

(案)
評価書

鉛

【事務局より】

※本評価書案は、「本編」と「別添」の二部構成としております。(従来の評価書における各項目のまとめ部分の記述を「本編」に、収集した科学的知見を「別添」にそれぞれ集約する構成としております。)

※本評価書案において、収集した科学的知見の概要は、＜別添＞に記載しております。

2021年4月
食品安全委員会
鉛ワーキンググループ

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会名簿	4
○食品安全委員会鉛ワーキンググループ専門委員名簿	4
○要約	5
I. 背景	6
1. 自ら評価案件として選定した背景	6
2. 評価の経緯	7
II. 食品健康影響評価	7
1. ばく露	8
(1) 鉛ばく露量の概要	8
(2) 血中鉛濃度の概要	19
2. 体内動態	30
(1) 鉛の吸収	30
(2) 鉛の分布及び排泄	32
3. 実験動物等における影響	34
(1) 急性毒性	34
(2) 神経系への影響	34
(3) 心血管系への影響	34
(4) 血液／造血系への影響	35
(5) 腎臓への影響	35
(6) 内分泌系／免疫系への影響	35
(7) 生殖・発生への影響	35
(8) 遺伝毒性	36
(9) 発がん性	36
4. ヒトにおける影響	37
(1) 小児	37
(2) 成人	43
5. 有害影響を及ぼさない血中鉛濃度の検討	51
(1) 一次報告での結論	51
(2) 一次報告以降の知見に関する検討	52
(3) 結論	54
6. 血中鉛濃度と鉛摂取量との関係	55

1	7. まとめ及び今後の課題	56
2	<略称>	64
3	<参照>	65
4		
5		
6		

1 <審議の経緯>

2003年7月1日	厚生労働大臣から清涼飲料水中の鉛の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0701015号）、関係書類の接受
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5日	厚生労働大臣から器具及び容器包装の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0905002号）、関係書類の接受
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
2009年4月7日	第6回鉛ワーキンググループ
2009年6月17日	第7回鉛ワーキンググループ
2009年9月8日	第8回鉛ワーキンググループ
2010年1月13日	第9回鉛ワーキンググループ
2010年3月9日	第10回鉛ワーキンググループ
2012年3月22日	第9回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会（一次報告）
2015年12月11日	第1回汚染物質等専門調査会（鉛ワーキンググループの廃止）
2019年4月23日	食品安全委員会第740回会合（審議体制の決定等）
2019年5月16日	第1回鉛ワーキンググループ
2020年7月30日	第2回鉛ワーキンググループ
2020年10月29日	第3回鉛ワーキンググループ
2020年12月24日	第4回鉛ワーキンググループ
2021年1月25日	第5回鉛ワーキンググループ
2021年3月12日	第6回鉛ワーキンググループ
2021年4月15日	第7回鉛ワーキンググループ

2
3
4
5
6

1 <食品安全委員会名簿>

(2018年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)

山本茂貴 (委員長代理)

川西 徹

吉田 緑

香西みどり

堀口逸子

吉田 充

2

3

4 <食品安全委員会鉛ワーキンググループ専門委員名簿>

(2019年9月30日まで)

(2019年10月1日から)

松井 徹 (座長)

松井 徹 (座長)

荻田 香苗 (座長代理)

荻田 香苗 (座長代理)

浅見 真理

浅見 真理

香山 不二雄

香山 不二雄

宮川 宗之

宮川 宗之

吉永 淳

5

6 <第2回~第7回鉛ワーキンググループ専門参考人>

7 吉永 淳 (東洋大学生命科学部応用生物科学科教授)

8

9 <第5回鉛ワーキンググループ専門参考人>

10 中山 祥嗣 (国立研究開発法人国立環境研究所 環境リスク・健康研究センター
11 エコチル調査コアセンター次長)

12

13 <第6回鉛ワーキンググループ専門参考人>

14 二宮 利治 (九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野教授)

15

16 <第6回~第7回鉛ワーキンググループ専門参考人>

17 龍田 希 (東北大学大学院医学系研究科 環境遺伝医学総合研究センター 発達
18 環境医学分野准教授)

19

1
2
3
4
5

要 約

1 I. 背景

【事務局より】

今回、以前の「評価要請の経緯」を「背景」としたうえで、二項目に分け、「1. 自ら評価案件として選定した背景」及び「2. 評価の経緯」といたしました。

全面的な修正となっているため、修正履歴は記載しておりませんことをご了承下さい。

1. 自ら評価案件として選定した背景

食品安全委員会は、リスク管理機関から依頼を受けて食品健康影響評価を行うほか、自らの判断で食品健康影響評価を行う役割を有している。この「自ら評価」案件については、国民の健康への影響の程度に照らして食品健康影響評価の実施の優先度が高いと考えられる案件候補を企画等専門調査会が選定し、国民からの意見・情報の募集等を行った上で、食品安全委員会が決定している。

~~鉛は環境中に広く分布する物質であり、ヒトは日常生活において、飲料水、器具・容器包装によって汚染された食品を含む食物、食品以外の大気、土壌及び室内塵から幅広**い**ばく露を受けていると考えられている。~~

鉛については、1986年のFAO/WHO合同食品添加物専門家会議（Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：JECFA）第30回会議で、乳児及び小児に対する暫定耐容週間摂取量（Provisional Tolerable Weekly Intake：PTWI）25 µg/kg体重/週が設定され、その後、PTWIの対象範囲が全ての年齢層に拡大された。また、実際のばく露量とPTWIとの差が小さいことから、2004年のFAO/WHO合同食品規格委員会（Codex Alimentarius Commission：Codex）において「食品の鉛汚染防止及び低減化に関する行動規範」が策定された。しかし、2010年6月に開催された第73回JECFAにおいて、用量反応解析に基づいて再評価が行われ、それまでのPTWI（25 µg/kg体重/週）が健康に影響を及ぼさない値であるとみなすことは適当でないと取り下げられた。

一方、米国では、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・交換が発表され、我が国でも、2007年に中国製の土鍋から鉛が溶出して輸入業者が自主回収するといった事態が相次いで起こった。これらの**事態事件**をきっかけに、2008年7月、厚生労働省は食品安全基本法第11条1項3号の「人の健康に悪影響が及ぶことを防止し、又は抑制するために緊急を要する場合で、あらかじめ食品健康影響評価を行ういとまがないとき」に該当すると判断し、食品衛生法の器具及び容器包装並びにおもちゃの規格基準の鉛に係る規格を見直した。その後、2008年9月5日付けで厚生労働大臣から器具及び容器包装の規格改正に係る評価要請がなされた。

1 食品安全委員会は、鉛のばく露実態や国内外の情勢を踏まえ、器具及び容器包
2 装並びに清涼飲料水（2003年7月1日付けで厚生労働大臣から規格基準の改正
3 に係る評価要請）の個別基準に係る食品健康影響評価ではなく、食品全般におけ
4 る食品健康影響評価を行うことが適当であると判断し、2008年4月17日に開
5 催された第234回食品安全委員会で自ら食品健康影響評価を行うことを決定し
6 た。

7 8 2. 評価の経緯

9 本自ら評価は、当初、化学物質・汚染物質専門調査会^リに鉛ワーキンググルー
10 プ（以下「旧WG」という。）を設置し、化学物質・汚染物質専門調査会の専門
11 委員及び器具・容器包装専門調査会の専門委員に外部からの専門家を加え、調査
12 審議がなされた。2008年7月から2010年3月まで、旧WGにおいて調査審議
13 が行われ、2012年3月22日の第9回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会に
14 において、旧WGによる一次報告（以下「一次報告」という。）について報告され
15 たが、知見が不十分であることから継続審議することとされた。

16 その後、旧WGは廃止されたが、食品安全委員会では、食品安全確保総合調
17 査等により、2012年以降も鉛について、新たな知見の収集を行った。これらの
18 知見も踏まえ、鉛に関連する分野の専門委員の参加を得て調査審議を行うため、
19 2019年4月23日に開催された第740回食品安全委員会で、新たに「鉛ワーキ
20 ンググループ」を設置することを決定した。

21 22 23 II. 食品健康影響評価

24 鉛は、~~青みを帯びた灰色の腐食されにくい重金属である。~~地殻に比較的豊富に
25 存在し、自然由来の鉛が環境中に広く分布するほか、現在までに有鉛ガソリンの
26 使用による大気汚染、鉛鉱山や製錬所からの排出、鉛管、蓄電池、ハンダ、含鉛
27 塗料等の利用によって人為由来の鉛も環境中に拡散した。したがって、ヒトの生
28 活環境には自然及び人為由来の鉛が混在している。そのため、ヒトは日常生活に
29 において、飲料水及び器具・容器包装によって汚染された食品を含む食物、食事（食
30 物だけではなく飲料水や食品用器具・容器包装からのばく露も含む）、大気、土
31 壤、室内塵等の幅広い媒体から摂取を介してヒトは鉛のばく露を受けていると
32 考えられる。

33
【浅見先生コメント】

(P.7、L.24「鉛は、青みを帯びた灰色の腐食されにくい重金属である。」について)

鉛は表面は酸化されやすいのですが、原文の「酸化被膜により内部に腐食が進みにくい」ことが省略された文章のようでした。2008年の食品安全委員会の「鉛に関する知見」では、「鉛は、紀元前3000年から使用されている金属であり、融点が低く、柔らかいため加工がし易いこと、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（産総研2006）。」が記載されていました。この方がなぜ鉛が重用されてきたかが示されているように思います。もしくは、健康影響評価の第一文はなくてもと思います。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、「青みを帯びた灰色の腐食されにくい重金属である。」を削除しました。

鉛について、国内外の科学的な研究論文及び国際機関等の評価書等を収集し、体内動態、急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性及び発がん性、神経毒性、生殖・発生毒性、発達神経毒性並びに遺伝毒性の各種試験成績、疫学研究結果、ばく露データ等を用いて食品健康影響評価を実施した。

なお、評価に当たりあたり参照した科学的知見を<別添1>及び<別添2>に示す。<別添1>は、2012年の一次報告であり、<別添2>は、評価に当たり、一次報告以降に収集した文献科学論文等の内容を要約の上記載している。なお、一次報告以降のヒトにおける影響に関する文献収集においては、低濃度の鉛ばく露の影響に着目し、参照すべき文献を選定した。

1. ばく露

【事務局より】

一次報告及び新たな科学的知見を踏まえた鉛ばく露量の概要のまとめについて記載しております。

(1) 鉛ばく露量の概要

①食事からのばく露

a. 食物からのばく露 (<別添1>V.2(1)、<別添2>II.1参照)

鉛は多岐にわたる食品に含まれており、わが国我が国における食事からの鉛ばく露については、一次報告及び一次報告以降いずれもマーケットバスケット方式及び陰膳調査によって推定されている。

マーケットバスケット方式による経年モニタリングの結果では、食事からの

鉛の推定一日摂取量は 1978 年には 100 µg/日以上であったが、1982 年にかけて急激に減少した。また、1982 年以降その後も一定程度漸次的に減少し、2019 年度の推定一日摂取量の平均値は、不検出 (Not Detected : ND) を 0 とした場合 8.5588 µg/日、ND を定量限界 (Limit of Quantitation : LOQ) の 1/2 とした場合 8.88 µg/日であった。鉛の推定一日摂取量の経年変化を図 1 に示す。

【浅見先生コメント】

(P.9、L.2「その後も漸次的に減少し、」について)

この 10 年ほどはほとんど減っていないように見受けられます。2019 年は食品からだけでも 8.55µg/日とされ、あとのまとめと整合していないと思います。

【事務局より】

ご指摘をふまえ、修正しました。ご確認をお願いします。

~~その他の一次報告以降の主な食事からの鉛ばく露量に関する最近の主な調査結果をについては表 1 に示すのとおりである。マーケットバスケット方式による調査、陰膳調査とも、近年の報告では推定一日摂取量は約 2~8 概ね 5 µg/日前後となっている。なお、マーケットバスケット方式による調査では、鉛摂取量への寄与率は多くの食品群によって分割されており、ひいては特定の食品群や特定の食品からの寄与が大きくなると明確に言うことは難しいとされている。~~
 吉永先生修正マーケットバスケット方式による調査結果に基づく食品群別寄与率の一例吉永先生修正を図 2 に示す。しかし、鉛摂取量に主たる寄与をする食品群が何であるかは文献によって異なっており、吉永先生修正コンセンサスは得られていない。

ただしなお、検出限界 (Limit of Detection : LOD) 又は LOQ 未満の試料が多いデータについては、鉛ばく露量を推定するにあたって、ND の分析結果を、ND を 0 として算出した場合と、ND を LOD 又は LOQ の 1/2 として算出した場合とで、推定結果が大きく異なる場合がある。ND 結果の占める割合が大きい場合や LOD/LOQ が高い分析法を用いた場合、~~又あるいは~~ ND 数が不明な場合には特に推定結果の解釈に注意する必要がある。

表 1 食事からの鉛ばく露量に関する主な調査結果

方式	調査地域及び時期、対象者	鉛ばく露量	備考	参考文献
マーケットバスケット方式	調査年：2015 年 場所：静岡県静岡市	4.69 µg/日 (推定値)	LOD : 0.17 ng/g (全て LOD 超以上)	吉永ら 2017(参照 1)
	調査年：2019 年	平均値 8.55 µg/日 (ND=0 として)	LOQ:0.026~5.8 ng/g	穂山ら

	場所：全国 10 地域	算出) 平均値 8.88 $\mu\text{g}/\text{日}$ (ND=1/2LOQ として算出)	(食品群により異なる) 記載なし (ND=0として算出、 ND 数は記載なし)	2019(参照 2)
陰膳調査	調査年：2001-2004 年 場所：宮城県 対象者：296 名 (男児 159 名、 女児 137 名、3-6 歳)	幾何平均値 (幾何標準偏差) 2.28 (2.21) $\mu\text{g}/\text{日}$ (0.12 (2.18) $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	LOD : 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (ND=1/2LOD とし て算出、ND 数は記載 なし)	Watanabe et al. 2013(参照 3)
	調査年：2006-2010 年 場所：日本 5 地域地方 対象者：10 代-70 代歳の男女 (319 名)	幾何平均値 (幾何標準偏差) 5.61 (1.84) $\mu\text{g}/\text{日}$ (0.0955 (1.88) $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) 95 パーセンタイル値 17.3 $\mu\text{g}/\text{日}$ (0.219 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	LOD : 0.0003 $\mu\text{g}/\text{g}$ (ND=1/2LOD とし て算出、ND 数は記載 なし)	Hayashi et al. 2019(参 照 4)
	調査年：2016 年 場所：日本 3 地域 対象者：成人 15 名 (49.1 歳)	平均値 0.082 \pm 0.047 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/ 日 (4.5 $\mu\text{g}/\text{日}$ *1) 中央値 0.069 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 (3.8 $\mu\text{g}/\text{日}$ *1) 範囲 0.021~0.17 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 (1.2~9.4 $\mu\text{g}/\text{日}$ *1)	LOD : 0.40 ng/g (ND=0 として算出、 ND 数は記載なし)	環境省 2017 ^{ab} (参 照 5)

1 ※1 国民平均の平均体重 55.1kg (平成 26 年 3 月 31 日 食品安全委員会決定) を用いて算出。

2

【浅見先生コメント】

(表 1 穂山ら (2019) について)

「LOQ の記載がない」とありますが、穂山先生の文献は重要な情報の一つですので、確認して入れていただけないでしょうか。他の文献は記載があります。また、他の文献では LOD が不明なものは外されています。また、ND=0 として計算されているということは、下方向のバイアスがかかっている場合があります。

【事務局より】

LOQ については再度、著者に確認いたします。ND=1/2 LOQ として算出された値も追記しましたので、ご確認をお願いします。

3

4



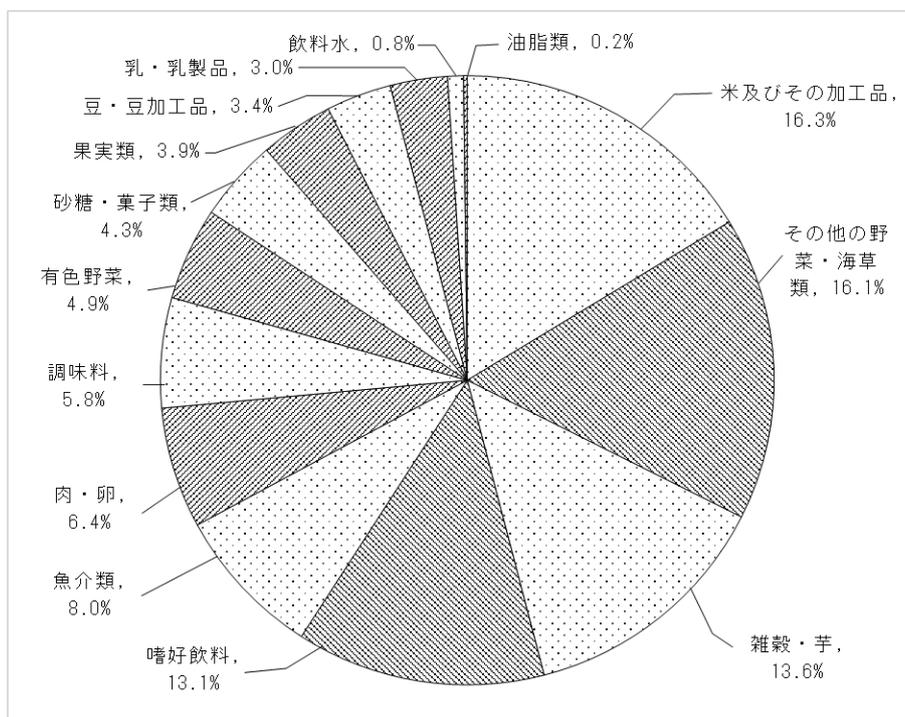
5

6

7

図 1 鉛の推定一日摂取量の経年変化 (1977~2019 年) (穂山ら 2019 (参照 2))

1
2



3
4
5
6
7

図2 マーケットバスケット方式による調査結果に基づく食品群別寄与率²⁾
(2010~2019年平均)
(~~種山ら(2019)等³⁾~~から作成)

【吉永先生コメント】

(図2について)

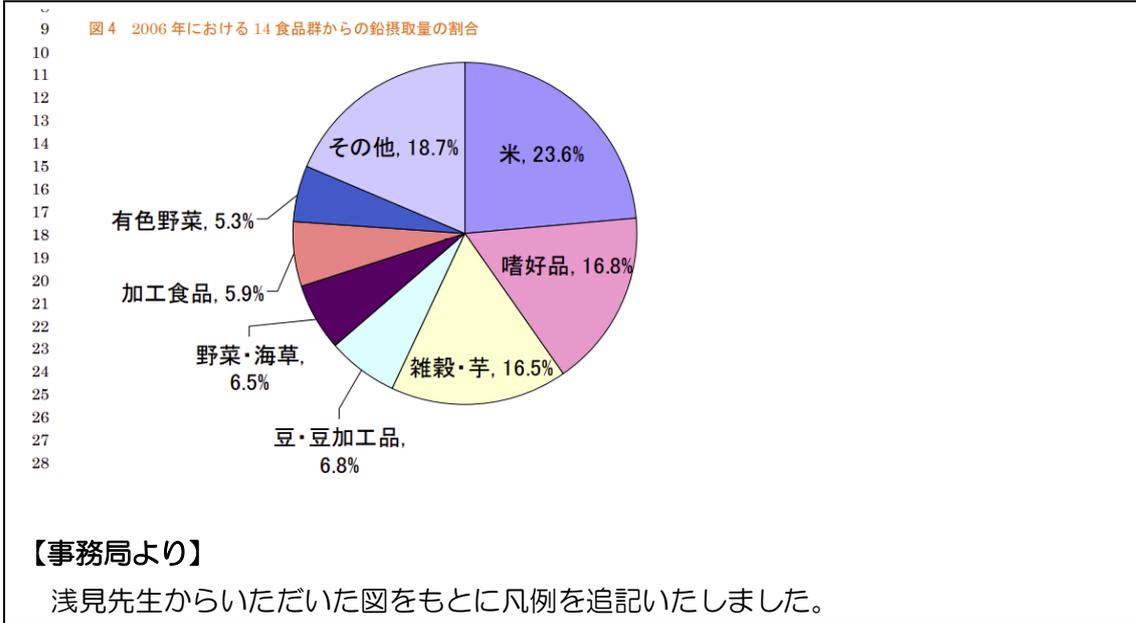
凡例がない。

【浅見先生コメント】

このように凡例を入れていただきたいと思います。(群ごとの品名が別添を見ないと分かりませんので。)

²⁾ 種山ら(2019)(参照2)で報告されている群の分類を記載した。

³⁾ 松田ら2006、2007、2008、2009、2010、2011、2012、渡邊ら2013、2014、2015、種山ら2016、2017、2018、2019から作成(参照2、86-98)



1
2 b. 飲料水からのばく露 (<別添1> V. 2. (2)、<別添2> II. 1参照)

3 飲料水からの鉛ばく露については、主として鉛が用いられている給水管⁴⁾、継
4 ぎ手及びその他の配管材料からの溶出が汚染発生源^{吉永先生修正}であると考え
5 られている⁵⁾。

6 一次報告以降では、2018年度の水道の給水栓水中鉛濃度は、全国の測定地点
7 中の95%以上で0.001 mg/L以下であり、食事からのばく露と比較してばく露は
8 小さいと考えられた。また、飲料水からのばく露は食事からの鉛ばく露量の推定
9 に加味されている報告も多い。例えば、^{吉永先生修正} 穰山ら (2019) (参照2)で
10 は、一人当たりの一日鉛の推定一日摂取量推定値8.55 µg/日に対し、^{吉永先生修}
11 ^正飲料水からの一人当たりの推定一日摂取量は0.197 µg/日とされており
12 (0.197/8.55=2.3%) ^{吉永先生修正}、農林水産省 (2017) (参照6)では、鉛の推
13 定一日摂取量15.43 µg/日に対し、飲料水からの推定一日摂取量は0.4% (0.05
14 µg/日 (0.05/15.43=0.4%) とされは飲料水に由来すると計算している。

