府食第３８８号
令和３年６月２９日

厚生労働大臣
　　田村　憲久　殿

食品安全委員会
　委員長　　佐藤　洋
（公印省略）

食品健康影響評価の結果の通知について

平成20年９月５日付け厚生労働省発食安第0905002号をもって貴省から食品安全委員会に意見を求められた食品衛生法（昭和22年法律第233号）第18条第１項の規定に基づく「食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）」における器具及び容器包装に係る規格基準改正のうち、鉛に関するもの（第３のＡ「器具若しくは容器包装又はこれらの原材料一般の規格」の２、３及び４についての鉛の含有量等に係る改正並びに第３のＤ「器具若しくは容器包装又はこれらの原材料の材質別規格」の１「ガラス製、陶磁器製又はホウロウ引きの器具又は容器包装」についての鉛の溶出量等に係る改正）については、下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第２項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

これまでの疫学研究による知見を総合的に判断すると、血中鉛濃度１～２µg/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、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、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。

現在の我が国における平均的な血中鉛濃度は、１µg/dL 程度あるいはそれ以下であると考えられ、疫学研究の結果からなんらかの影響が示唆される血中鉛濃度１～２µg/dL と近いと考えられた。そのため、今後も、鉛ばく露低減のための取組が必要であると考えられる。

別　添

評価書

鉛

２０２１年６月

食品安全委員会

目　次

＜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	第 234 回会合食品安全委員会（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	化学物質・汚染物質専門調査会第 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	化学物質・汚染物質専門調査会第 2 回鉛ワーキンググループ
2008 年 10 月 24 日	化学物質・汚染物質専門調査会第 3 回鉛ワーキンググループ
2008 年 11 月 26 日	化学物質・汚染物質専門調査会第 4 回鉛ワーキンググループ
2009 年 2 月 10 日	化学物質・汚染物質専門調査会第 5 回鉛ワーキンググループ
2009 年 4 月 7 日	化学物質・汚染物質専門調査会第 6 回鉛ワーキンググループ
2009 年 6 月 17 日	化学物質・汚染物質専門調査会第 7 回鉛ワーキンググループ
2009 年 9 月 8 日	化学物質・汚染物質専門調査会第 8 回鉛ワーキンググループ
2010 年 1 月 13 日	化学物質・汚染物質専門調査会第 9 回鉛ワーキンググループ
2010 年 3 月 9 日	化学物質・汚染物質専門調査会第 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	第 740 回食品安全委員会（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
2021 年 4 月 30 日	第 8 回鉛ワーキンググループ
2021 年 5 月 11 日	第 815 回食品安全委員会（報告）
2021 年 5 月 12 日	から 6 月 10 日まで　国民からの意見・情報の募集
2021 年 6 月 23 日	鉛ワーキンググループ座長から食品安全委員会委員長へ報告
2021 年 6 月 29 日	第 822 回食品安全委員会（報告） （同日付け内閣総理大臣、厚生労働大臣、農林水産大臣、経済

産業大臣、環境大臣に通知）

＜食品安全委員会名簿＞

(2006 年 6 月 30 日まで)	(2006 年 12 月 30 日まで)	(2009 年 6 月 30 日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上　彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上　彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾　拓
坂本元子	長尾　拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上　彪	本間清一	本間清一

*：2007 年 2 月 1 日から

**：2007 年 4 月 1 日から

(2011 年 1 月 6 日まで)	(2012 年 6 月 30 日まで)	(2015 年 6 月 30 日まで)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷　進（委員長）
見上　彪（委員長代理*）	熊谷　進（委員長代理*）	佐藤　洋（委員長代理）
長尾　拓	長尾　拓	山添　康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常
*：2009 年 7 月 9 日から	*：2011 年 1 月 13 日から	

(2017 年 1 月 6 日まで)	(2018 年 6 月 30 日まで)	(2018 年 7 月 1 日から)
佐藤　洋（委員長）	佐藤　洋（委員長）	佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）	山添　康（委員長代理）	山本茂貴（委員長代理）
熊谷　進	吉田　緑	川西　徹
吉田　緑	山本茂貴	吉田　緑
石井克枝	石井克枝	香西みどり
堀口逸子	堀口逸子	堀口逸子
村田容常	村田容常	吉田　充

＜食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会幹事会専門委員名簿＞

(2009 年 9 月 30 日まで)	(2011 年 9 月 30 日まで)	(2013 年 9 月 30 日まで)
佐藤　洋（座長）	佐藤　洋（座長）	佐藤　洋　（座長）
立松正衛（座長代理）	立松正衛（座長代理）	長谷川隆一（座長代理）
遠山千春	圓藤吟史	青木康展
圓藤吟史	太田敏博	圓藤吟史
千葉百子	渋谷　淳	渋谷　淳
長谷川隆一	長谷川隆一	鰐渕英機

(2015 年 9 月 30 日まで)
圓藤吟史　（座長）
長谷川隆一（座長代理）
青木康展
川西　徹
川村　孝
渋谷　淳
鰐渕英機

＜食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会鉛ワーキンググループ名簿＞
(2009 年 9 月 30 日まで)

【専門委員】	【専門参考人】
千葉百子（座長）	池田正之
井口　弘	加治正行
河村葉子	大六一志（第 6 回）
佐藤　洋	堀口俊一
寺本敬子	水口　雅（第 6 回）
広瀬明彦	村田勝敬
山添　康	吉永　淳

(2011 年 9 月 30 日まで)

【専門委員】	【専門参考人】
佐藤　洋（座長）	池田正之
河村葉子	加治正行
寺本敬子	千葉百子
広瀬明彦	堀口俊一
村田勝敬	
山添　康	
吉永　淳	

(2013 年 9 月 30 日まで)

【専門委員】

佐藤　洋（座長）
寺本敬子
広瀬明彦
村田勝敬
山添　康
吉永　淳

(2015 年 9 月 30 日まで)

【専門委員】

圓藤吟史（座長）
小野　敦
高橋　智
六鹿元雄
村田勝敬
横井　毅
吉永　淳

＜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）
苅田香苗（座長代理）	苅田香苗（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	

＜第２回～第８回鉛ワーキンググループ専門参考人＞

吉永　淳（東洋大学生命科学部応用生物科学科教授）

＜第５回鉛ワーキンググループ専門参考人＞

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

＜第６回鉛ワーキンググループ専門参考人＞

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）

＜第６回～第７回鉛ワーキンググループ専門参考人＞

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 発達環境医学分野准教授）

要　約

食品安全委員会において自らの判断で行う食品健康影響評価及び器具及び容器包装の規格の改正並びに清涼飲料水の規格基準の改正に係る食品健康影響評価として、鉛の食品健康影響評価を行った。

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、自然由来の鉛と人為由来の鉛が混在している。そのため、ヒトは日常生活において、食事（食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、土壌及び室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るが、我が国における各媒体からの寄与率に関する知見に一貫性はない。また、食事に関し、特定の食品群からの寄与が大きいという傾向はみられない。マーケットバスケット方式による調査における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、同年から 1982 年までに急激に減少し、1982 年以降も一定程度減少している。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、鉛の推定一日摂取量は約 2～9 µg/日である。

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。

性別や年齢層に偏りがあるものの、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 2015～2018 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 2011～2014 年）の血中鉛濃度の分布を解析した。その結果、12 歳児の血中鉛濃度の中央値は 0.66 µg/dL、95 パーセンタイル値は 1.04 µg/dL、妊婦の血中鉛濃度の中央値は 0.61 µg/dL、95 パーセンタイル値は 1.11 µg/dL と算出された。ただし、小児については年齢層や地域が限られたデータであり、我が国の小児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、妊婦では非妊娠女性と比較して血中鉛濃度が低い可能性があることや、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。

このように、性別や年齢層、地域等を考慮した代表的サンプル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、1 µg/dL 程度あるいはそれ以

下であると考えられた。
なお、我が国の血中鉛濃度は 1990 年代と比較すると低下しており、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、世界的にみても低い水準にあると考えられた。

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とは困難であると判断した。
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して把握するためには、我が国においても、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いく必要があると考えられる。

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、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、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、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。

以上のことから、現在の我が国における平均的な血中鉛濃度は、1 μg/dL 程度あるいはそれ以下であると考えられ、疫学研究の結果からなんらかの影響が示唆される血中鉛濃度 1～2 μg/dL と近いと考えられた。そのため、今後も、鉛ばく露低減のための取組が必要であると考えられる。

なお、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。今後、より精緻なリスク評価を行うためには、我が国における各媒体からの鉛ばく露の状況及び血中鉛濃度の状況に関する知見、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等の科学的知見の蓄積が望まれる。
また、今後も、鉛ばく露低減のための取組が必要と考えられることから、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、我が国における血中鉛濃度の推移を注視する必要がある。

Ⅰ．背景

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[1]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 年のコーデックス委員会（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ことから、これが取り下げられた。また、用量反応解析では、鉛による主要な健康影響に関する閾値の存在は示唆されなかったことから、新たな PTWI は設定されなかった。

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。これらの事態をきっかけに、2008 年 7 月、厚生労働省は食品安全基本法（平成 15 年 5 月 23 日法律第 48 号）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（昭和 22 年法律第 233 号）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、食品安全基本法第 24 条第 2 項の規定により 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の改正に係る評価要請がなされた。

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、上記の器具及び容器包装の規格の改正並びに清涼飲料水の規格基準の改正（2003 年 7 月 1 日付けで厚生労働大臣から評価要請）に係る食品健康影響評価ではなく、食品全般におけ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

---

[1] 一般的に、生後 28 日未満の児を新生児、0 歳児を乳児、小学校入学前までを幼児、生後～15 歳までを小児と定義される。

定した。

２．評価の経緯

本件「自ら評価」は、当初、化学物質・汚染物質専門調査会[2]に鉛ワーキンググループ（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。

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、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「鉛ワーキンググループ」を設置することを決定した。

Ⅱ．食品健康影響評価

鉛は、地殻に比較的豊富に存在し、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、ヒトの生活環境には自然由来の鉛と人為由来の鉛が混在している。そのため、ヒトは日常生活において、食事（食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、土壌、室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る。

鉛について、国内外の研究論文及び国際機関等の評価書等を収集し、ばく露及び体内動態に関するデータ、各種試験成績、疫学研究結果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、一次報告以降に収集した文献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。

---

[2] 名称は当時のもの。食品安全委員会専門調査会運営規程の一部改正により、2015 年 10 月より汚染物質等専門調査会に名称が変更された。

１．ばく露

（１）鉛ばく露量の概要

①食事からのばく露（＜別添１＞Ｖ．２．（１）～（３）、＜別添２＞Ⅱ．１．参照）

a. 食品からのばく露

鉛は多岐にわたる食品に含まれており、我が国における食事からの鉛ばく露については、マーケットバスケット方式による調査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（一人当たり）は 1978 年には 100 μg/日以上であったが、同年から 1982 年までに急激に減少した。また、1982 年以降も一定程度減少し、2019 年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 8.55 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。

食事からの鉛ばく露量に関する最近の主な調査結果を表 1 に示す。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 2～9 μg/日となっている。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を図 2 に示す。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いるものの、特定の食品群からの寄与が大きいという傾向はみられなかった。

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。結果の中で ND の占める割合が大きい場合、LOD や LOQ が高い分析法を用いた場合、又は 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。

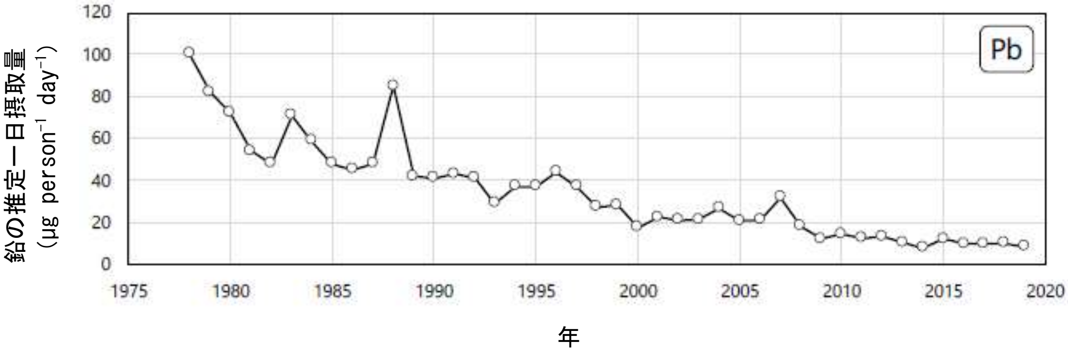


図１　鉛の推定一日摂取量の経年変化（1977～2019 年）
（穐山ら 2019(参照 1)）

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	参照文献
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）	吉永ら 2017(参照 2)
	調査年：2019 年 場所：全国 10 地域	平均値 8.55 μg/日 （ND=0 として算出） 平均値 8.88 μg/日 （ND=1/2LOQ として算出）	LOQ：0.026～5.8 ng/g （食品群により異なる） （ND 数は記載なし）	穐山ら 2019(参照 1)
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）μg/日 （0.12（2.18）μg/kg 体重/日）	LOD：1 μg/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 対象者：10 代-70 代の男女（319 名）	幾何平均値（幾何標準偏差） 5.61（1.84）μg/日 （0.0955（1.88）μg/kg 体重/日） 95 パーセンタイル値 17.3 μg/日 （0.219 μg/kg 体重/日）	LOD：0.0003 μg/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	平均値 0.082±0.047 μg/kg 体重/日（4.5 μg/日※） 中央値 0.069 μg/kg 体重/日（3.8 μg/日※1） 範囲 0.021～0.17 μg/kg 体重/日（1.2～9.4 μg/日※1）	LOD：0.40 ng/g （ND=0 として算出、ND 数は記載なし）	環境省 2017a(参照 5)

※　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。

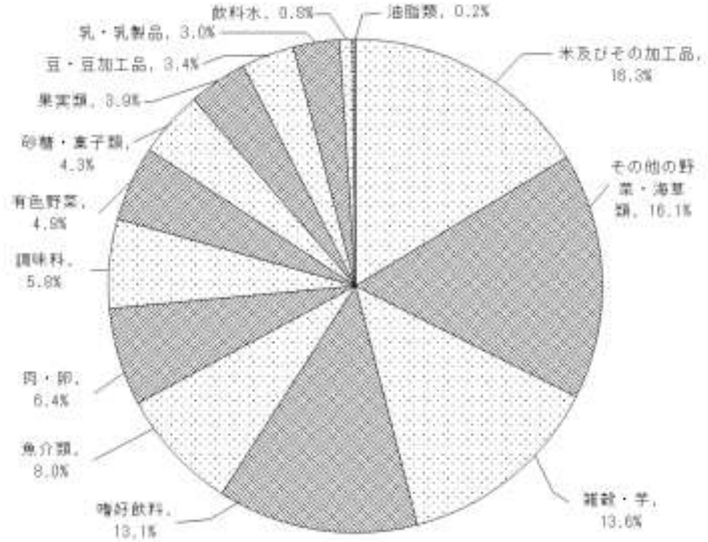


図 2　マーケットバスケット方式による調査結果に基づく食品群別寄与率[3]
（2010～2019 年平均）
（穐山ら 2019 等[4]から作成）

b. 飲料水からのばく露

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[5]、継ぎ手及びその他の配管材料からの溶出が汚染源であると考えられている[6]。

一次報告以降では、2018 年度の水道統計における水道の給水栓水中鉛濃度は、全国の測定地点中の 95%以上で 0.001 mg/L 以下であり（(公社）日本水道協会　平成 30 年度調査結果（給水栓：最高値）(参照 6))、他の食品からのばく露と比較して、飲料水からのばく露は小さいと考えられた。

また、マーケットバスケット方式による調査及び陰膳調査では一般に、水道水やミネラルウォーター類も含めて測定していることから、飲料水からのばく露については、これらの調査による推定の中に加味されていると考えられる。

穐山ら（2019）(参照 1)では、鉛の推定一日摂取量 8.55 μg/日に対し、飲料水からの推定一日摂取量は 0.197 μg/日とされており（0.197/8.55=2.3%）、

---

3 穐山ら（2019）（参照 1）で報告されている群の分類を記載した。

4 松田ら 2006、2007、2008、2009、2010、2011、2012、渡邉ら 2013、2014、2015、穐山ら 2016、2017、2018、2019 から作成。（参照 1、94-106）

5 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。

6 厚生労働省によれば、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。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、2018 年度末における残存延長は 4,399 km となっている。

農林水産省（2017）(参照 7)では、鉛の推定一日摂取量 15.43 μg/日に対し、飲料水からの推定一日摂取量は 0.055 μg/日（0.055/15.43=0.4%）とされている。

なお、海外では腐食防止対策を行わなかった水道管の水道水試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。

c. 食品用器具・容器包装からのばく露

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量は包含されていないと考えられる。

一次報告では、一般的に食器類に使用されるガラスには鉛は含まれていないこと、現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している。また、陶磁器からのばく露については、2005 年及び 2006 年に実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、食酢として 20 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鉛ばく露量は 0.2 μg/日であり、食事からの鉛ばく露と比較して、食器類を介したばく露は小さいとしている。

一次報告以降では、取り上げるべき新たな知見は得られなかった。

②環境等からのばく露

（＜別添１＞Ⅳ．１．、Ⅴ．１．、２．（４）～（６）、３．、＜別添２＞Ⅱ．２．、３．参照）

a. 大気からのばく露

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。

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 140 ng/m^3 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/m^3 となり、その後も継続して低下していることが記載されている。これは有鉛ガソ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 年の大気中鉛濃度のモニタリング測定値（例えば、1999 年では 33 ng/m^3、2003 年では 18 ng/m^3）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の平均値は小児で 0.017 μg/kg 体重/日、成人

で 0.011 μg/kg 体重/日であった。
一次報告以降では、環境省の 2018 年度の有害大気汚染物質モニタリング調査において、全国 15 地点で 2.8～8.7 ng /m³となっている（環境省（2020）(参照 8)）。
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を考慮すれば、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た。
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、一次報告以降では、取り上げるべき新たな知見は得られなかった。

b. 土壌からのばく露

一次報告では、国内における小児の土壌からの経口鉛ばく露量について、小児が摂取する土壌の量の最大値を 200 mg/日と仮定したうえで、2000 年に旧環境庁により報告された土壌中鉛濃度 13.2 μg/g を適用すると、2.64 μg/日となると試算している。
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は得られなかった。
入手した知見のうち、Takeda ら（2004）(参照 9)の森林及び農地の鉛濃度の中央値 20 mg/kg 及び米国環境保護庁（United States Environmental Protection Agency：US EPA）の土壌摂食量の Recommended Values（Central Tendency）（1～6 歳：40 mg/日、12 歳以上：10 mg/日）（US EPA（2017）（参照 10)）か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 μg/日となる。

c. 室内塵（ハウスダスト）からのばく露

一次報告では、国内における小児の室内塵からの経口鉛ばく露量について、2004 年に報告された室内塵中鉛濃度の算術平均値 117 μg/g を用いて、室内塵の摂食量を小児が摂取する最大値 200 mg/日と仮定して計算した結果、23.4 μg/日であったとしている。
一次報告以降では、2006～2012 年に 19 都道府県の一般家庭 100 軒の掃除機ごみから調製した室内塵中鉛濃度の中央値 49.1 mg/kg から室内塵摂食量を 100 mg/日として推定した鉛摂取量は 4.9 μg/日と報告されている（Yoshinaga ら（2014）(参照 11)）。また、2014～2015 年に 1～3 歳の小児がいる家庭 89 軒の掃除機ごみから調製した室内塵中鉛濃度の中央値 46.00 μg/g から室内塵摂食量を妊婦で 0.03 g/日、小児で 0.06 g/日として推定した鉛摂取量は、小児で 1.90 μg/kg 体重/週、妊婦で 0.19 μg/kg 体重/週と報告さ

れている（Ohtsu ら（2019）(参照 12))。

なお、一次報告及び一次報告以降を通して、成人を対象とした室内塵からの鉛ばく露に関する知見は、上記の妊婦を対象とした報告一つのみであった。

d. 生活用品、おもちゃからのばく露

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、それが胃に入ったときに生じる胃液による溶出の結果、鉛が体内に取り込まれると考えられるとしている。また、乳幼児が玩具をかじって飲み込む量を 1 日 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 飲み込んだ場合のばく露量は 0.036 μg/日となると試算している。

一次報告以降では、取り上げるべき新たな知見は得られなかった。

e. 経皮からのばく露

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した。

一次報告以降では、新たな知見は得られなかった。

③各媒体からの寄与率

（＜別添１＞Ⅴ．２．（７）、Ⅹ．２．（４）、＜別添２＞Ⅱ．３．（１）参照）

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各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。

食事、大気、土壌、室内塵等の各媒体からの鉛ばく露量に関しては報告があるものの、食事からの寄与が大きい報告がある一方で、土壌や室内塵からの寄与が大きい報告もあり、各報告間のばらつきが大きかった。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。

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理由として、各媒体に含まれる鉛濃度が報告によって異なることや、各媒体からの鉛摂取量推定に当たっては実際の摂食量ではなくデフォルト摂食量（ingestion rate）を基にしているため、デフォルト摂食量として採用した値によって鉛摂取量が変わりうることがある。

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 13)
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 14)
小児（7～8 歳）、3 名	女児（8 歳） 食事　8.6～12% 土壌　57～79% 室内塵　10～32% 女児（8 歳） 食事　15% 土壌 1　0～21% 土壌 2　0～16% 室内塵　66～83% 男児（7 歳） 食事　5.9～11% 土壌　10～28% 室内塵　60～87%	Takagi et al. 2020(参照 15)
小児（1～3 歳）、87 名	室内塵　38.4%※2 （範囲　0.6～81.3%）	Ohtsu et al. 2019(参照 12)

※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する経口ばく露量分布を推定した。（一次報告　P.24）
※2　食事からの寄与率については原著に記載がなかった。

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 13)
妊婦、86 名	室内塵　16.1%※2 （範囲　0.35～55.5%）	Ohtsu et al. 2019(参照 12)

※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する経口ばく露量分布を推定した。（一次報告　P.24）
※2　食事からの寄与率については原著に記載がなかった。

（２）血中鉛濃度の概要

①ばく露指標としての血中鉛濃度（＜別添１＞X．２.（１）参照）

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すると考えられる。

血中鉛の半減期は成人で 36～40 日間と比較的短いため、血中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。慢性的なばく露条件下では、異なる器官・組織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、ヒトの疫学研究から動物実験まで最も幅広く使用されている。

②我が国及び諸外国の血中鉛濃度の状況

（<別添１>Ｘ．２．（１）、<別添２>Ⅱ．４．参照）

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に関する報告を表 6 に示す。

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 年代と比較すると低くなっている。また、Nakayama ら（2019）(参照 16)は、成人（妊婦）の血中鉛濃度は過去 25 年間で 1/5～1/10 に低下しているとしている。

ただし、我が国での小児の血中鉛濃度に関する報告は、いずれも限られた地域における数十名から 300 名程度の調査結果であり、全国的な知見は十分ではない。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いるが、我が国の調査では一貫した傾向が見られず、より規模の大きい調査での検証が必要である。

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の人へのばく露量モニタリング調査（環境省（2017b）(参照 17)）のみであったが、これは各年度 3 地域での 80 名程度の調査である。妊婦では、妊娠初期から中期に血液希釈により血中鉛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る。米国の国民健康栄養調査（National Health and Nutrition Examination Survey : NHANES）のデータに基づく研究（Watson ら（2020）(参照 18)）では、妊婦の血中鉛濃度は、同年代の非妊娠女性の血中鉛濃度の約 0.8 倍であった。また、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鉛濃度の違いを把握することは困難である。

我が国の血中鉛濃度に関する知見は限定的であるが、子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）の対象者（妊婦）の血中鉛濃度は中央値 0.61 µg/dL であり、米国の NHANES 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、他国と比較して低い水準にあると考えられる。よって、我が国の血中鉛濃度は、世界的にみても低い水準にあると考えられた。

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 (μg/dL)	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）	Kaji et al. 1997(参照 19)
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）	Kaji et al. 2007(参照 20)
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. 2012(参照 21)
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）	Ilmiawati et al. 2015(参照 22)
栃木県： 2014～2015 年	2.4（1.3～3.4）歳	89 名	平均値±標準誤差 1.30±0.07	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（5～95%ile※：0.4～1.1） 女児：中央値 0.6（5～95%ile：0.3～1.0）	Tatsuta et al. 2020(参照 23)

※　この表での%ile はパーセンタイル値のこと。

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 (μg/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）	Tsuchiya et al. 1984(参照 24)
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）	大原ら 1988(参照 25)
全国 19 か所： 調査年 1979～1983 年 全国 19 か所： 調査年 1991～1994 年	46.8±9.6 歳 53.5±10.7 歳	女性 293 名 女性 375 名	幾何平均値（幾何標準偏差） 3.39（0.16） 幾何平均値（幾何標準偏差） 2.32（0.161）	Watanabe et al. 1996(参照 26)
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）	池田 2010(参照 27)
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）	Iwai-Shimada et al. 2019(参照 28)
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 0.61（25～75%ile ※2：0.49～0.77）※3	Jung et al. 2020(参照 29)
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）	環境省 2017b (参照 17)
栃木県： 2014～2015 年	32.2（22.0～43.0）歳	妊婦 89 名	平均値±標準誤差 0.69±0.04	Ohtsu et al. 2019(参照 12)

※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いるという記載があった。
※2　この表での%ile はパーセンタイル値のこと。
※3　文献中の記載は ng/g の単位であったが、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 16)及び Goto ら（2020）(参照 30)に 1.0506 を用いて換算したとい

う記載があったため、同様の換算を行い、μg/dL の単位での値を算出した。

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（μg/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	幾何平均値（95%CI) (50%ile[※1], 95%ile) 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 31)
	2015-2016	18-65 歳	1,899 名 女性：51% 26-44 歳：40.7%	幾何平均値（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 Bhandari 2020(参照 32)
	1999-2016	15-44 歳の女性	10,066 名 妊婦：1,283 名 非妊娠女性：8,783 名	幾何平均値（95%CI) 90%ile 妊婦：0.624 (0.576-0.676) 1.30 非妊娠女性：0.781 (0.762-0.800) 1.61	Watson et al. 2020(参照 18)
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 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	幾何平均値（95% CI) 中央値（10-95%ile) 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) 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)	Health Canada 2019(参照 33)

国・地域	調査年	対象者	人数	血中鉛濃度（μg/dL）	引用元
				*unreliable	
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	幾何平均値（95% CI） 中央値(10-95%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 34)
韓国					
KorEHS-C (Korean Environmental Health Survey in Children andAdolescents)	2012-2014	3-18 歳	2,346 名 男性：1,228 名 女性：1,160 名 3-5 歳：427 名 6-11 歳：958 名 12-18 歳：1,003 名	幾何平均値（95% CI） 95%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) 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)	Burn et al. 2016(参照 35)
KNHANES (Korea National	2017	19 歳以上	記載なし ※2008-2017 で 16,873 名	調整後幾何平均値（95% CI）※2 全体：1.46 (1.43-1.49) 男性：1.65 (1.61–1.69)	Ahn et al. 2019(参照 36)

国・地域	調査年	対象者	人数	血中鉛濃度（µg/dL）	引用元
health and nutrition examination survey）				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)	

※1　この表での%ile はパーセンタイル値のこと。
※2　性別、年齢、居住地域、就業状態、喫煙及び飲酒習慣、居住エリア（都市部又は郊外）及び運動習慣で調整した値

③現在の我が国の血中鉛濃度の分布

現在の我が国の実態を推測するために、小児は東北コホート調査の対象者のうち Tatsuta ら（2020）(参照 23)で分析対象となった対象者（12 歳児、調査年 2015～2018 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 2011～2014 年）の血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。

Tatsuta ら（2020）(参照 23)のデータから、12 歳児（289 名）の血中鉛濃度の中央値は 0.66 µg/dL、95 パーセンタイル値は 1.04 µg/dL、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 µg/dL、95 パーセンタイル値は 1.11 µg/dL と算出された。

ただし、Tatsuta ら（2020）(参照 23)のデータについては、小児の血中鉛濃度は 2 歳児でピークに達した後、以降は低下することから（中西ら（2006）(参照 13))、12 歳児の血中鉛濃度の値は小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濃度が低く、さらに妊婦では、妊娠期にもよるが、非妊娠女性と比較して血中鉛濃度が低い可能性があることを考慮した上で解釈する必要がある。

不確実性に留意しつつ、現時点で利用可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、1 µg/dL 程度あるいはそれ以下であると考えられた。

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因の解明が今後の課題であると考えられる。

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して把握するためには、我が国においても、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いく必要があると考えられる。

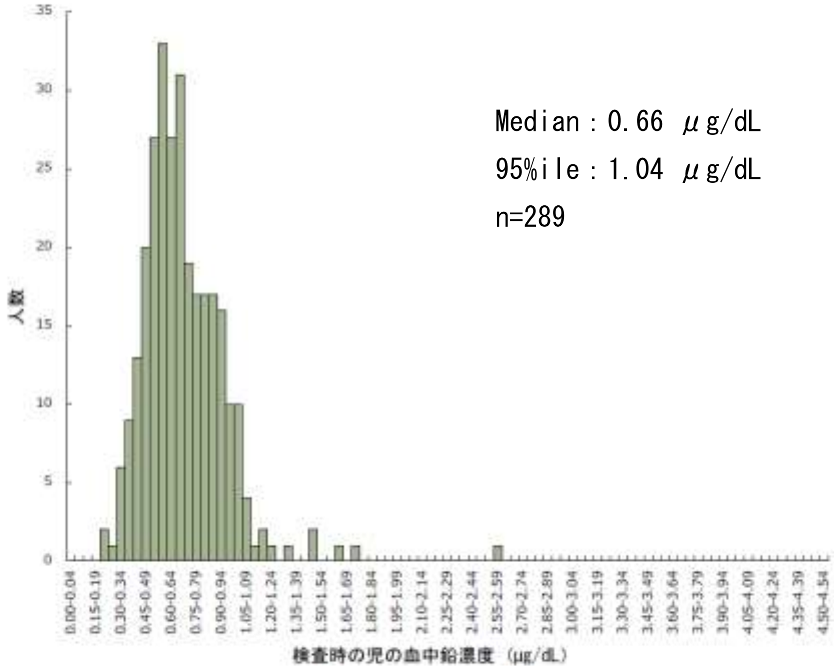


図 3　Tatsuta ら（2020）の対象者（12 歳児）の血中鉛濃度
（食品安全委員会鉛ワーキンググループ 2021）（参照 37）

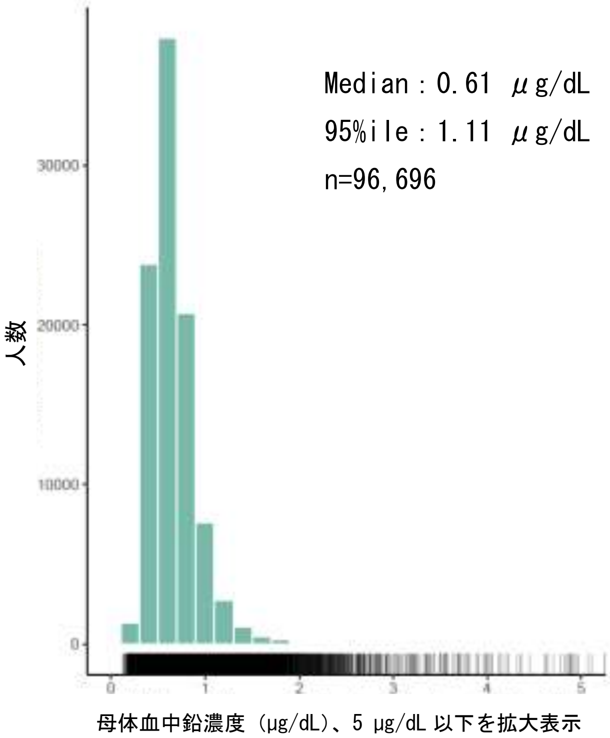


図 4　エコチル調査の対象者（妊婦）の血中鉛濃度
（食品安全委員会鉛ワーキンググループ 2021）（参照 37）

２．体内動態

（１）吸収（<別添１>Ⅵ．１．、<別添２>Ⅲ．１．（１）参照）

一次報告では、以下の知見が記載されている。

食品中の鉛を含めて経口摂取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 2～8 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。土壌や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。

一次報告以降では、鉛の *in vitro* バイオアクセシビリティ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、食品や土壌中の鉛濃度からばく露量を推計すると過大評価となる。消化管内の鉛の溶解性を推定する *in vitro* バイオアクセシビリティ試験[7]があるが、用いる模擬消化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られる結果も異なる。

また、バイオアベイラビリティ[8]- *in vitro* バイオアクセシビリテ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バイオアベイラビリティを予測する一般的な線形モデル式の特定を試みた報告では、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* バイオアクセシビリティからバイオアベイラビリティを予測するための換算モデル式の妥当性に問題があると考えられる。

（２）分布及び排泄（<別添１>Ⅵ．２．、４．、<別添２>Ⅲ．１．（２）、（３）参照）

一次報告では、以下の知見が記載されている。

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、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、

---

7 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。（US EPA 2007、山野 2009）（参照 107, 108）

8 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。

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。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、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られる。

経口摂取後、消化管で吸収されなかった鉛は主に糞便中に排泄され、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。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 年とされている。

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にヘマト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のとされている（Rothenberg ら（1994）(参照 38))。妊婦の骨から血中に移行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。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%とされている。

一次報告以降では、妊婦における血中及び尿中の鉛濃度について以下の情報が得られている。

米国の NHANES（1999～2016）に参加した妊婦及び非妊娠女性（いずれも 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 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と報告されている（Watson ら（2020）(参照 18))。

３．実験動物等における影響

（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 : LD_{50}）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[9]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動物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（US EPA（2006）（参照 39)）の見解が記載されている。

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られたことが報告されている。

（４）血液／造血系への影響
（<別添１>Ⅷ．４．、Ⅹ．１．(３)、<別添２>Ⅲ．２．(４)参照）

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）が減少したことから、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する US EPA（US EPA（2006）（参照 39)）の見解が記載されている。

一次報告以降でも、げっ歯類を用いた試験においてヘマトクリット値の減少及びヘモグロビン濃度の低下が認められたことが報告されている。

（５）腎臓への影響（<別添１>Ⅷ．５．、Ⅹ．１．(４)参照）

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、鉛ばく露の最初の 3 か月間に糸球体過剰ろ過現象が示されたという US EPA（US EPA（2006）（参照 39)） の見解が記載されている。

---

9 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。

一次報告以降では、新たな知見は得られなかった。

（６）内分泌系[10]／免疫系への影響

内分泌系／免疫系への影響に関する知見は得られなかった。

（７）生殖・発生への影響

（<別添１>Ⅷ. ６.、Ⅹ. １.（６）、<別添２>Ⅲ. ２.（５）参照）

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伴う卵胞嚢胞の発達等がみられたとしている。

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との報告がある。

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、胎児の発育阻害、死産児発生率の増加等がみられたとしている。

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告がある。

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

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試験では相反する結果が得られている。異なる動物細胞を用いた遺伝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 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 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分であった。*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果が得られているが、染色体異常及び DNA 損傷に関する影響は弱い又は全くないことが示唆されている。

国際がん研究機関（International Agency for Research on Cancer：IARC）（2006）（参照 40)によれば、細菌を用いた復帰突然変異試験でほぼ陰性の結果が得られている。また、*in vivo* の試験系において、動物を用いた小核試験で陽性の結果が得られている。

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

---

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。

（９）発がん性（<別添１>Ⅶ．８．、Ⅹ．１．(８)、<別添２>Ⅲ．２．(７)参照）

IARC（2006）(参照 40)で報告された多くの動物実験の結果から、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が示されている。

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 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

（１）小児

①神経系への影響

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

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知能指数（Intelligence Quotient：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 41)の、小児 174 名を対象に 6 か月～6 歳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。

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 42)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）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。

なお、ウェクスラー知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る。

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、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拠を提供していると考えることができるとしている。

血中鉛濃度が 4 μg/dL 以下でも IQ 以外の神経行動学的発達への影響を示唆する報告 (Lanphear ら (2000) (参照 43)、Miranda ら (2007) (参照 44)、Nigg ら（2008）(参照 45)）があったことも記載されているが、これらの報告では、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。

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されていない。

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 23)）では、男児において、血中鉛濃度 0.90～1.71 μg/dL の第 4 四分位群で、血中鉛濃度 0.33～0.89 μg/dL の第 1～3 四分位群の 3 群と比較して児童向けウェクスラー知能検査第 4 版（Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition : WISC-IV）による FSIQ 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ともに IQ スコア低下が認められた。一方、女児では影響は認められなかった。

また、平均血中鉛濃度が約 2 μg/dL の集団を対象とした台湾のコホート研究（Huang ら（2012）(参照 46)）において、血中鉛濃度と IQ スコアに有意な負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。

なお、低濃度の鉛ばく露と IQ 低下との関連を明示する報告は、一次報告以降ではこれら二つのみであった。

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 NHANES のデータを用いた三つの横断研究の報告 (Braun ら (2008) (参照 47)、Froehlich ら（2009）(参照 48)、Geier ら（2017）(参照 49)）で、血中鉛濃度が 1 μg/dL

[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。

未満の群と比較して 1～2 μg/dL の群において注意欠陥多動性障害（Attention-Deficit Hyperactivity Disorder：ADHD）等のオッズ比が上昇したことが記載されている。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 50)）では 2～5 μg/dL の群で影響がみられなかった。

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を完全に排除はできないことに留意が必要である。

b. 母体血又は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、母体血又は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 23)）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。

海外の横断研究では、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 51)）があったが、一方で、妊娠期の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結果に関連がみられなかったとする報告（Huang ら（2012）(参照 46)）もあった。

②胎児の成長等への影響（＜別添１＞Ⅶ．２．（６）、＜別添２＞Ⅲ．３．参照）

一次報告では、いずれも海外の母体血又は臍帯血中鉛濃度が比較的高い（5 μg/dL 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、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）(参照 52)）も記載されている。

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。

我が国ではエコチル調査において、妊娠中の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 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（Goto ら（2021）（参照 30））。

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）以上の群での早産（Tsuji ら（2018）（参照 53））、7.45 ng/g（0.78 μg/dL）以上の群での前置胎盤及び癒着胎盤のオッズ比は有意ではなかったことが報告されている（Tsuji ら（2019a）（参照 54））。

③免疫系への影響

（＜別添１＞Ⅶ．２．（５）、Ⅹ．１．（５）、＜別添２＞Ⅲ．３．（１）（２）参照）

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。

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、新たな知見は得られなかった。

（２）成人

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

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、複数のコホート研究（Kim ら（1996）（参照 55）、Tsaih ら（2004）（参照 56））及び横断研究（Payton ら（1994）（参照 57）、Muntner ら（2003）（参照 58）、Ekong ら（2006）（参照 59））において、血中鉛濃度が比較的低値の群でも血清クレア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告されたことが記載されている。特に、Tsaih ら（2004）（参照 56）の報告では、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いる。

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よる影響の可能性も考えられるとしている。

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。

スウェーデンの一般成人を対象としたコホート研究である Malmö Diet and Cancer Study の心血管コホート（平均年齢 57 歳、追跡期間は平均 16 年間）（Harari ら（2018）（参照 60））において、血中鉛濃度の中央値 2.5 μg/dL の

集団で、四分位群に分けて慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease：CKD、推算糸球体ろ過量（estimated Glomerular Filtration Rate：eGFR）<60 mL/minute/1.73 m^2 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（3.30～25.8 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。

一方、複数の横断研究（Fadrowski ら（2010）(参照 61)、Kim and Lee（2012）(参照 62)、Buser ら（2016）(参照 63)）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第 4 四分位群（それぞれ 2.9、3.01、1.82 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)(参照 62)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 m^2 で、正常範囲内であった。また、eGFR はあくまで推算値であり、血清クレアチニ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。

CKD の有病率で評価した知見としては、二つの横断研究（Navas-Acien ら（2009）(参照 64)、Spector ら（2011）(参照 65)）がある。Navas-Acien ら（2009）(参照 64)の報告では、第 1 四分位群（1.1 μg/dL 以下の群）に対する第 4 四分位群（2.4 μg/dL より高い群）のオッズ比が上昇した（1.56（95%CI：1.17～2.08））。Spector ら（2011）(参照 65)の報告では、60 歳以上を対象とした解析において、第 1 三分位群（1.3 μg/dL 以下の群）に対する第 3 三分位群（2.2 μg/dL より高い群）のオッズ比が上昇した（1.90（95%CI：1.26～2.87）。なお、この二つの報告はいずれも米国の NHANES の集団を対象としたものであり、調査時期が一部重複していることに留意が必要である。

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。

---

[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．②GFR＜60 mL/分/1.73 m^2」とされている。

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、鉛ばく露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 66)、Cardozo dos Santos ら（1994）(参照 67))、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 68)、Glenn ら（2003）(参照 69)、Vigeh ら（2004）(参照 70)）により、妊婦や鉛作業者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としている。一方で、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。

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 71)、Scinicariello ら（2010）(参照 72)、Wells ら（2011）(参照 73)、Zota ら（2013）(参照 74)）において、血中鉛濃度がそれぞれ 2.30 μg/dL より高い群、1.5、0.96、1.45 μg/dL 以上の群で収縮期血圧あるいは拡張期血圧の有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認められなかったとする報告も複数あった（Staessen ら（1996）(参照 75)、Nordberg ら（2000）(参照 76))。

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、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報告及び血中鉛濃度が 2.30 μg/dL より高い群で高血圧のオッズ比が上昇すると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 以上で高血圧のオッ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のである。）に留意が必要である。

b. 心血管疾患（CVD）

CKD は心血管疾患（Cardiovascular Disease : CVD）の危険因子であることが知られており、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 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（Ninomiya ら（2005）(参照 77))。また、わが国の 10 地域のコホート研究を統合した解析においても、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（Ninomiya ら（2008）(参照 78))。そのため、成

人における鉛ばく露の影響を検討する上で、CVD は重要なエンドポイントと考えられる。

一次報告では、米国の NHANES に参加した一般成人を対象に血中鉛濃度と死亡率と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 79））、Schober ら（2006）（参照 80））。Menke ら（2006）（参照 79）の報告では、血中鉛濃度 1.94 μg/dL 未満の群（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 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 による死亡で 1.55 倍（95%CI：1.08～2.24）であった。また、Schober ら（2006）（参照 80）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）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 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。

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。

低濃度の鉛ばく露と CVD との関連については、米国の NHANES に参加した 40 歳以上の一般成人（血中鉛濃度の平均値は 1.73 μg/dL）を対象に追跡調査（追跡期間は約 6 年間）した結果、血中鉛濃度の 10 倍増加当たりの CVD による死亡の相対リスクが 1.44（95%CI：1.05～1.98）であったという報告（Aoki ら（2016）（参照 81））や、同様に米国の 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）の群と比較して、血中鉛濃度が 75 パーセンタイル値（2.49 μg/dL）の群の CVD に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 ら（2019）（参照 82））がある。なお、この二つの報告はいずれも米国の NHANES の集団を対象としたものであり、調査時期が一部重複していることに留意が必要である。

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であるかについても吟味する必要がある。

③神経系への影響

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

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

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が認められていることが記載されている。

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ベンチマークドーズ（Benchmark Dose : BMD）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、神経系のサンプル全体を加重平均してベンチマークドーズ信頼下限値（Benchmark Dose Lower Confidence Limit：BMDL）として 10.7 μg/dL、BMD として 17.5 μg/dL を算出した Murata ら（2009）(参照 83)を引用している。

なお、一次報告では、10 μg/dL 以下の血中鉛濃度による神経系、腎臓、心血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点として、高齢者集団、鉛作業者集団、1970 年代までの鉛の大気汚染による高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が不十分であること等が挙げられている。

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。

米国の NHANES のデータを用いて、血中鉛濃度と聴力機能（純音聴力検査を用いて測定）との関連を調査した二つの報告があった。Shargorodsky ら（2011）(参照 84)は、血中鉛濃度で三分位に分けて解析し、第 3 三分位群（血中鉛濃度 2 μg/dL 以上の群）では、第 1 三分位群（血中鉛濃度 1 μg/dL 未満の群）と比較して、聴力低下のオッズ比が上昇した（1.95（95%CI：1.24～3.07））と報告している。Choi ら（2012）(参照 85)は、平均血中鉛濃度 1.54 μg/dL の集団で五分位群に分けて解析を行ったところ、傾向性検定のみ有意であったとしている。なお、この二つの報告はいずれも米国の NHANES 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。

④血液／造血系への影響（＜別添１＞Ⅶ．２．（３）、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。

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、新たな知見は得られなかった。

⑤内分泌系／免疫系への影響

（<別添１>Ⅶ. ２.（５）、Ⅹ. １.（５）、<別添２>Ⅲ. ３. 参照）

一次報告では、内分泌系への影響については、甲状腺に関係するホルモンで相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十分であるとしている。

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 ら（2019）(参照 86))、総 IgE 及び卵白や室内塵等のアレルゲン特異的 IgE（Tsuji ら（2019b）(参照 87)）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 88)）や甲状腺ホルモン（Jain and Choi（2015）(参照 89)）との関連がみられなかったことが報告されている。

⑥生殖への影響（<別添１>Ⅶ. ２.（６）、Ⅹ. １.（６）、<別添２>Ⅲ. ３.（２）参照）

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としている。

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 以上で自然閉経のオッズ比が上昇したとの報告（Mendola ら（2013）(参照 90)）があるが、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。

⑦遺伝毒性（<別添１>Ⅶ. ２.（７）、Ⅹ. １.（７）参照）

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、姉妹染色分体交換、小核形成、DNA 鎖切断等をエンドポイントとして調査されており、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きないこと等の制約があるとしている。

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が、新たな知見は得られなかった。

⑧発がん性（<別添２>Ⅳ. ２. 参照）

IARC（2006）(参照 40)では、無機鉛化合物を Group 2A（probably carcinogenic to humans）、有機鉛化合物を Group 3（not classifiable as to their carcinogenicity to humans）に分類している。それぞれの化合物につい

ては以下のように報告されている。
- 無機鉛化合物のヒトに対する発がん性の証拠は限定的である。
- 有機鉛化合物のヒトに対する発がん性の証拠は不十分である。

５．有害影響を及ぼさない血中鉛濃度の検討

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、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うこととした。また、慢性的な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。

（１）一次報告

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、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る。

小児では、コホート研究（Jusko ら（2008）（参照 41））及び横断研究（Surkan ら（2007）（参照 42））により、血中鉛濃度と IQ 等の神経行動学的発達への影響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 以下と導き出している。

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 BMD 法を適用した報告（Murata ら（2009）（参照 83））に基づき評価を行っている。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平均して算出された BMDL 10.7 μg/dL を用いて、有害影響を及ぼさない血中鉛濃度を 10 μg/dL 以下と導き出している。

（２）一次報告以降

①文献に基づく検討

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。

一次報告以降、小児を対象としたコホート研究（Tatsuta ら（2020）（参照 23）、Huang ら（2012）（参照 46））で、血中鉛濃度が 1～2 μg/dL 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、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た。

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 μg/dL 程度の低濃度の鉛ばく露と eGFR の低下（Fadrowski ら（2010）（参照 61）、Kim and Lee（2012）（参照 62）、Buser ら（2016）（参照 63））や、CKD 有病率の

増加（Navas-Acien ら（2009）(参照 64)、Spector ら（2011）(参照 65)）との関連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なばく露との関連は認められなかった（Harari ら（2018）(参照 60)）。また、横断研究で、1～2 μg/dL 程度の低濃度の鉛ばく露と血圧上昇（Yazbeck ら（2009）(参照 71)、Scinicariello ら（2010）(参照 72)、Wells ら（2011）(参照 73)、Zota ら（2013）(参照 74)）との関連が報告されているが、関連がみられなかったとする報告も複数あった。さらに、2 μg/dL 程度の低濃度の鉛ばく露と聴力低下との関連を示唆する報告もある（Choi ら（2012）(参照 85)、Shargorodsky ら（2011）(参照 84)）が、報告数は限られていた。

これらの疫学研究による知見から判断すると、小児と成人とでは、影響の性質は異なるが、なんらかの影響がある可能性が示唆されている血中鉛濃度レベルについて大きな差異はないことから、感受性の高い特定の集団（ハイリスクグループ）は設定しないこととした。

②BMD 法の適用

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（European Food Safety Authority：EFSA）の食品中の鉛に関する科学的意見書（EFSA（2010）(参照 91)）において、Lanphear ら（2005）(参照 92)に記載されている七つのコホート研究の個人データに BMD 法を適用し、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。この分析においては、ベンチマークレスポンス（Benchmark Response：BMR）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結果、血中鉛濃度として $BMDL_{01}$=1.2 μg/dL が算出された。EFSA はこれを Reference Point（Point of Departure：POD[13]と同義）の一つとして採用した。

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（Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail：ANSES）の血中鉛濃度 10 μg/dL 未満での健康影響に関する報告書（ANSES（2013）(参照 93)）においては、この血中鉛濃度として $BMDL_{01}$=1.2 μg/dL という値は臨界濃度として採用されなかった。その理由としては、Lanphear ら（2005）(参照 92)で使用されている七つのコホート研究が、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、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大き

