

# 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（第8回）

#### 議事録

1. 日時 平成 21 年 9 月 8 日（火） 10:00～12:00
2. 場所 食品安全委員会大会議室
3. 議事
  - (1) 鉛の食品健康影響評価について
  - (2) その他
4. 出席者
  - (専門委員)  
千葉座長、井口専門委員、河村専門委員、佐藤専門委員、寺本専門委員、  
広瀬専門委員、山添専門委員
  - (専門委員参考人)  
池田専門参考人、加治専門参考人、堀口専門参考人、村田専門参考人、吉永専門参考人
  - (委員)  
小泉委員長、見上委員、長尾委員、廣瀬委員
  - (事務局)  
栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、関谷評価課長補佐、  
右京評価専門官、原評価課係長、
5. 配布資料
  - 資料 1 - 1 有害影響を及ぼさない血中鉛濃度について

資料 1 - 2 成人の血中鉛濃度 $10\mu\text{g/dL}$ 以下で有害影響を示唆する文献

資料 1 - 3 小児の血中鉛濃度 $4\mu\text{g/dL}$ 以下で神経行動学的発達への影響を示唆する文献

資料 1 - 4 胎児期曝露による神経行動学的発達への影響を調べた文献

資料 2 - 1 血中鉛濃度から摂取量への変換について

資料 2 - 2 鉛の耐容摂取量の考え方

参考資料 1 成人の血中鉛臨界濃度推定に関する論文

参考資料 2 Ekong EB et al. 2006 の文献

## 6. 議事内容

○千葉座長 それでは、時間になりましたので、ただいまから第8回「鉛ワーキンググループ」を開催いたします。

本日は、欠席者0、専門参考人も含めて12名全員参加ということで、皆さんお忙しい中、御出席ありがとうございます。

それから、食品安全委員会からは小泉委員長、見上委員、長尾委員、廣瀬委員に御出席いただいております。どうぞ、よろしく願いいたします。

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

議事に入る前に、事務局から配付資料の確認をお願いいたします。

○右京評価専門官 資料の確認の前に、食品安全委員会の人事異動につきまして、他の調査会や部会等で既に御存じの先生方もいらっしゃると思いますが、事務局から報告させていただきます。

食品安全委員会の本間委員が任期満了に伴い退任され、後任として7月1日付けで村田容常委員が就任されましたので、お知らせします。

また、小泉委員が委員長に就任されましたのでお知らせします。

(小泉委員長挨拶)

委員長代理には、見上委員が就任されましたのでお知らせします。

(見上委員挨拶)

また、事務局の人事異動もございまして、7月24日付けで評価調整官の猿田調整官が異動し、前田調整官が着任しております。

(前田調整官挨拶)

また、本調査会の担当でありました、平原専門官が7月1日付けで異動し、私、右京が着任して

おります。どうぞ、よろしくお願いいたします。

それでは、お手持ちに配付しております資料の確認を行いたいと思います。

議事次第、座席表、鉛ワーキンググループの名簿、資料 1-1 が「有害影響を及ぼさない血中鉛濃度について」。

資料 1-2 「成人の血中鉛濃度  $10 \mu \text{g/dL}$  以下で有害影響を示唆する文献」。

資料 1-3 「小児の血中鉛濃度  $4 \mu \text{g/dL}$  以下で神経行動学的発達への影響を示唆する文献」。

資料 1-4 「胎児期曝露による神経行動学的発達への影響を調べた文献」。

資料 2-1 「血中鉛濃度から摂取量への変換について」。

資料 2-2 「鉛の耐容摂取量の考え方」。

参考資料 1 「成人の血中鉛臨界濃度推定に関する論文」。

参考資料 2 「Ekong EB et al.2006 の文献」。

また、傍聴の方には配付しておりませんが、作業用資料として緑の紙ファイルにとじてありますけれども、作業用資料 1 「成人の血中鉛濃度  $10 \mu \text{g/dL}$  以下で有害影響を示唆する文献（原著）」。

作業用資料 2 「小児の血中鉛濃度  $4 \mu \text{g/dL}$  以下で神経行動学的発達への影響を示唆する文献（原著）」。

作業用資料 3 「胎児期の鉛曝露による認知機能への影響を調べた文献（原著）」。

作業用資料 4 「変換係数に関する文献（原著）」。

また、未定稿資料として汚染物質評価書（案）鉛を机上配付しております。配付資料の不足等はありませんでしょうか。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。配付資料はよろしいですか。

それでは、議事（1）鉛の食品健康影響評価に入ります。前回のワーキンググループでは、小児については有害影響を及ぼさない血中鉛濃度を  $4 \mu \text{g/dL}$  以下に設定することが了承されました。

成人については、村田専門参考人の論文で BMD、ベンチマークドーズですね。BMD 法により導き出した  $10 \mu \text{g/dL}$  以下と考えておりましたが、評価書（案）中に  $10 \mu \text{g/dL}$  以下でも有害影響を示唆する報告が幾つか引用されているということがわかりました。

そこで、この報告の取扱いについて、佐藤専門委員、それから加治専門参考人、村田専門参考人、吉永専門参考人から構成される小グループで、これらの報告内容の確認を行っていただきました。小グループの先生方、お忙しいところ作業をいただきまして誠にありがとうございました。

本日は、小グループで確認した結果について報告いただこうと考えております。また、成人以外にも小児やハイリスクグループに関する文献についても確認していただいていますので、併せて報

告をいただこうと思います。

それから、小グループの確認後、池田専門参考人から血中鉛濃度が $5\ \mu\text{g/dL}$ 以下でも腎障害が示唆される知見ということで、文献を追加でいただいております。後ほど、池田先生から御説明をお願いしたいと思います。

では、事務局から成人についての配付資料で説明をお願いいたします。

○右京評価専門官 それでは、資料1-1の「有害影響を及ぼさない血中鉛濃度について」を御覧ください。

成人については、村田専門参考人の論文で神経系を標的器官とし、BMD法より $10\ \mu\text{g/dL}$ 以下を導き出しておりましたが、先ほど千葉座長からご説明がありましたように、評価書(案)に $10\ \mu\text{g/dL}$ 以下でも有害影響を示唆する幾つかの報告について、小グループにより確認を行いました。

資料1-2の成人の血中鉛濃度 $10\ \mu\text{g/dL}$ 以下でも有害影響を示唆する文献を御覧ください。

全部で11文献ございました。そのうちNo. 1~9の9つの文献については、平成19年度調査事業で委託先の財団法人京都工場保健会によりATSDR2007に引用されたもの及び2006~2008年2月までにPubMed等で検索されたものから選ばれ、評価書(案)に引用されたものです。

No. 10と11の2つの文献については、千葉座長から提供していただいたものです。

これらの文献については、神経系に関するものが2つ、腎臓に関するものが4つ、血圧に関するものが5つあります。

表の左端に番号と括弧書きで頁が記載してありますが、これは作業用資料1の原著集のページに該当します。原著で確認される場合は、このページを見ていただければと思います。

資料1-1に戻っていただきまして、一つひとつの論文に関して確認した結果の説明については省略させていただきますが、資料1-1の(1)~(3)に、これらの文献における問題点を整理しております。

まず、1つ目の問題点は、高齢者集団を研究対象としていることです。なぜ高齢者を対象とした報告が使えないかについては、現在の血中鉛濃度が低濃度になっていても、過去に職業曝露や大気汚染による鉛曝露などの高濃度曝露を受けて血中鉛濃度が高かった可能性があり、低濃度の血中鉛における有害影響を検討している本リスク評価の対象にはできないということです。

2つ目の問題点としては、交絡因子の調整が不十分であるということです。低濃度での影響を考える場合、交絡因子の影響が大きくなるため、その調整が不可欠になります。

3つ目の問題点としては、血中鉛濃度の臨界濃度が推定できるような報告でもなく、 $10\ \mu\text{g/dL}$ 以下で有害影響ありとするような報告でもないということです。

例えば、測定した血中鉛濃度の平均値が10以下であって、有害影響との関連が不十分なものな

どがあります。

今後の課題としては、1つ目として、鉛の有害影響に関しては、腎機能障害や高血圧の慢性疾患に関する知見が不十分であること。

2つ目としては、骨中鉛濃度を調べた知見が幾つかありましたが、骨中鉛は長期の鉛曝露を反映したものであることから、骨中鉛と血中鉛との関連について調べた知見が必要であること。

したがって、これらの知見については、今後、注意を払っていく必要があるということです。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。小グループで検討していただいた結果をまとめて説明していただきましたが、いかがでしょうか。何か質問か何かわからない点はありますでしょうか。よろしいですか。

吉永先生、小グループで、No. 6とNo. 7の論文について、再確認が必要と提案いただきまして、村田先生と佐藤先生で再確認していただきましたね。成人を担当していただいている村田専門参考人、何か補足することがありましたら、お願いいたします。