15 なお、海外では腐食防止対策を行わなかった水道管の^{吉永先生修正}水道水試
16 料から鉛が検出され、鉛のばく露が大きい集団が生じた報告がある。

4) 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、土地及び建物の所有者又は使用者の所有物であり、給水管等の維持管理は需要者の負担となるもの。

5) 厚生労働省によれば、わが国我が国において鉛対策が行われており、現在まで鉛配水管及び給水管の取り換えが進められている。おり、^{浅見先生修正}1999年に実施した調査では延長27,000 kmを超える鉛給水管が残存していたが、2017年度末における残存延長は4,694 kmとなっている。

1 c. 食品用器具・容器包装からのばく露（＜別添1＞V. 2（3）参照）

2 食品用器具・容器包装からの鉛ばく露については、輸送、製造、包装、調理等
3 の各工程で用いられる食品用器具・容器包装を介した鉛ばく露量は食事からの
4 鉛ばく露量の推定に包含されており、食器類を介したばく露は包含されていな
5 いと考えられる。

6 一次報告では、一般食器に使用されるガラスには鉛は含まれていないこと、現
7 在では金属の不純物として鉛が混合することはほとんどないこと、合成樹脂に
8 練りこまれた金属化合物は酸性下でも容易に溶出しないこと等から、食器類の
9 中でも、ガラス製品、金属製品及び合成樹脂製品からのばく露はほとんどないと
10 している~~た~~。また、陶磁器からのばく露については、2005年及び2006年に実
11 施された国内で流通する陶磁器の鉛溶出に関する調査結果並びに2003年の国
12 民健康・栄養調査の結果をもとに、酸性食品の摂取量~~について、を~~食酢として20
13 gを陶磁器を用いて摂取するという過大な仮定のもとに算出した一日当たりの
14 鉛ばく露量は0.2 µg/日であり、食事からの鉛ばく露量に比べて小さい値である
15 としている~~た~~。

16 一次報告以降~~では、~~新たな知見は得られなかった。

17
18 ②環境等からのばく露

19 a. 大気からのばく露（＜別添1＞IV. 1、V. 1、＜別添2＞II. ~~2-3~~.（1）参照）

20 吸入ばく露に~~関しては、~~過去には鉛製錬所等~~で~~の労働環境からの職業ばく露
21 ~~があった~~ほか、一般環境からのばく露として大気からのばく露がある。

22 一次報告では、日本全国における大気中鉛濃度の幾何平均値は1975年には
23 140 ng/m³以上であったがその後急激に減少し、1990年前後には約40 ng/m³と
24 なり、その後も継続して低下している~~ことが記載されているた~~。これは有鉛ガソ
25 リンの使用規制や焼却施設に設置された排ガス除去装置の改善により大気中へ
26 の鉛の放出が大きく減少したためと考えられる。1999～2003年の大気中鉛濃度
27 のモニタリング測定値~~（例えば、1999年では33 ng/m³、2003年では18 ng/m³）~~
28 等を用いてモンテカルロ・シミュレーションにより推定した吸入ばく露量（平均
29 値）は小児で0.017 µg/kg 体重/日、成人で0.011 µg/kg 体重/日であった。

30 一次報告以降では、~~20182017~~年度の調査~~において、~~全国23地点で~~2.80.82~~
31 ~~～8.79.7~~ ng-Pb /m³となっている。

32 現在の大気中鉛濃度は1999～2003年に比べて更に低くなっていること、小
33 児における吸入ばく露量を0.00099 µg/kg 体重/日とする報告があることを考慮
34 すれば、現在の大気からの鉛ばく露量はさらに小さいと想定され、~~鉛の主要なば~~
35 ~~く露経路は経口であると~~考えられた。

36 なお、一次報告では、鉛はたばこにも含まれているため、受動喫煙により小児

1 の血中鉛濃度が上昇することが複数の研究により示されたとしているが、一次
2 報告以降では、においては受動喫煙に関する取り上げるべき新たな知見は得ら
3 れなかった。

4 **【吉永先生コメント】**

(P.13、L.20「吸入ばく露には、鉛製錬所等の労働環境からの職業ばく露のほか」につ
いて)

(記載が) 必要ですか？

(P.13、L.32「1999～2003年に比べて更に低くなっている」について)

この一文を書くなら27行目に大気濃度を入れるべき

【事務局より】

職業ばく露は過去のものであることがわかるよう修文しました。また、大気濃度を入れ
ました。ご確認をお願いします。

5 **【松井先生コメント】**

(P.14、L2 受動喫煙の記載について)

確認です。別添2 (Yoshinaga et al. 2012b) には受動喫煙の影響が示されています
が、ご担当の先生とご相談の上、評価書に反映しないことになっていますね？

【事務局より】

吉永先生にお伺いし、評価書には取り上げないことといたしました。

6
7
8 b. 土壌からのばく露 (<別添1> V. 2. (5)、<別添2> II. 2. (1) 参照)

9 一次報告では、国内における土壌中鉛濃度から推定した小児の土壌からの経
10 口鉛ばく露量はを、2000年の報告では土壌の摂取量を小児が摂取する土壌の量
11 の最大値を 200 mg/日と仮定したうえで、2000年に報告された土壌中鉛濃度
12 13.2 µg/gを適用すると、推定 2.64 µg/日となるであった **吉永先生修正** としてい
13 る。

14 一次報告以降では、土壌からのばく露量に関する取り上げるべき新たな知見
15 は得られなかった。

16 **【松井先生コメント】**

(土壌からのばく露量の記載について)

確認です。別添 2 (Takagi et al. 2020) では土壌からのばく露量が示されていますが、ご担当の先生とご相談の上、評価書に反映しないことになっていませんか？

【事務局より】

吉永先生とご相談し、食品健康影響評価には記載しないこととなりました。

1
2
3 入手した知見のうち、Takeda ら (2004) (参照 7)の森林及び農地の鉛濃度の
4 中央値 20 mg/kg 及び US EPA (2017) (参照 8)の土壌摂取量の Recommended
5 Values (Central Tendency) (1~6 歳 : 40 mg/日、12 歳以上 : 10 mg/日) か
6 ら、土壌からのばく露量を試算すると、1~6 歳で 0.8 μg/日、12 歳以上で 0.2
7 μg/日となるであった吉永先生修正。

8 ~~一次報告及び一次報告以降において、成人を対象とした土壌からの鉛ばく露~~
9 ~~に関する知見はなかった。~~

【吉永先生コメント】

(P.14、L.10「2000 年の報告では土壌の摂取量を小児が摂取する最大値 200 mg/日と仮定して推定 2.64 μg/日であった。」について)

ここを今まで見逃しておりましたが、これは一次評価の時にも示していた中西のデータですね？その後にもいくつか見積もりがあるはずです。

健康影響のところでの事務局の書きぶりをまねて、一次評価以降のデータとしては・・・
みたいに書いてはどうでしょうか

【事務局より】

吉永 (2011) (吉永先生が 2011 年に報告された「内閣府食品安全委員会 食品健康影響評価技術研究「日本人小児の鉛曝露とその健康リスクに関する研究」) には土壌からのばく露量として 0.18±0.13 μg/日が記載されておりましたが、今回 Takagi ら (2020) に差し替え、この論文にはばく露量のデータがなかったため、土壌のばく露量のデータは一次報告以降 (別添 2) にはございませんでした。

吉永 (2011) と Takagi ら (2020) を別添 2 に併記することで土壌からのばく露量 0.18±0.13 μg/日を記載することでよろしいでしょうか。

【事務局より】

吉永先生から、上記 2 つの文献を併記して土壌からのばく露量を記載するなら摂取量を記載してほしいとのご提案がございましたが、吉永 (2011) には摂取量の記載がありませんでした。吉永先生から代替案として、「別添 2 に記載されている Takeda ら

(2004) の森林及び農地の鉛濃度の中央値 20 mg/kg と US EPA (2017) の 1-6 歳の recommended value 40 mg/day から計算すると 0.8 μg/日となる、くらは書いてもいいかもしれません。」とのことでしたので、事務局で試算した結果を追記いたしました。ご確認をお願いいたします。

1
2
3 c. 室内塵（ハウスダスト）からのばく露

4 (<別添1> V. 2(4)、<別添2> II. 3 参照)

5 一次報告では、国内における小児の室内塵ハウスダストからの経口鉛ばく露
6 量は、2004 年に報告では、~~された室内塵ハウスダスト~~中鉛濃度の算術平均値
7 117 μg/g を用いて、とハウスダスト室内塵の摂食量を小児が摂取する最大値 200
8 mg/日と仮定して推定した結果、23.4 μg/日であったとしている。

9 一次報告以降の報告によるとでは、~~2000～2010 年に日本の 108 か所の住宅~~
10 ~~でハウスダスト中の鉛濃度を調査したところ、最小値、中央値、最大値はそれぞ~~
11 ~~れ 18.0、83.2、1,800 mg/kg であった。2014 年の報告では、2006～2012 年に~~
12 ~~19 都道府県の一般家庭 100 軒の掃除機ごみから調製整~~吉永先生修正~~したハウ~~
13 ~~スダスト室内塵~~中鉛濃度の中央値 49.1 mg/kg とからハウスダスト室内塵の摂食
14 量をのデフォルト値 100 mg/日としを用いて推定した鉛摂取量は結果 4.9 μg/日
15 と報告されているであった吉永先生修正。また、2014～2015 年に 1～3 歳の子
16 どもがいる家庭 89 軒の掃除機ごみから調製整吉永先生修正~~した室内塵中鉛~~
17 ~~濃度の中央値 46.00 μg/g から室内塵摂食量を妊婦で 0.03 g/日、子どもで 0.06 g/~~
18 ~~日として推定した鉛摂取量は、子どもで 1.90 μg/kg 体重/週、妊婦で 0.19 μg/kg~~
19 ~~体重/週と報告されているであった~~吉永先生修正。

20 なお、一次報告及び一次報告以降を通してにおいて、成人を対象としたハウ
21 ~~スダスト室内塵~~からの鉛ばく露に関する知見は、妊婦を対象としたの報告 1 報の
22 みであった。

23
24
25
26
27
28
29
【事務局より】

吉永先生のご指摘を踏まえ、Yoshinaga ら (2012) に関する記載を削除し、Ohtsu
ら (2019) を追記いたしました。ご確認をお願いいたします。

24
25
26 d. 生活用品、おもちゃからのばく露 (<別添1> V. 2(6)、<別添2> II. 1 参照)

27 一次報告では、国内で流通する玩具について口で舐めること及び胃液による
28 溶出を想定して実施された試験結果から、鉛を含有する玩具であっても、口でな
29 めるだけでは溶出はせず、誤ってかじって破片を飲み込んで、それが胃に入った

1 ときに、胃液による溶出により鉛が体内に取り込まれるばく露を引き起こすと
2 考えられるとしきれているた。また、乳幼児が玩具をかじって飲み込む量を 1 日
3 7 mg と想定し、0.07 mol/L 塩酸で 5.2 µg/g の溶出がある塗膜を 7 mg 飲み込んだ
4 場合のばく露量は 0.036 µg/日と推定された。

5 一次報告以降ではにおいて、取り上げるべき新たな知見は得られなかった。
6

【事務局より】

12月24日のWGにおいて、浅見先生より、「かじって胃に入る」という表現になじみがないとのご意見をいただきました。事務局として「胃に入る」といたしました。他の修文案がございましたらご教授をお願いいたします。

【事務局より】

1月25日のWGにおいて、荻田先生、浅見先生より、

・誤って飲み込んだときとか、誤って塗料や鉛粒子を飲み込んだときみたいな補足を
書いておけばよろしいのではないか

・例えばかむなどして破片がとか、かむなどしてという表現にしていれば入れて
いただいたほうがいい

・鉛入りの破片を飲み込んだときにみたいな書き方か、大きなものをそのままぐっと
飲み込むというニュアンスではないというのが伝わればいいのではないか
というご意見をいただきましたので修正いたしました。ご確認をお願いいたします。

【松井先生コメント】

(P.16、L.26 参照箇所について)

「一次報告以降では、新たな知見は得られなかった。」ならなぜ参照があるのですか？

【松井先生コメント】

(P.17、L.5 「一次報告以降では、新たな知見は得られなかった。」について)

確認です。別添2 P28には「小栗ら(2017)」の記載がありますが、ご担当の先生とご相談の上、評価書に反映しないことになっていきますね？

【事務局より】

別添2に記載するのみで評価書本体には記載しなかった知見がある場合には、「取り上げるべき」新たな知見はなかったとしました。

8

9

1 e. 経皮からのばく露（＜別添1＞V. 3参照）

2 一次報告では、鉛水溶液を24時間皮膚接触させても血中鉛濃度に変化がなか
3 ったことから、経皮ばく露は重要なばく露経路ではないと考えられるとされた。

4 一次報告以降では、~~の~~新たな知見は得られなかった。

6 ③各媒体からの寄与率（＜別添1＞X. 2.（4）、＜別添2＞II. 4参照）

7 一次報告及び一次報告以降に得られた小児及び成人における国内における各
8 媒体からの寄与率に関する我が国の報告を表2及び表3に示す。

9 ~~食事食物、飲料水~~、大気、土壌、~~ハウスダスト室内塵~~等の各媒体からの鉛ばく
10 露量に関しては報告があるものの、ある知見では食事からの寄与が大きい報告
11 がある一方で8割を占めていたり、ある知見では土壌やハウスダスト室内塵か
12 らの寄与が大きい報告もありかたりと、各報告知見におけるデータ間のばら
13 つきが大きかった。また、食事からの寄与と比較して、土壌及び室内塵からの寄
14 与も無視できず、場合によっては大きい可能性があることが考えられた。

15 ~~各媒体からの鉛ばく露量が各報告間でばらつきが大きかったその~~理由として、
16 各媒体に含まれる鉛濃度が報告によって異なること、各媒体からの鉛摂取量推
17 定に当たっては実際の摂取量ではなくデフォルト摂取量（ingestion
18 rate）を基にしているため、~~こと（吉永先生修正~~ため、~~実際のばく露量を表して~~
19 ~~いないこと（デフォルト摂取量として採用したに用いる吉永先生修正~~値によっ
20 て鉛摂取量が変わりうることがこと、~~土壌やハウスダスト室内塵からの鉛摂取~~
21 ~~量推定については、用いたデフォルト摂取量自体が明確でないこと。）がある~~
22 ~~考えられた~~吉永先生修正。

23 【事務局より】

吉永先生にご相談し、食事だけでなく、土壌や室内塵からの寄与も大きい可能性がある
ことについて追記いたしました。ご確認をお願いいたします。

【吉永先生コメント】

~~（P.18、L.13「また、食事からの寄与と比較して、土壌及び室内塵からの寄与も無視で
きず、場合によっては食事よりも大きい可能性があることが考えられた。」について）~~

~~前の段落と重複しているので、削除してよいのでは~~

【事務局より】

~~前の文章では、ばらつきについて強調しており、ここでは、食事よりも、それ以外の媒
体からの寄与が大きい可能性があるという点を強調しておりました。段落をわけずに同
じ段落としました。~~

1
2
3

表2 小児における各媒体からの寄与率

対象集団	各媒体からの寄与率	参照文献
小児 (0~6歳平均) ※1	食品 82% 飲料水 9.2% 土壌 8.9%	中西ら 2006(参照 9)
小児 (平均 5.1歳)、33名	食事 22.3% 土壌 54.4% 室内塵 21.4% 大気 1.9%	Aung et al.2004(参照 10)
小児 (7~8歳)、3名	女兒 (8歳) 食事 8.6~12% 土壌 57~79% 室内塵ハウスダスト 10~32% 女兒 (8歳) 食事 15% 土壌1 0~21% 土壌2 0~16% 室内塵ハウスダスト 66~83% 男児 (7歳) 食事 5.9~11% 土壌 10~28% 室内塵ハウスダスト 60~87%	Takagi et al. 2020(参照 11)
小児 (1~3歳)、87名	室内塵ハウスダスト 38.4%※2 (範囲 0.6~81.3%)	Ohtsu et al. 2019(参照 12)

4 ※1 土壌、食品及び飲料水の鉛濃度から確率論的ばく露評価手法を用いて小児の各年齢層及び成人に対
5 する経口ばく露量分布を推定した。(一次報告 P.24)

6 ※2 食事から食物及び飲料水の寄与率については原著に記載がなかった。

7
8

表3 成人における各媒体からの寄与率

対象集団	各媒体からの寄与率	参照文献
成人※1	食品 88% 飲料水 9.4% 土壌 2.5%	中西ら 2006(参照 9)
妊婦、8688名	ハウスダスト 16.1%※2 (範囲 0.35~55.5%)	Ohtsu et al. 2019(参照 12)

9 ※1 土壌、食品及び飲料水の鉛濃度から確率論的ばく露評価手法を用いて小児の各年齢層及び成人に対
10 する経口ばく露量分布を推定した。(一次報告 P.24)

11 ※2 食事から食物及び飲料水の寄与率については原著に記載がなかった。

12
13

(2) 血中鉛濃度の概要 (<別添1> X. 2.(1)、<別添2> II. 5参照)

【事務局より】

小見出し(①ばく露指標としての血中鉛濃度、②我が国及び諸外国の血中鉛濃度の状況、③現在の我が国の血中鉛濃度の分布)を作り、それぞれ、ばく露指標としての血中鉛濃度の意義や国内外における調査結果、過去のWGでご指摘のあったサンプルの代表性に関する問題等を追記しました。また、1月25日及び3月12日のWGで紹介いた

いたエコチル調査及び東北コホート調査の血中鉛濃度の分布図を、それぞれ専門参考人からご提供いただき掲載しました。

全面的な修正となっているため、修正履歴は記載しておりませんことをご了承下さい。

1

2 ①ばく露指標としての血中鉛濃度

3 血中鉛濃度は、食事を含めた複数の媒体からのヒトの鉛ばく露の実態を反映
4 すると考えられる。

5 血中鉛のは、~~生物学的半減期は~~成人で 36～40 日間と比較的短いため、血中
6 鉛濃度は一般に最近のばく露量だけを反映していると考えられている。~~鉛の体内動態は血液、骨及び軟組織間を循環していることから、一回のみの採血による~~
7 ~~血中鉛濃度に基づいて慢性的な低濃度ばく露と急性的な高濃度ばく露とを区別~~
8 ~~することは難しい。しかし、慢性的なばく露条件下のみ~~では、異なる器官・組織
9 等の間における鉛分布は定常状態にあることやサンプル採取の容易さとサンプル
10 の均一性から、血中鉛濃度は体内負荷量を推定するための指標として、ヒトの
11 疫学研究から動物実験まで最も幅広く使用されている。

13

【吉永先生コメント】

(P.20、L.7「一回のみの採血による血中鉛濃度に基づいて慢性的な低濃度ばく露と急性的な高濃度ばく露とを区別することは難しい。」について)

血中鉛濃度が高かったとしても、それが慢性的に高い値にばく露しているのか、いつもは低いばく露なのに、ごく最近に極めて高いばく露を単回受けた結果なのかがわからない、という意味でしょうか??