---

[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（No-Observed-Adverse-Effect Level：NOAEL）や BMDL を指す。健康影響に基づく指標値（Health-Based Guidance Value：HBGV）を設定する際や、ばく露マージン（Margin of Exposure：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。

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が挙げられた。

成人における腎臓への影響に関しては、EFSA の科学的意見書（EFSA（2010）(参照 91)）において、Navas-Acien ら（2009）(参照 64)の血中鉛濃度により四分位群に分けたデータに BMD 法を適用し、血中鉛濃度と CKD 有病率についての用量反応関係を分析した結果が記載されている。この分析においては、BMR は 10%、即ち、CKD 有病率の 10%増加とされ、用量反応モデリングの結果、血中鉛濃度として $BMDL_{10}$=1.5 μg/dL が算出された。EFSA はこれを Reference Point の一つとして採用した。

また、ANSES の報告書（ANSES（2013）(参照 93)）においても、この血中鉛濃度として $BMDL_{10}$=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体に適用されると結論づけられた。

なお、Navas-Acien ら（2009）(参照 64)は米国の NHANES の集団を対象としたものであり、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（2009）(参照 64)のデータに基づく $BMDL_{10}$=1.5 μg/dL という値が日本人に適用可能かどうかは慎重に吟味する必要がある。

（３）結論

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、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、これらの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。

６．血中鉛濃度と鉛摂取量との関係

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、以下のような問題点があると考察している。

・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、我が国の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、我が国においてコンセンサスの得られたデータがない
・日本人の血中鉛濃度を基に計算された各媒体からの寄与率に関する知見に一貫性がない

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い血中鉛濃度の設定をもって結論としている。

一方、EFSA の科学的意見書（EFSA（2010）(参照 91)）では摂取量推定に Integrated Exposure Uptake Biokinetic（IEUBK）モデル[14]を用いている。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約は、適用が 7 歳以下の小児に制限される[15]という点である。

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た。

７．まとめ及び今後の課題

（１）まとめ

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、自然由来の鉛と人為由来の鉛が混在している。そのため、ヒトは日常生活において、食事（食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、土壌及び室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るが、我が国における各媒体からの寄与率に関する知見に一貫性はない。また、食事に関し、特定の食品群からの寄与が大きいという傾向はみられない。マーケットバスケット方式による調査における食事からの鉛の推定一日摂取量は、1978 年には 100

---

[14] IEUBK モデル：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。

[15] US EPA は 2019 年に、IEUBK モデルを全年齢適用に改良した All-Ages Lead Model（AALM）モデルの案を公表している。（US EPA 2019）（参照 109）

µg/日以上であったが、同年から 1982 年までに急激に減少し、1982 年以降も一定程度減少している。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、鉛の推定一日摂取量は約 2～9 µg/日である。

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。

性別や年齢層に偏りがあるものの、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 2015～2018 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 2011～2014 年）の血中鉛濃度の分布を解析した。その結果、12 歳児の血中鉛濃度の中央値は 0.66 µg/dL、95 パーセンタイル値は 1.04 µg/dL、妊婦の血中鉛濃度の中央値は 0.61 µg/dL、95 パーセンタイル値は 1.11 µg/dL と算出された。ただし、小児については年齢層や地域が限られたデータであり、我が国の小児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、妊婦では非妊娠女性と比較して血中鉛濃度が低い可能性があることや、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。

このように、性別や年齢層、地域等を考慮した代表的サンプル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、1 µg/dL 程度あるいはそれ以下であると考えられた。

なお、我が国の血中鉛濃度は 1990 年代と比較すると低下しており、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、世界的にみても低い水準にあると考えられた。

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とは困難であると判断した。

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して把握するためには、我が国においても、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いく必要があると考えられる。

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、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、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、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。

以上のことから、現在の我が国における平均的な血中鉛濃度は、1 μg/dL 程度あるいはそれ以下であると考えられ、疫学研究の結果からなんらかの影響が示唆される血中鉛濃度 1～2 μg/dL と近いと考えられた。そのため、今後も、鉛ばく露低減のための取組が必要であると考えられる。

（２）今後の課題

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なく、評価には不確実性が伴っている。したがって、今後、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積が望まれる。

- 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
  - 各媒体中鉛濃度に関する、十分 LOD が低く、かつ信頼できる分析データ
  - 代表性の担保された各媒体の摂取量に関するデータ
- 我が国における血中鉛濃度の状況に関する知見
  - 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グによるデータ
- 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（可能ならば、大規模な前向きコホート調査のデータ）
  - 小児における IQ スコア低下等に関するデータ
  - 成人における CKD 発症等に関するデータ

また、今後も、鉛ばく露低減のための取組が必要と考えられることから、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、我が国における血中鉛濃度の推移を注視する必要がある。

＜略称＞

ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail：フランス食品環境労働衛生安全庁
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
BMR	Benchmark Response：ベンチマークレスポンス
CI	Confidence Interval：信頼区間
CVD	Cardiovascular Disease：心血管疾患
CKD	Chronic Kidney Disease：慢性腎臓病
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
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nation：国際連合食糧農業機関
IARC	International Agency for Research on Cancer：国際がん研究機関
IEUBK モデル	Integrated Exposure Uptake Biokinetic Model
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
PTWI	Provisional Tolerable Weekly Intake：暫定耐容週間摂取量
US EPA	United States Environmental Protection Agency：米国環境保護庁
WHO	World Health Organization：世界保健機関

＜参照＞

1. 穐山 浩, 堤 智昭, 鈴木 美成, 井之上 浩一, 岡 明, 畝山 智香子: 食品を介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。厚生労働行政推進調査事業費補助金 (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 2019
2. 吉永 淳, Amin MHA, 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鉛一日曝露量の推計。 環境化学 2017; 27: 171-5
3. Watanabe T, Nakatsuka H, Shimbo S, Yaginuma-Sakurai K, and Ikeda M: High cadmium and low lead exposure of children in Japan. Int Arch Occup Environ Health 2013; 86: 865-73
4. Hayashi A, Sato F, Imai T, and Yoshinaga J: Daily intake of total and inorganic arsenic, lead, and aluminum of the Japanese: Duplicate diet study. J Food Composition and Analysis 2019; 77: 77-83
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 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量モニタリング調査検討会 2017a
6. （公益社団法人）日本水道協会: 水道水質データベース。平成 30 年度水道統計水質分布表（給水栓水）最高値（http://www.jwwa.or.jp/mizu/pdf/2018-b-03Kyu-01max.pdf）(2021 年 4 月 30 日時点）.
7. 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
8. 環境省: 平成 30 年度 大気汚染状況について（有害大気汚染物質モニタリング調査結果)。資料編（有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質以外の物質） 2020
9. Takeda A, Kimura K, and Yamasaki S: Analysis of 57 elements in Japanese soils, with special reference to soil group and agricultural use. Geoderma 2004; 119: 291-307
10. US EPA: (United States Environmental Protection Agency). Update for Chapter 5 of the Exposure Factors Handbook. Soil and Dust Ingestion. EPA/600/R-17/384F September 2017. 2017
11. Yoshinaga J, Yamasaki K, Yonemura A, Ishibashi Y, Kaido T, Mizuno K et al.: Lead and other elements in house dust of Japanese residences - Source of lead and health risks due to metal exposure. Environmental Pollution 2014; 189: 223-8
12. Ohtsu M, Mise N, Ikegami A, Mizuno A, Kobayashi Y, Nakagi Y et al.:

Oral exposure to lead for Japanese children and pregnant women, estimated using duplicate food portions and house dust analyses. Environmental Health and Preventive Medicine 2019; 24: 72
13. 中西　準子，小林　憲弘，内藤　航：詳細リスク評価書シリーズ９　鉛 NEDO 技術開発機構 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
14. Aung NN, Yoshinaga J, and Takahashi J: Exposure assessment of lead among Japanese children. Environ Health Prev Med 2004; 9: 257-61
15. Takagi M, Tanaka A, Seyama H, Uematsu A, Kaji M, and Yoshinaga J: Source identification analysis of lead in the blood of Japanese children by stable isotope analysis. International Journal of Environmental Research and Public Health 2020; 17: 7784
16. Nakayama SF, Iwai-Shimada M, Oguri T, Isobe T, Takeuchi A, Kobayashi Y et al.: Blood mercury, lead, cadmium, manganese and selenium levels in pregnant women and their determinants: the Japan Environment and Children's Study (JECS). J Expo Sci Environ Epidemiol 2019; 29: 633-47
17. 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タリング調査（2011～）－。環境省環境保健部環境リスク評価室 2017b
18. Watson CV, Lewin M, Ragin-Wilson A, Jones R, Jarrett J M, Wallon K et al.: Characterization of trace elements exposure in pregnant women in the United States, NHANES 1999-2016. Environ Res 2020; 183: 109208
19. Kaji M, Gotoh M, Takagi Y, and Masuda H: Blood lead levels in Japanese children: Effects of passive smoking. Environ Health Prev Med 1997; 2: 79-81
20. Kaji M: Blood lead levels in Japanese children -Effects of passive smoking-. Biomed Res Trace Elements 2007; 18: 199-203
21. Yoshinaga J, Takagi M, Yamasaki K, Tamiya S, Watanabe C, and Kaji M: Blood lead levels of contemporary Japanese children. Environ Health Prev Med 2012b; 17: 27-33
22. Ilmiawati C, Yoshida T, Itoh T, Nakagi Y, Saijo Y, Sugioka Y et al.: Biomonitoring of mercury, cadmium, and lead exposure in Japanese children: a cross-sectional study. Environ Health Prev Med 2015; 20: 18-27

23. Tatsuta N, Nakai K, Kasanuma Y, Iwai-Shimada M, Sakamoto M, Murata K et al.: Prenatal and postnatal lead exposures and intellectual development among 12-year-old Japanese children. Environ Res 2020; 189: 109844
24. Tsuchiya H, Mitani K, Kodama K, and Nakata T: Placental transfer of heavy metals in normal pregnant Japanese women. Arch Environ Health 1984; 39: 11-7
25. 大原 昭男, 道辻 広美, 山名 正紀, 山口 恭平, 藤木 幸雄: 新生児と母親の血液中鉛量。 産業医学 1988; 30: 396-97
26. Watanabe T, Nakatsuka H, Shimbo S, Iwami O, Imai Y, Moon CS et al.: Reduced cadmium and lead burden in Japan in the past 10 years. Int Arch Occup Environ Health 1996; 68: 305-14
27. 池田 正之: 平成 20 年度食品健康影響評価技術研究「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の推定」報告書。財団法人京都工場保健会 2010
28. Iwai-Shimada M, Kameo S, Nakai K, Yaginuma-Sakurai K, Tatsuta N, Kurokawa N et al.: Exposure profile of mercury, lead, cadmium, arsenic, antimony, copper, selenium and zinc in maternal blood, cord blood and placenta: the Tohoku Study of Child Development in Japan. Environ Health Prev Med 2019; 24: 35
29. Jung CR, Nakayama SF, Isobe T, Iwai-Shimada M, Kobayashi Y, Nishihama Y et al.: Exposure to heavy metals modifies optimal gestational weight gain: A large nationally representative cohort of the Japan Environment and Children's Study. Environ Int 2021; 146: 106276
30. Goto Y, Mandai M, Nakayama T, Yamazaki S, Nakayama SF, Isobe T et al.: Association of prenatal maternal blood lead levels with birth outcomes in the Japan Environment and Children's Study (JECS): a nationwide birth cohort study. International journal of epidemiology 2021; 50: 156-64
31. CDC: (Centers for Disease Control and Prevention). Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables, January 2019. 2019
32. Wiener RC and Bhandari R: Association of electronic cigarette use with lead, cadmium, barium, and antimony body burden: NHANES 2015-2016. J Trace Elem Med Biol 2020; 62: 126602

33. Health Canada: Fifth Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals in Canada. Results of the Canadian Health Measures Survey Cycle 5 (2016-2017). November 2019. 2019b
34. Santé Publique France: Imprégnation de la population française par le plomb. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 2020
35. Burm E, Song I, Ha M, Kim YM, Lee KJ, Kim HC et al.: Representative levels of blood lead, mercury, and urinary cadmium in youth: Korean Environmental Health Survey in Children and Adolescents (KorEHS-C), 2012-2014. Int J Hyg Environ Health 2016; 219: 412-8
36. Ahn J, Kim NS, Lee BK, Oh I, and Kim Y: Changes of Atmospheric and Blood Concentrations of Lead and Cadmium in the General Population of South Korea from 2008 to 2017. Int J Environ Res Public Health 2019; 16
37. 食品安全委員会鉛ワーキンググループ: 第８回鉛ワーキンググループ 会合資料３。
(http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20210430so1). (ホームページ 2021 年 4 月 30 日時点)。 2021
38. Rothenberg SJ, Karchmer S, Schnaas L, Perroni E, Zea F, and Fernández Alba J: Changes in serial blood lead levels during pregnancy. Environ Health Perspect 1994; 102: 876-80
39. US EPA: (United States Environmental Protection Agency). Air quality criteria for lead. Volume I of II. October 2006 EPA/600/R-5/144aF 2006
40. IARC: (International Agency for Research on Cancer). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 87. Inorganic and Organic Lead Compounds. 2006
41. Jusko TA, Henderson CR, Lanphear BP, Cory-Slechta DA, Parsons PJ, and Canfield RL: Blood lead concentrations < 10 μg/dL and child intelligence at 6 years of age. Environ Health Perspect 2008; 116: 243-8
42. Surkan PJ, Zhang A, Trachtenberg F, Daniel DB, McKinlay S, and Bellinger DC: Neuropsychological function in children with blood lead levels <10 μg/dL. Neurotoxicology 2007; 28: 1170-7
43. Lanphear BP, Dietrich K, Auinger P, and Cox C: Cognitive deficits associated with blood lead concentrations <10 μg/dL in US children and adolescents. Public Health Rep 2000; 115: 521-9

44. Miranda ML, Kim D, Galeano MAO, Paul CJ, Hull AP, and Morgan SP: The relationship between early childhood blood lead levels and performance on end-of-grade tests. Environ Health Perspect 2007; 115: 1242-7
45. Nigg JT, Knottnerus GM, Martel MM, Nikolas M, Cavanagh K, Karmaus W et al.: Low blood lead levels associated with clinically diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder and mediated by weak cognitive control. Biol Psychiatry 2008; 63: 325-31
46. Huang PC, Su PH, Chen HY, Huang HB, Tsai JL, Huang HI et al.: Childhood blood lead levels and intellectual development after ban of leaded gasoline in Taiwan: a 9-year prospective study. Environ Int 2012; 40: 88-96
47. Braun JM, Froehlich TE, Daniels JL, Dietrich KN, Hornung R, Auinger P et al.: Association of environmental toxicants and conduct disorder in U.S. children: NHANES 2001-2004. Environ Health Perspect 2008; 116: 956-62
48. Froehlich TE, Lanphear BP, Auinger P, Hornung R, Epstein JN, Braun J et al.: Association of tobacco and lead exposures with attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics 2009; 124: e1054-63
49. Geier DA, Kern JK, and Geier MR: Blood lead levels and learning disabilities: a cross-sectional study of the 2003-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Int J Environ Res Public Health 2017; 14: 1202
50. Chandramouli K, Steer CD, Ellis M, and Emond AM: Effects of early childhood lead exposure on academic performance and behaviour of school age children. Arch Dis Child 2009; 94: 844-8
51. Kim Y, Ha EH, Park H, Ha M, Kim Y, Hong YC et al.: Prenatal lead and cadmium co-exposure and infant neurodevelopment at 6 months of age: the Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. Neurotoxicology 2013; 35: 15-22
52. Torres-Sánchez LE, Berkowitz G, López-Carrillo L, Torres-Arreola L, Ríos C, and López-Cervantes M: Intrauterine lead exposure and preterm birth. Environ Res 1999; 81: 297-301
53. Tsuji M, Shibata E, Morokuma S, Tanaka R, Senju A, Araki S et al.: The association between whole blood concentrations of heavy metals in pregnant women and premature births: The Japan Environment and

Children's Study (JECS). Environ Res 2018; 166: 562-9
54. Tsuji M, Shibata E, Askew DJ, Morokuma S, Aiko Y, Senju A et al.: Associations between metal concentrations in whole blood and placenta previa and placenta accreta: the Japan Environment and Children's Study (JECS). Environ Health Prev Med 2019a; 24: 40
55. Kim R, Rotnitzky A, Sparrow D, Weiss S, Wager C, and Hu H: A longitudinal study of low-level lead exposure and impairment of renal function. The Normative Aging Study. Jama 1996; 275: 1177-81
56. Tsaih SW, Korrick S, Schwartz J, Amarasiriwardena C, Aro A, Sparrow D et al.: Lead, diabetes, hypertension, and renal function: the normative aging study. Environ Health Perspect 2004; 112: 1178-82
57. Payton M, Hu H, Sparrow D, and Weiss ST: Low-level lead exposure and renal function in the Normative Aging Study. Am J Epidemiol 1994; 140: 821-9
58. Muntner P, He J, Vupputuri S, Coresh J, and Batuman V: Blood lead and chronic kidney disease in the general United States population: results from NHANES III. Kidney Int 2003; 63: 1044-50
59. Ekong EB, Jaar BG, and Weaver VM: Lead-related nephrotoxicity: a review of the epidemiologic evidence. Kidney Int 2006; 70: 2074-84
60. Harari F, Sallsten G, Christensson A, Petkovic M, Hedblad B, Forsgard N et al.: Blood lead levels and decreased kidney function in a population-based cohort. Am J Kidney Dis 2018; 72: 381-9
61. Fadrowski JJ, Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, Guallar E, Weaver VM, and Furth S L: Blood lead level and kidney function in US adolescents: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med 2010; 170: 75-82
62. Kim Y and Lee BK: Associations of blood lead, cadmium, and mercury with estimated glomerular filtration rate in the Korean general population: analysis of 2008-2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey data. Environ Res 2012; 118: 124-9
63. Buser MC, Ingber SZ, Raines N, Fowler DA, and Scinicariello F: Urinary and blood cadmium and lead and kidney function: NHANES 2007-2012. Int J Hyg Environ Health 2016; 219: 261-7
64. Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, Guallar E, Muntner P, Silbergeld E, Jaar B et al.: Blood cadmium and lead and chronic kidney disease in US adults: a joint analysis. Am J Epidemiol 2009; 170: 1156-64

65. Spector JT, Navas-Acien A, Fadrowski J, Guallar E, Jaar B, and Weaver VM: Associations of blood lead with estimated glomerular filtration rate using MDRD, CKD-EPI and serum cystatin C-based equations. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 2786-92
66. Kirkby H and Gyntelberg F: Blood pressure and other cardiovascular risk factors of long-term exposure to lead. Scand J Work Environ Health 1985; 11: 15-9
67. dos Santos AC, Colacciopo S, Dal Bó CM, and dos Santos NA: Occupational exposure to lead, kidney function tests, and blood pressure. Am J Ind Med 1994; 26: 635-43
68. Rothenberg SJ, Kondrashov V, Manalo M, Jiang J, Cuellar R, Garcia M et al.: Increases in hypertension and blood pressure during pregnancy with increased bone lead levels. Am J Epidemiol 2002; 156: 1079-87
69. Glenn BS, Stewart WF, Links JM, Todd AC, and Schwartz BS: The longitudinal association of lead with blood pressure. Epidemiology 2003; 14: 30-6
70. Vigeh M, Yokoyama K, Mazaheri M, Beheshti S, Ghazizadeh S, Sakai T et al.: Relationship between increased blood lead and pregnancy hypertension in women without occupational lead exposure in Tehran, Iran. Arch Environ Health 2004; 59: 70-5
71. Yazbeck C, Thiebaugeorges O, Moreau T, Goua V, Debotte G, Sahuquillo J et al.: Maternal blood lead levels and the risk of pregnancy-induced hypertension: the EDEN cohort study. Environ Health Perspect 2009; 117: 1526-30
72. Scinicariello F, Yesupriya A, Chang MH, and Fowler BA: Modification by ALAD of the association between blood lead and blood pressure in the U.S. population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Environ Health Perspect 2010; 118: 259-64
73. Wells EM, Navas-Acien A, Herbstman JB, Apelberg BJ, Silbergeld EK, Caldwell KL et al.: Low-level lead exposure and elevations in blood pressure during pregnancy. Environ Health Perspect 2011; 119: 664-9
74. Zota AR, Shenassa ED, and Morello-Frosch R: Allostatic load amplifies the effect of blood lead levels on elevated blood pressure among middle-aged U.S. adults: a cross-sectional study. Environ Health 2013; 12: 64

75. Staessen JA, Roels H, and Fagard R: Lead exposure and conventional and ambulatory blood pressure: a prospective population study. Jama 1996; 275: 1563-70
76. Nordberg M, Winblad B, Fratiglioni L, and Basun H: Lead concentrations in elderly urban people related to blood pressure and mental performance: results from a population-based study. Am J Ind Med 2000; 38: 290-4
77. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Doi Y, Okubo K et al.: Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. Kidney Int 2005; 68: 228-36
78. Ninomiya T, Kiyohara Y, Tokuda Y, Doi Y, Arima H, Harada A et al.: Impact of kidney disease and blood pressure on the development of cardiovascular disease: an overview from the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. Circulation 2008; 118: 2694-701
79. Menke A, Muntner P, Batuman V, Silbergeld EK, and Guallar E: Blood lead below 0.48 μmol/L (10 μg/dL) and mortality among US adults. Circulation 2006; 114: 1388-94
80. Schober SE, Mirel LB, Graubard BI, Brody DJ, and Flegal KM: Blood lead levels and death from all causes, cardiovascular disease, and cancer: results from the NHANES III mortality study. Environ Health Perspect 2006; 114: 1538-41
81. Aoki Y, Brody DJ, Flegal KM, Fakhouri THI, Parker JD, and Axelrad DA: Blood lead and other metal biomarkers as risk factors for cardiovascular disease mortality. Medicine (Baltimore) 2016; 95: e2223
82. Wang X, Mukherjee B, and Park SK: Does information on blood heavy metals improve cardiovascular mortality prediction? J Am Heart Assoc 2019; 8: e013571
83. Murata K, Iwata T, Dakeishi M, and Karita K: Lead toxicity: does the critical level of lead resulting in adverse effects differ between adults and children? J Occup Health 2009; 51: 1-12
84. Shargorodsky J, Curhan SG, Henderson E, Eavey R, and Curhan GC: Heavy metals exposure and hearing loss in US adolescents. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2011; 137: 1183-9
85. Choi YH, Hu H, Mukherjee B, Miller J, and Park SK: Environmental cadmium and lead exposures and hearing loss in U.S. adults: the

National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. Environ Health Perspect 2012; 120: 1544-50
86. Oguri T, Ebara T, Nakayama SF, Sugiura-Ogasawara M, and Kamijima M: Association between maternal blood cadmium and lead concentrations and gestational diabetes mellitus in the Japan Environment and Children's Study. Int Arch Occup Environ Health 2019; 92: 209-17
87. Tsuji M, Koriyama C, Ishihara Y, Yamamoto M, Yamamoto-Hanada K, Kanatani K et al.: Associations between metal levels in whole blood and IgE concentrations in pregnant women based on data from the Japan Environment and Children's Study. J Epidemiol 2019b; 29: 478-86
88. Ngueta G, Verner MA, Fiocco AJ, Lupien S, and Plusquellec P: Blood lead levels and hypothalamic-pituitary-adrenal function in middle-aged individuals. Environ Res 2018; 160: 554-61
89. Jain RB and Choi YS: Interacting effects of selected trace and toxic metals on thyroid function. Int J Environ Health Res 2015; 26: 75-91
90. Mendola P, Brett K, DiBari JN, Pollack AZ, Tandon R, and Shenassa E D: Menopause and lead body burden among US women aged 45-55, NHANES 1999-2010. Environ Res 2013; 121: 110-3
91. EFSA: (European Food Safety Authority). Scientific Opinion on Lead in Food. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). 2010; 8: 1570
92. Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, Yolton K, Baghurst P, Bellinger D C et al.: Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. Environ Health Perspect 2005; 113: 894-9
93. ANSES: (Agence nationale de sécurité sanitaire de l’alimentation, de l’environnement et du travail). Expositions au plomb : effets sur la santé associés à des plombémies inférieures à 100 µg/L. Avis de l’Anses Rapport d’expertise collective. 2013
94. 松田 りえ子, 米谷 民雄, 杉山 英男: 食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価に関する研究。厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）。平成 18 年度総括・分担研究報告書 2006
95. 松田 りえ子, 渡邉 敬浩, 長岡 恵, 杉山 英男: 食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価に関する研究。厚生労働科学研究費補助金（食品の安

心・安全確保推進研究事業)。平成 19 年度総括・分担研究報告書 2007
96. 松田 りえ子, 渡邉 敬浩, 杉山 英男: 食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価に関する研究。厚生労働科学研究費補助金 (食品の安心・安全確保推進研究事業)。平成 20 年度総括・分担研究報告書 2008
97. 松田 りえ子, 渡邉 敬浩, 堤 智昭, 杉山 英男: 食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価に関する研究。厚生労働科学研究費補助金 (食品の安心・安全確保推進研究事業)。平成 21 年度総括・分担研究報告書 2009
98. 松田 りえ子, 渡邉 敬浩, 堤 智昭, 天倉 吉章, 芦塚 由紀, 杉山 英男: 食品を介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。厚生労働科学研究費補助金 (食品の安心・安全確保推進研究事業)。平成 22 年度総括・分担研究報告書 2010
99. 松田 りえ子, 渡邉 敬浩, 堤 智昭, 天倉 吉章, 芦塚 由紀, 杉山 英男: 食品を介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。厚生労働科学研究費補助金 (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
100. 松田 りえ子, 堤 智昭, 渡邉 敬浩, 天倉 吉章, 高橋 浩司: 食品を介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。厚生労働科学研究費補助金 (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
101. 渡邉 敬浩, 堤 智昭, 片岡 洋平, 松田 りえ子, 天倉 吉章, 畝山 智香子: 食品を介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
102. 渡邉 敬浩, 堤 智昭, 片岡 洋平, 松田 りえ子, 天倉 吉章, 畝山 智香子: 食品を介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
103. 渡邉 敬浩, 堤 智昭, 片岡 洋平, 松田 りえ子, 天倉 吉章, 畝山 智香子: 食品を介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
104. 穐山 浩, 渡邉 敬浩, 堤 智昭, 井之上 浩一, 岡 明, 畝山 智香子: 食品を介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。厚生労働行政推進調査事業費補助金 (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 2016
105. 穐山 浩, 渡邉 敬浩, 堤 智昭, 井之上 浩一, 岡 明, 畝山 智香子: 食品

を介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。厚生労働行政推進調査事業費補助金（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 2017

106. 穐山 浩, 渡邉 敬浩, 堤 智昭, 井之上 浩一, 岡 明, 畝山 智香子: 食品を介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。厚生労働行政推進調査事業費補助金（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 2018

107. US EPA: (United States Environmental Protection Agency). Estimation of relative bioavailability of lead in soil and soil-like materials using in vivo and in vitro methods. OSWER 9285.7-77 May 2007

108. 山野 哲夫: 食品汚染物質の bioaccessibility と bioavailability. 生活衛生 2009; 53: 137-144

109. US EPA: (United States Environmental Protection Agency). All-Ages Lead Model (AALM), Version 2.0 (External Review Draft, 2019). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 2019. (https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=343670).（ホームページ 2021 年 4 月 30 日時点). 2019

＜別添１＞

鉛に関する食品健康影響について

一次報告

２０１２年３月

食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会

鉛ワーキンググループ

目次

＜審議の経緯＞

2008 年	4 月	17 日	食品安全委員会第 234 回会合（自ら評価の決定）
2008 年	5 月	13 日	第 3 回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会（審議体制の決定等）
2008 年	7 月	30 日	第 1 回鉛ワーキンググループ
2008 年	9 月	29 日	第 2 回鉛ワーキンググループ
2008 年	10 月	24 日	第 3 回鉛ワーキンググループ
2008 年	11 月	26 日	第 4 回鉛ワーキンググループ
2009 年	2 月	10 日	第 5 回鉛ワーキンググループ
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

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2009年6月30日まで）	（2009年7月1日から）	（2011年1月7日から）
見上　彪（委員長）	小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
小泉直子（委員長代理）	見上　彪（委員長代理*）	熊谷　進（委員長代理**）
長尾　拓	長尾　拓	長尾　拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常	村田容常
	＊：2009 年 7 月 9 日から	**：2011 年 1 月 13 日から

＜食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会幹事会専門委員名簿＞

（2009 年 9 月 30 日まで）	（2009 年 10 月 1 日から）	（2011 年 10 月 1 日から）
佐藤　洋（座長）	佐藤　洋（座長）	佐藤　洋（座長）
立松正衛（座長代理）	立松正衛（座長代理）	長谷川隆一（座長代理）
遠山千春	圓藤吟史	青木康展
圓藤吟史	太田敏博	圓藤吟史
千葉百子	渋谷　淳	渋谷　淳
長谷川隆一	長谷川隆一	鰐渕英機

＜食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会鉛ワーキンググループ名簿＞

（2009 年 9 月 30 日まで）

【専門委員】	【専門参考人】
井口　弘	池田正之
河村葉子	加治正行
佐藤　洋	大六一志（第 6 回 WG）
千葉百子（座長）	堀口俊一
寺本敬子	水口　雅（第 6 回 WG）
広瀬明彦	村田勝敬
山添　康	吉永　淳

（2009 年 10 月 1 日から）

【専門委員】	【専門参考人】
河村葉子	池田正之
佐藤　洋（座長）	加治正行
寺本敬子	千葉百子
広瀬明彦	堀口俊一
村田勝敬	
山添　康	
吉永　淳	

（2011 年 10 月 1 日から）

【専門委員】

佐藤　洋（座長）
寺本敬子
広瀬明彦
村田勝敬
山添　康
吉永　淳

要　約

食品安全委員会が自らの判断で行う食品健康影響評価として、鉛の食品健康影響評価を行うこととした。

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、ヒトの生活環境には自然及び人為由来の鉛が混在し、大気や飲料水及び器具・容器包装によって汚染された食品を含む食物の摂取を介してヒトは鉛の曝露を受けている。

鉛の有害性に関しては、職業曝露による鉛中毒が知られており、慢性影響としては、より低濃度での継続的な鉛曝露による神経系、血液／造血系への影響等が疫学研究で明らかにされている。特に神経系への影響については、他の器官に比べて感受性が高いということが多くの疫学研究や動物実験等で報告されており、胎児や小児の発達段階にある中枢神経系に対する影響が最も懸念されている。

したがって、本報告においては、胎児及び小児に加え、妊婦、授乳中の女性、妊娠可能な年齢層の女性をハイリスクグループとし、ハイリスクグループを除く一般の成人と区別してリスク評価を行った。

ハイリスクグループについては、低い血中鉛濃度と知能指数（IQ）等の神経行動学的発達への影響との関連を調べたコホート研究及び横断的研究に基づき、有害影響を及ぼさない血中鉛濃度を 4 μg/dL 以下とした。ハイリスクグループを除く一般の成人については、職業曝露における疫学研究のデータを基に、ベンチマークドース（BMD）法を用いて神経系の BMD の 95 %信頼下限値（BMDL）を算出し、有害影響を及ぼさない血中鉛濃度を 10 μg/dL 以下とした。近年の我が国における小児の血中鉛濃度は、4 μg/dL と比べて低いレベルを維持している。血中鉛濃度は変動しやすいものであり、4 μg/dL という値はあくまで目安であるが、可能な限り血中鉛濃度が 4 μg/dL を超過しないようにすることが重要である。

血中鉛濃度から摂取量への変換については、これまで多くのモデル式が提唱されているものの、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という問題や、環境中の鉛濃度が比較的高い時期に開発されたため、モデル式に用いられているパラメータが必ずしも現状にそぐわない可能性があるといった問題がある。また、体内動態を考慮に入れているモデルでも、体内動態に関するパラメータの根拠文献が環境中の鉛濃度が比較的高い時期のものであるという問題がある。さらに、モデル式を使った解析に必要な食物、飲料水、大気、土壌、室内塵など各媒体からの鉛曝露量に関して、日本国内において現時点でコンセンサスの得られたデータがなく、データ間のばらつきが大きいという問題があった。このため、モデル式を用いての血中鉛濃度から鉛摂取量への変換は困難であると考えられた。今後、我が国において、各媒体の鉛濃度や摂取量、これらのデータに基づいた寄与率に関するデータを蓄積していくことが必要である。

以上のことから、血中鉛濃度と鉛摂取量との関係を示すデータが不十分であるため、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い血中鉛濃度の設定をもって今回の結論とした。

今後、血中鉛濃度から摂取量への変換に関する新たな知見が蓄積された場合には、耐容摂取量の設定を検討する。

評価実施の背景

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曝露を受けていると考えられている。

鉛に関する基準の国際的な動向については、1986 年の JECFA（FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議）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（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。しかし、2010 年 6 月に開催された第 73 回 JECFA において、最近の曝露データから現行の PTWI（25 μg/kg 体重/週）は適当でないと取り下げられた。また、実際の曝露量と PTWI との差が小さいことから、2004 年の CODEX（FAO/WHO 合同食品規格委員会）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」が出されている。

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・交換を発表したり、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。これらの事件をきっかけに、厚生労働省は食品衛生法の器具・容器包装及びおもちゃの規格基準の鉛に係る規格を見直し、2008 年 7 月に食品安全基本法第 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た。

食品安全委員会は、鉛の曝露実態や国内外の情勢を踏まえ、器具・容器包装（2008 年 9 月評価要請）及び清涼飲料水（2003 年 7 月評価要請）の個別基準に係る食品健康影響評価ではなく、食品全般における食品健康影響評価を行うことが適当であると判断したことから、2008 年 4 月 17 日に開催された第 234 回会合で食品安全基本法第 23 条 1 項 2 号の自ら行う食品健康影響評価を行うこと（自ら評価）を決定した。また、本自ら評価は、鉛ワーキンググループを化学物質・汚染物質専門調査会の中に設置して、化学物質・汚染物質専門調査会及び器具・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、審議されることとなった。

Ⅰ．物理、化学的特性

鉛は、原子番号 82、元素記号 Pb、原子量 207.2、14（4B）族、同位体（^{204}Pb（1.40%）、^{206}Pb（25.2%）、^{207}Pb（21.7%）、^{208}Pb（51.7%））、密度 11.34 g/cm^3（20℃）、青みを帯びた灰色の柔らかい金属である。空気中常温では、表面に酸化被膜ができ内部が保護される。単体の融点は 327.4℃、沸点は 1,740℃である（O'Neil et al. 2006a、WHO 1995）。

Ⅱ．鉛の生産と用途

鉛は、紀元前 3000 年頃から使用されている金属であり、融点が低く、柔らかいために加工が容易であること、表面に酸化被膜が形成されて腐食され難いこと、安価であること等の特徴を持つために幅広い用途がある。日本国内の供給量は 1990 年において約 45 万 t、2000 年において約 20 万 t と他の金属と比べても非常に多い（中西ら 2006）。

無機鉛化合物は、主に鉛管、鉛板、蓄電池の電極、電線被覆、ハンダ（鉛-錫合金）、塗料・顔料、鉛ガラス等の製造、蛍光灯やテレビのブラウン管、塩化ビニル樹脂の安定剤[1]の原料に用いられる。歴史的には活字用合金（鉛-アンチモン-錫）製造にも用いられた。1960 年代までの日本においては、自動車用ガソリンのアンチノック剤として有機鉛化合物のアルキル鉛[2]が添加された有鉛ガソリン[3]を使用していたため、排出ガスに含まれる無機化された鉛化合物よって大気中鉛濃度が高かった。しかし、1970 年代頃から有鉛ガソリンの使用が規制[4]されてきたことから、現在では大気中鉛濃度は低くなっている。また、大正から昭和初期にかけて、無機鉛化合物が化粧品に白粉として用いられたことがあり、役者の鉛中毒や、母親の使用した含鉛白粉を授乳時に経口摂取した乳児において脳膜炎が報告されている。米国等では、無機鉛化合物を含む塗料が室内の壁面に用いられ、その剥落物を口に入れることが小児の曝露の原因の一つとなった。

Ⅲ．日本の現行規制の概要

日本では鉛の毒性は古くから認識されており、明治 33（1900）年に法律第 15 号「飲食物其の他の物品取締に関する法律」が公布され、飲食物用器具取締規則で器具の鉛含有量の規制が行われた。それ以来、鉛は食品衛生法において幅広い食品に基準値が設定されている。

---

1 塩化ビニル混和物の熱及び光劣化を制御する目的で添加される。鉛系安定剤の代表的なものに三塩基性硫酸鉛や二塩基性亜燐酸鉛などの無機鉛化合物があり、管・継手、窓枠等の硬質塩ビ建材や長期の耐久性等が求められる製品に使われているが、近年では環境を考慮して Ca-Zn 系などの非鉛系安定剤も使用されている。

2 メチル基（CH_3^-）、エチル基（$C_2H_5^-$）などのアルキル基を 1-4 個結合した有機鉛化合物の総称で、テトラエチル鉛（$(C_2H_5)_4Pb$；四エチル鉛）やテトラメチル鉛（$(CH_3)_4Pb$；四メチル鉛）をさすことが多い。アルキル鉛は無色透明、油状の重い液体（可燃性）で、かつてはアンチノック剤として自動車用燃料に添加されていた。特にテトラエチル鉛は肺や皮膚から容易に吸収され、毒性も強い。

3 ガソリンエンジンのシリンダー内における点火時の衝撃波により発生する金属性の音やエンジン部品が破損することを防止するためにオクタン価の高い（混合気に着火した時の炎の伝播速度が遅い）ガソリンを混入させたもの。

4 自動車排出ガスに含まれる無機鉛化合物による大気汚染が問題となって、現在では多くの国で有機鉛化合物をガソリンへ添加することが禁止されている。日本では、1969 年以降から石油業界の自主規制によって自動車用燃料へのアルキル鉛の添加量が半減されたことに始まり、旧通商産業省による行政指導等によって 1975 年 2 月生産分からのレギュラーガソリンが無鉛化、1987 年にプレミアガソリン（ハイオクガソリン）が無鉛化されて、世界で初めて自動車燃料の完全無鉛化が達成されている。

表１　日本の現行規制

法律名	項目	規格又は基準値
食品衛生法	食品、添加物等の規格基準[5]	
	1. 食品（残留農薬）	○食品一般の成分規格 ①ばれいしょ、トマト、きゅうり　なつみかん、もも、いちご、ぶどう：1.0 mg/kg ②ほうれんそう、なつみかんの外果皮　りんご、日本なし：5.0 mg/kg
	2. 食品（清涼飲料水）	○各条 ①成分規格 検出するものであってはならない。 ②製造基準 ミネラルウォーター類、冷凍果実飲料及び原料果汁以外の清涼飲料水の原水：0.1 mg/L 以下 ミネラルウォーター類の原水：0.05 mg/L 以下
	3. 食品添加物	各添加物の成分規格：1-40 μg/g 以下
	4. 器具・容器包装	○器具・容器包装又はこれらの原材料一般の規格（含有量規格） ①器具は鉛又はその合金が削り取られるおそれのある構造であってはならない。 ②食品接触部分のメッキ用スズ、器具・容器包装の製造・修理用金属：0.1%以下 ③器具・容器包装の製造・修理用ハンダ：0.2%以下
		○器具・容器包装又はこれらの原材料の材質別規格 ①ガラス製、陶磁器製又はホウロウ引き　溶出試験 ・深さ＜2.5 cm：1-8 μg/cm² 以下 ・深さ≧2.5 cm のもの：0.4-2 μg/mL 以下 ②合成樹脂又は一般用ゴム製器具・容器包装 材質試験：100 μg/g 以下、溶出試験：1 μg/mL 以下 ③ゴム製ほ乳器具 材質試験：10 μg/g 以下、溶出試験：1 μg/mL 以下 ④金属缶　溶出試験：0.4 μg/mL 以下
	5. おもちゃ	○おもちゃ又はその原材料の規格 ①うつし絵、折り紙、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン 溶出試験：1 μg/mL 以下 ②ゴム製おしゃぶり 材質試験：10 μg/g 以下,溶出試験：1 μg/mL 以下 ③塗膜、金属製アクセサリー玩具 溶出試験：90 μg/g 以下
水道法	水道水質基準	0.01 mg/L 以下
環境基本法	水質汚濁に係わる環境基準	0.01 mg/L 以下
	土壌汚染に係わる環境基準	0.01 mg/L 以下（検液[6]）
大気汚染防止法	ばい煙排出基準	10-30 mg/m³（施設の種類によって異なる）
水質汚濁防止法	一律排水基準（健康項目）	0.1 mg/L
下水道法	健康に係わる有害物質についての排出基準	0.1 mg/L
土壌汚染対策法	第二種特定有害物質	0.01 mg/L
特定化学物質の環境への排出量の把握及び管理の改善の促進に関する法律		第一種に指定

5　主な規制の概要を記載。
6　平成 3 年 8 月 23 日環境庁告示第 46 号（改正平成 22 環告 37）の別表により規定。

鉛に対する現行法規制の概要について、表 1 にまとめた。2007 年に中国製の土鍋から鉛が溶出し、輸入業者が自主回収したことや、米国において米国の安全基準を超える鉛が塗料に含まれる中国製おもちゃの自主回収・交換を発表するなどの事件が相次いで起こった。厚生労働省は、これらの事件をきっかけに、食品衛生法の器具・容器包装及びおもちゃの規格基準のうち、鉛に係る規格を見直した。

Ⅳ．環境中の分布、動態

鉛は、地殻表層部に 1.5×10^{-3} 重量%程度存在し、硫化物の方鉛鉱として広く存在する。岩石の風化、風による土壌粒子の浮遊・移動、火山の噴火等によって環境中に排出されるほか、放射性鉛は地中から放出されるラドンガスの崩壊により生成する。全世界の自然由来の鉛放出量は年間 19,000 t（Nriagu & Pacyna 1988）と推定され、そのうち火山からの鉛放出は年間 6,400 t（Nriagu 1979）と推定されている。しかし、自然由来の鉛のヒトへの曝露量は少なく、環境中に放出された鉛は最終的に堆積岩となって地殻表層部へ戻る（WHO 1995）。これら自然由来の排出量は、人為由来のそれに比べて小さいと考えられている（Merian et al. 2004）。人為由来の鉛とその化合物は、採掘、製錬、製造、使用、再生又は廃棄等のいずれの段階においても環境中へ排出される。1965-1990 年における世界の鉛消費量は徐々に増加し、1990 年には 5.6×10^{6} t にも上った（OECD 1993）。有鉛ガソリンが使用されている国では、大気中の鉛のほとんどがガソリンを燃焼する自動車や機械からである。また、鉛鉱山や製錬所付近では高濃度の鉛を含む排気によって大気中の鉛濃度が高い。環境中へ排出された鉛は、土や地表水に沈降する。室内塵に含まれる鉛の多くは大気中からのものである。また、大気や水中の鉛は動植物の体内へ取り込まれ、食物連鎖によってヒトに至るが、生物濃縮はあまり大きくない（WHO 1995）。

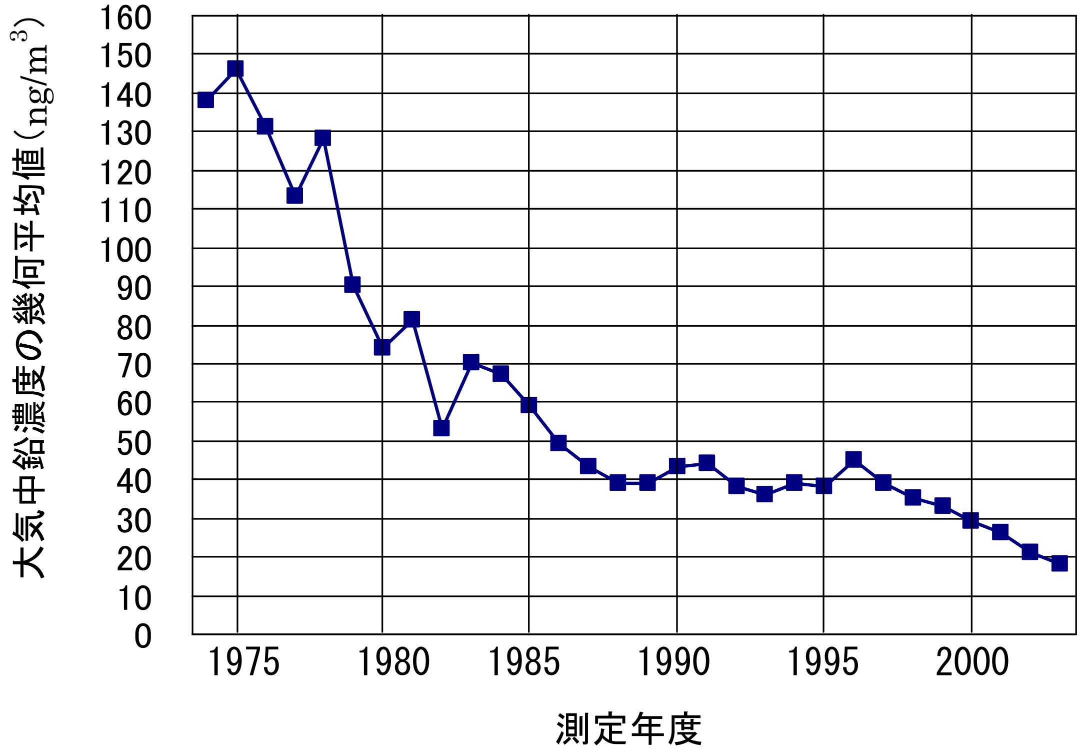
１．大気中の鉛

人為活動によって様々な発生源から鉛が放出された結果、大気中の有機鉛及び無機鉛の地球規模の拡散が生じた。1970 年代以降有鉛ガソリンが各国で禁止されるようになるまで、世界の主要都市の鉛による大気汚染の 95%はアルキル鉛燃料添加剤由来であると推測された（US EPA 2002）。Nriagu 及び Pacyna（1988）は、毎年、33 万 t の鉛が直接的に大気中へ放出されていると推定している。産業革命以前の自然由来（火山からの放出、岩石の風化、ラドンガスの崩壊、波しぶきによる海からの飛散等）の大気中鉛濃度は、0.01-0.1 μg/㎥の範囲内と推定されている。1975 年以降報告されている最低濃度は、南極で測定されたもので 0.076 ng/㎥であった（US EPA 1986）。

大気中に排出された無機形の鉛化合物は、主に粒子状態として存在し、移動及び拡散の過程で大気中から沈着・除去される。粗い粒子（空気力学的粒径＞2 μm）は比較的発生源近くに沈着するが、微粒子は大気中を長距離輸送される。粒径が 0.55 μm程度の鉛粒子は 64 時間以上も空中を浮遊し、1,600 km 以上も輸送されることが報告されている（Pirrone et al. 1995、Milford & Davidson 1985,1987、Pilgrim & Hughes 1994）。採掘場や製錬所から大気中へ排出され

る鉛粒子は、主に鉛-硫黄化合物（$PbSO_4$、PbO-$PbSO_4$、PbS）である（US EPA 1986）。

日本全国16都市に設置されている国設大気測定局での大気中鉛濃度データ及び地方自治体が独自に行ったモニタリングデータを用いて算出された、日本全国における大気中鉛濃度の幾何平均値の推移を図1に示す（中西ら2006）。大気中鉛濃度が1975年から1980年代後半にかけて急激に減少したのは、1975年の有鉛ガソリンの使用規制による影響が大きいと考えられている。また、1996年以降の大気中鉛濃度の減少傾向は、焼却施設に設置された排ガス除去装置の改善により廃棄物処理事業所からの大気排出量が大きく減少したためと考えられる（中西ら2006）。



※　中西ら（2006)から引用

図1　日本全国における大気中鉛濃度の幾何平均値の推移

２．土壌中の鉛

地殻の平均鉛濃度は約10 -20 µg/gである（IPCS 1989）。鉛鉱物の多くは火成岩と変成岩起源である。陸上生態系の中で、人為的な鉛汚染を最も受ける場所は土壌である（Nriagu & Pacyna 1988、Nriagu 1989）。土壌中の鉛量（地表に積もった塵と区別）は、人間活動や様々な曝露源からの長期あるいは短期にわたる鉛粒子の飛来により影響を受ける。乾性沈着及び湿性沈着の両方が土壌中の鉛の重要な経路となる。

土壌中の鉛は比較的不溶性のもの（硫酸鉛、炭酸鉛、酸化鉛）、水溶性のもの、泥に吸着されたもの、吸着され鉄の酸化物と共沈するもの、コロイド有機物に吸着するもの、又は土壌の有機成分と複合体を形成するものなど様々である（US EPA 1986、IPCS 1989）。これらの形態の違いは、土壌のpH、土性、粒径、有機物含量、無機性コロイドと酸化鉄の存在、陽イオン交換能及び土壌中の鉛量等

