（案）

汚染物質評価書

鉛

２００８年　月

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

参考資料２

目次

＜審議の経緯＞.....5
＜食品安全委員会委員名簿＞.....5
＜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＞.....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＞.....5
要　約.....5
自ら評価実施の背景.....5
Ⅰ．物理、化学的特性.....5
Ⅱ．鉛の生産と用途.....6
Ⅲ．日本の現行規制等.....6
Ⅳ．環境中の分布、動態.....8
１．大気中の鉛.....8
２．土壌中の鉛.....9
３．水域・底質中の鉛.....11
Ⅴ．ヒトにおける曝露.....11
１．吸入曝露.....11
２．経口曝露.....12
（１）土壌からの曝露.....12
（２）食品からの曝露.....13
（３）飲料水からの曝露.....17
（４）器具・容器包装からの暴露.....18
①陶磁器.....19
②ガラス製品.....19
③金属製品.....20~~20~~
④合成樹脂製品.....20
（５）玩具からの暴露.....20
（６）経口曝露量の推定.....21
Ⅵ．体内動態.....23
１．吸収.....23
２．分布.....24
３．代謝.....25
４．排泄.....25
５．生物学的半減期.....25
Ⅶ．ヒトにおける有害性評価.....26
１．急性影響.....27~~27~~
２．慢性影響.....27
（１）神経系への影響.....27
①小児への影響.....27

ａ．神経行動学的発達への影響 27
ｂ．末梢神経機能への影響 34
②成人への影響 34
ａ．中枢神経機能への影響 34
ｂ．末梢神経機能への影響 35
（２）心血管系への影響 36
（３）血液・造血系への影響 36
（４）腎臓への影響 38
（５）内分泌系・免疫系への影響 38
（６）生殖への影響 39
①男性における生殖への影響 40
②女性における生殖・発達への影響 40
（７）発がん性 41
Ⅷ．実験動物等における有害影響 41
１．急性毒性 41
２．神経系への影響 41
３．心血管系への影響 43
４．血液・造血系への影響 43
５．腎臓への影響 43
６．生殖・発生、神経発達への影響 43
７．遺伝毒性 46
Ⅸ．国際機関等での評価 ..... 50~~50~~
１．JECFA 50
２．WHO 飲料水水質ガイドライン 50
３．IARC 51
４．米国環境保護庁（US EPA）と米国疾病予防管理センター（CDC） ..... 52~~52~~
５．米国産業衛生専門家会議（ACGIH） 52
６．日本産業衛生学会 53
Ⅹ．食品健康影響評価 ..... 54~~54~~
１．有害性の確認 ..... 54~~54~~
（１）神経系への影響 54
（２）心血管系への影響 54
（３）血液・造血系への影響 54
（４）腎臓への影響 54
（５）内分泌系・免疫系への影響 54
（６）生殖への影響 54
（７）発がん性 54
２．用量-反応評価 54
（１）曝露指標 54
（２）影響指標 54

（３）血中鉛濃度の閾値の推定 54
①小児 54
②成人 54
（４）摂取量変換モデル 54
（５）耐容摂取量の設定 54
３．日本人の鉛曝露量 54
４．ハイリスクグループ 54
Ⅺ．結論 54
Ⅻ．まとめ及び今後の課題 54
＜引用文献＞ 55

＜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
2008 年	10 月	24 日	第 3 回鉛ワーキンググループ
2008 年	11 月	26 日	第 4 回鉛ワーキンググループ
2009 年	2 月	10 日	第 5 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℃）、青みを帯びた灰色の柔らかい金属である。空気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℃、沸点 1,751℃である（ATSDR 2007、化学大辞典 2001、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、柔らかいために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（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会議（JECFA）が鉛の PTWI[5]として設定した 25μg/kg 体重/週の 1/2～1/10 と近

---

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燐酸鉛などがあり、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（$(C_2H_5)_4Pb$；四エチル鉛）やテトラメチル鉛（$(CH_3)_4Pb$；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。

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、人が一生涯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。

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 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規範」が出された。

日本においても鉛の毒性は古くから認識されており、明治 33（1900）年に法律第 15 号「飲食物其の他の物品取締に関する法律」が交付され、飲食物用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。

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 ISO[6]規格を基に食品衛生法の一部改正を行った。

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　いちご、ぶどう　:1.0mg/kg ②ほうれんそう、なつみかんの外果皮、りんご、日本なし　:5.0mg/kg
	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：1～40μg/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：0.2%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：8μg/cm² 以下（ホウロウ引き加熱調理用器具：1μg/cm² 以下） ・深さ≧2.5cm の加熱調理用器具以外のもの （ガラス製）容量＜600ml：1.5 μg/ml 以下 容量＜3L　：0.75μg/ml 以下 容量≧3L　：0.5 μg/ml 以下 （陶磁器製）容量＜1.1L：2　μg/ml 以下 容量＜3L　：1　μg/ml 以下 容量≧3L　：0.5 μg/ml 以下 （ホウロウ引き）容量＜3L　：0.8 μg/ml 以下 容量≧3L　：1　μg/cm² 以下 ・深さ≧2.5cm の加熱調理用器具

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。

		ガラス・陶磁器製　：0.5 μg/ml 以下 ホウロウ引き(容量<3L)　：0.4 μg/ml 以下 ホウロウ引き(容量≧3L)　：1 μg/cm^2 以下 ②合成樹脂製器具・容器包装 ・材質試験：100μg/g 以下 ・溶出試験：1μg/ml 以下（重金属試験：4%酢酸 60 又は 95℃30 分） ③一般用ゴム製器具・容器包装 ・材質試験：100μg/g 以下 ・溶出試験：1μg/ml 以下（重金属試験：4%酢酸 60 又は 95℃30 分） ④ゴム製ほ乳器具 ・材質試験：10μg/g 以下 ・溶出試験：1μg/ml 以下（重金属試験：4%酢酸 60 又は 95℃30 分） ⑤金属缶 溶出試験：0.4μg/ml 以下（水又は 0.5%クエン酸 60 又は 95℃30 分）
	6. おもちゃの規格基準	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：1μg/ml 以下（重金属試験：水 40℃ 30 分） ②ゴム製おしゃぶり ・材質試験：10μg/g 以下 ・溶出試験：1μg/ml 以下（重金属試験：4%酢酸 60 又は 95℃30 分） ③塗膜及び金属製アクセサリー玩具 ・溶出試験：90μg/g 以下 （0.07mol/L 塩酸、37℃で 1h 振とう、1h 静置 （金属製がん具アクセサリーは 2h 静置））
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
	土壌汚染に係わる環境基準	0.01mg/L 以下（検液[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
土壌汚染対策法	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

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は、人的活動由来の排出量に比べて小さいと考えられる（Merian et al. 2004）。

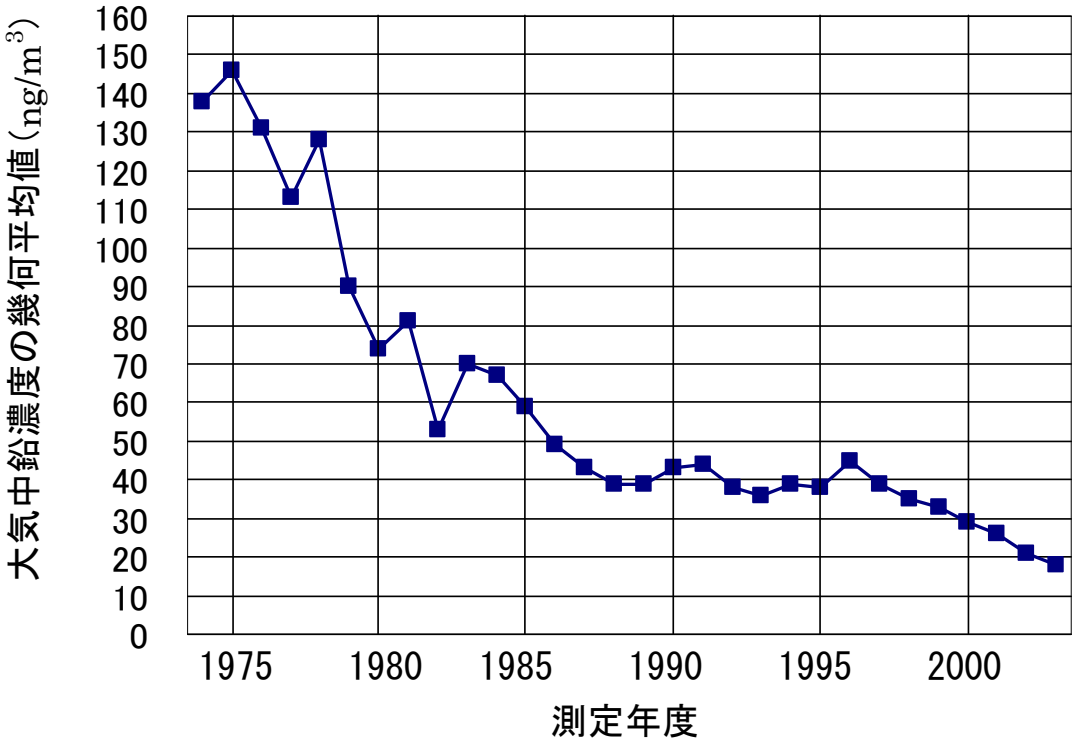
1. 大気中の鉛

[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。

大気中に排出された無機の鉛化合物は、主に粒子態として存在し、移動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＞2μm）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 0.55μm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（$PbSO_4$、$PbO\text{-}PbSO_4$、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（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成して存在する。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、土壌有機物と静電気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、一般土壌中の鉛濃度幾何平均値は 13.2μg/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 13.2μg/g と比較すると、同程度か若干高めの濃度であった（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 μg/g に達する鉛が検出されている（今井ら 2004）。

表 2　農用地等土壌中の鉛濃度

土壌の種類	検体数	土壌中鉛濃度の機何平均値[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

1)　農用地では概ね 0～15cm、森林では 0～10cm

2)　地表下概ね 30～60cm のうち主要な層位 15cm

※　浅見(2001)から引用

３．水域・底質中の鉛

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、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）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、かなりの割合が不溶性の状態で存在していると考えられ、懸濁粒子として存在する鉛と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 27：1 まで変化する（Getz et al. 1977）

（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%以下と僅かであった（中西ら 2006）。

Ⅴ．ヒトにおける曝露

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ないと考え、吸入曝露及び経口曝露について記載する。

１．吸入曝露

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。

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)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（中西ら 2006）。

[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、確率分布を一様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。

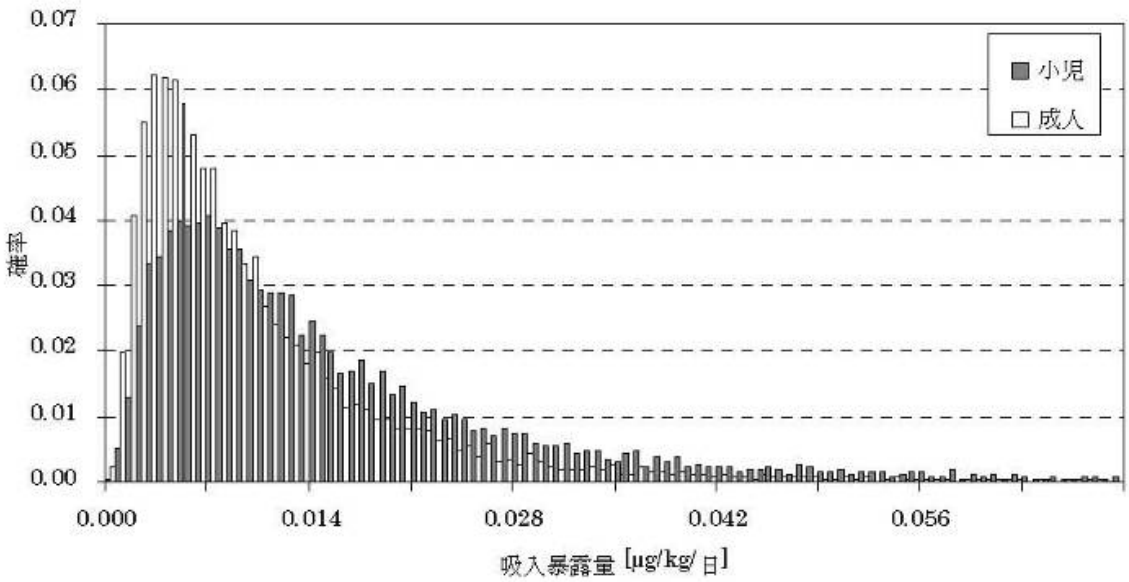
表 3　小児と成人の吸入曝露量の推定結果

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	0.008	0.030

＊0～6 歳児の平均

※　中西ら(2006)から引用

図 2　小児と成人の吸入曝露量の確率分布



※　中西ら(2006)から引用

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（150μm 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（150μm 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。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。