だとしたらここではあえて書かなくていい気がしますが。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ削除しました。

14

15 ②我が国及び諸外国の血中鉛濃度の状況

16 一次報告及び一次報告以降に得られた我が国における小児及び成人の血中鉛
17 濃度に関する報告を表 4 及び表 5 に示す。また、諸外国における血中鉛濃度
18 に関する報告を表 6 に示す。

19 表 4 に示すとおり、我が国における最近の小児の血中鉛濃度は 1990 年代のそ
20 れと比較すると低くなっている。

21 また、Nakayama ら (2019) (参照 13)は、成人 (妊婦) の血中鉛濃度は過去
22 25 年間で 1/5～1/10 に低下しているとしている。

23

1 ただし、吉永先生修正我が国では、小児の血中鉛濃度に関する報告はが複数あ
2 るものの吉永先生修正、いずれも限られた地域における数十名から 300 名程度
3 の調査結果吉永先生修正であり、全国的な知見は十分ではない。苅田先生修正
4 海外の調査では、成人と比較して小児の血中鉛濃度の方が低い傾向がみられて
5 いるが、我が国の調査では一貫した傾向が見られず、苅田先生修正より規模の大
6 きい調査での検証が必要である。

7 また、我が国での成人の血中鉛濃度に関する報告の多くは、対象者が妊婦又は
8 女性に限られている。成人男性が含まれている報告は、環境省が行った化学物質
9 の人へのばく露量モニタリング調査のみであったが、これは各年度 3 地域での
10 80 名程度の調査である。妊婦では、妊娠初期から中期に血液希釈により血中鉛
11 濃度が低下することが知られており、妊婦のデータの解釈には注意が必要であ
12 る。また非妊娠期と比較して血液量が増加する（赤血球量よりも血漿量の増加が
13 多い）ことや、海外の調査では、男性の血中鉛濃度は女性と比べて 1.1～1.4 倍
14 程度高く、高齢者の方が、血中鉛濃度が高い傾向がみられた。我が国には性別や
15 年齢層を考慮した代表的サンプルでの調査がないため、性別や年齢による血中
16 鉛濃度の違いを把握することは困難である。

17 に年齢差や性差がみられていることに留意が必要である。成人男性が含まれ
18 ている報告は、環境省が行った化学物質の人へのばく露量モニタリング調査の
19 みであったが、これは各年度 3 地域での 80 名程度の調査である。

20 我が国における調査では、成人と比較して小児の血中鉛濃度の方が高い傾向
21 がみられたが、海外の調査では、小児の血中鉛濃度の方が低い傾向がみられてお
22 り、より規模の大きい調査での検証が必要である。また、海外の調査では、血中
23 鉛濃度に年齢差や性差がみられており、女性より男性の方が、また、高齢者の方
24 が、血中鉛濃度が高い傾向がみられた。我が国には性別や年齢階層を考慮した代
25 表的サンプルでの調査がないため、性別や年齢による血中鉛濃度の違いを把握
26 することは困難である。

27 我が国の血中鉛濃度に関する知見は限定的であるが、成人（妊婦）を対象と
28 した全国的調査であるエコチル調査の対象者の血中鉛濃度は中央値 0.61 µg/dL
29 であり、成人ではほとんどが妊婦又は女性についての報告である米国の国民健
30 康栄養調査（National Health and Nutrition Examination Survey：NHANES）
31 のデータに基づく研究における妊婦の血中鉛濃度の平均値 0.62 µg/dL と同程度
32 である。また米国の血中鉛濃度は、性差や年齢差を考慮しても、他国と比較して
33 低いレベルにあると考えられる。よって、我が国の血中鉛濃度はが、海外の調査
34 で報告されている血中鉛濃度と比較すると、世界的にみても低いレベルにある
35 と考えられたる。

36

【吉永先生コメント】

(P.21、L.7~L.25「ただし、小児の血中鉛濃度に関する報告は、～性別や年齢による血中鉛濃度の違いを把握することは困難である」について)

1~15行目は重複や間違いが多いので書き直してください。ようするに日本には大規模データがない、ということが言えればいいのですよね？

(P.21、L.10「妊婦では、非妊娠期と比較して血液量が増加する(赤血球量よりも血漿量の増加が多い) こと」について)

24 ページの体内動態のところ妊婦の血中鉛濃度は妊娠中期に下がるが後期にはまた上がるとありますが？ここであまり書かなくてもいいのではないですか。

(P.21、L.21「海外の調査では、血中鉛濃度に年齢差や性差がみられていることに留意が必要である」について)

下の段落でも重複。どちらかを削除しては。

(P.21、L.20「我が国における調査では、成人と比較して小児の血中鉛濃度の方が高い傾向がみられたが」について)

最新の報告で比較すると東北の小児が0.7や0.6、栃木の成人が0.69だそうですが。

(P.21、L.27「我が国の血中鉛濃度に関する知見は限定的であり、～」について)

この部分は20行目以降に触れればよいと思います。

(P.21、L.34「世界的にみても低いレベルにあると考えられる。」について)

ここはもっと具体的なデータで強調してはどうでしょうか。日本のエコチルの血液採取時期と合致する時期に採取された他国の女性成人のデータを拾い上げて比較してはどうでしょうか

USA 0.7, カナダ 0.8, フランス 1.55、韓国 1.1 に対しエコチルは0.6なのですよ
ね？ 世界で(もっとも)低い部類って言うていいと思うのですが

【事務局より】

ご指摘を踏まえ修文しました。

【苅田先生コメント】

(P.21、L.20「成人と比較して小児の血中鉛濃度の方が高い傾向がみられた」について)

表 4.5 と図 3.4 を見ますと必ずしも小児が高い傾向にあるとはいえないと思います。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ削除しました。

1

【浅見先生コメント】

(P.21、L.33「海外の調査で報告されている血中鉛濃度と比較すると、世界的にみても低いレベルにあると考えられる。」について)

比較対象は「海外の妊婦を対象とした同様の調査」でしょうか。全体と比較しているのであれば、年齢、妊娠、水分の影響で、調査対象女性の血中鉛濃度が明らかに低いと考えられることから、海外の調査と比較したこの記述は見直していただく必要があるのではないのでしょうか。

海外の調査で男女のデータがある調査の血中鉛濃度比を見ると、男性の血中鉛濃度の平均値は同論文の女性の血中鉛濃度の 21~34%高い(別添2p.41-42 から浅見計算)ことから考えると、男性は現在のデータより 2~3 割高いものと推測されます。

【事務局より】

吉永先生、苅田先生のご指摘を踏まえて修文しております。また、松井先生から提供いただいた文献に基づき、NHANES の妊婦を対象とした調査結果との比較を行いました。また、女性と比較した場合、男性は何倍程度であるかを追記しました。

2

3

4 ③現在の我が国の血中鉛濃度の分布

5 現在の我が国の実態状況を推測把握するために、~~上記のような不確実性限界~~
6 ~~に留意した上で~~、小児は東北コホート調査の対象者のうち(Tatsuta ら (2020)
7 (参照 14)) ~~で分析対象となった~~対象者 (12 歳児、調査年 2015~2018 年) の
8 血中鉛濃度、成人はエコチル調査の対象者 (妊婦、調査年 2011~2014 年) の血
9 中鉛濃度の分布を解析することとした。それぞれの分布図を図 3、図 4 に示す。

10 ~~Tatsuta ら (2020) 東北コホートのデータから、12 歳小児 (289 名) の血中~~
11 ~~鉛濃度の中央値は 0.66 µg/dL、90 パーセンタイル値は 0.95 µg/dL (調査年 2015~~
12 ~~~2018 年)、エコチル調査のデータから、妊婦 (96,696 名) の血中鉛濃度の中~~
13 ~~中央値は 0.61 µg/dL、90 パーセンタイル値は 0.96 µg/dL、95 パーセンタイル値は~~
14 ~~1.11 µg/dL (P) (調査年 2011~2014 年) と算出された。~~

15 ~~ただし、Tatsuta ら (2020) のデータについては、小児の血中鉛濃度は 2 歳児~~
16 ~~でピークに達した後、以降は低下することから、12 歳児の血中鉛濃度の値は小~~
17 ~~児全体を代表するものではないことや、一地域のデータであることに留意が必~~
18 ~~要である。また、エコチル調査のデータについては、女性は男性と比べて血中鉛~~
19 ~~濃度が低く、さらに妊婦は非妊娠女性と比較して血中鉛濃度が低い傾向にある~~

1 ことを考慮した上で解釈する必要がある。

2 したがって上記のような不確実性に留意する必要があるが、現時点で利用可
3 能なデータに基づき判断すると、現在の我が国における平均的な血中鉛濃度は、
4 小児、妊婦では約 1 µg/dL 以下に保たれていると考えられた。

5 なお、我が国でも、一部の対象者について、比較的高い血中鉛濃度が報告され
6 ているが、その原因について各文献では言及されておらず、血中鉛濃度が高い原
7 因の解明が今後の課題であると考えられる。

8 また、我が国における、食事を含めた複数の媒体からの鉛ばく露の実態を継続
9 して把握するためには、世界各国で既に行われている吉永先生修正一定規模の
10 ヒューマンバイオモニタリングを実施し、代表性のあるサンプルで血中鉛濃度
11 の推移を注視していく必要があると考えられる。

12

【浅見先生コメント】

(P.23、L.10~L.14「東北コホートのデータから、～と算出された。」について)

表 4 に数値がありますでしょうか。表中のパーセンタイル値と値が違いますが。

【事務局より】

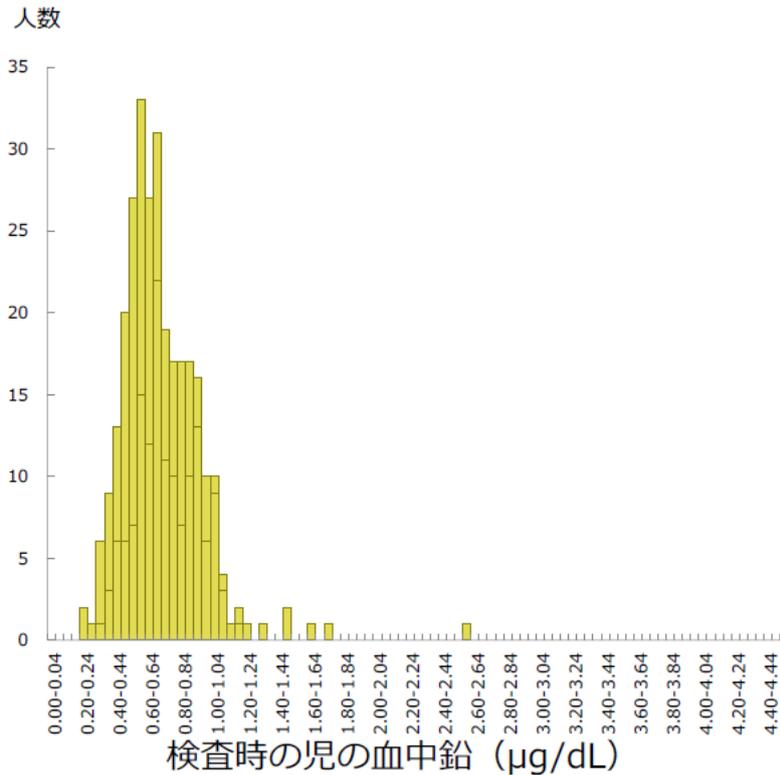
今回の分布図は表 4 とは別途、専門参考人に作成いただいたものです。なお、12 歳時
の血中鉛濃度は小児の値を代表するものではないとの吉永先生のご指摘を踏まえ、東北コ
ホートについて本文では 90 パーセンタイルの数値は記載しないこととしました。エコ
チル調査について、95 パーセンタイルの値が必要かどうか WG でのご審議をお願いします。

13
14
15 表 4 我が国の小児を対象とした血中鉛濃度の測定結果

地域及び 採血時期	年齢	対象者数	血中鉛濃度 <u>(µg/dL)</u>	参照文献
静岡県：1993年	1～15歳	188名	平均値±標準偏差 3.16±1.50 (範囲 0.80～9.51) <u>µg/dL</u>	Kaji et al. 1997(参照 15)
静岡県： 2004～2005年	3か月～15歳	282名	平均値±標準偏差 1.55±0.85 (範囲 0.19～7.68) <u>µg/dL</u>	Kaji et al. 2007(参照 16)
静岡県： 2005～2006年 東京都、静岡県、 大阪府： 2008～2010年	1～14歳	352名	幾何平均値（幾何標準偏差） 全体：1.07 1～3歳：1.22 (1.50) 4～6歳：1.06 (1.53) 7～10歳：1.04 (1.50) 11～14歳：0.970 (1.49)	Yoshinaga et al. 2012b(参照 17)
北海道： 2008～2009年	9～10歳	229名	平均値±標準偏差 1.00±0.32 (範囲 0.41～3.00) <u>µg/dL</u>	Ilmiawati et al. 2015(参照 17)

				18)
栃木県： 2014～2015年	2.4 (1.3～3.4) 歳	89名	平均値±標準偏差 1.30±0.07 $\mu\text{g/dL}$	Ohtsu et al. 2019(参照 12)
東北沿岸部： 2015～2018年 (東北コホート)	12歳	289名	男児：中央値 0.7 (5 th ～95 th %ile th ： 0.4～1.1) $\mu\text{g/dL}$ 女児：中央値 0.6 (5 th ～95 th %ile th ： 0.3～1.0) $\mu\text{g/dL}$	Tatsuta et al. 2020(参 照 14)

1



2

3

4

5

**図3 東北コホートのTatsutaら（2020）の対象者の12歳時の血中鉛濃度
（龍田専門参考人作成）**

【松井先生コメント】

（図3について）

（Tatsutaら（2020）先生からの図（図3）の鉛濃度の区分けをもっと細かくできませんか？

【事務局より】

ご指摘を踏まえ変更しました。

6

7

8

表5 我が国の成人を対象とした血中鉛濃度の測定結果

地域及び採血時期	平均年齢±標準偏差	対象者数	血中鉛濃度 ($\mu\text{g/dL}$)	参照文献
名古屋市： 1974～1978年	不明	妊婦 231名	平均値±標準偏差 7.8 ± 5.4 (範囲 1.7～25.3) $\mu\text{g/dL}$	Tsuchiya et al. 1984(参照 19)
大阪府： 1983、1985年	28.0歳	新生児の母親 73名	平均値±標準偏差 3.7 ± 1.5 (範囲 1.3～7.3) $\mu\text{g/dL}$	大原ら 1988(参照 20)
全国 19 か所： 調査年 1979～1983年	46.8±9.6歳	女性 293名	幾何平均値 (幾何標準偏差) 3.39 (0.16) $\mu\text{g/dL}$	Watanabe et al. 1996(参照 21)
全国 19 か所： 調査年 1991～1994年	53.5±10.7歳	女性 375名	幾何平均値 (幾何標準偏差) 2.32 (0.161) $\mu\text{g/dL}$	
全国 8 都道府県： 2002～2008年	44.4 (20～81)歳	女性 1,420名	幾何平均値 1.58 ± 1.51 (範囲 0.48～10.5) $\mu\text{g/dL}$	池田ら 2010(参照 22)
東北都市部： 募集期間 2001～2003年 (妊娠 28 週) (東北コホート)	31.4±4.4歳	妊婦 649名	中央値 1.083 (0.310～7.024) $\mu\text{g/dL}$	Iwai-Shimada et al. 2019(参照 23)
全国 15 地域： 募集期間 2011～2014年 (妊娠中/後期) ※ ¹ (エコチル調査)	31.7±4.9歳	妊婦 58,670名	中央値 5.83 (25 th ～75 th ile ：4.69～7.31) ng/g 中央値 0.61 (25 th ～75 th ile ：0.49～0.77) $\mu\text{g/dL}$ ※ ²	Jung et al. 2020(参照 24)
2012～2016年 (各年度 3 地域を実施)	40～59歳	404名	中央値 1.1 (範囲 0.43～5.4) $\mu\text{g/dL}$	環境省 2017b (参照 25)
栃木県： 2014～2015年	32.2 (22.0～ 43.0)歳	妊婦 89名	平均値±標準偏差 0.69 ± 0.04 $\mu\text{g/dL}$	Ohtsu et al. 2019(参照 12)

1 ※1 多くのサンプルの採血は妊娠中/後期に行われたが、いくつかのサンプルは妊娠前期に採血されて
2 いるという記載があった。

3 ※2 同じエコチル調査の対象者の血中鉛濃度を測定した Nakayama ら (2019) (参照 13)及び Goto ら
4 (2020) (参照 26)に 1.0506 を用いて換算したという記載があったため、同様の換算を行った。
5

【事務局より】

1月25日のWGにおいて、国立環境研究所の中山先生より、最新の Jung ら(2020)の研究がエコチル調査の対象者を代表しているとのことのご発言がありましたので、他のエコチル調査の結果は削除いたしました。ご確認をお願いいたします。

【松井先生コメント】

Jung et al. 2020 (妊婦 58,670名) を元に日本人の代表的な血中鉛濃度を示すならこれで良いですが、中山専門参考人作図としてエコチル調査のデータ妊婦 (96,696名) からの血中鉛濃度分布が示されています。この妊婦 (96,696名) のデータ源は何ですか？もし、複数のエコチル論文からのデータが含まれているならば、それらも表に示すべきでしょう。また、その旨をどこかで記載すべきだと思います。

【事務局より】

今回の分布図は表4とは別途、専門参考人に作成いただいたものです。分布図の下に括弧書きで明示しました。各論文の対象者は研究目的に応じて抽出されており、この図に示された集団が包括的な集団とのことでした。

1

【浅見先生コメント】

(表4、表5の記載について)

全体の単位を見出しに入れてはいかがでしょうか。幾何標準偏差、標準偏差、CIの25th-75thといった表記は、「%ile」と表記したほうがよいのではないのでしょうか。th とすると順位と誤解を招くように思います。(別添2 表 19、表 20 も同様)

また、性別の表記をご確認いただければと思います。

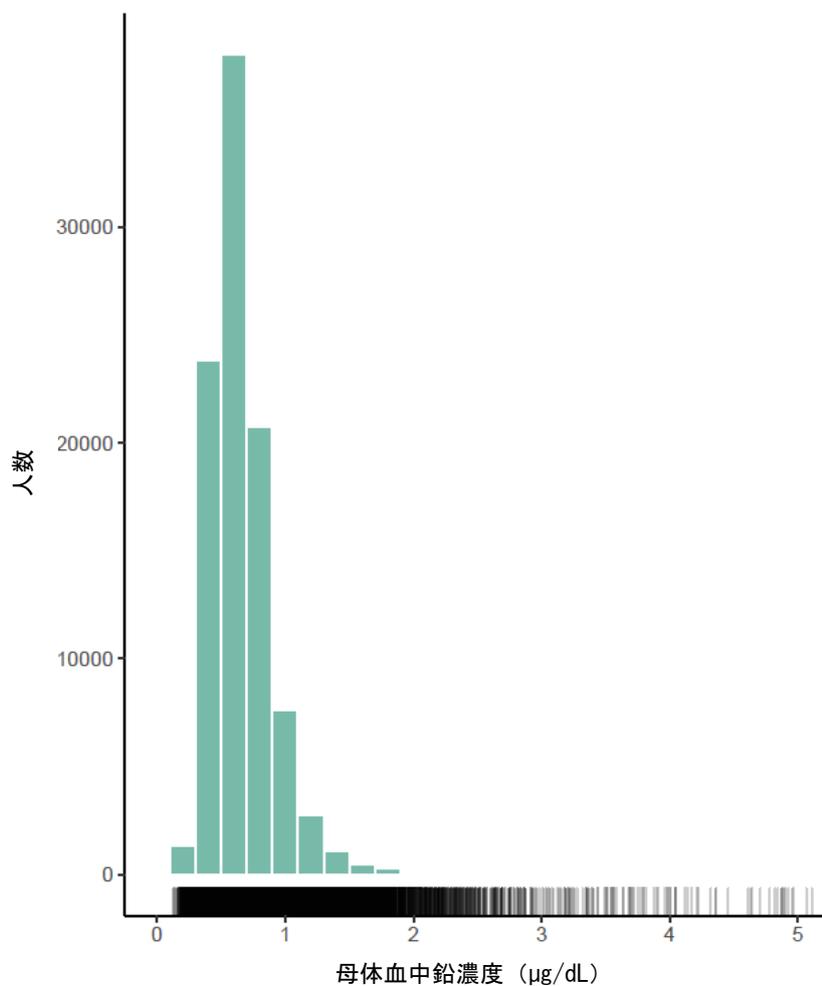
表 6 では、単位が表の見出しにあり、CI が使われています。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ修正いたしました。別添2についても修正いたします。

2

3



4

5

6

図4 エコチル調査の対象者（妊婦）の血中鉛濃度
(中山専門参考人作成)

1

【松井先生コメント】

(図4について)

このデータの平均と範囲は？

【事務局より】

③現在の我が国の血中鉛濃度の分布に、「エコチル調査のデータから、妊婦（96,696名）の血中鉛濃度の中央値は0.61 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、90パーセンタイル値は0.96 $\mu\text{g}/\text{dL}$ （調査年2011～2014年）と算出された。」と記載しています。

2

3

4

表6 諸外国における血中鉛濃度の測定結果

国・地域	調査年	対象者	人数	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	引用元
米国 (NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey))					
	2015-2016	1歳以上	4,988名 男性：2,488名 女性：2,500名 1-5歳：790名 6-11歳：1,023名 12-19歳：565名 20歳以上：2,610名	GM (95%CI) (<u>P50%ile</u> , <u>P95%ile</u>) 全体：0.820 (0.772-0.872) (0.780,2.75) 男性：0.921 (0.864-0.981) (0.860,2.93) 女性：0.735 (0.679-0.795) (0.720,2.39) 1-5歳：0.758 (0.675-0.850) (0.690,2.76) 6-11歳：0.571 (0.523-0.623) (0.550,1.59) 12-19歳：0.467 (0.433-0.504) (0.450,1.17) 20歳以上：0.920 (0.862-0.982) (0.880-2.89)	CDC 2019(参照27)
	2015-2016	18-65歳	1,899名 女性：51% 26-44歳：40.7%	GM (95%CI) 全体：0.82 (0.77-0.87) 男性：0.94 (0.86-1.02) 女性：0.70 (0.64-0.77) 18-25歳：0.55 (0.52-0.59) 26-44歳：0.96 (0.64-0.76) 45-65歳：1.06 (0.97-1.16)	Wiener and Bhandar i 2020(参照28)
	<u>1999-2016</u>	<u>15-44歳の女性</u>	<u>10,066名</u> <u>妊婦：1,283名</u> <u>非妊娠女性：8,783名</u>	<u>GM (95%CI)</u> <u>90%ile</u> <u>妊婦：0.624 (0.576-0.676)</u> <u>1.30</u> <u>非妊娠女性：0.781 (0.762-0.800)</u> <u>1.61</u>	<u>Watson et al. 2020</u> (参照29)
カナダ (CHMS (Canadian Health Measures Survey))					
	2016-2017	3-79歳	4,517名 男性：2,257名 女性：2,260名	GM (95% CI) <u>P50%ile (P10-P95%ile)</u> 全体：0.93 (0.85-1.0) 0.92 (0.39-2.5) 男性：1.0 (0.93-1.2) 1.0 (0.48-2.8) 女性：0.82 (0.77-0.88) 0.82 (0.34-2.2)	Health Canada 2019b(参照30)