に依存している（NSF 1977、Reddy et al. 1995）。土壌中の鉛の大部分は、粘土、シルト、鉄、酸化マンガン、土壌有機物と静電気的又は化学的に結合しており（Reed et al. 1995）、土壌に強く保持されているため、溶脱（土壌水に溶解した状態での地下水への移行）はほとんど起こらないが、鉛が吸着した土壌が浸食されることで、表層水に移行する可能性がある（US EPA 1986、NSF 1977）。有機物含量の多い pH 6-8 の土壌の場合には、鉛は不溶性の有機鉛錯体を形成し、同じ pH でも有機物含量が少ない土壌では水和酸化鉛錯体を形成するか、炭酸イオンやリン酸イオンと沈殿物を生成するが、pH 4-6 の土壌の場合は、有機鉛錯体が溶解し、溶脱や植物へ取り込まれる可能性がある（US EPA 1986）。土壌中の鉛のバックグラウンドレベルは 10-70 μg/g の範囲内（GEMS 1985）である。

植物による鉛の取込みは、根からの吸収と大気からの植物表面への沈着の二つのプロセスがある。鉛は、不溶性の無機塩類を生成し、種々の陰イオンと錯体を形成して土壌と強固に結合する傾向があるため、根からの吸収能力は低いと考えられている。野菜に吸収される土壌中の鉛量は、陽イオン交換能、土壌水分 pH、有機物量、土壌水分含量、添加した土壌改良剤の種類などの因子に依存する（ATSDR 2007）。

植物中の鉛濃度は土壌中の鉛濃度に比例する。植物中の鉛濃度のバックグランドレベルの測定は、過去数世紀にわたる鉛含有農薬や鉛で汚染された肥料の直接的散布による地球規模の汚染によって困難になっている。海外では、過リン酸肥料で 92 μg/g という高い鉛汚染が検出されており、肥料として使用されている下水汚泥は、更に高濃度の鉛を含有している可能性がある。一般的に肥料として使用される下水汚泥の鉛濃度は 1,000 μg/g 未満であるが、米国では 26,000 μg/g に達する高い値が測定されている（WHO 1995）。何年にも渡って大量の下水汚泥が散布された土壌の鉛測定値は、425 μg/g で、非散布土壌の測定結果は 47 μg/g であった（Beckett et al. 1979）。過去には鉛が塗料、色素、インクの製造に広く使用されていたが、現在では多くの国で使用が制限され、屋内塗料の鉛濃度は、米国で 0.06%以下、ニュージーランドで 0.5%以下に規制されている。しかし、過去の塗布表面からの含鉛塗料（ペンキ）片の散粉や剥離は、室内塵として、あるいは家屋周辺の埃や土壌汚染の原因となることがある。これは塗料の種類、家屋の古さ、修理状態などによる。家屋内外の埃の鉛レベルは、含鉛塗料が使われていない場合と比較して、塗ってある場合の方が高い値になる（Thornton et al. 1985）。ロンドンの校舎近辺の研究から明らかになったように、含鉛塗料の不適切な除去が局地的な環境汚染の大きな原因となった可能性がある（Rundle &Duggan 1986）。

1999 年度に旧環境庁が「含有量参考値再評価検討調査」において全国 10 都市合計 193 地点の一般土壌中の鉛濃度を測定した結果によると、一般土壌中の鉛濃度幾何平均値は 13.2 μg/g、幾何標準偏差は 2.2 であった。（財）日本土壌協会（1984）が汚染していないと考えられる水田、畑、森林土壌で測定した農用地等の土壌中の鉛濃度を表 2 に示す。一般土壌中の鉛濃度幾何平均値 13.2 μg/g と比較すると、同程度か若干高めの濃度であった（中西ら 2006）。なお、（独）産業技術総合研究所地質調査総合センターがまとめた地球化学図（採取密度 10 km^2 に 1 試料）によると、旧鉱山跡地付近では鉛濃度が概して高く、最高 6,064 μg/g に達する鉛が検出されている（今井ら 2004）。

表 2　日本の農用地等の非汚染土壌中の鉛濃度

土壌の種類	検体数	土壌中鉛濃度の幾何平均値[μg/g]	
		表層土 1)	下層土 2)
水田土壌	231	19.9	15.9
畑土壌	166	14.8	13.3
森林土壌	236	16.4	14.0
合計	633	17.1	14.5

1)　農用地では概ね 0-15 cm、森林では 0-10 cm

2)　地表下概ね 30-60 cm のうち主要な層位 15 cm

※　浅見（2001)から引用

３．水域・底質中の鉛

鉛は、大気からの沈降、土壌からの流出、あるいは排水の流入により表層水中に存在する。表層水中での鉛の溶解量は水の pH と溶存塩の含有量に依存する（US EPA 1986)。鉛は、水中で陰イオン（水酸化物イオン、炭酸イオン、硫酸イオン及びリン酸イオン）と難溶性の化学物質を形成して沈殿するため、ほとんどの表層水と地下水において溶存態の鉛濃度は低い（Mundell et al. 1989)。Flegal ら（1987）の推定では、表層水の自然鉛レベルは 0.02 μg/L であった。一般的に、地下水や表層水には 10 μg/L 以上の鉛濃度は検出されていない（IPCS 1989)。1970 年代の米国イリノイ州での調査によると、河川水中の鉛は、かなりの割合が不溶性の状態で存在していると考えられ、懸濁粒子として存在する鉛と溶存態として存在する鉛との比は、田園域の河川の 4：1 から都市域の河川の 27：1 まで変化する（Getz et al. 1977)。海洋では、鉛汚染源の影響を直接受けない地域の海水試料からは非常に低いレベルの鉛しか検出されていない。太平洋のある海域での海水中鉛濃度は 3.5×10^{-3} μg/L（深さ 0-100 m)、2,500 m 以上の深さで 0.9×10^{-3} μg/L であった。北大西洋のある海域では、海面では 34×10^{-3} μg/L、2,500 m 以上の深さでは 5×10^{-3} μg/L であった（Patterson 1983)。Settle & Patterson（1980）は、有史前の海水中鉛濃度は 0.5×10^{-3} μg/L であったと推定している。Flegal ら（1987）は、米国カリフォルニア州のモンテレー湾で行った調査から、沿岸海水中鉛の 95%が風によって運ばれて来た鉛であると推定している　(Flegal et al. 1987)。

環境省（2011）が実施する全国数千地点の公共水域における鉛濃度の測定結果（2001-2010 年度）によると、現在の水質基準 10 μg/L を超える地点の割合は、いずれの年度においても 1%以下とわずかであった。

Ⅴ．ヒトにおける曝露

１．吸入曝露

吸入曝露では、大気中に拡散した鉛粒子が呼吸によって肺に取り込まれ、血中へ移動して体内を循環する。吸入曝露には、鉛製錬所や鉛電池工場における作業、鉛を含む塗料や顔料を扱う作業、ハンダ付け作業などの労働環境からの職業曝露、工場、自動車、ゴミ焼却場からの排出ガスなどの一般環境からの曝露がある。また、鉛はたばこにも含まれており、1960 年から 1980 年の間にフィンランドで販売されていたフィルター付きのたばこの平均鉛含有量は 2.4 μg/g であり、そのうち 5%が吸入され、残りは灰と煙になることが報告されている

（Mussalo-Rauhamaa et al. 1986）。中西ら（2006）は、1999-2003 年の日本全国における大気中鉛濃度のモニタリング測定値と（独）国立健康・栄養研究所及び（独）科学技術振興機構（2005）の小児及び成人の報告値から、確率論的曝露評価法（モンテカルロ・シミュレーション[7]）を用いて 0-6 歳児の小児と成人の吸入曝露量を推定した。その結果を表 3 に示し、小児（0-6 歳児の平均）と成人の吸入曝露量の確率分布を比較したものを図 2 に示す。これらから、小児の方が成人よりも体重当たりの曝露量が多く、小児の中でも年齢が低いほど体重当たりの曝露量が多い傾向がみられる。これは、年齢が低いほど体重当たりの呼吸量が多いためだろうと考えられる。

また、受動喫煙により小児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ており、日本の就学前の小児を対象に行われた研究においても、非喫煙家庭の小児に比べて、喫煙家庭の小児の血中鉛濃度は高かった（加治ら 1997、Kaji 2007）。

表 3　小児と成人の吸入曝露量の推定結果

対象集団	平均値 [μg/kg 体重/日]	5 パーセンタイル値 [μg/kg 体重/日]	50 パーセンタイル値 [μg/kg 体重/日]	95 パーセンタイル値 [μg/kg 体重/日]
0 歳児	0.021	0.0037	0.015	0.058
1 歳児	0.018	0.0033	0.013	0.051
2 歳児	0.018	0.0031	0.012	0.050
3 歳児	0.016	0.0029	0.012	0.046
4 歳児	0.016	0.0028	0.011	0.044
5 歳児	0.015	0.0027	0.011	0.043
6 歳児	0.015	0.0026	0.010	0.041
小児*	0.017	0.0030	0.012	0.048
成人	0.011	0.0019	0.008	0.030

＊0-6 歳児の平均

※　中西ら（2006）から引用

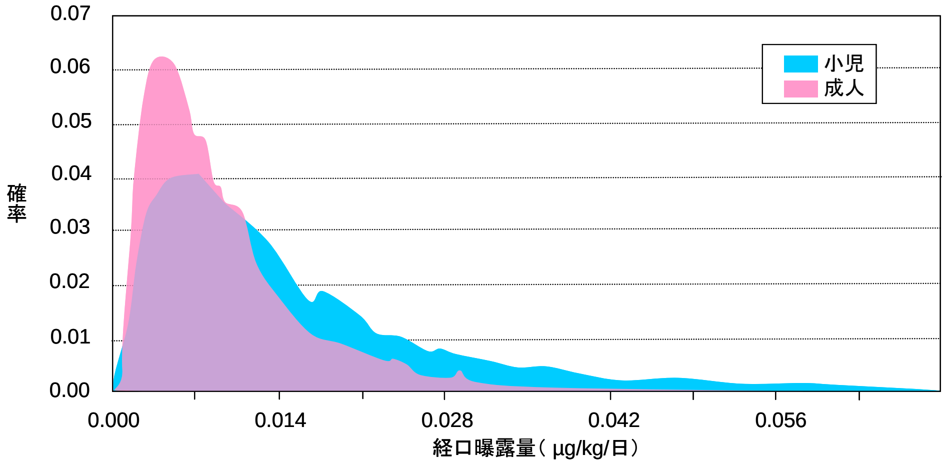


図 2　小児と成人の吸入曝露量の確率分布　　※　中西ら（2006）から引用

7 シミュレーションを行う現象に対して、その入力に大量の乱数を発生させて出力値を観測することで、その現象を確率論的に解く方法。ここでは、曝露量の変動性や個人間の曝露量の違いを考慮するために、環境中鉛濃度や曝露係数（食品摂取量や体重など）に分布を与え、Crystal Ball® 2000　(Decisioneering Inc.)を用いたモンテカルロ・シミュレーションを行うことで、曝露量を分布として推定した。モンテカルロ・シミュレーションの試行回数は 10,000 回とし、サンプリング手法には、確率分布を一様な確率の区間に分割し、各区間の確率分布に従って、各区間からの値をサンプリングするラテン・ハイパー・キューブ法を採用した。

２．経口曝露

職業曝露を受けない成人では、食品及び飲料水が主要な曝露源となっている。一方、小児では、食品及び飲料水に加えてマウシング[8]や異食を介して室内塵や土壌も曝露源となっている。これらの他に、クリスタルグラスや陶磁器等の器具・容器包装や玩具から溶出する鉛も曝露源として考えられている。

鉛は、土壌から鉛を吸収した農作物、大気中に浮遊する鉛粒子の付着、鉛ハンダを使用した缶等からの溶出によって、食品中に含まれる。農作物では、通常、鉛濃度は茎や葉より根の部分でかなり高く、実の部分で低い。鉛ハンダを使用した缶による食品汚染は、1980 年以降、代替技術によって製造された鉛フリーハンダ缶により大幅に減少している（WHO 1995）。

（１）食物からの曝露

①食事からの曝露

海外の食事由来の鉛曝露量の例として、第53回FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）（1999）がまとめた推定週間摂取量を表4に示す。推定週間摂取量の平均値は0.3-24.4 μg/kg体重/週の範囲にあり、多くの国では2-7 μg/kg体重/週であった。中国やフランスで高く、米国では低かった。我が国のトータルダイエットスタディ（TDS）法[9]から計算した週間推定摂取量（1998-2007年の平均値）は3.6 μg/kg体重/週であり、英国とほぼ同じレベルであった。また、大人と小児の摂取量を比較すると、多くの国で小児の方が2倍程度高いが、これは体重当たりの食事量が小児の方が多いことが主因と推測される。

我が国における食事からの鉛曝露に関しては、Watanabeら（1996）が、1979-1983 年（1980 年調査）及び1991-1994 年（1990 年調査）に日本国内19か所（北海道から沖縄県宮古市に及ぶ全国に分布）で、成人女性（1980年調査484名、1990年調査467名）から末梢血検体及び全飲料を含む24 時間陰膳[10]食事検体（1980年調査293名、1990年調査375名）の提供を受け、鉛摂取量及び血中濃度を測定した。鉛の食事由来摂取量の幾何平均値は1980年調査の32.2 μg/日から1990年調査の7.1 μg/日に、血中鉛濃度は3.39 μg/dLから2.32 μg/dLにいずれも有意（$p<0.01$）に低下していた。ただし19か所における血中鉛濃度と鉛摂取量の幾何平均値は1980年調査と1990 年調査ともに相関しなかった。鉛摂取量及び血中鉛濃度は東アジアの他国・地域（鉛摂取量29-80 μg/日、血中鉛6.8-9.2 μg/dL）あるいは欧米先進国（17-125 μg/日、血中鉛1.2-9.6 μg/dL）に比べて低かったと報告した。

8　マウシング（mouthing）：口に入れて確かめる乳幼児特有の習慣。

9　トータルダイエットスタディ法（TDS 法）: 広範囲の食品を小売店等で購入し、国民健康・栄養調査による各食品の摂取量に応じて食品群別に混合し、必要に応じて摂取する状態に加工・調理した後、分析し、食品群ごとに化学物質の平均含有濃度を算出する。これに特定の集団における食品群の平均的な消費量を乗じることにより、化学物質の平均的な曝露量を推定する。マーケットバスケット方式とも呼ばれる。数値の信頼性は高いが、実施する季節によって食品の種類が違ってくるため、実施時期の対応食品の曝露量データがない場合がある。さらに、群内で多くの食品を混合するため、分析値が ND となりやすい傾向がある。

10　調査対象者に依頼して、一日に摂取したすべての飲食物と同じ種類の同じ量の食品を集めて提供してもらって分析する方法と一週間程度のモデル献立表に基づいて調理したものを分析する方法があり、これらの方法で調査対象者が食べた食品に由来する化学物質の摂取量を推定する。実際に摂取した食品を分析するため、正確な値が得られるが、特定の個人の値であり、日によって食事内容が異なるため、得られる数値は対象化合物によって大きな幅を示す。

表 4　各国の食事由来の鉛週間摂取量

国又は地域名	鉛週間摂取量（μg/kg 体重/週）					備考
	全体	大　人		子　ど　も		
オーストラリア（1998）		男	2.6-3.4	男 12 才	1.6-2.5	
		女	2.4-3.3	女 12 才	1.7-2.7	
				男女 2 才	3.1-5.0	
				男女 9 か月	2.0-5.1	
	4.9	男女	4.2	男女 2 才	7.0	飲料水除く 95%ﾀｲﾙ値
	6.3	男女	5.6	男女 2 才	11.9	飲料水含む 95%ﾀｲﾙ値
カナダ	2.4	20-33 才男女（70kg）	3.3	男女 1-4 才　（20kg）	5.25	想定体重
中国		男女（60kg）	10.1	男女（16.5kg）	24.4	TDS、想定体重
フィンランド	1.4					
フランス		男女（60kg）	8.3	男女 2-8 才　（20kg）	19.4	想定体重
ニュージーランド（1998）		男 19-才以上	3.3	男女 4-6 才	5.3	
		女 25 才以上	2.5	男女 1-3 才	6.3	
スロバキア				菜食男女	9.9-48.6	中央値－最大値
				非菜食男女	6.7-57	中央値－最大値
スウェーデン	2-6					
台湾	2.6					
英国（1982-91）	3.3					
米国		女 25-30 才（70kg）	0.4	男　女　6-11　か　月（10kg）	0.6	
		女 40-45 才（70kg）	0.3	男女 2 才　（15kg）	1.1	
		女 70 才（70kg）	0.4	男女 6 才　（18kg）	1.4	
		男 25-45 才（70kg）	0.4	男女 10 才　（22kg）	1.2	
		男 70 才（70kg）	0.5	女 14-16 才　（60kg）	0.4	
				男 14-16 才　（70kg）	0.4	
日本（1997-2007）	3.6					（53.3kg）

注：報告年や測定年が記載されていないものは 1980 年代の測定値
（　）は推定に用いた体重

※　WHO FOOD ADDITIVES SERIES 44 Safety evaluation of certain food additives and contaminants, IPCS (2000)及び我が国の結果は TDS（国立医薬品食品衛生研究所、2006）から引用

さらに、我が国における食物からの鉛曝露量について、1977年から、世界保健機関（WHO）による地球環境モニタリングシステム（Global Environmental Monitoring System : GEMS）の一環として、国立医薬品食品衛生研究所が地方衛生研究所と協力して食品中汚染物質のTDS法による曝露量調査を実施している。この調査では、毎年100-180種類の食品を調理、混合した試料を8-12検体調製し、汚染物質、農薬など20種以上の測定が行われている。また、定量限界以下の試料については、定量限界値（LOQ）の1/2（ND=1/2LOQ）をその鉛含有量として曝露量を求めている[11]。この調査結果に基づく食事からの鉛摂取量の30年間の推移を図3に示す。食事からの鉛摂取量は、1978年には100 μg/日以上であったが、それ以降急激に減少し、1988年以降はほぼ20-40 μg/日の範囲で一定となっている。1999年から2008年までの10年間の平均曝露量は、27.6 μg/日（体重53.3 kg[12]で3.6 μg/kg体重/週）で、JECFA が設定していた暫定耐容週間摂取

[11] 分析対象の濃度が低く定量限界（LOQ: limit of quantitation）に満たない場合、これらの値は定量下限以下（ND : not detected）として報告される。分析結果が ND となった場合の計算方法として、ND=0 と ND＝1/2LOQ の 2 種類の方法がある。GEMS で汚染物質濃度の代表値をを計算する際には、ND ではないデータが全体の 60%以上ある場合、ND のデータを 1/2LOQ として計算することを奨励している。

[12] 平成 10 年から平成 12 年度の国民栄養調査に基づく日本人の平均体重(全員平均 53.3 kg、小児平均 15.8 kg、妊婦平均 55.6 kg)。

量（PTWI）25 μg/kg体重/週の約14%であり、2008年は30.6 μg/日（体重53.3 kgで4.0 μg/kg体重/週）である。

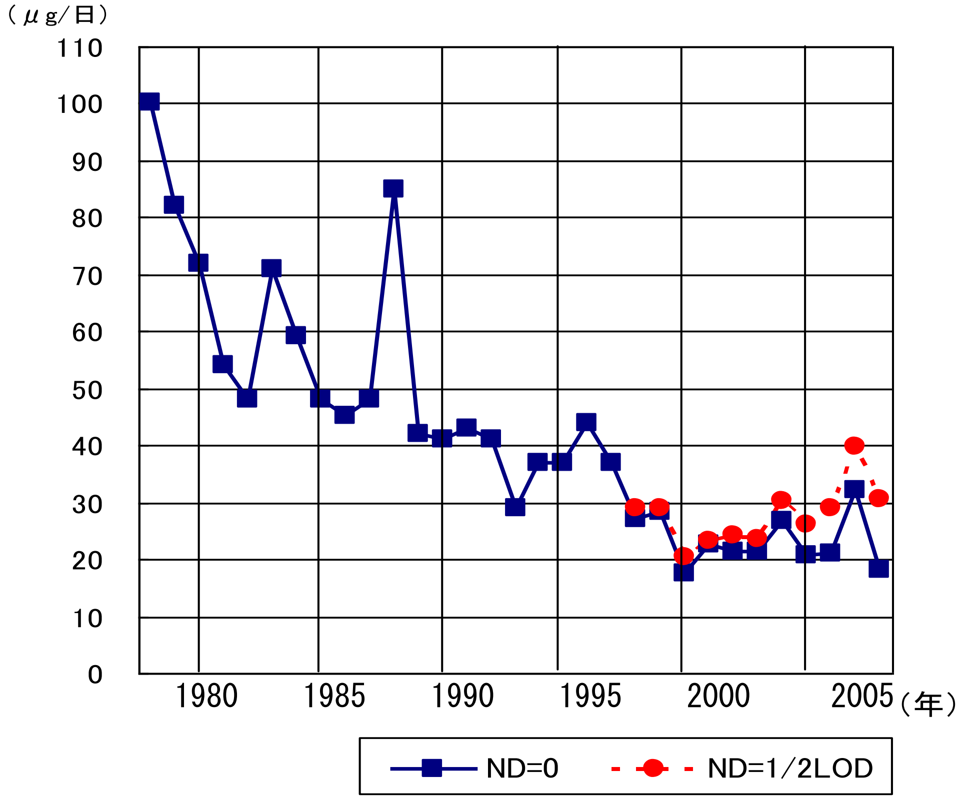


図 3　食事からの鉛摂取量の推移

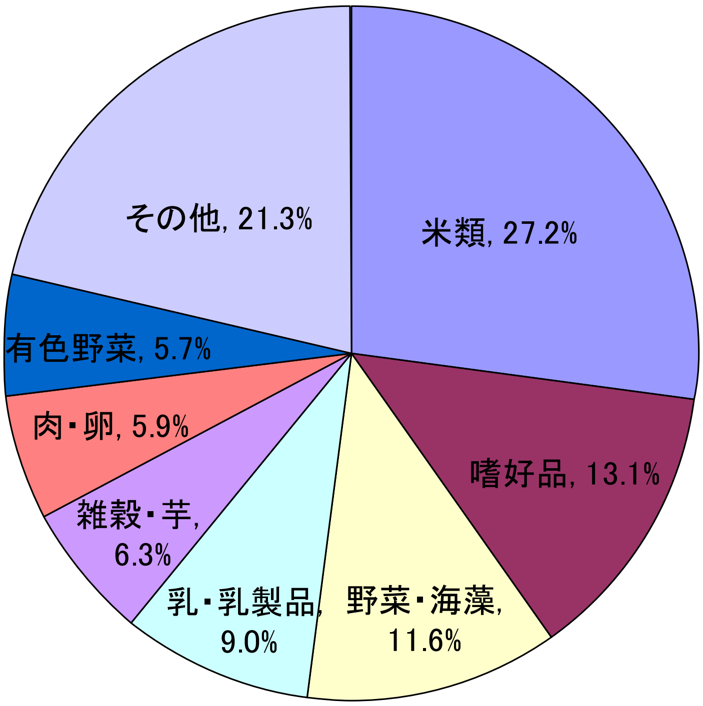


図 4　2008 年の食事由来の鉛曝露量（ND=1/2 LOD）に対する 14 食品群の寄与率

②各食品からの曝露

2008年の食事由来の曝露量30.6 μg/日に対する14食品群の寄与率を図4に示す。14食品群の寄与率は、米類27.2%、嗜好品[13]13.1%、野菜・海草類11.6%、乳・乳製品9.0%、雑穀・芋6.3%、肉・卵5.9%及び有色野菜5.7%であった。米の寄与率が高い理由としては、摂取量が多いことに起因するものであり、含有量が特に高いということではない。全体としては、特に高い含有量を示す特定の食品群や食品はみられず、鉛は多くの食品群に広く分布している。また、これらの食品群の寄与率は、過去30年余の全調査期間にわたって大きな変化はみられない（国立医薬品食品衛生研究所 2000、2009）。

個別の農作物について、農林水産省が実施した主要な国内産農産物中の鉛含有実態調査結果を表5に示す。前述のTDSと比較して定量限界が高いため、定量限界未満の割合が高くなっているが、小麦、大豆、かんしょ、さといも（皮つき）、ほうれんそうで鉛濃度が比較的高い値を示した。このうち、さといも（皮つき）で定量可能な鉛濃度を検出する割合が最も高く、ほうれんそうで鉛濃度の最高値及び平均値がともに高い値を示した。水産物についても、同様の鉛含有実態調査（平成9-11年産）が実施されているが、ワカサギで最高値が0.15 mg/kg、平均値が0.038 mg/kgであったものの、それ以外の26魚種では定量限界未満であった（農林水産省 2008）。カドミウムやメチル水銀でみられた特定の食品群や食品で高いという傾向は、鉛についてはTDSでも個別食品の調査でもみられなかった。

カナダ、メキシコ、アメリカで1980年代に分析された小児特有の食品の鉛濃度を表6に示す。全体的に鉛濃度は高く、特にハンダ付けされた缶詰から高濃度の鉛が検出されている（WHO 1995）。一方、我が国では大阪府立公衆衛生研究所が国内の調製粉乳10製品の鉛含有量を測定したところ、検出限界値0.2 mg/kg以下であると報告されている（大阪府立公衆衛生研究所 2006）。我が国では鉛フリー缶への切替えも早く、調製粉乳による曝露は低いと推測される。

[13] 酒類、茶、コーヒー、その他嗜好飲料

表5　国内産農産物の鉛含有量実態調査結果（平成16年産）

作物	分析点数	定量限界 mg/kg	定量限界未満の点数	割合	定量限界以上の点数	最高値 mg/kg	平均値（１） mg/kg	平均値（２） mg/kg	平均値（３） mg/kg
米	200	0.02	194	97%	6	0.02	0.001	0.01	-
小麦	100	0.02	71	71%	29	0.04	0.007	0.02	-
大豆	100	0.02	85	85%	15	0.06	0.004	0.02	-
かんしょ	40	0.02	34	85%	6	0.02	0.003	0.01	-
さといも（皮つき）	34	0.02	15	44%	19	0.14	-	-	0.025
だいこん	40	0.02	39	98%	1	0.02	0.0005	0.01	-
にんじん	39	0.02	38	97%	1	0.02	0.0005	0.01	-
ばれいしょ	40	0.02	40	100%	0	-	0	0.01	-
キャベツ	30	0.03	30	100%	0	-	0	0.02	-
ブロッコリー	30	0.03	28	93%	2	0.03	0.002	0.02	-
はくさい	30	0.03	30	100%	0	-	0	0.02	-
レタス	31	0.03	30	97%	1	0.03	0.001	0.02	-
ほうれんそう	31	0.03	22	71%	9	0.34	0.02	0.04	-
ねぎ	30	0.02	29	97%	1	0.02	0.0007	0.01	-
たまねぎ	40	0.02	40	100%	0	-	0	0.01	-
きゅうり	39	0.02	39	100%	0	-	0	0.01	-
かぼちゃ	50	0.02	50	100%	0	-	0	0.01	-
なす	39	0.02	39	100%	0	-	0	0.01	-
トマト	39	0.02	39	100%	0	-	0	0.01	-
ピーマン	40	0.02	40	100%	0	-	0	0.01	-
さやいんげん	48	0.03	48	100%	0	-	0	0.02	-
いちご	30	0.03	30	100%	0	-	0	0.02	-
しいたけ	40	0.02	38	95%	2	0.02	0.001	0.01	-
りんご	20	0.02	20	100%	0	-	0	0.01	-
みかん（外果皮つき）	20	0.02	20	100%	0	-	0	0.01	-
なつみかん（外果皮つき）	35	0.02	34	97%	1	0.02	0.0006	0.01	-
もも	50	0.02	50	100%	0	-	0	0.01	-
なし	50	0.02	50	100%	0	-	0	0.01	-
ぶどう	50	0.03	50	100%	0	-	0	0.02	-
かき	32	0.03	32	100%	0	-	0	0.02	-
ｷｳｲﾌﾙｰﾂ（果皮付をむいたもの）	30	0.03	30	100%	0	-	0	0.02	-

注）平均値はGEMS/Foodが示す方法に従い以下により算出した。

a. さといも（皮付き）を除く品目については定量限界未満の分析点数が全分析点数の60%を超えていたことから、以下により平均値（１）及び平均値（２）を算出した。
　平均値（１）: 定量限界未満の濃度を「0」として算出
　平均値（２）: 検出限界未満の濃度を「検出限界」とし、検出限界以上かつ定量限界未満の濃度を「定量限界」として算出

b. さといも(皮付き)については定量限界未満の分析点数が全分析点数の60%未満であったことから、定量限界未満の濃度を「定量限界の1/2」として平均値（３）を算出した。

※　農林水産省 (2008)から引用

表6　牛乳と乳児用調製乳製品の鉛濃度

（μg/kg 食品）

製品	カナダ 中央値（範囲）[a]	メキシコ 平均値[b]	アメリカ 平均値[c]
牛乳	1.19　(0.01-2.5)	5	
練乳（缶詰）	71.9　(27-106)	88	10
（紙容器）		9	
乳児用調製乳			
鉛ハンダ缶入り液体	30.1　(1.1-122)	13	10
鉛フリー缶入り液体	1.6　(1.5-2)	1	
乳児用調製粉乳（1985）	96.6　(3.7-19)		
粉乳を溶かしたもの[d]		21	

a 出典：Dabeka & McKenzie（1987）
b 出典：Albert & Badillo　(1991)　データは 1982 年に得られた。
c 出典：Bolger 他（1991）　データは 1980 年代後半に得られた。
d 乳児が飲むミルクの鉛レベルは粉ミルクを溶かすための水に含まれていた鉛レベルの影響が大きい。

（２）飲料水からの曝露

飲料水からの鉛曝露については、主として鉛が用いられている給水管[14]、継ぎ手及びその他の配管材料からの溶出が発生源であると考えられている。鉛製の給水管は管内に錆が発生せず、可撓性や柔軟性に富み、加工や修繕が容易であるという特性を持つため、我が国では近年まで広く使用されてきたが、鉛管からの鉛溶出が社会的な問題となったために、旧厚生省は新設の給水管には鉛溶出のない管の使用等を内容とする「給水管に係わる衛生対策」を通知した（給水衛生問題検討会 1989)。（財）水道技術研究センター（2000）は、1999 年に実施した調査で延長 27,000 km を超える鉛給水管が未だ残存していると報告した。

また、WHO が飲料水水質ガイドラインの改正版（WHO 2004）を作成したことを受けて、厚生労働省は、2002 年に鉛に関する水道水の水質基準を改定して 0.01 mg/L と定め、2003 年 4 月から施行している。

東京都水道局（2001）が 2001 年 6-7 月に 311 件の一般家庭用水道の「朝一番の水」及び「10 L 流した後の水」の鉛濃度を測定し、鉛給水管使用延長の異なる四つのグループに区分した水道水中鉛濃度の分布（表 7）を報告した。これによると、朝一番の水では 13-35%の家庭で水質基準の 0.01 mg/L を超過していた。この測定結果を受けて、東京都は、鉛給水管を使用している一般家庭に対して、朝一番に水道を使う場合や長時間水道を使わなかった場合は、使い始めのバケツ一杯程度（約 10 L）の水を飲用以外の用途に使用することを推奨している（東京都水道局 2001）。しかし、10 L 流した後の水でも鉛製給水管の使用延長が 3-6 m の家庭では 7%、6 m 以上の家庭では 22%が水質基準を超過している。

水道水からの鉛曝露量については、（１）で示した TDS 法による曝露量調査では、一日当たり１ L の水道水を加えて測定していることから、その中に加味されていると考えられる。

[14] 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また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。

表7　鉛給水管使用延長別の水道水中鉛濃度の分布

鉛製給水管使用延長[m]	調査件数	朝一番の水[mg/L]			10L流した後の水[mg/kg]		
		0.01以下	0.01超0.05以下	0.05超	0.01以下	0.01超0.05以下	0.05超
-1	47	87%	13%	0%	100%	0%	0%
1-3	80	81%	19%	0%	100%	0%	0%
3-6	91	65%	35%	0%	93%	7%	0%
6-	93	60%	32%	8%	78%	22%	0%

※　東京都水道局（2001）から引用

（３）器具・容器包装からの曝露

器具・容器包装とは、食品製造装置、輸送及び保管用容器、調理器具、食器、食品包装など食品と接触して使用されるすべての物品をいう。器具・容器包装は添加剤、顔料、不純物などに由来して鉛を含有する可能性があり、それらが食品と接触した際に鉛が食品に移行して汚染する可能性がある。そのため、食品衛生法の器具・容器包装の規格基準では、様々な材質の器具・容器包装や原材料に対して、鉛又は重金属の含有量又は溶出量の規格を設定している。

器具・容器包装由来の鉛の曝露量は、その大部分が「（１）食物からの曝露」で食品からの曝露量の算出に用いたTDSに包含されている。すなわち、TDSでは、市場に流通する食品を購入し調理を行うことにより分析用試料を調製するため、輸送、製造、包装、調理等の各工程で器具・容器包装と接触しており、それらの影響を受けている。器具・容器包装のうちTDSでその汚染が反映されていないのは基本的に食器類のみである。

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

①陶磁器

陶磁器には、釉薬や絵具の顔料として、また釉薬の融点を下げ光沢を増すために、鉛化合物が添加されることがある。鉛を含有していても高温で焼成すればほとんど溶出しないが、高温では希望する色調が出ない、製品にすが入りやすいなどの理由でやや低い温度で焼成すると、酸性下で鉛が溶出しやすい製品となる。

1971年の調査では、陶磁器119検体中46%が鉛溶出量7 μg/mLを超え、6検体は100 μg/mLを超えたと報告されている（藤居ら1971）が、4%酢酸を満たして24時間放置という溶出試験が国際標準規格（ISO）で定められ、我が国の食品衛生法でも1986年から採用され（表1）、規格が改正されてからは、そのような事例は大幅に減少した。検疫所における輸入時の検査で食品衛生法違反となった事例は2005年に1件、2006年に3件、2007年に0件であった。国内で流通する製品については、2005年に国立医薬品食品衛生研究所で25検体、2006年に東京都で66検体の調査を行った。これらの製品はいずれも廉価で着色が施されており、鉛が溶出する可能性が高い製品が中心であったが、規格値を超えるものはなく、最大でも1.47 μg/mLであった（河村2005、東京都2006）。これらの試料の中央値はおよそ0.02 μg/mLであったが、陶磁器全体としては0.01 μg/mLよりもはるかに低いと推測される。なお、4%酢酸で鉛溶出が認められる製品であっても水では溶出しないことが確認されている。

2003 年度国民健康栄養調査によれば、日本人の食事の摂取量は一日当たり 2,070 g であり、そのうち酸性食品は清涼飲料などを含めても約 150 g であった。それらを 4%酢酸と同等の酸性度をもつ食酢に換算してみると 20 g 以下である。陶磁器からの酸性時の溶出量を 0.01 μg/mL、酸性食品の摂取量を食酢として 20 g を陶磁器を用いて摂取すると過大に仮定しても、一日当たりの鉛曝露量は 0.2 μg である。この値は食事由来の鉛曝露量の 1%以下に過ぎない。

②ガラス製品

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

③金属製品

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

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

④合成樹脂製品

合成樹脂では、着色のための顔料あるいはポリ塩化ビニルの安定剤として、鉛化合物が使用される可能性があることから、食品衛生法では合成樹脂材質中の鉛含有量を 100 μg/g 以下と定めている。これは鉛化合物を安定剤として使用して

も効果が現れない量であり、使用しないという趣旨で設定されたものである。しかし、着色料としては使用可能な量である。

検疫所における輸入時の審査で、合成樹脂製器具・容器包装の鉛含有量の違反は毎年数件から十数件報告されている。これらは全て顔料として合成樹脂に練り込まれた鉛化合物によるものである。合成樹脂の高分子鎖は常温では堅固であり、練り込まれた金属化合物は酸性下でも容易に溶出しない。そのため、合成樹脂製食器等に鉛が含有されていてもそれによる曝露はほとんどないといえる。

（４）室内塵からの曝露

Aung ら （2004） は、日本の都内 21 軒の室内塵の試料から鉛濃度を測定したところ、算術平均値は 117 μg/g であったと報告した。Ishibashi ら（2008）が、日本国内の住居 41 軒の室内塵、周辺土壌、室外の埃（窓枠に溜まった埃）の試料から鉛濃度を測定したところ、それぞれの中央値は 54.1、31.7、153 μg/g であった。この結果は、1970 年から 1980 年までに諸外国で報告された鉱山や製錬所周辺の住居のデータを含む室内塵中の鉛濃度（中央値の範囲 76-540 μg/g、範囲 169-5,580 μg/g）と比較して低く、室外汚染源の寄与もほとんどないと解釈できると報告された。

小児の室内塵一日摂食量の 50 パーセンタイル値は 0.025 g/日及び最大値は 0.200 g/日と見積もることができ（高木及び吉永 2009）、これと室内塵の鉛濃度の算術平均値 117 μg/g（Aung et al. 2004）を用いて計算すると、小児の室内塵からの鉛曝露量は 2.93-23.4μg と推定される。食事由来の鉛曝露量 4.0 μg/kg 体重/週[15]について、小児の体重 10 kg として計算すると、小児の食事由来の鉛曝露量は１日当たり約 6 μg となる。この値と比較すると、小児の室内塵からの鉛摂取量 2.93-23.4μg は食事由来の曝露量と同等かそれを大幅に上回る場合もあり、小児における鉛曝露源のうち室内塵の寄与はかなり大きいと推定される。

（５）土壌からの曝露

一般土壌中の鉛濃度については、1999 年度の旧環境庁による「含有量参考値再評価検討調査」の結果から表層土壌中の鉛濃度幾何平均値（2 mm 以下の粒径）は 13.2 μg/g であった（環境庁 2000）。

一方、Aung ら（2004）の報告によると、都内 23 公園の表層土壌（149 μm 以下の粒径）における鉛濃度の算術平均値は 46.4 μg/g、Takaoka ら（2006）の報告によると、都内 31 公園の表層土壌中鉛濃度（150 μm 以下の粒径）は 55.5 μg/g であった。一般に粒子状物質の元素濃度については、粒径が小さいほど濃度が高くなる傾向があることが知られており、実際に小児等が直接摂食する土壌は、更に粒径の小さい粒子であると考えられている。Yamamoto ら（2006）の報告によると、小児の手に付着した土壌粒子の粒径は 39±26 μm であった。

環境省では小児が摂取する土壌の量を最大で１日 200 mg と推計している。この量の土壌を飲みこんだ場合、土壌中鉛濃度を 13.2 μg/g（環境庁　2000）とすると、曝露量は 2.64 μg となる。小児の食事からの鉛摂取量約 6 μg と比較すると、小児の土壌摂食による鉛摂取量は食事由来の曝露量のおよそ 1/2 となり、小児における鉛曝露のうち土壌からの寄与が大きいことが推定される。

[15] 国立医薬品食品衛生研究所が地方衛生研究所と協力して実施した食品中汚染物質の TDS 法による曝露量調査（2008）によると、日本人の食事からの鉛摂取量は 30.6μg/日。体重 53.3kg として変換した。

（６）玩具からの曝露

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

国内で流通する玩具について調査したところ[16]、塗膜 10 検体中 4 検体から鉛が検出され、3 検体は 3.2-6.2 μg/g と微量であったが 1 検体は 220 μg/g であった。また玩具本体は 45 検体中 5 検体から鉛が検出され、最高は 1,300 μg/g であった。そこで、最高濃度の検出された塗膜と本体（ボール）2 検体について溶出試験を行ったところ、口でなめることによる溶出を想定した従前の食品衛生法の試験法（玩具のまま水 40℃ 30 分間）では、溶出は認められなかった（定量限界 50 μg/L）。一方、かじって飲み込んだ場合の胃液による溶出を想定した ISO8124 の試験（粉砕し 0.07 mol/L 塩酸 37℃ 2 時間）では、塗膜で 5.2 μg/g、本体で 3.9 μg/g の溶出が認められた（河村ら 2006）。すなわち、鉛を含有する玩具であっても、口でなめるだけでは溶出はせず、かじって胃に入ったときに鉛曝露を引き起こすと考えられる。

ISO 規格では乳幼児が玩具をかじって飲み込む量を 1 日 7 mg と想定している。これは塗膜の場合約 1 cm^2 に相当する。0.07 mol/L 塩酸で 5.2 μg/g の溶出がある塗膜を 7 mg 飲みこんだ場合の曝露量は 0.036 μg である。小児（体重 10 kg）の 1 日当たり食事からの鉛摂取量約 6 μg と比較すると、国内流通玩具の最大値から求めた 0.036 μg は食事由来の曝露量の 0.6%に過ぎない。

（７）経口曝露量の推定

中西ら（2006）は、土壌、食品及び飲料水の鉛濃度から確率論的曝露評価法を用いて小児の各年齢層及び成人に対する経口曝露量分布を推定した。その結果を表 8 に示し、小児と成人の経口曝露量の確率分布を比較したものを図 5 に示す。表 3 及び図 2 に示した吸入曝露と比べて、経口曝露量の方が 2 桁程度高い値であることから、鉛の主要な曝露経路は経口であることが示された。また、吸入曝露と同様に、小児の方が成人よりも体重当たりの曝露量が多く、小児の中でも年齢が低いほど曝露量が多い傾向がみられた。成人の経口曝露量の平均値（体重当たり）と比較して、小児全体では 2.5 倍、0 歳児では 3.5 倍に達した。

---

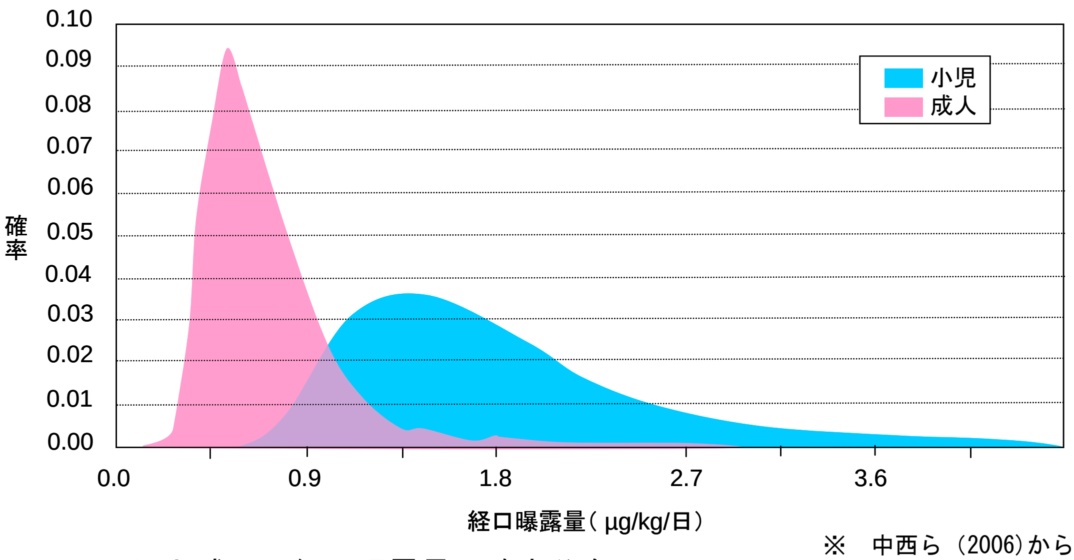
[16] 検体の濃度は、塗膜については塗膜 1g あたりの鉛重量（μg）を、玩具本体については塗装部分と本体部分を合わせた玩具 1g あたりの鉛重量（μg）を記載している。

表 8　経口曝露量の推定結果

対象集団	平均値 [μg/kg 体重/日]	5 パーセンタイル値 [μg/kg 体重/日]	50 パーセンタイル値 [μg/kg 体重/日]	95 パーセンタイル値 [μg/kg 体重/日]
0 歳児	2.5	1.3	2.2	4.4
1 歳児	2.1	1.1	1.8	3.7
2 歳児	2.0	1.0	1.7	3.5
3 歳児	1.7	0.90	1.5	3.1
4 歳児	1.7	0.88	1.5	3.0
5 歳児	1.6	0.82	1.4	2.8
6 歳児	1.5	0.79	1.3	2.7
小児＊	1.8	0.95	1.6	3.3
成人	0.72	0.36	0.63	1.3

＊0-6 歳児の平均

※　中西ら（2006）から引用



※　中西ら（2006）から引用

図 5　小児と成人の経口曝露量の確率分布

表 9　経口曝露量に対する土壌、食品、飲料水からの寄与率 [1)]

対象集団	土壌 [%]	食品 [%]	飲料水 [%]
0 歳児	13	81	6.0
1 歳児	12	78	11
2 歳児	11	79	10
3 歳児	9.9	80	10
4 歳児	8.0	82	10
5 歳児	7.3	83	9.4
6 歳児	6.7	83	10
小児 [2)]	8.9	82	9.2
成人	2.5	88	9.4

1）各々の摂取量の 50 パーセンタイル値を用いた場合に算出される寄与率であり、地域個人によっては多少の違いが生じる可能性がある。

2）　0-6 歳児の平均

※　中西ら（2006）から引用

Aungら（2004）は、2000-2003年に、都内の小児の曝露経路別の鉛曝露量について、異なる対象集団のデータを用いて推定を行った。小児がいる家庭の室内塵21検体を真空掃除機で収集するとともに、遊び場23か所から砂検体46検体を採取した。33名の志願者家庭から小児（平均5.1歳）の24時間陰膳食事（飲み水を含む）検体を7日間連続収集し、これらの検体中鉛濃度を測定して食事からの鉛摂取量を算出した。大気中鉛濃度は東京都のモニタリングデータを元にして吸入曝露量を推定した。曝露経路別鉛曝露量の平均値は、土壌から4.6 µg/日、室内塵から11.7 µg/日、食事から4.8 µg/日、大気の吸入により0.4 µg/日と推定され、それらの合計値は21.5 µg/日であった（表10）。5歳児の平均体重を18.7 kgと仮定すると、平均値に基づく週間摂取量は8.0 µg/kg体重/週と算出され、この値はJECFAのPTWI 25 µg/kg体重/週を下回っていた。なお、各媒体の最高値（土壌から24.8 µg/日、室内塵から35.9 µg/日、食事から8.9 µg/日、大気の吸入0.8 µg/日、合計値70.4 µg/日）に基づく週間摂取量は26 µg/kg体重/週であった。著者らは、土壌及び室内塵由来の鉛曝露が大きいことが注目されると報告した。

いずれにしても、経口曝露量は吸入曝露量よりはるかに多く、また経口曝露のうち食事の寄与が高いことから、鉛の主な汚染源は食事であると考えられるが、指や食べ物以外の物をしゃぶる幼児では土壌や室内塵の寄与が大きい可能性がある。

表 10　都内の小児の曝露経路別鉛曝露量

曝露経路	土壌	室内塵	食事	大気の吸入	合計
平均値（体重 18.7 kg の場合）	4.6 µg/日（0.2 µg/kg 体重/日）	11.7 µg/日（0.6 µg/kg 体重/日）	4.8 µg/日（0.3 µg/kg 体重/日）	0.4 µg/日（0.02 µg/kg 体重/日）	21.5 µg/日（1.1 µg/kg 体重/日）
寄与率	21.4%	54.4%	22.3%	1.9%	100%

※　Aung ら (2004)から引用

３．経皮曝露

0.5 M の硝酸鉛水溶液を成人男性の腕に 24 時間皮膚接触させても血中鉛濃度に変化がなかったという Lilley ら（1988）の報告から、経皮曝露は重要な曝露経路ではないと考えられている。

Ⅵ．体内動態

１．吸収

大気中の鉛を吸入すると、肺で速やかに吸収され、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と考えられている。Morrow ら（1980）は、^{203}Pb でラベルした塩化鉛及び及び水酸化鉛を、空気力学的直径 0.25±0.1 µm の粒子として成人 17 名に 5 分間吸入させて肺内の放射能変化を追跡した結果、肺内の沈着が塩化鉛で 23%、水酸化鉛で 26%であったとし、大気中の鉛は吸入されると肺で速やかにかつ完全に吸収されると報告した。米国環境保護庁（US EPA）（1986）は、粒子サイズが小さいほど肺下部に沈着し易いために吸収率が高くなり、成人の空気中鉛の肺内沈着率は鉛粒子の大きさや呼吸量により異なるが、

約 30-50%としている（US EPA 1986）。自動車の排気ガス中の微小粒子は、吸入されるとその物理化学的性質に関係なく下気道に沈着し、ほとんど(90%以上)が完全に吸収される（Rabinowitz et. al , 1977; Chamberlain 1978; US EPA 1986)。小児における鉛粒子の沈着率は、体重を調整し、成人と小児の気道の生体構造の違いを考慮に入れて計算すると、成人の 1.6-2.7 倍である（James 1978)。食品中の鉛を含めて経口摂取された鉛は、十二指腸その他の部位から吸収される（Ziegler et al. 1978)。消化管からの吸収量と速度は、曝露された者の生理状態（年齢、摂食状態、鉄及びカルシウムの摂取状態等）と摂取媒体の物理化学的性状（粒子サイズ、溶解度等）により変化し、生後 2 週-8 歳の小児では摂取した鉛の約 40%を（Ziegler et al. 1978)、成人では 10-15%程度を吸収する（WHO 1995)。Drill ら（1979）は、2-3 歳の幼児で塗料片含有鉛の吸収率を17%、土壌や室内塵からの鉛の吸収率を 30%と推定した。米国有害物質・疾病登録局(ATSDR 2007)は､成人の水溶性鉛化合物の吸収率を空腹時では 20-70%、摂食時又は後では 3-15%としている。