また、室内塵中の鉛濃度を測定した中村ら(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100μg/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20～30μg/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、23.9μg/人/日（体重53.3kg[11]で3.1μg/kg体重/週）であり、JECFA が設定したPTWI25μg/kg体重/週の約12.4%である。2007年では32.0μg/人/日~~[12]~~（体重53.3kgで4.2μg/kg体重/週）と横這い傾向からやや増加している。

これらの鉛曝露量は定量限界以下の試料がある場合にはその曝露量を0として求めている。しかし、GEMSでは、汚染物質濃度の代表値を計算する際に、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。鉛はトータルダイエットスタディにおいて60%以上の試料で検出することからND=1/2LODとして計算する方が適当と考えられる。そのため、トータルダイエットスタディでは1998年以降この方法でも摂取量を算出している。それらの結果を表4に示

---

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。

11 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 15.8kg、妊婦平均 55.6kg）。

~~12 GEMS で汚染物質濃度の代表値をを計算する際には、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、39.7μg/人/日（体重 53.3kg で 5.2μg/kg 体重/週）となる。~~

す。この方法によると1998～2007年の曝露量は20～40μg/人/日の間でほぼ一定であり、その間の平均値は27.4μg/人/日（体重53.3kgで3.6μg/kg体重/週）となる。2007年の曝露量39.7μg/人/日（体重53.3kgで5.2μg/kg体重/週）における14食品群からの~~鉛摂取量（39.7μg/人/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[13]8.0%、乳・乳製品5.1%及び肉・卵類4.5%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

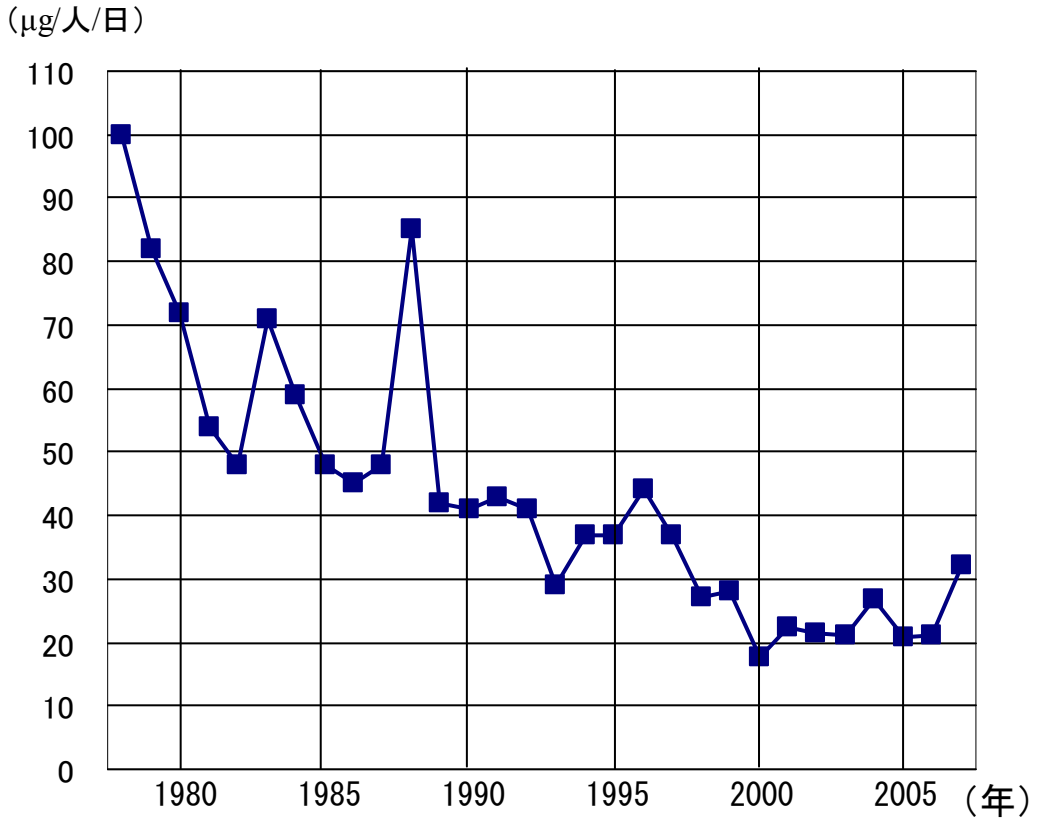


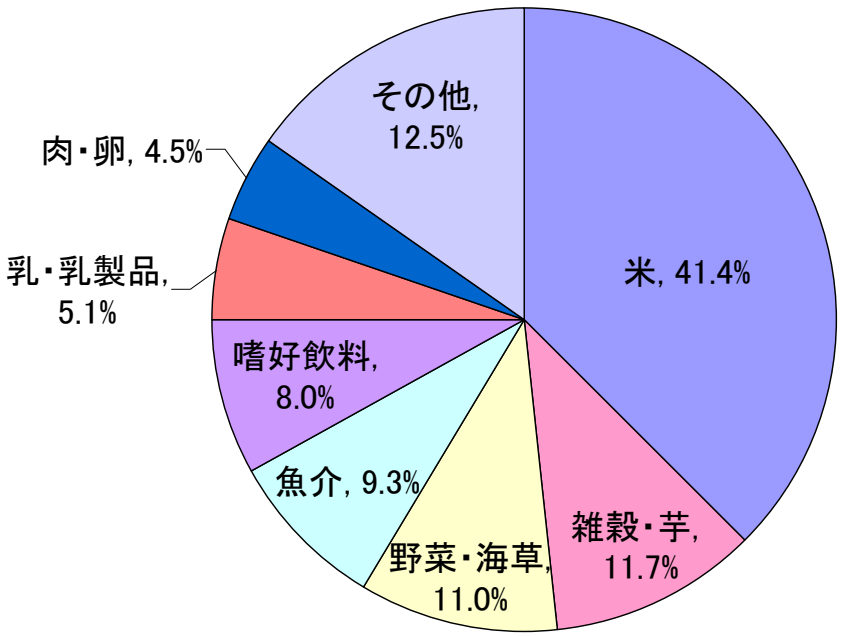
表 4　ND=1/2LOD として計算した食品からの鉛曝露量の推移

単位：μg/人/日

1998 年	1999 年	2000 年	2001 年	2002 年	2003 年	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年
28.8	28.8	20.4	23.3	24.1	23.4	30.3	26.6	28.9	39.7

[13] 酒類、茶、コーヒー、その他嗜好飲料

図 4　2007 年における 14 食品群からの鉛曝露摂取量の割合



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54に示す。前述のトータルダイエッ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かく、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）。その他の食品として、大阪府立公衆衛生研究所が調製粉乳10製品の鉛含有量を測定し、検出限界値以下の0.2mg/kgであると報告した（大阪府立公衆衛生研究所 2005）。

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65に示す。推定週間摂取量の平均値は0.3～24.4μg/kg体重/週の範囲にあり、多くの国では2～7μg/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ットスタディから計算した週間推定摂取量は3.2μg/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量が子供の方が多いことが主因と推測される。

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。

表54　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	割合	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
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	-
ｷｳｲﾌﾙｰﾂ（果皮付をむいたもの）	30	0.03	30	100%	0	-	0	0.02	-

注）平均値はGEMS/Foodが示す方法に従い以下により算出した。

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。

平均値（１）：定量限界未満の濃度を「0」として算出

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「定量限界」として算出

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、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。

※　農林水産省(2008)から引用

表 65　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)

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
（　）は推定に用いた体重

※　WHO FOOD ADDITIVES SERIES 44 Safety evaluation of certain food additives and contaminants, IPCS (2000)及び我が国の結果はトータルダイエットスタディ（国衛研、2006）から引用

（３）飲料水からの曝露

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76）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76　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）器具・容器包装からの暴露

器具・容器包装とは、食品製造装置、輸送及び保管用容器、調理器具、食器、食品包装など食品と接触して使用されるすべての物品をいう。器具・容器包装は様々な理由で鉛を含有する可能性があり、それらが食品と接触した際に鉛が食品に移行して食品を汚染する可能性がある。そのため、食品衛生法で定める器具・容器包装の規格基準では、様々な材質の器具・容器包装や原材料に対して鉛または重金属の含有量または溶出量の規格を設定している。

器具・容器包装由来の鉛の暴露量は、その大部分が（２）食品からの暴露にすでに包含されている。食品からの暴露量の算出に用いたトータルダイエットスタディは、市場に流通する食品を購入し調理を行うことにより試料を調製する。そのため、調製された試料は、輸送、製造、包装、調理等の工程で器具・容器包装と接触し、影響を受けているためである。器具・容器包装のうちトータルダイエットスタディで反映されていないのは主に食器類である。

そこで、器具・容器包装のうち、鉛の含有が問題となる陶磁器、ガラス、金属および合成樹脂製品について、食器に由来する暴露を中心に記載する。

①陶磁器

陶磁器は、釉薬や絵具の顔料としてまたフリットと呼ばれるガラス質の融点を下げ光沢を増すために鉛化合物が添加されることがある。鉛を含有していても高温で焼成すればほとんど溶出しないが、高温では希望する色調が出なかったり、製品にすが入りやすいなどの理由でやや低い温度で焼成すると、酸性下で鉛が溶出しやすい製品となる。そのような製品を検出するために4%酢酸を満たして 24 時間放置という溶出試験が国際標準規格（ISO）で定められ、我が国の食品衛生法でも 1986 年から採用されている。

1971 年には陶磁器 119 検体中 46%が 7μg/ml を超え、6 検体は 100μg/ml を超えたという報告（藤居ら 1971）があるが、食品衛生法で規格が定められてからは大幅に減少した。検疫所における輸入時の検査で食品衛生法違反となった事例は 2005 年は 1 件、2006 年は 3 件、2007 年は 0 件に過ぎない。国内で流通する製品については、2005 年に国衛研で 25 検体、2006 年に東京都で 66 検体の調査を行った。これらの製品はいずれも廉価で着色が施されており、鉛が溶出する可能性が高いと推測されるものが中心であったが、規格値を超えるものはなく、最大でも 1.47μg/ml であった（河村 2005、東京都 2006）。これらの試料の中央値はおよそ 0.02μg/ml であったが、陶磁器全体としては 0.01μg/ml よりもはるかに低いと推測される。また、4%酢酸で鉛溶出が認められる製品であっても水では溶出しない。

2003 年度国民健康栄養調査によれば、日本人の食事の摂取量は一日あたり 2070g であり、そのうち酸性食品は清涼飲料などを含めても約 150g であった。それらを 4%酢酸と同等の酸性度をもつ食酢に換算してみると 20g 以下である。陶磁器からの酸性時の溶出量を 0.01μg/ml、食酢の摂取量を 20g、全量を陶磁器を用いて摂取すると過大に仮定しても、一日あたりの鉛暴露量は 0.2μg に過ぎない。この値は食品由来の鉛暴露量の 1%以下である。

②ガラス製品

一般食器やガラス瓶に使用されるガラスには鉛は含まれていない。しかし、クリスタルガラスは、細工を容易にし輝きを増すために酸化鉛を 10～30%程度添加しており、溶出試験で鉛が溶出することがある。クリスタルガラス 15 試料を用いた試験では、鉛溶出量は最高 1.39μg/ml、平均 0.3μg/ml であった（斎藤ら、1993 年）。しかし、クリスタルガラスからの鉛溶出は初回使用時が高く、2 回目は 1/5～1/10 と大幅に減少する。また、クリスタルガラスを日常食器として使用する頻度は高くはなく、使用されるとしてもワインやウィスキーのグラス、フルーツ皿などであり、酸性度の高い食品に使用されることはあまりない。以上のことから、ガラス食器由来の鉛は日本人の暴露量として算入するほどの数字にはならないと推測される。

③金属製品

器具・容器包装として、ステンレス、アルミニウム、鉄、銅、スズ、チタン、銀などの金属が使用される。現在では金属の不純物として鉛が混入することはほとんどないが、金属の中には加工性を上げるなどの目的で鉛を合金として配合することがある。たとえばスズ合金（ピューターなど）では数%、ハンダでは 10%を超える鉛を含有するものがある。従前の食品衛生法では器具・容器包装の製造や修理に使用する金属中の鉛含有量を 10%未満、ハンダでは 20%未満としていたため、鉛含有量が高い製品も流通していた。しかし、2008 年 7 月にそれぞれ 0.1%以下および 0.2%以下と改正され、全面的に運用される 2009 年 8 月以降は、食品と接触して使用される金属やハンダに鉛を配合することはほとんどできなくなる。