国・地域	調査年	対象者	人数	血中鉛濃度 (µg/dL)	引用元
			3-5 歳 : 473 名 6-11 歳 : 511 名 12-19 歳 : 521 名 20-39 歳 : 1,038 名 40-59 歳 : 990 名 60-79 歳 : 984 名	3-5 歳 : 0.56 (0.42-0.73) 0.52 (0.31-*) 6-11 歳 : 0.54 (0.48-0.59) 0.51 (0.28-1.3) 12-19 歳 : 0.48 (0.43-0.52) 0.46 (0.25-1.0) 20-39 歳 : 0.78 (0.70-0.86) 0.82 (0.35-1.9) 40-59 歳 : 1.0 (0.94-1.2) 1.0 (0.50-2.6) 60-79 歳 : 1.4 (1.3-1.5) 1.4 (0.69-3.1) <i>*unreliable</i>	
フランス (環境・バイオサーベイランス、身体活動・栄養に関する健康調査)					
	2014-2016	6-74 歳	6-17 歳 : 904 名 6-10 歳 : 387 名 11-14 歳 : 342 名 15-17 歳 : 175 名 男児 : 455 名 女児 : 449 名 18-74 歳 : 999 名 18-29 歳 : 61 名 30-44 歳 : 249 名 45-59 歳 : 361 名 60-74 歳 : 328 名 男性 : 405 名 女性 : 594 名	GM (95% CI) P50 ile (P10- P95 ile) 6-17 歳 : 0.989 (0.938-1.044) 0.976 (0.561-2.166) 6-10 歳 : 1.084 (1.014-1.160) 1.076 (0.631-2.389) 11-14 歳 : 0.943 (0.886-1.004) 0.970 (0.522-1.917) 15-17 歳 : 0.905 (0.790-1.038) 0.863 (0.519-2.206) 男児 : 1.136 (1.051-1.228) 1.123 (0.655-2.420) 女児 : 0.864 (0.805-0.928) 0.859 (0.511-1.814) 18-74 歳 : 1.850 (1.743-1.965) 1.902 (0.807-5.038) 18-29 歳 : 1.127 (0.956-1.329) 1.068 (0.526-3.165) 30-44 歳 : 1.446 (1.315-1.591) 1.451 (0.708-3.324) 45-59 歳 : 2.193 (2.050-2.344) 2.203 (1.197-4.689) 60-74 歳 : 2.758 (2.553-2.980) 2.757 (1.432-6.685) 男性 : 2.240 (2.079-2.412) 2.195 (1.063-5.870) 女性 : 1.553 (1.440-1.681) 1.572 (0.676-3.892)	フランス 公衆衛生 局 2020(参 照 31)
韓国					
KorEHS-C (Korean Environm ental Health Survey in Children andAdoles cents)	2012- 2014	3-18 歳	2,346 名 男性 : 1,228 名 女性 : 1,160 名 3-5 歳 : 427 名	GM (95% CI) P95 ile (95% CI) 全体 : 1.23 (1.21-1.25) 2.14 (2.10-2.21) 男性 : 1.31 (1.28-1.34) 2.23 (2.17-2.34) 女性 : 1.15 (1.12-1.17) 2.05 (1.98-2.11) 3-5 歳 : 1.34 (1.27-1.41) 2.28 (2.08-2.50)	Burn et al. 2016(参 照 32)

国・地域	調査年	対象者	人数	血中鉛濃度 (µg/dL)	引用元
			6-11 歳 : 958 名 12-18 歳 : 1,003 名	6-11 歳 : 1.26 (1.24-1.31) 2.12 (2.03-2.27) 12-18 歳 : 1.14 (1.11-1.17) 2.09 (1.93-2.18)	
KNHANES (Korea National health and nutrition examination survey)	2017	19 歳以上	記載なし ※2008-2017 で 16,873 名	<u>Adjusted</u> GM (95% CI) 全体 : 1.46 (1.43-1.49) 男性 : 1.65 (1.61-1.69) 女性 : 1.25 (1.22-1.28) 30 歳未満 : 1.14 (1.09-1.19) 30-39 歳 : 1.31 (1.26-1.37) 40-49 歳 : 1.56 (1.51-1.62) 50-59 歳 : 1.78 (1.72-1.84) 60 歳以上 : 1.80 (1.74-1.87)	Ahn et al. 2019(参照 33)

1

2

3

2. 体内動態 (<別添 1> VI.、<別添 2> III. 1. 参照)

【事務局より】

一次報告及び新たな科学的知見を踏まえた体内動態のまとめを記載しております。

【事務局より】

見出し((1) 吸収、(2) 分布及び排泄)を設けたほか、記載の整備を図りました。ご確認ください。

4

5

(1) 鉛の吸収

6

一次報告では、~~鉛の吸収について~~以下の知見情報が記載されている。

7

8

9

10

11

12

13

14

15

~~食品中の鉛を含めて経口摂取ばく露された鉛は消化管から吸収されるが、その吸収量と速度はばく露されたヒトの生理状態(年齢、摂食状態、鉄及びカルシウムの摂取状態等)によって変化する。消化管では、成人で 10~15%程度、生後 2 週~8 歳の小児で約 40%の鉛が吸収される。成人の水溶性鉛化合物の吸収率は空腹時で 20~70%、摂食時又は摂食後で 3~15%とされている。また、大気中から吸入された鉛は、肺で速やかに吸収されるが、粒子サイズが小さいほど肺内の沈着率や吸収率が高くなる。小児における鉛粒子の沈着率は、体重等を調整し算出すると、成人の 1.6~2.7 倍となる。土壤やハウスダスト室内塵由来の鉛の吸収率を 30%と推定した報告があるが情報は不十分である。~~

16

17

一次報告以降では、鉛の in vitro バイオアクセシビリティ法について以下の情報が得られている。

消化管内で溶解しない鉛は吸収されない。したがって、消化管内における鉛溶解性はその吸収率に大きな影響を及ぼす。そのため、食品や土壤中の鉛濃度から

18

19

1 ばく露量を推計すると過大評価となる。松井先生修正消化管内の鉛の溶解性を
2 推定する *in vitro* バイオアクセシビリティ試験⁶⁾法があるが、用いる模擬消化
3 液の組成や処理時間、固液比などの条件が文献によって大きく異なるために得
4 られる結果も異なる。また、食品の化学的性質（フィチン酸、食物繊維又は金属
5 酵素の存在）、pH 等が食品中の鉛の溶解度に影響を与える要因であるとしてい
6 る報告もある。松井先生修正

7 各報告における鉛の *in vitro* バイオアクセシビリティの平均値をまとめると、
8 食品中の鉛は胃で 0~87.2%、腸で 0.7~120%、土壌の鉛は胃で 1.7~106%、
9 腸では 0.2~78.6%、室内塵中の鉛は胃で 34~81.4%であった。松井先生修正
10 また、相対松井先生修正バイオアベイラビリティ・*in vitro* バイオアクセシビリテ
11 ィデータを用いたメタアナリシスを行い、*in vitro* バイオアクセシビリティから
12 *in vivo* の相対松井先生修正バイオアベイラビリティを予測する一般的な線形モ
13 デル式の特定制を試みた報告では、それぞれのモデルの推定式は直線関係がある
14 ことを前提にして行っているが、バイオアクセシビリティと相対松井先生修正
15 バイオアベイラビリティには直線関係がなかったとしており、*in vitro* バイオア
16 クセシビリティからバイオアベイラビリティ⁷⁾を予測するための換算モデル荻
17 田先生修正式の妥当性に問題があると考えられる。

18

【荻田先生コメント】

(P.31、L.10 「相対バイオアベイラビリティ」について)

ここからの文章、何が問題なのかわかり難く感じました。相対バイオアベイラビリティとは？

【事務局より】

松井先生から修正案をいただきました。ご確認をお願いします。

19

【宮川先生コメント】

(P.10、L.7 「各報告における鉛の *in vitro* バイオアクセシビリティの平均値をまとめると、食品中の鉛は胃で 0~87.2%、腸で 0~120%、土壌の鉛は胃で 1.7~106%、腸では 0.2~78.6%、室内塵中の鉛は胃で 34~81.4%であった。」について)

数値が 100%を超えているところが気になりました。たしかにもとの論文 (Yan et. al 2016) の表をみても 106%といった数値が記載されているので誤記ではないと

⁶⁾ バイオアクセシビリティを予測するため、消化管液を模した溶液で可溶化した鉛の量を測定する *in vitro* 試験法。(EPA 2007、山野 2009) (参照 99, 100)

⁷⁾ ここでは、経口的に摂取された化学物質の総量に対する、実際に消化管から吸収され循環系に移行した量の割合。

思います。経口摂取した鉛のうちで腸管から吸収され得る状態となるものの割合がバイオアクセシビリティと単純に考えると専門ではないものにとっては？と思うところです。相対バイオアクセシビリティを求める試験法・計算法等の関係で100%超の場合があるのではと思うのですが、脚注などで説明があるとわかりやすくなると思います。ご専門の先生にご相談いただければと思います。

【事務局より】

松井先生から修正案をいただきました。ご確認をお願いします。

1
2
3 **(2) 鉛の分布及び排泄**

4 一次報告では、鉛の分布及び排泄について以下の知見情報が記載されて

5 いる。
6 経口摂取後、消化管で吸収された鉛は、血液及び軟組織（肝臓、肺、脾臓、
7 腎臓及び骨髄）並びに骨に蓄積される。定常状態では血中鉛の約 96%は赤血球
8 中に存在している。吸収された鉛は骨に最も多く蓄積され、成人では体内負荷量
9 の約 94%、小児では体内負荷量の 73%が骨に存在する。骨中鉛は血液に移動し、
10 成人及び妊婦の血中鉛のそれぞれ約 40～70%、9～65%は骨由来とされている。
11 長期の慢性ばく露条件下では、異なる器官と器官系との間における鉛の分配は、
12 通常、定常状態にある。このため、血中鉛濃度は一般的にばく露指標として用い
13 られる。

14 経口摂取後、消化管で吸収されなかった摂取した鉛は主に糞便中に排泄され、
15 体内に吸収されて蓄積されなかった鉛は主に腎臓を通して尿から排泄される。
16 生物学的半減期は、成人の血液及び軟組織で36～40日、骨で17～27年とされ
17 ている。

18 妊娠中の母体の血中鉛濃度は妊娠初期に比べて中期にやや低下するが、後期
19 に上昇する。妊娠初期から中期にかけての母体の血中鉛濃度低下は、妊娠中の血
20 液希釈（この時期の妊婦では赤血球量よりも血漿量の増加が多いためヘマト
21 クリットが低下する。血中鉛の大半が赤血球中に存在しており、ヘマトクリット
22 低下に伴い血中鉛濃度も低下する）や、母体と胎児の双方における臓器の重量増
23 加と関連していると考えられるが、中期から後期にかけての母体の血中鉛濃度
24 上昇の原因は骨中鉛の血液への移行、消化器官での鉛の吸収増加などによるも
25 のとされている（Rothenbergら（1994）（参照34））。妊婦の骨から血中に移行
26 した鉛は胎盤を通過し胎児に移行するため、胎児の発育期間中の鉛ばく露源と
27 なる。臍帯血中鉛濃度は母体血中鉛濃度の80～100%に相当する。

28 授乳期に鉛は母乳へ移行し、母乳中鉛濃度は母体血中鉛濃度の10～30%とき

1 れている。

2
3
4 一次報告以降では、~~鉛の分布、代謝及び排泄について~~以下の情報が得られてい
5 る。

6 米国の NHANES (1999～2016) に参加した妊婦及び非妊娠女性 (いずれも
7 15～44 歳) の血中及び尿中重金属を測定した結果、年齢、人種、収入等で調整
8 した血中鉛濃度は、非妊娠女性と比較して妊婦で有意に低く (平均値は妊婦で
9 0.717 µg/dL、非妊娠女性で 0.797 µg/dL)、尿中鉛濃度は妊婦で有意に高かった
10 と報告されている (Watson ら (2020))。

11 ~~妊娠中にカルシウムサプリメントを摂取することによって、骨からの鉛の移~~
12 ~~動に伴う母体血中鉛濃度の上昇を抑えたり、骨から血中へ鉛が移行する時期を~~
13 ~~遅らせたりする可能性がある。胎児の血中鉛濃度は母体血中鉛濃度とほぼ同じ~~
14 ~~濃度を示し、胎児の骨、脳、肝臓及び腎臓でも鉛が検出されている。新生児では、~~
15 ~~生後 1 週間のうちに溶血が促進され、血漿中遊離鉛が増加し、尿排泄のために~~
16 ~~腎臓に運ばれる鉛が増えるため、血中鉛濃度が減少し、尿中鉛濃度が増加する。~~
17 ~~血中鉛濃度は、生後 10 日以内の乳児では母親の約 83%であったが、生後 1～2~~
18 ~~か月で約 47%まで減少し、その後、2～3 か月頃から 12 か月頃まで増加した後、~~
19 ~~一時的にプラトーになり、18 か月頃から減少したと報告されている。~~

20
【吉永先生コメント】

(一次報告以降の記載について)

この一次報告以降の記載については食品健康影響評価に必要でしょうか。あまり知見が得られなかったのなら無理に記載する必要もないと思います。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ削除しました。

21
【松井先生コメント】

(妊婦の記載について)

まとめで示す知見は、評価書で前もって記述する必要があり、また、評価書で示す知見は別添に記載されている必要があります。

別添 2 では「全体を通して、女性より男性の方が、また年齢を重ねるほど、血中鉛濃度が高い傾向がみられた。」くらいしか見当たりません。

関連論文を提供します。

【事務局より】

別添2に Watson ら（2020）を追記の上、この部分で妊婦の血中鉛濃度に関する記載を追加しました。

3. 実験動物等における影響

【事務局より】

一次報告及び新たな科学的知見を踏まえた実験動物等における影響のまとめを記載しております。

(1) 急性毒性（＜別添1＞Ⅷ. 1.、＜別添2＞Ⅲ. 2.(1)参照）

一次報告以降、酢酸鉛、塩化鉛、硝酸鉛、オレイン酸鉛、酸化鉛及び硫酸鉛の経口半数致死量（Median Lethal Dose : LD₅₀）は300～4,000 mg/kg 体重であると報告されている。

(2) 神経系への影響（＜別添1＞Ⅷ. 2.、X. 1.(1)、＜別添2＞Ⅲ. 2.(2)参照）

一次報告では、げっ歯類を用いた試験において、出生後からの酢酸鉛の経口投与や交配前から授乳期間までを通して鉛ばく露を受けた児に反射の発達遅延、学習の遅延、学習能力の低下等がみられたとしている。また、鉛が神経毒性を引き起こす機序を調べた報告では、小脳や海馬における一酸化窒素⁸⁾ 合成酵素活性やアセチルコリンエステラーゼ活性の著しい低下等が認められ、このような変化が鉛の神経毒性を引き起こす機序であるとする知見が報告されしている。霊長類を用いた試験において、出生後に鉛ばく露を受けた児に学習障害が観察され、鉛ばく露を中止した後にも有害影響の継続が認められたとしている。

一次報告以降では、げっ歯類を用いた試験において、鉛の大量投与で大脳皮質の神経細胞の変性の増加がみられたとの報告がある。その他、げっ歯類やカニクイザル、ヒト神経細胞を用いた試験において、アルツハイマー病に関連する神経タンパク質や遺伝子の発現に影響することとの知見が報告されている。

(3) 心血管系への影響（＜別添1＞Ⅷ. 3.、X. 1.(2)、＜別添2＞Ⅲ. 2.(3)参照）

一次報告では、これまで多くの毒性試験で、心血管系機能への鉛の影響が確認されており、長期間の鉛ばく露では鉛ばく露を中止した後も動脈性高血圧が長期間持続することが示されたという US EPA（2006）（参照 35）の見解情報が記

⁸⁾ 一酸化窒素は、脳の成長に関与する情報伝達物質であることが知られ、発達中の神経系における長期増強（シナプスにおいてシナプス前細胞から受け取るシグナルに対するシナプス後細胞の感受性の増加をいい、長期の情報蓄積や記憶に関与）やその他の神経生理学的事象を調整する作用がある。

1 記載報告されている。

2 一次報告以降 でも、げっ歯類を用いた試験において血圧上昇が認め
3 られた こととする知見が報告されている。

4 5 (4) 血液／造血系への影響

6 (<別添1>Ⅷ. 4.、X. 1.(3)、<別添2>Ⅲ. 2.(4)参照)

7 一次報告では、鉛中毒が赤血球の寿命を短縮し、赤血球の流動性を変化させる
8 ことが示唆されており、また、鉛ばく露により、血液学的パラメータ(平均血球
9 容積、平均血球ヘモグロビン、平均血球ヘモグロビン濃度等)が減少していたこ
10 とから、これらの影響は赤血球による鉛の蓄積に起因していると考えられたとい
11 US EPA (2006) (参照 35) の見解情報が 記載報告されている。

12 一次報告以降 でも、げっ歯類を用いた試験において貧血が認められ
13 た こととする知見が報告されている。

14 15 (5) 腎臓への影響 (<別添1>Ⅷ. 5.、X. 1.(4)参照)

16 一次報告では、低用量及び高用量でばく露された動物の両方において、鉛ばく
17 露の最初の 3 か月間に糸球体過剰ろ過⁹⁾現象が示されて いたという US EPA
18 (2006) (参照 35) の 見解情報が 記載報告されている。

19 一次報告以降 では、新たな科学的知見は得られなかった。

20 21 (6) 内分泌系¹⁰⁾／免疫系への影響

22 内分泌系／免疫系への影響に関する 取り上げるべき科学的知見は得られなか
23 った。

24 25 (7) 生殖・発生への影響

26 (<別添1>Ⅷ. 6.、X. 1.(6)、<別添2>Ⅲ. 2.(5)参照)

27 生殖毒性については、一次報告では、ラットを用いた試験において、雄の精子
28 数への影響及び精巣萎縮等、雌の発情周期の不規則化、卵巣黄体嚢胞数の減少を
29 伴う卵嚢胞の発達等がみられた としている。

30 一次報告以降でも、マウスを用いた試験において、性成熟の遅延等がみられた
31 との報告がある。

⁹⁾ ~~糖尿病発症早期には、糸球体血行動態が変化して推算糸球体濾過量 (eGFR) の上昇がみ
られることが多い。この糸球体過剰ろ過には、心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、
一酸化窒素 (NO)、インスリン様成長因子 (IGF-1) 等が関与していると考えられている。~~

¹⁰⁾ 本評価書における内分泌系の科学的知見とは、それぞれの毒性の発現に関連する可能性
がある体内でのホルモン等の作用に関するものと位置付けている。

1 発生毒性については、一次報告では、ラットを用いた試験において、胎児の発
2 育阻害、死産児発生率の増加~~—~~等がみられたとしている。

3 一次報告以降でも、児ラットの脳重量の減少、活動性の低下がみられたとの報
4 告がある。

6 (8) 遺伝毒性 (<別添1>Ⅷ. 7.、X. 1.(7)、<別添2>Ⅲ. 2.(6)参照)

7 一次報告では、*in vitro* の試験系において、哺乳動物細胞を用いた染色体異常
8 試験では相反する結果が得られたとされている。異なる動物細胞を用いた遺伝
9 子突然変異試験では陽性及び陰性の結果が得られたが、同様の試験において姉
10 妹染色分体交換や DNA 鎖切断がみられなかったことから、鉛の遺伝毒性は
11 DNA 修復酵素の阻害や活性酸素種 (ROS) 生成等による間接的なものであると
12 考えられた。ヒト細胞を用いた遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及び DNA
13 損傷試験ではほぼ陰性の結果が得られているが、結論を導くにはデータが不十
14 分であった。

15 *in vivo* の試験系において、動物を用いた姉妹染色分体交換試験では陽性の結
16 果が得られているが、染色体異常及び DNA 損傷は弱い又は全くないことが示唆
17 されている。~~職業性ばく露されたヒトの細胞を用いた小核試験、姉妹染色分体交~~
18 ~~換試験、DNA 損傷試験は陽性の結果が得られているが、他の重金属の影響を排~~
19 ~~除できないため、鉛のみの評価は困難であるとした。~~

20 一次報告以降では、~~*in vivo* の試験系において、動物を用いた小核試験で陽性~~
21 ~~の結果が得られている。~~

22 ~~また、EFSA (2010) (参照 36) 及び JECFA (2011b) (参照 37) においてでは、~~
23 IARC (2006) (参照 38) を引用して、細菌を用いた復帰突然変異試験ではほぼ陰性
24 の結果が得られているとされている。また、*in vivo* の試験系において、動物
25 を用いた小核試験で陽性の結果が得られている。

26 これらの結果から、鉛は直接的な遺伝毒性物質ではなく、間接的な影響による
27 ものであると考えられた。

29 (9) 発がん性 (<別添1>Ⅷ. 8.、X. 1.(8)参照)

30 一次報告以降では、~~EPA (2006) (参照 35) に加え、~~EFSA (2010) (参照 36)
31 及び JECFA (2011b) (参照 37) において、~~Azar ら (1973) (参照 39) を含む~~IARC
32 (2006) (参照 38) で報告された多くの動物実験の結果から、高用量の様々な鉛
33 化合物がげっ歯類において、高用量の様々な鉛化合物が腫瘍を誘発すること、他
34 の腎臓発がん物質のプロモーターとしても鉛が作用することが示されたとされ
35 ている。

36 遺伝毒性試験の結果から、~~鉛は直接的な遺伝毒性物質ではないと~~考えられる

1 こと、また、実験動物に用いられた鉛のばく露量はヒトの摂取量と比較して
2 10,000 倍以上と非常に高いことから、食物を介した鉛のばく露によるヒトへの
3 発がん性は重大なリスクではないと考えられた。

4. ヒトにおける影響

【事務局より】

一次報告及び新たな科学的知見を踏まえたヒトにおける科学的知見のまとめを記載しております。

【事務局より】

3月12日のWGにおいて、「5. 用量反応評価」（現在の案では「5. 有害影響を及ぼさない血中鉛濃度の検討」に変更）の項目を設けることとなったため、前回まで設けられていた「(2) ヒトにおける影響のまとめ」の小項目をなくし、それらの記載内容を5.に移行させる等、全面的に修正しました。そのため修正履歴は記載しておりませんことをご了承ください。