○村田専門参考人 改めてこれらの論文を読んでみたのですが、やはりこの解説、コメントに書いているような問題点がありまして、いずれも使えないと私の方は思いました。

それにつきまして、多分佐藤先生の方で改めて御報告されていらっしゃったので、先生の方からお聞きいただければと思います。

○千葉座長 それでは、佐藤先生、お願いいたします。

○佐藤専門委員 この10の論文を見直して大体いだろうということになったのですが、その後、更に6と7を詳しくもう少し見直した方がいいということで見直したのですね。

今、村田先生がおっしゃったように、資料の1-2の6ページに書いてあるのが、全体のコメントということだったのです。

更に加えて、今回、新たに感じたというか、問題かなと思ったのは、6について言えば、この研究は繰返し、繰返し健診を受診した人たちのデータを解析しているわけなのですが、低濃度の血中鉛の人たちは繰返し測定しても、血清クレアチニンがほとんど変化しないというようなことがあるわけです。

そういう意味では、低濃度ではあまり影響が大きいかなというように思われたということなのです。

もう一つは、血圧と血中鉛が関連するということであったとしても、何かそこに、いわゆる交絡作用のあるようなものがあるのかもしれない。これはわかりませんが、クレアチニン腎機能の影響から見ていくと、少し別の要素を考えてもいいのかなと、そういう感じであったわけです。

それから、7番目も続けていいですか。

○千葉座長 はい。

○佐藤専門委員 妊婦さんの話なのです。踵骨中の鉛が上昇すると、エクランプシア、子癇が増えてくると、血圧が上がって子癇が増えてくるという論文だったかと思うのですけれども。

高血圧について言えば、高血圧が一過性ということですとずっと続くわけではない。更に高血圧の頻度もそれほど高くないで、4%程度だったと思うのです。

それから、子癇、エクランプシアまで進むケースというのは、更にその中から一部であるというようにことだろうと思います。

血中鉛とどう関連するのかというのは、いろいろプロセスを踏んでいるということなので、なかなか評価が難しいのではないかと思います。直接関連するというようなことではなくて、幾つかの高血圧を経て、更に子癇が発症するというようなことになりますので、なかなかその評価は難しいだろうということになります。

それから、これは骨中鉛で見ているわけですが、それと血中鉛の関係、これがどのような関係にあるのか。特に妊娠中では、カルシウムが骨から動員されるのと同じように、実際されるわけですが、骨に鉛が蓄積するという知見もあるわけですが、その鉛が移動してくるといようなこともあって、代謝がかなり複雑になってくる可能性もある。ただ、これも何とも難しい話だなということなのです。

いずれにしても、そういう代謝の問題、それからリスクがあったとしても、それが低いというようにことから、臨界濃度というか、そういう限界値を決めていくようなところでは難しいという結論でございます。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。文献No. 6と7について確認をしていただきました。ほかの文献でも構いませんが、何か御意見はありますか。

もし、ないようでしたら、池田先生から追加の資料の説明をお願いいたします。

○池田専門参考人 参考資料の2のつづりの一番表面に乗っかっております。これはたまたまほかの目的でメドラインとかパブメドとかで洗っていましたが、アブストラクトの中で「著者らの結論」と一番下のところに書いていますように、血中鉛が5  $\mu$ g/100mL以下でも腎障害発生率の上昇に寄与しているということを正面から書いていましたので、御紹介したわけですが、手に入れたのは比較的最近だったものですから、作業が完全には終了していないことをお許しください。

お手元にありますのは、その論文を、レビューを抄録化するというのはあまりさえない仕事ですが、これもお許しください。

この論文で当たっている原著は、一般住民、産業労働者あるいは患者集団を区別しないでどうか、その3つの集団を意識しながら、しかし、3つともやるという格好のレビューでした。

一般住民をレビューした論文は17報引かれていました。ただし、その17報のうちで、実際に紹介してあったのは11報です。すぐ下のところの「一般住民 11報」と書いています。11報だけがレビューしてありました。

このレビューのリファレンス番号で38~43までの数報はどういうわけかわかりませんが、リファレンスのところだけにあって、テキストの中には全く紹介されていませんでした。

テキストの中に紹介されていた論文を集約したのが、一般住民、11報のすぐ下に書いてある11の論文です。

これは、項目を数えていただきますと、11より少し多くなります。例えば2行目、3行目、**Munster**の論文ですと、正常血圧群と高血圧群と分けて書いてあるものですから、これを2行にした方がわかりやすいとか、あるいは男と女と別に書いてあったり、喫煙者と非喫煙者が分けて書いてあったりした場合には、集団を別に扱って行を変えました。したがって、11以上あることになります。

もとの論文は、時折申し上げていますように、血中鉛が  $AM \pm ASD$  で書いてあったり、GMだけが紹介してあったり、場合によっては中央値が紹介してあったりします。そうすると、比較しにくいものですから、モーメント法で全部GMに換算をいたしました。中央値が対数正規分布する場合には、GMと非常に近い値になりますから、そのまま紹介しました。

それを指標にして縦に並べ直してみました。つまり、GMの低いところから高いところに向けて並べてみました。それで何らかの所見があるかというのを一番右のところを書いてみました。

これで見ていきますと、著者の言う  $5 \mu g$  以下でというのは、本当かどうかちょっと怪しい部分があります。

ただ、注目に値すると思ったのは、一番上の2005年の論文で、血中鉛の上位4分の1だと慢性腎疾患が有意に増加しているという記載があります。

しかし、GMが1.6というのと、血中鉛上位4分の1というのは、お互いに意味をなさない比較で、GMが1.6であったとしても上位4分の1を取ったら、もっと高い可能性がありますから、ですから、この上位4分の1というのは、その集団のGMがわからないと、この表では比較できないことになります。

それにしても、この表から御覧いただきますと、正常血圧群でORが上がらないとか、あるいは血清中のクレアチニンと血中鉛が関連しないとか、否定的な部分は5以下でも結構記載があります。

ただ、10前後になるとプラスになっている論文がないわけではありません。したがって、著者の結論がこの表から納得できるかということ、ちょっとわからないと思いました。

とりわけ、リファレンス番号の 17、Munster et al.2005 年というのが非常に大切だと思うのですが、著者らは詳細には触れていません。

数報については全く記述していませんでした。これは、お教えいただきたいこととつながっていくのですが、いずれの論文もクレアチニンをパラメーターに使っています。鉛の腎障害でクレアチニンをパラメーターに使うことは妥当なのかという点には、ちょっと疑問を持っています。

著者自身も鉛の障害は慢性の **tubulointerstitial nephritis** と書いています。

そうすると、クレアチニンの変化が最もセンシティブかというのは、ちょっと不思議な部分があります。あるいはカドミウムとは違って、**tubulus** の変化と **glomerulus** の変化が全く並行して進むのだとしたら、クレアチニンをマーカーに使うことは許されると思うのです。

その部分で、基本的な疑問はありますけれども、しかし、これは著者を責めるわけにはいかなくて、この総説著者にしてみたら、引用した文献がみんなクレアチニンをベースにして解析しているわけですから、この論文の著者の責任ではなくて、原著をつくっていた人たちとの議論になると思いました。

以上でございます。

○千葉座長 ありがとうございます。いかがでしょうか、質問はありますか。

村田先生、いかがですか。よろしいですか。

○村田専門参考人 はい。

○千葉座長 そうしますと、成人の有害影響を及ぼさない血中鉛濃度として、 $10\mu\text{g/dL}$  以下にするということによろしいかどうかということから、今の論文が出てきたわけです。

それで、今、池田先生から御紹介いただきましたものも、腎への影響というのがありますし、資料の 1-2 の 11 の論文の中にも高血圧の場合とか、糖尿病の場合とか、慢性腎疾患がある場合とか、そういうのが出てきています。

それで、成人の場合の血中鉛濃度を  $10\mu\text{g/dL}$  以下と決めるに当たって、ハイリスクグループを設定する必要があるのかどうかということですね。妊婦とかそちらのハイリスクグループは小児の問題の後の方で議論していただくとして、今、成人の場合に限って、成人の有害影響を及ぼさない血中鉛濃度を  $10\mu\text{g/dL}$  以下としてしまっているか、あるいは何らかの記述、こういう疾患を持っている人に関しては、注意が必要というような記述を加えておいた方がいいのかということになるかと思いますが、その辺はいかがでしょうか。

どうぞ。

○池田専門参考人 池田でございます。先ほど御紹介しました論文にも「著者らの結論」の 2 のところに書いていますように、高血圧症・糖尿病・慢性腎疾患、それから低社会階層はハイリスクで

あると書いているのですけれども、確かにもっともな結論で、医学的な常識から考えても糖尿病による腎障害というのはあり得る。慢性腎疾患があれば、負荷としては高まる。当たり前のことですが、実際の扱いから考えてみますと、高血圧症の人というのは、特に日本人の場合には、ある一定の年齢だと、随分たくさんの方がそうなります。糖尿病の場合も糖尿病の判断基準がだんだん厳しくなると、例えば限界領域の糖尿病だとかを考えると扱いが難しくなります。慢性腎疾患はまだしもわかりやすいと思います。