スズ合金やハンダでは鉛以外のアンチモン、ビスマスなどへの切り替えが進んでいるが、一部ではまだ鉛が使用されている。鉛を 3%含有するスズ合金製盃やビアカップに日本酒またはビールを注ぎ、60℃30 分間または常温 1 時間の溶出試験を実施したところ 0.1～0.2μg/ml の鉛溶出が認められた。毎日これらの盃やカップを用いて日本酒やビールを 200ml 飲むと鉛の暴露量は 20～40μg となり、食品からの暴露量のほぼ 1 日分に相当することになる。しかし、このような製品は極めて稀であり平均値として暴露量に寄与するほどの数値にはならない。また、規格が改正されたことにより今後はこのような製品が流通することはなくなる。

④合成樹脂製品

合成樹脂では、着色のための顔料としてまたはポリ塩化ビニルの安定剤として鉛化合物が使用される可能性があることから、食品衛生法では合成樹脂材質中の鉛含有量を 100μg/g 以下と定めている。これは鉛化合物を安定剤として使用しても効果がない量であり、使用しないという趣旨で設定されたものである。しかし、着色料としては使用可能な量である。

検疫所における輸入時の審査で合成樹脂製器具・容器包装の鉛含有量の違反は毎年数件～十数件報告されている。これらはすべて顔料として合成樹脂に練り込まれた鉛化合物によるものである。合成樹脂の高分子鎖は常温では堅固であり、練り込まれた金属化合物は酸性下でも容易に溶出しない。そのため、合成樹脂製食器等に鉛が含有されていてもそれによる暴露はほとんどないといえる。

（５）玩具からの暴露

乳幼児用玩具で鉛を含有するのは、顔料として鉛化合物が添加される可能性がある塗料や合成樹脂などである。鉛化合物の中でもクロム酸鉛はあざやかな黄色で、黄色の顔料として、また他の金属化合物と混合して橙、赤、緑、茶色などの顔料に使用される。乳幼児はこれらの玩具を口に入れてなめたり、かじって破片をのみこんだりすることにより、口中での唾液による溶出や胃内での

胃液による溶出により鉛が体内にとりこまれることとなる。

国内で流通する玩具について調査したところ、塗膜 10 検体中 4 検体から鉛が検出され、3 検体は 3.2～6.2mg/kg と微量であったが 1 検体は 220mg/kg であった。また玩具本体は 45 検体中 5 検体から鉛が検出され、最高は 1300mg/kg であった。そこで、塗膜と本体で最高濃度であった 2 検体について溶出試験を行った。口でなめることによる溶出を想定した従前の食品衛生法の試験法（玩具のまま水 40℃30 分間）では溶出は認められなかった（定量限界 50ng/ml）。一方、かじって飲み込んだ場合の胃液による溶出を想定した ISO8124 の試験（粉砕し 0.07mol/l 塩酸 37℃2 時間）では塗膜で 5.2μg/g、本体で 3.9μg/g の溶出が認められた（河村ら 2006）。すなわち、鉛を含有する玩具であっても口でなめるだけでは溶出はせず、かじって胃に入ったときに鉛暴露を引き起こすと考えられる。

ISO 規格では乳幼児が玩具をかじって飲み込む量を 1 日 7mg と想定している。これは塗膜の場合約 1cm² に相当する。0.07mol/l 塩酸で 5.2μg/g の溶出がある塗膜を 7mg 飲みこんだ場合の暴露量は 0.036μg である。食品由来の鉛暴露量 4.2μg/kg 体重/週から、乳幼児の鉛暴露量を体重 10kg として計算すると 1 日あたり約 6μg となる。この値と比較すると、国内流通玩具の最大値から求めた 0.036μg は食品由来の暴露量の 0.6%に過ぎない。

（6 ~~4~~）経口曝露量の推定

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 8~~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（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 9~~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（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。

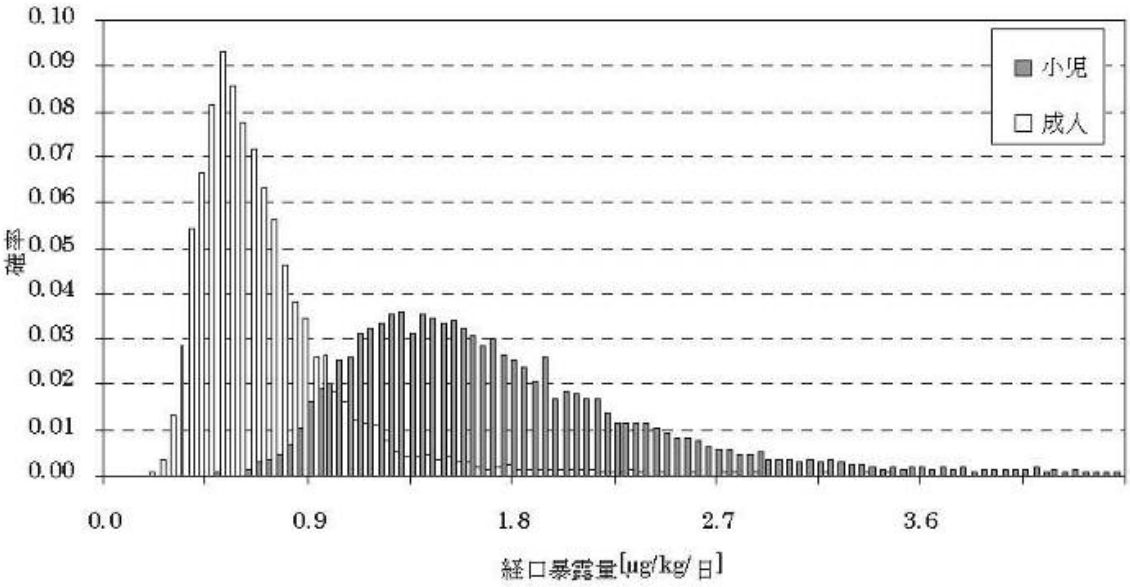
表 8~~7~~　経口曝露量の推定結果

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）μg/日、室内塵から11.7（35.9）μg/日、食事から4.8（8.9）μg/日、大気由来から0.4（0.8）μg/日と推定され、それらの合計値は21.5（70.4）μg/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8.0μg/kg体重/週と算出され、この値はJECFAのPTWI 25μg/kg体重/週を下廻っていた。最高値に基づく週間摂取量は26μg/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~~9　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±0.1μm 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 0.02μm の吸入で 80%、0,04μm で 45%、0.09μm 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、成人で空気中鉛の肺内沈着率は空気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）では摂取した鉛の約 40%を（Ziegler et al. 1978)、成人では 10～15%程度を吸収する(WHO 1995)。また、米国毒性物質疾病登録庁(ATSDR:Agency for Toxic Substances and Disease Registry）は、成人の水溶性鉛化合物の吸収率を空腹

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）。

２．分布

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、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、次いで組織親和性と毒物動力学に従って再分配される（中西ら 2006）。

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、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、一般的に曲線型であると考えられている。（WHO 1996、2003）。

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 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%が母体の骨由来であることが判明している（ATSDR 2005）。

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いか、少なくとも有意に相関すると報告された（Gershanik et al. 1974、Zarembski et al. 1983、Lacey et al. 1985、Korpela et al. 1986、Milman et al. 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、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 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にも仔マウスへの鉛曝露は増加するという報告(Draski and Donovick 1989)がある。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

用されるとした（WHO 1996、2003）。

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。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 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。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。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 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、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）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%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、鉛の曝露指標として適当ではなかった（Barry 1975、1981）。

３．代謝

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・排泄される（ATSDR 2005）。乳幼児と小児の代謝のバランス研究において、5μg/kg/day 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、4μg/kg/day 以下の摂取では蓄積しなかった（Ziegler et al. 1978）。WHO では、乳幼児が食事から平均 3～4μg/kg/day の鉛を摂取しても血中鉛濃度は増加しないとする代謝データが確認された（WHO 1996、2003）。

４．排泄

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部グルタチオン抱合体の形で胆管を経由して消化管に排泄される~~（ATSDR 2005~~1999~~）。

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 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79-204μg/日、1～124日（個人により異る）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者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、退職後の作業者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名の作業者うち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）。

Ⅶ. ヒトにおける有害性評価

１．急性影響

通常、短期高濃度曝露によって発症し、溶血、肝細胞障害を伴うことが多い。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、軽症では関節痛・頭痛にとどまる（Cullen et al. 1983）。

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）、104μg/100ml 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、消化器症状はいずれも消失した(Shiri et al. 2007)。

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、記憶の喪失などがあり、脳障害は血中鉛濃度が成人で 100～200μg/100ml、小児で 80～100μg/100ml で起こる（WHO 1996、2003）とし、ATSDR では、鉛中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。

２．慢性影響

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特徴的であるが、臨床所見ではしばしば明らかではない。筋骨格系やその他の非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、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）。

（１）神経系への影響

①小児への影響

ａ．神経行動学的発達への影響

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 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低濃度群（＜3μg/100ml ; 85名）、中濃度群（6-7μg/100ml ; 88名）および高濃度群（≧10μg/100ml ; 76名）に区分した。初期認知能力は、Bayley Scales of Infant Development（Bayleyの幼児発達尺度）のMental Development Index（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）、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25μg/100ml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 et al. 1987）。

この他、同じ目的で行われた研究の一部を表~~9~~10及び表11~~10~~にまとめた。これらの多くの研究では、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られたテスト項目は一様ではない。一部の研究では、生後の体重増加（Sanín et al. 2001）や頭囲（Hernández-Avila et al. 2002）を観察しているが、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 al. 1991b、Téllez-Rojo et al. 2006）。さらに、いずれかの組合せで曝露指標と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「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、全体としては影響「有」と結論している場合が多い。

小児の鉛曝露が神経行動学的発達へ悪影響を及ぼすとする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：Environmental Protection Agency）や米国疾病管理予防センター（CDC：Centers for Disease Control and Prevention）は、小児の血中鉛濃度が10μg/100mlを超えないよう勧告した（村田ら. 2007）。

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-反応関係について研究した。血中鉛濃度〔AM±ASD（範囲）〕は、5.4±3.3（1-25）μg/100ml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、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、教師が報告した孤立行動のいずれについても一様に血中鉛濃度と対応しての低下が認められた。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。血中鉛濃度10μg/100ml で二分した回帰分析の結果は、5μg/100ml で二分した回帰分析の結果と変らなかった。血中鉛濃度3μg/100ml でも多くの所見で影響が認められた。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も同様の結果であった（Chiodo et al. 2004、2007）。

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

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 (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。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10μg/100ml から20μg/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る小児にだけIQの低下がおこるという考えを支持する所見は得られなかった。平均血中鉛濃度が≦15μg/100mlの事例についての研究でも勾配が大きくなることから10μg/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果では、血中鉛濃度1μg/100mlまで閾値を示す所見は得られなかった（Schwartz 1994）。

WHO の国際化学物質安全性計画（IPCS：International Program on Chemical 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 歳までの児童の IQ との関係を評価した結果、血中鉛濃度 10μg/100 ml の上昇に対する 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 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。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 10μg/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れる恐れがあることなどがあげられている（WHO 1995）。

表 109　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（μg/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	急性脳症患児を含む
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	相関は一様ではない
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	頭囲	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	
Sanín 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
Téllez-Rojo et al. 2006	12ヶ月	4.9	24ヶ月	Mental Development Index,Psychomoter 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の差 幼児期に鉛の曝露受けた可能性あり

また、最近の研究によると、血中鉛濃度が10μg/100ml以下であっても、3～10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 al. (2003)は、生後6、12、18、24、36、48、60ヶ月目に172名の小児の血中鉛濃度を測定し、3歳及び5歳時にStanford-Binet のIntelligence Scale（知能尺度）テストを適用し、母親のIQ、家庭環境その他の交絡因子を調整して線形および非線形モデルを用いて解析した。完全なデータが得られた小児154 名の血中鉛濃度（AM±ASD μg/100ml）はLifetime Average[16]では7.4±4.3μg/100ml、Peak[17]では11.1±7.1μg/100ml、Concurrent[18]では5.8±4.1μg/100ml、Average in infancy[19]では7.0±3.8μg/100mlであった。IQは89.8±11.4であった。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、Lifetime Averageの血中鉛濃度の10μg/100ml の上昇に対してIQは4.6 ポイント低下した（p＜0.01）。一方、血中鉛濃度が10μg/100ml を超えたことがない小児の場合、低下はさらに大きいと推定された。非線形モデルを適用した場合、Lifetime Averageの血中鉛濃度が1から10μg/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10μg/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昇に対するIQの低下の程度が大きかった（Canfield et al. 2003）。

