BS, Stewart WF, Bolla KI, Simon D, Bandeen-Roche K, Gordon B, et al. 2000. Past adult lead exposure is associated with longitudinal decline in cognitive function. *Neurology* 55: 1144-1150.
- Seeber A, Meyer-Baron M, Schäper M. 2002. A summary of two meta-analyses on neurobehavioural effects due to occupational lead exposure. *Arch Toxicol* 76: 137-145.
- Seppäläinen AM, Hernberg S, Kock B. 1979. Relationship between blood lead levels and nerve conduction velocities. *Neurotoxicology* 1: 313-332.

- Teruya K, Sakurai H, Omae K Higashi T, Muto T, Kaneko Y. 1991. Effect of lead on cardiac parasympathetic function. *Int Arch Occup Environ Health* 62: 549-553.
- Yokoyama K, Araki S, Murata K, Morita Y, Katsuno N, Tanigawa T, et al. 1997. Subclinical vestibule-cerebellar, anterior cerebellar lobe and spinocerebellar effects in lead workers in relation to concurrent and past exposure. *Neurotoxicology* 18: 371-380.