低社会階層の判断が難しいですね。ですから、ハイリスクというのは、言う方はやさしいですけども、実際のこなしとしては、非常に難しい定義をしているなというのが私の感想です。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。私も鉛中毒は随分長いことやってきまして、ALA-D 活性から見れば、 $10 \mu \text{g/dL}$  以下で鉛の影響は明らかに表われているのですけれども、それを有害影響と言えるかどうかというと、また別なのです。

ここでは、成人の有害影響を及ぼす血中鉛濃度については、 $10 \mu \text{g/dL}$  以下とするということにして、今後の課題として、腎機能障害や高血圧の慢性疾患に関する知見や骨中鉛と血中鉛との関連について調べた知見について注意を払っていくということにしてはどうかと思いますけれども、いかがでしょうか。御意見をいただけますか。

佐藤先生、どうぞ。

○佐藤専門委員 どういう疾患あるいは健康状態にあるときにハイリスクと見るのかというのは、確かに池田先生がおっしゃったように大変難しい問題があるだろうと、私は思います。

もう一つは、今まで幾つか耐容摂取量を決めてきたわけですけども、そういう形であまり議論したことはないですね。カドミを議論したときには、腎疾患という形で、尿細管障害をターゲットにしてやったわけですけども、それについても別の原因で起こるようなことというのはあまり議論していないだろうと、それとの交絡というのはあまり議論してこなかったように思います。

1つは、こういった疾患の状態をきちんと把握するのが難しいというか、鉛との関係からこういう交絡があつてこうなるんだというようなことがはっきりわかっているわけでもないし、恐らく関連はするんだろけれどもというレベルでありますし、そこはそこであまり考えなくても、交絡要因を現在考えなくてもいいんであろうと、私も考えます。

ただ、先ほど座長がおっしゃったように、今後の問題としていろいろウォッチしていくということとは必要であろうと思うし、あるいは今後、いろんな物質の耐容摂取量を決めていくこともあるんだろと思うのですけれども、その際、こういう疾病の状態あるいは健康の状態をどうとらえていくのかというようなことは重要な課題だろうとは思いますが。

あと、メチル水銀の場合には、比較的ターゲットがはっきりしておったので、胎児期の曝露の毒性で妊婦さんを特定して耐容摂取量を出したわけですけれども、鉛の場合には、そういうようなものというのは、後で座長は議論するとおっしゃっていましたが、小児と成人では感受性がかなり違いそうだけれども、小児の場合、独特の影響もありそうだけれども、そういうレベルではあるんだと思いますけれども、例えば成人のポピュレーションの中で特に考えなければいけないというようなことは、確かにあまりないということで、ハイリスクグループを認定しなければならないという考え方にはならなくていいと思います。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。ただいまの御意見に何かございますか。

井口先生、どうぞ。

○井口専門委員 今までの先生方の御意見に直接関与するかどうかわかりませんが、要するに血中鉛で成人  $10 \mu\text{g/dL}$  ですか、そういう基準がどうかという議論になっているかと思うのですが、この成人で測定していますけれども、それで腎機能障害があるか、ないかというような問題が、今、話題になっていると思うのですが、この成人で  $10 \mu\text{g}$  というのに、成人の段階での腎障害なのか、それ以前に既にもっと高かった時代の子どものときの影響が出ているのか、その辺の鑑別は難しいかもしれませんが、関わりをちょっと議論していただいた方が私としてはわかりやすいということです。

それから、腎機能障害に関して、池田先生もおっしゃっていたように、糖尿病に関して、鉛との関連でどうのこうの相関があるとか、ないとかということもおっしゃっていましたが、糖尿病というのは、糖尿病性腎障害ということで、幸い人工透析で、そうなってしまったら、余命2年ほどあるか、ないかなのですけれども、今、もっと初期の段階でマイクロアルブミン尿をチェックするのですね。それは、一般臨床では腎障害という形では扱っていません。でも、糖尿病患者に関しては、そういうマイクロアルブミン尿で  $3 \mu\text{g/dL}$  か、それくらい、ちょっと単位があやふやですけれども、非常に低濃度で、いわゆる尿タンパクの定性試験では陰性です。そういうレベルで議論しなければならない。

それは、明らかに糖尿病との関係で腎障害というのを考えていますから、鉛の濃度があまり問題にはならないだろうと思うし、腎障害が起こるような鉛濃度にいつなったか、いつ腎障害が鉛で起こったかとか、はっきり言いましたら、鉛が腎臓にどの程度蓄積するんだと、それは古典的には職業性の鉛曝露で腎障害というのはあり得ますけれども、教科書的にも書かれています。封入体も見つかります。でも腎のどこに鉛がどれだけ蓄積して腎障害が起こるのかというデータが、お教えいただければ、私は非常に考えやすいと思うのです。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。どなたか回答をお持ち合わせの先生はいらっしゃいますか。

確かに、以前に曝露した鉛の影響ということも考えられるし、血中鉛はこれだけで、それとは関係なく年をとってきたから高血圧になった、糖尿病になったということもあるわけで、その区別をするのは、ちょっと難しいと思いますので、今、食品安全委員会として鉛の自ら評価を行うには、ちょっと回答は出てこないのではないかと思いますけれども、それでよろしいでしょうか。

では、そういうことで進めさせていただいて、一応、成人の有害影響を及ぼさない血中鉛濃度は  $10 \mu\text{g/dL}$  以下ということで、ただし、それが絶対ではなく、今後の課題としては、いろいろな成人病とか、その他の要因も注意を払っていく必要があるということでもよろしいでしょうか。そういうようなまとめ方でよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○千葉座長 では、成人の方は、ひとまずそういうことにしまして、続いて小児の方ですが、小児については、前回ワーキンググループで  $4 \mu\text{g/dL}$  以下が有害影響を及ぼさない血中鉛濃度ということになりましたけれども、成人と同様に評価書(案)に  $4 \mu\text{g/dL}$  以下で神経行動学的発達への影響を示唆する文献というのが3つ引用されています。吉永専門参考人により御確認をいただきました。その結果を事務局から説明をお願いいたします。

○右京評価専門官 資料1-1の裏の方になりますけれども「2. 小児」を御覧ください。

前回ワーキングで決定しました有害影響を及ぼさない血中鉛濃度  $4 \mu\text{g/dL}$  以下については、標的器官を神経系、影響指標をIQとしてJuskoらとSurkanらがIQと血中鉛との用量反応関係を調べた2つの疫学研究から導き出されました。

その後、 $4 \mu\text{g/dL}$  以下で神経行動学的発達への影響を示唆する文献が3つ見つかりまして、吉永専門参考人に御確認いただいております。

資料1-3を御覧ください。3つの文献内容と、その解釈などを整理しております。原著については、作業用資料2で確認することができます。

資料1-1に戻っていただいて、これらの文献における問題点を3つ挙げております。

1つ目が交絡因子の調整が不十分なものということで、性と年収のみを調整していたり、HOMEや母親のIQなどが不明であったために、代替指標で調整したりしているということ。

2つ目が、給食費免除や半額免除が半分を占める低社会層を対象としており、日本と社会経済的な環境が懸け離れているということ。

3つ目が、血中鉛の臨界濃度の推定や  $4 \mu\text{g/dL}$  以下で有害影響ありとするには困難であると考えられることです。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。吉永先生、何か追加説明はありますか。

○吉永専門参考人 特に御説明申し上げることはないかとは思うのですけれども、要するに、今、御説明があったように、この3つの論文を見る限り、確かに4  $\mu\text{g/dL}$  以下で何らかの統計的な有意差が見られているものがあるのですが、1-3の方のコメントのところを細かく見ていただければと思いますけれども、全体として、まず、基本的に3つともクロスセクショナルな調査であるということで、なかなかいろんな意味のバイアスからは逃れ難い、そもそもそういうデザインですので、その辺、かなり慎重に考える必要があるのかなという全体的な印象です。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。小児担当の加治先生、いかがでしょうか。

○加治専門参考人 特に、異論はありません。

○千葉座長 はい。小グループの方で、佐藤先生、何かありますか。

○佐藤専門委員 ほぼ今まで話されたことと同じなのですけれども、別の観点から言えば、臨界値みたいなものを、具体的に決めるときの参考という、言い方が変なのですけれども、本当にここが臨界濃度なんだよ、あるいは限界値なんだよというようなことを決めることはできにくいデザインだろうと思うのです。

それに関して、我々が4  $\mu\text{g}$  というようなことを言っていた Jusko の論文は鉛の分布を見た上での成績、鉛の血中濃度を区分した上での結果が出ているわけで、そういう方が臨界値というか、限界値を決めるのに役に立つという感じですね。

以上です。

○千葉座長 ほかに御意見はございませんでしょうか。

池田先生、どうぞ。

○池田専門参考人 少ししゃべり過ぎかもしれません。今、拝見しています資料1-3の3つ目の Lanphear et al の2000年の論文です。解釈あるいはコメントのところで(2)著者自身はこの結果から5以下でも影響ありとしか主張していないというのは、この著者は何に基づいてこれを言っているのですか。