(1) 小児

①神経系への影響

(＜別添1＞Ⅶ. 2. (1)、Ⅹ. 2. (3)、＜別添2＞Ⅲ. 3. (1) (2) 参照)

a. 小児の血中鉛濃度との関連

一次報告では、小児の神経行動学的発達への影響については、多様な研究デザイン、異なる分析・評価方法、様々な集団を含むコホート研究や横断研究等の疫学的知見が数多く報告され、社会経済的環境や家庭環境等の交絡因子を調整した後でも、かなり低い血中鉛濃度でIQ等の低下が一貫して認められているとしている。

特に、Juskoら(2008)(参照40)の、小児174名を対象に6か月～6歳~~まで~~で追跡した米国でのコホート研究において、Lifetime average、Concurrent、Infancy average、Peakの4種類の血中鉛濃度と6歳時点のウェクスラー就学前幼児用知能検査(Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence: WPPSI)による平均IQスコアとの関連を調査した報告に着目している。この研究では、Lifetime averageの血中鉛濃度5～9.9 µg/dLの小児のIQスコアは5 µg/dL未満の小児と比較して明らかな低下(4.9ポイント低下)が認められており、Concurrentの血中鉛濃度を用いた場合も、血中鉛濃度5～9.9 µg/dLの小児と5 µg/dL未満の小児との間に同様の結果が得られたこと(5.5ポイント低下)が記載されている。

1 また、コホート研究の結果を補完するものとして、Surkan ら (2007) (参照
2 41)による、米国での横断研究の報告が選定されている。この研究では、血中鉛
3 濃度 5~10 µg/dL の小児は 1~2 µg/dL の小児と比較して、Full-Scale IQ (FSIQ)
4 スコアが 6.0 ポイント低く、一方、3~4 µg/dL の小児では 1~2 µg/dL の小児と
5 比較して有意な差が認められなかったことが記載されている。

6 なお、一次報告では、~~IQ が指数であるための誤差も含めて、~~ウェクスラー知
7 能検査における測定誤差は 3 点以内と考えられ、したがって、検査結果におけ
8 る意味のある差の判断基準は IQ 差が 3 点以上ある場合と考えられるとしてい
9 る。

10 **【吉永先生コメント】**

(P.38、L.6 「IQ が指数であるための誤差も含めて、」について)

IQ は指数ですか。

【事務局より】

一次報告 P78、L13 の記載をそのまま引用しましたが、ご指摘を踏まえ削除しまし
た。

11 **【事務局より】**

「6. 有害影響を及ぼさない血中鉛濃度の検討」の結論部分で記載した事項の根拠とな
るような、鉛以外の要因の関与についての記載を追加しました（一次報告 P78 の記載の
抜粋です）。

12 ~~また、IQ 低下の原因としては、鉛ばく露の影響の他に、遺伝要因や環境要因~~
13 ~~が関与していると考えられ、知能検査のみで鉛ばく露の影響がどれだけ関与し~~
14 ~~ているかを正確に測定することは難しいとしつつ、実験動物等を用いた研究は、~~
15 ~~ばく露量、ばく露時期、交絡因子の制御が困難な疫学研究の妥当性を裏付ける証~~
16 ~~拠を提供していると考えられるとしている。~~

17
18 ~~また、~~一次報告では、血中鉛濃度が 4 µg/dL 以下でも IQ 以外の神経行動学的
19 発達への影響を示唆する報告 (Lanphear ら (2000) (参照 42)、Miranda ら (2007)
20 (参照 43)、Nigg ら (2008) (参照 44)) があつたことも記載されているが、これ
21 らの報告では、交絡因子の調整が不十分であること、対象集団の社会経済的な環
22 境が我が国と大きく掛け離れていること等の問題点が挙げられている。

23
24
25 ~~加えて、胎児期ばく露に関して、母体血/臍帯血中鉛濃度と神経行動学的発達~~

1 ~~への影響に統計学的関連がみられたとする報告があったが、これらは、母体血中~~
2 ~~鉛濃度は比較的高くないが、出生後に小児の血中鉛濃度が上昇していることから、~~
3 ~~出生後の血中鉛濃度上昇の影響を取り除いた胎児期の鉛ばく露の影響をみ~~
4 ~~ることができず、これらのデータからは胎児期ばく露による影響に関する結論~~
5 ~~を導き出すことは難しいと考えられたとしている。~~

6
7 一次報告以降の科学的知見では、低濃度の鉛ばく露の影響を検討した報告に
8 着目した。なお、一次報告で今後の報告に注目する必要があるとされたポーランド
9 及び米国の出生コホートについては、その後のフォローアップデータは公表
10 されていない。

11 日本人小児を対象とした前向きコホート研究 である東北コホート調査
12 (Tatsuta ら (2020) (参照 14)) では、男児において、血中鉛濃度 0.90~1.71
13 $\mu\text{g}/\text{dL}$ の第 4 四分位群で、血中鉛濃度 0.33~0.89 $\mu\text{g}/\text{dL}$ の第 1~3 四分位群の 3
14 群と比較して児童向けウェクスラー式知能検査第 4 版 (WISC-IV) による FSIQ
15 スコアの 3 ポイント以上の低下¹¹⁾ が認められ、4 群を通じて血中鉛濃度増加と
16 ともに IQ スコア低下が認められた。一方、女兒では影響は認められなかった。

17
【荻田先生コメント】

(Tatsuta ら (2020) について)

本文献の結果は別ページに分けず、まとめた方がいいかと思います。

【事務局より】

母体血／臍帯血中鉛濃度との関連については、項目を分けて記載しました。そのため、
同じ東北コホート調査の結果であっても、別の場所に記載しております。Huang の調査
結果についても同様です。

18
19
20 また、平均血中鉛濃度が約 2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ の集団を対象とした台湾のコホート研究
21 (Huang ら (2012) (参照 45)) において、血中鉛濃度と IQ スコアに有意な負
22 の相関関係が報告されており、2~5 歳時の血中鉛濃度から、3 年後の 5~8 歳時
23 の IQ スコアの低下を予測する混合モデル式が提示されているが、具体的に
24 どの程度スコアが低下したかは明らかではない。 荻田先生修正

25 なお、低濃度の鉛ばく露と IQ 低下との関連を 明確に示唆 ~~明示~~ 荻田先生修

11) 原著の Figure 2 から、第 1~3 四分位群と比較して第 4 四分位群において FSIQ スコアが 3 ポイント以上低下しているように読み取れる。

1 正るものは、現時点一次報告以降ではこれら 2 報のみであつたることに留意が
2 必要である。

3
【事務局より】

これまでの議論では、Tatsuta ら（2020）を活用することは合意いただいておりますが、同じように低用量で影響が示唆された Huang ら（2012）の取扱いについて、ご意見を申し上げます。

【荻田先生コメント】

こちらも貴重な前向きコホート研究ですので、掲載に同意します。

Huang らの原論文を見ますと、混合モデルでの予測式が出されており（Fig.2）、IQ スコアの低下の程度を求めるとはできます。鉛値が自然対数変換されているので端的に言い難いのですが、たとえば、2-5 歳時の LnBPb 濃度 1 から 2ug/dL へ（つまり血中鉛値が約 0.7ug/dL）上昇すると、3 年後 5-8 歳時の IQ が 6.28 ポイント低下すると判読できます。

4
5 低濃度の鉛ばく露と発達障害等の関連については、米国の国民健康栄養調査
6 （National Health and Nutrition Examination Survey：NHANES）のデー
7 タを用いた横断研究の 34 報（Braun ら（~~2006~~、2008）（参照 46）、Froehlich ら
8 （2009）（参照 47）、Geier ら（2017）（参照 48））で、血中鉛濃度が 1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未
9 満の群と比較して 1~2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ の群において注意欠陥多動性障害（Attention-
10 Deficit Hyperactivity Disorder：ADHD）等のオッズ比が上昇したことが報告
11 されている。しかし、生後 30 か月時の血中鉛濃度と 7~8 歳時の行動面での問題との関連について調査した英国のコホート研究（Chandramouli ら（2009）（参照 49））では 2~5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ の群 4 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下で影響がみられなかったとするコホート研究（Chandramouli ら（2009）（参照 49））もあった。

12
13
14
15 なお、関連がみられたとする報告はいずれも米国の NHANES の集団を対象
16 としたものであること、発達障害等の診断における 不確かさバイアスを完全に
17 排除はできないことに留意が必要である。

18
【荻田先生コメント】

（P.40、L.11 「血中鉛濃度 4 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下で影響がみられなかった」について）

ここは平均±標準偏差か範囲を記してはいかがでしょう（1-2ug/dL 範囲が調べられたのかどうか）

【事務局より】

Chandramouli ら (2009) の対象者の血中鉛濃度を記載しました。また、英国のコホートであることと、血中鉛濃度の測定時期を追記しました。

b. 母体血／臍帯血中鉛濃度との関連

一次報告では、胎児期の鉛ばく露の影響に関して、母体血／臍帯血中の鉛濃度と神経行動学的発達に統計学的関連がみられたとする報告があったが、これらの報告では、母体血中の鉛濃度は比較的高くないものの、出生後に小児の血中鉛濃度が上昇していることから、出生後の血中鉛濃度上昇の影響を取り除いた胎児期の鉛ばく露のみの影響をみることができず、これらのデータからは結論を導き出すことは難しいと考えられたとしている。

一次報告以降では、低濃度の鉛ばく露の影響を検討した報告に着目した。

日本人小児を対象とした前向きコホート研究である東北コホート調査 (Tatsuta ら (2020) (参照 14)) では、臍帯血中鉛濃度と 12 歳時の IQ スコアとの有意な関係は認められなかった。 苅田先生修正

母体血/臍帯血中鉛濃度と子どもの IQ との関係については、我が国における小児を対象としたコホート研究 (Tatsuta ら (2020) (参照 14)) では四分位群の解析で関連が認められなかった。海外の横断研究では、回帰分析により妊娠期の母体血中鉛濃度と児の幼少期 (6 か月時) の認知機能テストスコアの低下に関連がみられたとする報告 (Kim ら (2013) (参照 50)) があったが、一方で、妊娠期のや母体血中鉛濃度及び臍帯血中鉛濃度と、児の幼少期の認知機能及び神経発達テストの結果にと関連がみられるとする報告とがあったが、関連がみられなかったとする報告 (Huang ら (2012) (参照 45)) もあった。

【苅田先生コメント】

(P.41、L.14 「母体血/臍帯血中鉛濃度と子どもの IQ との関係については、我が国における小児を対象としたコホート研究 (Tatsuta ら (2020) (参照 14)) では四分位群の解析で関連が認められなかった。」について)

ここは前頁の Tatsuta 論文の解説文に含めた方が混乱しないかと(後半も前頁に移動)

【事務局より】

この部分は、子どもの血液ではなく母体血/臍帯血中鉛濃度と子どもの IQ との関係をみた知見の記載です。宮川先生からも分かりにくいとのご指摘をいただきましたので、a. 小児の血中鉛濃度との関連、b. 母体血／臍帯血中鉛濃度との関連とに項目をわけて、一次報告での知見も含めて記載するようにしました。Tatsuta ら (2020) の知見については、東北コホート調査の結果であることを明記しました。ご確認をお願いします。

1
2
3 ②胎児の成長等への影響（＜別添1＞Ⅶ. 2. (6)、＜別添2＞Ⅲ. 3. (1) (2) 参照）
4 一次報告では、いずれも海外の母体血/臍帯血中鉛濃度が比較的高い（5 μg/dL
5 以上）対象者に関する研究であるが、血中鉛濃度と出生時体重との関連は認めら
6 れないことが報告されている。一方で、比較的高濃度の血中鉛濃度（7.5 μg/dL、
7 5.1 μg/dL の初産婦）で早産の危険性が高いとの報告（Torres-Sánchez ら（1999）
8 （参照 51））も記載されている。

9
10 一次報告以降では、低濃度の鉛ばく露の影響を検討した報告に着目した。

11 ~~胎児の成長、出生時体重等については、関連がみられたとする報告と関連がみ~~
12 ~~られなかったとする報告があった。~~我が国ではエコチル調査において、妊娠中の
13 母体血中鉛濃度と出生時体重減少及び胎児発育不全（Small for Gestational
14 Age : SGA）の母体血中鉛濃度 0.1 μg/dL 増加当たりのオッズ比上昇がみられた
15 （Goto ら（2021）¹⁰ 荻田先生修正）（参照 26）。

16
【荻田先生コメント】

（Goto ら（2020）について）

Goto らの論文は 2021 年が正式出版年です。文献 26 の書誌情報を加筆しました（資
料 1-3・別添 2 も Goto ら（2021）に修正してください）

【事務局より】

ご指摘有難うございました。別添 2 も修正いたします。

17
【浅見先生コメント】

（P.42、L.13 「母体血中鉛濃度 0.1 μg/dL 増加当たりのオッズ比上昇」について）

0.1 μg/dL 増加当たりのオッズ比の数値が出ていますでしょうか。「血中鉛濃度が 0.1
μg/dL 上がる毎にオッズ比上昇が見られた」でしょうか。

【事務局より】

本文には「Each 0.1 lg/dL increase in maternal BLL was associated with an
increased risk of SGA [adjusted OR (aOR), 1.03; 95% CI, 1.02 to 1.05] and
LBW (aOR, 1.03; 95% CI, 1.02 to 1.05)」と記載があり、Table は「Per 0.1 lg/dL
increment in maternal BLL」としてオッズ比が記載されています。具体的なオッズ比
を追記いたしました。

1
2 一方、こちらもエコチル調査であるが、母体血中鉛濃度 7.44 ng/g (0.78 µg/dL)
3 以上の群での早産 (Tsuji ら (2018) (参照 52))、及び 7.45 ng/g (0.78 µg/dL)
4 以上の群での前置胎盤及び癒着胎盤 (~~Tsuji ら (2019b)~~ (参照 53)) のオッズ比
5 は有意ではなかったことが報告されている (Tsuji ら (2019b) (参照 53))。

6 7 ③免疫系への影響 (<別添 1>Ⅶ. 2. (6)、<別添 2>Ⅲ. 3. (1) (2) 参照)

8 一次報告では、免疫系への影響については、小児の低濃度の鉛ばく露により血
9 中鉛濃度の増大と血清イムノグロブリン (血清 IgE) 濃度との間に有意な関連
10 性が一貫して認められているが、毒性学的知見は不十分であるとしている。

11
12 一次報告以降では、低濃度の鉛ばく露の影響を検討した報告に着目したが、新
13 たな知見は得られなかった。

14 15 (2) 成人

16 ①腎臓への影響 (<別添 1>Ⅶ. 2. (4)、<別添 2>Ⅲ. 3. (2) 参照)

17 一次報告では、鉛ばく露によって Fanconi 症候群様の腎障害が小児にみられ
18 ることや成人でも同様に腎臓に障害が生じることが記載されている。また、複数
19 のコホート研究 (Kim ら (1996) (参照 54)、Tsaih ら (2004) (参照 55)) 及び
20 横断研究 (Payton ら (1994) (参照 56)、Muntner ら (2003) (参照 57)、Ekong
21 ら (2006) (参照 58)) において、血中鉛濃度が比較的低値の群でも血清クレア
22 チニン濃度の上昇とクレアチニンクリアランスの低下による腎機能障害等が報
23 告されたことが記載されている。特に、Tsaih ら (2004) (参照 55) の報告では、
24 糖尿病患者と高血圧患者で、鉛ばく露の腎機能への影響が顕著であったとして
25 いる。

26 これらの疫学研究での観察結果から、腎臓への影響は明らかであるとしている
27 が、一方で、鉛に特異的な影響指標がないことや他の有害物質の混合ばく露に
28 による影響の可能性も考えられるとしている。

29
30 一次報告以降では、低濃度の鉛ばく露の影響を検討した報告に着目した。

31 ~~Harari ら (2018)~~ (参照 59) によるスウェーデンの 一般成人を対象とした コホ
32 ート研究である Malmö Diet and Cancer Study の心血管コホート (平均年齢 57
33 歳、追跡期間は平均 16 年間) (Harari ら (2018) (参照 59)) において、血中鉛
34 濃度の中央値 2.5 µg/dL の集団で、四分位群に 分わけて慢性腎臓病 (Chronic
35 Kidney Disease : CKD、推算糸球体ろ過量 (estimated Glomerular Filtration

1 Rate : eGFR) <60 mL/minute/1.73 m² の場合を CKD と定義¹²⁾ 発症のハザード比を解析している。追跡期間中の CKD 発症については、血中鉛濃度第 1 四分位群から第 3 四分位群を合わせた群に対する第 4 四分位群 (血中鉛濃度の中央値 4.6 μg/dL) のハザード比は上昇した (1.49 (95%CI : 1.07~2.08)、p=0.02) が、第 1 四分位群に対する第 4 四分位群のハザード比では上昇はみられなかった。

7 ~~が、明らかなばく露との関連は認められなかった。~~

8

【吉永先生コメント】

(Harari ら (2018) について)

Harari の論文の対象者の年齢と観察期間を明記してください。

【事務局より】

追記しました。

9

10 一方、複数の横断研究 (Fadrowski ら (2010) (参照 60)、Kim and Lee (2012) (参照 61)、Buser ら (2016) (参照 62)) において、血中鉛濃度を四分位群に分けて解析した場合のが第 4 四分位群 (それぞれ 2.9、3.01、1.82 ~3.01 μg/dL より高い群) でeGFR 低下との関連が報告されている。ただし、これらの eGFR 低下との関連が認められた報告の多くでは、各群における具体的な eGFR 値が不明であった。唯一、Kim and Lee (2012)では、具体的な eGFR 値が記載されているが、第 4 四分位群の eGFR は 90.90 mL/minute/1.73 m² で、正常範囲内であったの情報がある場合には、eGFR は 60 mL/minute/1.73 m² 以上であった。また、eGFR はあくまで推算値であり、血清クレアチンを用いた推算値の場合は、筋肉量変化や加齢等を十分に考慮できているかという問題がある。

20

【吉永先生コメント】

(P.44、L. 13 「ただし、eGFR 低下との関連が認められた各群における具体的な eGFR 値の情報がある場合には、eGFR は 60 mL/minute/1.73 m² 以上であった。」について)

ここの文章の意味が取れません。修正をお願いします。

12) 一般社団法人日本腎臓学会の「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018」には「CKD の定義は以下の通りであり、①、②のいずれか、または両方が 3 カ月以上持続することで診断する。① 尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか、特に 0.15 g/gCr 以上の蛋白尿 (30 mg/gCr 以上のアルブミン尿) の存在が重要。② GFR<60 mL/分/1.73 m²」とされている。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ修正しました。

1
2
3 CKD の有病率割合で評価した知見としては、2 報の横断研究 (Navas-Acien
4 ら (2009) (参照 63)、Spector ら (2011) (参照 64)) がある。Navas-Acien ら
5 (2009)の報告では、第1四分位(<1.1 µg/dL)に対する第4四分位(>2.4 µg/dL)
6 のオッズ比が上昇した (1.56 (95%CI : 1.17~2.08))。Spector ら (2011) の報
7 告では、60 歳以上を対象とした解析において、第1三分位 (≤1.3 µg/dL) に対
8 する第3三分位 (>2.2 µg/dL) のオッズ比が上昇した (1.90 (95%CI : 1.26~
9 2.87))り、血中鉛濃度が 2.2~2.4 µg/dL より高い群で CKD の有病割合のオッズ
10 比上昇が認められている。特に Spector ら (2011) (参照 64)では、60 歳以上を
11 対象とした解析においてオッズ比上昇が認められた。

12 なお、この 2 報はいずれも米国 NHANES の集団を対象としたものであり、
13 調査時期が一部重複していることに留意が必要である。
14

【吉永先生コメント】

(P.45、L.9 「オッズ比上昇が認められている」について)

オッズ比も明記してください。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ追記しました。

【刈田先生コメント】

(P.45、L.10 「特に Spector ら (2011) (参照 61)では、60 歳以上を対象とした
解析においてオッズ比上昇が認められた。」について)

《修文案》

特に Spector ら (2011) (参照 61)では、60 歳以上を対象とした解析において有意な
オッズ比上昇が認められた。

【事務局より】

具体的なオッズ比及び 95%CI を記載しました。

【事務局より】

「6. 有害影響を及ぼさない血中鉛濃度の検討」の結論部分で記載した事項の根拠となるような、鉛以外の要因の関与についての記載を追加しました。

腎機能の低下には、加齢、高血圧、糖尿病といった多くの因子が関与することが知られており、他の因子と比較して鉛ばく露の寄与がどの程度であるかについても吟味する必要がある。また、鉛は主に腎臓から排泄される物質であることも考慮する必要がある。

【浅見先生コメント】

（腎臓の記載について）

日本の腎臓への影響データについては、移動されましたでしょうか。久山町コホートでは、年齢補正をしても増えている傾向にあるというお話でしたが、その点に触れられる可能性はないでしょうか。

【事務局より】

久山町研究では、鉛ばく露と腎機能との関連については検討されていませんが、一般住民における腎機能低下の危険因子がまとめられていますので、上記記載の参考にしました。また、CVDの項目で、CKDがCVDのリスク因子であることを示した久山町研究のデータを追記しました。

②心血管系への影響（＜別添1＞Ⅶ. 2.（2）、＜別添2＞Ⅲ. 3.（2）参照）

a. 血圧

一次報告では、血中鉛ばく露濃度と血圧上昇との関連については、鉛作業者のように血中鉛濃度が高値である場合には一定の結果が得られており（Kirkby and Gyntelberg（1985）（参照65）、Cardozo dos Santosら（1994）（参照66）、血中鉛濃度が低値である場合でも、複数の横断研究（Rothenbergら（2002）（参照67）、Glennら（2003）（参照68）、Vigehら（2004、2006）（参照69、70）、~~Menkeら（2006）~~（参照71））によりおいて、妊婦や鉛作業者を含む成人では血中鉛濃度又は骨中鉛濃度と血圧の上昇との関連が示唆される報告があるとしている。一方でまた、一般成人を対象としている場合には、解析法によって結果に変動がみられているとしている。