２．分布

無機鉛は、吸収経路に関係なく同じ体内分布を示す。吸収された鉛は、まず血流により種々の器官や組織へ輸送速度に従って分布し､次いで組織親和性と毒物動力学に従って再分配される（中西ら 2006)。

腸から体内組織に鉛を輸送する主な媒体は赤血球である｡腸で吸収された鉛は、血液、肝臓、肺、脾臓、腎臓及び骨髄からなる軟組織と骨に蓄積される｡Manton & Cook （1984）は、定常状態では血中鉛の約 96%が赤血球中に存在し、血中鉛濃度が 40 µg/dL 未満では全血と血清中の鉛濃度は正比例して増加し、これよりも高い血中鉛濃度では曲線関係がみられ､血中鉛に対する血清中鉛の割合は劇的に増大すると報告している。長期の慢性曝露条件下では、異なる器官と器官系との間における鉛の分配は、通常、定常状態にある。このため、血中鉛濃度は一般的に曝露指標として用いられる｡鉛曝露と血中鉛濃度の関係は一般的に曲線形であると考えられている。(WHO 1996、2003)。

ラットによる動物試験では、急性吸入曝露（Morgan & Holmes 1978）又は経口曝露（Aungst et al.1981）の後、鉛濃度は、肝臓、腎臓及び肺が最も高く、軟組織で鉛濃度が低下して定常状態になるに従って､骨中鉛濃度の増加が観察されている。Kostial （1978）らは、鉛の体内保持期間は大人のラットよりも離乳前のラットの方が長く､脳中鉛濃度も大人ラットよりも児ラットの方が高いと報告している。Collins （1992）らは、生後 4-8 週の児ラットへの鉛投与量を 10倍に増加させると脳中鉛濃度が 2-3 倍に増加し､海馬の鉛濃度が最も高かったと報告している。鉛は骨の石灰化が活発な部位に蓄積する。カルシウムによる石灰化と同様に小児では主に骨梁に、成人では骨梁と骨皮質に蓄積する。骨梁の活性部中の鉛が骨と軟組織や血液との鉛平衡に係わり、鉛毒性に関与している。一般的に骨の代謝交換速度は年齢と共に減少するため､骨中に蓄積する鉛量は年齢とともに増加していく。1960 年代から 70 年代にかけて、英国イングランド地方北西部の工業都市において行われた調査によると、16 歳以下の男性の骨中の鉛重量が 8 mg 程度であるのに対し、60-70 歳の男性では 200 mg 程度に達していた（Barry 1975)。Barry（1975、1981）は、129 例の遺体の組織中鉛を測定した結果を次のように報告している。骨中鉛濃度は軟組織の値より高く、骨密度の

高い骨皮質で最も高かった。小児の肋骨での 2.2 ppm から高齢男性の側頭部の緻密骨での 50 ppm まで、年齢と骨密度によって鉛濃度は幅広く変動した。男性の骨の鉛濃度は女性より 30%高かったが、小児と女性ではほぼ同じであった。軟組織では筋肉や心臓の 0.1 ppm 以下から大動脈の 2 ppm までであった。大動脈などを除くと男女とも 20 歳以上で軟組織の鉛濃度は増加しなかった。職業的に鉛曝露を受けていた男性の骨の鉛濃度は曝露を受けていない男性の 2-3 倍高いが、軟組織ではこれほどの差はなかった。全身の鉛量は男性で 164.8 mg、女子で 103.6 mg と推定され、男性では主として骨（その 70%は緻密骨）に分布していた。職業曝露のあった男性では全身の量は 566.4 mg で、その 97%が骨に分布していた。成人では鉛の体内負荷量の 94%が、小児では 73%が骨に存在した。毛髪や爪の鉛濃度は軟組織より高いが、ばらつきが大きく、鉛の曝露指標として適当ではなかった。

鉛の安定同位体を用いた試験では、骨と軟組織間の鉛交換現象も明らかにされている。骨中鉛は血液に容易に移動し、その影響は職業曝露歴をもつ集団で最も明らかであった。骨中鉛はかつて鉛曝露環境にいた高齢者にとって主要な血中鉛供給源であると考えられている。WHO（1995）では、成人の血中鉛の約 40-70%、妊婦の血中鉛の 9-65%は骨由来であるとしている。

妊婦や子育て中の母親では、母体骨中鉛からの移行は重要である（Silbergeld 1991）。妊娠期間を初期、中期、後期の 3 期に分けると、妊娠中の母体の血中鉛濃度は、初期に比べて中期にやや低下するが、後期に上昇する。初期から中期にかけての母体の血中鉛濃度低下は、妊娠中の血液希釈や母体と胎児の双方における臓器の重量増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のだろうと推察している（Rothenberg et al. 1994）。出産後に母体の血中鉛濃度が有意に上昇するという報告（Ernhart & Greene 1992）、妊娠に伴って骨中鉛が血中へ移行したために妊娠中に鉛中毒の症状が悪化した症例（Riess & Halm 2007）がある。Gulson ら（1998）は、オーストラリア在住の女性 22 名（血中鉛濃度幾何平均値約 3 μg/dL、範囲 1.9-20 μg/dL）を対象に妊娠期及び出産後の母体骨から血中への鉛の移行を調べ、妊娠期における鉛の移行の直線的な増加や出産後 1 週間から 6 か月まで一定量の鉛の移行が継続的に示されたと報告している。

骨中鉛から血中鉛への移行により、他の組織への移行も容易となるため、母体だけでなく胎児にもリスクをもたらす（WHO 1995）。多くのヒトの研究では、出産時の母体血中と臍帯血中の鉛濃度はほぼ等しいか、少なくとも有意に相関すると報告（Gershanik et al. 1974、Zarembski et al. 1983、Lacey et al. 1985、Korpela et al. 1986、Milman et al. 1988、Koren et al. 1990）されていることから、母体血中鉛が胎盤を通過して胎児に到達するものと考えられる。鉛の胎盤への移行はヒトで妊娠 12 週目ぐらいには起こり、胎児の鉛曝露は発育期間中継続する。臍帯血中鉛濃度は、母体血中鉛濃度の 80-100%に相当することから、胎児の血中鉛濃度として適用されるとした（WHO 1996、2003）。胎児骨格形成は妊娠後期における血中鉛量の増加に関与し、胎児骨格形成における石灰化によって胎児骨中鉛量も増加する。カニクイザルにおける試験では、胎児へ移行する鉛の 7-39%が母体骨由来であると報告されている（ATSDR 2007）。最新の研究では、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

ことが示されている（US EPA 2006）。

母体の鉛は母乳中へ移行する。Ryu ら（1983）は、食品以外の環境中からの鉛曝露が少ない米国アイオワ市に在住する母親を対象に母乳中鉛濃度を測定した。母親 29 名の平均血中鉛濃度は 9.6 μg/dL（標準偏差 3.2 μg/dL、範囲 4-16 μg/dL）、そのうち 4 名の平均母乳中鉛濃度は 2.6 μg/dL（範囲 1.5-6.4 μg/dL）であった。Ong ら（1985）は、マレーシア・クアラルンプール市内の産婦人科で出産した鉛の職業曝露を受けていない女性 114 名を対象に血液、臍帯血、母乳中の鉛濃度を測定した。平均母体血中鉛濃度は 15.18 μg/dL（範囲 7.49-23.92 μg/dL）、平均臍帯血中鉛濃度は 11.44 μg/dL（範囲 4.99-25.58 μg/dL）、平均母乳中鉛濃度は 4.78 μg/dL（範囲 2.49-10.6 μg/dL）で、母乳中鉛濃度が母体血中鉛濃度と相関することが認められた。Ettinger ら（2004）は、母乳による乳児への鉛曝露を定量化するため、メキシコシティ在住の母親と乳児の 255 組を対象に母乳中鉛と乳児の血中鉛濃度との関連を調べた。出産後 1 か月の母乳中鉛濃度は 0.03-0.8 μg/dL（平均±標準偏差 0.15±0.12 μg/dL）、母体血中鉛は 2.9-29.9 μg/dL（平均±標準偏差 9.4±4.5 μg/dL）、乳児の血中鉛濃度は 1.0-23.1 μg/dL（平均±標準偏差 5.5±3.0 μg/dL）であった。出産後 1 か月の乳児血中鉛は、臍帯血（スピアマン相関係数 r_s=0.40, p<0.0001）、出産時の母胎血中鉛（r_s=0.42, p<0.0001）、母体血中鉛（r_s=0.67, p<0.0001）、膝蓋骨中鉛（r_s=0.19, p<0.004）、出産後 1 か月の母乳中鉛（r_s=0.32, p<0.0001）のそれぞれと有意に相関した。臍帯血中鉛、幼児体重の変化、母乳の摂取状況を調整すると、母乳中鉛濃度における約 0.2 μg/dL の違いが生後 1 か月の母乳栄養児の血中鉛濃度における 0.82 μg/dL の増加と関連した。幼児の血中鉛濃度の分散のうち、母乳中鉛が説明できた分散は 12%、母体血中鉛が説明できた分散は 30%であった。比較的低い母乳中鉛レベルであっても、乳児の血中鉛濃度に対し強い影響があることが明らかにされた。

３．代謝

無機鉛イオンは、各種のタンパク質や非タンパク質配位子と抱合体を形成して、しばしばその形で吸収・分布・排泄される（ATSDR 2007）。乳幼児と小児の代謝のバランス研究において、5 μg/kg 体重/日以上の鉛を経口摂取すると、平均して鉛摂取量の 32%が蓄積したが、4 μg/kg 体重/日以下の摂取では蓄積しなかったとの報告があった（Ziegler et al. 1978）。

４．排泄

消化管で吸収されなかった食品中の鉛は主に糞便中に排泄される。一方、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（ATSDR 2007）。

Ziegler ら（1978）は、一日当たり 0.03-0.13 mg の酢酸鉛を飲料水に混ぜて 16-208 週間投与された被験者の鉛排泄を調べ、摂取した鉛の 85%以上が排泄され、そのうち 90%以上が糞便中に排泄されたことを確認した。また、成人では吸収した鉛の 50-60%は短期に排泄され、この生物学的半減期は 19 日と報告されている。成人と比較して幼児は鉛排泄率が低く、2 歳までの幼児では吸収した鉛の 31.7%を保持するが、成人では 1%を保持するのみであった（Ziegler et al. 1978）。

５．生物学的半減期

軟組織ではターンオーバー速度は速く、骨でははるかに遅い。血中と軟組織での鉛の生物学的半減期は成人でおよそ36-40日である。骨から血中に移行する鉛による寄与も大きいが、3-5週間前に摂取した鉛量が血中鉛濃度に反映される。骨での鉛の生物学的半減期は約17-27年である。骨中鉛の生物学的半減期は、成人よりも石灰化の活発な小児の方がはるかに長い可能性も示唆されている（Succop et al. 1987）。Christofferssonら（1986）は、退職後の作業者14名の指骨中の鉛レベルを*in vivo*の蛍光X線法を用いて観察した。14名の作業者のうち8名を退職直後から2.5年追跡したところ、8名全員で鉛濃度の低下が認められ、生物学的半減期の平均値は7年（範囲3-15年）と推定された。残りの6名では、鉛作業場を離れて7年後から13年目まで追跡した。6例のうち5例で骨中鉛の低下がみられ、その生物学的半減期の平均値は8年（範囲2年-無限大）であった。これらの結果から、曝露が終了すると骨中鉛は低下すること、及び骨中鉛の低下速度は種々のデータから従来推測されていたよりも速いと報告された。

鉛の曝露指標として最も多く使われるのは血中鉛である。血中鉛の生物学的半減期は短いことから、血中鉛は比較的最近の曝露レベルを示す（US EPA, 1986）一方、血中鉛は組織（特に骨）に蓄えられた鉛にも由来する（Manton 1985）。骨の生物学的半減期が長く、かつ蛍光X線法で骨中鉛を非侵襲的に測定出来るため、長期間の曝露指標として脛骨あるいは膝蓋骨中の鉛を用いた研究が次第に増加している（Christoffersson et al. 1986、Glenn et al. 2003、Hu et al. 1996、Korrick et al. 1999、Sanín et al. 2001、 Wright et al. 2003、Bellinger et al. 1994、Hernández-Avila et al. 2002）。また、同様の発想から脱落歯（抜けた歯）中の鉛濃度も測定されている（Bellinger et al. 1994、McMichael et al. 1994、Needleman et al. 1979、Leviton et al. 1993、瓜生ら. 2004）。特に脱落乳歯を使用することで非侵襲的に小児期の長期鉛曝露レベルを評価できるという特徴がある。

Ⅶ．ヒトへの影響

１．急性影響

鉛による急性影響は、通常、短期高濃度曝露によって発症し、溶血、肝細胞障害を伴うことが多い。極めて強い曝露の場合には、腎尿細管障害と急性脳障害がみられるが、軽症では関節痛・頭痛にとどまる（Cullen et al. 1983）。

陶器に釉薬をかける作業に従事していた 3 名の兄弟では、いずれも反復する強い腹痛、吐気、嘔吐、便秘及び貧血がみられた。うち 1 名は、手首や指の伸筋麻痺が観察された。3 名とも小球性貧血、好塩基性斑点赤血球を認め、X 線像では膝関節の骨に鉛縁がみられた。血中鉛濃度は、77（伸筋麻痺の症例）、99、104 µg/dL といずれも高値であった。入院後のキレート剤投与により、伸筋麻痺、貧血、消化器症状はいずれも消失した（Shiri et al. 2007)。

WHO（1996、2003)によると、急性中毒の明らかな症状として、感情鈍麻、落ち着かない、怒りっぽい、注意力散漫、頭痛、筋肉の震え、腹部痙攣、腎障害、幻覚、記憶の喪失などがあり、脳障害は血中鉛濃度が成人で 100-200 µg/dL、小児で 80-100 µg/dL で起こり、ATSDR（1999）では、鉛中毒による急性脳障害で死亡のリスクがあるとした。

２．慢性影響

鉛による慢性影響は、通常、継続的な鉛曝露を受けている人にみられ、神経系及び内分泌系障害が特徴的であるが、臨床所見は明らかでないことも多い。筋骨格系やその他の非特異的な自覚症状が多い。高尿酸血症がみられるが、貧血、疝痛、腎糸球体障害は重くない。遅発症状（'late' syndrome）は、痛風、慢性腎障害、脳障害を特徴とし、高濃度曝露のあと多くの年月を経てから発症する。急性中毒の発症が既往症として認められることも多い（Cullen et al. 1983）。

小児は、一般的に手から口への動作（指をしゃぶる、食物又は他の物を口の中に押し込む）を行い、これが成人よりも高いレベルの鉛曝露につながる。また、小児の鉛の吸収と蓄積は成人よりも大きいことから、小児の体重当たりの体内負荷量は成人よりも高い傾向を示す。小児における相対的に大きな曝露と体内負荷は、成長期の敏感な時期に起こり、小児の様々なエンドポイント（例えば、鉛脳症、貧血、神経行動学発達障害、運動神経伝導速度低下）における最小作用量（LOEL）は、成人よりも低い（US EPA 1986、1990）。

（１）神経系への影響

①小児への影響

小児における神経系への影響と血中鉛濃度との関係を示した知見を表 11 にまとめて記載した。

ａ．神経行動学的発達への影響

1980年代以降、鉛曝露が小児の神経行動学的発達を抑制する可能性を調べるため、多くの疫学研究が主に米国において行われている。これらの疫学研究の多くは、鉛の曝露指標として対象児の血中鉛濃度（臍帯血中鉛濃度を含む）を採用している。一部の研究では、骨中鉛・脱落歯中鉛などを用いたり、あるいはそれらを併用したりしている。神経行動学的発達への影響測定のためのテスト項目は一様ではないが、知能検査による知能指数（Intelligence Quotient : IQ）が影響指標として幅広く用いられている。疫学研究には、対象集団の出生前から生後数年にわたって曝露指標（母体血や臍帯血）と影響指標の経時変化を追跡調査したコホート研究のほか、特定の時期に曝露・影響両指標を測定した横断的研究がある。コホート研究については、米国（ボストン、シンシナティ、クリーブランド、ロチェスター、デトロイト）、メキシコ（メキシコシティ）、オーストラリア（ポートピーリー、シドニー）、ニュージーランド（クライストチャーチ）等で行われている（表12）。代表的なコホート研究の事例を以下に示す。

Bellingerら（1987）が、1979年から1981年の間に米国マサチューセッツ州ボストン市内の病院で生まれた小児249名について、出生時から生後2年までの間、出生前及び出生後の鉛曝露と初期認知能力発達の関係について経年的解析を行った。母親のIQ、HOMEスケール[17]スコア、出生前後の医学的・社会的な交絡因子についても評価を行った。対象小児は臍帯血中鉛濃度によって低濃度群（＜3 μg/dL、85名）、中濃度群（6-7 μg/dL、88名）及び高濃度群（＞10 μg/dL、76名）に区分された。初期認知能力は、ベイリー乳幼児発達検査（Bayley Scales of

[17] Home Observation for Measurement of the Environment scale は、①母親の感情的あるいは言葉的反応、②拘束や虐待の回避、③物理的及び時間的環境の構成、④適正な遊具の提供、⑤母親と小児とのかかわりあい、⑥様々な励ましの機会等に関する情報を得ることを目的に、母親に対してインタビューや観察を行い、家庭における小児に対するいたわりや励ましを定量化し、家庭の養育環境の質を評価する指標のことである。

Infant Development：BSID）（発達検査）の精神発達指標（Mental Development Index：MDI）を用いて生後6か月以降6か月ごとに24か月まで検査した。同時に採血も行われ、血中鉛濃度を測定した。血中鉛濃度とMDIの関係を、各種交絡因子を調整して解析した。全年齢を通じて臍帯血中鉛濃度が高濃度群の成績は他の2群よりも劣り、低濃度群と高濃度群との差は4.8ポイント（95%信頼区間：2.3-7.3）、中濃度群と高濃度群の差は3.8ポイント（95%信頼区間：1.3-6.3）であった。このことから、臍帯血中鉛濃度が25 μg/dL 以下でも胎児に有害な影響を及ぼす可能性が示唆された。なお、出生後の血中鉛濃度とMDIとは相関しなかった。Bellingerら（1991a）が、生後57か月になった小児169名を対象にMcCarthy Scales of Children's Abilitiesを行った結果、2歳時の血中鉛濃度（平均6.8 μg/dL）は生後57か月時のGeneral Cognitive Index（GCI）スコアと関連したが、交絡因子調整後、57か月時に10 μg/dL以上の血中鉛濃度をもつ小児を除くと、出生後の高濃度曝露とスコアの低下とは関連しなかったことから、臍帯血中鉛濃度が10 μg/dLを超えていた子どもでも、生後の血中鉛濃度が10 μg/dLを下回れば出生前の影響は持続しない可能性を示唆した（Bellinger et al. 1991a）。10歳になった小児148名を対象に改訂版ウェクスラー児童知能検査（Wechsler Intelligence Scale for Children -Revised ：WISC-R、知能検査）及びカウフマン学習到達度検査（Kaufman Test of Educational Achievement：K-TEA、学力検査）を行った結果、2歳時の血中鉛濃度がWISC-RとK-TEAのスコアの低下と有意に関連したが、他の時点の血中鉛濃度とは関連しなかった。血中鉛濃度が0-25 μg/dLの範囲で血中鉛濃度が10 μg/dL上昇すると、WISC-RのFull-Scale IQスコアが5.8ポイント（95%信頼区間：1.7-9.9、p=0.007）低下し、K-TEAのBattery Compositeスコアが8.9ポイント（95%信頼区間：4.2-13.6、p＜0.001）低下したことから、2歳頃の血中鉛濃度のわずかな上昇が10歳時の知能や学業成績の低下と関連すると報告した（Bellinger et al. 1992）。

南オーストラリアのアデレードから北西200 kmに位置するポートピーリーは、長い歴史をもつ大きな鉛製錬所がある工業の町（1979年の人口約16,000人）である。ポートピーリーとその周辺の田園地域の小児723名を対象としたコホート（この期間にこの地域で生まれたすべての小児の90%に相当）を1979-1982年にわたって追跡調査し、出生前（妊娠14-20週間及び32週間）、出産時（母体血及び臍帯血）、生後6、15及び24か月時及びその後毎年1回、血中鉛濃度を測定した。採血時に家族の医学的及び社会環境的な交絡因子の情報を得るための面接を母親に行い、3歳及び5歳時に家庭環境の評価をHOMEスケールスコアで行い、母親のIQを測定した。認知機能を測る検査として、2歳時にBSID、4歳時にMcCarthy Scales of Children's Abilities、7歳時にWISC-Rを実施した。対象群の血中鉛濃度は3.8（妊娠中期の母体血）-8.8 μg/dL（2歳児）であった。4歳時に537名の小児を対象に測定したMcCarthy Scales of Children's Abilitiesで、GCIの低下と各年齢及び2歳時と3歳時のそれぞれの血中鉛濃度及び出生後の平均血中鉛濃度との関連が認められ、多くの交絡要因を考慮した多変量解析では、生後の平均血中鉛濃度12.8 μg/dLの小児は4.3 μg/dLの小児と比較してGCIスコアが7.2ポイント低かった（McMichael et al. 1988）。7歳時に494名の小児を対象に測定されたWISC-Rでは、IQスコアの低下と出生時及び生後の血中鉛濃度との関連があり、交絡因子を調整した後でも、生後の血中鉛濃度との関連があった。生後15か月-4年の平均血中鉛濃度が10 μg/dLから30 μg/dLに上昇すると小児の

IQは4.4-5.3ポイント低下（4-5%のIQ低下に相当）すると推定された（Baghurst et al. 1992)。

多くのコホート研究では、鉛製錬所における高濃度曝露、大気汚染による吸入曝露、スラム街等のIQ低下の交絡要因となる社会経済的環境による影響を受けている集団を対象にしているが、米国のボストンのコホート研究は高濃度曝露、吸入曝露、社会経済的環境による影響を比較的受けていない集団を対象にしていると考えられている（表13）。

1990年代初頭、これらの神経行動学的発達に悪影響を及ぼすことを示唆する多くの疫学研究の報告を基に、米国環境保護庁（US EPA）や米国疾病管理予防センター（CDC）は血中鉛濃度10 μg/dLを超えないよう勧告し、現在もこの値は変更されていない。しかし、最近の米国ロチェスターにおけるコホート研究において、血中鉛濃度10 μg/dL以下でも神経行動学的発達に悪影響を及ぼすとする新たな知見が報告された。Juskoら（2008）は、194名の小児を6か月から6歳まで追跡し、6、12、18、24か月と3、4、5、6歳での血中鉛濃度を測定し、6歳の時点でウェクスラー就学前幼児用知能検査（Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence：WPPSI）によりIQを測定し、一般線形セミパラメトリックモデルを適用して血中鉛濃度とIQとの関係を調べた。交絡因子などの完全なデータを持つ174名の血中鉛濃度の分布を図6に示す。Lifetime average、Concurrent、Infancy average の血中鉛濃度[18]は少なくとも75%の小児で10 μg/dL未満であり、いずれの血中鉛濃度中央値も10 μg/dL未満であった。特に、Lifetime average 血中鉛濃度は、平均値7.2 μg/dL（中央値6.2 μg/dL、範囲1.4-27.1 μg/dL）であり、小児の77%が10 μg/dL未満となった。Concurrent 血中鉛濃度は、6歳時の分析で平均値5.0 μg/dL（中央値4.0 μg/dL、範囲1.1-23.7 μg/dL）、小児の92%が10 μg/dL未満であった。Infancy average 血中鉛濃度は、平均値7.1 μg/dL（中央値6.5 μg/dL、範囲0.7-28.7 μg/dL）、幼児期間を平均しても小児の81%が10 μg/dL未満であった。Peak血中鉛濃度は、平均値11.4 μg/dL（中央値9.4 μg/dL、範囲2.1-45.7 μg/dL）であった。小児の55%は、6-72か月の月齢の間に血中鉛濃度が10 μg/dL以上となることはなかった。母親のIQ、HOMEスケールスコア、他の潜在的な交絡因子を調整したところ、Lifetime Average、Concurrent、Infancy Average、Peakのすべての血中鉛濃度指標と、Full-Scale IQ及びPerformance-Scale IQの影響指標は有意な負のトレンドを示した。Lifetime Averageの血中鉛濃度5-9.9 μg/dL群の小児は、5 μg/dL未満群の小児と比べて、Full-Scale IQとPerformance-Scale IQの両方が有意に低下していた（4.9ポイント）（図7）。Infancy Averageの血中鉛濃度においても同様の結果であった。さらに、Concurrent血中鉛濃度を用いた解析においても、5-9.9 μg/dL群の小児において、Full-Scale IQで3.7ポイントの低下（p=0.10）、Performance-Scale IQで5.5ポイントの低下（p=0.01）がみられた。このコホート研究から、5-9.9 μg/dL という10 μg/dL以下の血中鉛濃度においても6歳児の知能に障害を及ぼすという証拠が示された。

---

[18] Lifetime average 血中鉛濃度は66か月の月齢までの各々の小児の年齢と血中鉛濃度との関係を示す曲線から算出されたもの、Concurrent 血中鉛濃度は 6 歳時に知能テストを実施した日に測定されたもの、Infancy average 血中鉛濃度は 6-24 か月の血中鉛濃度曲線下面積から算出されたもの、Peak 血中鉛濃度は 6 か月-6 歳までを通して最も高い濃度として記録されたものである。

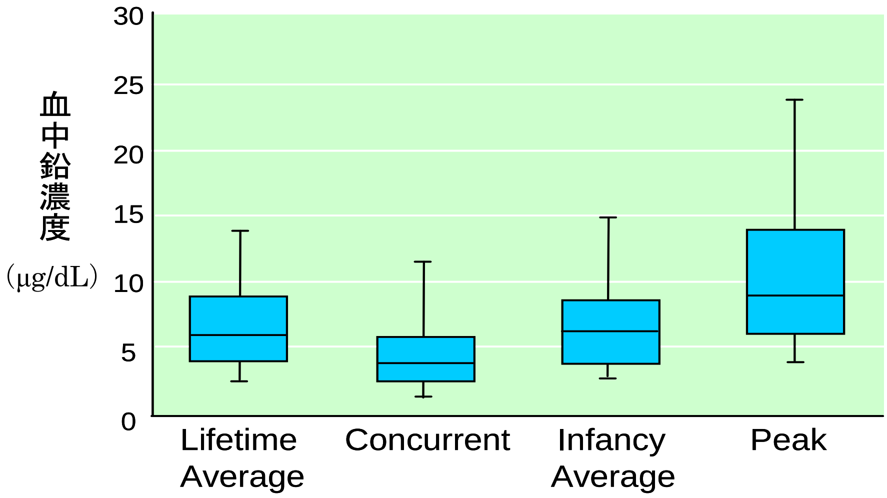
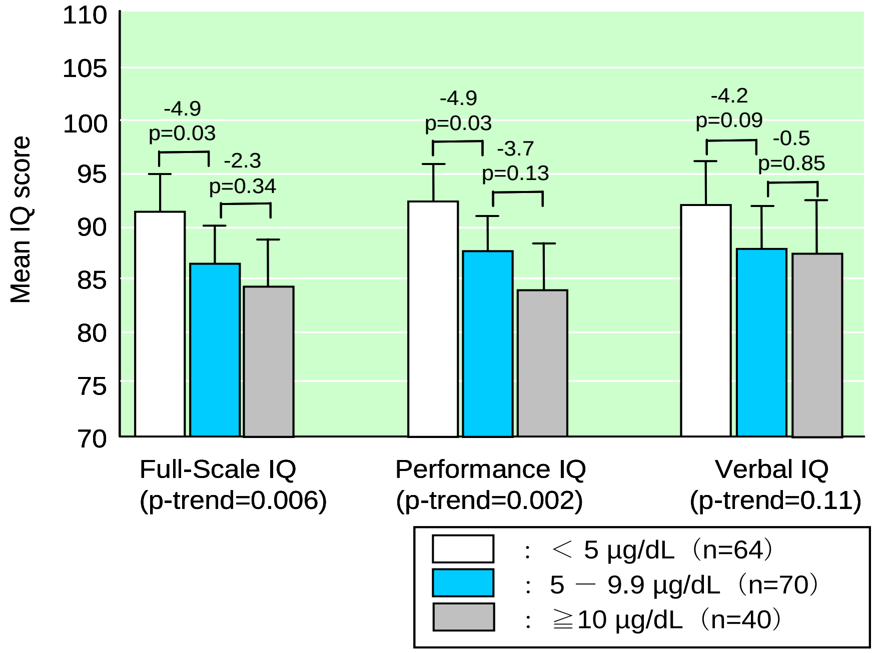


図6　各種血中鉛濃度の分布　　※　Jusko et al.（2008）から引用



※　Jusko et al.（2008）から引用

図7　Lifetime average 血中鉛濃度と平均IQスコアとの関係

また、Canfieldら（2003、2004）は、Jusko（2008）と同じコホートを用いて、IQではなく神経心理学的影響（特に前頭皮質障害の指標としての実行機能）をエンドポイントとして、5-60か月の血中濃度との関連を調査した。2変量及び多変量解析では、生涯平均血中鉛濃度の高い小児において、空間作業記憶、空間記憶スパン等のテストのパフォーマンスの低下（Canfield 2003）及び色や形に関するタスクのパフォーマンスの低下（Canfield 2004）が認められた。

Yorifujiら（2011）は、同程度のメチル水銀と鉛に曝露されたフェロー諸島のコホートを用いて、出生前の鉛の曝露と認知障害（注意、運動記憶、言語、視空間、記憶）の関連について評価した。曝露指標として、臍帯血中鉛濃度が用いら

れた（幾何平均15.7 μg/L、四分位範囲12-22 μg/L）。WISC-R等を用いた認知機能に関する計測は、コホートが7歳の時点（896名）と14歳の時点（808名）の二回実施された。多変量回帰分析を行ったところ、認知障害と鉛の濃度は明らかな関連を示さなかった。しかし、回帰モデルに臍帯血中鉛濃度と臍帯血中メチル水銀濃度の交互作用の項を加えると、WISC-Rのスコアが有意に低下し、鉛による認知機能への影響が確認された。コホートにおける臍帯血中メチル水銀濃度の幾何平均は23.0 μg/L（四分位範囲13.6-42.1 μg/L）であった（Yorifuji et al. 2011）。

表 11　小児における神経系への影響と血中鉛濃度との関係を示した知見

番号	文献	曝露指標 血中鉛濃度 (μg/dL)	曝露指標 採血年齢	影響測定年齢	影響テスト項目	交絡因子調整	影響箇所	影響の有無	結果・結論	引用状況 WHO	引用状況 JECFA(2000)	引用状況 CDC(1991)	引用状況 ATSDR(2007)
1	Seto&Freeman(1964)	30	3.5歳	3.5歳	X線検査		末梢	有	長骨骨端に鉛の沈着像が認めれ、過去に高濃度曝露の可能性あり。 異食症で歩行不可であったが、治療6か月以上経過後、完全に回復。				
2	de la Burde and Choate(1972)	58	4歳	4歳	運動能力 Stanford−Binet IQ	○	中枢	有	精密運動能と行動に異常がみられたが、IQは大部分の小児で正常。	●			○
3	Erenberg et al.(1974)	60−136					末梢	有	全14例中5人(うち4人が黒人)が鎌形赤血球症。				○
4	Landrigan et al.(1976)	13−97	1−9歳	5−9歳	神経伝導速度(NCV)		末梢	有	鉛製錬所の近郊に住む小児で運動神経伝導速度と血中鉛濃度との間に負の相関。				
5	Rummo et al.(1979)	58.8(急性ｴﾝｾﾌｧﾛﾊﾟｼｰ群:10例) 45.9(短期暴露群:15例) 51.2(長期暴露群:20例) 6.9(対照群)	4−8歳	4−8歳	知能発達遅延等	○	中枢	有	40μg/dL以上の小児を試験し、エンセファロパシー群のみに神経障害、精神発達、多動行動が有意に増加。他の2群は、対照群に対して劣るが有意ではない。				○
6	Yule et al.(1981)	13.5(7−33)	6−12歳	6−12歳	WISC−R IQ等	○	中枢	有	血中鉛濃度とIQとの間に負の相関。	●			
7	Harvey et al.(1984)	15.6	30 か月	30か月	British Ability Scales combined score Stanford−Binet IQ	○	中枢	有	血中鉛濃度とIQとの間に負の相関。交絡因子調整後はわずかな関係。	●			○
8	Bellinger et al.(1984)	1.8−14.6 4.6−8.8	臍帯血 6−24か月	6か月	Bayley Mental Development Index Bayley Psychomotor Development Index	○	中枢	有	臍帯血鉛濃度を3群(3μg/dL以下、6−7μg/dL、10μg/dL以上)に分けて試験。 6か月時の血中鉛とは相関せず。臍帯血鉛濃度が高いとMDI指数が低下。 臍帯血鉛濃度が25μg/dL以下でも胎児へ悪影響の可能性あり。	●			○
9	Schroeder et al.(1985)	6−59	10か月−6.5歳	10か月−6.5歳	Bayley Mental Development Index Stanford−Binet IQ	○	中枢	有	血中鉛濃度とIQとの間に負の相関。 5年後の再評価では、血中鉛濃度30μg/dL以下で影響なし。	●			○
10	Lansdown et al.(1986)	7−12、13−24(2群)	9歳	9歳	WICS−R IQ	○	中枢	無	ロンドンの中流階級地域の小児を対象。 共変量の管理前又は後において血中鉛濃度とIQの間に有意な関連性はない。	●			○
11	Hawk et al.(1986)	20.8(6.3−47.4)	3−7歳	3−7歳	Stanford−Binet IQ	○	中枢	有	低社会環境層の黒人の小児の血中鉛濃度とIQとの間に負の相関。	●	○	○	○
12	Schroeder & Hawk(1987)	5−47	＜30か月	＜30か月	Stanford−Binet IQ	○	中枢	有	HOMEscore(家庭生活環境の指数)と血中鉛は生後11〜30か月の子供では相関が報告されているが、31〜72か月では相関しないなど一様ではない。				○
13	Ernhart et al.(1987)	6.5 5.99 10.1−16.7	母体血 臍帯血 6か月−3歳	6か月、2歳、3歳	Bayley Mental Development Index Bayley Psychomotor Development Index	○	中枢	有	弱い相関。 保育環境により異なる。	●			○
14	Bellinger et al.(1987)	1.8−14.6 4.6−8.8	臍帯血 6−24か月	6、12、18、24か月	Bayley Mental Development Index	○	中枢	有	臍帯血鉛濃度を3群(3μg/dL以下、6−7μg/dL、10μg/dL以上)に分けて試験。 生後の血中鉛とは相関しないが、臍帯血25μg/dL以下でも胎児に悪影響の可能性あり。	●○		○	○
15	Fulton et al.(1987)	10.4	6−9歳	6−9歳	British Ability Scales combined score	○	中枢	有	影響は軽度で閾値なし。	●○	○	○	
16	Dietrich et al.(1987a)	8.0(1−27) 6.3(1−28) 4.6(1−22) 5.9(1−22)	母体血 臍帯血 生後10日 3か月	3か月、6か月	Bayley Mental Development Index Bayley Psychomotor Development Index	○	中枢	有	社会経済的地位の低い305例を対象。 PDIには有意な変化なし。 3か月齢、6か月齢のMDIともに、出生前、臍帯血及び出生後の鉛濃度と負の相関。	●○	○	○	○
17	Dietrich et al.(1987b)	8.3 4.9−8.1	母体血 生後10−6か月	6か月	Bayley Mental Development Index Bayley Psychomotor Development Index	○	中枢	有	乳幼児の神経行動の欠陥は出生時の低体重と妊娠期間短縮に由来。	●			○
18	Schwartz et al.(1988b)	10−59(非汚染地域) 10−＞80(汚染地域)	5−9歳	5−9歳	神経伝導速度(NCV)		末梢	有	鉛製錬所の近郊に住む小児を対象。 3つの解析法により算出した閾値は、30、20、25−30μg/dL。 伝導速度測定は、低濃度鉛暴露を検出する方法としては、感度は不十分。				
19	Harvey et al.(1988)	12.8	5.5歳	5.5歳	WPPSI IQ	○	中枢	無	交絡因子調整後、著しい相関を示さない。	●			○
20	McMicheal et al.(1988)	9.1 8.4 12.8	母体血 臍帯血 6か月−4歳	4歳	McCarthy Scales of Children's Abilites score	○	中枢	有	鉛製錬所の近郊に住む小児を対象。 血中鉛は子供の認知能力と負の相関を示すが、種々の交絡要因の制御は困難であり因果関係については慎重な判断が必要。	●○		○	○
21	Silva et al.(1988)	11.1	11歳	11歳	問題行動 WISC−R IQ	○	中枢	有	IQとの間に有意な影響なし。問題行動については、鉛血中濃度と有意に関連。	●		○	○
22	Hatzakis et al.(1989)	23.7(7.4−63.9)	小学生	小学生	WISC−R IQ	○	中枢	有	ギリシャの鉛採鉱と鉛溶錬の工場施設近郊の533人の小児を対象。 血中鉛濃度とIQとの間に負の相関。	●			
23	Wang et al.(1989)	21.1(4.5−52.8)	6−14歳	8−16歳	WISC−R IQ	○	中枢	有	鉛電池工場の近郊の小学校の生徒を対象。 血中鉛濃度とIQとの間に負の相関。				○
24	Winneke et al.(1989)	8.2 7.8	6歳 9歳	6歳、9歳	WISC−R IQ等	○	中枢	有	6歳児の影響が、9歳児にも継続。	●			
25	Cooney et al.(1989b)	9.1 8.1	母体血 臍帯血	6か月、12か月、 2歳、3歳	Bayley Mental Development Index Bayley Psychomotor Development Index McCarthy General Cognitive Index McCarthy Motor Scale Score	○	中枢	無	知能・心理運動テストの成績と母体血及び臍帯血中濃度は全体として相関せず。 母体血及び臍帯血中の鉛と3歳児の発達は相関しない。	●○	○		○
26	Winneke et al.(1990)	5−60	6.5−9.5歳	6.5−9.5歳	WISC−R IQ		中枢	有	ヨーロッパ8か所の共同研究:相関は弱く、寄与率は0.8%。	●○	○	○	○
27	Davis & Svemdsgaard(1990)	30	0−17歳	0−17歳	神経伝導速度(NCV)		中枢	有	血中鉛濃度との関連は明確ではない。				
28	Dietrich et al.(1990)	8.1 4.8−21.1	母体血 10日−2歳	3、6か月、1歳、2歳	Bayley Mental Development Index Bayley Psychomotor Development Index		中枢	有	鉛血中濃度と3及び6か月目のテストの成績は有意に関連。 2歳時のテストで影響がなったことから、出生後の成長で回復。	●			
29	Ernhart & Greene(1990)	6.3 6.0 10.0−16.7	母体血 臍帯血 6か月−3歳	1−3歳	Bayley Mental Development Index Stanford−Binet IQ WPPSI IQ等		中枢	無	低濃度曝露が言語能力の発達に影響を及ぼすとする所見は確実なものではない。	○			○
30	Dietrich et al.(1991)	8 5 10−17	母体血 出生時 10日−2歳	4歳	Kaufman Assessment Battery	○	中枢	有	都心部在住の小児を対象。 極貧家庭の小児のみで血中鉛濃度とK−ABCの成績に負の相関あり。	●		○	○
31	Greene & Ernhart(1991)	5.6 6.2 9.6−15.7	臍帯血 母体血 6か月−4歳	出生時、6か月、 2歳、3歳、4歳	身長、体重、頭囲	○	中枢	有	臍血・母体血と出生後の血中鉛に相関なし。 6ヶ月の血中鉛と頭囲とに弱い負の相関あり。				○

番号	文献	曝露指標		影響測定年齢	影響テスト項目	交絡因子調整	影響箇所	影響の有無	結果・結論	引用状況			
		血中鉛濃度 (μg/dL)	採血年齢							WHO	JECFA (2000)	CDC (1991)	ATSDR (2007)
32	Bellinger et al.(1991)	＜3－≧10 6.8 6.4	臍帯血 24ヶ月 57ヶ月	57ヶ月	McCarthy General Cognitive Index等	○	中枢	有	中流・中流上位の家庭の小児を対象。 生後24ヶ月の血中鉛濃度と生後57ヶ月目のテストの成績は負の相関。 臍帯血中鉛とは相関せず。	●	○	○	○
33	Baghurst et al.(1992)	6.2-14.3 4.3-15.0 7.2-34.4 6.6-20.0	母体血 臍帯血 6ヶ月-6歳 7歳	7歳	WISC-R IQ	○	中枢	有	鉛製錬所所在地域の2歳及び4歳時点の血中鉛上昇と知能発達遅延の認められた7歳児を対象。 出生前及び生後の血中鉛濃度と7歳時のIQとの間に負の相関。		○		○
34	Bellinger et al.(1992)	6.3-7.8	6-57ヶ月	10歳	WISC-R IQ K-TEA	○	中枢	有	生後24ヶ月で血中鉛濃度の上昇が10歳時の知能と学業成績に悪影響。	●			○
35	Ruff et al.(1993)	31.2(25-55) 26.9 23.9	13-87ヶ月 上記より7週後 6ヶ月後	13-87ヶ月 から7週後と6ヶ月後	Bayley Mental Development Index Stanford-Binet IQ	○	中枢	有	キレート剤投与により鉛血中濃度の低下とともに、6ヶ月後においては、認知力に改善効果。				○
36	Leviton et al.(1993)	＜4.7-＞8.5	臍帯血	8歳	学習上の問題	○	中枢	有	脱落歯中の鉛濃度も併せて測定。 女子の場合、臍帯血及び脱落歯の中の鉛濃度と学習上の問題と相関。				
37	Dietrich et al.(1993a)	10-16	3-60ヶ月	6.5歳	WISC-R IQ	○	中枢	有	低中程度鉛曝露。253例。血中鉛濃度とIQとの間に負の相関。		○		
38	Dietrich et al.(1993b)	8.4 4.8-17.1	妊娠第1三半期 生後-6歳	6歳	上肢を動かすスピードや器用性などの運動能力	○	中枢	有	都心部在住の小児を対象。 出生時及び生後血中鉛濃度と運動能力失点に相関。	●			
39	Wasserman et al.(1994)	9.6(非汚染地域) 39.9(汚染地域)	4歳	4歳	McCarthy Scale General Cognitive Index	○	中枢	有	鉛製錬所と鉛電池工場の近郊に住む小児のGCI低下				○
40	Pocock et al.(1994)	6.8-23.7【19報】 5.1-12.7(μg/g)【歯7報】	生後-10歳	≧5歳	WISC-R IQ、WPPSI IQ等	○	中枢	有	26報の総括(19報が血中鉛濃度との関係、7報が歯牙鉛との関係) 血中鉛濃度が10～20μg/dL、あるいは歯牙鉛5～10μg/g変化すると、IQは1-2ポイント低下したが、他の要因についての考察が必要。 5報の前向き研究で臍帯血及び出生前の母親の血中鉛濃度とIQとの間に相関はなかったが、2歳時点の血中鉛濃度とIQはわずかに負の相関(幼稚園児以上では強く相関)。 14報で血中鉛濃度とIQとの間に負の相関(他の交絡要因の影響が大きい)。 7報で歯牙鉛とIQとの間に強い負の相関。				○
41	Schwartz(1994)	6.5-23	小学生	小学生	WISC-R IQ等	○	中枢	有	鉛暴露と子供のIQには強い相関。 血中鉛濃度10～20μg/dL上昇すると、IQは2.6ポイント低下。 10μg/dLを閾値とする判断は妥当ではない。		○		○
42	Wasserman et al.(1997)	13 15	妊娠中期母体血 臍帯血	7歳	WISC-R IQ	○	中枢	有	他の社会要因の方が影響大きい。				○
43	Lanphear et al.(2000)	1.9	6-16歳	6-16歳	4種の認識力・学習力テスト	○	中枢	有	5μg/dL以下でも認識力・学習力が低下。				○
44	Sanín et al.(2001)	9.7 6.8 15.2(μg/g) 5.7	母体血 臍帯血 母親膝蓋骨 1ヶ月	1ヶ月	出生後の体重増加		中枢	無	母親膝蓋骨中鉛と乳児の体重増加が負の相関。				○
45	Canfield et al.(2003)	7.4	6-60ヶ月	3-5歳	Stanford-Binet IQ	○	中枢	有	血中鉛濃度とIQとの間に負の相関。 血中鉛濃度が低い方(10μg/dL以下の子ども)がIQの低下が大きい。				○
46	Canfield et al.(2004)	7.2 (1.4-19.9)	6-60ヶ月	5.5歳	CANTAB (Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery)	○	中枢	有	血中鉛濃度とCANTABテストスコアとの間に負の相関。 小児における鉛曝露は実行機能に影響を与える可能性。				○
47	Chiodo et al.(2004)	5.4	7.5歳	7.5歳	知能・視覚-運動、集中力等	○	中枢	有	出生後の鉛曝露の影響について低値での閾値はない。				○
48	Chen et al.(2005)	26.2(20-44) 12.0 8.0	2歳 5歳 7歳	2、5、7歳	Bayley Mental Development Index(2歳) WISC-R IQ(5、7歳)		中枢	有	キレート剤治療の小児を対象。 IQとその時点で測定した血中鉛との相関は年齢が進むとともに強くなったが、最初の血中鉛とIQとの関係は弱くなった。				○
49	Lanphear et al.(2005a)	17.8 9.4(4.0-15.9)	6-60ヶ月 5-7歳	4-7歳, 10歳(別群)	WISC-R IQ、WPPSI IQ	○	中枢	有	7.5μg/dL未満の小児の知能低下は7.5μg/dL以上より顕著。				
50	Hu et al.(2006)	7.1 6.1 6.9 7.3 6.2 5.2 4.8	妊娠第1三半期 妊娠第2三半期 妊娠第3三半期 分娩 臍帯血 12ヶ月 24ヶ月	12ヶ月、24ヶ月	Bayley Mental Development Index	○	中枢	有	第1三半期のみMDIと負の相関。				○
51	Téllez-Rojo et al.(2006)	4.85 4.27-4.28	臍帯血 12-24ヶ月	12-24ヶ月	Bayley Mental Development Index Bayley Psychomotor Development Index	○	中枢	有	24ヶ月目のテストでは血中鉛濃度とMDI・PDIとも負の相関。 12ヶ月目のテストでは血中鉛濃度とMDI・PDIとも相関なし。				○
52	Chiodo et al.(2007)	5(1-20)	7歳	7歳	WISC-R IQ等	○	中枢	有	高鉛濃度の児ではIQスコアが有意に低下。 閾値なし。				
53	Surkan et al.(2007)	1-2 3-4 5-10	6 -10歳	6 -10歳	WISC-R IQ等	○	中枢	有	血中鉛濃度5-10μg/dLは1-2μg/dLと比較してIQが5ポイント低い。 学業成績以外の実行機能でも明白な欠陥。				
54	Jusko et al.(2008)	7.2	6-72ヶ月	72ヶ月	WISC-R IQ	○	中枢	有	血中鉛濃度とIQとの間に負の相関。				
55	Wang et al.(2008)	＜10	4-12歳	4-12歳	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., revised criteria (DSM-IV-R)	○	中枢	有	ADHD患者と対照群との間で血中鉛濃度に有意差。 血中鉛濃度10μg/dL以下でもADHDの可能性が示唆。				
56	Yorifuji et al. (2011)	1.7	臍帯血	7、14歳	WISC-R、Boston Naming Test等	○	中枢	有	回帰モデルに鉛とメチル水銀の交互作用の項を加えると、WISC-Rのスコアが有意に低下。				