○千葉座長 吉永先生、お願いします。

○吉永専門参考人 3番に関しましては「主な知見」のところに書いてありますように、ワイド・レンジ・アチーブメント・テストという、ある種の知能テストみたいなものの結果と、それが多分6歳~16歳の時点で行われた結果なのですが、それとその時点での血中鉛濃度との関連を見て、それで、たしかこれは。

○池田専門参考人 失礼しました。質問の仕方が十分な表現でなかったと思います。

5以下と言っているにとどまって、幾ら以下だったら影響がない、あるいは検出できないというふうな、これこれ以下だったらOKだという表現がこの論文の中にあっただか、それを伺いたかったわけです。5以下でもあるぞということを言っているだけで、例えばですが、3だったらその影響は検出できなかったとか、あるいは2だったら検出できなかったとか、そういう部分の議論をしているかというのが、私の伺いたかったことです。

○吉永専門参考人 しています。ここに書いてあるとおり、1以下というのをリファレンスとしたときに、3よりも高い群でも確かに低下しているような成績もあったのですが、著者たちはなぜか5未満でも影響があることを示すデータであるといっているということを、ここは書いてあるだけです。

○池田専門参考人 ありがとうございます。

○千葉座長 よろしいでしょうか。ほかに御意見はございませんか。

どうぞ。

○佐藤専門委員 3以上のグループというのは、高い方はどれくらいまで含まれていたんですか。

○関谷評価課長補佐 引用ファイル1の54番になります。そのファイルのP609の方で、今の御指摘の論文でいうと527ページ（ファイルP615）のテーブル3というのが一応まとめになっていて、それで、1以下をリファレンスとしたときに3よりも高いところで、例えば算数ですと、明らかに低下している。ですから、3以上というのは、後の残りの分布を考えますと、最大で何 $\mu$ g/dLくらいかちょっとわかりませんが、とにかくすべて含むということになると思います。

○千葉座長 よろしいですか。

○佐藤専門委員 別のところで、テーブル1の一番右のカラムで5 $\mu$ g/dLを超えている割合というのが幾つか出ているのですけれども、それぞれのクライテリア、例えばこれは一番上を見ればいいのですね。5 $\mu$ g/dLの人は全体で9.7%いると。ですから、全体として考えると、そんなに、今、議論している中で低いというわけではないんだろうと思います。それで、男の子が11.5%、女の子が7.6%ということになるのですかね。5 $\mu$ g/dLを超えているというのは、テーブル1の結果だろうと思います。

○千葉座長 それでよろしいですか。

そうしますと、御意見がないようですと、成人と小児の有害影響を及ぼさない血中鉛濃度というのが、それぞれ10 $\mu$ g/dLと4 $\mu$ g/dL以下ということになるわけですね。

ここで1つ考えなくてはいけないのは、胎盤通過の問題があります。胎児や出生後の小児の血液脳関門が未熟なために、その時期に鉛が脳へ移行するという報告から、胎児や妊娠の可能性がある

女性がハイリスクグループであると考えられています。

今回、吉永先生を中心に小グループでは、胎児期における鉛曝露による神経行動学的発達への影響を調べた文献について精査していただきました。

それについて、事務局から説明をお願いいたします。

○右京評価専門官資料1-1、3. ハイリスクグループを御覧ください。

胎児期における鉛曝露による神経行動学的発達への影響を調べた文献の確認結果ですが、3つございます。

1つ目が、母体血中鉛濃度  $10 \mu\text{g/dL}$  以下で出生児 IQ の明確な低下を示唆するものがないということ。

2つ目が、年代の古い文献については、鉛汚染地域やスラム街など高濃度曝露を受けているコホートを調べたものであることから、出生後の血中鉛濃度が高いため、胎児期に受けた影響が見えにくくなっているということ。

3つ目が、比較的最近の報告で、2歳未満の小児の発達において低濃度でもやや悪影響を示唆するという文献が出てきているということ。

具体的には、資料1-4の番号10と11の知見です。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。吉永先生、何か追加はありますか。

○吉永専門参考人 特別ということではないのですが、今、御説明がありましたように、今回11個の論文を挙げてありまして、これはデザイン的にはすべてコホート研究の形になっていますので、先ほどの小児の  $4 \mu\text{g}$  以下の検討の3報に比べますと、いろんな意味でバイアスの影響は少し少ないというような調査であるということ、まず言っていいたと思います。

臍帯血なり母体血を取っておいて、その後、2歳、6歳、7歳でIQなり何なりを測るというデザインの研究というのは比較的古くからというか、行われておりまして、実際、ここに挙げてありますように、1~11のうち7番くらいまでは、いわゆるかなり古いコホートのデータでして、そういう意味で、鉛曝露ももともと高い時代の話ということがありまして、それで、また産まれた後に血中鉛が上がるという、妊婦時代の血中鉛濃度は、そんなにすごく高くはないんだけど、産まれた後に、産まれた小児の方の血中鉛の曝露が大きくて、非常に上がってしまうというパターンのコホートが多かったために、いろいろ見られたIQに関する影響というのが、どっちの影響なのかというのが見えにくくなっているということがあるかなという感じはしております。

ですので、今回の評価のときに参考にすると、やはり比較的最近で、それほど産まれた後の血中鉛が上がらないような集団のデータというのが、やはり重要なと感じております。

ただ、全体として見てみますと、今、申したようなことを念頭に入れながらも全体的に見てみますと、あまり胎児期というか、母体血の鉛濃度が非常に低いところで何かの影響が出てくるというようにはあまり見えないというデータではあると思います。

ただし、最近の 10 とか 11 番の比較的最近の、例えば母体血中濃度が  $1 \mu\text{g/dL}$  を切るところとか、臍帯血が 1.4 というところの、比較的、現状の日本にかなり近いと思われるような集団のデータで、多少比較的早い時期の子どもの発達に、何か影響が少し見えているようなデータもあるところが、少し気になるところではないかと考えています。特に 10 番は比較的大きなコホートで、まさに今、完全に動いているコホートの最初の方のデータが、どうもそういうことを示唆しているところがありまして、ちょっと注目しておくべきデータではないかと考えます。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。何か御意見はありますでしょうか。全体的にハイリスクグループについてどのように取り扱うべきかという御意見がありましたら、お願いいたします。

加治先生、いかがですか。

○加治専門参考人 一般論としては、産まれた後の小児に比べて胎児の方がよりいろいろな有害物質に対して感受性が高いと思われれます。小児において  $4 \mu\text{g/dL}$  以下という基準を設けたとしますと、胎児の場合は、それよりももっと低くすべきかどうかというところが一番大きな問題になると思うのですけれども、この 4 よりも低くしないといけないというようなエビデンスは今のところ何も無いという結論になるかと思しますので、それでいいかなと、私は感じております。

○千葉座長 ありがとうございます。ほかに、いかがでしょうか。

井口先生、どうぞ。

○井口専門委員 この資料の 1 - 4 で、先ほど説明のありました文献 10 番に関して、ちょっと教えていただきたいのですが、これは臍帯血中鉛濃度というのを測っていますが、妊娠期のステージに関しての分析値がないですね。

ほかにも似たような文献が挙げられているのですが、3 番目もそうなのですが、これなんかは、妊娠段階として、どのステージかというのは、大体想像できるのでしょうか。

○吉永専門参考人 ステージとおっしゃいますと、どれですか。

○井口専門委員 10 番です。

○吉永専門参考人 これは、臍帯血しかないので、今、おっしゃっていた妊娠期のデータは、おっしゃるとおりないです。

ただ、例えば 5 番とかあるいは 7 番のちらっと書いてあるメモを見ていただくと、母体血の鉛濃度と臍帯血の鉛濃度は、かなり高い相関があるので、恐らく推定可能ではないかと考えます。

○井口専門委員 なぜそういうことを聞いたかということの言い訳というのか、理由なのですが、やはり胎児期中枢神経系の発達段階で鉛が影響する可能性が極めて大きいだろうと推定しているのです。根拠はないのですがね。

そういった意味で、臍帯血中の鉛濃度も非常に有効な資料になるのですけれども、やはり妊娠段階における臍帯血でもいいですけれども、血中鉛なり、そういうのがあれば、すごく今後の細かな判断に役立つと思ったからです。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。ほかにいかがでしょうか。

池田先生、どうぞ。

○池田専門参考人 今、井口先生が話題にしておられた10番目の論文で、臍帯血中の鉛濃度が1.67以下と以上とを比べると、多分以上の方がスコアが悪いという意味なんだと思うのですが、しかし、その数行下に著者自身は閾値として5を提唱している。これは、かなりセンシティブな部分なんだと思うのですが、1行目と5行目の数字のギャップを著者は何か論考しているのでしょうか。

○千葉座長 吉永先生、もし、何かあれば。

○吉永専門参考人 先ほどの御質問とも同じなのですが、示されているデータは、確かに5よりも低いところで差があるというデータなのですが、なぜかといっていいかわかりませんが、著者の結論としては5以下で影響があるというコメントをしているというだけの意味です。