~~血圧の上昇等と鉛ばく露との関係が複数の疫学研究結果により示されてきたことから、心血管系への影響は明らかであるとしている。~~

一次報告以降では、低濃度の鉛ばく露の影響を検討した報告に着目した。

複数の横断研究（Yazbeckら（2009）（参照72）、Scinicarielloら（2010）（参

1 照 73)、Wells ら (2011) (参照 74)、Zota ら (2013) (参照 75)) において、血
2 中鉛濃度が 0.96~2.30 µg/dL より高い群で収縮期血圧あるいは拡張期血圧の有
3 意な上昇が認められたが、平均血中鉛濃度約 3 µg/dL 以上の対象集団で関連が
4 認められなかったとする報告も複数あった (Staessen ら (1996) (参照 76)、
5 Nordberg ら (2000) (参照 77))。

6 なお、血圧は個人内変動も大きく不可逆的影響かどうかの判別が難しいこと、
7 複数の疫学研究で一貫した結果がみられないこと、一部のサブグループでのみ
8 関連がみられること (血中鉛濃度 0.96 µg/dL 以上で血圧上昇がみられたとする
9 報告や、血中鉛濃度が 2.30 µg/dL より高い群で高血圧のオッズ比が上昇する
10 の報告は妊婦を対象としたものであり、血中鉛濃度 1.5 µg/dL 以上で高血圧のオ
11 ヅズ比が上昇するとの知見は非ヒスパニック系黒人のサブグループに限ったも
12 のである。) に留意が必要である。

14 b. 心血管疾患 (CVD)

【苅田先生コメント】

②心血管系への影響として、血圧のみ取り上げられていますが、大規模コホート調査で CVD 死亡リスク等の関連が見られた研究がむしろ重要かと思います。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、新たに項目をたてて、CVD に関する記載を追加しました。ご確認をお願いします。

15
16 CKD は心血管疾患 (Cardiovascular Disease : CVD) の危険因子であること
17 が知られており、我が国の一般成人 (40 歳以上) を対象とした前向きコホート
18 研究である久山町研究においても、CKD の診断基準に合致する群では、eGFR
19 が正常範囲の群と比べて CVD 発症のハザード比が上昇すると報告されている
20 (Ninomiya ら (2005))。また、わが国の 10 地域のコホート研究を統合した解
21 析においても、CKD の診断基準に合致する群では、eGFR が正常範囲の群と比
22 べて CVD 発症のハザード比が 1.6 (95%CI : 1.1~2.2) と示されている
23 (Ninomiya ら (2008))。そのため、成人における鉛ばく露の影響を検討する上
24 で、CVD は重要なエンドポイントと考えられる。

25
26 一次報告では、NHANES に参加した一般成人を対象に血中鉛濃度と死亡率と
27 の関連を追跡調査した結果が記載されている (Menke ら (2006) (参照 71))、
28 Schober ら (2006))。Menke ら (2006) の報告では、血中鉛濃度 1.94 µg/dL 未
29 満の群 (平均年齢 36.7 歳) に比べて血中鉛濃度 3.62 µg/dL 以上の群 (平均年齢

1 50.7 歳）のリスク比は、全死因死亡で 1.25 倍（95%CI：1.04～1.51）、CVD に
2 よる死亡で 1.55 倍（95%CI：1.08～2.24）であった。また、Schober ら（2006）
3 の報告では、血中鉛濃度 5 µg/dL 未満の群（平均年齢 57.0 歳）を参照値とした
4 ところ、総死亡の相対リスクが、血中鉛濃度 5～9 µg/dL の群（平均年齢 60.6 歳）
5 で 1.24（95%CI：1.05～1.48）、血中鉛濃度が 10 µg/dL より高い群（平均年齢
6 62.0 歳）で 1.59（95%CI：1.28～1.98）となり、CVD による死亡及び全がんによる
7 死亡についても血中鉛濃度に依存した上昇が認められた。

8
9 一次報告以降では、低濃度の鉛ばく露の影響を検討した報告に着目した。

10 低濃度の鉛ばく露と CVD との関連については、NHANES に参加した 40 歳
11 以上の一般成人（血中鉛濃度の平均値は 1.73 µg/dL）を対象に追跡調査（追跡
12 期間は約 6 年間）した結果、血中鉛濃度の 10 倍増加当あたりの CVD による死
13 亡の相対リスクが 1.44（95%CI：1.05～1.98）であったという報告（Aoki ら 2016）
14 や、同様に NHANES に参加した 40 歳以上の一般成人を追跡調査（追跡期間は
15 約 7 年間）した結果、血中鉛濃度が 25 パーセンタイル値（1.10 µg/dL）の群と
16 比較して、血中鉛濃度が 75 パーセンタイル値（2.492.44 µg/dL）の群の CVD に
17 よる死亡のハザード比が 1.45（95%CI：1.21～1.74）であったという報告（Wang
18 ら 2019）がある。なお、この 2 報はいずれも米国 NHANES の集団を対象とし
19 たものであり、調査時期が一部重複していることに留意が必要である。

20
【事務局より】

「6. 有害影響を及ぼさない血中鉛濃度の検討」の結論部分で記載した事項の根拠となるような、鉛以外の要因の関与についての記載を追加しました。

21
22 CVD の発症や進行には、加齢、高血圧、糖尿病、脂質異常、喫煙といった多
23 くの因子が関与することから、他の因子と比較して鉛ばく露の寄与がどの程度
24 であるかについても吟味する必要がある。

25
26
27 **③神経系への影響（＜別添 1＞X. 2.（3）、＜別添 2＞Ⅲ. 3.（2）参照）**

28 一次報告では、鉛に対する高濃度ばく露で急性脳障害をみることは以前から
29 知られているとし、かつて鉛作業者にみられたような高濃度ばく露は成人でも
30 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としている。また、鉛作
31 業者の末梢神経機能への影響を調べた研究では、神経伝導速度や聴力等の低下
32 が認められていることが記載されている。

33 さらに、鉛作業者の高濃度ばく露における用量-反応関係を示すデータに BMD

1 法を適用して、神経系を臨界臓器（鉛の影響が最初に現れる臓器）に位置づけ、
2 神経系のサンプル全体を加重平均して BMDL (BMD) として 10.7 (17.5) $\mu\text{g}/\text{dL}$
3 を算出した Murata ら (2009) (参照 78)を引用している。

4 なお、一次報告では、10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下の血中鉛濃度による神経系、腎臓、心血
5 管系への影響を示唆する知見も記載されているが、これらの知見における問題
6 点として、高齢者集団、鉛作業員集団、1970 年代までの鉛の大気汚染による高
7 濃度吸入ばく露を受けていると考えられる一般集団を対象としていること、交
8 絡因子の調整や血中鉛濃度と臨床上の疾患との因果関係を推定するための証拠
9 が不十分であること等が挙げられている。

10
11 一次報告以降では、低濃度の鉛ばく露の影響を検討した報告に着目した。

12 米国の NHANES のデータを用いて、血中鉛濃度と聴力機能（純音聴力検査
13 を用いて測定）との関連を調査した 2 報の報告があった。Shargorodsky ら (2011)
14 (参照 79, 80)は、血中鉛濃度で三分位に分けて解析し、~~2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 第 3 三分位群（血~~
15 中鉛濃度 $>2 \mu\text{g}/\text{dL}$ ）では、第 1 三分位群（血中鉛濃度 $<1 \mu\text{g}/\text{dL}$ ）と比較して、以
16 上で聴力低下のオッズ比が上昇した (~~95%CI: 1.95 (95%CI: 1.24~3.07)~~) と
17 との関連を示す報告している。又は Choi ら (2012) (参照 79, 80) は、平均血
18 中鉛濃度 $1.54 \mu\text{g}/\text{dL}$ の集団で五分位群に分けて解析を行ったところ、傾向性検
19 定のみ有意であったとしている。とする報告 (Shargorodsky ら (2011)、Choi
20 ら (2012)) (参照 79, 80)があったがなお、この 2 報はいずれも米国 NHANES
21 の集団を対象としたものであることに留意が必要である。報告数は限られてい
22 る。

23
24
25
26
27
28
29

【吉永先生コメント】

(P.49、L. 12 聴力低下について)

聴力低下について詳細な記載をお願いします。

【事務局より】

知見の詳細について追記しました。また、いずれも NHANES のデータであることを
明確にしました。

④血液／造血系への影響（＜別添 1＞X. 1. (3)参照）

一次報告では、鉛ばく露により貧血や鉛蒼白が観察されることやヘム合成阻
害 (ALA-D 及びフェロケラターゼ等の酵素活性阻害) を有することから、血液・
造血系への影響は明らかであるとしている。

1
2 一次報告以降では、低濃度の鉛ばく露の影響を検討した報告に着目したが、新
3 たな知見は得られなかった。

4
5 **⑤内分泌系／免疫系への影響（＜別添1＞X. 1. (5)参照）**

6 一次報告では、内分泌系への影響については、甲状腺に関するホルモンで相
7 反する科学的知見が存在しており、その他のホルモンに関する科学的知見は不
8 十分であるとしている。

9
10 一次報告以降では、我が国におけるエコチル調査において妊娠糖尿病（Oguri
11 ら（2019）（参照 81））、総 IgE 及び卵白や室内塵等のアレルギー特異的 IgE（Tsuji
12 ら（2019a）（参照 82））と血中鉛濃度との関連はみられなかったことが報告され
13 ている。また、海外の報告では、コルチゾール分泌（Ngueta ら（2018）（参照
14 83））や甲状腺ホルモン（Jain and Choi（2015）（参照 84））との関連がみられ
15 なかったことが報告されている。

16
17 **⑥生殖への影響（＜別添1＞X. 1. (6)参照）**

18 一次報告では、高濃度の職業ばく露では、男性で精子数の減少、女性で受胎能
19 力の低下及び流産率の上昇等が報告されており、生殖への影響は明らかである
20 としている。

21
22 一次報告以降では、45～55歳の集団において、血中鉛濃度 1.0 µg/dL 以上で
23 自然閉経のオッズ比が上昇したとの報告（Mendola ら（2013）（参照 85））があ
24 るが、本報告においては交絡因子の調整等が不十分である可能性がある。

25
26 **⑦遺伝毒性（＜別添1＞X. 1. (7)参照）**

27 一次報告では、職業ばく露されたヒト集団を対象に、染色体異常、姉妹染色分
28 体交換、核小体形成、DNA 鎖切断等をエンドポイントとして調査されており、
29 鉛はヒトに対して遺伝毒性を有することが明らかとしているが、いずれも高濃
30 度ばく露を受けた集団での調査であることや、鉛以外の重金属の影響を排除で
31 きないこと等の制約があるとしている。

32
33 一次報告以降では、低濃度の鉛ばく露の影響を検討した報告に着目したが、新
34 たな知見は得られなかった。

1 ⑧発がん性（＜別添1＞X. 1. (8)参照）

2 一次報告では、ヒトの疫学研究で肺がんや胃がんの発生率の増加の可能性が
3 示唆されていることやラット・マウスの陽性所見から、IARC（2006）（参照 38）
4 ではグループ 2A（ヒトに対しておそらく発がん性がある）に分類されているこ
5 とに言及している。しかし、評価に用いられたヒトのデータが高濃度の職業ばく
6 露の知見であり、ヒ素等との混合ばく露や喫煙の影響等による交絡の可能性が
7 指摘され、ヒトに対して発がん性を示す証拠は限定的であるとしている。

8
9 一次報告以降では、低濃度の鉛ばく露の影響を検討した報告に着目したが、新
10 たな知見は得られなかった。

11
12
13 5. 有害影響を及ぼさない血中鉛濃度の検討用量反応評価

【事務局より】

3月12日のWGにおいて本項目を設けることとなりましたので、これまでの議論内
容を踏まえて記載しました。これまで「血中鉛濃度と鉛摂取量との関係」に記載されてい
た内容についても、本項目に記載しております。

構成を含めて見直しを行っているため、修正履歴は記載していないことをご了承くださ
い。

14
15 ~~（1）有害影響を及ぼさない血中鉛濃度の検討~~

16 これまでに、鉛ばく露による影響に関する疫学研究の結果が数多く報告され
17 ていることから、疫学研究データを用いて、有害影響を及ぼさない血中鉛濃度の
18 検討用量反応評価は疫学研究データを用いて行うこととした。また、慢性的な
19 ばく露条件のみによる影響を調べた疫学研究に着目していることから、多くの
20 知見で幅広く使用されている血中鉛濃度をばく露指標として評価を行った。

21
22 （1）④一次報告での結論

23 一次報告では、他の器官に比べて感受性が高い神経系への影響に着目し、また、
24 ばく露状況、吸収率、感受性等を考慮し、小児と成人を区別して評価を行ってい
25 る。

26 小児では、コホート研究（Juskoら（2008）（参照 40））及び横断研究（Surkan
27 ら（2007）（参照 41））により、血中鉛濃度とIQ等の神経行動学的発達への影響
28 との関連を調べた二つの報告から、有害影響を及ぼさない血中鉛濃度を4 µg/dL
29 以下と導き出している。

30 成人では、鉛作業者の高濃度ばく露における用量-反応関係を示すデータに

1 BMD 法を適用した報告 (Murata ら (2009) (参照 78)) に基づき評価を行って
2 いる。具体的には、神経系を臨界臓器に位置づけ、神経系のサンプル全体を加重
3 平均して算出された BMDL 10.7 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を用いて、有害影響を及ぼさない血中鉛
4 濃度を 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下と導き出している。

6 (2) ②一次報告以降の知見に関する検討

7 ①a.文献に基づく検討

8 一次報告以降では、低濃度の鉛ばく露の影響を検討した報告に着目した。

9 一次報告以降、小児を対象とした前向き^{前向き} 荻田先生修正^{荻田先生修正} コホート研究 (Tatsuta
10 ら (2020) (参照 14)、Huang ら (2012) (参照 45)) で、血中鉛濃度が 1~2 $\mu\text{g}/\text{dL}$
11 程度の低濃度の鉛ばく露と IQ スコアの低下との関連が報告されている。また、
12 小児を対象とした横断研究で、同程度の鉛ばく露と発達障害との関連を示唆す
13 る報告があったが、関連がみられなかったとするコホート研究での報告もあっ
14 た。

15 一次報告以降、成人を対象とした横断研究で、血中鉛濃度が 2~3 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 程度
16 の低濃度の鉛ばく露と eGFR の低下 (Fadrowski ら (2010) (参照 60)、Kim and
17 Lee (2012) (参照 61)、Buser ら (2016) (参照 62)) や、CKD 有病割合の増加
18 (Navas-Acien ら (2009) (参照 63)、Spector ら (2011) (参照 64)) との関連
19 が報告されているが、コホート研究では CKD 発症のハザード比について明らか
20 なくばく露との関連は認められなかった (Harari ら (2018) (参照 59))。また、横
21 断研究で、1~2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 程度の低濃度の鉛ばく露と血圧上昇 (Yazbeck ら (2009)
22 (参照 72)、Scinicariello ら (2010) (参照 73)、Wells ら (2011) (参照 74)、Zota
23 ら (2013) (参照 75)) との関連が報告されているが、関連がみられなかったと
24 する報告も複数あった。さらに、2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 程度の低濃度の鉛ばく露と聴力低下と
25 の関連を示唆する報告もある (Choi ら (2012)、Shargorodsky ら (2011) (参
26 照 79, 80)) が、報告数は限られていた。

27 これらの疫学研究で、なんらかの影響がある可能性が示唆されている血中鉛
28 濃度レベルについて、小児と成人とで大きな差異はなかった。

【吉永先生コメント】

(2) a.文献に基づく検討について)

②a は、「4. ヒトにおける影響」から抽出して記述しているのかと思いますが、critical endpoint を明確にしなが、それがどの BPb 範囲で関連がみられているか、を書くセクションではないのでしょうか？ だとすると発達障害、eGFR そのもの、血圧は critical end point としないのではなかったでしょうか。それとも②a は「4. ヒト…」から critical endpoint 候補をかるく絞り込んできて、②a のなかでさらに絞り込むつもりだったので

しょうか？ だったら発達障害や eGFR そのもの、血圧がなぜこのあと除外されるのかを書くべきではないか？（でもそれは「4. ヒト…」の中である程度行われているように見えるので繰り返しになってしまう感じがします）
このセクションの位置づけがよくわかりません。

【事務局より】

セクションのタイトルを「有害影響を及ぼさない血中鉛濃度の検討」と変更しました。

1
2
3 **②b. BMD 法の適用の検討 (P)**

4 小児における神経系への影響に関しては、欧州食品安全機関（EFSA）の鉛に
5 関する科学的意見書（2010）において、Lanphear ら（2005a）に記載されてい
6 る七つのコホート研究の個人データにベンチマークドーズ法（BMD 法）を適用
7 し、血中鉛濃度と IQ スコアとの用量反応関係を分析した結果が記載されている。
8 この解析においては、ベンチマークレスポンス（Benchmark Response: BMR）
9 は 1%、即ち、FSIQ スコアの 1 ポイントの低下とされ、用量反応モデリングの
10 結果、血中鉛濃度として BMDL₀₁=1.2 µg/dL が算出された。EFSA はこれを
11 Reference Point（Point of Departure : POD¹³と同義）の一つとして採用した。

12 なお、2013 年に公表されたフランス食品環境労働衛生安全庁（ANSES）の血
13 中鉛濃度 10 µg/dL 未満での健康影響に関する報告書においては、この血中鉛濃
14 度として BMDL₀₁=1.2 µg/dL という値は臨界濃度として採用されなかった。そ
15 の理由としては、Lanphear ら（2005a）で使用されている七つのコホート研究
16 が、社会文化的背景、知能検査の方法、対象者の年齢といった点で異なっており、
17 同質性の観点で問題があることや、知能検査の結果は個人内及び個人間変動が
18 大きく、検査状況によっても変わり得ることから 1 ポイントの IQ 低下は、集団
19 レベルでは統計学的に有意かもしれないが、個人レベルでは意味がないこと等
20 が挙げられた。

21 成人における腎臓への影響に関しては、EFSA の鉛に関する科学的意見書
22 （2010）において、Navas-Acien ら（2009）の血中鉛濃度により四分位群にわ
23 けたデータに BMD 法を適用し、血中鉛濃度と CKD 有病割合についての用量反
24 応関係を分析した結果が記載されている。この解析においては、BMR は 10%、
25 即ち、CKD 有病割合の 10% 増加とされ、用量反応モデリングの結果、血中鉛濃
26 度として BMDL₁₀=1.5 µg/dL が算出された。EFSA はこれを Reference Point
27 の一つとして採用した。

28 また、ANSES の報告書（2013）においても、この血中鉛濃度として
29 BMDL₁₀=1.5 µg/dL という値が臨界濃度として採用され、小児を含めた国民全

13) 各種の動物試験や疫学研究から得られた用量反応評価の結果から得られる値で、通常、
無毒性量 NOAEL や BMDL を指す。健康影響に基づく指標値（HBGV）を設定する際
や、ばく露マージン（MOE）を算出する際等に用いられる。国際的には、Reference
Point ということもある。

1 体に適用されると結論づけられた。

2 なお、Navas-Acien ら (2009) は米国 NHANES の集団を対象としたもので
3 あり、サブグループ解析では人種差が示唆されることから、Navas-Acien ら
4 (2009) のデータに基づく BMDL₁₀=1.5 µg/dL という値が日本人に適用可能か
5 どうかは慎重に吟味する必要がある。

6 **【宮川先生コメント】**

(b.BMD 法の適用の検討について)

BMD の計算結果がでた場合の扱いですが、食安委の文書「新たな時代に対応した評価技術の検討～BMD 法の更なる 活用に向けて～2018」において「対象とする エンドポイントを検討する場合に、各エンドポイントの発現機序や毒性学的意義、臨床的意義、カットオフ 2 値の妥当性等を考察し、健康影響の事象を正しくとらえているか検討する必要があること、特に検査値等の代替指標を用いる場合は、観察された変化が、ヒトへの健康影響において実質的な意味や公衆衛生学上の意味を持つのかどうか、十分に考察する必要があることを確認した。」との記載があります。eGFR については、このような観点からエンドポイントとして不十分とのご意見がおおかつたものと思います。個人的には計算結果をモデルの適合度等を含めてみてみたいのでご検討をお願いする発言を前回しましたが、最終的には上述のような観点から慎重に扱うことが重要かと思っております。

【事務局より】

資料3でお示ししている BMD 関連の記載案を追記しました。WG でのご審議をお願いします。

7
8
9 **(3) e-結論 (P)**

10 これまでの疫学研究による知見を総合的に判断すると、一次報告で有害影響
11 を及ぼさないとされている血中鉛濃度よりも低い血中鉛濃度 1~2 µg/dL 程度で
12 あっても、小児の神経行動学的発達や成人の腎機能等になんらかの影響がある
13 可能性が示唆される。

14 しかし、影響によっては、複数の疫学研究で一貫した結果がみられないこと、
15 交絡を完全には排除しきれず、純粋な鉛ばく露のみの影響を評価するのは困難
16 であること、鉛ばく露と観察された影響との因果関係を推定するための証
17 拠が不十分であること、観察された影響の臨床上あるいは公衆衛生上の意義が
18 不明確であること等の理由から、これらの疫学研究データを用いて、有害影響を
19 及ぼさない血中鉛濃度を導き出すことは困難であると判断した。

1

【吉永先生コメント】

(② c.結論 (P) について)

「なんらかの影響」について、もう少し具体的に、「IQ、CKD などになんらかの影響がある可能性が示唆されている」くらいに書かないといけないのでは。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ修正しました。