● WHO（1995)Environmental Health Criteria 165　　○ WHO（2003)飲料水水質ガイドライン

表 12　コホート研究別知見

コホート名	国名	調査期間	追跡期間	人数（年齢）	曝露指標	採血時期	影響指標	IQ(年齢)	主な論文	概要	結論
ボストン (Boston Birth Cohort)	米国	1979-81	―	249(臍帯血, 小児) 148(10歳時)	血中鉛	小児：0, 6, 12, 18, 24, 57か月	知能 学業成績	116(10)	Bellinger et al.(1984, 1987, 1991b, 1992)	ボストンの病院で生まれた中流家庭の小児の血中鉛とBayley Scaleとの関係を調査	・高値群は12か月以降のどの時期でも低・中間値群に比べて発達スコアが低い ・臍帯血中鉛25μg/dL以下でも生後の知能発達に悪影響 ・生後24か月で血中鉛濃度の上昇が10歳時の知能と学業成績に悪影響
シンシナティ (Cincinnati Lead Study Cohort)	米国	1979-84	-	305(妊婦) 253(6.5歳時)	血中鉛	母体血 臍帯血 出生時 生後-6歳	IQ	87(7)	Dietrich et al.(1987a, 1990, 1991, 1993a, 1993b)	鉛曝露が大きい地域で社会経済的階層の低い家庭の小児の血中鉛とIQとの関係を調査	・血中鉛濃度が高い群ほどIQが低い ・血中鉛濃度とIQとの間に負の相関
クリーブランド (Cleveland Cohort)	米国	1980-81	―	160(母体血・臍帯血, 出生-3歳時)	血中鉛	小児：0, 6, 24, 36か月	言語発達	87(5)	Ernhart et al.(1987) Ernhart & Greene(1990) Greene & Ernhart(1991)	クリーブランド市内の社会経済的階層の低い女性から生まれた小児の血中鉛と言語能力との関係を調査	血中鉛濃度と言語発達との間に相関は見られない
メキシコシティ (Mexico City Prospective Lead Study)	メキシコ	1987-92	10歳時まで	157(妊婦, 臍帯血, 小児)	血中鉛	母親：8週おき, 小児：6か月おき	知能	105-109 (6-10)	Schnaas et al.(2006)	メキシコシティでの出生児を対象に血中鉛と知能との関係を調査	妊娠28週目の母体血中鉛濃度のみ6～10歳児の認知能力低下と関連
				146(妊婦, 臍帯血, 小児)		母親 小児：0, 12 ,24か月		92(2)	Hu et al.(2006) Téllez-Rojo et al. (2006)		・胎児期(特に妊娠第1三半期)の鉛曝露は小児の神経発達に悪影響 ・それ以外の時期では鉛曝露との相関は見られない
ポートピーリー (Port Pirie Cohort)	オーストラリア	1979-82	成人以降まで	831(妊婦) 537(4歳時) 372(11-13歳時)	血中鉛	母体血 臍帯血 6か月-13歳	IQ	106(7)	McMichael et al.(1988) Baghurst et al. (1992) Tong(1996)	鉛製錬所のある都市での小児の血中鉛とIQとの関係を調査	・高曝露群でIQ低下 ・11-13歳時で10から20μg/dlに上昇するとIQが3ポイント低下
ロチェスター (Rochester Longitudinal Lead Study)	米国	1994-95	5歳まで	172(6-60ヶ月)	血中鉛	小児：6, 12, 18, 24, 36, 48, 60, 72か月	IQ	90(5)	Canfield et al.(2003)	ロチェスター在住の小児の血中鉛とIQとの関係を調査	・血中鉛濃度とIQとの間に負の相関 ・血中鉛濃度10μg/dL以下でも3歳又は5歳のIQと負の相関を示し、血中鉛濃度が高い場合よりもIQ低下の程度が大きい
			6歳まで	194(6-72ヶ月)					Jusko et al.(2008)		・血中鉛濃度とIQとの間に負の相関 ・6歳児の血中鉛濃度が10μg/dL以下でも知能に障害を受ける
			2歳まで	205(12-31ヶ月) 276(6-24ヶ月)					Lanphear et al.(2005b)	ロチェスター在住の小児の血中鉛と室内塵中鉛との関係を調査	・小児の約20%が血中鉛濃度10μg/dL以上 ・小児の鉛曝露のリスクを抑制するため、住宅の室内塵中鉛量を検査する必要がある
デトロイト	米国	1989-91	―	246(7.5歳)	血中鉛	7、7.5歳	IQ	7、7.5歳	Chiodo et al.(2004, 2007)	都市部に住む小児の血中鉛と神経発達との関係を調査	・コホートであるが、鉛はcross-sectional ・出生後の小児の血中鉛濃度と神経発達指標との間に用量-反応関係に閾値がない
ユーゴスラビア	ユーゴスラビア	1985-86	7.5歳まで	1,502(母親) 577(7.5歳時)	血中鉛	母親 小児：0, 6か月おき7歳まで	知能	74(7)	Wasserman et al.(1994, 97)	鉛製錬所のある町(K.Mitrovica)と対照(Pristina)の小児の血中鉛と知能との関係を調査	・血中鉛濃度の上昇と知能低下との間に相関
クライストチャーチ (Christchurch Health and Development Study)	ニュージーランド	1977-	21歳時まで	1,265	歯中鉛	―	認知力	―	Fergusson et al.(1997, 2001)	クライスチャーチ在住者の乳歯の鉛含有量と認識力スコアとの関係を調査	・乳歯の鉛含有量と認識力スコアとの間に負の相関 ・認識力スコアの低下は18歳時でも確認
シドニー	オーストラリア	1982-83	4歳まで	318	血中鉛	母親 小児：0, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48か月	―	―	Cooney et al.(1989)	市内の病院生まれの小児の血中鉛と神経行動発達との関係を調査	・回帰分析の結果、コホートの血中鉛濃度の範囲で小学校入学以前の年齢では知能あるいは運動能力の欠陥と関係しない。 ・母体血と臍帯血中鉛濃度と3歳児の発達と相関しない。

表 13　ボストン及びロチェスターのコホート研究

	対象者		影響			血中鉛		結果・結論	文献
	数	特徴	測定年齢	指標（テスト名）	交絡因子	測定年齢	濃度(μg/dL)		
ボストン	249	・1,207名から249名を登録 ・このうち6か月後に連絡がとれなくなった者が17名、双子が7組 ・中流から上中流家庭の子供を対象 ・一つの病院（Bringham and Women's Hospital）で実施 ・白人割合（低群79.0%、中群95.2%、高群85.1%） ・母乳による哺育割合（低群82.7%、中群72.0%、高群63.0%） ・低群の母親で喫煙・飲酒・コーヒーの割合が少ない	6か月	Bayley Scales of Infant Development MDI（Mental Development Index） PDI（Psychomotor Development Index）	家庭生活環境の指数、妊娠期間など	臍帯血	低群(85名)　3未満 中群(88名)　6-7 高群(76名)　10以上	・臍帯血中鉛濃度が高いと共変量によらずMDIは低位 ・PDIは臍帯血鉛濃度と関連しない ・6か月時の血中鉛濃度はMDI、PDIとも関連しない	Bellinger et al.(1984)
			6か月			6か月	低群4.5±3.9 中群6.9±7.8 高群7.1±9.1	・12か月のMDIは臍帯血中鉛濃度と関連 ・臍帯血中鉛濃度の低群と高群のMDIの差は、6か月で5.8、12か月で7.3 ・6か月、12か月の血中鉛濃度はMDIと関連しない ・PDIの記述なし	Bellinger et al.(1986)
			12か月			12か月	低群5.8±5.1 中群8.5±7.5 高群8.9±6.4		
			18か月			18か月	低群6.7±5.5 中群8.3±5.8 高群7.6±5.8	・臍帯血中鉛濃度が高群でMDIが低値 ・生後血中鉛濃度は上昇するが、中群と高群の2群では大きく異ならない ・生後血中鉛濃度はMDIとの関連なし	Bellinger et al.(1987)
			24か月			24か月	低群5.4±4.8 中群7.2±5.0 高群7.7±8.5		
			57か月	McCarthy Scales of Children's Abilities GCI（General Conitive Index）	社会経済的地位、母親のIQ、母親の身分、通園、家庭生活環境の指数、薬物使用、児の性、人種など	57か月	6.4±4.1	・交絡調整後のGCIと血中鉛濃度の関連なし ・血中鉛濃度上昇によるGCIスコアの変化は交絡調整後の24か月の血中鉛濃度だけが有意 ・McCarthyのサブスケールでは、Percerptual-Performanceだけが24か月及び57か月の血中鉛濃度と有意に関連	Bellinger et al. (1991a,b)
	148		10歳 (9.7-10.2)	Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R) Kaufman Test of Educational Achievement-Brief Form (K-TEA)		6か月 12か月 18か月 24か月 57か月	6.7±7.0 7.7±6.5 7.8±5.7 6.5±4.9 6.3±3.8	・交絡調整後のWISC-Rは24か月の血中鉛濃度と関連 ・10μg/dLの増加に対して5.8ポイントWISC-Rが低下(95%CI:1.7-9.9) ・K-TEAも24か月の血中鉛濃度と関連 ・10μg/dLの増加に対して8.9ポイントK-TEAが低下(95%CI:4.2-13.6)	Bellinger et al.(1992)
				Neuropsychological Tests				・Neuropsychological検査と血中鉛濃度には、WISC-Rでみられたような関連はほとんどない	Stiles et al.(1993)
ロチェスター	154	・1994-1995年出生（生後24-30か月に登録）の172名の血中鉛濃度を6-60か月に測定 ・172名のうち完全なデータが得られた小児は154名 ・非白人73% ・高校生レベルのIQに満たない母親32%	3歳 5歳	Stanford-Binet Intelligence Scale	母親のIQ、家庭生活環境の指数、性別、出生時の体重、鉄分の栄養度、人種、母親の教育年数、妊娠中の喫煙、年収など	6か月 12か月 18か月 24か月 36か月 48か月 60か月	Lifetime average 7.4±4.3 Peak 11.1±7.1 Concourrent 5.8±4.1 Average in infancy 7.0±3.8	・血中鉛濃度はIQと有意な負の相関 ・線形モデルを適用した場合、Lifetime Averageの血中鉛濃度の10μg/dL の上昇に対してIQは4.6 ポイント低下 ・非線形モデルを適用した場合、Lifetime Averageの血中鉛濃度が1から10μg/dL に増加するとIQ は7.4 ポイント低下 ・血中鉛濃度が10μg/dL 以下であっても血中鉛濃度と3歳あるいは5歳の小児のIQとは負の相関 ・血中鉛濃度が高い場合よりも低い場合の方が、一定の血中鉛濃度上昇に対するIQの低下の程度が大きい	Canfield et al.(2003)
	194	・1994-1995年出生で6か月時に登録した276名から24-30か月の小児をリクルート ・ハウスダストを管理 ・出生体重が2,500g以下、在胎37週以下、ダウン症、英語を母国語としない小児を除外し194名が参加 ・このうち完全なデータが得られた小児は174名	6歳 (72-80か月)	Wechsler Preschool and Primary Scale of Inteligence-Revised (WPPSI-R)		6か月 12か月 18か月 24か月 36か月 48か月 60か月 72か月	Lifetime average 7.2±4.1(中央値6.2) Peak 11.4±7.3 Concourrent 5.0±3.3 Infancy average 7.1±3.9	・交絡調整後のLifetime averageの血中鉛濃度はFull-Scale IQとPerformance IQスコアと負の相関 ・Lifetime averageの血中鉛濃度5μg/dL未満の小児と5～9.9μg/dLの子供を比較すると、Full-scale IQで4.9ポイント低い ・Peak血中鉛濃度の非線形モデルは、Peak血中鉛濃度とFull-ScaleIQ（本研究においては最小2.1μg/dL）との間で負の相関 ・6歳児の血中鉛濃度が10μg/dL以下でも知能に障害を及ぼす	Jusko et al.(2008)

横断的研究については、鉛曝露を受けた時期、鉛の影響が現われる時期、鉛の影響状態（持続性又は回復性）の経時的変化が明らかではないが、低い血中鉛濃度であって、社会経済的環境に偏りが少ない集団を対象にした報告であれば、コホート研究の結果を補完することができると考えられる（表14）。

Lanphearら（2000）は、NHANESⅢ（第3回米国国民健康栄養調査（1988-1994年））の6-16歳の小児4,853人を対象に広域到達度検査（Wide Range Achievement Test：WRAT）のサブテスト（Arithmetic（算術）及びReading（読書力））とWISC-Rのサブテスト（Block design（空間認知能力）及びDigit Span（毎秒一つずつ実験者が読上げる数字を記憶し、再生できた最大の数））のスコアと血中鉛濃度との関連について調査した。血中鉛濃度の平均値は1.9 μg/dL、交絡因子（性別、人種、地域、喫煙、鉄欠乏、保護者の婚姻等）を調整すると、血中鉛濃度3 μg/dL以上の群は1 μg/dL以下の群と比較してWRATのサブテストのスコアが有意に低下したが、WISC-Rのサブテストの結果では有意差はなかったと報告した。また、Lanphearら（2000）は、HOMEスコアや母親のIQの調査が未実施であるため、交絡因子の調整が不十分であるものの、血中鉛濃度5 μg/dL以下で小児の神経行動学的発達への影響が示唆されると結論した。

Mirandaら（2007）は、米国ノースカロライナ州の8,627名の小児を対象に４年生修了時の進級（End of Grade：EOG）テスト結果と1-2歳時の血中鉛濃度との関連を調査した。交絡因子（性別、人種、貧困さ、親の学歴、学校の種類等）を調整して、それぞれの血中鉛濃度にダミー変数を割り当て（2, 3, 4, … 9, ≥ 10 μg/dL）、多変量解析を行った結果、血中鉛濃度2 μg/dLでも、EOGテストの算数の有意なスコア低下がみられたと報告した（係数＝-0.71、p=0.03）。EOGの読書力のスコアは、血中鉛濃度3 μg/dLで有意な低下を示した（係数＝-1.16、p<0.01）。

Niggら（2008）は、米国の8-17歳（平均14歳）の注意欠陥多動性障害（Attention Deficit / Hyperactivity Disorder：ADHD）群97名（不注意型47名、混合型50名）と対照群53名の血中鉛濃度を測定し、ADHDとの関連を調べた。対照群の平均血中鉛濃度は約1.0 μg/dL（最大値3.4 μg/dL）であり、混合型ADHD群（1.26μg/dL）は対照群（0.89 μg/dL）と比較して平均血中鉛濃度が有意に高く（p=0.04）、交絡因子（親の年収及び性）を調整しても、多動性・衝動性の症状だけでなく不注意・分裂症状も血中鉛濃度と関連した。低濃度の鉛曝露は、ADHDに対する重要な原因であり、その影響は効果的な認知制御がなされないことによって起こっている可能性があると報告した。

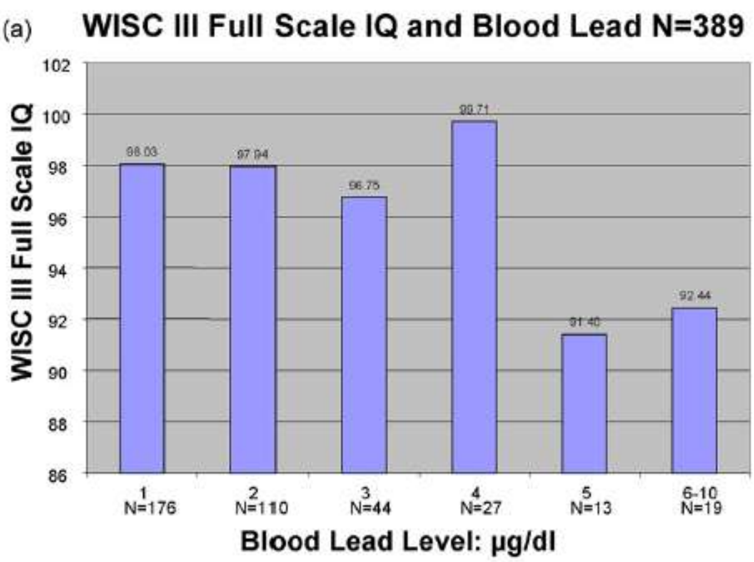
Wangら（2008）は、中国の4-12歳のADHD群630名と年齢、性別、社会経済的環境が同じになるように対応させた対照群630名を対象にADHDと血中鉛濃度との関連について多変量ロジスティック回帰分析を行った。ADHDのリスク要因と潜在的交絡因子を調整し、精神障害診断及び統計マニュアル（DMS-IV-R）の基準に基づいて体系的に診断するための問診を調査対象の小児及び保護者に実施した。その結果、既知のリスク要因を調整した後も、ADHD群の血中鉛濃度（幾何平均±標準誤差 8.77±3.89μg/dL）と対照群の血中鉛濃度（幾何平均±標準誤差 5.76±3.39μg/dL）に有意差が認められ、ADHD群は対照群と比較して幼児期に鉛曝露を受けていた可能性が高かったとし、血中鉛濃度10 μg/dL未満でも幼児期の鉛曝露がADHDを引き起こすかもしれないと報告した。

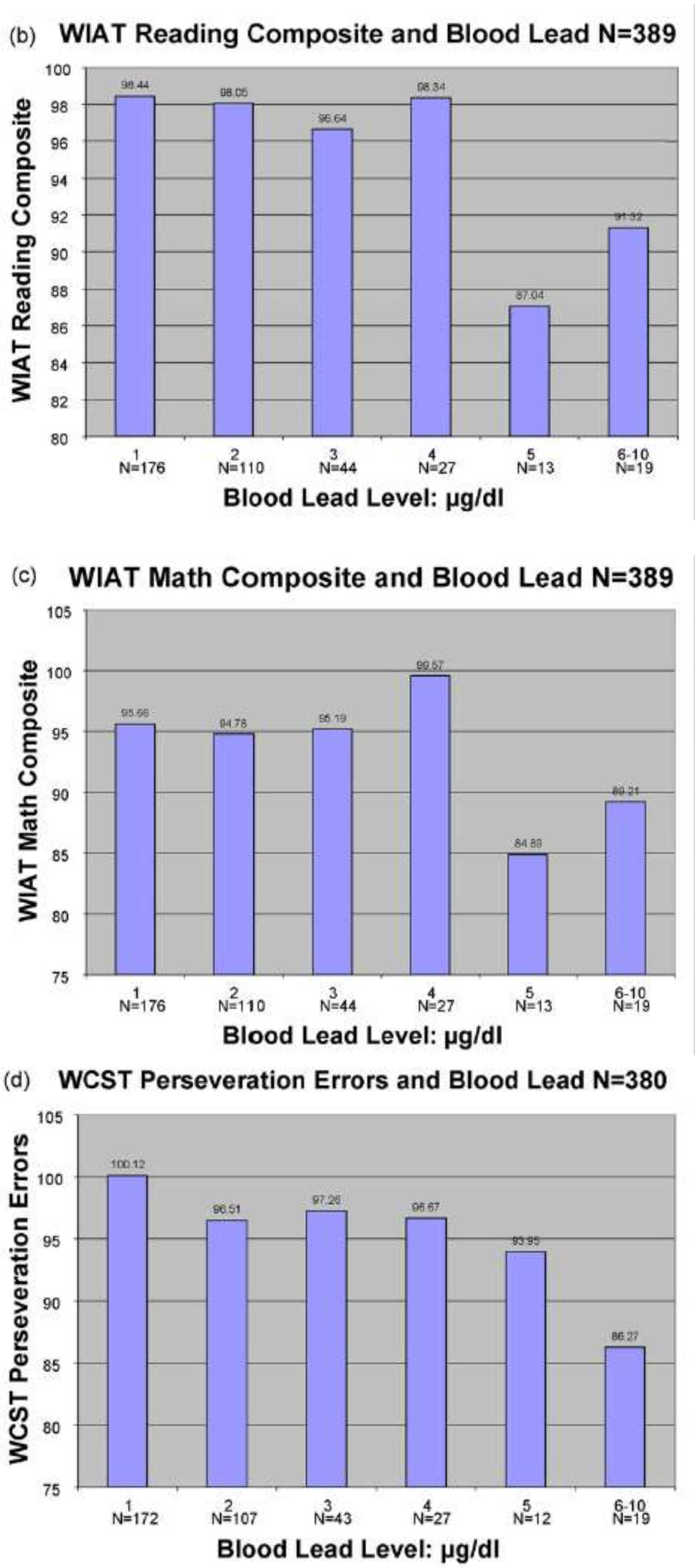
表 14　小児の横断的研究

国	対象＊者数	年齢	影響指標		平均血中鉛濃度 (μg/dL)	交絡因子	主な知見	著者
			検査	平均ﾎﾟｲﾝﾄ				
米国 (ﾎﾞｽﾄﾝ／ﾒｲﾝ)	534 (17%)	6-10	WISCⅢ	95.7	2.3	年齢、人種、社会経済的地位、出生時の体重、母親のIQ　等	5−10 μg/dLは対照群の1−2μg/dLに比較してIQが6ﾎﾟｲﾝﾄ低い	Surkan et al.(2007)
米国 (ミシガン)	150 (20-30%)	8-17	WISCⅣ	>100	1.0	性別、収入　等	・ADHDの患者対照研究の一部 ・血中鉛最大でも3.4 μg/dL その範囲でもadjusted IQと有意な負相関	Nigg et al.(2008)
米国 (ﾉｰｽｷｬﾛﾗｲﾅ)	8,627 (55%)	4年生	EOG (学年末試験)	−	4.5	性別、人種、教育レベル、コンピューターの利用頻度、スクールシステム　等	・血中鉛は1995～1998年に測定 ・血中鉛2μg/dLで1μg/dLに対し有意な算数の成績低下	Miranda et al.(2007)
米国 (ﾃﾞﾄﾛｲﾄ)	506 (100%)	7	WISCⅢ　他	Full scale IQ 80.4	5.0	年齢、教育レベル、社会経済的地位、家庭生活環境の指数、母親のIQ　等	血中鉛のoutcome plotを見る限り閾値なし	Chiodo et al.(2007)
米国 (ﾃﾞﾄﾛｲﾄ)	246 (100%)	7.5	WISCⅢ　他	Full Scale IQ 84.2	5.4	社会経済的地位、教育レベル、家庭生活環境の指数、児の性別、出生順位　等	・IQは7.5 μg/dL以下vs以上で有意 ・注意力は3 μg/dL以下vs以上で有意 ・低SES	Chiodo et al. (2004)
米国	4,853 (15%)	6-16	WRAT　他	Arithmet 93.5 Reading 91.9	1.9	性別、人種、鉄分の栄養度、教育レベル、貧困度　等	・全米ﾃﾞｰﾀ(NHANES III) ・WRAT reading, arithmetは血中鉛 >3 μg/dLで低下	Lanphear et al.(2000)
ﾌｨﾘﾋﾟﾝ	501	0.5-5	Bayley	MDI 87.3 PDI 96.8	7.1	家庭生活環境の指数、教育レベル、喫煙の有無、早産　等	血中鉛1 μg/dL上昇でMDI 3.3低下	Solon et al.(2008)
ﾌｨﾘﾋﾟﾝ	376	3-6	WPPSIⅢ	VIQ 91.8 PIQ 97.5			血中鉛 1 μg/dL上昇でVIQ 2.5低下	
ﾒｷｼｺ	590	6-8	14 cognitive tests		11.4	年齢、性別、社会経済的地位、教育レベル、出生順位、家族構成　等	・血中鉛 10μg/dL以下で回帰傾きsteeper ・いくつかのtestでは傾きも示したが、全体として10以下で影響有を示すにとどまる	Kordas et al.(2006)
ｲﾝﾄﾞ	74	4-14	IQ?	95-103	11.1	教育レベル、収入、性別、年齢、出生順位、食事　等	･IQと負相関 ･−6 point/10 [μg/dL]	Bellinger et al.(2005)
台湾	934	8-9	academic performance		5.5	性別、社会経済的地位、母親の教育レベル　等	･血中鉛 <10 μg/dLの範囲で学業成績(算数、国語、理科、歴史)と負相関 ･language>math	Wang et al.(2002)
ｻｳｼﾞｱﾗﾋﾞｱ	533 女子のみ	6-12	Beery VMI TONI academic rank		8.11	年齢、身長･体重、教育レベル、職業、収入、学校の立地場所　等	TONI以外は血中鉛と負相関	Al-Saleh et al.(2001)
中国	630	4-12	ADHD (DMS-IV-R)		対照群:5.76 ADHD群:8.77	出生時体重、家族のADHD歴、両親の年齢、両親の教育レベル、出生前のタバコとアルコールへの曝露　等	血中鉛≤5 μg/dLと比べて、血中鉛≧10 μg/dL及び5−10 μg/dLだと、ADHDのリスクは有意に高い	Wang et al.(2008)

＊　対象者数カッコ内はアフリカ系アメリカ人の割合

最近の横断的研究において、血中鉛濃度10 μg/dL以下でも神経行動学的発達に悪影響を及ぼすとの報告がある。Surkanら（2007）は、米国マサチューセッツ州ボストンの市街地やメイン州ファーミントン地方で、ニューイングランド・小児アマルガム・トライアルに登録した6-10歳の534名の小児（アマルガムによる歯科修復治療を受けていない者）を対象に、10 μg/dL未満の血中鉛濃度と認知能力との関連を評価した。多変量モデルを用いて、年齢、人種、社会的経済的地位（Socio Economic Status : SES）、養育者のIQ、出生体重による交絡の影響を調整して分析を行った。血中鉛濃度に対するfull-scale Wechsler Intelligence Scale for Children- Third Edition （WISC-Ⅲ）IQ、ウェクスラー個別学力検査（Wechsler Individual Achievement Test : WIAT）のReading及びMathematics、ウィスコンシンカード分類課題（Wisconsin Card Sorting Test : WCST）のperseveration errors（固執誤り）の平均値のプロットを図8に示す。WISC-Ⅲの知能検査では、血中鉛濃度5-10 μg/dLの小児は1-2 μg/dLの小児と比較して、Full-Scale IQスコアが6.0ポイント（標準誤差2.4）低かった（P=0.012）。また、血中鉛濃度5-10 μg/dLの小児は1-2 μg/dLの小児と比べて、WIATの認知検査では、ReadingとMathematicsのスコアでそれぞれ8.7ポイント（標準誤差2.6）の低下（P=0.001）、7.9ポイント（標準誤差2.4）の低下（P=0.001）を示し、Wide Range Assessment of Memory and Learning（WRAML）の記憶検査においても、General memory（P=0.017）、Visual memory（P=0.019）、Verbal memory（P=0.032）の三つのindexスコアで5ポイント以上低く、WCSTの実行機能検査でも、固執誤りスコアで9.2ポイント（標準誤差2.7）低かった（P=0.001）。一方、血中鉛濃度3-4 μg/dLの小児は1-2 μg/dLの小児と比較して、上記いずれの試験においても有意な差はなかった。以上のとおり、1-2 μg/dLの小児と比較して、血中鉛濃度3-4 μg/dL以下の小児においてはIQ低下が認められない一方で、5-10 μg/dLで鉛による神経行動学的発達への有害影響が確認された。





※　Surkan et al. (2007)から引用

図８　神経心理学テストと血中鉛濃度

多くの疫学研究の結果をメタアナリシスした報告もある。WHO（1995）は、国際化学物質安全性計画（IPCS：International Program on Chemical Safety）において、鉛とIQの相関性に関する前向きコホート研究と横断的研究の結果をメタアナリシスによって総合的に評価した。前向きコホート研究では、米国ボストン、シンシナティ、オーストラリアのポートピーリー、シドニーの4件の疫学研究が取り上げられ、生後の各時点における血中鉛濃度と6-10歳までの児童のIQとの関係が評価された。なお、4件の疫学研究における血中鉛濃度と採血時期は、ボストン（4.6-8.8 μg/dL（6-24か月））、シンシナティ（平均6.3 μg/dL（臍帯血）、5.9 μg/dL（3か月））、ポートピーリー（4.3-15.0 μg/dL（臍帯血）、7.2-34.4 μg/dL（6か月-6歳）、6.6-20.0 μg/dL（7歳））、シドニー（平均8.1 μg/dL（臍帯血））である。その結果、血中鉛濃度10 μg/dLの上昇に対するIQ低下の加重平均値は、数年間の平均血中鉛濃度を用いた推計の場合に 2.0 ポイント（95%信頼限界：0.3-3.6）、特定の年齢あるいは短期間の平均血中鉛濃度を用いた推計の場合に2.6ポイント（95%信頼限界：1.2-4.0）であった。横断的研究では、10件の疫学研究が取り上げられ、評価された。その結果、血中鉛濃度10 μg/dLの上昇に対するIQ低下の加重平均値は、2.2ポイント（95%信頼限界：1.2-3.1）と推定された。これらの結果から、血中鉛濃度とIQとの間に負の相関関係が確認されたが、IQポイント低下の信頼区間の幅が広いこと、未着目の交絡因子が影響している可能性があること、有意な結果だけが選択的にメタアナリシスに取り上げられている場合に相関性が過大に推定される恐れがあることなどの注意点があげられている。

US EPA （2006）は、小児の神経行動学的発達への影響を次のように評価した。乳児及び小児（7歳以下）での発育初期（胎児、新生児、出生直後より後の期間）における鉛曝露の神経行動学的発達への影響については、異なる試験デザイン、多様な人口集団、異なる発達評価手順からなる多くの試験にわたって顕著な整合性が認められている。認知能力及び他の神経行動への鉛の悪影響は、多くの交絡因子（養育の質、親の知能、及び社会経済的環境など）を調整した後でも明らかである。これらの影響は不可逆的であり、青年期にまで持続すると考えられる。鉛による曝露が幼稚園児及び就学年齢児の学力に影響するという証拠は、血中鉛濃度が 5-10 μg/dL、若しくはそれ以下の範囲内で認められている。いくつかの国で適切に実施された七つの前向きコホート研究の総合分析に基づく算出によれば、同時期の血中鉛濃度が 1 μg/dL から 10 μg/dL まで増加すると、Full-Scale IQが6.2ポイント低下すると予測されている。

また、出生後の小児の血中鉛濃度と神経行動学的指標の間における用量-反応関係に閾値がないとする報告がある。Schwartz （1994）は、血中鉛濃度と小児のIQの関連の強さを検討するため、学童を対象にした研究のメタアナリシスを行った。また、交絡因子に配慮し、感度解析も行った。鉛曝露と小児のIQとの間には強い相関があり、血中鉛濃度が10 μg/dL から20 μg/dL に上昇するとIQで2.6ポイント低下する。特定の不利な条件下にある小児にだけIQの低下が起こるという考えを支持する所見は得られなかった。平均血中鉛濃度が≦15 μg/dLの事例についての研究でも勾配が大きくなることから10 μg/dLが閾値であるとする判断は妥当でないと考えられた。平均血中鉛濃度が最も低い研究をノンパラメトリックな平滑化を用いて検討した結果では、血中鉛濃度1 μg/dLまで閾値を示す所見は得られなかった。

Chiodoら（2004）は、デトロイト市に住む7.5歳のアフリカ系米国人246名を対象に、血中鉛濃度と神経行動学的指標との用量-影響関係について研究した。血中鉛濃度（算術平均±標準誤差（範囲））は、5.4±3.3（1-25） μg/dLであり、知能、反応時間、視覚-運動統合、運動技能、集中力（実行機能を含む）、課題を課せられていない時の行動、教師が報告した引きこもり行動のいずれについても一様に血中鉛濃度に対応した低下が認められた。さらに、集中力、実行機能、視覚-運動統合、社会的行動、運動技能の領域においても影響が確認された。ほとんどの所見において、線形に近い用量-反応関係が認められ、閾値を示すような非連続性は明らかでなかった。血中鉛濃度10 μg/dL で二分した回帰分析の結果は、5 μg/dL で二分した回帰分析の結果と変らなかった。血中鉛濃度3 μg/dLでも多くの所見で影響が認められた。これらのデータから、出生後の小児の血中鉛濃度と神経行動学的指標の間における用量-反応関係に閾値がないとされた。デトロイト市に住む7歳のアフリカ系米国人506名を対象に行ったChiodoら（2007）の報告においても、いずれの神経行動学的な指標もこの値以下であれば安全という閾値を示さなかった。

Fultonら（1987）は、スコットランドのエジンバラ在住の6-9歳の小学生855名（男女とも）を対象に血中鉛濃度が能力及び学業成績に及ぼす影響について検討した。血中鉛の幾何平均濃度は10.4 μg/dLであった。501名の児童が認知能力テスト及びBritish Ability Scales（BAS）による学業成績テストの全てを完了した。詳細な家庭環境調査により、子どものみならず両親の健康や教育レベル、住宅状況などについて細かく情報収集を行った。これらの情報を元に、交絡因子の可能性がある33項目を考慮に入れた重回帰分析の結果、血中鉛濃度の対数値とBASの成績、計算能力、読取り能力との間には負の相関があり、閾値は認められなかった。ただし、BASの成績に対して最も重要であった変数は、両親の語彙レベルや子どもの関心度についてのスコアであり、血中鉛濃度により説明できる分散は回帰モデルにより説明できる45.5％の分散のうちのわずか0.9％であり、血中鉛濃度の影響の大きさは他の要因の影響に比べて小さかった。以上のことから、低濃度の鉛曝露は小児の能力と成績に与える影響は軽度であろうと報告された。

また、鉛曝露と神経行動学的発達への影響との相関は成長とともに弱まると指摘する報告もある。Dietrichら（1990）は、胎児期及び出生後の鉛曝露が神経行動学的所見に及ぼす影響を検討するため297例について前向きコホート研究を行った。血中鉛濃度は、出生時母体血と出生後2年間に4回小児から採取した血液を分析した。母体血、出生後10日目、3か月目、1年目、2年目の血中鉛濃度（算術平均±標準誤差（最高値）μg/dL）は8.1±3.6（27） μg/dL、4.8±3.2（26） μg/dL、6.2±3.8（26） μg/dL、15.9±8.2（56） μg/dL、21.1±11.4（85） μg/dLで生後2年目に急上昇した。出生前及び新生児期の血中鉛濃度と生後3か月目及び6か月目に行われたBSID・MDI及びPDIの成績とは有意に関連したが、生後2年目の成績には、出生前・出生後の血中鉛濃度が有意に影響しなかったことから、出生前の鉛曝露で生じた神経行動学的発達の遅れが出生後の成長により取り戻されたとする仮説と一致した。

胎児期の鉛曝露による神経行動学的発達への影響を調べた研究については、表15に、血中鉛濃度以外の曝露指標と小児の神経行動学的発達との関連を調べた報告については、表16にまとめた。

表 15　胎児期曝露による神経行動学的発達への影響を調べた研究

番号	文献	国 コホート出生年 （＊は試験対象とする妊婦を集めた年）	対象者数	曝露指標 母体血中鉛濃度（μg/dL） 前期	 中期	 後期	 臍帯血中鉛濃度（μg/dL）	 その他	影響指標	交絡因子	主な知見	その他
1	Bellinger et al. (1984, 1987, 1991a.b, 1992)	米国（ボストンコホート） 1979	249	–	–	–	1.8, 6.5, 14.6の3群	–	MDI(6,12,18, 24か月) GCI (57か月) WISC-R(10歳)	家庭生活環境の指数、妊娠期間　等	・MDI 6-24か月は臍帯血中鉛濃度「高」群が低値、「中」「低」群間には差なし ・GCI(57か月), IQ(10歳）に臍帯血との関連なし ・IQは2歳時の血中鉛が関連	ﾎﾞｽﾄﾝ、白人、中上流、母親のIQ 120付近
2	Dietrich et al. (1990)	米国 1979-84　＊	297	8.09(時期明記せず)			–	出生後も。6歳まで	MDI(3,6,12,24か月） Bruininks-Oseretsky (6歳)	母親の年齢、IQ,社会経済的地位、家庭生活の環境指数　等	・男児のみMDI(6か月)は出生前の血中鉛と負相関 ・MDI(24か月)はprenatalと正の相関。6歳時にのｽｺｱとは無相関	母親のIQ75
3	Leviton et al. (1993)	米国 1979-80	1923	–	–	–	6.8	歯Pb	Boston Teachers Questionnaire(6歳)	母親の教育レベル、早産、人種、児の一人親、保育所の経験　等	・教師によるgrading ・臍帯血中鉛濃度 10 μg/dLで二分したとき、男児では「教師の指示に従えない」と臍帯血中鉛との間に関連 ・女児では「根気がない；依存的；不適切な課題解決」と血中鉛濃度との間に関連 ・全体的には歯の鉛濃度（出生後）の方が学校における行動との関連が強い	–
4	McMicheal et al. (1988)	オーストラリア（ポートピーリー）1979-82	723	–	9.1	9.5	8.2	出生後も	GCI(4歳)	母親の年齢、母親の身分、母親のIQ、家庭生活環境の指数、親の教育レベル、職業、出生順位、体重、性別　等	・出産前の母体血中鉛はGCIおよびPerception, Quantitativeのｻﾌﾞｽｹｰﾙ（4歳）と有意な関連なし ・出生後の血中鉛が関連	4歳時GCI 100超
5	Cooney et al. (1989a.b)	オーストラリア（ｼﾄﾞﾆｰ） 1982-83	318	–	–	9.1	8.1	出生後も	MDI(6,12,24か月） PDI(6,12,24か月） GCI (36か月） MS(36か月)	親の教育レベル・職業、喫煙、飲酒、家庭生活環境の指数　等	・血中鉛-臍帯血　相関係数 r=0.64. ・母体血・臍帯血は出生後のMDI PDIに関連なし ・HOMEが強く効く	白人、中流、Bayley 100近辺
6	Wasserman et al. (1994)	ユーゴスラビア 1984-85　＊	261	–	13		15	出生後6か月おき	GCI(48か月） WISC III (7歳)	家庭生活環境の指数、体重、性別、出生順位、教育レベル、IQ,民族性　等	・出産前の母体血中鉛はGCIおよびPerception, Quantitativeのｻﾌﾞｽｹｰﾙ（48か月）と有意な負の関連 ・出生後の血中鉛との関連の方がずっと強い	GCI 80台 汚染地域（血中鉛39.9）も含む
7	Ernhart et al. (1987, 1990)	米国（クリーブランドコホート） 1980-81	160	–	–	6.6 (GM 6.3)	6.0 (GM 5.7)	出生後も	MDI(6,12,24か月） Stanford-Binet (3歳） WPPSI (4歳10か月） Sequenced Inventory of Communication Development (SICD, 12,24,36か月）	年齢、性別、人種、体重、出生時の状態、母親のIQ,家庭生活環境の指数、医学的問題、心理的ストレス　等	・MDI, PDI(6か月)と出産前の母体血中鉛は負の関連あり、出生後なし ・S-B IQ(3歳）と関連なし ・SICDと出産前の母体血中鉛と臍帯血中鉛とはほとんど関連なし ・全体として出生後の発達と出産前の母体血中鉛は関連なさそう ・臍帯血-血中鉛 相関係数　r=0.79	社会的・経済的に恵まれない集団が対象
8	Schnaas et al. (2006)	メキシコ 1987-92	150	–	8.2	7.8	–	出生後	MDI(6,12,24,36か月） GCI(36,42,48,54,60か月） WISC(6～10歳）	母親のIQ,親の教育レベル・職業、収入、家庭生活環境の指数　等	・妊娠後期とconcurrentの血中鉛は6-10歳時IQと有意な負相関 ・IQ: 105-109	–
9	Hu et al. (2006)	メキシコ 1997-99　＊	327	7.1	6.1	6.9	6.2	–	MDI(24か月）	24か月時点の血中鉛濃度、身長、母親の年齢、母親のIQ　等	妊娠前期の母体血中鉛とMDIが負相関	血漿鉛濃度も測定
10	Jedrychowski et al. (2008, 2009a.b)	ポーランド 2001-04	452	–	–	–	1.42	–	FTII(6か月） MDI(12,24,36か月）	母親の教育レベル、出生順位、性別、副流煙が及ぶ環境状態	・臍帯血中鉛濃度 1.67 μg/dL以下vs以上でFTII score有意差 ・発達遅延のリスク2倍 ・MDI(24,36)は臍帯血中鉛と有意な負の関連 ・男児がより成績悪い ・閾値として血中鉛濃度5 μg/dLを提唱	MDI 100超
11	Emory et al. (2003)	米国　2000　＊	79	–	–	0.72	–	–	FTII(7か月）	–	FTII score上側15%と下側15%で妊娠中の母体血中鉛濃度 0.44, 0.94 μg/dL	・サンプル数少ない ・黒人のみ

MDI: Mental Development Index
GCI: General Cognitive Index
FTII: Fagan Test of Infant Intelligence
S-BIQ: Stanfird-Binet IQ
SICD: Sequenced Inventory of Communication Development

表 16　血中鉛濃度以外の曝露指標と小児の神経行動学的発達

文献	曝露指標	影響指標		影響の有無	コメント
		測定年齢	テスト項目		
Needleman et al. 1979	脱落歯中鉛	6-7歳	Wechsler IQ, 等教室内問題行動	有	
Leviton et al. 1993	脱落歯中鉛	6歳	学校での問題行動（女子）	有	
Bellinger et al. 1994	脱落歯中鉛	8歳	学校での問題行動	有	歯中鉛は対数転換
McMicheal et al. 1994	脱落歯中鉛	8歳	Wechsler IQ	有	
Hernández-Avila et al. 2002	母親の骨中鉛	出生時	子供の頭囲	有	
Hu et al. 2006	妊娠第一3か月期の母体血中鉛（AM±ACD、μg/100ml）70.7±51.0	12か月、24か月	Bayley Infant Development Scale	有	第二、第三3か月期の母体血、出生児の血中鉛は相関が弱い

ｂ．末梢神経機能への影響

Landrigan ら（1976）は、鉛製錬所近傍に住む小児を対象とした調査を行い、製錬所に近いほど大気、土壌及び室内塵中の鉛濃度が高く、小児の血中鉛濃度も高くなることを確認した。製錬所の半径 1.6km 以内に住む 1－9 歳の小児の 99%において、血中鉛濃度は 40 μg/dL 以上であり、22%もの小児において血中鉛濃度は 80 μg/dL 以上であった。5 - 9 歳の 202 名の小児において、血中鉛濃度 40 μg/dL 以上で運動神経伝導速度が低下し、血中鉛濃度と運動神経伝導速度は有意な負の相関を示した（$r=-0.38$、$p<0.02$）と報告した。

Schwartz ら（1988b）は、鉛製錬所の近くに住む 5-9 歳の特別な症状のない小児 202 例の血中鉛濃度と末梢運動神経伝導速度について解析を行った。汚染地域の小児 169 名の血中鉛濃度は 10-80 μg/dL（最も分布が多い階層：30-39 μg/dL）、非汚染地域の小児 33 名では 10-59 μg/dL（最も分布が多い階層：10-29 μg/dL）であった。これらを解析した結果、伝導速度低下をもたらす血中鉛濃度の閾値として 20-30 μg/dL が推定された。

Erenberg ら（1974）は、小児鉛神経障害を示した 14 例のうち、鎌状赤血球症の小児 5 人（うち 4 人はアフリカ系アメリカ人）は、正常赤血球の小児に比べて末梢神経障害を生じやすい可能性があると報告した。

Schwartz & Otto （1991）は、6-19 歳の小児 3,454 名のデータを用いて血中鉛濃度と聴力との関係を検討した。血中鉛濃度が高値であると 500、1000、2000、4000 Hz いずれの周波数でも聴力閾値が上昇した。血中鉛濃度が 6 μg/dL から 18 μg/dL へ上昇すると、検査したすべての周波数で 2 dB の聴力低下がみられた。

②成人への影響

ａ．中枢神経機能への影響

鉛に対する高濃度曝露で急性脳障害をみることは以前から知られている。かつて鉛作業者にみられたような高濃度曝露は成人でも中枢神経機能に影響を与えることが明らかにされている（Hogstedt et al. 1983、Campara et al. 1984、Mantere et al. 1984、Stollery et al. 1989、Stollery et al. 1991、Stollery 1996）。成人の中枢神経機能に対する影響について、主要所見を表 17 にまとめた。

Mantere ら（1984）は、1975 年以降に蓄電池工場で鉛作業を開始した作業者を対象に作業開始前、就業 1、2、4 年目に知能・記憶・視覚運動機能・注意力・

人格について評価を行った。89 名で開始したが、1、2、4 年目には 24、16、11 名のみが参加した。血中鉛濃度の時間荷重平均値は 14-45 μg/dL であった。対照群はケーブル製造や発電所の鉛曝露を受けない作業者であった。最初の評価成績は両群では変らなかった。ウェクスラー成人知能検査（Wechsler Adult Intelligence Scale : WAIS）やウェクスラー記憶検査（Wechsler Memory Scale）などのいくつかの心理学テストの学習効果は追跡期間中に対照群で明確に認められたが、鉛作業者ではほとんど認められなかった。鉛作業者の視覚知能と視覚運動機能は最初の 2 年間で有意に低下した。血中鉛濃度 26.9 μg/dL 以上を高曝露群、26.9 μg/dL 未満を低曝露群と 2 群分割すると、WAIS のうち Block Design（空間認知能力）と Santa Ana（非言語識別能力）のテストにおいて、高曝露群の成績が有意に低下した（いずれも $p<0.001$）。鉛作業者のテスト成績低下は比較的軽度であり、さらにテスト成績の分散もかなり大きかったものの、血中鉛濃度 30 μg/dL を超えるとある種の高次神経機能が影響を受けることが明らかであった（Mantere et al. 1984）。

表 17　成人の中枢神経機能に対する影響

文献	血中鉛 (μg/dL)	対象者	主要所見
Hogstedt et al. 1983	27-68（範囲）	鉛作業者	非言語テスト等の成績低下
Campara et al. 1984	45-60	鉛作業者	心理学的テスト成績低下（閾値は血中鉛 60 μg/dL よりも低い）
Mantere et al. 1984	14-45	鉛作業者	血中鉛上昇に伴い視覚運動機能等低下（閾値 血中鉛 30 μg/dL）
Williamson and Teo 1986	＜25-81（範囲）	鉛作業者	神経行動学テストで劣る
Stollery et al. 1989, 1991	＜20-80（範囲）	鉛作業者	高濃度群（血中鉛 41-80 μg/dL）で認識力低下
Stollery 1996	14、31、52（3群）	鉛作業者	中枢性の機能低下
Wright et al. 2003	4.5	高齢者（平均約68歳）	加齢に伴う認知力低下を加速
O'Neil et al. 2006b	9.4	一般人＋鉛作業者	血中鉛上昇に伴い自覚症状多発
Park et al. 2006	骨中鉛	高齢者（平均73歳）	骨中鉛と対応して自律神経機能低下

鉛曝露が心理学的テスト成績と自覚症状に及ぼす影響に関して、血中鉛濃度が 60 μg/dL を超えたことのない作業者 40 名と非曝露対照者 20 名について検討した報告がある。曝露作業者を血中鉛濃度 45-60 μg/dL の群（20 名）と 35 μg/dL 以下の群（20 名）に分割したところ、血中鉛濃度 45-60 μg/dL の群は、35 μg/dL 以下の群と非曝露対照者の群に比べて心理学的テスト成績値が劣り、身体症状をより多く訴えた。これらの差は、社会的あるいは個人的な特性とは関連しなかった。主成分分析によれば、悪い成績は主として一般機能の障害に起因し、言語理解や抽象化のような特定の機能の障害に起因する程度はわずかであった。血中鉛濃度が高いほど成績は悪く、身体的愁訴も多発していた。これらの所見により、曝露作業者において成績低下をもたらす血中鉛濃度の閾値は現在の 60 μg/dL 以下であることが示された（Campara et al. 1984）。

血中鉛濃度の平均値が 10 μg/dL 以下で中枢神経機能への影響を示唆する報告が幾つかある。Wright ら（2003）は、平均年齢約 68 歳の高齢者 1,031 人（退

役軍人）を対象に血中鉛濃度（算術平均値 4.5 μg/dL）、脛骨中鉛濃度（算術平均値 29.5 μg/g）、膝蓋骨中鉛濃度（算術平均値 22.4 μg/g）及び認知機能を測定した結果、高齢者では血中鉛及び骨中鉛の濃度上昇により認知能力が低下したことから、鉛曝露が加齢に伴う認知能力の低下を加速する可能性を報告した。O'Neil らは、自動車レース関係者 47 名（平均 37 歳）を対象に血中鉛濃度（平均値 9.36 μg/dL）及びアンケート記述による鉛中毒症状及び曝露状況を調査した結果、排気ガスにより曝露を受けているほど、血中鉛濃度が高くなるリスクが上昇し、また、血中鉛濃度上昇の危険性が高い作業に従事している者ほど頭痛、原因不明の疲労、集中力不足などに関する自覚症状が増加すると報告した（O'Neil et al. 2006b）。

ｂ．末梢神経機能への影響

鉛作業者の神経伝導速度を測定した末梢神経機能に関する研究が数多くある。男性鉛作業者 41 名（血中鉛濃度（算術平均±標準誤差）43.3±17.9 μg/dL）と非曝露者 39 名について、種々の神経生理学的検査を行った結果、末梢神経伝導速度は、中枢神経系の身体知覚経路及び聴覚経路よりも鉛の影響を受けやすいことが示唆された（Hirata & Kosaka 1993）。

鉛作業者（血中鉛濃度 6-34 μg/dL）では、正中神経の運動神経伝導速度が低下しており、作業環境が改善されて血中鉛濃度が低下すると伝導速度は回復したと報告されている（Araki et al. 1980）。鉛電池作業に従事し血中鉛濃度が 30 μg/dL を超えていた作業者では、超えていない鉛作業者に比べて正中神経の知覚神経伝導速度が低下した（Seppäläainen et al. 1983）。

一方、Ehle （1986）は、血中鉛濃度 70 μg/dL 以下では血中鉛濃度と伝導速度の間に関連は見出されないとし、Davis & Svendsgaard （1990）は、鉛の曝露によって伝導速度が低下するが、血中鉛濃度との関連は明らかでないとした。

Chuang ら（2007）は、正常男性 173 名と平均聴力の閾値が 25 dB 以上である男性作業者 121 名を対象に血中鉛・マンガン・ヒ素・セレン濃度を ICP-MS 法で測定し、血中４元素濃度と聴力閾値との関連を検討した。症例群の男性作業者の血中鉛濃度（幾何平均）は、10.7 μg/dL、対照群は 3.9 μg/dL であった。年齢・喫煙習慣・飲酒習慣・騒音曝露年数・元素濃度の対数値を独立変数、聴力低下を従属変数として重回帰分析を行ったところ、聴力低下は年齢の他に血中鉛濃度（対数）とも有意な正の相関を認めた。