○千葉座長 ほかにいかがでしょうか。

佐藤先生、何かありますか。

○佐藤専門委員 これも非常に難しい問題だと思うのですね。胎児期の妊娠中の母体血を取るにしろ、臍帯血を取るにしろ、それが胎児期の曝露の指標であることは間違いないのですけれども、その後、出生後も、結局血中鉛を持っているわけだし、いろんな形で曝露を受けて、そのまま鉛を持ち続ける。オーストラリアのポートピリーのデータなんかを見ると、2歳くらいが血中鉛はピークになるわけです。なおかつ、検査を早いところで、Faganを6か月くらいからやっていますけれども、あるいはMDIでも6か月というデータがありますけれども、繰返しやっていく。

その中で、どの時期の曝露がどのように効いてきているかというのが、結局、非常にわかりにくい形になるわけですね。胎児期曝露があつて、その後、産まれた子はほとんど曝露がなくなってしまふような状態というのは、まず考えられないわけですし、むしろ濃度が上がっていくような状態であるというようなことになると、その峻別は、かなり難しいんだろうということになるかと思えます。

結論としては、胎児期曝露の影響であるということはなかなか言えないんだろうと思うのですけ

れども、それを含めた胎児期を含めて出生後の曝露の影響であろうということしか、結局わからないんだろうと思うのです。

でも、なおかつ注目すべきなのは、資料1-4の表で出ている臍帯血ないしは母体血というものがありましたかね。多分臍帯血だと思いますけれども、臍帯血と検査の結果が関連するというのは、大体6か月、7か月に行われている検査であるというようなことでありますので、その後は、臍帯血の関連よりも、むしろ後からの曝露の方が関連が強いというようなことが、多分あるんだろうと思いますけれども、そうなってくると、ごく初期に影響が見られるかもしれないという理解だろうと思うのです。

それが、その後、どうなるのかというのは、こういう発達の検査というのは、年齢ごとに違うことをやりますので、Faganをずっと続けてやるわけではないので、なんとも言いようがないのですけれども、そういうことで、ごく初期にはもしかしたら影響が見られるのかもしれないけれども、それが続いているかどうかについてはクエスチョンマークであろうということだろうと思います。

結論としては、やはり先ほど申し上げたように、胎児期に臍帯血中鉛濃度で表される鉛の曝露はあるわけだし、それをベースに出生後もそれを持っているわけですから、胎児期曝露というようなものも非常に感受性の高い時期に入れておいても特に問題はないだろうというか、そういうふうにしておいた方が安全側に立つんだろうと思います。

○千葉座長 ありがとうございます。ほかに御意見はございますか。

堀口先生、どうぞ。

○堀口専門参考人 これらの胎児の曝露は、鉛源というのは当然母親から来ていると思うのですけれども、母親がどういう状態で曝露が起きておったかという記述はないのでしょうか。

○千葉座長 ございますか。

○吉永専門参考人 それについては、全く書いてありません。

○堀口専門参考人 例えば母親が鉛工場で働いているとか、あるいは特別何らかの影響で鉛の曝露を受けておったとか、鉛源というのがどういうものかなということを知りたかったので質問しました。

○千葉座長 日本人である限り、母親が鉛作業をしていることはないと思います。女性は鉛作業を禁じられていたと思います。

○堀口専門参考人

我が国では、もちろん鉛作業は有害業務として女子の従業は禁止されていますが、現実には小規模の鉛精錬所などでは、炊事や事務作業の女子、さらには間接的補助作業者に従事する女性が工場内の空気中鉛に曝露されたことがありました。米国では、鉛作業に関して男子と女子とを区別してい

ません。ただし、米国（ACGIH）では鉛作業者の血液鉛の生物学的曝露指標を当初の  $50 \mu\text{g}/100\text{ml}$ （1987年設定）から、その後  $30 \mu\text{g}/100\text{ml}$  へ引き下げた経緯があり、これは女子鉛作業者の胎児の健康保護を目的としています。さらに注記して、血液鉛が  $10 \mu\text{g}/\text{dl}$  を超える”child bearing potential”の女性は CDC のガイドラインである  $10 \mu\text{g}/\text{dl}$  を超える血液鉛を持った子供を出産する危険があり、そのような子供の血液鉛が高いままに続けば、認知欠損の危険性が高まるので、これらの子供は厳重にモニターされ、環境の鉛曝露を最小限にするよう適切な手段がとられるべきであるとしています。

それから、我が国では明治から昭和の始めにかけて、母親の用いる白粉中の鉛や鉛を含んだ膏薬の使用で、非常に多くの乳幼児が鉛毒性脳膜炎などの鉛中毒に罹っていたことが歴史的に知られています。

○千葉座長 それで、先ほど加治先生からも胎児の方が小児よりも有害物質に関して感受性が高いということですね。

それで、鉛に関して、胎児はものを直接食べませんから、母親は成人ですね。母親の血中鉛を  $10 \mu\text{g}/\text{dL}$  以下でいいのか、母親をやはり小児と同じ  $4 \mu\text{g}/\text{dL}$  以下にするのかということになるかと思うのですけれども、その辺はどうでしょうか。

どうぞ。

○加治専門参考人 胎児の血中鉛濃度と母体の血中鉛濃度ははっきりと相関していて、ほとんど値は同じくらいです。母体の血中濃度の 90 数%くらいが胎児の血中濃度になるかと思うのですが、それを考えますと、やはり母体の血中濃度も 4 以下というのが適切かと思います。

○千葉座長 それに関して御意見、いかがでしょうか。

どうぞ。

○河村専門委員 よくわからないのですけれども、先ほどの資料 1-1 の「3. ハイリスクグループ設定の必要性」の（1）のところに母体血  $10 \mu\text{g}/\text{dL}$  以下での出生児 IQ の明確な低下を示唆する文献はないと書かれているのですけれども、もし、これがそうであるならば、この  $10 \mu\text{g}/\text{dL}$  ということになるのではないかと思ったのですけれども、いかがでしょうか。

○千葉座長 その辺の御意見は、いかがでしょうか。

吉永先生。

○吉永専門参考人 恐らくこれは IQ として測られたもので、明確な低下を示唆する文献がないという意味であって、例えば Fagan とかベイリーとか、そういうような、いわゆる発達テストみたいなものに対して影響がないということを言っているわけではないのではないかと思うのですけれども。

○千葉座長 どうぞ。

○佐藤専門委員 母体血  $10 \mu\text{g/dL}$  以下でということなのですから、IQ を測るころには、恐らく子ども自体の血中鉛も測っているのですね。IQ を測れるころになりますよね。

そういった場合に関連を見てみると、当然子どもの方が強いわけですね。母親の方が消えてしまうというか、母体血の方が消えてしまう。例えば何年か前の曝露の指標だったりとか、今の曝露のあるいは IQ を測るまでの出生後の曝露の影響が出てくるわけですから、母体血との関連というのは消えてしまうと、そういうことだろうと思うのです。

ですから、これが、例えば母体血  $10 \mu\text{g/dL}$  以下であっても  $10 \mu\text{g}$  まで IQ に影響を及ぼしていないということではないんだらうと思うのです。

今、ちょっと吉永先生もおっしゃったけれども、もう少し早い時期の検査をやれば、もしかすると、関連が出てくるのかもしれない。

○千葉座長 ありがとうございます。それでは、ハイリスクグループとしては、胎児及び妊娠の可能性のある女性ということではよろしいですか。それで、血中鉛については、小児と同じ  $4 \mu\text{g/dL}$  以下とするということではよろしいですか。

どうぞ。

○加治専門参考人 妊娠可能な女性の年齢といいますと、女性は16歳から結婚ができるのですね。そうしますと、小児を一応15歳までとしますと、女性の場合、15歳までは4以下にして、15歳を過ぎると10以下になって、16歳以降がまた4になるというのは、ちょっと整合性が取れないかなと思いますので、女性の場合は小児期から通じて妊娠可能な年齢が終了する段階まで4以下が適当ではないかと思います。

○千葉座長 妊娠の可能性のある女性というのは女性全部ではなくて、これはメチル水銀のときも議論がありましたね。妊娠を予定している人とか。

その辺のところは、佐藤先生の方が詳しいと思うので。

○佐藤専門委員 メチル水銀の話で言わせていただくと、あのときは、はっきりと胎児期の曝露が影響するんだというのがわかっていたわけで、そうなってくると、メチル水銀の場合には胎児期曝露が重要であって、その後の曝露がより重要ではないということがわかっていたわけですね。ですから、胎児をハイリスクグループにして、それで胎児はものを食べないわけだから、お母さんの食事を通じて曝露されるわけですから、妊婦さんが対象の集団になるという理解だったわけです。

多分、鉛の場合にも論理としては、そっちの方がいいんだらうと思うのです。妊婦さんをハイリスクグループにするのではなくて、胎児からの曝露、それから鉛の場合、まだあまり議論していないかもしれないですけども、母乳を通じての曝露というのは、やはり考えておかなければいけな

いわけで、そうなってくると、妊娠も含めて子育てをしている人たちが自分たちのまだものを食べない子どもに鉛曝露のソースになり得ることはあり得るという理解だと思っております。