2

【浅見先生コメント】

(P.54、L.18 「有害影響を及ぼさない血中鉛濃度を導き出すことは困難であると判断した。」について)

「血中濃度がかかなり低くても有害影響があるとする研究があり、有害影響を及ぼさない最低血中鉛濃度（閾値）を導き出すことは困難であった。」としていただいた方がわかりやすくないでしょうか。

【事務局より】

まとめにも関係する部分であり、WG でのご審議をお願いします。

3

4

5

6. ~~(2)~~ 血中鉛濃度と鉛摂取量との関係

6

一次報告では、血中鉛濃度から鉛摂取量への換算については多くのモデル式が提唱されているものの、以下のような様々な問題点(鉛の体内動態における不確実性が必ずしも十分に考慮されていない、モデル式に用いられているパラメータが環境中鉛濃度の比較的高い時期のものであり現状にそぐわない可能性がある、モデル式を使った解析に必要な各媒体(食物、飲料水、大気、土壌、室内塵等)からの鉛ばく露量に関してデータのばらつきが大きく日本国内においてコンセンサスの得られたデータがない、日本の鉛濃度を基に計算された各媒体からの寄与率に一貫性がない)があることから、モデル式を用いて血中鉛濃度から食品からの鉛摂取量へ換算することは困難であると考察している。

15

・鉛の体内動態における不確実性が必ずしも十分に考慮されていない

16

・モデル式に用いられているパラメータが環境中鉛濃度の比較的高い時期のものであり我が国の~~荻田先生修正~~現状にそぐわない可能性がある

17

18

・モデル式を使った解析に必要な各媒体(食事、大気、土壌、室内塵等)からの鉛ばく露量に関してデータのばらつきが大きく日本国内においてコンセンサスの得られたデータがない

19

20

・モデル式を用いて血中鉛濃度から食品からの鉛摂取量へ換算することは困難であると考察している。

1 ・日本人の血中~~荏田先生修正~~鉛濃度を基に計算された各媒体からの寄与率に
2 関する知見に一貫性がない

3 そのため、一次報告では、有害影響を及ぼさない血中鉛濃度~~からを~~~~荏田先生修~~
4 ~~正~~、鉛の耐容摂取量に換算することは困難であると判断し、有害影響を及ぼさな
5 い血中鉛濃度の設定をもって結論としている。

6
7 一方、EFSA (2010) (参照 36)は摂取量推定に IEUBK モデル¹⁴を用いてい
8 る。IEUBK モデルは体内動態を考慮しているモデルであるが、体内動態に関す
9 るパラメータの根拠文献が環境中鉛濃度の比較的高い時期のものであるといっ
10 た問題は、現時点でも解決されていない。また、IEUBK モデルのもう一つの制
11 約は、適用が7歳以下の子どもに制限されるという点である。US EPA は2019
12 年に IEUBK モデルを全年齢適用に改良した All-Ages Lead Model (AALM) モ
13 デルの Draft を公表している。

14
15 一次報告では、今後、血中鉛濃度から鉛摂取量への換算に関する新たな知見が
16 蓄積された場合には、耐容摂取量の設定を検討するとしていたが、今回、一次報
17 告で挙げられていた問題点を解決するような知見は得られなかったため、血中
18 鉛濃度から鉛の耐容摂取量に換算することは、依然として困難であると判断し
19 た。

21 ~~6.7.~~ まとめ及び今後の課題

【事務局より】

これまでの議論を踏まえて、(1)まとめ、(2)今後の課題に分けて記載しました。WG
でのご審議をお願いします。

22 (1) まとめ

23 鉛は環境中に広く分布する物質であり、ヒトの生活環境には、自然及び人為由
24 来の鉛が混在している。そのため、ヒトは日常生活において、食事(食物だけ
25 ではなく飲料水や食品用器具・容器包装からのばく露も含む)、大気、土壌及び室
26 内塵等の幅広い媒体からばく露を受けていると考えられて~~いる~~が、我が国にお
27 ける各媒体からの寄与率に関するついて一貫した知見に一貫性はない。また、食
28 事に関し、特定の食品群からの寄与が大きいという傾向はみられず、食事からの
29 鉛摂取量は1980年代以降、漸次的に減少し、近年の報告では推定一日摂取量は

14) IEUBK モデル (Integrated Exposure Uptake Biokinetic model) : ばく露量から血液
中や排泄物中の鉛の濃度を推定することのできる生理学的体内動態モデルであり、鉛ば
く露に対する感受性の高い7歳までの期間について、臓器や組織における鉛の分布や動
態を考慮に入れて血中鉛濃度を推定できる多重コンパートメントモデルである。

1 概ね約 2～85 $\mu\text{g}/\text{日}$ である。

2

【浅見先生コメント】

(P.56、L.28 「食事からの鉛摂取量は 1980 年代以降、漸次的に減少し、近年の報告では推定一日摂取量は概ね 5 $\mu\text{g}/\text{日}$ である。」について)

穂山らの 8.55 $\mu\text{g}/\text{日}$ と矛盾すると思います。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ幅記載に修正しています。

3
4
5 血中鉛濃度は、食事を含めた複数の媒体からのヒトの鉛ばく露の実態を反映
6 すると考えられる。また、慢性的な鉛ばく露による影響を調べた疫学研究におい
7 ては、ばく露指標として血中鉛濃度が幅広く使用されている。

8 我が国の血中鉛濃度については、性別や年齢階層、地域を考慮した代表的サン
9 プルでの調査がないため、日本人全体の平均的血中鉛濃度レベルを把握するこ
10 とは困難である。しかしながら、性別や年齢層に偏り不確実性^{荻田先生修正}があ
11 るものの、現状の日本人のばく露の実態を推測するために、小児は東北コホート
12 調査の対象者のうち(Tatsuta ら (2020))の分析対象者 (12 歳児、調査年 2015
13 ～2018 年) の血中鉛濃度、成人はエコチル調査の対象者 (妊婦、調査年 2011～
14 2014 年) の血中鉛濃度の分布を解析した。その結果、Tatsuta ら (2020) 東北
15 コホートのデータから、12 歳小児の血中鉛濃度の中央値は 0.66 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、90 パー
16 センタイル値は 0.95 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (調査年 2015～2018 年)、エコチル調査のデータか
17 ら、妊婦の血中鉛濃度の中央値は 0.61 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、90 パーセントイル値は 0.96 $\mu\text{g}/\text{dL}$
18 (調査年 2011～2014 年) と算出された。ただし、小児については年齢層や地域
19 が限られた^{吉永先生修正}データであり、我が国の小児全体の血中鉛濃度の状況
20 を反映しているとは限らないこと、また、妊婦では非妊娠女性と比較して血中鉛
21 濃度が低いことや、海外での調査では血中鉛濃度の年齢差や性差がみられてい
22 ることから、妊婦の血中鉛濃度のみをもって、我が国の成人全体の血中鉛濃度の
23 状況を推測することには不確実性が伴うことに留意が必要である。

24 このように、性別や年齢階層^{荻田先生修正}、地域等を考慮した代表的サンプル
25 での調査がないため、日本人全体の血中鉛濃度レベルを正確に把握することは
26 困難である。しかしながら、不確実性に留意しつつ、現時点で利用可能なデータ
27 に基づき判断するとしたら、現在の我が国における平均的な血中鉛濃度は、
28 小児、妊婦では約 1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下に保たれていると考えられる。

29 小児については一地域の地域、年齢層が限られたデータであり、我が国の小児

1 全体の血中鉛濃度の状況を反映しているとは限らないこと、また、妊婦では、非
2 妊娠期と比較して血液量が増加する（赤血球量よりも血漿量の増加が多い）こと
3 や、海外での調査では血中鉛濃度の年齢差や性差がみられていることから、妊婦
4 の血中鉛濃度のみをもって、我が国の成人全体の血中鉛濃度の状況を推測する
5 ことには不確実性が伴うことに留意が必要である。また、過去と比較すると、し
6 かしながら、なお、我が国の小児、成人の血中鉛濃度は 1990 年代と比較すると
7 低下しており、また、海外の調査で報告されている血中鉛濃度と比較すると、世
8 界的にみても低いレベルにあると考えられたる。

9
10 なお、血中鉛濃度の食品からの鉛摂取量への換算については多くのモデル式
11 が提唱されているが様々な問題点があり、血中鉛濃度と鉛摂取量との関係を示
12 す知見が不十分である。そのため、血中鉛濃度から鉛の耐容摂取量に換算するこ
13 とは困難であると判断した。

14 我が国における、食事を含めた複数の媒体からの鉛ばく露の実態を継続して
15 把握するためには、世界各国で既に行われている一定規模のヒューマンバイオ
16 モニタリングを実施し、代表性のあるサンプルで血中鉛濃度の推移を注視して
17 いく必要があると考えられる。

【吉永先生コメント】

（血中鉛濃度の記載について）

- 現時点の記載では「代表値の調査ない」→「東北・エコチル」となっていますが、記載事項の順番を変えた方がよいです。「東北・エコチルから～である」→「でも代表値を調べる調査がないから・・・」でないと文の流れがおかしいです。
- 子供も 1 未満とありますが、たしかに東北のデータはそうですけど、12 歳です。子供の BPb は 2 歳くらいが一番高いと言われていいますので、12 歳のデータで「子供は・・・」と一般化するのはほとんど「誤り」です。最新の 2-3 歳児のデータは Ohtsu et al. の 1.3 ですね。でもこれは 89 人の小規模データですから代表的とは言えないでしょうが、2-3 歳児については中央値すら 1 を超える可能性があると思います。
- ただ、わが国の低年齢児の大規模データがない以上、そこははっきり言えないので、日本人の BPb については、「世界的にも低い部類に入る」のままでいいと思います。「全年齢範囲での代表的なデータが望まれるが、とくに低年齢児の大規模データが必要」というようなコメントをつけてはどうでしょうか。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ修正しました。

1

【苅田先生コメント】

(P.58、L.5 「また、過去と比較すると、」について)

過去とは？ 10～20年前、1990年代、一次報告時分 など具体的に

【事務局より】

ご指摘を踏まえ具体的に「1990年代と比較して」としました。1(2)②では、小児については1990年代のデータと比較しており、Nakayamaら(2019)も過去25年間と記載しています。

2

【松井先生コメント】

(妊婦の記載について)

まとめで示す知見は、評価書で前もって記述する必要があり、また、評価書で示す知見は別添に記載されている必要があります。

別添2では「全体を通して、女性より男性の方が、また年齢を重ねるほど、血中鉛濃度が高い傾向がみられた。」くらいしか見当たりません。

関連論文を提供します。

【事務局より】

別添2にWatsonら(2020)を追記の上、性差や年齢差に関する記載も追加しました。

3

【浅見先生コメント】

(P.58、L.5 「また、過去と比較すると、我が国の小児、成人の血中鉛濃度は低下しており、海外の調査で報告されている血中鉛濃度と比較すると、世界的にみても低いレベルにあると考えられる。」について)

前での指摘と同じです。この結論における比較対象は十分留意する必要があると思います。

【事務局より】

WGでのご審議をお願いします。

4

5

6

7

8

これまでに、鉛ばく露による影響に関する疫学研究の結果が数多く報告されていることから、用量反応評価は疫学研究データを用いて、有害影響を及ぼさない血中鉛濃度の検討を行った。これまでの疫学研究による知見を総合的に判断

1 すると、血中鉛濃度 1~2 µg/dL 程度であっても、小児の神経行動学的発達や成人の腎機能等になんらかの影響がある可能性が示唆される。しかし、影響によつては、複数の疫学研究で一貫した結果がみられないこと、交絡を完全には排除しきれず、純粋な鉛ばく露のみの影響を評価するのは困難であること、鉛ばく露と観察された影響との因果関係を推定するための証拠が不十分であること、観察された影響の臨床上あるいは公衆衛生上の意義が不明確であること等の理由から、現時点では 荻田先生修正疫学研究データを用いて、有害影響を及ぼさない血中鉛濃度を導き出すことは困難であると判断した。

9

【吉永先生コメント】

(P.60、L.2 「なんらかの影響がある可能性が示唆される」について)

「なんらかの影響」はもう少し具体的に記載できませんか。IQ や CKD としてはどうか。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ追記しました。

10
11
12 現在の我が国における平均的な血中鉛濃度は、小児、妊婦では約 1 µg/dL 以下に保たれていると考えられ、疫学研究の結果からなんらかの影響がある可能性が荻田先生修正示唆されている血中鉛濃度 1~2 µg/dL を超えるものではない。しかしながら、一部の人では、比較的高い血中鉛濃度が報告されている (図 3、4)。そのため、今後も、鉛ばく露低減のための取組の継続が必要であると考えられる。

18

【荻田先生コメント】

(P.60、L.15 「しかしながら、一部の人では、比較的高い血中鉛濃度が報告されている。」について)

《修正案》

しかしながら、わが国の報告においても一部の人では、比較的高い血中鉛濃度が散見報告されている。

【事務局より】

「比較的高い血中鉛濃度」の根拠 (図 3 及び 4) を示しました。

1 ~~なお、小児については一地域のデータであり、我が国の小児全体の血中鉛濃度~~
2 ~~の状況を反映しているとは限らないこと、また、妊婦では、非妊娠期と比較して~~
3 ~~血液量が増加する（赤血球量よりも血漿量の増加が多い）ことや、海外での調査~~
4 ~~では血中鉛濃度の年齢差や性差がみられていることから、妊婦の血中鉛濃度の~~
5 ~~みをもって、我が国の成人全体の血中鉛濃度の状況を推測することには不確実~~
6 ~~性が伴うことに留意が必要である。~~

7
【吉永先生コメント】

(P.60、L. 15「一部の人では、比較的高い血中鉛濃度が報告されている。」について)

低年齢児の問題がありうるので、「一部の人で（1を超えて）高い人がいる」からばく露低減の取り組みが必要、というのは少し修正が必要かもしれません。

「一部の人」に「一部の年齢層」を含めて考えればいいのかもかもしれませんが。

【事務局より】

「一部の人」には、年齢層の観点も含まれていると考えております。

8
9 **（2）今後の課題**

10 本評価は、現時点で入手可能な科学的知見に基づき行ったものである。我が国
11 の鉛ばく露の実態や低濃度鉛ばく露の影響については、科学的知見が十分では
12 なく、評価には不確実性が伴っている。したがって、今後、~~評価に伴う不確実性~~
13 ~~を減らし~~、より精緻なリスク評価を行うためには、以下のような科学的知見の蓄
14 積が望まれる。

15
【苅田先生コメント】

(P.61、L.12 「評価に伴う不確実性を減らし、」について)

ここまで「不確実性」、「留意が必要」ばかりが繰り返されます。出来る限り 1~2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ より低く血中鉛濃度を低減すべきというメッセージが伝わりにくくなっています。

【事務局より】

「評価に伴う不確実性を減らし、」は削除しました。

- 16
17
18 ● 我が国における各媒体からの鉛ばく露の状況に関する知見
19 ・ 各媒体中鉛濃度に関する、十分検出下限が低く、かつ信頼できる分析
20 データ

- 1 ・ 代表性の担保された各媒体の摂取量に関するデータ
- 2 ● 我が国における血中鉛濃度の状況に関する知見
- 3 ・ 代表性のあるサンプルでの全国規模のヒューマンバイオモニタリン
- 4 グによるデータ
- 5 ● 我が国（日本人）における低濃度鉛ばく露の影響に関する知見（可能なら
- 6 ば、大規模な前向きコホート調査^{吉永先生修正}のデータ）
- 7 ・ 小児における IQ スコア低下等に関するデータ
- 8 ・ 成人における CKD 発症等に関するデータ

9
10 また、今後も、鉛ばく露低減のための取組の継続が必要と考えられることから、
11 取組の効果を確認するためにも、ヒューマンバイオモニタリングにより、我が国
12 における血中鉛濃度の推移を注視する必要がある。
13

【浅見先生コメント】

当初日本は海外に比べ血中鉛濃度が大幅に低い印象でしたが、今回多くの文献の調査を拝見させていただき、日本のデータが若年女性の値に偏っていること、海外のデータでも若年女性を比べると大幅に低いわけではないことが分かりました。

特に新しい知見で、「影響がみられない濃度」が設定できず、現状の低い濃度でも影響がみられたとする疫学的な文献があることが分かりました。そのため、実際の血中鉛濃度の平均値や 90%ile 値が、疫学的な文献により指摘される範囲とほぼ同レベルであると示す必要があると思います。（少なくとも、他の人工的な有害物質に比べ、マージンがほとんどない）しかも、現在日本の調査については、成人男性の代表的な血中鉛濃度のデータがなく、男性より低いとされる女性のデータが主となっています。海外の調査で男女のデータがある調査の血中鉛濃度比を見ると、男性の血中鉛濃度の平均値は同論文での女性の血中鉛濃度の 21~34%高い（別添 2p.41-42 から浅見計算）ことに留意する必要があると思います。

今回の知見では疫学データの最低ラインと健康影響評価値が極めて近く、また日本の摂取量や血中濃度も他の先進国とオーダーが異なるほど低いわけではなく、「リスクが大きい」と断言できる証左は乏しいと思われます。

また、摂取量についても、稚山らの最新の食品からの摂取量 8.55 $\mu\text{g}/\text{日}$ と米国の 2.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ （別添 2p.24、米国の値 0.03 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日に 70kg をかけて算出（日米いずれも LOQ=0 と設定）を比べても、日本の食品からの摂取量が低いとはいえないと思います。

摂取量、血中濃度にはばらつきがあり、その傾向もはっきりわかっているわけではありません。一方で食品からの摂取量の低減が鈍化しているように考えます。これらのことから、今後も一層の対策の推進が必要であることがはっきりわかるよう、記述する必要があります。

ると思います。

【事務局より】

WG でのご審議をお願いいたします。

1

2

1 <略称>

BMD	benchmark dose : ベンチマーク ドーズ
BMDL	benchmark dose lower confidence limit : ベンチマーク ドーズ 信頼下限値
<u>CI</u>	<u>Confidence Interval</u> : 信頼区間
<u>CVD</u>	<u>Cardiovascular Disease</u> : 心血管疾患
CKD	Chronic Kidney Disease : 慢性腎臓病
Codex	Codex Alimentarius Commission : FAO/WHO 国際食品規格委員会
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
eGfR	estimated Glomerular Filtration Rate : 推算糸球体ろ過量
US EPA	Environmental Protection Agency : 米国環境保護庁
IARC	International Agency for Research on Cancer : 国際がん研究機関
IQ	intelligence quotient : 知能指数
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LOD	limit of detection : 検出限界
LOQ	limit of quantitation : 定量限界
ND	not detected : 不検出
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey : 米国国民健康栄養調査

2
3
4

1 <参照>

- 2 1. 吉永 淳, Amin M H A, and 小栗 朋子: マーケットバスケット調査に基づく食物からの
3 鉛一日曝露量の推計. 環境化学 2017; 27: 171-77
- 4 2. 穂山 浩, 堤 智昭, 鈴木 美成, 井之上 浩一, 岡 明, and 畝山 智香子: 食品を介したダ
5 イオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究. 厚生労働行政推進
6 調査事業費補助金 (食品の安全確保推進研究事業). 令和元年度総括・分担研究報告書
7 2019
- 8 3. Watanabe T, Nakatsuka H, Shimbo S, Yaginuma-Sakurai K, and Ikeda M: High cadmium
9 and low lead exposure of children in Japan. Int Arch Occup Environ Health 2013; 86: 865-
10 73
- 11 4. Hayashi A, Sato F, Imai T, and Yoshinaga J: Daily intake of total and inorganic arsenic,
12 lead, and aluminum of the Japanese: Duplicate diet study. J Food Composition and
13 Analysis 2019; 77: 77-83
- 14 5. 環境省: 平成 28 年度化学物質の人へのばく露量モニタリング調査結果について。平成
15 29 年 3 月 環境省環境保健部環境安全課環境リスク評価室 化学物質の人へのばく露
16 量モニタリング調査検討会 2017a
- 17 6. 農林水産省: 食品安全に関するリスクプロファイルシート (化学物質)。鉛 2017
- 18 7. Takeda A, Kimura K, and Yamasaki S: Analysis of 57 elements in Japanese soils, with
19 special reference to soil group and agricultural use. Geoderma 2004; 119: 291-307
- 20 8. EPA: (Environmental Protection Agency). Update for Chapter 5 of the Exposure Factors
21 Handbook. Soil and Dust Ingestion. EPA/600/R-17/384F September 2017 2017
- 22 9. 中西 準子, 小林 憲弘, and 内藤 航: 詳細リスク評価書シリーズ9 鉛 NEDO 技術開発
23 機構 産総研化学物質リスク管理研究センター 共著 丸善株式会社 2006
- 24 10. Aung N N, Yoshinaga J, and Takahashi J: Exposure assessment of lead among Japanese
25 children. Environ Health Prev Med 2004; 9: 257-61
- 26 11. Takagi M, Tanaka A, Seyama H, Uematsu A, Kaji M, and Yoshinaga J: Source
27 Identification Analysis of Lead in the Blood of Japanese Children by Stable Isotope
28 Analysis. International Journal of Environmental Research and Public Health 2020; 17
- 29 12. Ohtsu M, Mise N, Ikegami A, Mizuno A, Kobayashi Y, Nakagi Y et al.: Oral exposure to
30 lead for Japanese children and pregnant women, estimated using duplicate food portions
31 and house dust analyses. Environmental Health and Preventive Medicine 2019; 24: 72
- 32 13. Nakayama S F, Iwai-Shimada M, Oguri T, Isobe T, Takeuchi A, Kobayashi Y et al.: Blood
33 mercury, lead, cadmium, manganese and selenium levels in pregnant women and their
34 determinants: the Japan Environment and Children's Study (JECS). J Expo Sci Environ
35 Epidemiol 2019; 29: 633-47
- 36 14. Tatsuta N, Nakai K, Kasanuma Y, Iwai-Shimada M, Sakamoto M, Murata K et al.: Prenatal