③神経系への作用機構

鉛はニューロンでセカンドメッセンジャーとして働くカルシウムに置き換わることが可能であることから、電位調整性カルシウムチャンネルを阻止し、カルシウム流入とグルタミン酸や N-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）[19]のような神経伝達物質放出を阻止してシナプス伝達を阻害することやドーパミン作動系でアセチルコリンの放出を阻害し、ドーパミンの取り込みを阻害することが報告されている（Bressler & Goldstein 1991、Cory-Slechta et al. 1997）。

（２）心血管系への影響

血中鉛及び骨中鉛濃度と血圧との関連を検討した研究を表 18 に示す。血中鉛

[19] グルタミン酸や NMDA の受容体は、記憶・学習や経験依存的神経回路網の整備などの脳神経系の本質的な機能の基本過程であると考えられているシナプス可塑性に重要な役割を果たしている（中西ら 2006）。

濃度との相関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いる（Kirkby & Gyntelberg 1985、Cardozo dos Santos et al. 1994）。また、鉛中毒の症状とともに心電図上に異常を認め、キレート剤投与後に正常に復した症例が報告されている（Myerson & Eisenhauer 1963、Freeman 1965）。血圧上昇をエンドポイントとするような場合には、長期間の曝露を測ることのできる指標である骨中鉛濃度の方が血中鉛濃度よりも適切であるとされている（Hu et al. 1996、Cheng et al. 2001、Gerr et al. 2002）。

表 18　血中鉛及び骨中鉛濃度と血圧上昇の関係

文献	血中鉛* (g/dL)	骨中鉛* (g/g)	被検者	主要所見
Kirkby & Gyntelberg 1985	51	－	鉛作業者	動脈硬化促進
Apostoli et al. 1992	男性 10.5 女性 16.0	－	一般人	高血圧と有意に関連
Cardozo dos Santos et al. 1994	36.8	－	鉛作業者	拡張期血圧と有意に関連（収縮期血圧は有意でない）
Factor-Litvak　et al. 1996	37.3	－	小児	有意な関連なし
Hu et al. 1996	6.3	脛骨 21.6 膝蓋骨 32.1	一般患者	高血圧と関連
Korrick et al. 1999	3.1	脛骨 13.3 膝蓋骨 17.3	看護師	高血圧と関連なし
Cheng et al. 2001	6.37	脛骨 22.7 膝蓋骨 32.7	成人	・骨中鉛と高血圧と関連 ・血中鉛と高血圧との関連なし
Nash et al. 2001	2.9	-	中年女性	血中鉛と閉経後女性の拡張期血圧のみに用量-反応関係
Den Hond et al. 2002	2.1-4.2	－	一般人	血圧上昇との関連なし
Gerr et al. 2002	－	脛骨（10 以上）	一般人	小児期の強い鉛曝露と若年期の血圧上昇と関連
Rothenberg et al. 2002	出産前 1.9 出産後 2.3	脛骨 8.0 踵骨 10.7	妊婦	・ 脛骨中鉛は関連なし ・ 踵骨中鉛は血圧上昇に有意に関連（出産後は関連なし） ・ 過去の鉛曝露は妊娠中の高血圧・血圧上昇に影響
Glenn et al. 2003	4.6	脛骨 14.7	鉛作業者	・血圧上昇と関連 ・急性影響と慢性影響が一致
Vupputuri et al. 2003	3.0-5.4	-	一般人	アフリカ系アメリカ人男性及びアフリカ系アメリカ人女性において、血中鉛と収縮期血圧が有意に関連
Vigeh et al. 2004	5.7	－	妊婦	正常血圧の対照群と比較して高血圧群の血中鉛が有意に高い
Gump et al. 2005	臍帯血：4.6 血中：4.6	-	小児	・臍帯血中鉛濃度が高いほど収縮期血圧が高い ・幼児期血中鉛濃度が高いほど総末梢血管抵抗が高い
Glenn et al. 2006	31.4	38.4	鉛作業者	一年間当たり血中鉛濃度 10　μg/dL の上昇が 0.9 mmHg の収縮期血圧の上昇と関連
Menke et al. 2006	2.58	-	一般人	血中鉛濃度は全死因死亡、心血管疾患死亡、心筋梗塞、脳卒中と有意に関連
Schober et al. 2006	2.76	-	一般人	総死亡、心血管疾患及び全がんによる死亡の相対リスクが血中鉛濃度依存的に上昇
Vigeh et al. 2006	臍帯血 4.3	－	分娩後の女性	子癇前症のリスクが増加

＊　算術平均値、幾何平均値又は中央値

血中鉛濃度が低値である場合でも血圧との関連を示唆する報告がある。Glenn ら（2003）は、現在又は過去に化学工場で無機鉛又は有機鉛に曝露を受けた男性鉛作業者 496 名（調査開始時 55.8±7.4 歳、最後の鉛曝露から平均 18 年経過）を対象に 1994-1998 年に血中鉛及び脛骨中鉛濃度と血圧を 3-4 回測定し、血圧変化との関連を評価した。調査開始時の血中鉛濃度（算術平均±標準誤差）は 4.6±2.6 μg/dL、3 年目の脛骨中鉛濃度は 14.7±9.4 μg/g であった。平均追跡期間 2 年間で、一年あたり血中鉛濃度 2.6　μ g/dL の増加に対して、収縮期血圧は 0.64（95%信頼区間：0.14-1.14）mgHg/年の上昇、一年あたり脛骨中鉛濃度 9.4　μ g/g の増加に対して、収縮期血圧は 0.73（95%信頼区間：0.23-1.23）mgHg/年上昇、脛骨中鉛の最高濃度 18.1 μg/g/年の増加に対して、収縮期血圧は 0.61（95%信頼区間：0.09-1.13）mgHg/年上昇した。この結果から、成人男性で鉛曝露による収縮期血圧の上昇が裏付けられ、血圧における急性及び慢性影響が一致すると報告した。

Glenn ら（2006）は、1997-2001 年の間、平均年齢 41 歳で平均労働期間 8.5 年の鉛作業者 575 人について脛骨中鉛及び血中鉛濃度と血圧の関連を調べた。その結果、一年間の血中鉛濃度 10 μg/dL の上昇が 0.9（95%信頼区間：0.1-1.6）mmHg の収縮期血圧の上昇と関連すると報告した。

Korrick ら（1999）は、1988-1994 年の間、女性看護師を対象に高血圧群 89 名（61.7±7.1 歳）、正常血圧群 195 名を血圧が比較的高い群 73 名（61.1±7.2 歳）と血圧が比較的低い群 122 名（58.7±7.1 歳）に分けた３群について、血中鉛及び骨中鉛濃度と高血圧のリスクとの関連を調べた。その結果、全群の血中鉛濃度（算術平均±標準誤差）は 3.11±2.28 μg/dL、脛骨中鉛及び膝蓋骨中鉛濃度（算術平均±標準誤差、X 線蛍光法）は 13.3±9.0 μg/g 及び 17.3±11.1 μg/g であった。交絡因子を調整すると、25 μg/g の膝蓋骨中鉛濃度の増加に対応する高血圧のリスク比（95%信頼区間）は 2（1.1-3.2）であったが、高血圧と血中鉛濃度、あるいは脛骨中鉛濃度との関連はなかったと報告した。

Rothenberg ら（2002）は、1995 年-2001 年の間、1,006 例の妊婦（31.0±7.7 歳）を対象に骨中鉛及び血中鉛濃度と高血圧症、妊娠 6-9 か月及び出産後の血圧上昇との関係を解析した。その結果、脛骨及び踵骨（しょうこつ）の骨中鉛濃度の算術平均は 8.0 μg/g 及び 10.7 μg/g、出産前及び出産後の血中鉛濃度の幾何平均は 1.9 μg/dL 及び 2.3 μg/dL、踵骨中鉛濃度が 10 μg/g 上昇すると妊娠 6-9 か月の時期に高血圧症になるオッズ比は 1.86（95%信頼区間：1.04-3.32）であった。正常血圧の人では、踵骨中鉛濃度が 10 μg/g 上昇すると妊娠 6-9 か月期に収縮期血圧が 0.70 mmHg（95%信頼区間：0.04-1.36）、拡張期血圧が 0.54 mmHg（95%信頼区間：0.01-1.08）上昇した。しかし、脛骨中鉛濃度は高血圧及び 6-9 か月期血圧上昇と、踵骨中鉛濃度は出産後の高血圧・血圧上昇と関連しなかったと報告した。Rothenberg ら（2002）は、過去の鉛曝露が妊娠中の高血圧・血圧上昇に影響を及ぼしていることから、妊娠中の血圧管理のためには妊娠前からの鉛曝露を制御しておく必要があると結論付けている。

Vigeh ら（2004）は、鉛曝露を受けない職業に就労している妊娠期 37±2.5 週（範囲 30-41 週）のイランの妊婦を対象とし、高血圧群として妊婦 55 名（27±5.6 歳、範囲 17-40 歳）、対照群として正常血圧の妊婦 55 名の血中鉛濃度と高血圧のリスクとの関連を調べた。その結果、血中鉛濃度は、高血圧群で 5.7±2 μg/dL（範囲 2.2-12.6 μg/dL、蛋白尿の有無による血中鉛濃度に著しい相違なし）、対照群で 4.8±1.9 μg/dL（範囲 1.9-10.9）であり、高血圧群の血中鉛濃度は対照群と比較して有意に高かったと報告した。また、Vigeh ら（2006）は、金属曝露を受けない分娩後のイラン女性 396 名（平均 27 歳、範囲 15-49 歳、うち 31 名が子癇前症と診断）を対象に血中鉛濃度と子癇前症[20]のリスクとの関連を調べ、子癇前症群（平均±標準偏差 4.30±2.49 μg/dL）の臍帯血中鉛濃度は対照群

[20] 妊娠中毒症の１つである子癇の前駆症状。一般的に高血圧、蛋白尿、浮腫が高度であり、頭痛、視力障害、嘔気、嘔吐、上腹部痛、発熱などの症状を呈する。子癇はてんかんや脳出血のような他の脳疾患に起因しない痙攣発作や意識障害などが起こる。

（3.52±2.09 μg/dL）に比べて有意に高かったと報告した。ロジスティック回帰分析では、オッズ比（95%信頼区間）が 12.96（1.57-107.03）となり、臍帯血中鉛濃度の増加が子癇前症のリスク増加へ導くことが明らかになったと報告した。

他の報告では、Harlanら（1985）、Schwartz （1988a）、Gartside （1988）、Den Hondら （2002）の調査のように一般公衆（NHANESⅡ）を対象にしている場合には解析法によって結果に変動がみられている。ATSDR（1999）では、一般公衆を対象としたいくつかの調査から、血中鉛濃度と血圧の間に明確な相関があるとの結論は得られていないとしている。Menkeら（2006）は、NHANESⅢに参加した成人13,946名を対象に血中鉛濃度を測定し、死亡率との関連を追跡調査した。その結果、血中鉛濃度の幾何平均は2.58 μg/dL（範囲0.05-10 μg/dL）、交絡因子を多変量調整すると、血中鉛濃度3.62 μg/dL以上の群（平均年齢50.7歳）のリスク比は、血中鉛1.94 μg/dL未満の群（平均年齢36.7歳）に比べて全死因死亡で1.25倍（95%信頼区間：1.04-1.51）、心血管疾患死亡で1.55倍（同、1.08-2.24）であった。血中鉛濃度は心筋梗塞と脳卒中の両方と有意に関連し、過去の報告よりもかなり低い2 μg/dL以上で関連が認められ、過去30年にわって血中鉛が著しく減少したにもかかわらず、鉛曝露は一般集団の心血管疾患死亡の重要な決定因子であり続けていると報告した。Nashら（2003）は、NHANESⅢの横断的調査から得られた40-59歳の女性2,165人において収縮期及び拡張期血圧と血中鉛濃度の関係を調査したところ、閉経後女性の拡張期血圧のみについて用量-反応関係があると報告した。Vupputuriら（2003）は、NHANESⅢのデータベース（1988-1994）による横断的研究より、男性7,464人（白人5,360人、アフリカ系アメリカ人2,104人）、女性8,488人（白人5,188人、アフリカ系アメリカ人2,300人）を標本抽出し調査した。多変量解析の結果、アフリカ系アメリカ人男性（95%信頼区間の血中鉛濃度1SDに伴う回帰係数：0.82、0.19-1.44）及びアフリカ系アメリカ人女性（1.55、0.47-2.64）において、血中鉛濃度と収縮期血圧の間に統計学的に有意な関連性が認められた。また、血中鉛濃度と拡張期血圧の間に同様だが弱い関連性（男性：0.64、0.08-1.20、女性：1.07、0.37-1.77）が認められた。Schoberら（2006）はNHANESⅢより成人の参加者9,757人の血中鉛濃度と死亡率との関係を調査した。血中鉛濃度5 μg/dLを参照値としたところ、総死亡の相対リスクが血中鉛濃度5-9 μg/dLで1.24（1.05-1.48）、10 μg/dL以上で1.59（1.28-1.98）となり、心血管疾患及び全がんによる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。

小児に関する報告では、Factor-Litvak ら （1996） は血中鉛濃度と血圧の関係について、ユーゴスラビアのコソボに住む 5.5 歳の小児 281 名を対象に研究を行った。平均血中鉛濃度は曝露群の町で 37.3 μg/dL で、非曝露の町では 8.7 μg/dL であった。交絡因子の補正を行うと、血中鉛濃度の 1 μg/dL の上昇は、収縮期血圧は 0.054 mm Hg 拡張期血圧は 0.042 mm Hg 上昇したが、相関は有意ではなかった。

Gump ら（2005）は 9.5 歳の小児（出生時臍帯血中鉛濃度 4.6 μg/dL、幼児期の血中鉛濃度 4.6 μg/dL）を対象に調査し、臍帯血中鉛濃度が高いほど収縮期血圧が高く、幼児期血中鉛濃度が高いほど総末梢血管抵抗が高く、血中鉛濃度 10 μg/dL 以下でも同様の傾向が認められたと報告した。

（３）血液／造血系への影響

鉛の血液・造血系への影響における主要な臨床的症状は最終的には貧血であるが、これは現在では希にしかみられない高濃度曝露の場合にしか起こらない（WHO 1995）。WHO（2001）は、成人では血中鉛濃度 80 µg/dL で、小児では 70 µg/dL で明らかな貧血が認められるとしている。鉛による貧血が強いと鉛蒼白と呼ばれ、顔面が青白くなる。貧血の指標であるヘモグロビン[21]濃度を低下させる血中鉛濃度の閾値は、成人で 50 µg/dL、小児で約 25 µg/dL であるとされている。鉛中毒による貧血は、赤血球中でヘム合成に関与する δ-アミノレブリン酸脱水酵素[22]（δ-amino–levulinic acid dehydratase : ALA-D）やフェロケラターゼ（ヘム合成酵素）等の酵素活性が阻害されることによって起こる。フェロケラターゼの基質である Fe^{2+}は鉄還元酵素活性により Fe^{3+}が還元されて供給される。鉛は鉄還元酵素活性を阻害することから、フェロケラターゼ活性阻害は見かけ上のものであると考えられる（Taketani et al.1985）。その他に貧血に関与しているものとして、赤血球の寿命短縮、赤血球膜の浸透圧の変化等が考えられる（Ichiba & Tomokuni 1990）。図 9 に鉛中毒によるヘム合成阻害のフローを示す。ヘム合成に関係する酵素活性が阻害されると、遊離赤血球プロトポルフィリン[23]（FEP[24]）濃度が上昇する（Grandjean & Lintrup 1978）。

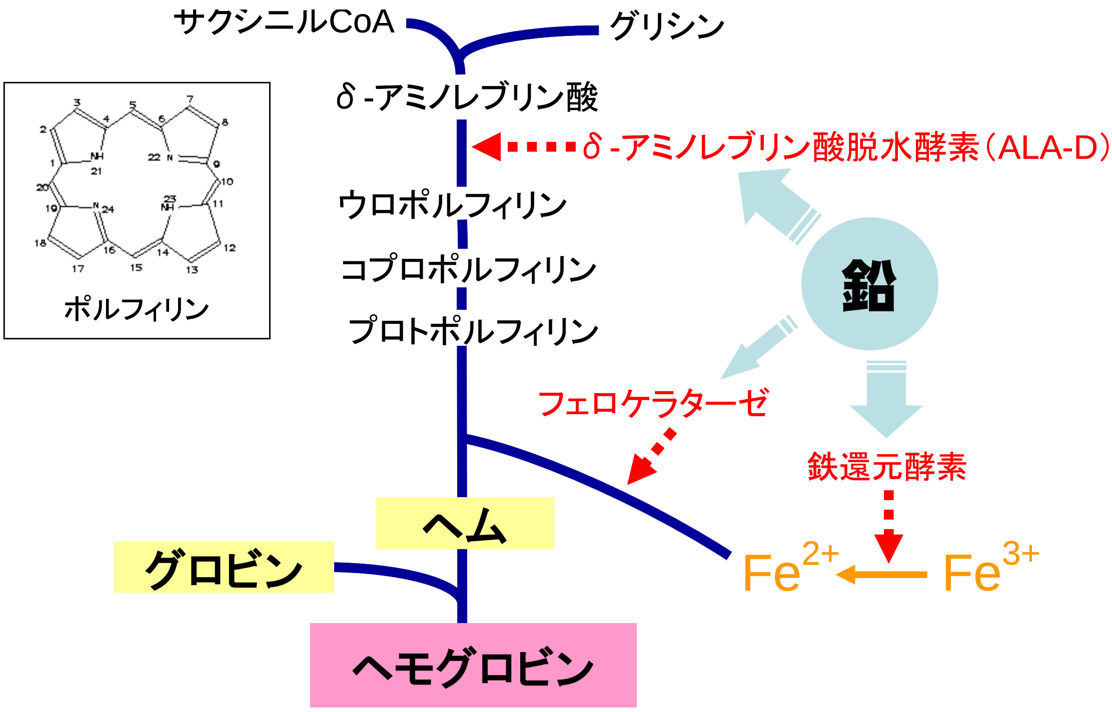


図 9　鉛中毒によるヘム合成阻害のフロー

---

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

22 δ-アミノレブリン酸は生物界に広く分布し、サクシニル CoA とグリシンから δ-アミノレブリン酸合成酵素によって生成される。δ-アミノレブリン酸脱水酵素はヘム生合成過程で 2 分子の δ-アミノレブリン酸を脱水縮合して、ポルフィリン生合成の中間体であるポルホビリノーゲンを 1 分子生成する反応を触媒する。次いで 4 分子のポルホビリノーゲンが縮合してテトラピロール環が形成され、ウロポルフィリノーゲン I 及びⅢ型を生じる。ウロポルフィリノーゲンが酸化されるとウロポルフィリンを生じる。

23 4 個のピロールがメチン基（−CH=）によって結合した環状テトラピロール誘導体。天然にはポルフィリンの Fe、Cu、Mg などとの錯体が見出され、生理的にはプロトヘム、クロロフィルなどが重要である。

24 Free Erythrocyte Protoporphyrin

鉛曝露に伴う最も鋭敏に認められている影響は、ALA-D活性の阻害である（Selander & Cramér 1970、Secchi et al. 1974、Meredith et al. 1978、Telišman et al. 1982、Jin et al. 2006）。同じ環境で鉛曝露を受けた場合、ALA-D活性阻害における感受性は男性成人＜女性成人＝小児と考えられている（Roels & Lauwerys 1987、Roels et al. 1975）。例えば、赤血球プロトポルフィリン濃度の有意な上昇は、成人男性では血中鉛濃度が30-40 μg/dL以上で始まるのに対し、成人女性では20-30 μg/dLで始まり（Roels & Lauwerys 1987）、11-12歳の学童でも成人女性と同じ傾向が認められている（Roels et al. 1975）。

（４）腎臓への影響

鉛曝露によってFanconi症候群様の腎障害が小児にみられること（Chisolm 1962）や成人でも同様に腎に障害が生じること（Wedeen et al. 1986）は、従来から知られていた。高濃度曝露ではN-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ（N-acetyl-β-D-glucosaminidase：NAG）の上昇が報告された（Cardozo dos Santos et al. 1994、Verberk et al. 1996）。腎の変化は尿細管に限局され、糸球体には変化が観察されないと報告された（Cramér et al. 1974）。また、高齢者は鉛曝露に伴う腎機能障害のリスクが高いことが注目されている（Muntner et al. 2003、Weaver et al. 2003、Weaver et al. 2005）。表19に鉛曝露と腎機能障害との関係を報告した文献をまとめた。各々の論文で行われた腎機能検査項目が異なるため、一様な比較は困難であるが、血中鉛濃度が比較的低値の群でも血清クレアチニンの上昇とクレアチニンクリアランスの低下による腎機能障害が報告されている。

表 19　鉛曝露と腎機能障害との関係

文献	血中鉛* (μg/dL)	被検者	主要所見
Lilis et al. 1968	74、88(2群)	鉛作業者	血中クレアチニン上昇
Gerhardsson et al. 1992	3.5-31.9(4群)	現又は前鉛作業者	糸球体機能・尿細管機能ともに血中鉛と対応せず
Staessen et al. 1992	11.4	一般人(男子)	クレアチニンクリアランス、血清β2-ミクログロブリンはともに血中鉛と負の相関
Cardozo dos Santos et al. 1994	36.8	鉛作業者	NAG上昇(アルブミン、尿酸上昇せず)
Payton et al. 1994	8.1	退役軍人	血中鉛が上昇するとクレアチニンクリアランスは低下
Kim et al. 1996	9.9	退役軍人	血中鉛と血清クレアチニンは正の相関
Verberk et al. 1996	34.2	子供	NAG上昇(α、-MG、RBP、LAPは血中鉛と相関せず)
Muntner et al. 2003	4.2	一般人	高血圧患者は鉛曝露に伴う腎障害を受けやすい
Weaver et al. 2003	37.2	鉛作業者	高齢者は鉛曝露による腎機能障害を受けやすい
Tsaih et al. 2004	6.5	一般人	血清クレアチニン上昇(中高年者の腎機能経年的低下)
Muntner et al. 2005	1999-2002年: 1.74 1988-1994年: 2.76	一般人	血中鉛濃度が高くなると、末梢血管疾患及び慢性腎疾患のオッズ比が有意に上昇
Weaver et al. 2005	32.0	鉛作業者	高齢作業者は鉛曝露により尿酸上昇を来たしやすい

*　算術平均値、幾何平均値又は中央値

Paytonら（1994）は、1988年7月-1991年4月の間にNormative Aging Study（標準老化研究）に参加した744名の退役軍人（男性、平均年齢64歳、範囲43-90歳）を対象に血中鉛濃度及びクレアチニンクリアランスを測定した。その結果、血中鉛濃度（算術平均±標準誤差）は8.1±3.9 μg/dL、クレアチニンクリアランス（算術平均±標準誤差）は88.2±22.0 mL/分であった。血中鉛濃度とクレアチ

ニンクリアランスの関係を重回帰分析で解析したところ、年齢、BMI、利尿剤使用、鎮痛剤使用を調整しても血中鉛濃度とクレアチニンクリアランスとの間に有意な負の相関（β値：-0.030（SE 0.014）、p＝0.037）が認められ、血中鉛濃度が10.0 μg/dL上昇するとクレアチニンクリアランスが10.4 mL/分低下した。これらの所見から環境由来の低濃度鉛曝露は腎機能の有意な低下をもたらすという仮説を支持すると報告した。

Kimら（1996）は、1961年以降3-5年間隔で定期検診を受けている459名の退役軍人（男性、年齢56.9±8.3歳、範囲37.7-87.5歳）を対象に血中鉛濃度（算術平均値9.9 μg/dL、範囲0.2-54.1 μg/dL）と血清クレアチニンを測定した。年齢、BMI、喫煙、飲酒、教育レベル、高血圧症を調整しても、血中鉛濃度は血清クレアチニンと有意な正の相関が示され、調査期間を通して血中鉛濃度10 μg/dL以下の集団でも有意な相関が示された。血中鉛濃度上位1/4群は下位1/4群に比べて加齢に伴う血清クレアチニンの増加が早期に且つ速やかに進行したことから、低濃度鉛曝露は加齢に伴う腎機能の低下を加速すると報告した。

Tsaihら（2004）は、中高年者448名を対象に血中鉛濃度と糖尿病（全体の6%が罹患）及び高血圧症（全体の26%が罹患）と腎機能との関係について6年間の前向き調査を行った。血中鉛濃度は平均6.5 μg/dL、脛骨中鉛濃度は平均32.4 μg/g、膝蓋骨中鉛濃度は平均21.5 μg/gであった。多変量回帰分析では、血清クレアチニンの経年的上昇と血中鉛濃度の間に関連がみられたが、統計学的に有意ではなかった。しかし、血清クレアチニンの経年変化を予測した場合、糖尿病と高血圧症がそれぞれ、血中鉛濃度 - 血清クレアチニン及び脛骨中鉛濃度 - 血清クレアチニンの関係に有意な交互作用をもたらすことが認められた。例えば、脛骨中鉛濃度が下位1/4から上位1/4に変わると、糖尿病患者では非患者の17.6倍も血清クレアチニンが上昇した（1.08 mg/dL/10年　対　0.062 mg/dL/10年）。これらのことから、著者らは、どうやら中高年者及び高齢者における腎機能の経年的低下は、長期にわたる鉛の体内蓄積と循環血中鉛の両方の影響を受けるようであり、特に糖尿病患者と高血圧患者で最も顕著であり、これらの患者が高感受性グループだろうと結論付けた。

Muntnerら（2003）は、 NHANESⅢに参加した20歳以上の高血圧及び非高血圧者15,211名を対象に血中鉛濃度と慢性腎疾患との関連を調べた。血清クレアチニン上昇は健康な若年成人の人種・性別分布の99パーセンタイル以上と定義され、慢性腎疾患はModification of Diet in Renal Disease（MDRD）食の摂取時に推定された糸球体濾過率（GFR）が60 mL/分より低い場合と定義された。高血圧者及び非高血圧者の血中鉛濃度の算術平均は4.21 μg/dL及び3.30 μg/dL、血清クレアチニン上昇の有病率は11.5%及び1.8%、慢性腎疾患の有病率は10.0%及び1.1%であった。高血圧者では、血中鉛濃度上位25%において血清クレアチニン上昇と慢性腎疾患のオッズ比高値の間には関連が認められた。血中鉛濃度の上位25%と下位25%を比較すると血清クレアチニン上昇と慢性腎疾患のオッズ比（95%信頼区間）はそれぞれ2.41（1.46-3.97）と2.60（1.52-4.45）で、非高血圧者でそれぞれ1.09（0.53-2.22）と1.09（0.41-2.89）あった。血中鉛濃度と慢性腎疾患との関連は喫煙者を除きすべての対象者で一致し、高血圧者では低い血中鉛濃度でも慢性腎疾患と関連したと報告した。また、Muntnerら（2005）は、NHANES（1999-2002 : 血中鉛濃度の幾何平均は1.64 μg/dL）及びNHANES（1988-1994：血中鉛濃度の幾何平均は2.76 μg/dL）を多変量解析したところ、

血中鉛濃度1.06 μg/dL未満の群と比較して、2.47 μg/dL以上の群において末梢血管疾患のオッズ比1.92（1.02-3.61）、慢性腎疾患のオッズ比2.72（1.47-5.04）が認められた。Ekongら（2006）は、一般人、鉛作業者、高血圧及び糖尿病患者等を対象に血中鉛濃度と腎毒性との関連を調べた疫学研究を検索した結果、血中尿素窒素、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス、GFRを分析した11報について総説した。これらのデータから血中鉛濃度5 μg/dL以下でさえも鉛は腎毒性に寄与し、特に、高血圧、糖尿病、慢性腎疾患を有する集団に対して寄与していることが示唆されたと報告した。

Felsら（1998）は、小児112名（非曝露地域50名、曝露地域62名）を対象に、血中鉛濃度と腎機能の関連について横断的研究を行った。血中鉛濃度は非曝露群で3.9±1.3 μg/dL、曝露群で13.3±6.2 μg/dLであり、曝露群においてプロスタグランジン類、トロンボキサンB2、上皮成長因子、β2-MG及びClara細胞タンパクの分泌が上昇した。また、腎糸球体、近位及び遠位尿細管並びに間質性の尿中マーカーによりネフロン特異的な慢性影響のパターンが以前に報告された成人よりも低い血中鉛濃度でそれらが観察されていた。著者らは、神経系だけでなく腎臓への影響も含めて子どもへの影響の閾値は10 μg/dLとしている。

US EPA （2006）は、一般集団の血中鉛濃度と体内に蓄積した鉛が腎機能の長期的な低下と関連しているため、現在の米国での環境曝露濃度で成人の鉛影響の標的臓器が腎臓であるという強い証拠があるとしている。

（５）内分泌系／免疫系への影響

血中鉛濃度が平均25 μg/dLの小児（Siegel et al. 1989）及び51 μg/dLの電池作業者（Gennart et al. 1992a）を対象にチロキシン濃度及び甲状腺刺激ホルモン（Thyroid stimulating hormone：TSH）濃度を測定した研究では、いずれも鉛の影響が認められなかった。血中鉛濃度が52 μg/dLの作業者では、脳下垂体からのTSH放出が高まっていたが、チロキシン濃度に変化は認められなかった（Singh et al. 2000）。しかし、他の研究（平均血中鉛濃度51 μg/dL）では、TSH濃度は変化せず、チロキシン濃度の上昇が認められた（López et al. 2000）。

最近、鉛に曝露された動物で急性ストレスへの視床下部-脳下垂体-副腎（HPA）系の反応性が証明されているが、ヒトのHPA系の鉛曝露による調節異常に関する研究はされていない。Gumpら（2008）は、出生前後の低濃度鉛曝露における急性ストレス（糖質コルチコイド生成物によるHPA活性化）に対する小児のコルチゾール反応を調べた。その結果、鉛曝露は初期の唾液コルチゾール濃度と関連しなかったが、急性ストレスの後において出生前後の血中鉛濃度は唾液コルチゾール反応と単独で有意な高い関連を示した。このことは、出生前後の比較的低い血中鉛濃度、すなわち、国民の公衆衛生の向上を目的として、CDCが定義した10 μg/dL以下においても急性ストレスによって小児の副腎皮質反応が変化することを示唆している。

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

US EPA（2006）は、小児の血中鉛濃度が10 μg/dL以下の場合、血中鉛濃度

の増大と血清IgE濃度との間に有意な関連性が一貫して認められているとした。

（６）生殖への影響

労働者の鉛中毒として、男性では生殖能力の低下が、女性では受胎能力の低下や流産率の上昇などが古くから報告されてきた。WHO （1995）では、鉛が男女いずれに対しても生殖毒性を有する定性的な証拠はあると報告している。

① 性における生殖・発達への影響

職業的鉛曝露を受けた男性では、血中鉛濃度が 40 µg/dL 以上で精液中の精子数等に変化が認められ（Lancranjan et al. 1975、Assennato et al. 1986、Telišman et al. 2000）、血中鉛最高濃度 51 µg/dL 以上で妊娠するまでの時間の長期化（Sallmén et al. 2000）、血中鉛濃度 31 µg/dL 以上で自然流産のリスクが高まり（Lindbohm et al. 1991）、平均血中鉛濃度 46.3 µg/dL で出生率が低下した（Gennart et al. 1992b）と報告された。

ATSDR（1999）は、精子への影響が血中鉛濃度 40 µg/dL 位から現れ始めるとしている。

Hauser ら（2008）は、ロシアの 8-9 歳の男児 489 人を対象に血中鉛濃度と発育並びに医師が評価した精巣容積及び思春期開始との関連性について多変量ロジスティック回帰モデルを用いて横断的研究を行った。血中鉛濃度の中央値（25-75 パーセンタイル）は 3 µg/dL（2-5 µg/dL）であった。多変量解析では、血中鉛濃度が 5 µg/dL 以上の男児は、それより低い濃度の男児と比較して生殖器の成熟度のオッズが 43%減少した （オッズ比=0.57 ; 95%信頼区間 : 0.34-0.95, p = 0.03）。これらの結果から、比較的低い血中鉛濃度においても、青年期前後の男児の発育不良や思春期開始の遅れに関連性があったと報告した。

②女性における生殖・発達への影響

低体重児と正常体重児の臍帯血中鉛濃度の比較研究では、鉛濃度に差がなく（Bogden et al. 1978）、他の諸研究の解析でも出生前における鉛曝露の影響は明らかでない（Andrews et al. 1994）。妊娠中期の血中鉛濃度が19.1 µg/dLと5.6 µg/dLの妊婦群を比較しても胎児の成長・妊娠期間に差を認められなかった（Factor-Litvak et al. 1991）。また、臍帯血中鉛濃度5.6 µg/dLの集団（162例）で小児の生後6か月の体格と血中鉛濃度との相関は検出されなかった（Greene & Ernhart 1991）。別の研究では、臍帯血中鉛濃度が15 µg/dL以下であれば胎児の成長に対する鉛の有害性が認められないが、15 µg/dL以上では弱いが影響はあるとされた（Bellinger et al. 1991a）。出産時母体血中鉛が11.2 µg/dLの群と7.5 µg/dLの群を比べた解析では、前者に早産の危険性が高まり（McMichael et al. 1986）、臍帯血中鉛が≧5.1 µg/dLの初産婦は、＜5.1 µg/dLの初産婦に比べて早産の危険性が高い（ただし、経産婦では差がない）（Torres-Sánchez et al. 1999）と報告された。

米国人少女（血中鉛濃度0.7-21.7 µg/dL）の解析によれば、血中鉛濃度の高値は初潮遅延・恥毛発達遅延と関連していたが、乳房発達とは関連しなかった（Wu et al. 2003）。しかし、同国のアフリカ系及びヒスパニック系の少女では、血中鉛濃度が3 µg/dLの群では1 µg/dL群比べて乳房・恥毛の発達が遅れていたが、白人系少女では乳房・恥毛の発達の差は認められなかった（Selevan et al. 2003）。

（７）遺伝毒性

これまで、染色体異常、姉妹染色分体交換（SCE）、核小体形成、DNA 鎖切断などをエンドポイントとして、鉛の遺伝毒性がヒト集団を対象に調査されてきた。

染色体損傷については鉛との関連性が一貫しておらず、四つの調査が鉛との関連性を認めている（Huang et al. 1988、De at al. 1995、Bilban 1998、Pinto et al. 2000）ものの、二つの調査ではその関連はみられていない（Anwar & Kamal 1988、Rajah & Ahuja 1996）。一方、核小体形成に関する文献（Bilban 1998、Vaglenov et al. 1998、Pinto et al. 2000、Palus et al. 2003、Minozzo et al. 2004）、SCE に関する文献（Huang et al. 1988、Bilban 1998、Pinto et al. 2000、Duydu et al. 2001、Palus et al. 2003）、DNA 鎖切断に関する文献（Restrepo et al. 2000、Fracasso et al. 2002、Hengstler et al. 2003、Danadevi et al. 2003、Palus et al. 2003）では、鉛の遺伝毒性を確認している。ただし、これらの影響を認めた文献は、調査の対象者が電池工場などで働く職業的な高濃度の鉛曝露を受けている集団で影響が確認されたのはいずれの文献でも 30-100 μg/dL という非常に高い血中鉛濃度であることや、鉛以外の重金属による影響を排除することができていない等の制約があった。血中鉛濃度とヒポキサンチン・グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HPRT）変異率の関係については調査が少なく、ベルギー人女性を対象とした調査では両者の間に相関を見出しているが（Van Larebeke et al. 2004）、HPRT 変異に関しては今後さらなる調査が必要である。

（８）発がん性

主として鉛電池、鉛製錬所、あるいはこれらの鉛作業から引退した人々（男性）を対象に疫学調査が行われた。Gerhardsson ら（1986）の研究では肺がん（標準化死亡比（SMR）=218; $p<0.05$）・胃がん（SMR=143; $p<0.05$）の上昇、Anttila ら（1995）の研究では発生率上昇が全がん（RR=1.4, 95%信頼区間：1.1-1.8）と肺がん（RR=2.0, 95%信頼区間：1.2-3.2）で、Anttila ら（1996）の研究ではグリオーマ発生のオッズ比上昇（RR=11, 95%信頼区間：1.0-630）、Cocco ら（1997）の研究では腎がんのリスク上昇（SMR=142; 95%信頼区間：46-333）、Lundstrom ら（1997）の研究では肺がんの標準化罹患比（SIR）上昇（SIR=3.1, 95%信頼区間：2.0-4.6）、Wong & Harris（2000）の研究では肺がん（SMR=116.4, 95% 信頼区間：103.9-129.9）と胃がん（SMR=147.4, 95%信頼区間：112.5-189.8）の SMR 上昇、Englyst ら（2001）の研究では肺がんの SMR 上昇（SIR=2.4, 95%信頼区間：1.2-4.5）が報告された。しかし、Lundstrom ら（1997）や Englyst ら（2001）の研究では、他の発がん物質（特にヒ素は肺がんの原因物質と考えられる）との混合曝露があると報告されている。これらの研究より以前に行われた Dingwall-Fordyce & Lane（1963）、Malcolm & Barnett（1982）、Selevan ら（1985）の研究では、より高濃度の鉛曝露（短期間曝露）を受けた人々が対象であると考えられるが、全がんの死亡率は上昇していなかった。

Ⅷ. 実験動物等への影響

実験動物等を用いた研究は、種間における感受性や体内動態などの違いはあるが、鉛曝露と有害影響との間における因果関係を立証することができるから、曝

露量、曝露時期、交絡因子の制御が困難なヒトの疫学研究の妥当性を裏付ける証拠を提供することが可能である。このため、各種の標的器官に対する鉛の影響の性質を特徴づけ、基本的な影響の仕組みを証明するために多くの実験動物を用いた研究が実施されてきた。これらの研究の結果から、例えば、小児の IQ の交絡因子である親の IQ、社会的経済的地位及び家庭環境の質などの交絡を受けることはなく、調査母集団の栄養状態によって複雑になることもない。初期の研究では比較的高用量の鉛曝露を用いる傾向があったが、近年のプロトコルは人の曝露状況に関連した曝露レベルを用いるようになってきている（WHO 1995)。

１．急性毒性

鉛化合物の経口半数致死量(LD_{50})に関する適切な文献はない(ATSDR 1999)。最小致死量（LD_{LO}）については、酢酸鉛 : 191 mg/kg 体重（イヌ）、塩化鉛 : 1490 mg/kg 体重（モルモット）、硝酸鉛 : 313 mg/kg 体重（モルモット）、酸化鉛 : 1300 mg/kg 体重（イヌ）、硫酸鉛 : 1366 mg/kg 体重（イヌ）、20,500 mg/kg 体重（モルモット）の値がある（ATSDR 1999)。

２．神経系への影響

ヒトの小児における神経行動学的発達などの神経系への鉛の影響を裏付けることを目的として行われた齧歯類や霊長類を用いた実験を表 20 にまとめて記載した。ラットを用いた試験では、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曝露を受けた児に反射の発達遅延（血中鉛濃度 59 µg/dL)、学習の遅延（血中鉛濃度 38.2 µg/dL)、学習能力の低下（血中鉛濃度 20 µg/dL）が観察された(Kishi et al. 1983、Taylor et al. 1982、Bushnell & Levin 1983)。様々な弁別逆転学習テスト[25]とオペラント学習テスト[26]を行った試験でもラットの児に神経行動学的な影響が認められ、血中鉛濃度が 15-20 µg/ dL という低いレベルでも学習の遅れ等との関連が観察された（Cory-Slechta et al. 1985)。

マウスを用いた試験では、酢酸鉛を飲水投与した妊娠中のマウスから出生し、出生後も鉛曝露を受けた養母（血中鉛濃度 100 µg/dL、対照群は 10 µg/dL 未満）から授乳を受けた児（血中鉛濃度 76-130 µg/dL、対照群は 3-6 µg/dL）にオープンフィールド試験とホームケージに戻るまでの時間の計測が行われた。その結果、妊娠期間中に鉛曝露を受けた時の発生段階、試験を受けた日齢と条件によって行動パターンに変化が観察された（Draski et al. 1989)。

一方、交配前から妊娠期間を通じて 448 mg Pb/kg 体重/日の酢酸鉛を飲水投与したラットの出生児（血中鉛濃度の平均 98 µg/dL）を生後 2 日目に鉛に曝露されていない養母に託して観察した結果、16 日目で血中鉛濃度が 20 µg/dL（対照群 10 µg/dL）に減少し、神経行動学上の機能は出生前の鉛曝露の影響を受けていなかったとする報告もある（Rabe et al. 1985)。

[25] ある課題においてそれまで正解とされていたものを誤り、誤りとされていたものを正解として急に逆転させた場合の反応を観察。例えば、青いランプが点灯した場合はボタンを押す、赤いランプが点灯した場合はボタンを押さないという反応を正解にした場合は、反応すべきランプの色をそれぞれ逆転させてテストする。正常な動物は、最初の逆転で誤りが多数回起こっても逆転を行う毎に戦略変更を素早く学習する。

[26] 例えば、レバーを押すと餌が出てくる装置のある箱の中にネズミを入れ、偶発的にレバーを押して餌を得えたネズミは、餌を得ることでレバーを押し、その行動が徐々に増えて学習する。一度学習すると、一時的に箱から出した後でもレバーを押すという行動をとる。このような学習能力を観察。

表 20　動物実験における鉛の神経系への影響

番号	動物種（系統）	試験種	用量（単位無記載は mg Pb/kg 体重/日）血中鉛（μg/dL）	エンドポイント	無毒性量（NOAEL）mg Pb/kg 体重/ 日	最小毒性量（LOAEL）mg Pb/kg 体重/日	著者
1	ラット（ Wistar ）	出生後 3-21 日胃管で反復投与	醋酸鉛: 0, 45, 90, 180 血中鉛: 生後 22 日 10, 59, 152, 186	反射の発達遅延 投与終了後 10 か月後は非投与群との差はなし		45	Kishi et al. 1983
2	ラット	交配前・妊娠・授乳期間飲水投与	酢酸鉛: 0, 28, 56 血中鉛 :3.7, 38.2, 49.9	出生児の反応習得の遅延	―	28[評]	Taylor et al. 1982
3	ラット	出生後 7 週間経口投与	酢酸鉛: 10, 100mg/L 血中鉛: 20	脳中鉛濃度が 0.05μg/g tissue で学習能力低下	―	―	Bushnell & Levin. 1983
4	ラット	離乳期-136 日間飲水投与	酢酸鉛: 25ppm 血中鉛: 15-20 脳中鉛濃度 : 0.07μg/g	弁別逆転学習テストとオペラント学習テストで学習の遅れと頻繁に不適切な反応	―	―	Cory-Slechta et al. 1985
5	マウス（HET）	妊娠期間飲水投与	酢酸鉛:608 血中鉛: 母動物 100（対照群<10） 出生児（5-15 日） 76-130（対照群 3-6）	ｵｰﾌﾟﾝﾌｨｰﾙﾄﾞ試験と計測試験で行動パターンに変化（胎児の発生段階や試験齢と条件による）	―	608[評]	Draski et al. 1989
6	ラット（LE）	交配前-妊娠期間飲水投与	酢酸鉛: 448 血中鉛: 生後 1 日 98 生後 16 日 20 対照群 10	出生時体重低下．神経行動学機能に影響なし	―	―	Rabe et al. 1985
7	ラット	成長期（0-21 日）、成熟期（90 日）飲水投与	酢酸鉛: 0.02%, 0.2% 血中鉛: 成長期対照群 1 成長期 0.02%群 19 成長期 0.2%群 59 成熟期 0.2%群 56	成長期群・成熟期ともに同じ網膜の障害 障害の程度、生化学的機構は成長期群の障害が顕著	―	―	Fox et al. 1997
8	ラット（ Winstar）	胎児期-離乳期（6 か月齢）	醋酸鉛: 18, 36, 146 血中鉛: 51, 67, 169	中・高用量群で行動パターンに異常	―	36	Rodrigues et al. 1993
9	ラット	離乳期飲水投与	酢酸鉛 :0, 50, 250ppm 血中鉛: 25	反復学習に影響	―	―	Cohn et al. 1993
10	ラット（LE）	交配 10 日前-妊娠・授乳期間混餌投与	酢酸鉛: 250ppm	生後 21 日の児の学習障害、56 日、91 日ではみられない 海馬部位の鉛濃度が生後 21 日に比べ 56 日と 91 日で 41-47%低下	―	―	Jett et al. 1997
11	ラット	生後 0-21 日母ラットを経由した経口投与	酢酸鉛:0, 100, 350ppm	ドーパミン（D_2-D_3）作用物質群に対する過敏性が示唆	―	―	Cory-Slechta et al. 1992

番号	動物種（系統）	試験種	用量（単位無記載は mgPb/kg 体重/日）血中鉛（μg/dL）	エンドポイント	NOAEL mgPb/kg 体重/ 日	LOAEL mgPb/kg 体重/日	著者
12	アカゲザル	出生後 1 年間経口投与（ﾐﾙｸ混合）	酢酸鉛: 0, 0.29, 0.88 血中鉛: 4.2, 32, 65 血中鉛（平均）： 対照群 4-6（4.2） 低用量群 25-42（32） 高用量群 55-69（65） 投与中止後: 5	弁別逆転学習の習得の遅れ 49-55 か月齢時まで学習障害が持続 投与群に社会行動の悪化 投与中止後も障害が持続	ー	0.287[評]	Bushnell & Bowman 1979a、1979b
13	アカゲザル	生後 1 年間	酢酸鉛: 0, 0.29, 0.88 血中鉛: 5, 40, 80	空間認識能カテストで出生前曝露群に障害なし、出生後曝露群に明らかな障害 鉛曝露終了後 3 年以上経過しても障害	ー	ー	Levin & Bowman 1983
		交配前-妊娠期間経口投与	酢酸鉛:0, 3.0, 6.0, 9.0 血中鉛: 5, 40, 54				
14	カニクイザル	出生後-、出生後 400 日間、出生後 300 日間の経口投与（ﾐﾙｸ混合）	鉛: 0, 1.5 血中鉛:対照群 3-6 投与群 32-36 離乳後 19-26	6-7 歳時の空間的な遅延交代課題で投与群は同程度の障害		1.5	Rice & Gilbert 1990
15	カニクイザル	出生後経口投与（ﾐﾙｸ混合）	酢酸鉛: 0, 2 血中鉛: 100 日で 115 離乳後 33	5-6 か月齢時と 2.5-3 歳時に非空間的な弁別反転ﾊﾟﾗﾀﾞｲﾑ試験で投与群にわずかな障害	ー	2	Rice 1992
16	カニクイザル	出生後 29 週間（週 5 日）経口投与	酢酸鉛: 0, 0.05, 0.10 血中鉛:ﾋﾟｰｸ 3, 15.4, 25.4, 定常 3, 10.9, 13.1	弁別逆転学習・遅延交代課題の著しい劣り（9-10 歳まで継続）	0.05 [評]	0.1[評]	Rice 1985 Gilbert & Rice 1987,
17	カニクイザル	出生後経口投与（ﾐﾙｸ混合）	酢酸鉛: 0, 0.05, 0.10 血中鉛:対照群 3 投与群 15, 25 100-150 日超で 11, 13	7-8 歳時に遅延交代課題で投与群に障害	ー	0.05	Rice & Karpinski 1988
18	アカゲザル	出生前、出生後-9.75 歳経口投与（飼料）	酢酸鉛:0, 350, 600mg Pb/kg 体重 血中鉛: 5, 35, 55	生後 8-9.5 歳時に脳幹部聴覚誘発電位を測定し、投与群に異常、投与終了後も異常が継続	ー	350	Lilienthal & Winneke 1996
19	アカゲザル	生後 8-365 日までﾊﾟﾙｽ的長期経口投与	醋酸鉛:30 日までに 10mg Pb/kg 体重を 2 回、以後 0.7-3 血中鉛:最高 55, 平均 36 曝露終了後 3 年時 5 以下	4 歳時検査で神経行動学的異常の継続（7 歳時では認められず）	0.7	ー	Ferguson & Bowman 1990 Ferguson et al. 1996
20	リスザル	妊娠期間飲水･混餌投与	母体血中鉛: 21-70 対照群 4-9	3-7 歳時に学習・運動機能に継続的な障害	ー	ー	Newland et al. 1996
21	アカゲザル	生後 8 日-1、2 歳経口投与（ﾐﾙｸ混合）	血中鉛:35-40	4 歳時に触覚防衛反応で投与群に高い拒否反応	ー	ー	Moore et al. 2008