それで、胎児から小児期までは低い方がいいと。特に小児期の早い部分で、まだ自分でものを食べたりしない場合には、母親を通じてだから胎児曝露を下げるためには、やはり母親も低い方がいいと、そういう理解だろうと思っております。

それから、加治先生がちょっとおっしゃった 15 歳で（成人になってしまって）小児科領域から離れて、それからまた妊娠というか、チャイルドベアリングエージというのか、妊娠可能年齢の女性ということで、16 歳からまた 4 になるということは、もっとプラクティカルに考えたら、私はいいんではないかと思っておりますけれども、あくまでも胎児並びに自分ではまだ食事しないけれども、母親から栄養をもらっている子どもを守るんだという立場でいくべきだろうと思っております。

○千葉座長 妊娠の可能性のある女性という言い方の解釈の仕方。

どうぞ。

○小泉委員長 実はメチル水銀のときは、佐藤先生から「妊娠している可能性のある方」という書き方だったと思っております。

それから、メチル水銀のときは、母乳からの移行は普通の人と変わらないということで、母乳栄養している方はハイリスクグループから除外したと思っております。

ですから、今回の場合は母乳を通して鉛が行くということが明らかでありますので、そういう場合は、やはり母乳栄養されているお母さんの時期も含めた方がいいと、私は思います。

○佐藤専門委員 今、小泉先生がおっしゃってくださってありがとうございます。確かに妊娠している可能性のあるという言葉にしたと思っております。

ですから、私が先ほど申し上げたのは、要するにハイリスクグループとしては、胎児を含めて小児期の子どもであるという立場で考えれば、ナーシングマザーも今度は当然入ってくるわけですね。そういう立場で考えるべきだろうということですよ。

○千葉座長 ありがとうございます。ただ、母乳中の鉛はそんなに多くないと思っておりますけれども、注意をしなければいけないくらいの濃度かなと、ちょっと思います。

それから、大分前ですけれども、育児用の離乳食の瓶詰めなんかがありますね。ああいうのを買って測ったことがあるのですが、ICP-MS でないとかからないくらいの低濃度です。スーパーマーケットなんかで売っている銘柄しかやったことはないのですが、やはり注意はしておいた方がいいと思うので、それと、最近、女性の血中鉛が下がってきていますから、母乳中の鉛はなおかつ下がっていると思っております。最近のデータはわかりませんが。

○関谷評価課長補佐 事務局から、お手元の未定稿の評価書（案）の 29 ページに若干関連した記

載がありまして、29 ページの 26 行目からのところで、最新の研究で曝露から何年も経過した後でも母親の骨中鉛が胎児の曝露源になっていることが示された。

次です。29 ページの 28 行目からです。Gulson らは、妊娠期と授乳期に母体骨格から鉛動員が増加するとともに、胎児期の血中鉛濃度も比例して増加すると報告した。また、体内中の鉛は授乳中の乳汁を含めて、他の体液中に排泄されることはあまりないと報告したというのが、少し関連したものとして記載があります。

○千葉座長 最近の母乳中の鉛濃度というのは、どこかに出ていますか。

○関谷評価課長補佐 30 ページの 28 行目のところ、下線が引いてあるところですが、こちらでは血中鉛濃度と相関するというので、母体血中鉛濃度の 10~30%で変動する。これは、1985 年のデータのようなのです。

○千葉座長 相関は当然あると思うのですが、血中鉛に比べて母乳中鉛が何分の 1 かというように、これが 10~30%ですか。よくわからないのですが、もし、母乳中の鉛濃度の絶対値がもしあれば、それをどこかに記載しておくといいと思います。

ハイリスクグループということと、その表現は記述する必要があるということ。それから、血中鉛濃度については、ハイリスクグループの女性は、小児と同じ  $4 \mu\text{g/dL}$  以下ということによろしいでしょうか。御意見はありますか。

どうぞ。

○佐藤専門委員 私は、それでいいと思うのですが、ナーシングマザーについては、もう少し事実を確認した上で、私は当然入れるべきだろうと思うのですが、今の評価書の 29 ページと 30 ページでは、若干記述に矛盾というか、コンフリクトがあると思うのです。その辺のところをはっきりさせるということ。

もう一つは、ちょっと先走ってごめんなさい。資料 2-1 で、後で議論になるんだろうと思うのですが、要するに血中鉛から経口摂取量に戻す作業をこれから議論しなければいけないんだと思うのですが、その根拠になる論文が母乳栄養児と人工栄養児の血中鉛の増加の速度を比べたというような研究です。

これは、もし、こういうコンバージョンファクターを使うとすれば、明らかに母乳栄養によって鉛摂取があるんだということを認めた上でやることになるわけですから、どう考えてみてもナーシングマザーが入らないというのは、これを使うとすればおかしい。

そうではなくても、先ほど申し上げたように、若干乳汁中に少ないというデータと、そうでないという報告があるわけですから、この辺ははっきりさせておくべきだと。

もう一つは、動物実験の話になるのですが、ネズミですから、人間の場合と脳の発達の時

期が違うのですけれども、生後の方がはるかに大きく出てくるわけなのですけれども、妊娠後に母乳に鉛を投与して、子どもに影響が出るという論文も幾つかあったかと思しますので、その辺を考慮すると、やはり人間とネズミで脳の発達段階が子宮内と生後で違うということはわかりつつも、ナーシングマザーは、私は入れておいた方がいいだろうと思います。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。今の御意見は、それでよろしいですね。

それで、やはり成人の場合も、小児の場合も、今後の課題というのがありました。ハイリスクグループの場合にも、今後の課題として胎児については、先ほどの資料の1-4の10番、11番のような疫学研究の知見に注意を払っていくということを記述していただければいいかなと考えます。いかがですか、それでよろしいですか。

次に、血中鉛濃度が設定されますと、通常のリスク評価では、最終的には摂取量に換算して、ADIやTDIという形でリスク管理機関へ回答するわけです。

鉛については、血中鉛から摂取量への変換するモデルについてあまり知られていないのですが、JECFAでは変換係数を用いて、PTWIから血中鉛濃度を算出しておりますので、JECFAで採用されている変換係数について、事務局から配付資料を使って説明していただきたいと思います。

よろしくをお願いします。

○右京評価専門官 資料2-1「血中鉛濃度から摂取量への変換について」を御覧ください。

「1. JECFAで採用された変換係数」の(2)のところで、第41回JECFAの会合で、IPCSタスクグループが採用した小児に適用された変換係数0.16が了承されました。

この変換係数0.16ですけれども、先ほど佐藤先生の方から御説明がありましたが、資料2-1の下の方に補足として書いてありますように、変換係数0.16は、Ryuらが母乳栄養児と人工栄養児の鉛摂取量と血中鉛濃度を調べた研究、これは生後196日齢までに幼児の鉛摂取量 $45\mu\text{g}/\text{日}$ の増加に対する血中鉛濃度 $7.2\mu\text{g}/\text{dL}$ 増加から算出した0.16というのをJECFAで了承されました。

(3)で、JECFAは現行PTWIの $25\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週に変換係数0.16を適用し、神経行動学的発達への影響を示さない血中鉛濃度、 $5.7\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下を算出しました。

一方(4)ですが、今回、我々がリスク評価で設定した小児の血中鉛濃度、 $4\mu\text{g}/\text{dL}$ については、この変換係数0.16を適用すると、 $17.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週と算出されます。

(5)のCarringtonらでは、安全係数10を適用して耐容摂取量を算出しております。例えば小児の血中鉛濃度 $10\mu\text{g}/\text{dL}$ の場合、耐容摂取量は $6\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週と算出され、安全係数10で割った分、かなり低い値となっております。

続いて、次のページの「2. 安全係数（不確実係数）等の考え方」ですが、ヒトの疫学データに

は、動物実験のデータとは異なって、個体差がある程度含まれていることから、動物実験のデータと横並びで個体差 10 をそのまま適用してよいものかどうかということがあります。また、吸収率などの体内動態を考慮する必要があるのではないかとということがあります。

次に「3. 日本人の曝露量」ですが、国衛研の 2007 のトータルダイエツトスタディーでは、平均  $4.2 \mu\text{g/kg}$  体重/週。

次に産業技術総合研究所、化学物質リスク管理研究センターの中西らの 2006 の調査では、0 歳～6 歳の小児で平均  $12.6 \mu\text{g/kg}$  体重/週と高く、成人で平均  $5.0 \mu\text{g/kg}$  体重/週となっています。

続いて寄与率ですが、小児と成人ともに食品と飲料水で 9 割以上を摂取しています。Aung らの調査では、平均 5.1 歳の小児で、平均  $8.0 \mu\text{g/kg}$  体重/週です。寄与率については、食事からの寄与が 22% と低く、室内塵で 54% や土壌で 21% と中西らの調査結果と異なります。

次に資料 2-2 の「鉛の耐容摂取量の考え方」を御覧ください。左に大きく点線の枠で囲ってありますけれども、こちらがリスク評価機関の食品安全委員会でのリスク評価。右の方にリスク管理機関として囲っているところで、規格基準の設定を示しております。