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た。その結果、小児の幾何平均血中鉛濃度は最大で17.8 μg/100ml、5～7歳までに9.4μg/100mlへ減少し、最大血中鉛濃度が10μg/100ml以下の小児が244人(18%)、最大血中鉛濃度が7.5μg/100ml以下の小児が103人(8%)であった。共変量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、対数線形モデルで血中鉛濃度が2.4～30 μg/100mlへの増加と結びついてIQポイントが6.9減少[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 μg/100ml、10～20 μg/100ml、20～30 μg/100mlに結びつくIQポイントの減少は、各々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：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、最大血中鉛濃度7.5μg/100ml以下の小児の知能の低下は、最大血中鉛濃度7.5μg/100ml以上（P値＝0.015）よりも著しかった。最大血中鉛濃度7.5μg/100ml以下の小児における一般環境由来の鉛曝露は、知的欠損と結び付けられると結論した（Lanphear et al. 2005）。

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、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の血中鉛濃度[20]（平均値：7.2μg/100ml、中央値：6.2μg/100ml）は、フルスケールIQ

[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。

[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。

（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。Lifetime Averageの血中鉛濃度5μg/100ml未満の小児と5～9.9μg/100mlの子供を比較すると、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鉛濃度を2.1 μg/100mlへ引き下げるフルスケールIQとの間に逆相関関係（p =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10μg/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 et al. 2008）。

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）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アソンカイ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。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BLL s に有意な差があった。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ないと報告している。（Wang et al. 2008）

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)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。血中鉛の幾何平均濃度は10.4μg/100mlであった。501名の児童が認知能力テストおよび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害な影響を与えていた（Fulton et al. 1987）。また、McMicheal et al. (1988)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期の0.44μmol/L（9.1μg/100ml）から2歳時の1.03μmol/L（21.3μg/100ml: 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1.50μmol/L（31.1μg/100ml）の小児は0.50μmol/L（10.4μg/100ml）

[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。

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±ASD（最高値）μg/100 ml〕は8.1±3.6（27）μg/100 ml、4.8±3.2（26）μg/100 ml、6.2±3.8（26）μg/100 ml、15.9±8.2（56）μg/100 ml、21.1±11.4（85）μg/100 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11~~0~~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 11~~0~~　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、および社会経済的地位など）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 2～8μg/100ml 以下で認められている。同時期の血中鉛濃度が 1μg/100ml から 10μg/100ml まで増加すると、フルスケール 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

（U.S. EPA 2006）。

b．末梢神経機能への影響

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

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。汚染地域の小児 169 名の血中鉛濃度は 10～＞80μg/100ml（中央値：30～39μg/100ml）、非汚染地域の小児 33 名では 10～59μg/100ml（中央値：10～29μg/100 ml）であった。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 20～30μg/100 ml が推定された。

Erenberg et al. (1974)は、小児鉛神経障害を示した 14 例の内、鎌状赤血球症の小児 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生じやすい可能性があると報告した。

Schwartz and Otto (1991)は、6～19 歳の小児 3,454 名のデータを用いて血中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、4000Hz のいずれの周波数でも聴力閾値が高まった。血中鉛濃度が 6μg/100ml から 18μg/100ml へ上昇すると、検査した 4 周波数全てで 2dB の聴力レベルの低下が見られた。

②成人への影響

a．中枢神経機能への影響

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。かつて鉛作業者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ることが明らかにされている（Mantere et al. 1984、Campara et al. 1984、Stollery 1996、Hogstedt et al. 1983、Stollery et al. 1989、Stollery et al. 1991）。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 12~~1~~にまとめた。

1975 年以降に鉛作業を開始した作業者に作業開始前、就業 1、2、4 年目に知能・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平均値は 14～45μg/100ml であった。対照群はケーブル製造作業者・発電所作業員であった。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は顕著であったが鉛作業者ではほとんど認められなかった。鉛作業者の視覚知能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 26.9μg/100ml で鉛作業者を 2 群にわけると Block Design と Santa Ana テストが 2 群分割に最も良く対応した。鉛作業者のテスト成績低下は軽度で、かつ変動幅が大きいが血中鉛濃度 30μg/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明らかであった（Mantere et al. 1984）。

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 60μg/100ml（生物学的許容値）を超えたことのない作業者 40 名と非曝露対照者 20 名について検討した。曝露作業者を血中鉛濃度 45-60μg/100ml の群（20 名）と 35μg/100ml 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、曝露作業者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 60μg/100ml 以下であることが示された（Campara et al. 1984）。

表 121　成人の中枢神経機能に対する影響

文献	血中鉛 (μg/100 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＋鉛作業者	血中鉛上昇に伴い自覚症状多発
Mantere et al. 1984	14-45	鉛作業者	血中鉛上昇に伴い視覚運動機能等低下（閾値 血中鉛 30 μg/100 ml）
Stollery 1996	14、31、52（3群）	鉛作業者	中枢性の機能低下
Hogstedt et al. 1983	27-68（範囲）	鉛作業者	非言語テスト等の成績低下
Stollery et al. 1989	＜20-80（範囲）	鉛作業者	高濃度群（血中鉛 41-80 μg/100 ml）で認識力低下
Stollery et al. 1991	＜20-80（範囲）	鉛作業者	高濃度群（血中鉛 41-80 μg/100 ml）で認識力低下
Williamson and Teo 1986	＜25-81（範囲）	鉛作業者	神経行動学テストで劣る
Campara et al. 1984	45-60	鉛作業者	心理学的テスト成績低下（閾値は血中鉛 60 μg/100 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を踏まえ、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 μg/100ml あるいは 60μg/100ml 以下であると考えられている。

b．末梢神経機能への影響

鉛作業者の神経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。男性鉛作業者 41 名〔血中鉛濃度（AM±ASD）43.3±17.9μg/100ml〕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）。

鉛作業者（血中鉛濃度 6-34μg/100ml）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 μg/100ml を超えていた作業者では、超えていない鉛作業者に比べて正中神経の知覚神経伝導速度が低下した（Seppalainen et al. 1983）。

一方、Ehle (1986)は、血中鉛濃度 70μg/100ml 以下では血中鉛濃度と伝導速度の間に関連は見出されないとし、Davis and Svendsgaard (1990)は、鉛の曝

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。

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者 121 名と正常男性 173 名を対象に血中鉛・マンガン・砒素・セレン濃度を 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た。症例群の男性作業者の血中鉛濃度（幾何平均）は、10.7μg/100ml、対照群は 3.9μg/100ml であった。年齢・喫煙習慣・飲酒習慣・騒音曝露年数・元素濃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、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。

（２）心血管系への影響

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。血中鉛濃度との相関は鉛作業者のように血中鉛濃度が高値（Kirkby and Gyntelberg 1985、Cardozo dos Santos et al. 1994）である場合には一定の結果が得られているが、Harlan et al. (1985)、Schwartz (1988)、Gartside (1988)、Den Hond et al. (2002)のように一般人口（NHANESⅡ：The Second National Health and Nutrition Examination Survey）を対象にしている場合には解析法によって結果に変動がみられている（表 13~~2~~）。

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 1999）。

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、この場合には表 14~~3~~のすべての事例で相関が認められている（Hu et al. 1996、Korrick et al. 1999、Cheng et al. 2001、Gerr et al. 2002、Rothenberg et al. 2002）。鉛中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が報告されている（Myerson and Eisenhauer 1963、Freeman 1965）。9.5 歳の小児（出生時臍帯血中鉛濃度 4.6μg/100ml、幼若期の血中鉛濃度 4.6μg/100ml）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 10μg/100ml 以下でも認められた（Gump et al. 2005）。

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を見出している（U.S. EPA 2006 ）。

（３）血液・造血系への影響

WHO（2001）は、成人では血中鉛濃度 80μg/100ml で、小児では 70μg/100ml 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、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度の閾値は、成人で 50μg/100ml、小児で約 25μg/100ml であるととしている（WHO 2001）。鉛中毒による貧血は、赤血球中でヘム合成する際の中間産物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：

---

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

[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 などとの錯体が見出され、生理的にはプロトヘム、クロ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素酵素はヘム生合成過程で 2 分子の δ-アミノレブリン酸を脱水縮合して、ポルフィリン生合成

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 132　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（NHANESⅡ調査）
Schwartz 1988	不明	一般人	log（血中鉛）は血圧と相関（NHANESⅡ）
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 143　骨中鉛と血圧上昇の関係

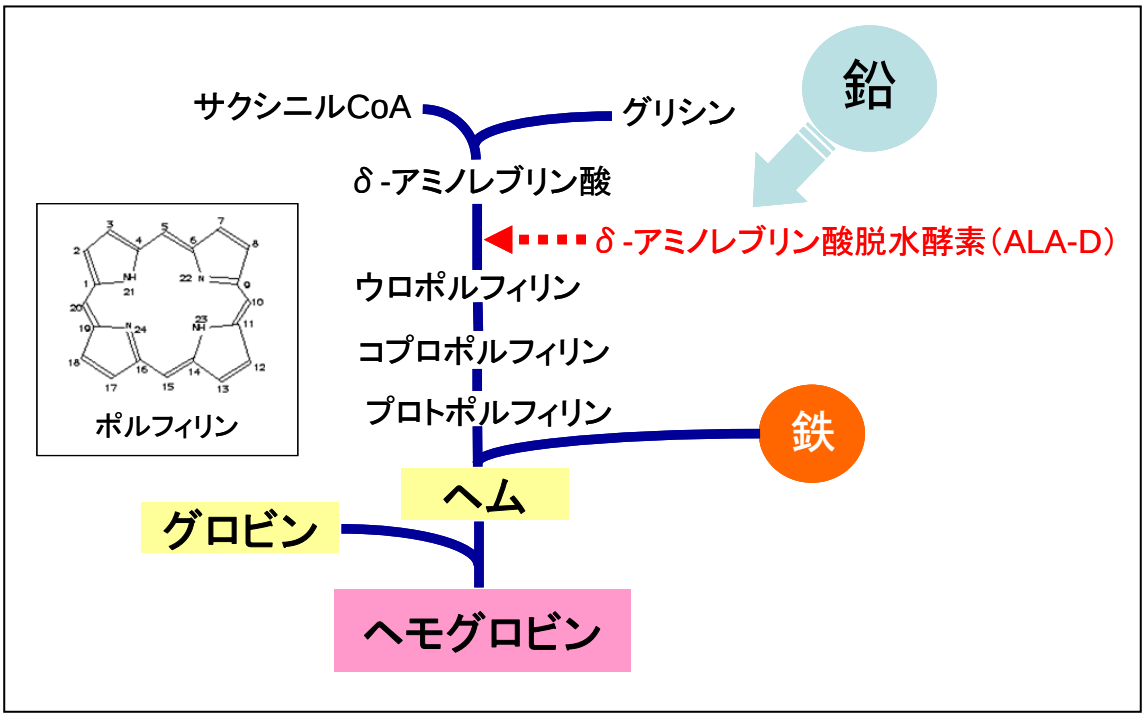
文献	対象とした骨	被検者	主要所見
Rothenberg et al. 2002	踵骨	妊婦	踵骨中鉛が上昇すると収縮期血圧・拡張期血圧ともに上昇
Korrick et al. 1999	膝蓋骨	看護婦	高血圧と相関
Hu et al. 1996	踵骨	一般患者	高血圧と相関
Gerr et al. 2002	脛骨	若年成人	血圧と相関
Cheng et al. 2001	骨末詳	成人	高血圧と相関

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（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撹乱と関連し、血中鉛濃度が約20～30μg/100ml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）。

の中間体であるポルホビリノーゲンを 1 分子生成する反応を触媒する。次いで 4 分子のポルホビ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。

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154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としている（U.S. EPA 2006）。

（５）内分泌系・免疫系への影響

血中鉛濃度が平均25μg/100mlの小児（Siegel et al. 1989）および51μg/100ml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激ホルモン（TSH：Thyroid stimulating hormone)濃度を測定した研究では、いずれも鉛の影響が認められなかった。血中鉛濃度が52μg/100mlの作業者では、

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なかった（Singh et al. 2000）。しかし、他の研究（血中鉛濃度51μg/100ml）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. 2000）。

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）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、有意に高い唾液コルチゾール反応と単独で関連した。このことは、出生前後の比較的低い血中鉛濃度、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血中鉛濃度、特に10μg/100ml以下の血中鉛濃度が、小児の副腎皮質反応を急性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）。

表 154　鉛曝露と腎機能障害との関係

文献	血中鉛*（μg/10ml）	被検者	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β2-ミクログロブリンは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・尿細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、-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

* 算術平均値、幾何平均値又は中央値

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

U.S. EPA (2006)は、小児の血中鉛濃度が10 μg/100ml以下の場合、血中鉛濃度の増大と血清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ている（U.S. EPA 2006）。