著：著者による記載　評：ATSDR（1999)による記載　無印：鉛ワーキンググループ

海馬は記憶と関係していることがよく知られており、マウスやラットの海馬等において鉛が神経毒性を引き起こす機序を調べた報告がある。Chetty ら（2001）は、周産期や授乳期に鉛曝露させた児ラットの小脳及び海馬における神経細胞の一酸化窒素[27]合成酵素（nitric oxide synthase：nNOS）の発達段階に応じた変化をラジオイムノアッセイ、ウェスタンブロット法、免疫組織化学的手法で調べた結果、対照群では両部位で生後 nNOS 活性が徐々に上昇したのに対し、鉛投与群で nNOS 活性が著明に低下したことから、鉛が認知機能障害を来す機序の一つとして nNOS 活性の低下が考えられると報告した。Reddy らの報告によると、母ラットの飲水投与及び哺乳を通じて妊娠中から分娩後 21 日目まで鉛曝露させた児ラットの海馬及び小脳におけるヘムオキシゲナーゼ（heme oxygenase：HO）[28]活性に及ぼす影響を調べた結果では、鉛曝露は選択的に nNOS 活性に影響を及ぼし、HO 活性には影響を及ぼさないことが示唆された（Reddy et al. 2002）。児ラットの海馬及び小脳のアセチルコリン・エステラーゼ（acetylcholine esterase：AChE）活性を測定した結果では、年齢が高くなるに従って両部位での活性が低下し、生後 35 日の組織化学的観察では、海馬の多形細胞層と歯状回、小脳皮質の分子層と顆粒細胞層で AChE 活性が著しく低下した（Reddy et al. 2003）。また、シナプトソーム分画（シナプスの軸策末端から脱出してくる膜結合性小嚢で、シナプス管とミトコンドリアを含む）で AChE 活性の低下に用量依存性が確認され、アセチルコリン濃度が上昇した。これらの反応は、若年ラットでより顕著であり、海馬で最も大きな変化がみられ、組織化学的観察でも AChE 活性が海馬で最も強かったことから、周産期の低濃度鉛曝露によって学習や認知行動を司る海馬及び小脳などの脳部位のコリン作動性システムに選択的に影響を与えることが示唆された（Reddy et al. 2007）。Zurich ら（2002）は、培養したグリア細胞とニューロンのそれぞれに特有のマーカーを使って酢酸鉛の作用を調べた結果、成熟した神経細胞よりも未分化な神経細胞の方が鉛の影響をより強く受け、未分化な神経細胞で観察されるマイクログリオーシスやアストログリオーシスといった非常に強いグリア細胞反応が、鉛の発達神経毒性に寄与している可能性があると報告した。Devi ら（2005）は、母ラットに鉛を飲水投与し、生後から 21 日まで哺乳により児ラットに鉛を曝露させ、海馬、小脳及び大脳皮質のカテコラミン類（エピネフリン、ノルエピネフリン、ドーパミン）のレベルとモノアミン酸化酵素（monoamine oxydase：MAO）活性を測定した。その結果、全部位でミトコンドリアの MAO 活性の低下に用量依存性が示されたが、シナプトソーム分画のカテコラミン類が少量投与群で増加する一方、大量投与群で減少していたことから、鉛曝露によるアミン作動性システムの撹乱が認知機能や行動面での障害を引き起こす可能性があると報告した。Chao ら（2007）は、母ラットに鉛を飲水投与し、哺乳を通じて生後 1 日から 20 日まで鉛に曝露させた児ラットの海馬、大脳皮質、小脳を調べた結果、Apoptotic and neurotrophic factor である caspase 2 及び 3、bax、bcl-x、脳由来神経栄養因子（brain-derived neurotrophic factor：BDNF）の mRNA 量が変化したと報告した。この変化は、測定時期及び脳の部位によって異なったが、生後 12 日目の海馬で最も顕著な変化がみられ、caspase 3、bcl-x、

[27] 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電位（長期の情報蓄積と記憶に関与）やその他の神経生理学的事象を調整する作用がある。
[28] ヘムオキシゲナーゼは、ヘムを分解して一酸化炭素（CO）を生成する酵素。

BDNF が増加し、大脳皮質と小脳では、著しい変化はみられなかったと報告した。

霊長類を用いた試験では、出生後のアカゲザルに 1 年間にわたって 0、0.29、0.88 mg Pb/kg 体重/日の酢酸鉛を添加したミルクを経口投与した結果、平均血中鉛濃度は 4.2、32、65 μg/dL であった。投与中止後の投与群の血中鉛濃度は対照群のレベルに向かって漸次低下したが、49-55 か月齢時点の三つの弁別逆転学習の課題では、高鉛群に複数の弁別逆転学習に遅れが観察され、低鉛群においても一つの課題で遅れがみられたことから、弁別逆転学習における障害が残ると報告された（Bushnell & Bowman 1979a, b)。この実験に続いて、交配以前から妊娠期間を通じて酢酸鉛を 0、3.0、6.0、9.0 mg Pb/kg 体重/日で飲水投与した雌のアカゲザル（平均血中鉛濃度 5、40、54 μg/dL）から出生した児サルに空間認識能力テストを行った。その結果、出生前に鉛曝露を受けた児サルでは障害を示さなかったが、出生後の鉛曝露を受けた児サルに明らかな障害が認められ、鉛曝露終了後 3 年以上経過してもテスト結果に障害が観察された（Levin & Bowman 1983)。

1.5 mg Pb/kg 体重/日の鉛を経口投与したカニクイザルの平均血中鉛濃度は、出生から鉛投与群（出生から継続投与群と出生から 400 日間の投与群の 2 群）で 32-36 μg/dL、離乳後（出生から 300 日後）からの鉛投与群で 19-26 μg/dL であり、未投与の対照群は 3-6 μg/dL であった。カニクイザルが 6-7 歳の時に行った空間的な遅延交代課題[29]の試験結果から、生後の初期段階においては、鉛曝露による障害の臨界期がないことが示唆された。また、乳児期以降に、曝露を受けた群や若年期のみで曝露を受けた群では障害が観察されなかったと報告された（Rice & Gilbert 1990)。次に、出生後から 2 mg Pb/kg 体重/日の酢酸鉛を乳児用粉ミルクに混合して経口投与したカニクイザル（対照群 0 mg Pb/kg 体重/日）の平均血中鉛濃度は、100 日までに最大で 115 μg/dL に達したが、経口投与中止後 270 日で 33 μg/dL の定常状態まで減少した。幼年期の行動（5-6 か月と 2.5-3 歳に測定）は非空間的な弁別逆転における試験により評価され、成年期の行動は低反応率分化強化スケジュール（DRL）[30]及び空間的な遅延交代課題により評価された。その結果、幼年期における弁別逆転課題における障害は明らかではなかったが、鉛投与群は対照群と比較して DRL で高い反応率を示すなどの学習障害が観察された（Rice 1992)。

また、サルではラットより更に低い、ヒトの子どもに微妙な影響を与える血中鉛濃度と同等のレベルで有害影響が認められ、鉛曝露を中止した場合にも有害影響の継続が認められたとする報告がある。0、0.05、0.10 mg Pb /kg 体重/日の酢酸鉛を出生から継続的に経口投与されたカニクイザルでは、血中鉛濃度は、200 日歳の乳児用粉ミルクの中止の前にそれぞれ 3、15.4、25.4 μg/dL であったが、その後（100-150 日以降）3、10.9、13.1 μg/dL の定常状態に低下した。3-4 歳、7-8 歳、9-10 歳時に受けた神経行動学テストでは、鉛曝露群は対照群と比較して弁別逆転学習と遅延交代課題が著しく劣っていた（Rice 1985、Gilbert & Rice 1987、Rice & Karpinski 1988)。慢性的な鉛への曝露が終了して 18 か月目の血

[29] 例えば、遅延時間をはさんで左右のボタンを交互に押す課題で、最初の試行ではサルがどちらか好きな方のボタンを選択することができるが、次からは前の試行を記憶して正しく交互にボタンを押すと餌が得られるという課題。
[30] 例えば、一定間隔の終わりに１回反応すると餌を得ることができると設定し、一定間隔を待てない場合は時間がリセットされ、再度、一定間隔待って反応した場合に餌が得られるという課題。

中鉛濃度がほとんど正常値に戻ったアカゲザルでは、脳幹部聴覚誘発電位の異常が長期間継続してみられるとの報告がある（Lilienthal & Winneke 1996）。曝露中止から 3 年経過したアカゲザルでは、継続的な神経行動学的異常（オープンフィールド行動）がみられたが、7 歳時点のテストで異常がみられなかったとの報告があった（Ferguson & Bowman 1990、Ferguson et al. 1996）。血中鉛濃度が 21-79 μg/dL であったリスザルの子宮内で鉛曝露を受けた 3 歳から 7 歳のリスザルでは、学習と運動機能の継続的な障害があった（Newland et al. 1996）。鉛曝露と感情制御不全及び注意欠如等関連している児動物の触覚防衛反応との関連を調べた試験では、生後 8 日から 1-2 歳時までに鉛を経口投与されたアカゲザル（血中鉛濃度 35-40 μg/dL）の鉛曝露群に対照群と比較して高い拒否反応が観察されている（Moore et al. 2008）。

３．心血管系への影響

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、血中鉛濃度が長期間 20-30 μg/dL になるような鉛曝露では、遺伝的に正常な動物で鉛曝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ている。多くの *in vivo* と *in vitro* 試験では、鉛によって引き起こされた高血圧の病因として酸化ストレスの役割が有力な証拠として示されているが、実験動物における鉛の心血管系への影響を調べた試験では、どのレベルの鉛曝露が実験動物の高血圧を引き起こすか不明確である（US EPA 2006）。

４．血液／造血系への影響

毒性学的研究では、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ことが示唆されている。血液学的パラメーター（平均血球容積、平均血球ヘモグロビン、平均血球ヘモグロビン濃度など）も鉛曝露によって有意に減少する。これらの影響は赤血球による鉛の吸収に起因している。赤血球膜を通過した鉛の輸送はエネルギーに依存しない担体輸送であり、鉛の取り込みはバナジン酸塩感受性の経路を通した陰イオン交換により調節されるようである。赤血球 ALA-D 活性比（酵素活性の活性化と非活性化の比率）は、鉛投与方法に関わらず鉛曝露に対する感受性が高く、用量依存性が示されている。ヒトとカニクイザルの赤血球での競合作用のある酵素反応速度においても、鉛による同様な阻害プロファイルが示されている（US EPA 2006 ）。

５．腎臓への影響

動物試験では、吸収した鉛の初期の蓄積は主として腎臓で起こることが示されている。これは、主に糸球体濾過、それに続いて起こる再吸収を通じて起こる。低用量鉛で曝露された動物及び高用量鉛で曝露された動物の両方においても鉛曝露の最初の 3 か月間に糸球体過剰濾過[31]現象が示されている。腎毒性を引き起こす鉛の生化学的変化に関する研究では、酸化ストレスの役割やニトロチロシンの有意な増加と尿中窒素酸化物の排泄量の減少における一酸化窒素の関与が示唆されている（US EPA 2006）。

[31] 糖尿病発症早期には，糸球体血行動態が変化して糸球体濾過値（GFR）の上昇がみられることが多い。この糸球体過剰濾過には、心房性ナトリウムペプチド（ANP）、NO、インスリン様成長因子（IGF-1）などが関与していると考えられている。

６．生殖・発生への影響

雄の生殖毒性については、ラットの鉛血中濃度が 70 μg/dL 以上で精母細胞及び精子細胞の変性を伴う精巣の萎縮が認められるが、54 μg/dL では認められなかったと報告されている（Chowdhury et al. 1984）。雄の Sessco ラット（1 群 20 匹）に酢酸鉛（0、0.013、0.26 mg Pb/kg 体重/日）を 30 日間経口投与した試験では、血中鉛濃度はそれぞれ 14、19、30 μg/dL であり、高用量群の精巣に損傷が認められ、両用量群で前立腺重量の増加が認められた（Hilderbrand et al. 1973）。0.3%の酢酸鉛水溶液を混合した飲料水を 60 日間雄ラット（100 日齢）に投与した試験では、血清テストステロン濃度及び精子形成能の用量に依存した抑制が認められ、この時の血中鉛濃度は 30-50 μg/dL であったと報告された（Sokol et al. 1985）。WHO（2003、1996）では、血中鉛濃度が 30 μg/dL 以上で、雄ラットでは精子数への影響及び精巣萎縮が認められ、雌ラットでは性周期への影響が報告されている。Sokol & Berman（1991）は、鉛による雄ラットの生殖毒性は曝露の時期が大きく影響することを発見した。ヒト以外の霊長類で行われた試験では、曝露時期の重要性を支持しており、雄の生殖への鉛の有害影響は、年齢（すなわち曝露された時期における発達段階）及び曝露期間に依存することを裏づけているとの報告がある（Foster et al. 1993, Singh et al. 1993）。

雌の生殖毒性については、雌の Sessco ラット（1 群 20 匹）に低用量の酢酸鉛（0、0.014、0.26 mg Pb/kg 体重/日）を 30 日間経口投与した試験では、血中鉛濃度はそれぞれ 14.1、19、30 μg/dL であり、0.014 mg Pb/kg 体重/日の投与群で発情周期の不規則化が起こり、0.26 mg Pb/kg 体重/日の投与群では卵巣黄体嚢胞数の減少を伴う卵胞嚢胞の発達が認められた（Hilderbrand et al. 1973）。

発生毒性については、出産前の Long-Evans ラットに、妊娠期間を通して酢酸鉛 0、32、48、64 mg Pb/kg 体重/日を経口投与した試験では、認められた唯一の影響は高用量群の胎児の発育阻害であった。胎児の脳や同腹児数には影響がみられなかった。母ラットの血中鉛濃度は交配前には 80-92 μg/dL で、妊娠期間中は 53-92 μg/dL であった。対照群のラットの平均血中鉛濃度は 6-10 μg/dL であった（Miller et al. 1982）。

妊娠 5-21 日まで、0.6%の酢酸鉛をラットに飲水投与（推定用量 502 mg/kg 体重/日）した試験では、死産児の発生率が対照群では 2%であるのに対して 19%であった（Ronis et al. 1996 ）。同じ研究者グループによる同様の実験プロトコルを用いたその後の実験では、妊娠 5 日から 21 日まで Sprague-Dawley ラットに 0.45%（約 377 mg/kg 体重/日）の酢酸鉛を飲水投与したところ、死産児発生率は 28%であった（Ronis et al. 1998a）。この曝露群の児の出生時平均血中鉛濃度レベルは 197 μg/dL であった。0.15%の酢酸鉛に曝露された場合、雄では出生時の体重と頭臀長が有意に減少し、雌雄とも肛門-生殖器間距離（AGD）が短かった。生後 85 日まで 0.45%の酢酸鉛を飲水投与したラットは性成熟前（puberty）と成熟後での成長率が有意に劣った。生後 55 日から 86 日までの成長率は対照群と変わらなかった。低濃度（0.15%及び 0.05%酢酸鉛）曝露群では成長率の有意な変化は認められなかった（Ronis et al. 1998b）。

ラットの出生前、出生後、更に長期にわたる鉛曝露による生殖・発生毒性を調べた研究がある。Kimmel ら（1980）は、雌の CD ラットに離乳後から交配、妊娠期間、授乳期間を通して酢酸鉛 0.07、0.7、3.5、35 mg Pb/kg 体重/日を飲水投与した。児は離乳後から母動物と同じ水を飲んだ。母動物の何匹かは妊娠

21 日目又は 22 日目に剖検され、胎児と子宮が調べられた。母動物毒性（用量依存的な体重のわずかな減少、腟開口の遅延）を引き起こす用量は 3.5 mg Pb/kg 体重/日以上であると見なされた。鉛への曝露は、雌の受胎、分娩予定日までの妊娠の保持、分娩の能力に影響しなかった。胚・胎児毒性、奇形の発生率は、鉛投与群と対照群の間に明らかな差はなかった。妊娠期間と出生時体重には影響がなかったが、35 mg Pb/kg 体重/日群の雌の出生児では、生後一日目の頭臀長が対照群に比べて有意に短かった。交配直前と妊娠 21 日目の平均血中鉛濃度は、対照群では 1-4 μg/dL、0.7 mg Pb /kg 体重/日群では 9-12 μg/dL、3.5 mg Pb /kg 体重/日群では 20-23 μg/dL、7 mg Pb /kg 体重/日群では 24-35 μg/dL であったが、35 mg Pb /kg 体重/日群の血中鉛濃度の報告はなかった。

サルを使用した実験では、長期鉛曝露の未経産雌サル（血中鉛濃度 35 μg/dL）で、血液中の黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン及びエストラジオールが減少したが、一般症状や月経には明白な影響は認められなかった（Foster 1992）。

US EPA（1986）によると、鉛は雄性及び雌性の生殖機能と発生に一時的及び持続的に影響を与え、視床下部-脳下垂体-性腺（HPG）軸に沿った複数のポイントで内分泌機能をかく乱すると報告されている。また、雄の生殖毒性については、最近の毒性試験結果でも支持され、鉛曝露を受けた実験動物で内分泌かく乱の作用機序について共通した証拠があるが、体内を循環しているテストステロン濃度による一貫した影響が必ずしも観察されていない、テストステロン濃度が一致しない等の問題があり、用量-反応関係におけるエンドポイントの誘導を複雑にしている。したがって、生殖・発生への影響については、鉛曝露によるストレスへの生理学的適応によるものなのか、HPG 軸における明確な用量-期間-反応関係がもたらすものなのかは、現在も明らかにされていない（US EPA 2006）。

7．遺伝毒性

遺伝毒性に関する多くの動物実験ではマウスが用いられ、鉛は腹腔内又は静脈内投与されている。鉛は染色体損傷に影響を与えているようだが（Fahmy 1999、Aboul-Ela 2002）、その影響は必ずしも大きくはないようである（Chakraborty et al. 1987、Nayak et al. 1989a,b、Dhir et al. 1990）。同様に、核小体形成及びDNA 損傷に関するデータも方法論的な制約があり明瞭な結論は得られていない（Roy et al. 1992、Jagetia & Aruna 1998）。

一方で、SCE では一貫して影響が確認されており、用量依存的に SCE が誘発されることが三つの調査から明らかにされている（Fahmy, 1999、Nayak et al. 1989a、Dhir et al. 1993）。また、曝露経路についても解釈が難しいところであり、より現実的な飲料水からの曝露による影響と、ほとんどすべての動物実験で用いられた腹腔内又は静脈内投与による影響とが同等に扱えるかについては今のところ明らかでない。強制飼養により動物を鉛に曝露する実験もあるが（Devi et al. 2000、Aboul-Ela 2002、Dhir et al. 1992、Nehez et al. 2000）、少数であり今後更なる調査が必要である。

以上より、動物実験では、SCE の誘発はみられたものの、染色体損傷、DNA 損傷あるいは核小体形成に関する影響は弱い又は全くないということが示唆される。

in vitro での哺乳動物の試験系（シリアンハムスター又はチャイニーズハムスター細胞）では、酢酸鉛による染色体構造異常について相反する結果が得られて

いる。酢酸鉛は、DNA 修復頻度及び非染色性の損傷やギャップの頻度が増加させ、酢酸鉛と硫酸鉛は共に正常な有糸分裂を妨げた。硫化鉛と硝酸鉛は共にチャイニーズハムスターV79 細胞の HPRT の遺伝子座で突然変異誘発性を示した。これらの研究は、上述の鉛化合物で処理した際に姉妹染色分体交換や DNA の一本鎖損傷を起こすことを証明できなかったことから、鉛の遺伝毒性の機序は DNA 修復酵素等による間接的なものであると考えられた。このことは、酢酸鉛のみとそれに紫外線照射を組み合わせた一連の実験でも確認されたが、酢酸鉛のみでは、HeLa 細胞での DNA 鎖の損傷や HPRT 座での突然変異が誘発されず、V79 チャイニーズハムスター細胞での姉妹染色分体交換頻度も増加させなかった。しかし、すべてのエンドポイントにおいて、鉛は紫外線が誘導する DNA 損傷のプロセスで DNA 修復酵素を阻害し、エンドポイントの頻度を増加させた。これらの研究者は、ポリメラーゼやリガーゼのような修復酵素による干渉やカルシウムによる作用の可能性を示唆した。また、鉛が蛋白質のアミノ基やカルボキシル基と錯体を形成することが酵素の不活性化につながる可能性があることを示唆した。チャイニーズハムスター卵巣細胞を使った最近の研究では、鉛による突然変異性は、鉛が触媒的に行う過酸化水素のような活性酸素の中間体形成による可能性があると報告された（ATSDR 1999）。

in vitro でのヒトの細胞を使った鉛の変異原性及び染色体構造異常誘発性に関しては、概して影響はないという結果が得られているものの、現時点では明確な結論を導くのに十分なデータが得られていない。また、DNA 損傷に関しても、現時点で得られているデータからは鉛による DNA 損傷は確認されていないが、これについてもさらなるデータの蓄積が必要である（US EPA 2006）。

８．発がん性

実験動物レベルでは、鉛の発がん性が繰り返し確認されているが、ほとんどの試験で高用量のみの投与であったり、投与量の設定に問題があったり、雌雄いずれかの試験であったり、試験動物数や観察項目が不十分であったりする等、試験方法に問題があるため定量的な評価を行うことができないとされている（WHO 1995）。定量的な評価に問題がないと考えられている試験としては Azar ら（1973）の実験がある。Azar ら（1973）は、雌雄各 50 匹のラットと対照群に雌雄各 100 匹を使用し、0、10、50、100、500、1,000、2,000 ppm となるように酢酸鉛を混合した飼料を 2 年間投与した結果、雄では 500 ppm（血中鉛濃度 77.8 μg/dL）以上の群で腎腫瘍が認められているが、雌では 2,000 ppm 以上（血中鉛濃度 98.4 μg/dL）の群でのみ認められた。腫瘍の大部分は尿細管上皮由来の腺腫（良性腫瘍）であり、100 ppm 以下の濃度では腫瘍は認められなかったと報告されている。

US EPA（2006）では、鉛は動物において発がん性を示すと評価されている。しかし、最近のデータでは、鉛がメタロチオネインの誘導合成に関与し、腫瘍形成の防止又は減少に役立つことが示されている（Waalkes et al. 2004）。鉛によるげっ歯類細胞の形質転換の可能性を評価した *in vitro* 細胞培養試験では、結果が一貫していないことから、曝露の経過変化に注意を払った試験が必要であるとしている。また、鉛が間接的な発がん性あるいは他の化合物の発がんプロモーターであることを示唆する証拠が増えている。培養細胞試験では、非遺伝的なメカニズム又は間接的な変異原性の可能性が裏づけられている（IARC 2006）。

Ⅸ．国際機関等での評価

１．JECFA

JECFAにおける最初の鉛の評価は、1972年の第16回会議で行われ、ヒトにおける鉛の血中濃度などを基に、成人に対する耐容摂取量として3 mg/人/週が設定された。この値は、PTWIとして50 μg/kg体重/週に相当し、1977年の第28回会議でもこのPTWI（50 μg/kg体重/週）が再確認された。

1986年に開催された第30回JECFAでは、乳児と小児に対するPTWIとして25 μg/kg体重/週が設定された。このPTWI設定の根拠は、Zieglerら（1978）及びRyuら（1983）の研究結果に基づくものである。これらの研究では、鉛の平均摂取量が3-4 μg/kg体重/日程度であれば体内への蓄積は認められないが、摂取量が5 μg/kg体重/日以上になると体内への蓄積が認められると報告されている。このPTWI（25 μg/kg体重/週）は、鉛が蓄積性の有害物質であるために鉛の体内負荷のいかなる増加も避けるべきであるという立場から設定された（JECFA 1987）。

1993年の第41回JECFAでは、胎児も乳児や小児と同様に鉛の影響に対して感受性が高いことや、鉛が容易に胎盤を通過して母体から胎児へ移行することなどから、PTWIの対象範囲はすべての年齢層に拡大された。また、鉛曝露と血中鉛濃度との用量関係を確立するため、IPCSタスクグループが採用した小児（2歳児の体重10 kg）の変換係数として0.16（1日鉛摂取量当たりの血中鉛濃度）が了承され、神経行動学的発達への影響が示されない血中鉛濃度として5.7 μg/dL以下（安全係数は未使用）が算出された（JECFA 1993）。

1999年の第53回JECFAでは、いくつかの研究で出生前後に鉛曝露を受けた小児の血中鉛濃度とIQ低下との関連性が示されたが、血中鉛濃度が10-15 μg/dLを下回ると、交絡因子の影響及び分析や測定精度の限界に起因する不確実性が増加することから、認知障害に係る血中鉛濃度の閾値が存在する可能性はあるが、10 μg/dL以下の血中鉛濃度による影響に関する証拠は疑わしいとされ、従来のPTWI（25 μg/kg体重/週）が継続された（JECFA 2000）。

しかし、その後JECFAは再評価を行い、用量‐反応解析に基づいて、これまでのPTWI（25 μg/kg体重/週）が、小児において最低でもIQ3ポイント分の低下と、成人においては収縮期血圧約3mmHgの上昇と関連していると推定した。これらの健康影響は個人でみるとささいなものに思われるが、集団における分布を考慮すれば、集団全体にもたらす影響は大きい。よって、JECFAはこの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もはやできないとし、2010年6月に開催された第73回JECFAにおいて、これを取り下げることとした。また、鉛による健康影響に関する閾値についての情報が用量‐反応解析から得られないため、JECFAは健康影響をもたらすことのないPTWIを新たに設定することはできないと結論付けた。

なお、WHO（1995）のIPCSでは、鉛脳症は血中鉛濃度が100-200 μg/dLで起こり、鉛作業者の末梢神経伝導速度の低下や知覚運動障害に関連する閾値レベルとして30-40 μg/dLが推定されている。また、血中鉛濃度が10 μg/dL以下でも神経系、腎臓、心血管系への影響を示唆する知見が報告されている。

２．WHO飲料水水質ガイドライン

WHO の飲料水水質ガイドラインは、大気・水・食物を含む生活環境中の鉛の存在、生体内動態、実験動物及び *in vitro* の試験結果、ヒトで観察された所見を考慮した基準を提案している。第 2 版及び第 3 版では、人工栄養児の体重を 5 kg、JECFA の PTWI における飲料水の寄与率を 50%、飲料水の摂取量を 0.75 L/日と仮定し、ガイドライン値を 0.01 mg/L としている。また、幼児は最も感受性が高いことから、このガイドライン値は他の年齢層に対する安全も保証されるとしている（WHO 2004）。

前述のとおり、2010 年、JECFA は鉛の再評価を行い、それまでの PTWI（25 µg/kg 体重/週）を取り下げることとし、新たな PTWI を設定することはできないと結論付けた。しかしながら、これまでに飲料水などからの鉛曝露低減のための対策や措置がかなり行われてきていることや、鉛には様々な曝露源が存在すること、0.01 mg/L という低濃度を達成することが現実的に難しいことなどから、WHO の飲料水水質ガイドライン第 4 版では、暫定的な基準としてガイドライン値 0.01 mg/L が維持されることとなった（WHO 2011）。

３．国際がん研究機関（IARC）

IARC （2004）では、鉛及びその無機化合物の発がん性を次のように評価している。

肺がんに関しては、米国及び英国の鉛電池工場作業者（他の発がん物質曝露は基本的になし）とイタリア、スウェーデン、米国（2工場）の鉛製錬工場作業者（ヒ素に対する混合曝露あり）の計6工場での疫学研究がある（IARC 1980、Cooper et al. 1985、Malcolm & Barnett 1982、Hemminki et al. 1986）。このうちスウェーデンの鉛製錬工場調査を除くと、肺がん発生率の増加は外部の対照群に比べて確認されない又はわずかであり、喫煙による増加が考えられるとされた。スウェーデンの製錬工場調査例では、肺がん発生率が2倍に増加していたが、ヒ素曝露に由来する可能性を除外することはできないとされた。この6工場以外に多業種を対象に行われたフィンランドの調査では、鉛曝露濃度はこの6工場よりも低かったが、鉛曝露濃度の上昇とともに肺がん発生は増加する傾向を示した、ものの、この増加は、統計学的に有意ではなかった。また、胃がん発生の解析も行われた5工場のうち4工場で、胃がんが30-50%増加していたが、人種・食習慣・ピロリ菌感染による交絡の可能性があるとされた。脳、神経系、その他の臓器の腫瘍発生についても解析が行われたが、明確な結論に至らなかった。一般住民の鉛曝露を血中鉛濃度を指標にした解析が行われ、有意な肺がん発生率の上昇が報告されたが、なお断定するには至らなかった。これらの知見を基に鉛のヒトに対する発がん性を示す証拠は限定的（limited evidence）と評価された。

一方、動物実験では、酢酸鉛投与によるラット腎がん、ラット脳グリオーマ、ラット副腎がん、ラット複数臓器がん、亜酢酸鉛（$Pb(CH_3COO)_2{:}2Pb(OH)_2$、lead subacetate）投与によるラット・マウスの腎がん、ラット脳グリオーマなどの陽性所見があるという知見から、鉛の実験動物に対する発がん性は十分な証拠（sufficient evidence）があると評価された（IARC 1976、1980、US NCI 1979）。

総合評価としては、無機鉛はヒトに対しておそらく発がん性がある（probably carcinogenic to humans：グループ2A）に分類され、現時点でも変更されていない。

４．欧州食品安全機関（EFSA）

2010年、EFSAのContaminants in the Food Chain（CONTAM）パネルは、食品中の鉛に関する見解を示した。CONTAMパネルは、小児では発達神経毒性、成人では心血管への影響と腎毒性をリスク評価における潜在的な重大有害影響に特定した。発達神経毒性に関して、子どもの認知機能の変化を表すものとしてIQスコアの低下を用い、Lanphearら（2005a）の7文献から得られた個人データの用量-反応分析結果をもとに、用量-反応モデルを検討した結果、血中鉛濃度としてBMDL01＝1.2 µg/dLを算出した。成人における心血管への影響として、収縮期血圧と血中鉛濃度及び脛骨中鉛濃度のそれぞれの用量-反応関係を調べたGlennら（2003）の5つの研究からBMDLを算出した。その結果、血中鉛濃度としてBMDL01＝3.6 µg/dL、脛骨中鉛濃度としてBMDL01＝8.1 µg/gが得られた。また、成人における腎毒性については、GFRの60 mL/分以下への低下をベースに慢性腎疾患の発生率を分析した。NHANES（1999～2006）等のデータを用いて、血中鉛濃度としてBMDL10＝1.5 µg/dLが得られた。

血中濃度から摂取量の推定に際しては、成人では大気及び土壌や室内塵からの曝露量が無視できると想定し、腎毒性と心血管影響それぞれのBMDL血中鉛濃度に相当する鉛の食事性摂取量をCarlisle & Wade（1992）の式を用いて算出した。一方、小児における発達神経毒性のBMDL01に相当する鉛の食事性摂取量は、Integrated Exposure Uptake Biokinetic（IEUBK）モデルを用いて算出した。

CONTAMパネルは、JECFAが設定した25 µg/kg体重/週というPTWIについて、発達神経毒性や成人における腎毒性など、いくつかのクリティカルなエンドポイントに対する閾値の証拠が得られていないことから適当ではないと判断し、リスクの特性付けには曝露マージンによるアプローチを適用した。その結果、成人の平均的摂取者において、腎毒性に関するMOEは0.51-1.8、心血管影響に関する曝露マージンは1.2-4.2であったのに対し、調整乳を与えられている3か月の乳児、1-7歳の子ども、20-40歳の女性においては、平均的摂取であっても、MOEが1未満となる場合があることが分かった。CONTAMパネルは、疫学的データの制約と、血中鉛レベルに付随して確認されている健康への影響の重要性を十分に検討した結果、現在の鉛曝露レベルで、成人において心血管系か腎臓のいずれかに臨床学的に重要な影響が生じるリスクは低いか、もしくは無視できる程度であると結論付けた。ただし、乳児や子ども、妊婦では、現在の曝露レベルでも鉛が神経発達に影響を及ぼす潜在的な懸念があり、子どもや妊娠可能な年齢層の女性を神経発達影響の潜在的なリスクから保護することは、全人口を鉛による神経発達影響以外のすべての有害影響から保護することになるとしている。

５．米国環境保護庁（US EPA）と米国疾病予防管理センター（CDC）

US EPA（2007a）は、小児の身体・知能発達遅延、小児の注意集中時間及び学習能力のごくわずかな低下や成人の腎障害及び高血圧を防止することを指標として飲料水の鉛に対する飲料水基準として0.015 mg/Lを定めた。飲料水の汚染源としては、家庭配水系の鉛管部分の腐蝕、自然堆積物の浸食が挙げられるとした。

無機鉛及び鉛化合物への曝露による健康影響には、神経毒性、発育遅延、高血圧、聴覚障害、ヘモグロビン合成異常、及び男性生殖能力障害等がある。重大なことに、これらの鉛による健康影響の多くは、明確な兆候がなく起こる可能性が

ある。特に小児の場合には、慢性影響が生じる通常の期間よりも前に、重大な影響を及ぼす。6歳以下の小児は手をしゃぶる行動が頻繁なため、曝露のリスクが高い。このことから、EPAは1985年に無機鉛の参照用量（reference dose : RfD）の設定を検討したが、ある種の血清酵素の濃度や小児の神経行動発達への影響は、本質的に閾値が存在しないぐらい非常に低い血中鉛濃度で生じることから、一つのRfDを設定するのは不適当であると結論付けた。最新の鉛の薬物動態学の知見によると、既存の鉛の体内負荷量を正確に計算することは困難なため、標準的な手法で導き出されたリスク値は潜在的なリスクを正確に示していないことを示唆している。鉛は体内、特に骨に蓄積するが、体内負荷量は年齢、健康状態、栄養状態によって、胎児や乳児では妊娠及び授乳期間中の母親の体内負荷量によって著しく変動する。EPAは、こうした理由と閾値がないという理由により鉛のRfDを作成することはまだ適当でないと報告している（US EPA 2004）。US EPA（2006）の最近の評価では、10 μg/dL以下の血中鉛濃度でも小児のIQの低下との関連性を示唆する疫学研究が報告され、血中鉛濃度が5-10 μg/dL、若しくはそれより低い範囲で幼児の認知機能の低下を明らかに実証する報告が採用されている。

CDCは、1991年、小児については鉛曝露が神経行動学的発達へ悪影響を及ぼすことを示唆した1980年代の多くの報告を基に血中鉛濃度10 μg/dLを超えないように勧告し、小児の血中鉛濃度10 μg/dLを懸念されるレベル（level of concern）とした。2004年時点でも以下の3点から食品中の鉛量に対するRfDを設定することは出来ないとし、この値を変更していない。

- ○ 10 μg/dL以下の小児の血中鉛濃度を下げる効果的な対策（臨床的介入方法）がない。
- ○ 10 μg/dL以下の血中鉛濃度を正確に測定する分析法がない。
- ○ 閾値を示す所見がなく、どのような値を定めても任意的になる。

また、CDCは、鉛及びその化合物をB2（おそらくヒト発がん物質：probable human carcinogen）に分類している（US EPA 2007b）。

６．米国産業衛生専門家会議（ACGIH）

米国産業衛生専門家会議（ACGIH：American Conferences of Governmental Industrial Hygienists）では、鉛作業者に対する生物学的曝露指標（Biological Exposure Indices：BEI）として血中鉛濃度30 μg/dLを提示するとともに、出産の可能性のある女性に対して血中鉛濃度が10 μg/dL以上である場合には出生児の血中鉛濃度が10 μg/dLを超す可能性、すなわち認知機能低下の危険を伴う可能性があると警告している。このBEIは、鉛作業者及びその胎児の継続的な機能障害の防止あるいは最小にする値として設定されている。なお、BEI以下でも障害がみられる場合があるが、一過性又は回復可能な所見であるとされている。自然流産増加・妊娠期間短縮・出生時体重低下は、血中鉛濃度30 μg/dL以上で発生するとする報告があるが、確定的ではないとされている。

また、鉛作業者に対するBEI血中鉛濃度30 μg/dLに対応する大気中の許容濃度（作業環境中の個人曝露濃度）は、0.05 mg/㎥に設定されている。発がん性は、鉛とその無機化合物をグループA3「動物実験では発がん性が確認されているがヒトでの発がん性との関連については明らかでない物質」に分類されている

（ACGIH 2007a,b）

７．日本産業衛生学会

表 21 及び 22 に日本産業衛生学会（JSOH： Japan Society for Occupational Health）が職業曝露許容濃度として勧告した鉛に関する値を示す。

表 21　鉛の職業曝露許容濃度（OEL）

物質 [CAS No.]	化学式	OEL		皮膚吸収	発がん性クラス[32]	感作性クラス		提案年
		ppm	mg/m^3			経気道	経皮道	
鉛・鉛化合物（アルキル鉛化合物を除く鉛）[7439-92-1]	Pb	－	0.1		2B			1982

表 22　鉛の生物学的モニタリングに基づく職業曝露許容濃度（OEL-B）

物質	分析試料	パラメーター	OEL-B	サンプリング時間	提案年
鉛・鉛化合物（アルキル鉛化合物を除く鉛）	血液	鉛	40µg/dL	重要ではない	1994

X．鉛による健康影響の一次報告

我が国においては鉛を扱う作業者の職業病として古くから鉛中毒が知られていることから、職業曝露における血中鉛濃度と有害影響との関係を調べた知見が数多く報告されてきた。1970年代に有鉛ガソリンを使用した車両からの排気ガス等による環境汚染が問題となったが、環境への鉛排出規制が強化されたことに伴って一般公衆の鉛曝露量が減少しており、一般環境における疫学的知見は少ない。一方、米国等においては、古い家屋で長年使用されてきた含鉛塗料が、小児における鉛曝露の原因の一つとして社会的な問題となってきた。含鉛塗料は、過去何十年もの間、家庭用塗料として使用されてきたため、未だに含鉛塗料を使用した家屋が残っている。そのため、古くなった含鉛塗料は剥離して住宅周辺土壌や室内塵に紛れ込み、マウシングや異食を介して小児の曝露源となっており、米国等では小児に関する疫学的知見が数多く報告されている。

ヒトが食品等に含まれる鉛の経口曝露を受けた場合、鉛は消化管で吸収される。消化管における吸収率は、成人の 10-15%に対して小児では約 40%とかなり高い。体内に吸収された鉛は、骨に最も多く蓄積され、成人では体内負荷量の約 94%が骨に存在し、小児では体内負荷量の 73%が骨に存在する。生物学的半減期については、成人の血液及び臓器等の軟組織で 36-40 日に対して骨で 17-27 年と長い。女性の骨に蓄積した鉛は、妊娠期に移行して胎盤を通過し、胎児の曝露源となる。臍帯血中鉛濃度は母体血中鉛濃度の 80-100%に相当する。授乳期においても鉛は母乳へ移行する。母乳中鉛濃度は母体血中鉛濃度の 10-30%の範囲で変動する。胎児のみならず出生後の小児でも血液脳関門が未熟であるため、血中鉛が発達中の中枢神経系に悪

32　JSOH の発がん性に関するグループは原則として IARC のグループ分けに準拠する。発がん性クラス 2B は「ヒトに対して発がん性があるかもしれない」に該当する。

影響を及ぼすと考えられている。これらのことから、小児は成人に比較して鉛に対する感受性が高いと考えられている。

今回の一次報告においては、曝露状況、吸収率、感受性等を考慮し、小児と成人を区別して用量-影響評価を行った。また、小児については、米国等で報告されている疫学的知見を中心に、成人については、職業曝露における疫学的知見を中心に、必要に応じて動物実験の知見を加えてとりまとめを行った。

１．有害性の整理

（１）神経系への影響

鉛の高濃度曝露を受けた作業者にみられる急性脳障害や乳幼児にみられる白粉による鉛脳症は古くから知られている。鉛作業者の中枢神経機能を調べた研究では、認知機能等の低下が認められ、鉛作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が認められている。

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的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。

また、実験動物の研究から得られた所見は、ヒトの所見と一致することから、ヒトにおける影響を定性的に予測することができると考えられている。

鉛の神経系への作用機構については、鉛はニューロンでセカンドメッセンジャーとして働くカルシウムに置き換わることが可能であることから、電位調整性カルシウムチャンネルを阻止し、カルシウム流入とグルタミン酸や NMDA のような神経伝達物質放出を阻止してシナプス伝達を阻害するほか、ドーパミン作動系でアセチルコリンの放出を阻害し、ドーパミンの取り込みを阻害することが報告されている。

これらの所見から、鉛による神経系への影響は明らかであり、特に小児及び胎児における影響は重大であり、かつ最も感受性が高いと考えられる。

（２）心血管系への影響

疫学研究では、血圧の上昇や高血圧などの心血管系の有害リスクの増加と鉛曝露との関係が複数の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。なお、現在の鉛曝露量（血中鉛濃度）よりも累積した過去の鉛曝露量（骨中鉛濃度）の方が心血管系への影響を評価する上でより適切な曝露指標とされている（Weisskopf et al. 2009）。

（３）血液／造血系への影響

鉛曝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）から、血液・造血系への影響は明らかである。

（４）腎臓への影響

疫学研究では、鉛曝露による腎障害が観察されていることから、腎臓への影響は明らかであるが、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曝露による影響の可能性も考えられている。

（５）内分泌系／免疫系への影響

内分泌系への影響については、甲状腺に関係するホルモンで相反する知見が存在しており、その他のホルモンに関する知見は不十分である。

免疫系への影響については、小児の低濃度の鉛曝露により血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。

（６）生殖への影響

高濃度の職業曝露では、男性で精子数の減少、女性で受胎能力の低下及び流産率の上昇などが報告されており、生殖への影響は明らかである。

（７）遺伝毒性

染色体異常、SCE、核小体形成、DNA 鎖切断などをエンドポイントとして、ヒト集団を対象に調査されており、鉛はヒトに対して遺伝毒性を有することが明らかとなっているが、いずれも高濃度曝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きないこと等の制約がある。

（８）発がん性

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示唆されていることやラット・マウスの陽性所見から、IARC（2004）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。しかし、評価に用いられたヒトのデータが高濃度の職業曝露の知見であり、ヒ素などとの混合曝露や喫煙の影響などによる交絡の可能性が指摘され、ヒトに対して発がん性を示す証拠は限定的であると考えられている。

２．用量-影響評価

鉛に関する様々な有害性が疫学研究や動物実験等で報告されており、特に、神経系は感受性が高いと考えられている。

今回の報告では、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た。小児については、低い血中鉛濃度とIQ等の神経行動学的発達への影響との関連を調べた疫学研究に基づき用量-影響評価を行い、成人については、職業曝露における疫学研究のデータを基にベンチマークドース（BMD）法を用いて用量-影響評価を行った。

（１）曝露指標

血中鉛は、生物学的半減期が成人で 36-40 日間と比較的短いため、血中鉛濃度は一般に最近の曝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血中鉛濃度に基づいて慢性的な低濃度曝露と急性的な高濃度曝露とを区別することは難しい。しかし、慢性的な曝露条件下のみでは、異なる器官・組織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の均一性から、血

中鉛は体内負荷量を推定するための指標としてヒトの疫学研究から動物実験まで最も幅広く使用されている。

脱落歯は、胎児曝露から脱落するまでの長期間の鉛蓄積量を測定するためには有用な組織であるが、歯の位置、脱落した時の年齢、分析の対象とする部位（象牙質か全歯）による脱落歯中鉛濃度の変動を考慮しなければならないこと（SAHC 1993）、それぞれの研究者が異なる手順によって分析しているという欠点がある。

骨中鉛も脱落歯同様に鉛の蓄積性の観点から重要な曝露指標であるが、ヒトの疫学的知見の数が限られている。

尿中鉛は、排泄濃度が比較的低く変動しやすい。また、尿中鉛は血中鉛との相関が弱く、特に血中鉛濃度 10 μg/dL に該当するような低い濃度を測るのには適していない（Gulson et al. 1998）。毛髪中鉛は、小児の曝露指標として使用されてきた（Marlowe & Errrera、1982 ; Wilhelm et al. 1989）が、毛色、毛を採取する箇所及び成長段階による変動があると報告されている（Wilhelm et al. 1989）。また、毛髪中の鉛濃度は外部からの汚染を避けることが困難であるとしている（Fergusson 1990）。

本報告においては、慢性的な曝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、多くの知見で幅広く使用されている血中鉛濃度を曝露指標として用量-影響評価を行った。

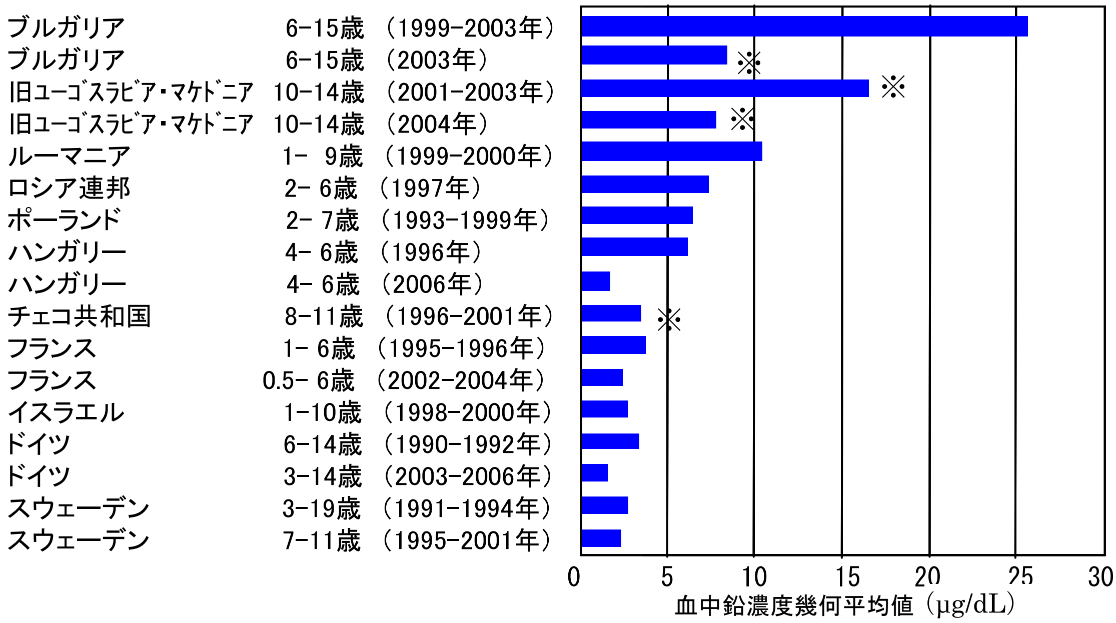
近年の日本における鉛曝露については、1970 年代頃以降の有鉛ガソリンの使用規制により急激に減少していることから、日本の小児の平均的な血中鉛濃度は低いレベルにあると考えられている。2004 年 7 月-2005 年 9 月の期間に静岡県立こども病院を受診した生後 3 か月-15 歳の小児 282 人を対象に測定した血中鉛濃度の算術平均値は 1.5 μg/dL（標準偏差 0.85 μg/dL、中央値 1.4 μg/dL、範囲 0.19-7.7 μg/dL）であった（Kaji 2007、中西ら 2006）（表 23）。

表 23　日本の小児における血中鉛濃度（2004-2005 年）

集団	検体数	算術平均値 (μg/dL)	標準偏差 (μg/dL)	中央値 (μg/dL)	最小値 (μg/dL)	最大値 (μg/dL)
0 歳児	25	1.5	1.5	0.95	0.37	7.1
1 歳児	25	1.5	0.65	1.5	0.43	3.4
2 歳児	21	1.8	0.96	1.6	0.56	4.2
3 歳児	21	1.3	0.56	1.2	0.19	2.2
4 歳児	26	1.8	0.74	1.7	0.81	3.8
5 歳児	25	1.7	1.4	1.5	0.68	7.7
6 歳児	23	1.4	0.48	1.4	0.36	2.2
7 歳児	25	1.5	0.69	1.5	0.70	3.3
8 歳児	23	1.5	0.58	1.5	0.52	3.3
9 歳児	25	1.6	0.82	1.4	0.81	4.7
10-12 歳児	26	1.4	0.72	1.2	0.69	3.6
13-15 歳児	25	1.1	0.28	1.1	0.60	1.9
全対象者	290	1.5	0.85	1.4	0.19	7.7

※　中西ら（2006）から引用

一方、欧米諸国等の疫学研究には、鉛製錬所や鉛電池工場などの汚染地域、有鉛ガソリンの大気汚染による吸入曝露の影響が強い地域、スラム街での居住、高いシングルマザー率や低教育などの社会経済的な影響が強い地域、古い家屋の含鉛塗料などのマウシングや異食を介した曝露を対象とした報告が数多くある。1991-2006 年における欧州で測定された小児の血中鉛濃度幾何平均値を図 10 に示す（ENHIS 2007)。



（注意）
- ブルガリア（1999-2003）は工業地域を代表するデータ
- ブルガリア（2003）は道路沿いに住む小児のデータ
- 旧ユーゴ・マケドニアは工業地域を代表するデータ

※ブルガリア（2003)、チェコ共和国、旧ユーゴ・マケドニアは算術平均値のデータ

図 10　欧州で測定された小児の平均血中鉛濃度幾何平均値（1991-2006 年）

（２）影響指標

鉛曝露による標的器官毎の影響指標を表 24 に示す。疫学研究で用いられる一般的なものを挙げた。小児の神経系への影響を調べるため、認知機能（神経行動学的発達）を測定する指標として IQ が広く用いられている。IQ は知能検査によって得られる。知能検査は、学校教育に適用するための判断能力や推理能力、すなわち、特別な手当が一切なくても授業を受けることが可能な学習の基礎能力を調べることを目的に開発されている。知能検査及び関連する認知機能検査を表 25 に示す。