鉛の曝露源については、食物、飲料水、器具などの食品中と大気や土壌の環境中にあります。鉛のヒトへの曝露については、経口及び吸入の両方があり、体内に吸収された鉛は血液中に溶け込みます。

通常であれば、血中鉛と有害影響との用量反応関係から有害影響を及ぼさない血中鉛濃度が設定された後、モデルにより摂取量に変換され、耐容摂取量の TWI が設定されるという流れになります。

最終的には、リスク評価により設定された耐容摂取量に基づき、リスク管理機関で規格基準が設定されることとなります。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。小児の資料 2-1 の表のところですが、小児の変換係数を 0.16 にする。これは JECFA や米国で採用されている値ということです。

仮に私たちが設定した小児の血中鉛濃度  $4 \mu\text{g/dL}$  を用いて、摂取量に換算すると、 $17.5 \mu\text{g/kg}$  体重/週となり、JECFA の PTWI である  $25 \mu\text{g/kg}$  体重/週よりも低い値になります。

一方で (5) の Carrington たちは、同じ変換係数 0.16 を採用しているのですが、個人差として安全係数 10 で割っていますので、10 分の 1 という低い値を算出しています。

資料 2-2 で、耐容摂取量の設定に際しては、曝露状況を比較検討するということでしたが、日本人の小児曝露量については高く  $12 \mu\text{g/kg}$  体重/週で、低く  $8 \mu\text{g/kg}$  体重/週という状況を踏まえると、単純に安全係数 10 を適用することができるかどうかということになります。

ただいま事務局から説明のあった資料2-1、2-2の内容について、御質問、御意見がありましたら、お願いいたします。

いかがでしょうか。どうぞ。

○池田専門参考人 数回前のこの会合で、これは1990年代に渡辺らが国内十何か所かで、陰膳方式で女の人から24時間の食べ物を集め、その人たちの末梢血中の濃度を測って、かなりきれいな相関が成立するというデータを提出しましたけれども、あれは御覧いただけましたでしょうか。数値自体はきっちり覚えていないのですが、例えばCarringtonとどれくらい合うのか、外れるのかという辺りが私の関心事です。

○原評価課係長 データをいただいていますけれども、一応、それは成人ということで、本日の資料は小児の場合ということで変換係数0.16を用いた場合の例ということで挙げさせていただいております。

○千葉座長 よろしいですか。

○池田専門参考人 両方とも決めないといけないとしたら、データ全体の整合性をまずにらむというのが一番大事なことだと思います。

○千葉座長 それは、どこかのファイルに入っていますか。

○原評価課係長 入れていません。

○千葉座長 でしたら、それは、今度配付していただいて検討するというところでよろしいでしょうか。いずれは成人も決めなければいけないのですけれども、そうすると、今のところは、小児ということで話を続けていきたいと思います。

どうぞ。

○河村専門委員 私、全く素人でよくわからないのですけれども、変換係数が小児が0.16で妊婦とか成人が0.04と書かれていますけれども、さっきのお話では、母体の血中濃度とそれから母乳の濃度は、血中濃度の方が高くて、2割か3割くらいになると、そこは確認しなければいけないというお話だったのですけれども、そうだとすると、どうして変換係数が小児の方が、小児の中では高い。4倍高くしなければいけない理由というのは安全性を見てということですか。ちょっとよくわからなかったのですけれども。

○千葉座長 どうなのですか。

○加治専門参考人 私の理解なのですが、これは、消化管からの吸収率が違うからですね。どの程度が吸収されて血中鉛濃度に反映されるかというデータだと思いますので、小児の方が成人に比べて、ずっと消化管からの鉛の吸収率が高いものですから、それで、こういう数字が出ているんだと思います。

○千葉座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○佐藤専門委員 今、加治先生がおっしゃったとおりでと思うのですけれども、評価書の 28 ページの上の方にあるのですけれども、4行目から6行目辺りですけれども、生後2週から8歳の小児では、摂取した鉛の約40%、成人では10~15%程度吸収するというのがあって、これだとちょうど4倍くらいというのがありますね。

ただ、私は変換係数の0.04がどこから出てきたのか、ちょっと知らないのですけれども、この数字を見ていて合うなと思いました。

もう一つ、これは変換係数とは言うものの、結局はキネティクスモデルから出した最終的な結果の数値だけ利用しているわけですね。そういう考え方からだろうと思うのですけれども、Ryuの論文のさわりだけが書いてあるわけですから、それを見ればね。

この幅がどれくらいあるのかというのは、どれくらい議論されているのかちょっとわかりませんが、その辺は考える必要はあるのかもしれないですね。

○千葉座長 ほかにございますか。どうぞ。

○広瀬専門委員 2つありまして、1つは安全係数（不確実係数）の話で、私の意見を言いたいことと、もう一つは変換係数の値のことで、まず、安全係数の件に関しては、ちょっといつもダイオキシンの例を引き合いにして申し訳ないのですけれども、ダイオキシンは体内負荷量というか、ある意味血中濃度で補正したわけで、その場合は、体内動態の不確実係数はキャンセルされるという考え方を取っています。

つまり、個人差の10の中の体内動態に関する少なくとも3という不確実係数は要らないと考えられるのではないかと思います。

もう一つは、残りの10のうちの感受性の問題で、やはりこれはハイリスクグループというか、高感受性群での研究であるということを考えると、これも多分、この場合は必要ないのではないかと。基本的には安全係数は、その考え方からすると、必要ないのではないかとというのが私の意見です。

次に、変換係数は、これはEPAが多分設定した係数のようで、基はRyuの論文から得られるみたいです。

これは、実測というか、計算ですかね、摂取量は推定していて、血中濃度は実測しているのですかね。それらの単純な相関性の関係から多分出しているのではないかと。推測になるのですけれども、Ryuの論文が配られた変換係数という資料の35ページが、割と説明しているのかなと思うのですけれども、これはEPAがRyuの論文を解析して評価しているテーブルなのですから、多

分ここに tableII-42 というのがあるのですけれども、下の方で、例えば左側は血中濃度を出して、右側がそのときに相対する摂取量を表していると思います。

そうすると、 $10 \mu\text{g/dL}$  の血中濃度は、右側でいくと、大体  $60 \mu\text{g/日}$  という摂取量になり、これが 0.16 の変換係数の根拠になっていると考えます。

それはそれでいいのですが、これから先をちょっと考えなければいけないのですが、これは血中濃度が  $10 \mu\text{g/dL}$  のときの変換係数であって、今、我々は  $4 \mu\text{g/dL}$  を設定したので、そのときの摂取量への換算はまた違った係数になる可能性があるのです。

そうすると、この表から見ると、 $4 \mu\text{g/dL}$  のという血中濃度はちょっとないのですが、近いところで低い値を見ると、16 とか  $17 \mu\text{g/日}$  というのが、多分そのときの摂取量に相当すると思われ、この表を使うとすれば、そういう換算式を使わなければいけない。つまりもう2倍くらい高い変換係数で、4から5分の1くらいの摂取量になると思われ、この表を使うとすれば、そういうことになるので、この辺は検討しなければいけないところです。

以上です。

○千葉座長 広瀬先生、どうもありがとうございました。では、その不確実係数の 10 を Carrington が使っているわけですが、それが必要かどうかということ、まず、御意見をお聞きしたいと思うのですけれども。

佐藤先生、いかがですか。

○佐藤専門委員 今の広瀬先生の最初の部分を、私はよく理解できなかったのですが、ダイオキシンでは体内動態がキャンセルされるから、キネティクスの部分の3は要らないというのは、よく理解できなかったのですが。

○広瀬専門委員 通常、不確実係数は、摂取量が体内に入った、大体は血中濃度との個人差のばらつきを、要するに摂取量から血中濃度へ変換の不確実性を見ているわけです。ここは最初から血中濃度で見ているので、その分の不確実係数は要らないという意味です。

○佐藤専門委員 要するに、エクスターナルドーズとインターナルドーズの話で。

○広瀬専門委員 その話で不確実係数は要らないという意味です。

○佐藤専門委員 わかりました。それを理解した上で、また、メチル水銀のときのアナロジーで申し上げることになるんだらうと思うのですが、メチル水銀のときは毛髪中の水銀濃度というのを指標として見たわけです。その場合に、それですとデータを解析していったわけですが、そのときも結局、今と同じことが起きているんだらうと思うのです。

要するに、外部曝露量と内部曝露量との間の体内動態に至るまでの部分の不確実係数というのは、全然取らなかったのです。ただ、毛髪から血中濃度に戻すところで、不確実性があるんだらうと。

それから、生物学的半減期、長期の曝露をずっと考えてステイブルな状態を考えたわけですが、そのときに生物学的半減期で不確実性というか個体差があるだろうというのを見たわけです。

ですから、そういう意味においては、最初の曝露量と体内の曝露指標との間の不確実係数というのは、メチル水銀の場合も取らなかった。広瀬先生がおっしゃったダイオキシンの場合と同じ話だろうと思います。