- 1 and postnatal lead exposures and intellectual development among 12-year-old Japanese
2 children. *Environ Res* 2020; 189: 109844
- 3 15. Kaji M, Gotoh M, Takagi Y, and Masuda H: Blood lead levels in Japanese children: Effects
4 of passive smoking. *Environ Health Prev Med* 1997; 2: 79-81
- 5 16. Kaji M: Blood Lead Levels in Japanese Children -Effects of Passive Smoking-. *Biomed Res*
6 *Trace Elements* 2007; 18: 199-203
- 7 17. Yoshinaga J, Takagi M, Yamasaki K, Tamiya S, Watanabe C, and Kaji M: Blood lead levels
8 of contemporary Japanese children. *Environ Health Prev Med* 2012b; 17: 27-33
- 9 18. Ilmiawati C, Yoshida T, Itoh T, Nakagi Y, Saijo Y, Sugioka Y et al.: Biomonitoring of
10 mercury, cadmium, and lead exposure in Japanese children: a cross-sectional study.
11 *Environ Health Prev Med* 2015; 20: 18-27
- 12 19. Tsuchiya H, Mitani K, Kodama K, and Nakata T: Placental transfer of heavy metals in
13 normal pregnant Japanese women. *Arch Environ Health* 1984; 39: 11-7
- 14 20. 大原 昭男, 道辻 広美, 山名 正紀, 山口 恭平, and 藤木 幸雄: 新生児と母親の血液中
15 鉛量. *産業医学* 1988; 30: 396-97
- 16 21. Watanabe T, Nakatsuka H, Shimbo S, Iwami O, Imai Y, Moon C S et al.: Reduced
17 cadmium and lead burden in Japan in the past 10 years. *Int Arch Occup Environ Health*
18 1996; 68: 305-14
- 19 22. 池田 正之: 日本人の生体試料を用いた鉛・カドミウム等有害元素摂取量の全国レベルで
20 の推定 食品中の化学物質等の健康影響評価手法に関する研究領域 財団法人京都工
21 場保健会 2010
- 22 23. Iwai-Shimada M, Kameo S, Nakai K, Yaginuma-Sakurai K, Tatsuta N, Kurokawa N et al.:
23 Exposure profile of mercury, lead, cadmium, arsenic, antimony, copper, selenium and zinc
24 in maternal blood, cord blood and placenta: the Tohoku Study of Child Development in
25 Japan. *Environ Health Prev Med* 2019; 24
- 26 24. Jung C R, Nakayama S F, Isobe T, Iwai-Shimada M, Kobayashi Y, Nishihama Y et al.:
27 Exposure to heavy metals modifies optimal gestational weight gain: A large nationally
28 representative cohort of the Japan Environment and Children's Study. *Environ Int* 2020;
29 146: 106276
- 30 25. 環境省: 日本人における化学物質のばく露量について－化学物質の人へのばく露量モニ
31 タリング調査 (2011～)－。環境省環境保健部環境リスク評価室 2017b
- 32 26. Goto Y, Mandai M, Nakayama T, Yamazaki S, Nakayama S F, Isobe T et al.: Association
33 of prenatal maternal blood lead levels with birth outcomes in the Japan Environment and
34 Children's Study (JECS): a nationwide birth cohort study. *International journal of*
35 *epidemiology* 2021; 50: 156-64
- 36 27. CDC: (Centers for Disease Control and Prevention). Fourth National Report on Human

- 1 Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables, January 2019. 2019
- 2 28. Wiener R C and Bhandari R: Association of electronic cigarette use with lead, cadmium,
3 barium, and antimony body burden: NHANES 2015-2016. *J Trace Elem Med Biol* 2020;
4 62: 126602
- 5 29. Watson C V, Lewin M, Ragin-Wilson A, Jones R, Jarrett J M, Wallon K et al.:
6 Characterization of trace elements exposure in pregnant women in the United States,
7 NHANES 1999-2016. *Environ Res* 2020; 183: 109208
- 8 30. Health Canada: Fifth Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals in
9 Canada. Results of the Canadian Health Measures Survey Cycle 5 (2016–2017).
10 November 2019. 2019b
- 11 31. SANTÉ PUBLIQUE FRANCE: Imprégnation de la population française par le plomb.
12 Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 2020
- 13 32. Burm E, Song I, Ha M, Kim Y M, Lee K J, Kim H C et al.: Representative levels of blood
14 lead, mercury, and urinary cadmium in youth: Korean Environmental Health Survey in
15 Children and Adolescents (KorEHS-C), 2012-2014. *Int J Hyg Environ Health* 2016; 219:
16 412-8
- 17 33. Ahn J, Kim N S, Lee B K, Oh I, and Kim Y: Changes of Atmospheric and Blood
18 Concentrations of Lead and Cadmium in the General Population of South Korea from
19 2008 to 2017. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16
- 20 34. Rothenberg S J, Karchmer S, Schnaas L, Perroni E, Zea F, and Fernández Alba J: Changes
21 in serial blood lead levels during pregnancy. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 876-80
- 22 35. EPA: (Environmental Protection Agency). Air Quality Criteria for Lead. Volume I of II.
23 October 2006 EPA/600/R-5/144aF 2006
- 24 36. EFSA: (European Food Safety Authority). SCIENTIFIC OPINION Scientific Opinion on
25 Lead in Food EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). 2010; 8: 1570
- 26 37. JECFA: (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Food Additives
27 Series 64. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Prepared by the
28 73rd meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).
29 2011b
- 30 38. IARC: (International Agency for Research on Cancer). IARC Monographs on the
31 Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 87. Inorganic and Organic Lead
32 Compounds. 2006
- 33 39. Azar A, Trochimowicz H, and Maxfield M: Review of lead studies in animals carried out
34 at Haskell Laboratory: Two year feeding study and response to hemorrhage study.
35 Environmental health aspects of lead: Proceedings of an international symposium 1973:
36 199-210

- 1 40. Jusko T A, Henderson C R, Lanphear B P, Cory-Slechta D A, Parsons P J, and Canfield R
2 L: Blood lead concentrations < 10 microg/dL and child intelligence at 6 years of age.
3 Environ Health Perspect 2008; 116: 243-8
- 4 41. Surkan P J, Zhang A, Trachtenberg F, Daniel D B, McKinlay S, and Bellinger D C:
5 Neuropsychological function in children with blood lead levels <10 microg/dL.
6 Neurotoxicology 2007; 28: 1170-7
- 7 42. Lanphear B P, Dietrich K, Auinger P, and Cox C: Cognitive deficits associated with blood
8 lead concentrations <10 microg/dL in US children and adolescents. Public Health Rep
9 2000; 115: 521-9
- 10 43. Miranda M L, Kim D, Galeano M A, Paul C J, Hull A P, and Morgan S P: The relationship
11 between early childhood blood lead levels and performance on end-of-grade tests. Environ
12 Health Perspect 2007; 115: 1242-7
- 13 44. Nigg J T, Knottnerus G M, Martel M M, Nikolas M, Cavanagh K, Karmaus W et al.: Low
14 blood lead levels associated with clinically diagnosed attention-deficit/hyperactivity
15 disorder and mediated by weak cognitive control. Biol Psychiatry 2008; 63: 325-31
- 16 45. Huang P C, Su P H, Chen H Y, Huang H B, Tsai J L, Huang H I et al.: Childhood blood
17 lead levels and intellectual development after ban of leaded gasoline in Taiwan: a 9-year
18 prospective study. Environ Int 2012; 40: 88-96
- 19 46. Braun J M, Froehlich T E, Daniels J L, Dietrich K N, Hornung R, Auinger P et al.:
20 Association of environmental toxicants and conduct disorder in U.S. children: NHANES
21 2001-2004. Environ Health Perspect 2008; 116: 956-62
- 22 47. Froehlich T E, Lanphear B P, Auinger P, Hornung R, Epstein J N, Braun J et al.:
23 Association of tobacco and lead exposures with attention-deficit/hyperactivity disorder.
24 Pediatrics 2009; 124: e1054-63
- 25 48. Geier D A, Kern J K, and Geier M R: Blood Lead Levels and Learning Disabilities: A
26 Cross-Sectional Study of the 2003-2004 National Health and Nutrition Examination
27 Survey (NHANES). Int J Environ Res Public Health 2017; 14
- 28 49. Chandramouli K, Steer C D, Ellis M, and Emond A M: Effects of early childhood lead
29 exposure on academic performance and behaviour of school age children. Arch Dis Child
30 2009; 94: 844-8
- 31 50. Kim Y, Ha E H, Park H, Ha M, Kim Y, Hong Y C et al.: Prenatal lead and cadmium co-
32 exposure and infant neurodevelopment at 6 months of age: the Mothers and Children's
33 Environmental Health (MOCEH) study. Neurotoxicology 2013; 35: 15-22
- 34 51. Torres-Sánchez L E, Berkowitz G, López-Carrillo L, Torres-Arreola L, Ríos C, and López-
35 Cervantes M: Intrauterine lead exposure and preterm birth. Environ Res 1999; 81: 297-
36 301

- 1 52. Tsuji M, Shibata E, Morokuma S, Tanaka R, Senju A, Araki S et al.: The association
2 between whole blood concentrations of heavy metals in pregnant women and premature
3 births: The Japan Environment and Children's Study (JECS). *Environ Res* 2018; 166: 562-
4 69
- 5 53. Tsuji M, Shibata E, Askew D J, Morokuma S, Aiko Y, Senju A et al.: Associations between
6 metal concentrations in whole blood and placenta previa and placenta accreta: the Japan
7 Environment and Children's Study (JECS). *Environ Health Prev Med* 2019b; 24: 40
- 8 54. Kim R, Rotnitsky A, Sparrow D, Weiss S, Wager C, and Hu H: A longitudinal study of
9 low-level lead exposure and impairment of renal function. *The Normative Aging Study.*
10 *Jama* 1996; 275: 1177-81
- 11 55. Tsaih S W, Korricks S, Schwartz J, Amarasiriwardena C, Aro A, Sparrow D et al.: Lead,
12 diabetes, hypertension, and renal function: the normative aging study. *Environ Health*
13 *Perspect* 2004; 112: 1178-82
- 14 56. Payton M, Hu H, Sparrow D, and Weiss S T: Low-level lead exposure and renal function
15 in the Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 821-9
- 16 57. Muntner P, He J, Vupputuri S, Coresh J, and Batuman V: Blood lead and chronic kidney
17 disease in the general United States population: results from NHANES III. *Kidney Int*
18 2003; 63: 1044-50
- 19 58. Ekong E B, Jaar B G, and Weaver V M: Lead-related nephrotoxicity: a review of the
20 epidemiologic evidence. *Kidney Int* 2006; 70: 2074-84
- 21 59. Harari F, Sallsten G, Christensson A, Petkovic M, Hedblad B, Forsgard N et al.: Blood
22 Lead Levels and Decreased Kidney Function in a Population-Based Cohort. *Am J Kidney*
23 *Dis* 2018; 72: 381-89
- 24 60. Fadrowski J J, Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, Guallar E, Weaver V M, and Furth S L:
25 Blood lead level and kidney function in US adolescents: The Third National Health and
26 Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2010; 170: 75-82
- 27 61. Kim Y and Lee B K: Associations of blood lead, cadmium, and mercury with estimated
28 glomerular filtration rate in the Korean general population: analysis of 2008-2010 Korean
29 National Health and Nutrition Examination Survey data. *Environ Res* 2012; 118: 124-9
- 30 62. Buser M C, Ingber S Z, Raines N, Fowler D A, and Scinicariello F: Urinary and blood
31 cadmium and lead and kidney function: NHANES 2007-2012. *Int J Hyg Environ Health*
32 2016; 219: 261-7
- 33 63. Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, Guallar E, Muntner P, Silbergeld E, Jaar B et al.: Blood
34 cadmium and lead and chronic kidney disease in US adults: a joint analysis. *Am J*
35 *Epidemiol* 2009; 170: 1156-64
- 36 64. Spector J T, Navas-Acien A, Fadrowski J, Guallar E, Jaar B, and Weaver V M: Associations

- 1 of blood lead with estimated glomerular filtration rate using MDRD, CKD-EPI and serum
2 cystatin C-based equations. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2786-92
- 3 65. Kirkby H and Gyntelberg F: Blood pressure and other cardiovascular risk factors of long-
4 term exposure to lead. *Scand J Work Environ Health* 1985; 11: 15-9
- 5 66. dos Santos A C, Colacciopo S, Dal Bó C M, and dos Santos N A: Occupational exposure
6 to lead, kidney function tests, and blood pressure. *Am J Ind Med* 1994; 26: 635-43
- 7 67. Rothenberg S J, Kondrashov V, Manalo M, Jiang J, Cuellar R, Garcia M et al.: Increases in
8 hypertension and blood pressure during pregnancy with increased bone lead levels. *Am J*
9 *Epidemiol* 2002; 156: 1079-87
- 10 68. Glenn B S, Stewart W F, Links J M, Todd A C, and Schwartz B S: The longitudinal
11 association of lead with blood pressure. *Epidemiology* 2003; 14: 30-6
- 12 69. Vigeh M, Yokoyama K, Mazaheri M, Beheshti S, Ghazizadeh S, Sakai T et al.: Relationship
13 between increased blood lead and pregnancy hypertension in women without
14 occupational lead exposure in Tehran, Iran. *Arch Environ Health* 2004; 59: 70-5
- 15 70. Vigeh M, Yokoyama K, Ramezanzadeh F, Dahaghin M, Sakai T, Morita Y et al.: Lead and
16 other trace metals in preeclampsia: a case-control study in Tehran, Iran. *Environ Res*
17 2006; 100: 268-75
- 18 71. Menke A, Muntner P, Batuman V, Silbergeld E K, and Guallar E: Blood lead below 0.48
19 micromol/L (10 microg/dL) and mortality among US adults. *Circulation* 2006; 114: 1388-
20 94
- 21 72. Yazbeck C, Thiebaugeorges O, Moreau T, Goua V, Debotte G, Sahuquillo J et al.:
22 Maternal blood lead levels and the risk of pregnancy-induced hypertension: the EDEN
23 cohort study. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 1526-30
- 24 73. Scinicariello F, Yesupriya A, Chang M H, and Fowler B A: Modification by ALAD of the
25 association between blood lead and blood pressure in the U.S. population: results from the
26 Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Health Perspect* 2010;
27 118: 259-64
- 28 74. Wells E M, Navas-Acien A, Herbstman J B, Apelberg B J, Silbergeld E K, Caldwell K L et
29 al.: Low-level lead exposure and elevations in blood pressure during pregnancy. *Environ*
30 *Health Perspect* 2011; 119: 664-9
- 31 75. Zota A R, Shenassa E D, and Morello-Frosch R: Allostatic load amplifies the effect of blood
32 lead levels on elevated blood pressure among middle-aged U.S. adults: a cross-sectional
33 study. *Environ Health* 2013; 12: 64
- 34 76. Staessen J A, Roels H, and Fagard R: Lead exposure and conventional and ambulatory
35 blood pressure: a prospective population study. *PheeCad Investigators. Jama* 1996; 275:
36 1563-70

- 1 77. Nordberg M, Winblad B, Fratiglioni L, and Basun H: Lead concentrations in elderly urban
2 people related to blood pressure and mental performance: results from a population-based
3 study. *Am J Ind Med* 2000; 38: 290-94
- 4 78. Murata K, Iwata T, Dakeishi M, and Karita K: Lead toxicity: does the critical level of lead
5 resulting in adverse effects differ between adults and children? *J Occup Health* 2009; 51:
6 1-12
- 7 79. Choi Y H, Hu H, Mukherjee B, Miller J, and Park S K: Environmental cadmium and lead
8 exposures and hearing loss in U.S. adults: the National Health and Nutrition Examination
9 Survey, 1999 to 2004. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 1544-50
- 10 80. Shargorodsky J, Curhan S G, Henderson E, Eavey R, and Curhan G C: Heavy metals
11 exposure and hearing loss in US adolescents. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;
12 137: 1183-9
- 13 81. Oguri T, Ebara T, Nakayama S F, Sugiura-Ogasawara M, and Kamijima M: Association
14 between maternal blood cadmium and lead concentrations and gestational diabetes
15 mellitus in the Japan Environment and Children's Study. *Int Arch Occup Environ Health*
16 2019; 92: 209-17
- 17 82. Tsuji M, Koriyama C, Ishihara Y, Yamamoto M, Yamamoto-Hanada K, Kanatani K et al.:
18 Associations Between Metal Levels in Whole Blood and IgE Concentrations in Pregnant
19 Women Based on Data From the Japan Environment and Children's Study. *J Epidemiol*
20 2019a
- 21 83. Ngueta G, Verner M A, Fiocco A J, Lupien S, and Plusquellec P: Blood lead levels and
22 hypothalamic-pituitary-adrenal function in middle-aged individuals. *Environ Res* 2018;
23 160: 554-61
- 24 84. Jain R B and Choi Y S: Interacting effects of selected trace and toxic metals on thyroid
25 function. *Int J Environ Health Res* 2015; 26: 75-91
- 26 85. Mendola P, Brett K, DiBari J N, Pollack A Z, Tandon R, and Shenassa E D: Menopause
27 and lead body burden among US women aged 45-55, NHANES 1999-2010. *Environ Res*
28 2013; 121: 110-13
- 29 86. 松田 りえ子, 米谷 民雄, and 杉山 英男: 食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価
30 に関する研究。厚生労働省科学研究費補助金 (食品の安心・安全確保推進研究事業)。平
31 成 18 年度総括・分担研究報告書 2006
- 32 87. 松田 りえ子, 渡邊 敬浩, 長岡 恵, and 杉山 英男: 食品中の有害物質等の摂取量の調
33 査及び評価に関する研究。厚生労働省科学研究費補助金 (食品の安心・安全確保推進研
34 究事業)。平成 19 年度総括・分担研究報告書 2007
- 35 88. 松田 りえ子, 渡邊 敬浩, and 杉山 英男: 食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価
36 に関する研究。厚生労働省科学研究費補助金 (食品の安心・安全確保推進研究事業)。平

- 1 成 20 年度総括・分担研究報告書 2008
- 2 89. 松田 りえ子, 渡邊 敬浩, 堤 智昭, and 杉山 英男: 食品中の有害物質等の摂取量の調
3 査及び評価に関する研究。厚生労働省科学研究費補助金 (食品の安心・安全確保推進研
4 究事業)。平成 21 年度総括・分担研究報告書 2009
- 5 90. 松田 りえ子, 渡邊 敬浩, 堤 智昭, 天倉 吉章, 芦塚 由紀, and 杉山 英男: 食品を介し
6 たダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働科学
7 研究費補助金 (食品の安心・安全確保推進研究事業)。平成 22 年度総括・分担研究報告
8 書 2010
- 9 91. 松田 りえ子, 渡邊 敬浩, 堤 智昭, 天倉 吉章, 芦塚 由紀, and 杉山 英男: 食品を介し
10 たダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働科学
11 研究費補助金 (食品の安全確保推進研究事業)。平成 23 年度総括・分担研究報告書 2011
- 12 92. 松田 りえ子, 堤 智昭, 渡邊 敬浩, 天倉 吉章, and 高橋 浩司: 食品を介したダイオキ
13 シン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働科学研究費補助
14 金 (食品の安全確保推進研究事業)。平成 24 年度総括・分担研究報告書 2012
- 15 93. 渡邊 敬浩, 堤 智昭, 片岡 洋平, 松田 りえ子, 天倉 吉章, and 畝山 智香子: 食品を介
16 したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働科
17 学研究補助金 (食品の安全確保推進研究事業)。平成 25 年度総括・分担研究報告書 2013
- 18 94. 渡邊 敬浩, 堤 智昭, 片岡 洋平, 松田 りえ子, 天倉 吉章, and 畝山 智香子: 食品を介
19 したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働科
20 学研究補助金 (食品の安全確保推進研究事業)。平成 26 年度総括・分担研究報告書 2014
- 21 95. 渡邊 敬浩, 堤 智昭, 片岡 洋平, 松田 りえ子, 天倉 吉章, and 畝山 智香子: 食品を介
22 したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働科
23 学研究補助金 (食品の安全確保推進研究事業)。平成 27 年度総括・分担研究報告書 2015
- 24 96. 穂山 浩, 渡邊 敬浩, 堤 智昭, 井之上 浩一, 岡 明, and 畝山 智香子: 食品を介したダ
25 イオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働行政推進
26 調査事業費補助金 (食品の安全確保推進研究事業)。平成 28 年度総括・分担研究報告書
27 2016
- 28 97. 穂山 浩, 渡邊 敬浩, 堤 智昭, 井之上 浩一, 岡 明, and 畝山 智香子: 食品を介したダ
29 イオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働行政推進
30 調査事業費補助金 (食品の安全確保推進研究事業)。平成 29 年度総括・分担研究報告書
31 2017
- 32 98. 穂山 浩, 渡邊 敬浩, 堤 智昭, 井之上 浩一, 岡 明, and 畝山 智香子: 食品を介したダ
33 イオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働行政推進
34 調査事業費補助金 (食品の安全確保推進研究事業)。平成 30 年度総括・分担研究報告書
35 2018
- 36 99. EPA: (Environmental Protection Agency). Estimation of relative bioavailability of lead in

- 1 soil and soil-like materials using in vivo and in vitro methods. OSWER 9285.7-77 May
2 2007. 2007
- 3 100. 山野 哲夫: 食品汚染物質の bioaccessibility と bioavailability. 生活衛生 2009; 53: 137-
4 144
- 5
6
7