（６）生殖への影響

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

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いる（WHO 1995）。

①男性における生殖への影響

職業的鉛曝露を受けた男性では、血中鉛濃度が 40 μg/100ml 以上で精液中の精子数等に変化が認められ（Assennato et al. 1986、Telišman et al. 2000、Lancranjan et al. 1975）、血中鉛最高濃度 51μg/100ml 以上でその夫人の妊娠が遅れ（Sallmén et al. 2000）、血中鉛濃度 31 μg/100 ml 以上で自然流産のリスクが高まり（Lindbohm et al. 1991）、血中鉛平均鉛濃度 46.3μg/100ml で出生率が低下し（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。

ATSDR (1999)は、精子への影響が血中鉛濃度 40 μg/100ml 位から現れ始めるのではないかとしている（ATSDR 1999）。

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）は 3μg/100ml（2～5μg/100ml)であった。TV(>3mL)、生殖器の段階（genitalia 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、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= 0.06）と逆相関を示した。多変量分析では、血中鉛濃度が 5μg/100ml 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（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の違いに関連性があった（Hauser et al. 2008）。

②女性における生殖・発達への影響

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（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（Andrews et al. 1994）。妊娠中期の血中鉛濃度が19.1μg/100mlと5.6μg/100mlの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. 1991）。また、臍帯血中鉛濃度5.6μg/100mlの集団（162例）で小児の生後6ヶ月の体格と血中鉛濃度との相関は検出されなかった（Greene and Ernhart 1991）。別の研究では、臍帯血中鉛濃度が15μg/100ml以下であれば鉛の有害性を認めないが、15μg/100ml以上では弱いが影響はあるとした（Bellinger et al. 1991a）。出産時母体血中鉛が11.2μg/100mlの群と7.5μg/100mlの群を比べた解析では、前者に早産の危険性が高まり（McMichael et al. 1986）、臍帯血中鉛が≧5.1μg/100mlの初産婦は、＜5.1μg/100mlの初産婦に比べて早産の危険性が高い（但し、経産婦では差がない）（Torres-Sánchez et al. 1999）と報告された。

米国人少女（血中鉛濃度0.7-21.7μg/100ml）の解析によれば、血中鉛濃度の高値は初潮遅延・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 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

3μg/100mlの群では1μg/100ml群比べて乳房・恥毛の発達が遅れていたが、白人系少女では乳房・恥毛の発達の差は認められなかった(Selevan et al. 2003)。

（７）発がん性

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）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・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、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. (1997)の研究では腎がんのリスク上昇、Lundstrom et al. (1997)の研究では肺がんの標準化死亡比（SMR）上昇、Wong and Harris (2000)の研究では肺がんと胃がんの SMR 上昇、Englyst et al. (2001)の研究では肺がんの SMR 上昇が報告された。しかし、Lundstrom et al. (1997)や Englyst et al. (2001)の研究では、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た。これらよりも以前に行われた Dingwall-Fordyce and Lane (1963)、Malcolm and Barnett (1982)、Selevan et al. (1985)の研究では、より高度な鉛曝露（曝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)の研究では脳血管死亡率が上昇していた。

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な証拠（limited evidence）があると評価した（IARC 2004）。

Ⅷ. 実験動物等における有害影響

１．急性毒性

鉛化合物の経口 LD_{50} 値についての適切な文献はない（ATSDR 1999）。LD_{LO} については、酢酸鉛：191 mg Pb/kg（イヌ）、塩化鉛：1490 mg Pb/kg（モルモット）、硝酸鉛：313 mg Pb/kg（モルモット）、酸化鉛：1300 mg Pb/kg（イヌ）、硫酸鉛：1366 mg Pb/kg（イヌ）、20500 mg Pb/kg（モルモット）の値がある（ATSDR 1999）。

２．神経系への影響

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）強制経口投与した後、血中鉛濃度が 59 μg/100ml で反射の発達が遅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が平均 65 μg/100ml で視覚誘導反応が異常になり、視覚明瞭度が低下した（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、視覚明瞭度低下は生後 90 日まで続いた（ATSDR 1999）。

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。血中鉛濃度が 15～20 μg/100ml という低いレベルでも、Long-Evans ラットの学習の遅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）。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、テスト時には血中鉛濃度は検出下限を下回っていた（Cory-Slechta et al. 1992）。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。

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

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 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 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はで 15.4 μg/100ml、定常状態では 10.9 μg/100ml で、弁別逆転学習と遅延交互課題が対照群より著しく劣っていた（Gilbert & Rice 1987, Rice 1985b）。生後一年間酢酸鉛を経口投与され、平均血中鉛濃度が 32 μg/100ml だったアカゲザルでは、投与中止後、血中鉛濃度が対照群と事実上同じ 5 μg/100ml 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害）が持続していた（Bushnell & Bowman 1979b）。Lilienthal & Winneke（1996）は慢性的な鉛への曝露が終了して 18 か月目の、血中鉛濃度がほ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して見られると報告している。Ferguson & Bowman（1990）もまた、曝露中止から 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行動）が見られると報告している。しかしながら、サルを 7 歳の時点でテスト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）。

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る。

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

酢酸鉛を 10 および 100mg/L となるように飲料水に添加し、出生後のラットに 7 週間にわたり投与した結果、脳中鉛濃度が 0.05μg/g tissue で学習能力の低下が観察され、この時の血中鉛濃度は類似の鉛曝露実験から 20μg/100ml であったと推定される（Bushnell & Levin 1983）。酢酸鉛を 50mg/L となるように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。この時の血中濃度は 25μg/100ml であった（Cohn et al. 1993）。離乳前および離乳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鉛濃度が 16μg/100ml の群のみ学習能力の低下が認められ、この時の脳中鉛濃度は 0.09μg/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 11～13μg/100ml で認められた（Altmann et al. 1985）。

困難な人間関係、感情制御不全、不注意と関連している子供の触覚防衛反応について、子供或いは動物を対象として鉛曝露との関係を調べた研究が行われていないことから、Moore ら(2008)は、4 歳のアカゲザル 61 匹を使って鉛曝露が触覚防衛反応を誘発するか検証した。鉛曝露群は、生後 8 日から 1～2 歳時まで、血中鉛濃度が 35～40 mg/dL となるように乳溶液で鉛を毎日経口投与した。サクシマー（鉛解毒剤）によるキレート療法或いはプラシボ投与は 1 歳時に行った。触覚防御反応は頬や首へ 3 回触れる試行を 6 回繰り返して測定した。その結果、鉛曝露群は、コントロール群と比較し

て繰返される触覚への刺激に対してより高い拒否反応を示した。生後 3 ヶ月間の血中鉛濃度は触覚防御拒否反応試験と正の相関があった。サクシマーによるキレート療法の触覚防衛反応に対する有益性は明確ではなかった（Moore et al. 2008）。

3．心血管系への影響

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な動物において、血中鉛濃度 20～30 μg/100ml を生じさせる鉛曝露後、休止期間を置いた後に、長期間持続する高血圧が遅れて現れている。*in 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実験的な検証では不明瞭である（U.S. EPA 2006）。

4．血液・造血系への影響

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。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うである（U.S. EPA 2006 ）。赤血球 ALA-D 活性比（酵素活性の活性化／比活性化の比率）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、ヒトとカニクイザル両方で鉛による同様な抑制作用が示されている（U.S. EPA 2006 ）。

5．腎臓への影響

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を通じて起こる。低用量鉛投与動物および高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（NOx）の尿排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）。

6．生殖・発生、神経発達への影響

血中鉛濃度が 30 μg/100ml 以上で、雄ラットでは精子数への影響およ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 2003/1996）。

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機能を撹乱するという、1986 年の鉛の EPA 大気質クライテリアドキュメント（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一貫した影響が、鉛曝露された動物で再現性に欠けるため、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 2006）。

Hilderbrand et al.（1973）による試験で、雌雄の Sessco ラット（1 群 20 匹）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 Pb/kg/day）を 30 日間経口投与したところ、血中鉛濃度はそれぞれ雌：14、30、53 µg/100ml、雄：14、19、30 µg/100ml であった。雌では、両用量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、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。

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 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. 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 changes）は 0.005 mg Pb/kg/day 群の性腺で認められた。

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 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は交配前には 80～92µg/100ml で、妊娠期間中は 53～92µg/100ml であった。対照群のラットの平均血中鉛濃度は 6～10µg/100ml であった。

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 ）。

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 5 日から 21 日まで Sprague-Dawley ラットに 0.45%（約 377 mg/kg/day）の酢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）。この曝露群の児の出生時平均血中鉛濃度レベルは 197µg/100ml であった。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（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った（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くつかの内分泌物と生化学的なパラメータを測定することで確認された（ATSDR 1999）。

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。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、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、用量（血中鉛濃度）に関連する血清テストステロン濃度および精子形成の低下は

（血中鉛濃度 < 50 μg/100ml において）視床下部のゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）の mRNA の増加を伴う。後者の影響（精子形成の低下）は、より高い曝露（血中鉛濃度 > 50 μg/100ml）および曝露期間の増大によって強くなる（Sokol et al. 2002）。Sokol & Berman（1991）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, 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-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）。

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 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された。曝露された母動物の児の生後 1 日目血中鉛濃度は平均 98μg/100ml で 16 日目では 20μg/100ml であり、対照群の出生児はどちらの日齢でも 10μg/100ml であった。投与群の児の出生時体重は対照群に比べて少なかったが、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、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。

Draski et al.（1989）により Binghamton Heterogeneous Stock（HET）マウ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）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育された。投与された母動物の血中鉛濃度は 100μg/100ml（対照群は <10μg/100ml）で、生後 5 日から 15 日目では児マウスの血中鉛濃度は 76μg/100ml ～130μg/100ml であった（対照群は 3～6μg/100ml）。オー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、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によって行動パターンに変化が見られた。

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. 1993）。鉛の用量は約 18、36、146 mg Pb/kg/day で、血中鉛濃度はそれぞれの群で 51、67、169μg/100ml であった。中、高用量群では鉛の投与で行動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、環境に馴化できなかった。

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 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、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）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

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 日目の平均血中鉛濃度は、対照群では 1～4μg/100ml、0.7 mg/kg/day 群では 9～12μg/100ml、3.5 mg/kg/day 群では 20～23μg/100ml、7 mg/kg/day 群では 24～35μg/100ml であったが、35 mg/kg/day 群の報告はない（Kimmel et al. 1980）。

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までの時間には有意な遅延が見られた。生後 21 日の血中鉛濃度は対照群では 3.7 μg/100ml、低用量群では 38.2μg/100ml、高用量群では 49.9μg/100ml であった。

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 日では見られなかった。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。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。

サルの乳児への神経行動学的影響が、Bushnell & Bowman（1979a）によって、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 3.8 mg Pb/kg/day 経口投与した Levin & Bowman（1983）によって調べられた。誕生時の血中鉛濃度はそれぞれ対照群（5 頭）が 5 μg/100ml、低用量群（3 頭）が 30μ g/100ml、高投与群（5 頭）が 55μg/100ml であった。母動物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、4～5 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られなかった。しかし、血中鉛濃度を維持するため実験期間中に投与量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意味している。

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、母体の血中鉛濃度は 21～79μg/100ml の範囲であった。

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。ラットの血中濃度が 70μg/100ml 以上で精母細胞および精子細胞の変性を伴う精巣の萎縮が認められるが、54μg/100ml では認められない（Chowdhury et al. 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 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られ、この時の血中鉛濃度は 30～50μg/100ml であった（Sokol et al. 1985）。鉛を投与した成獣雌ラットは血中鉛濃度が 30μg/100ml で性周期が不規則になり、53μg/100ml では卵胞嚢胞が形成され黄体数が減少した（Hilderbrand et al. 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 35μg/100ml）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（Foster 1992）。

7．遺伝毒性

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

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）では関連に一貫性がない（U.S. EPA 2006）。

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 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（ATSDR 1999）。

表 165 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]（μg/100ml）	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･頭臀長減少, 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)]	ｵｰﾌﾟﾝﾌｨｰﾙﾄﾞ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 [ﾋﾟｰｸ 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 日までﾊﾟﾙｽ的長期経口投与	[ﾋﾟｰｸ 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]

*NOAEL／LOAEL

[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）

・評価書：Toxicological profile for lead (ATSDR 1999[5])（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。）

表 17~~6~~ 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 ﾁｬｲﾆｰｽﾞﾊﾑｽﾀｰ 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 ﾁｬｲﾆｰｽﾞﾊﾑｽﾀｰ 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 77.8μg/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 98.4μg/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 187　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]（μg/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

Ⅸ. 国際機関等での評価

1. 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、鉛の平均摂取量が 3～4μg/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 5μg/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 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けるべきであるという立場から設定された（JECFA 1987）。

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の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 1993）。