○千葉座長 どうぞ。

○広瀬専門委員 もし加えるとすれば、変換係数自体に含んでいる不確実性をどのくらい考慮するかというのは、唯一残る不確実性ではないかと思います。

○千葉座長 ありがとうございます。そうすると、Carrington がやっているような不確実係数は血中鉛を扱っているんだから、これは要らないでしょうということによろしいですか。

どうぞ。

○池田専門参考人 その場合に、たしかダイナミックスの部分は、やはり残るのではないのでしょうか。トキシコカインेटィックスの部分はヒトで、まさに体内負荷量を見ているわけですから、いいと。だけれども、感受性の個体差みたいなのは、どこで考えるか、その議論は要るのではないのでしょうか。

○千葉座長 どうぞ。

○広瀬専門委員 それは、確かにいろいろ考え方があるので、必ずしもコンセンサスがあるという話ではないかもしれませんが、ダイナミックスの感受性は、ジェネラルポピュレーションと感受性ポピュレーションとの比であって、感受性ポピュレーションの中の個人差ではありません。

という認識で、ダイナミックスの感受性を扱っているのが、今は感受性群の小児に対して、もう既に最初から議論しているのが、そのダイナミックスの不確実係数も要らないという考え方であります。

○池田専門参考人 申し上げた意味は、ジェネラルポピュレーションとハイリスクグループの1つの集団である子どもの比較ではなくて、子どもの中の個人差です。これはどこかで考えてあるのか、考えていないのか、考えなくていいのか、その部分の議論はあるように思います。

○広瀬専門委員 それは、子どもの疫学の分布を取って、多分ある程度のパーセンタイル値でスレッシュホールドを取ったので、子どもの個人差も加味したところでスレッシュホールドは設定されたものと、私は思っているので、そこもそういう意味で要らないという意味で申し上げております。

○佐藤専門委員 まさしく私もそう思います。メチル水銀のときも、要するに1,000人を超えるようなハイリスクグループである胎児期曝露のデータを見て、いろんな指標で影響を見ているわけですが、その中の一番センシティブな部分を取ったからそういう感受性の差、トキシコダイナ

ミックスの部分で不確実係数を取る必要はないだろうと、そういう理解だったわけです。

今回の場合も、4については、たくさんの疫学調査を見た上で、それもほとんどがIQ関連だったかと思いますが、しかしながらいろいろなメジャーを見て、その中で確実なところで低いところを取ったということであるので、トキシコダイナミックスというか、小児の中での感受性の差を見る必要はないという理解で、私はいいと思います。

○千葉座長 よろしいでしょうか。

○池田専門参考人 疫学調査ですから、必然的に個体差は集団の中に埋没してしまっているわけです。感受性がどれくらい差があるのか、あるいは感受性の差はほとんど考えなくてもいいレベルのことなのか、これはもし、文献があれば検討に値すると思います。

というのは、疫学調査の場合の値というのは、常に広い意味での平均値を考えていることになります。その周りの変動は、その値で代表されると考えているわけですが、本当に守ろうとしているのが何なのかで理解は変わってくると思います。

○佐藤専門委員 私は、池田先生と、そこは見解が違うのですが、我々が見てきたのは、その集団が影響あるとか、ないとかという集団の平均値を見てきたわけではなくて、集団の中で、どういう分けをしたときに影響が見えてくるかどうか、考えてみれば、多分ホッケースティックみたいなモデルを頭に置きながら考えてきたんだろうと思います。

そういう意味においては、平均値を見たわけではないので、その周りのばらつきを見ているということにも、私はならないんだろうと思うのです。

○池田専門参考人 多分、最初、先生がおっしゃったように、見解の違いなんでしょうね。細かく分けても、なお、個体差は集団としての差の中には一部分しか取り込まれないと私は考えています。

○佐藤専門委員 ただ、集団を考えてみた場合に、一般的に考えてみて、やはりセンシティブティーの高いところが影響を受けるわけですね。それも何かプロバブルスティックな、何かあると考えれば考えるんだろうと思いますけれども、それは、交絡因子の大きさによって大分違うんだろうと思いますけれども。

○千葉座長 それでは、不確実係数に関しては、かけなくてよろしいという方向でよろしいですか。

○池田専門参考人 今、私が言おうとしていることは、産業保健所の許容濃度の議論の場合ですが、ヒトのデータ、産業労働者のデータをベースにした場合には、安全係数は特に考慮しないというのが一般的な考え方だと思います。

この場合には、産業労働者の場合には一病息災にしてもなお十分労働能力を持っている人たちという意味では均質性が高いと思うのです。この場合には、子どもの場合で、疑問点として、基本的に私の心の中にあるのは、ドーズを見ている血中濃度というのは、今、議論しているレベルでは正

確には測れない。

もう一つは、これは IQ を研究されている先生に若干失礼な表現ですけれども、IQ というのは、2回、3回測ることはできない。トレーニングエフェクトが出てしまうから測れない。基本的には一発勝負でしか、基本的にはやらないという点では、変動が起こり得るものだ。

そのファクターを全部考えた上で、なお、安全係数を考えなくていいのかという部分、基本的に疑問を持っているわけです。

その場合に、ある意思決定をしたとき、どれくらいリスクをおかすのか、その部分の検討は今まででないと思います。その部分の検討は、やはりやるに値すると思います。これこれの理由で、したがって考えなくていいという論理構築ができればいいのですけれども、できなかった場合には、やはり考えるしかしようがない。そんなふうに思っています。

ですから、必ず入れるべきだという意見ではなくて、まず、検討が必要だということを申し上げております。

○千葉座長 ありがとうございます。そうすると、10 が適当かどうかということにもなってきますね。その問題と、それからまだいろいろ鉛ワーキンググループでやらなければいけない問題というのが残っています。あと、換算係数が 0.16 でいいのかどうか。

それから、先ほど池田先生からお話のあった論文を、食べるものの鉛量と血中鉛等がかなりの人数で出してあって、正相関をするということで、それを見ること。

それから、換算係数が 0.16 で妥当かどうか。それから成人の場合の換算係数はどうか。そういうようなことをワーキンググループでやっていかななくてはならない課題として残されています。

今日は、時間が迫りましたので、次回に今日の続きをやっていただくことにして、議題の 1 の方を終了したいと思いますけれども、どうぞ。

どうぞ。

○河村専門委員 もう一つ考えていただきたいことは、小児という範囲が幾つなのか。今まで厚労省は小児というと、0 歳～6 歳というのを、今、就学前の子どもという形で取っていますけれども、今回も、0 歳～6 歳が小児なのか、どうもお話を聞いていると、もっと低いところだと思うので、済みません、0～15 歳ですね。0～15 歳が小児として、この対象となるものなのか、もっと低い範囲のものを小児として考えるべきなのかというのが、私としては、もっと低い範囲なんではないかなという気がしたので、そこも御検討いただければと思ったのですけれども。

○千葉座長 大分前の議論で、15 歳までを小児にするということになりました。だけれども、もう一度検討が必要であれば、検討でよろしいかと思います。

あと、議題 1 の方、まだやり残しはあるのですが、今日、完成させるのは難しいと思いますので、

もう一度、小グループで考えていただく時間が必要かと思しますので、議題1の方はこれで終わりにさせていただきたいと思えますけれども、何かありますか、よろしいですか。

どうぞ。

○前田評価調整官 先ほど母乳中の鉛濃度の件について、評価書の30ページの28行目～30行目の表現のことについて、今、出典を調べていたのですが、こちらの鉛の引用文献のファイル2の中に、3番目のタグのWHOの1995年のEHCと書いてある文献がございます。

この文献を1枚おめくりいただきますと、6.3.といたしまして、Elimination and excretion、これが表現として目次の中に入っております。

6.3.というのがページが振ってなくて恐縮なんですが、大体50ページくらいめくっていただいた後に、6.3.という項目が出てございまして、Elimination and excretionという表現が出てございまして、次のページに6.4.と書いてあるところのすぐ上に1985年Ongらの論文の引用が書いてございます。

この中に書いてございますのが、母乳中の鉛の濃度については、母体の鉛との相関を示すということと、あとmost studiesと書いていますので、多くの研究によっては母乳中の濃度は母体血中の濃度の10%～30%という、この部分を先ほどの評価書の部分に和訳して書き入れているということでございますので、一応、出典としては、このWHOの報告の中の排泄の部分に記載されているというものでございます。

○千葉座長 どうもありがとうございます。参考にさせていただきます。

ほかにはありますか。

それでは、議題2のその他ですが、事務局の方、何かありますか。

○右京評価専門官 特にございません。

○千葉座長 それでは、今日はここまでということで、御協力ありがとうございました。

○右京評価専門官 事務局からですけれども、次回の鉛ワーキングについての日程ですけれども、次回、恐らく10月1日の専門委員の改選後ということになります。日程調整した上で改めて御連絡いたします。

専門委員の先生方には、この2年間大変お世話になりました。ありがとうございました。

○千葉座長 それでは、今日の鉛ワーキンググループの第8回をこれで閉めさせていただきます。御協力、ありがとうございました。