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 10～15μg/100ml を下回ると、交絡因子の影響および分析や測定精度の限界に起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るかもしれないが、血中鉛濃度が 10μg/100ml 以下での関連性の証拠は疑わしいとされ、従来の PTWI（25μg/kg 体重/週）が継続された（JECFA 2000）。

2. WHO 飲料水水質ガイドライン

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。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。小児におけるδ-アミノレブリン酸脱水酵素（ポルフォビリノーゲン合成酵素；ヘムの生合成に関する重要な酵素の 1 つ）の活性阻害が血中鉛濃度 5 μg/100ml 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 12～120μg/100ml の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などを引き起こす。血中鉛濃度が 30 μg/100ml よりも低い濃度でも子供の神経系に影響を起こすという電気生理学的証拠がある。横断的疫学研究からの証拠は、血中鉛濃度 30 μg/100ml

とそれ以上の群で知能指数が 4 ポイント有意に劣っていたことを示している。長期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を支持する結果であり、血中鉛濃度 11～30 μg/100ml を生じさせる出生後の曝露によって、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 ）は無機の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 μg/kg/周（3.5 μg/kg/day に相当）としている。

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、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）。

３．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、鉛電池工場作業者（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者（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 $Pb(CH_3COO)_2{\cdot}2Pb(OH)_2$〕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。

4．米国環境保護庁（US EPA）と米国疾病予防管理センター（CDC）

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 2007a）。

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、慢性影響が生じる通常の期間よりかなり前に、顕著な影響を及ぼす。6才以下の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、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当であると結論した。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、特に骨格に蓄積されるが、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当でないとしている（US EPA 2004）。

なお、CDCは、1991年報告で小児の血中鉛10μg/100mlを懸念されるレベル（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、この値を変更していない。

- 血中鉛10μg/100ml以下で小児の発育に有害な影響があったことを示す明らかな報告がない。
- 分析の限界から小児の曝露を血中鉛10μg/100mlの線で明確に分けることが出来ない。
- 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。

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 human carcinogen）に分類している（EPA 2007b）。

5．米国産業衛生専門家会議（ACGIH）

米国産業衛生専門家会議（ACGIH：American Conferences of Governmental Industrial Hygienists ）では、鉛作業者に対するBEIとして血中鉛濃度30μg/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濃度が10μg/100ml以上である場合には出生児の血中鉛濃度が10μg/100mlを超す可能性、すなわち認識力低化の危険を伴う可能性があると警告している。このBEIは、鉛作業者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

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-作用関係の側面から表195のように要約されている。自然流産増加・妊娠期間短縮・出生時体重低下は、血中鉛濃度30μg/100ml以上で発生するとする報告があるが、確定的ではないとされている。

また、鉛作業者に対するBEI血中鉛濃度30μg/100mlに対応する気中の許容濃度（作業環境中の個人曝露濃度）は、0.05 mg/㎥に設定されている。発がん性は、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 2007a,b）

表198　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	90μg/100ml 以上
臨床的な神経障害	60μg/100ml
認識力試験陽性	40μg/100ml
末梢神経伝導度低下	30μg/100ml
心理機能・心理運動機能	30μg/100ml
貧血	40μg/100ml
高血圧	30μg/100ml
腎障害	30μg/100ml
男性生殖機能：精子数低下度	40μg/100ml
性ホルモン変化	35μg/100ml

6．日本産業衛生学会

表 2019 及び 210 に日本産業衛生学会（JSOH：The Japan Society for Occupational Health）が 2007～2008 年の職業曝露許容濃度として勧告した鉛に関する値を示す。

表 2019　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/m³			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

表 210　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

Ⅹ．食品健康影響評価

１．有害性の確認

（１）神経系への影響

（２）心血管系への影響

（３）血液・造血系への影響

（４）腎臓への影響

（５）内分泌系・免疫系への影響

（６）生殖への影響

（７）発がん性

２．用量-反応評価

（１）曝露指標

（２）影響指標

（３）血中鉛濃度の閾値の推定

①小児

②成人

（４）摂取量変換モデル

（５）耐容摂取量の設定

３．日本人の鉛曝露量

４．ハイリスクグループ

Ⅺ．結論

Ⅻ．まとめ及び今後の課題

＜引用文献＞

「H19 調査事業」

ACGIH 2007a. BEI document for lead, 2007

ACGIH 2007b. TLV document for lead, 2007

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

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

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

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

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

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

ATSDR 2007. Toxicology profile for lead

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

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

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

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

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

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

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

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

Bellinger DC, Stiles KM, Needleman HL. 1992. Low-level lead exposure, intelligence and academic achievement: A long-term follow-up study. Pediatrics 90:855-861.

Bellinger D, Leviton A, Allred E, et al. 1994. Pre- and postnatal lead exposure and behavior problems in school-aged children. Environ Res 66:12-30.

Bogden JD, Thind IS, Louria DG, et al. 1978. Maternal and cord blood metal concentrations and low birth weight: A case control study. Am J Clin Nutr 31:1181-1187.

Campara P, D'Andrea F, Micciolo R, et al. 1984. Psychological performance of workers wih blood-lead concentraion below the current threshold limit value. Int Arch Occup Environ Health 53:233-246.

Canfield RL, Henderson CR, Cory-Slechta DA, et al. 2003. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microgram per deciliter. N Engl J Med 348:1517-1526.

Cardozo dos Santos A, Colacciopo S, Dal Bó CMR, et al. 1994. Occupational exposure to lead, kidney function tests, and blood pressure. Am J Ind Med 26:635-643.

Chen A, Dietrich KN, Ware JH, et al. 2005. IQ and blood lead from 2 to 7 years of age: Are the effects in older children the residual of high blood lead concentrations in 2-year-olds? Environ Health Perspect 113:597-601.

Cheng Y, Schwartz J, Sparrow D, et al. 2001. Bone lead and blood lead levels in relation to baseline blood pressure and the prospective development of hypertension. Am J Epidemiol 153:164-171.

Chiodo LM, Jacobson SW, Jacobson JL. 2004. Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. Neurotoxicol Teratol 26:359-371.

Chisolm JJ Jr. 1962. Aminoaciduria as a manifestation of renal tubular injury in lead intoxication and a comparison with patterns of aminoaciduria seen in other diseases. J Pediatr 60:1-17.

Christoffersson JO, Ahlgren L, Schütz A, et al. 1986. Decrease of skeletal lead levels in man after end of occupational exposure. Arch Environ Health 41:312-318.

Chuang H-Y, Kuo C-H, Chiu Y-W, et al. 2007. A case-control study on the relationship of hearing function and blood lead concentrations of lead, manganese, arsenic, and selenium. Sci Total Environ 387, 79-85.

Cocco P, Hua F, Boffetta P, et al. 1997. Mortality of Italian lead smelter workers. Scand J Work Environ Health 23:15-23.

Cooney GH, Bell A, McBride W, et al. 1989a. Low-level exposures to lead: The Sydney lead study. Dev Med Child Neurol 31:640-649.

Cooney GH, Bell A., McBride W, et al. 1989b. Neurobehavioural consequences of prenatal low level exposure to lead. Neurotoxicol Teratol 11:95-104.

Cramér K, Goyer RA, Jagenburg R, Wilson MH. 1974. Renal ultrastructure, renal function, and parameters of lead toxicity in workers with different periods of lead exposure. Br J Ind Med 31:113-127.

Cullen MR, 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.

Davis JM, Svendsgaard DJ. 1990. Nerve conduction velocity and lead: A critical review and meta-analysis. In: Johnson BL, et al., eds. Advances oin neurobehavioral toxicology. Chelsea, MI: Lewis Publishers, 353-376.

de la Burdé B, Choate MS Jr. 1972. Does asymptomatic lead exposure in children have latent sequelae? J Pediatr 81:1088-1091.

Den Hond E, Nawrot T, Staessen JA. 2002. The relationship between blood pressure and blood lead in NHANES III. J Hum Hypertens 16:563-568.

Dietrich KN, Krafft KM, Bornschein RL, et al. 1987a. Low-level fetal lead exposure effect on neurobehavioral development in early infancy. Pediatrics 80:721-730.

Dietrich KN, Krafft KM, Shukla R, et al. 1987b. The neurobehavioral effects of early lead exposure. Monogr Am Assoc Ment Defic 8: 71-95.

Dietrich KN, Succop PA, Bornschein RL, et al. 1990. Lead exposure and neurobehavioural development in later infancy. Environ Health Perspect 89:13-19.

Dietrich KN. 1991. Human fetal lead exposure: Intrauterine growth, maturation, and postnatal neurobehavioral development. Fund Appl Toxicol 16:17-19.

Dietrich KN, Berger OG, Succop PA. 1993a. The developmental consequences of low to moderate prenatal and postnatal lead exposure: Intellectual attainment in the Cincinnati lead study cohort following school entry. Neurotoxicol Teratol 15:37-44.

Dietrich KN, Berger OG, Succop PA. 1993b. Lead exposure and the motor development status of urban six-year-old children in the Cincinnati Prospective study. Pediatrics 91:301-307.

Dingwall-Fordyce I, Lane RE. 1963. A follow-up study of lead workers. Br J Ind Med 20:313-315.

Draski LJ, Burright RG, Donovick PJ. 1989. The influence of prenatal and/or postnatal exposure to lead on behavior of preweanling mice. Physiol Behav 45:711-715.

Englyst V, Lundström N-G, Gerhardsson L, et al. 2001. Lung cancer risks among lead smelter workers also exposed to arsenic. Sci Total Environ 273:77-82.

Erenberg G, Rinsler SS, Fish BG. 1974. Lead neuropahty and sickle cell disease. Pediatrics 54:438-441.

Ernhart CB, Morrow-Tlucak M, Marbler MR, et al. 1987. Low level lead exposure in the prenatal and early preschool periods: Early preschool development. Neurotoxicol Teratol 9:259-270.

Ernhart CB, Greene T. 1990. Low-level lead exposure in the prenatal and early preschool periods: Language development. Arch Environ Health 45:342-354.

Ernhart CB, Greene T. 1992. Postpartum changes in maternal blood lead concentrations. Br J Ind Med 49:11-13.

Factor-Litvak P, Kline JK, Popovac D, et al. 1996. Blood lead and blood pressure in young children. Epidemiology 7:633-637.

Factor-Litvak P, Graziano JH, Kline JK, et al. 1991. A prospective study of birthweight and length of gestation in a population surrounding a lead smelter in Kosovo, Yugoslavia. Int J Epidemiol 20:722-728.

Fanning D. 1988. A mortality study of lead workers, 1926-1985. Arch Environ Health 43:247-251.

Freeman R. 1965. Reversible myocarditis due to chronic lead poisoning in childhood. Arch Dis Childn 40:389-393.

Fulton M, Raab G, Thomson G, et al. 1987. Influence of blood lead on the ability and attainment of children in Edinburgh. Lancet 1:1221-1225.

Gartside PS. 1988. The relationship of blood lead levels and blood presure in NHANES Ⅱ: Additional calculations. Environ Health Perspect 78:31-34.

Gennart JP, Bernard A, Lauwerys RA. 1992a. Assessment of thyroid, testes, kidney and autonomic nervous system function in lead-exposed workers. Int Arch Occup Environ Health 64:49-57.

Gennart JP, Buchet JP, Roels H, et al. 1992b. Fertility of male workers exposed to cadmium, lead, or manganese. Am J Epidemiol 135:1208-1219.

Gerhardsson L, Lundström NG, Nordberg G, et al. 1986. Mortality and lead exposure: A retrospective cohort study of Swedish smelter workers. Br J Ind Med 43:707-712.

Gerhardsson L, Chettle DR, Englys V, et al. 1992. Kidney effects in long-term exposed lead smelter workers. Br J Ind Med 49:186-192.

Gerr F, Letz R, Stokes L, et al. 2002. Association between bone lead concentration and blood pressure among young adults. Am J Ind Med 42:98-106.

Gershanik JJ, Brooks GG, Little JA. 1974. Blood lead values in pregnant women and their offspring. Am J Obstet Gynecol 119:508-511.

Glenn BS, Stewart WF, Links JM, et al. 2003. The longitudinal association of lead with blood pressure. Epidemiology 14:30-36.

Grandjean P, Lintrup J. 1978. Erythrocyte-Zn-protoporphyrin as an indicator of lead exposure. Scand J Clin Lab Invest 38:669-675.

Greene T, Ernhart CB. 1991. Prenatal and preschool age lead exposure: Relationship with size. Neurotox Teratol 13:417-427.

Gump BB, Stewart P, Reihman J, et al. 2005. Prenatal and early childhood blood lead levels and cardiovascular functioning in 9 1/2 year old children. Neurotoxicol Teratol 27:655-665.

Harlan WR, Landis JR, Schmouder RL, et al. 1985. Blood lead and blood pressure: Relationship in the adolescent and adult US population. J Am Med Ass 253:530-534.

Hawk BA, Schroeder SR, Robinson G. et al. 1986. Relation of lead and social factors to IQ of low-SES children: A parital replication. Am J Ment Defic 91:178-183.

Hernandez-Avila M, Peterson KE, Gonzalez-Cossio T, et al. 2002. Effect of maternal bone lead on length and head circumference of newborns and 1-month-old infants. Arch Environ Health 57:482-488.

Hirata M, Kosaka H. 1993. Effects of lead exposure on neurophysiological parameters. Environ Res 63:60-69.

Hogstedt C, Han M, Agrel A, et al. 1983. Neuropsychological test results and symptoms among workers with well-defined long-term exposure to lead. Br J Ind Med 40:99-105.

Hryhorczuk DO, Rabinowitz MB, Hessl SM, et al. 1985. Elimination kinetics of blood lead in workers with chronic lead intoxication. Am J Ind Med 8:33-42.

Hu H, Aro A, Payton M, et al. 1996. The relationship of bone and blood lead to hypertension. The Normative Aging Study. J Am Med Ass 275:1171-1176.

Hu H, Tellez-Rojo MM, Bellinger D, et al. 2006. Fetal lead exposure at each stage of pregnancy as a predictor of infant mental development. Environ Health Perspect 114:1730-1735.

IARC 2004. IARC Monogr Carc Risk hum, Vol 87, Inorganic and organic lead compounds

JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Fifty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, World Health Organization technical report series 751, Geneva 2000; 81-87.

Jin Y, Liao Y, Lu C, et al. 2006. Health effects in children aged 3-6 years induced by environmental lead exposure. Ecotoxicol Environ Saf 63: 313-317.

Kim R, Rotnitzky A, Sparrow D, et al. 1996. A longitudinal study of low-level lead exposure and impairment of renal function. The Normative Aging Study. J Am Med Ass 275:1177-1181.

Kirkby H, Gyntelberg F. 1985. Blood pressure and other cardiovascular risk factors of long-term exposure to lead. Scand J Work Environ Health 11:15-19.

Koren G, Chang N, Gonen R, et al. 1990. Lead exposure among mothers and their newborns in Toronto. Can Med Ass J 142:1241-1244.

Korpela H, Loueniva R, Yrjänheikki E, et al. 1986. Lead and cadmium concentrations in maternal and umbilical cord blood, amniotic fluid, placenta, and amniotic membranes. Am J Obstet Gynecol 155:1086-1089.

Korrick SA, Hunter DJ, Rotnitzky A, et al. 1999. Lead and hypertension in a sample of middle-aged women. Am J Public Health 89:330-335.

Kristensen P, Irgens LM, Daltveit AK, et al. 1993. Perinatal outcome among children of men exposed to lead and organic solvents in the printing industry. Am J Epidemiol 137:134-144.

Lacey RF, More MR, Richards WN. 1985. Lead in water, infant diet and blood: The Glasgow Duplicate Diet Study. Sci Total Environ 41:235-247.

Lancranjan I, Popescu HI, Găvanescu O, et al. 1975. Reproductive ability of workmen occupationally exposed to lead. Arch Environ Health 30:396-401.

Landrigan PJ, Baker EL Jr, Feldman RG, et al. 1976. Increased lead absorption with anemia and slowed nerve conduction in children near a lead smelter. J Pediatr 89:904-910.

Lanphear BP, Dietrich K, Auinger P, et al. 2000. Cognitive deficits associated

with blood lead concentrations <10 µg/dL in US children and adolescents. Public Health Rep 115:521-529.
Leviton A, Bellinger D, Allred EN, et al. 1993. Pre- and postnatal low-level lead exposure and children's dysfunction in school. Environ Res 60:30-43.
Lillis R, Gavrilescu N, Nestorescu B, et al. 1968. Nephropathy in chronic lead poisoning. Br J Ind Med 25:196-202.
Lindbohm M-L, Sallmén M, Anttila A, et al. 1991. Paternal occupational lead exposure and spontaneous abortion. Scand J Work Environ Health 17:95-103.
López CM, Piñeiro AE, Núñez N, et al. 2000. Thyroid hormone changes in males exposed to lead in the Buenos Aires area (Argentina). Pharmacol Res Commun 42:599-602.
Lundström NG, Nordberg G, Englyst V, et al. 1997. Cumulative lead exposure in relation to mortality and lung cancer morbidity in a cohort of primary smelter workers. Scand J Work Environ Health 23:24-30.
Lutz PM, Wilson TJ, Ireland J, et al. 1999. Elevated immunoglobulin E (IgE) levels in children with exposure to environmental lead. Toxicology 134:63-78.
Malcolm D, Barnett HAR. 1982. A mortality study of lead workers 1925-76. Br J Ind Med 39:404-410.
Mantere P, Häsnninen H, Hernberg S, et al. 1984. A prospective follow-up study on psychological effects in workers exposed to low levels of lead. Scand J Work Environ Health 10:43-50.
McMicheal AJ, Baghurst PA, Wigg NR, et al. 1988. Port Pirie cohort study: Environmental exposure to lead and children's abilities at the age of four years. N Engl J Med 319:468-475.
McMicheal AJ, Baghurst PA, Vimpani GV, et al. 1994. Tooth lead levels and IQ in school-age children: The Port Pirie cohort study. Am J Epidemiol 140:489-499.
Meredith PA, Moore MR, Campbell BC, et al. 1978. δ-Aminolaevulinic acid metabolism in normal and lead-exposed humans. Toxicology 9:1-9.
Milman N, Christensen JM, Ibsen KK. 1988. Blood lead and erthyocyte-Zinc-protoporphyrin in mothers and newborn infants. Eur J Pediatr 147:71-73.
Morrow PE, Beiter H, Amato F, et al. 1980. Pulmonary retention of lead: An experimental study in man. Environ Res 21:373-384.
Muntner P, He J, Vupputuri S, et al. 2003. Blood lead and chronic kidney disease in the general United States population: Results from NHANES III. Kidney Int 63:1044-1050.
Myerson RM, Eisenhauer JH. 1963. Atrioventricular conduction defects in lead poisoning. Am J Cardiol 11:409-412.
Needleman HL, Gunnoe C, Leviton A, et al. 1979. Deficits in psychologic and classroom performance of childrean with elevated dentine lead levels. N Engl J Med 300:689-695.
O'Neil J, Steele G, McNair CS, et al. 2006. Blood lead levels in NASCAR Nextel Cup teams. J Occup Environ Hyg 3: 67-71.

Park SK, Schwartz J, Weisskopf M, et al. 2006. Low-level lead exposure, metabolic syndrome, and heart rate variability: The VA Normative Aging Study. Environ Health Perspect 114: 1718-1724.

Payton M, Hu H, Sparrow D, et al. 1994. Low-level lead exposure and renal function in the normative aging study. Am J Epidemiol 140:821-829.

Pocock SJ, Smith M, Baghurst P. 1994. Environmental lead and children's intelligence: a systematic review of the epidemiological evidence. Br Med J 309:1189-1197.

Rabinowitz MB, Wetherill GW, Kopple JD. 1976. Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. J Clin Invest 58:260-270.

Riess ML, Halm JK. 2007. Lead poisoning in an adult: Lead mobilization by pregnancy? J Gen Intern Med 22: 1212-1215.

Roels HA, Lauwerys R. 1987. Evaluation of dose-effect and dose-response relationships for lead exposure in different Belgian population groups (fetus, child, adult men and women). Trace Elem Med 4:80-87.

Roels HA, Lauwerys RR, Buchet JP, Vrelust M-T. 1975. Response of free erythrocyte porphyrin and urinary δ-aminolevulinic acid in men and women moderately exposed to lead. Int Arch Arbeitsmed 34:97-108.

Rothenberg SJ, Karchmer S, Schnaas L, et al. 1994. Changes in serial blood lead levels during pregnancy. Environ Health Persp 102:876-880.

Rothenberg SJ, Kondrashov V, Manalo M, et al. 2002. Increases in hypertention and blood pressur during pregnancy with increased bone lead levels. Am J Epidemiol 156:1079-1087.

Ruff HA, Bijur PE, Markowitz M, et al. 1993. Declining blood lead levels and cognitive changes in moderately lead-poisoned children. J Am Med Ass 269:1641-1646.

Rummo JH, Routh DK, Rummo NJ, et al. 1979. Behavioral and neurological effects of symptomatic and asymptomatic lead exposure in children. Arch Environ Health 34:120-124.

Ryu JE, Ziegler EE, Nelson SE, et al. 1983. Dietary intake of lead and blood lead concentration in early infancy. Am J Dis Child 137:886-891.

Sallmén M, Lindbohm ML, Nurminen M. 2000. Paternal exposure to lead and infertility. Epidemiology 11:148-152.

Sanín LH, González-Cossio T, Romieu I, et al. 2001. Effect of maternal lead burden on infant weight and weight gain at one month of age among breastfed infants. Pediatrics 107:1016-1023.

Schroeder SR, Hawk B. 1987. Psycho-social factors, lead exposure and IQ. Monoger Am Assoc Ment Defic S:97-137.

Schütz A, Skerfving S, Ranstam J, et al. 1987. Kinetics of lead in blood after the end of occupational exposure. Scand J Work Environ Health 13:221-231.

Schwartz J. 1988. The relationship between blood lead and blood pressure in the NHANES II survey. Environ Health Perspect 78:15-22.

Schwartz J. 1994. Low-level lead exposure and children's IQ: A meta-analysis and search for a threshold. Environ Res 65:42-55.

Schwartz J, Otto D. 1991. Lead and minor hear impairment. Arch Environ Health 46:300-305.

Schwartz J, Landrigan PJ, Feldman RG, et al. 1988. Threshold effect in lead induced peripheral neuropathy. J Pediatr 112:12-17.

Secchi GC, Erba L, Cambiaghi G. 1974. Delta-aminolevulinic acid dehydratase activity of erythrocytes and liver tissue in man: Relationship to lead exposure. Arch Environ Health 28:130-132.

Selander S, Cramér K. 1970. Interrelationships between lead in blood, lead in urine, and ALA in urine during lead work. Br J Ind Med 27:28-39.

Selevan SG, Landrigan PJ, Stern FB, et al. 1985. Mortality of lead smelter workers. Am J Epidemiol 122:673-683.

Selevan SG, Rice DC, Hogan KA, et al. 2003. Blood lead concentration and delayed puberty in girls. N Engl J Med 348:1527-1536.

Seppäläainen AM, Hernberg S, Vesanto R, et al. 1983. Early neurotoxic effects of occupational lead exposure: A prospective study. Neurotoxicology 4:181-192.

Shiri R, Ansari M, Ranta M, et al. 2007. Lead poisoning and recurrent abdominal pain. Ind Health 45: 494-496.

Siegel M, Forsyth B, Siegel L, et al. 1989. The effect of lead on thyroid function in children. Environ Res 49:190-196.

Silva PA, Hughes P, Wiliams S, et al. 1988. Blood lead, intelligence, reading attainiment, and behavior in eleven year old children in Dunedin, New Zealand. J Child Psychol Psychiatry 29:43-52.

Singh B, Chandran V, Bandhu HK, et al. 2000. Impact of lead exposure on pituitary-thyroid axis in humans. BioMetals 13:187-192.

Staessen JA, Lauwerys RR, Buchet J-P, et al. 1992. Imparment of renal function with increasing blood lead concentrations in the general population. N Engl J Med 327:151-156.

Stollery BT. 1996. Reaction time changes in workers exposed to lead. Neurotoxicol Teratol 18:477-483.

Stollery BT, Banks HA, Broadbent DE, et al. 1989. Cognitive functioning in lead workers. Br J Ind Med 46:698-707.

Stollery BT, Broadbent DE, Banks HA, et al. 1991. Short term prospective study of cognitive functioning in lead workers. Br J Ind Med 48:739-749.

Sun L, Hu J, Zhao Z, et al. 2003. Influence of exposure to environmental lead on serum immunoglobulin in preschool children. Environ Res 92:124-128.

Telišman S, Keršanc A, Prpić-Majić D. 1982. The relevance of arguments for excluding ALAD from the recommended biological limit values in occupational exposure to inorganic lead (WHO 1980). Int Arch Occup Environ Health 50:397-412.

Telišman S, Cvitković P, Jurasović J, et al. 2000. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. Environ Health Perspect 108:45-53.

Téllez-Rojo MM, Bellinger DC, Arroyo-Quiroz C, et al. 2006. Longitudinal associations between blood lead concentrations lower than 10 µg/dL and neurobehavioral development in environmentally exposed children in Mexico City. Pediatrics 118:e323-e330.

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

「追加した文献」

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1988; 267-278.
Merian M, Anke M, Ihnat M, Stoeppler M, Elements and Their Compounds in the Environment-Occurrence, Analysis and Biological Relevance 2nd Edition, Volume2: Metals and Their Compounds. WILEY-VCH Verlag GmbH& CO. KGaA Weinheim, Germany. 2004.
Milford JB & Davidson CI, The size of particulate trace elements in the atmosphere-a review. Journal of the Air Pollution Control Association 35: 1985; 1249-1260.
Milford JB & Davidson CI, The sizes of particulate sulfate and nitrate in the atmosphere-a review. Journal of the Air Pollution Control Association 37: 1987; 125-134.
Mundell JA, Hill KR, Weaver JW Ⅱ, In situ case history: leachable lead required precipitation immobilization. Hazard Waste Manage 12: 1989; 23-27.
NSF, Transport and Distribution in a watershed ecosystem. In: Boggess WR(ed.), Lead in the environment : Chapter 6. Washington DC, National Science Foundation, Report No. NSFRA 770214: 1977; 105-133.
Pilgrim W, Hughes RN, Lead, cadmium, arsenic and zinc in the ecosystem surrounding a lead smelter. Environmental Monitoring and Assessment 32: 1994; 1-20.
Pirrone N, Keeler GJ, Warner PO., Trends of ambient concentrations and deposition fluxes of particulate trace metals in Detroit from 1982 to 1992. Science of Total Environment. 1995; 162: 43-61.
Reddy KJ, Wang L, Gloss SP, Solubility and mobility of copper, zinc and lead in acidic environments. Plant and Soil 171: 1995; 53-58.
Reed BE, Moore RE, Cline SR, Soil flushing of a sandy loam contaminated with Pb(Ⅱ),$PbSO_4$(S) . $PbCO_3$(3) or Pb-naphthalene: Column results. Journal of Soil Contamination 4: 1995; 243-267
Regina A. Shih, Howard Hu, Marc G. Weisskopf, Brian S. Schwartz, Cumulative lead dose and cognitive function in adults: a review of studies that measured both blood lead and bone lead. Environmental Health Perspectives VOLUME 115, NUMBER 3, 2007.
Russ Hauser, Oleg Sergeyev, Susan Korrick, Mary M. Lee, Boris Revich, Elena Gitin, Jane S. Burns, Paige L. Williams, Association of Blood Lead Levels with Onset of Puberty in Russian Boys. Environmental Health Perspectives, VOLUME 116, NUMBER 7, 2008.
Takaoka M, Yoshinaga J, Tanaka A, Influence of paint chips on lead concentration in the soil of public playgrounds in Tokyo. J. Environ. Monit., 2006; 8: 393-398.
Todd A. Jusko, Charles R. Henderson Jr., Bruce P. Lanphear, Deborah A. Cory-Slechta, Patrick J. Parsons, Richard L. Canfield, Blood Lead Concentrations < 10 mug/dL and Child Intelligence at 6 Years of Age. Environ Health Perspect. 2008; 116(2): 243-248.
US EPA, Air Quality Criteria for Lead: Research Triangle Park, NC, Report EPA-600/8-83/028: 1986.
U.S. EPA, Air quality criteria for lead (second external review draft), National Center for Environmenta Assessment-RTP Office, Office of Research

and Development, U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC. EPA/600/R-05/144aB 2006.

U.S. EPA , Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC. 0277 Lead and compounds (inorganic); CASRN 7439-92-1; 07/08/2004 (discussion), 11/01/1993. Available online at http://www.epa.gov/iris/.

Hui-Li Wang, Xiang-Tao Chen, Bin Yang, Fang-Li Ma, Shu Wang, Ming-Liang Tang, Ming-Gao Hao, Di-Yun Ruan. Case-control stydy of blood lead levels and attention deficit hyperactivity disorder in chinese chiidren. Environmental Health Perspectives, 2008; 116(10):1401-1406.

WHO, Air Quality Guidelines-Second Edition, Chapter 6.7 Lead. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, 2001.

WHO, Environmental Health Criteria 165: Inorganic Lead. World Health Orgnaization, Geneva, 1995; 76-77.

WHO, Lead in drinking-water. Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. World Health Organization, WHO/SDE/WSH/2003.04/09. (Originally published in Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. World Health Organization, Geneva, 1996.)

WHO, Safety evaluation of certain food and contaminants. Fifty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives Series 44: 2000.

Ziegler EE, Edwards BB, Jensen LR, Mhaffey RK, Fomon JS, Absorption and retention of lead by infants. Pediatric Research 12: 1978; 29-34.

Sokol RZ, Madding CE, Swerdloff RS, Lead toxicity and the hypothalamic-pituitary-testicalar axis. Biology of Reproduction 33: 722-728, 1985.

Hilderbrand DC, Der R Griffin WT, Fahim MS, Effect of lead acetate on reproduction. American Journal of Obstetrics and Gynecology 115: 1058-1065.

Foster WS, Reproductive toxicity of chronic lead-exposure in the female cynomolgus monkeys. Reproductive Toxicology 6 : 123-131.

The Japan Society for Occupational Health, Recommendatio of Occupational Exposure Limits(2007-2008), J Occup Health, 2007; 49: 328-344.

浅見輝男, データで示す－日本土壌の有害金属汚染. (株)アグネ技術センター, 東京,2001; p7.

今井　登, 寺島　滋, 太田充恒, 御子柴(氏家)真澄, 岡井貴司, 立花好子, 富樫茂子, 松久幸敬, 金井　登, 上岡　晃, 谷口政碩, 産業技術総合研究所地質調査総合センター, 「日本の地球科学図」解説・図面集, 2004. http://riodb02.ibase.aist.go.jp/geochemmap/index.htm

大木道則, 大沢利昭, 田中元治, 千原秀昭偏, 化学大辞典 第1版. 第6刷, 株式会社 東京化学同人, 2001, p1657.

大阪府立公衆衛生研究所, 平成 17 年度 大阪府立公衆衛生研究所年報, 食品科学課, 2006, p60.

河村葉子, 六鹿元雄, 平成 17 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査報告書　ガラス、陶磁器、ホウロウ引き製器具・容器包装の規格及び試験

法の見直しに係る試験検査，2005.
河村葉子，川﨑智恵，峰　幸加，六鹿元雄，棚元憲一，乳幼児用玩具中の有害 8 元素およびその溶出試験，食品衛生学雑誌，47: 51-57, 2006.
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）土壌環境センター 平成 12 月 3 日, 2000.
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鉛の溶出問題について）, 1989.
(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ムページ. http://nihn-jst.nih.go.jp:8888/nns/owa/nns_main.hm01
(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 公共用水域水質データファイル, 2005.
国立医薬品食品衛生研究所食品部，トータルダイエット試料を用いた食品汚染物の 1 日摂取量調査 1977～1999 年度.
斎藤行生ほか，平成 4 年度厚生科学研究報告書　食品中の有害物質等に関する研究－クリスタルガラス製品及び陶磁器製品からの鉛、カドミウム、その他の金属の溶出，1993.
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 2001 年 9 月号, 2001.
http://www.waterworks.metro.tokyo.jp/water-news/2001/n0109-03.htm
東京都，平成 18 年度先行調査報告書　食品用の陶磁器・紙製容器に含まれる重金属の実態調査，2006.
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，丸善株式会社, 2006.
中村有希，高木麻衣，吉永　淳，田中　敦，瀬山春彦，柴田康行，日本の室内塵の元素組成と鉛の起源. Indoor Environment. Vol.11, No.1: 2008; 11-20.
(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表, 2005. http://www.jwwwa.or.jp/mizu/index.asp
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. http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/pdf/chem_pb.pdf
藤居　瑛ほか，陶磁器およびホウロウ引き製食器具の重金属溶出について，東京衛研年報，23, 235-259, 1971.
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. 厚生労働科学研究費補助金，平成 19 年度総括・分担研究報告書.
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，秋田県医師会雑誌第 57 巻 2 号,2007: 1-11.

「実験動物で追加した文献」

ATSDR. 1999. Toxicological Profile for Lead. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
Azar A, Trochimowicz HJ, Maxfield ME. 1973. Review of lead studies in animals carried out at Haskell Laboratory: Two year feeding study

and response to hemorrhage study. In: Barth D, Berlin A, Engel R, et al., eds. Environmental health aspects of lead: Proceedings, International Symposium, October 1972, Amsterdam, The Netherlands. Luxembourg: Commission of the European Communities, 199-210.

Bushnell PJ, Bowman RE. 1979a. Effects of chronic lead ingestion on social development in infant Rhesus monkeys. Neurobehav Toxicol 1:207-219.

Bushnell PJ, Bowman RE. 1979b. Persistence of impaired reversal learning in young monkeys exposed to low levels of dietary lead. J Toxicol Environ Health 5:1015-1023.

Cory-Slechta DA. 1995a. Relationships between lead-induced learning impairments and changes in dopaminergic, cholinergic, and glutamatergic neurotransmitter system functions. Annu Rev Pharmacol Toxicol 35:391-415.

Cory-Slechta DA, Weiss B, Cox D. 1985. Performance and exposure indices of rats exposed to low concentrations of lead. Toxicol Appl Pharmacol 78:291-299.

Cory-Slechta DA, Pokora MJ, Widzowski DV. 1992. Postnatal lead exposure induces supersensitivity to the stimulus properties of a D2-D3 agonist. Brain Res 598:162-172.

Draski LJ, Burright RG, Donovick PJ. 1989. The influence of prenatal and/or postnatal exposure to lead on behavior of preweanling mice. Physiol Behav 45:711-715.

Ferguson SA. Bowman RE. 1990. Effects of postnatal lead exposure on open field behavior in monkeys. Neurotoxicol Teratol 12:91-97.

Ferguson SA, Felipa HN, Bowman RE. 1996. Effects of acute treatment with dopaminergic drugs on open field behavior of adult monkeys treated with lead during the first year postpartum. Neurotoxicol Teratol 18:181-188.

Foster WG, McMahon A, YoungLai EV, Hughes EG, Rice DC. 1993. Reproductive endocrine effects of chronic lead exposure in the male cynomolgus monkey. Reprod Toxicol 7: 203-209.

Fox DA, Campbell ML, Blocker YS. 1997. Functional alterations and apoptotic cell death in the retina following developmental or adult lead exposure. Neurotoxicology 18(3):645-664.

Gilbert SG, Rice DC. 1987. Low-level lifetime lead exposure produces behavioral toxicity (spatial discrimination reversal) in adult monkeys. Toxicol Appl Pharmacol 91:484-490.

Hilderbrand DC, Der R. Griffin VWT, et al. 1973. Effect of lead acetate on reproduction. Am J Obstet Gynecol 115:1058-1065.

Jett DA, Kuhlmann AC, Farmer SJ, et al. 1997. Age-dependent effects of developmental lead exposure on performance in the Morris water maze. Pharmacol Biochem Behav 57(1-2):271-279.

Kimmel CA, Grant LD, Sloan CS, et al. 1980. Chronic low-level lead toxicity in the rat. Toxicol Appl Pharmacol 56:28-41.Krasovskii GN, Vasukovich LY, Chariev OG. 1979. Experimental study of biological effects of lead and aluminum following oral administration. Environ Health Perspect 30:47-51.

Kishi R. Ikeda T, Miyake H, et al. 1983. Effects of low lead exposure on neurobehavioral function in the rat. Arch Environ Health 38:25-33.

Levin ED, Bowman RE. 1983. The effect of pre- or postnatal lead exposure on Hamilton search task in monkeys. Neurobehav Toxicol Teratol 5:391-394.

Lilienthal H, Winneke G. 1996. Lead effects on the brain stem auditory evoked potentials in monkeys during and after the treatment phase. Neurotoxicol Teratol 18:17-32.

Marcus WL. 1986. Lead health effects in drinking water. Toxicol Ind Health 2:363-407.

Miller CD, Buck WB, Hembrough FB, et al. 1982. Fetal rat development as influenced by maternal lead exposure. Vet Hum Toxicol 24:163-166.

Newland C, Yezhou S, Logdberg B, et al. 1996. In utero lead exposure in squirrel monkeys: Motor effects seen with schedule-controlled behavior. Neurotoxicol Teratol 18:33-40.

Rabe A, French JH, Sinha B, et al. 1985. Functional consequences of prenatal exposure to lead in immature rats. Neurotoxicology 6:43-54.

Rice DC. 1985b. Chronic low-lead exposure from birth produces deficits in discrimination reversal in monkeys. Toxicol Appl Pharmacol 77:201-210.

Rodrigues ALS, Rubin MA, Souza DO, et al. 1993. Lead exposure and latent learning ability of adult female rats. Behav Neural Biol 60:274-279.

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

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

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

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

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

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

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