知能検査は、検査者が問題の解き方を説明して課題を解かせる形式（いわゆるテスト形式）により行われ、可能な限り要素ごとに能力を限定して測定するような手法が用いられる。例えば、学力検査における算数には、算数だけでなく読み書きの能力が含まれるが、知能検査における算数は口頭のみの回答であり、読み書きの能力は別途に測定される。

発達検査では、基本的に幼児の行動観察を行うものであるが、親の質問票への

回答を得る形式のものもある。認知検査は、知能検査と学力検査の両方を含むものである。

表 24　影響指標の種類

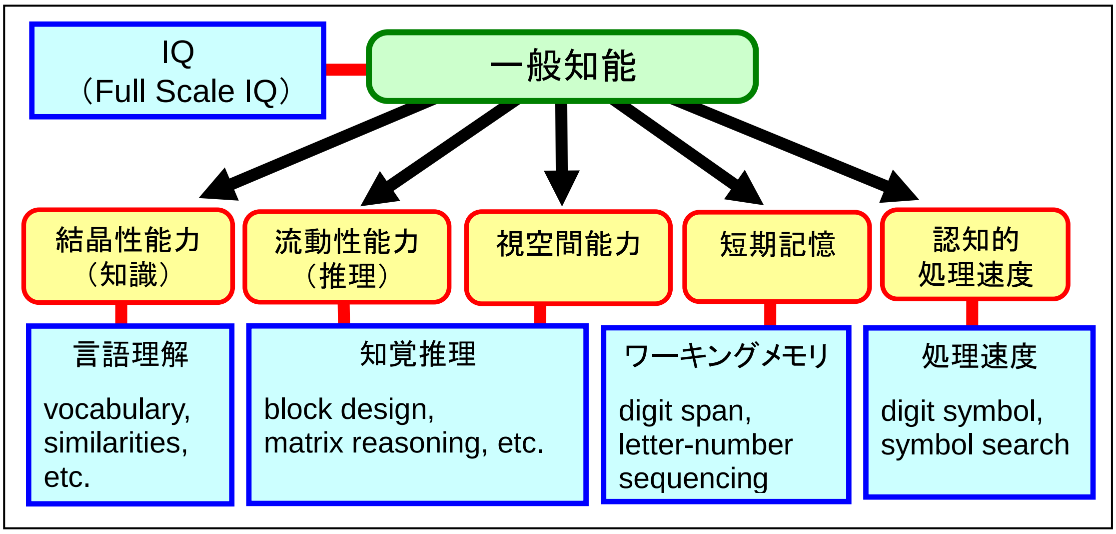
標的器官		影響指標
心血管系		血圧、心電図、総末梢血管抵抗
血液・造血系		ALA-D 活性、血漿・血液中 ALA 濃度、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、赤血球プロトポルフィリン濃度、好塩基斑点赤血球
神経系	中枢神経	知能（IQ）・記憶・視覚運動機能・注意力・人格・心理学などのテスト、事象関連電位
神経系	末梢神経	運動神経伝導速度
神経系	・自律神経	心電図 RR 間隔変動
神経系	・知覚神経	振動感覚、聴覚
神経系	中枢・末梢神経	身体重心動揺（平衡感覚）
腎臓		尿中総蛋白・β2-MG・NAG 濃度
内分泌系		チロキシン濃度、甲状腺刺激ホルモン濃度、唾液コルチゾール濃度、血清プロラクチン濃度、下垂体ホルモン濃度
免疫系		血清イムノグロブリン濃度
生殖系		精子濃度、受胎能力、流産率

表 25　知能検査及び関連する認知機能検査の種類

検査名
・カウフマン学習到達度検査 （Kaufman Test of Educational Achievement：K-TEA） ・ウッドコック・ジョンソン心理教育的学力検査 （Woodcock-Johnson Psycho-educational Battery） ・ウェクスラー児童知能検査 （Wechsler Intelligence Scale for Children：WISC） ・ウェクスラー就学前幼児用知能検査 （Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence：WPPSI） ・ウェクスラー成人知能検査 （Wechsler Adult Intelligence Scale：WAIS） ・スタンフォードビネー知能検査 （Stanford Binet Intelligence Scale） ・マッカーシー検査 （McCarthy Scales of Children's Abilities） ・英国知能検査 （British Ability Scales：BAS） ・ベイリー乳幼児発達検査 （Bayley Scales of Infant Development：BSID）

代表的な知能検査である Wechsler の検査（WISC、WPPSI）をはじめとして、IQ は、基本的に平均が 100、標準偏差が 15 になるように、標準化という手続きを行う。標準化とは、1,000-2,000 人を事前に検査し、検査結果の得点が正規分布モデルによって定められる標準得点で何点に相当するかを年齢群毎に予め決定する手続きのことである。標準化は検査を改訂するときにも行われる。WISC や WPPSI 検査の最新版では、結晶性能力（知識）、流動性能力（推理）、視空間能力、短期記憶、認知的処理速度を測定する。WISC の第 4 版では、結晶性能力には言語理解、流動性能力及び視空間能力には知覚推理、短期記憶にはワーキングメモリ、認知的処理速度には処理速度という名前が付けられている。Verbal IQ（言語性 IQ）は言語理解とワーキングメモリの二つの能力を合わせたもの、Performance IQ（動作性 IQ）は知覚推理と処理速度を合わせたもの、Full-Scale IQ（全検査 IQ）は言語性 IQ と動作性 IQ を合わせたものである（図 11）。

IQ が指数であるための誤差も含めて、WISC や WAIS における測定誤差は 3 点以内と考えられている。したがって、検査結果におけ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。ただし、検査によって構成する課題が異なるため、異なる検査で算出された IQ の異同は微妙である。これらの知能検査における注意点は、子どもの意欲、不安、注意力が検査結果に影響するので、トレーニングを受け熟練した検査者によって行われる必要があること、同じ受検者でも別の検査方法で測定すると異なる IQ が得られたり、同じ検査方法でも 2 回目以降の IQ が練習効果によって高くなったりすることなどである。



Carroll（1993）を参考に作成

図 11　WISC 第 4 版における IQ を構成する五つの能力及び課題

IQ 低下の原因としては、鉛の影響の他に、遺伝要因（親の知的障害等）、環境要因（貧困、スラム街、低栄養、養育、教育不良等）が関与していると考えられる。したがって、知能検査で鉛の影響がどれだけ関与しているか正確に測定することは難しい。しかしながら、実験動物等を用いた研究では、種間における感受性や体内動態などに違いはあるが、鉛曝露と有害影響との間における因果関係を

立証することは可能である。実験動物等を用いた研究は、曝露量、曝露時期、交絡因子の制御が困難なヒトの疫学研究の妥当性を裏付ける証拠を提供していると考えることができる。サルを用いた実験では、30-40 μg/dL 程度の血中鉛濃度や出生後一年間、酢酸鉛を投与され平均血中鉛濃度 32 μg/dL まで達し、投与中止後 5 μg/dL まで低下した場合でも、神経行動学的異常（弁別逆転学習、遅延交代課題等）が観察されており、ヒトにおける鉛の影響に対する理解を補足している。また、鉛曝露と IQ との関連性を調べた疫学研究では、交絡因子を調整することによって、検査結果の信頼性を補っている。US EPA（2006）では、乳児及び 7 歳以下の小児での発育初期（胎児期、新生児期、出生直後より後の期間）における鉛曝露が神経行動学的発達へ及ぼす影響について、異なる試験デザイン、多様な集団、異なる発達評価手順からなる多くの試験にわたって顕著な整合性が認められ、神経認知能力及び他の神経行動への鉛の悪影響は、多くの交絡因子（養育の質、親の知能、及び社会経済的環境など）を調整した後でも明らかであると評価されている。

IQ 以外の影響指標としては、生後の体重増加不振、頭囲、注意力散漫、整理の悪さ、課題を達成するための粘り強さの欠如、白昼夢などがある。

（３）疫学的知見

① 小児に有害影響を及ぼさない血中鉛濃度の推定

小児における有害影響は、他の器官に比べて感受性が高いとされる神経系への影響に着目することが適当であると考えられており、小児の神経系への影響を調べた多くの疫学研究では、影響指標として IQ が広く用いられている。本報告では、鉛曝露と IQ 低下との関連性を調べた疫学研究内容を確認し、特に、小児が鉛曝露を受ける時期と有害影響が発現する時期が異なることから、胎児期（臍帯血及び母体血）から 10 歳程度までの血中鉛濃度と IQ との関連性を生後から追跡調査したコホート研究に加え、横断的研究に着目した。前述のとおり、欧米諸国等のコホート研究については、コホートの数が限定され、血中鉛濃度が比較的高い集団を対象としたものが多く、それぞれのコホートで曝露パターン（鉛製錬所近郊の居住、含鉛塗料で塗装された古い家、道路近郊の住居、飲料水の水質など）、社会経済的環境、子どもの養育法等に違いがある。また、対象集団の出生前から生後数年にわたって曝露指標と曝露影響の経時変化を追跡調査しているが、どの時期の鉛曝露が 6 歳以降の小児の IQ に影響を及ぼしているのか、必ずしも一貫した結果が得られていない。一方、横断的研究については、鉛曝露を受けた時期、鉛の影響が現われる時期、曝露の様態、小児の受けた鉛曝露が持続的か断続的かといった経時変化が明らかではないが、我が国の小児と同等あるいは類似した低い血中鉛濃度と社会経済的環境の集団を対象にした報告であれば、コホート研究の結果を補完することができると考えられた。また、IQ 低下の原因として様々な交絡因子が関係していることを踏まえ、交絡因子の調整が不十分な報告は本報告における評価対象から除外した。

したがって、本報告では、低濃度の血中鉛濃度と IQ との用量-影響関係を調べた疫学研究の中から、交絡因子の調整が行われたもの、日本の小児における曝露状況に近い集団を対象としたもの、閾値（臨界濃度）が設定できるものに評価対象を絞り込んだ結果、まずコホート研究である Jusko ら（2008）が選定された。

Jusko ら（2008）は、米国ロチェスターにおいて、交絡因子などの完全なデータを持つ小児 174 名を対象に 6 か月-6 歳まで追跡し、Lifetime average、Concurrent、Infancy average、Peak の四種類の血中鉛濃度と 6 歳時点の WPPSI による平均 IQ スコアとの関連について調査した。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（図 7）、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（5.5 ポイント低下）。以上のことから、5-9.9 μg/dL という 10 μg/dL 以下の血中鉛濃度においても 6 歳児の知能に障害を及ぼすという証拠が示されたとともに、コホート研究の結果を補完するものとして、横断的研究を用いることは妥当であると考えられた。

横断的研究として選定された Surkan ら（2007）の報告は、米国マサチューセッツ州ボストン及びメイン州ファーミントン地方の小児 6-10 歳の 534 名を対象に、血中鉛濃度と WISC-Ⅲによる平均 IQ スコア等との関連性を調査した研究である。年齢、人種、社会経済的環境、初期養育者の IQ 等の交絡因子を調整し多変量モデルを用いて分析したところ、血中鉛濃度と WISC-Ⅲによる平均 IQ スコア等との関連性を示した分布図（図 8）に示すとおり、血中鉛濃度 5-10 μg/dL の小児は 1-2 μg/dL の小児と比較して、Full-Scale IQ スコアが 6.0 ポイント低くなった（P=0.012）。また、WCST の実行機能検査の Perseveration errors（固執エラー）スコアでも、血中鉛濃度 5-10 μg/dL の小児は 1-2 μg/dL の小児と比較して、9.2 ポイント低かった（P=0.001）ことから、鉛暴露が作業記憶、認知流動性などの知能検査スコアの低下に寄与していると示唆されている。その他、WIAT の認知検査、WRAML の記憶検査においても、血中鉛濃度 5-10 μg/dL の小児で有意なスコア低下がみられている。一方、血中鉛濃度 3-4 μg/dL の小児は 1-2 μg/dL の小児と比較して、上記いずれの試験においても有意な差はなかった。以上のとおり、血中鉛濃度 4 μg/dL 以下の小児においては IQ 低下が認められないが、5-10 μg/dL で鉛による神経行動学的発達への有害影響が確認された。

血中鉛濃度 4 μg/dL 以下でも IQ 以外の神経行動学的発達への影響を示唆する報告（Lanphear et al. 2000、Miranda et al. 2007、Nigg et al. 2008）があるが、これらの報告は、対象集団の母親の IQ や HOME スコアが測定されておらず、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境が日本と大きく掛け離れていることなどから、これらのデータより血中鉛濃度の閾値レベルを推定することは困難であると考えられる。

胎児期曝露による影響を調べた報告については、鉛曝露が高い地域や高い時期のコホート研究（Bellinger et al. 1984, 1987, 1991a,b, 1992、Dietrich et al. 1990、Leviton et al. 1993、McMichael et al. 1988、Cooney et al. 1989a,b、Wasserman et al. 1994、Ernhart et al. 1987, 1990、Schnaas et al. 2006、Hu et al. 2006）のデータがある。母体中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、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曝露の影響をみることができず、これらのデータからは胎児期曝露による影響に関する結論を導き出すことは難しい。

したがって、現時点におけるデータから、胎児を含めた小児に有害影響を及ぼさない血中鉛濃度を 4 μg/dL 以下に設定した。

なお、比較的最近に実施されているコホート研究（Jedrychowski et al. 2008, 2009a, 2009b、Emory et al. 2003）は、母体血中鉛濃度や臍帯血鉛濃度が 1 μg/dL前後の集団を対象としており、現在の日本の成人の血中鉛濃度と近い。これらの文献では発達テストの結果に胎児期曝露の影響が示唆されているが、継続中の研究の途中経過報告であり、今後の報告に注目する必要がある。

② 成人に有害影響を及ぼさない血中鉛濃度の推定

これまでに推定されてきた成人に有害影響を及ぼさない血中鉛濃度（閾値）については、神経系や心血管系など各エンドポイントに関して、対照群との間で有意差が認められた鉛作業者群の平均血中鉛濃度が最小毒性量（LOAEL）として用いられてきたことから、鉛の有害性を過小評価してきた可能性が考えられている。また、LOAELや無毒性量（NOAEL）を用いて推定された閾値は、比較集団間のサンプル数に左右され易く、実験における設定用量に規定されていると考えられている。参考までに、成人における所見と血中鉛濃度の関係をまとめたものを表26に示す。一方、Crump（1984）が開発したBMD法により推定された閾値は、用量依存性に係る統計学的情報量が含まれていることから、毒性発現の真の閾値を反映していると考えられ（Murata et al. 2009）、近年の環境保健・産業保健領域の許容濃度等の算出に用いられている（National Research Council 2000）。

表26　成人における所見と血中鉛濃度

所見	血中鉛濃度
神経系	
急性脳障害	90 μg/dL 以上
臨床的な神経障害	60 μg/dL
認識力試験陽性	40 μg/dL
末梢神経伝導度低下	30 μg/dL
心理機能・心理運動機能	30 μg/dL
貧血	40 μg/dL
高血圧	30 μg/dL
腎障害	30 μg/dL
男性生殖機能：精子数低下度	40 μg/dL
性ホルモン変化	35 μg/dL

成人の疫学的知見は一般環境における鉛曝露を対象としたものが非常に少ない。したがって、血中鉛濃度の閾値は、鉛作業者の高濃度曝露における用量-反応関係を示すデータから推定されることになる。これらのデータからBMD法を用いて推定される曝露量（血中鉛濃度の閾値）の考え方を図12に示す。有害物質の曝露量に依存して健康影響指標が変化する関係が認められる場合、曝露を受けていない集団（左側の正規分布）における影響指標のカットオフ値（a）以下を異常とした時の異常率をP_0、曝露量の増加に伴いその異常者が増加した集団（右側の正規分布）における異常率の増加を異常増加率（Benchmark response：BMR）とすると、その異常率がP_0＋BMR（%）となる時の曝露量を

BMDと定義し、BMDの95%信頼下限値をBMDLと呼ぶ。US EPAでは、P_0及びBMRともに5%を用いることを推奨している。対象者数が多い場合、BMDはLOAEL に、BMDLはNOAELに相当すると報告されている（Dakeishi et al. 2006）。

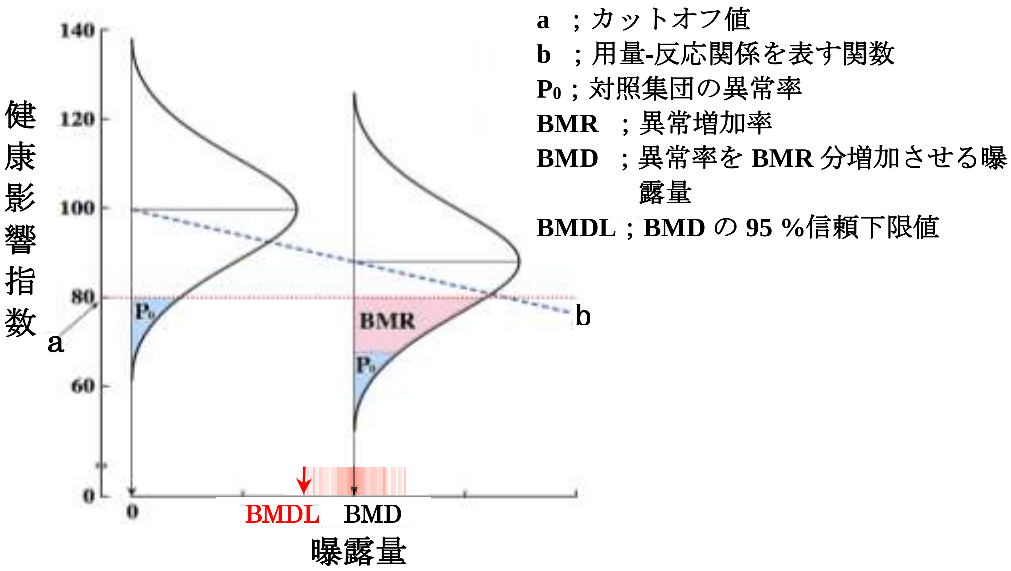


図 12　ベンチマークドースの考え方

Murata ら（2009）が BMD 法を用いて推定した主な標的器官毎の血中鉛濃度の BMDL（BMD）を表 27 に示す。BMDL が最も低い血液・造血系については、影響指標の ALA-D 活性や血漿及び血液中 ALA 濃度の変化があるが、一般集団でもみられる変化であること（Morita et al. 1996、ATSDR 2007）や鉛による ALA-D 活性の抑制はヒト *in vitro*（Chiba & Kikuchi 1984）及びラット（Gürer et al. 1998）において可逆的であることから、これらの影響指標の変化が必ずしも鉛の有害影響であるとみなすことはできないと考えられている。BMDL が次に低い神経系については、鉛作業者の末梢神経伝導速度や視覚誘発電位潜時で可逆的であることが示されている（Araki et al. 1980, 1987）が、中枢神経の認知機能は過去の職業曝露により進行性に低下すると考えられている（Schwartz et al. 2000; Caffo et al. 2008）。これらのことから、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、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） μg/dL を算出している。

10 μg/dL以下の血中鉛濃度による神経系（Wright et al. 2003、O'Neil et al. 2006b）、腎臓（Muntner et al. 2003、Payton et al. 1994、Tsaih et al. 2004、Kim et al. 1996、Ekong et al. 2006）、心血管系（Rothenberg et al. 2002、Korrick et al. 1999、Glenn et al. 2003、Vigeh et al. 2004, 2006、Menke et al. 2006）への影響や、骨中鉛と長期鉛曝露におけるこれらの影響との関連を示唆する知見が報告されている。これらの知見における問題点として、高齢者集団、鉛作業者集団、1970年代までの鉛の大気汚染による高濃度吸入曝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が不十分であることなどが挙げられ、血中鉛濃度の閾値の推定や10 μg/dL以下で有害影響が明らかに認められるようなデータではないと考えられる。特に腎臓への影響については、糸球体ではなく尿

細管との関連があると報告されている。高血圧症、糖尿病、慢性腎疾患を持つ集団を対象として腎臓への影響を調べた知見においても、交絡因子が十分に考慮されておらず、鉛曝露とこれらの疾患の関連を明確にすることは難しい。また、鉛の職業曝露を受けていない妊婦を対象に高血圧との関連を調べた報告については、骨に蓄積した鉛が妊娠期に血液に移行して影響を及ぼしている可能性が考えられるが、鉛の体内動態は複雑であり、報告データから血中鉛濃度の閾値を推定することは難しい。今後の課題として、腎臓及び血圧における用量-反応関係を示唆する報告に注意を払うとともに、骨中鉛と血中鉛との関連を明らかにする必要があると考えられる。

したがって、現時点で入手できるデータから、成人に有害影響を及ぼさない血中鉛濃度を10 μg/dL以下とした。

表 27　成人における主な標的器官毎の血中鉛濃度の BMDL（BMD）

標的器官	影響指標	BMDL	（BMD） μg/dL
血液・造血系	ALA-D 活性	2.3	(2.7)
	血漿中 ALA 濃度	2.9	(3.3)
	血液中 ALA 濃度	3.5	(4.2)
	ヘモグロビン濃度	19.5	(28.7)
	ヘマトクリット値	29.6	(44.2)
	赤血球数	19.4	(29.0)
神経系		10.7	(17.5) *1
・中枢神経	事象関連電位	7.5-8.4	(11.6-12.0)
・末梢神経	正中神経の神経伝導速度	8.2	(13.1)
	後脛骨神経の神経伝導速度	10.3-15.4	(15.2-27.8)
・自律神経	心電図 RR 間隔変動	6.1	(11.3)
・平衡感覚	身体重心動揺	12.1-16.9	(18.3-30.7)
・知覚神経	振動感覚	-	(31) *2
内分泌系	血清プロラクチン濃度	11.2	(21.7)
腎臓	尿中総蛋白・β2-MG・NAG 濃度	25.3-40.2	(29.9-58.9)
生殖器	精子濃度	-	(44) *3

※Murata ら（2009）から引用

*1 神経系の各々機能に及ぼす血中鉛の BMDL（BMD）からサンプル数で加重平均し算出

*2 Hockey Stick 回帰モデルを用いて算出

*3 最小二乗回帰法を用いて算出

（４）血中鉛濃度と鉛摂取量との関係

本報告では、血中鉛濃度と鉛摂取量との用量-反応関係を確認し、有害影響を及ぼさない血中鉛濃度に相当する鉛摂取量への変換が可能か検討を行った。検討の対象となった知見や報告、検討の概要は以下のとおりである。

1970-1980 年代に調べた多くのデータにおいて、血中鉛濃度と鉛摂取量との用量-反応関係は、低い鉛摂取量の時に線形性を示し、高い鉛摂取量の時に非線形性を示すと報告されている（US EPA 1986）。

Ryu ら（1983）は、環境中からの鉛曝露が少ない米国アイオワ市近郊に居住する母乳栄養児 4 名及び人工栄養児 25 名を対象に血中鉛濃度と鉛摂取量を測定した。出産後 6-9 日後に測定した母体血中鉛濃度の平均値は 9.6 μg/dL（標準偏差 3.2 μg/dL、範囲 4-16 μg/dL）、母乳中鉛濃度の平均値は 2.6 μg/dL（範囲 1.5-6.4

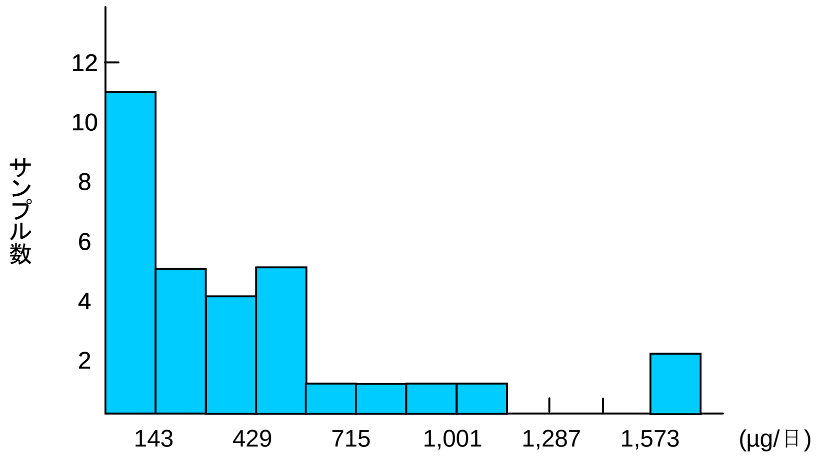
μg/dL)、母乳栄養児の鉛摂取量の平均値は約 20 μg/日、人工栄養児（ガラス又は紙パック入り）の鉛摂取量は約 16-17 μg/日、生後 196 日の血中鉛濃度は 7.2±2.7 μg/dL、人工栄養児（缶入り）の鉛摂取量は 61±15.4 μg/日、生後 196 日の血中鉛濃度は 14.4±4.4 μg/dL であった。生後 8-196 日までの人工栄養児の摂取形態別血中鉛濃度の推移を表 28 に示す。飲料水（10 μg/L 以下）は人工栄養に加えられていないことから、生後 196 日までの摂取量への寄与は無視できるとした。室内空気及び室内塵からの鉛曝露量は 0.8-1.2 μg/日と推定された。US EPA（1986）は、Ryu ら（1983）のデータを用いて血中鉛濃度から摂取量へ変換する乳児のモデル式を考案した。変換係数 0.16 は、生後 112-196 日における低濃度曝露群（紙パック入り人工栄養摂取群）が高濃度曝露（缶入り人工栄養摂取）を受けた場合における一日鉛摂取量当たりの血中鉛濃度の増加量となる。なお、この調査における鉛測定は 2 機関に依頼して二重測定が行われたが、これら二つの結果には 2 倍近い差があったことが報告されている。

表 28　生後 8-196 日までの人工栄養児の摂取形態別血中鉛濃度の推移

生後	人工栄養の摂取形態	血中鉛（μg/dL）	人工栄養の摂取形態	血中鉛（μg/dL）
8 日	ガラス入り（平均 17 μg/日）	8.9±3.2		
28 日		5.8±2.2		
56 日		5.1±1.7		
84 日		5.4±2.8		
112 日	紙パック入り牛乳（平均 16 μg/日）	6.1±1.7	缶入り人工栄養又は牛乳（平均 61 μg/日）	9.3±4.0
140 日		6.8±2.7		12.1±4.0
168 日		7.0±2.8		
196 日		7.2±2.7		14.4±4.4

※　Ryu ら（1983）から引用

Sherlock ら（1982）は、スコットランドのエアで鉛管のある住居に住む成人女性 31 名を対象に血中鉛濃度と飲料水を含む食事からの鉛摂取量との用量-反応関係を調べた。血中鉛濃度は 10 μg/dL 以上 40 μg/dL 以下（中央値は 21-25 μg/dL の範囲内）、食事からの摂取量は 11 名が第 16 回 JECFA（1972）の耐容摂取量 3 mg/人/週（約 429μg/日）を超過した（図 13）。血中鉛濃度と鉛摂取量との用量-反応関係は線形よりも立方根の関係にフィットすると報告した。



※　Sherlock et al.　(1982)から引用

図 13　成人女性における食事からの鉛摂取量分布

Carlisle & Wade（1992）は、環境濃度（大気、土壌、食物、飲料水）を基に健康影響評価に用いられる１歳児及び成人の血中鉛を推測する方法を検討した。本研究では血中鉛中央値推定値を、１．食物による血中鉛推定分（＝食物中鉛（μg Pb/kg diet）×摂食量（kg diet/日）×食物定数（小児 0.16、成人 0.04））、２．飲料水による血中鉛推定分（＝飲料水中鉛（μg Pb/L water）×飲水量（水摂取量 L/日）×水定数（小児 0.16、成人 0.04））、３．土壌経口摂取による血中鉛推定分（＝土壌中鉛（μg Pb/g）×摂食量（土壌摂取量 g/日）×土壌定数（小児 0.07、成人 0.018））、4．吸入曝露による血中鉛推定分（＝大気中鉛（μg Pb/m^3）×吸入定数（小児 1.92、成人 1.64、大気中鉛 5 μg/m^3 までは小児 1.52-2.46、成人 1.25-2.14（USEPA 1986）））、５．土壌経皮曝露による血中鉛推定分（=土壌中鉛（μg Pb/g）×接触量（1 日当たり皮膚接触土壌量 g（１日当たり土壌付着指数 g/m^2×皮膚面積 m^2））×皮膚定数（皮膚定数は 0.0001（成人の経口摂取での土壌定数 0.018 に皮膚吸収／経口吸収比 0.06% / 11% を掛けて算出されている。)））の５項目を加えて算出した。

●US EPA（1986)の乳児のモデル式

血中鉛濃度（μg/dL）＝ A* ＋ 0.16× 鉛摂取量（μg/日）

* Lacey ら（1985)の報告では、出生前における母体を介した曝露、あるいは食事以外の室内塵あるいは大気を介した曝露による血中鉛濃度である（Lacey et al. 1985)。

$$\text{変換係数} = \frac{④ - ②}{③ - ①} = 0.16\ \mu g/dL/\mu g\ Pb/日$$

①紙パック入り人工栄養を摂取した場合の平均鉛摂取量 16 μg/日
②紙パック入り人工栄養を摂取した場合の生後 196 日の平均血中鉛濃度 7.2 μg/dL
③缶入り人工栄養を摂取した場合の平均鉛摂取量 61 μg/日
④缶入り人工栄養を摂取した場合の生後 196 日の平均血中鉛濃度 14.4 μg/dL

●Sherlock ら（1982)の成人のモデル式

$$\text{血中鉛濃度（μg/dL）} = -1.4 + 3.6 \times \sqrt[3]{\text{鉛摂取量（μg /日）}}$$

●Carlisle & Wade（1992）のモデル式

血中鉛濃度（μg/dL）＝［食物中鉛×摂食量×食物定数（小児 0.16、成人 0.04)］＋［飲料水中鉛×飲水量×水定数（小児 0.16、成人 0.04)］＋［土壌中鉛×摂食量×土壌定数（小児 0.07、成人 0.018)］＋［大気中鉛×吸入定数（小児 1.92、成人 1.64)］＋［土壌中鉛×接触量×皮膚定数（0.0001)］

IEUBK モデルは、曝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、鉛曝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（図 14)。また、各媒体の鉛

濃度が分かれば、懸念される血中鉛濃度を超過するリスク（確率）も予測することができる。IEUBK モデルの曝露媒体は大気、室内塵、土壌、塗料、食事及び飲料水であり、これら環境中からの鉛の吸入や摂取の後、肺や消化器官への移行、体内での輸送、蓄積、排泄といった動態を総合的に考慮に入れている。代謝経路に沿って「各媒体からの曝露」「吸入及び吸収」「各臓器や組織間の動態」の３段階に分けて、それぞれの段階の間に各組織での鉛の摂取、吸収及び飽和係数といったパラメータを設定して換算を行う。IEUBK モデルを用いた解析を容易に行える IEUBKwin v1.1 というソフトウェアが EPA によって開発されており、EPA のホームページ上で公開されている。

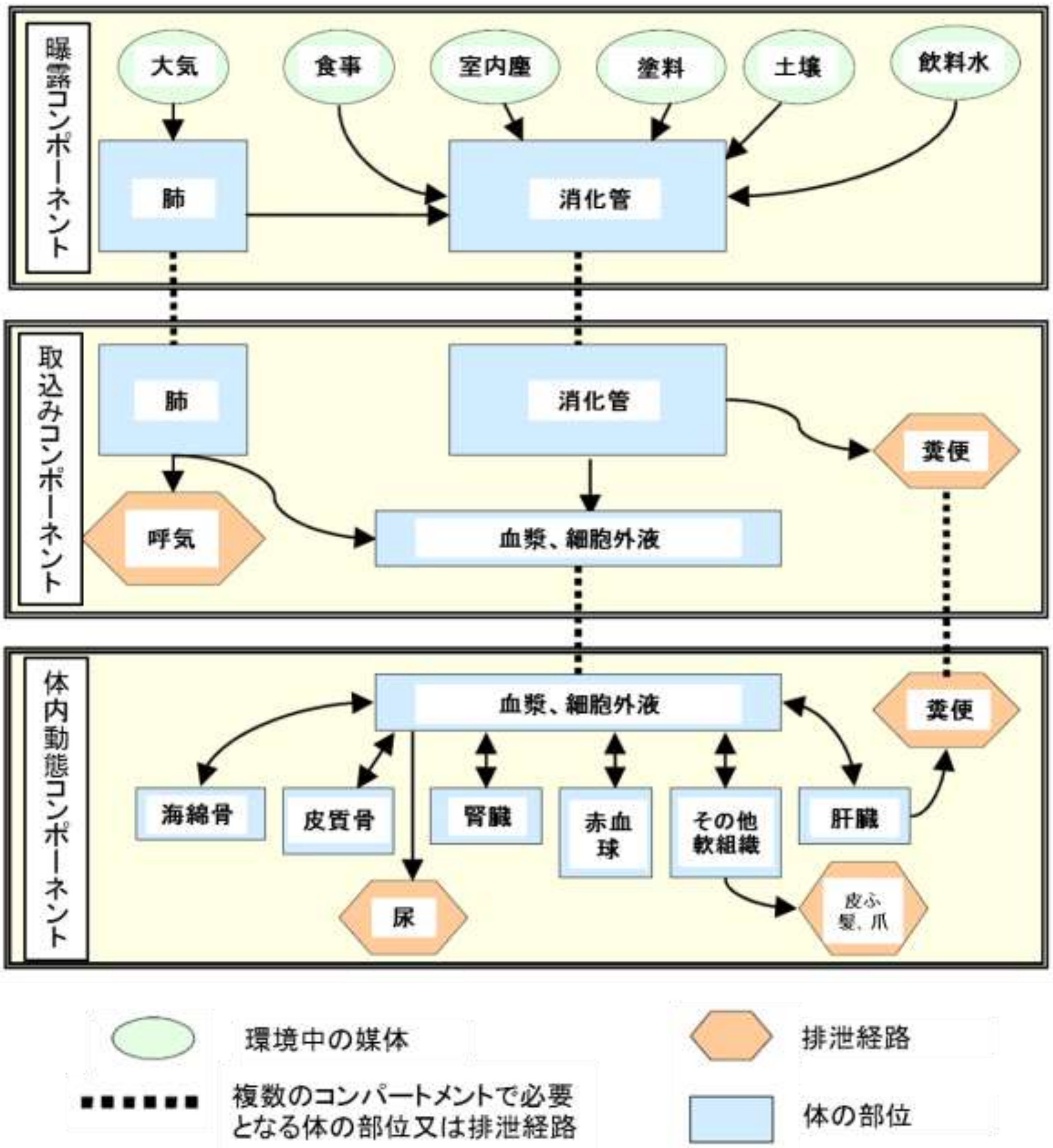


図 14　IEUBK win v1.1 モデル　　※ US EPA (2010)から作成

以上のように、これまで多くのモデル式が提唱されているものの、US EPA（1986）の乳児のモデル式、Sherlock ら（1982）の成人モデル式、Carlisle & Wade（1992）のモデル式に関しては、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点、環境中の鉛濃度が比較的高い時期に開発されたもので、モデル式に用いられているパラメータには必ずしも現状にそぐわない可能性がある等の問題がある。また、IEUBK のように体内動態を考慮に入れているモデルでも、体内動態に関す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た問題がある。また、IEUBK モデルのもう一つの大きな制約は、適用が 7 歳以下の子どもに制限されるという点である。

さらに、仮にモデル式が適切だとしても、日本国内において、モデル式に必要な食物、飲料水、大気、土壌、室内塵など各媒体からの鉛曝露量に関して、データ間のばらつきが大きく、現時点でコンセンサスの得られたデータがない。例えば、食物からの鉛摂取量について、調査方式によって鉛摂取量に大きな乖離がみられている（表 29）。この要因として調査方式の違いが考えられ、マーケットバスケット方式では、食品を 14 品群に分けて測定していること、各測定の不確かさが合成されてより大きな不確かさを生む可能性があること、検出下限の扱い方によって推計値に偏りが生まれる可能性があること、栄養調査に合わせた摂取量に調整していること、食品の選び方や季節でバラツキが出ることなどが考えられた。一方、陰膳方式では、調査対象者が少ない特定の集団であること、日によって食事内容が異なることなどが考えられた。しかし、調査方式の違いだけでは鉛摂取量の乖離を完全に説明することはできなかった。

また、各媒体に含まれる鉛濃度が調査によって異なるため、鉛濃度を基に計算された各媒体からの寄与率に関しても一貫したデータは得られていない。中西ら（2006）がマーケットバスケット方式によるデータ等を用いて推定した 0-6 歳の小児の寄与率は、土壌 8.9%、食品 82%、飲料水 9.2%であったのに対し、Aung ら（2004）が陰膳方式によるデータを用いて推定した平均 5.1 歳の小児の寄与率は、土壌 21.4%、室内塵 54.4%、食事 22.3%、大気（吸入）1.9%であった。よって、現段階で各媒体の鉛濃度や摂取量に関して一貫したデータが得られていないという点からも、モデルを用いて血中鉛濃度から鉛摂取量へ変換することは困難であると考えられた。また、鉛摂食量と血中鉛濃度の関係についても調査が行われているが、調査間で一貫性がみられなかった（Watanabe et al 1996、表 29）。

以上のことから、これまでに得られている知見からは、有害影響を及ぼさない血中鉛濃度から鉛摂取量に換算することは困難であると判断された。

表 29　日本における食物からの鉛摂取量と血中鉛濃度との関係

著　者	調査概要	鉛摂取量	血中鉛濃度
Watanabe et al.（1996）	調査年：1979-1983 年 場　所：日本国内 19 か所 対象者：成人女性 484 名 年　齢：46.8±9.6 歳 方　式：陰膳	32.2 μg/日 （幾何平均値）	3.39 μg/dL （うち 293 名の幾何平均値）
	調査年：1991-1994 年 場　所：日本国内 19 か所 対象者：成人女性 467 名 年　齢：53.5±10.7 歳 方　式：陰膳	7.1 μg/日 （幾何平均値）	2.32 μg/dL （うち 375 名の幾何平均値）
Aung et al. （2004）	調査年：2000-2003 年 場　所：首都圏 23 か所 対象者：小児 33 名 年　齢：平均 5.1 歳 方　式：陰膳	4.8 μg/日	
国立医薬品食品衛生研究所（2000、2009）	調査年：1970 年代後半 場　所：日本国内 10 か所の衛生研究所及び大学 方　式：ﾏｰｹｯﾄﾊﾞｽｹｯﾄ	100 μg/日以上	
	調査年：1998 年以降 場　所：日本国内 10 か所の衛生研究所及び大学 方　式：ﾏｰｹｯﾄﾊﾞｽｹｯﾄ	20-40 μg/日	

３．ハイリスクグループ

生後 2 週-8 歳の小児の消化管における鉛の吸収率は約 40%で、成人と比較して 3-4 倍高い。骨に蓄積した鉛の生物学的半減期は約 17-27 年と長く、妊娠期や授乳期に母親の骨中鉛が血液へ移行される。母体血中鉛は胎盤を容易に通過し、母乳中にも分泌されるため、胎児及び乳児の環境以外からの主要な曝露源は母親となる。特にこれらの時期は、脳機能が発達段階にある上、血液脳関門が未熟であることから、中枢神経系への影響を受けやすいと考えられる。最近の疫学研究では、10 μg/dL 以下の低い血中鉛濃度であっても小児の IQ が低下することを示唆する報告が数多くあり、小児の鉛に対する感受性は非常に高いと考えられる。

したがって、本報告では、胎児及び小児をハイリスクグループに位置づけるとともに、胎児期や乳児期の鉛曝露源として、妊婦、授乳中の女性、更には鉛の骨への蓄積性及び骨中鉛からの移行を考慮して、妊娠可能な年齢層の女性においても、胎児及び小児と同様の扱いが必要であると考えられることから、ハイリスクグループに加えることとした。これにより、女性は妊娠可能な年齢層のうちは、ハイリスクグループに含まれる。

４．結論

有害影響を及ぼさない血中鉛濃度

ハイリスクグループ　　　　　　　　　　　　4 μg/dL 以下

胎児、小児[33]、妊婦、授乳中の女性
妊娠可能な年齢層の女性

ハイリスクグループを除く一般の成人　　　　10 μg/dL 以下

根拠

鉛の有害影響は、小児と成人で感受性が大きく異なり、特に小児の IQ 低下等の神経行動学的発達への影響が低い血中鉛濃度において広く認められている。一方、成人では、鉛作業者の疫学研究が数多く報告されており、血液・造血系、神経系、腎臓、生殖への影響が広く認められている。

今回の報告では、小児と成人を区別して有害影響を及ぼさない血中鉛濃度を設定した。小児では、コホート研究及び横断的研究で血中鉛濃度と IQ との関係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 4 μg/dL 以下を導き出した。また、成人では、神経系を臨界臓器に位置づけ、BMD 法から算出された神経系の BMDL を用い、有害影響を及ぼさない血中鉛濃度 10 μg/dL 以下を導き出した。

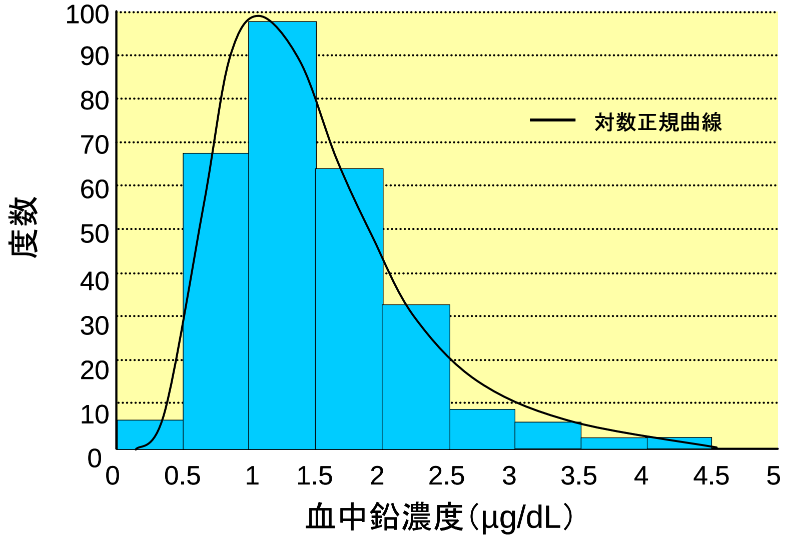
XI．まとめ及び今後の課題

本報告では、神経系への影響と血中鉛との用量-反応関係を示す疫学研究のデータに着目し、有害影響を及ぼさない血中鉛濃度として、ハイリスクグループで 4 μg/dL 以下、成人で 10 μg/dL 以下と設定した。前述のとおり、近年の日本における血中鉛濃度は、これらの有害影響を及ぼさない血中鉛濃度と比べて低いレベルに保たれており、食品からの曝露については、カドミウム、メチル水銀のように特定の食品群や食品で高いという傾向はみられなかった。

Kaji（2007）が小児 290 人（年齢範囲 0-15 歳）を対象に調べたデータ（2004-2005 年）では、血中鉛濃度の中央値が 1.4 μg/dL（範囲 0.19-7.7 μg/dL、標準偏差 0.85 μg/dL）であった（図 15）。また、池田ら（2010）が日本の 8 都道府県の成人女性 1,420 名（算術平均年齢 44.4 歳、範囲 20-81 歳）を対象に調べたデータ（2002-2008 年）では、幾何平均値が 1.58 μg/dL（範囲 0.48-10.5 μg/dL、幾何標準偏差 1.51）であった（図 16）。これらのデータの分布をみると、ハイリスクグループである小児において、血中鉛濃度 4 μg/dL を超える者が若干存在す

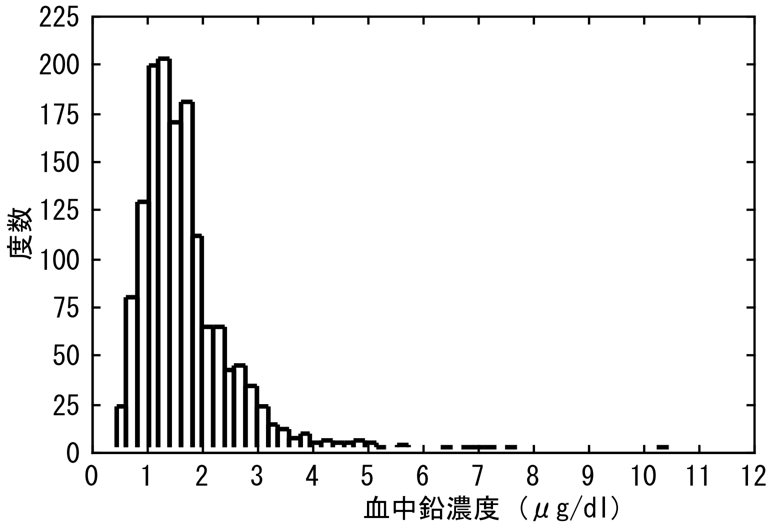
[33] 生後 7 日未満の児が早期新生児、生後 28 日未満の児が新生児、0 歳児を乳児、小学校入学前までを幼児、小学生を学童、中学生を生徒、生後-15 歳までを小児と定義される。

る。血中鉛濃度は変動しやすいものであり、4 μg/dL という値はあくまで目安であるが、可能な限り血中鉛濃度が 4 μg/dL を超過しないようにすることが重要である。



※　Kaji（2007）の結果をもとに中西ら（2006)が作成

図 15　小児の血中鉛濃度分布（全対象者）



※　池田ら（2010)から作成

図 16　成人の血中鉛濃度分布

血中鉛濃度から摂取量への変換については、これまで多くのモデル式が提唱されているものの、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という問題や、環境中の鉛濃度が比較的高い時期に開発されたため、モデル式に用いられているパラメータが必ずしも現状にそぐわない可能性があるとい

った問題がある。また、体内動態を考慮に入れているモデルでも、体内動態に関するパラメータの根拠文献が環境中の鉛濃度が比較的高い時期のものであるという問題がある。また、モデル式を使った解析に必要な食物、飲料水、大気、土壌、室内塵など各媒体からの鉛曝露量に関して、日本国内において現時点でコンセンサスの得られたデータがなく、データ間のばらつきが大きいという問題があった。このため、モデル式を用いての血中鉛濃度から鉛摂取量への変換は困難であると考えられた。今後、我が国において、各媒体の鉛濃度や摂取量、これらのデータに基づいた寄与率に関するデータを蓄積していくことが必要である。

以上のことから、本報告では、血中鉛濃度と経口による鉛摂取量との用量-反応関係を示すデータが不十分であるため、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い血中鉛濃度の設定をもって今回の結論とした。

今後、血中鉛濃度から摂取量への変換に関する新たな知見が蓄積された場合には、耐容摂取量の設定を検討する。

＜本評価書中で使用した略号＞

AChE	アセチルコリン・エステラーゼ
ADHD	注意欠陥多動性障害
ALA-D	δ-アミノレブリン酸脱水酵素
ATSDR	米国有害物質・疾病登録局
BAS	英国知能検査（British Ability Scales）
BDNF	脳由来神経栄養因子
BEI	生物学的曝露指標
BMD	ベンチマークドース
BMDL	BMD の 95 %信頼下限値
BMR	異常増加率
BPb	血中鉛濃度
BSID	ベイリー乳幼児発達検査
CDC	米国疾病管理予防センター
CONTAM パネル	フードチェーンにおける汚染物質パネル
DRL	低反応率分化強化スケジュール
DSM	精神障害の診断と統計マニュアル
GCI	全般的認知指数
GEMS	地球環境モニタリングシステム
GFR	糸球体濾過率
HPA	視床下部-脳下垂体-副腎
HPG	視床下部-脳下垂体-性腺
HPRT	ヒポキサンチン・グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
IARC	国際がん研究機関
IEUBK モデル	Integrated Exposure Uptake Biokinetic モデル（曝露と取込みの統合的な体内動態モデル）
IPCS	国際化学物質安全性計画
IQ	知能指数
ISO	国際標準規格
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
K-TEA	カウフマン学習到達度検査
LOAEL	最小毒性量
LOD	検出限界
LOQ	定量限界
MAO	モノアミン酸化酵素
MDI	精神発達指標
NAG	N-アセチル- β-D-グルコサミニダーゼ
NCV	神経伝導速度
ND	定量下限以下
NHANES	米国国民健康栄養調査
NMDA	N-メチル-D-アスパラギン酸

nNOS	一酸化窒素合成酵素
NOAEL	無毒性量
PDI	心理動作発達指標
PTWI	暫定耐容週間摂取量
RfD	参照用量
SCE	姉妹染色分体交換
SES	社会的経済的地位
TDS	トータルダイエットスタディ
TSH	甲状腺刺激ホルモン
US EPA	米国環境保護庁
US NCI	米国国立癌研究所
WAIS	ウェクスラー成人知能検査
WCST	ウィスコンシンカード分類課題
WHO	世界保健機関
WIAT	ウェクスラー個別学力検査
WISC	ウェクスラー児童知能検査
WPPSI	ウェクスラー就学前幼児用知能検査
WRAT	広域到達度検査

＜引用文献＞

Aboul-Ela, E. I.（2002）The protective effect of calcium against genotoxicity of lead acetate administration on bone marrow and spermatocyte cells of mice in vivo. Mutat. Res. 516: 1-9.

ACGIH, BEI document for lead. American Conferences of　Governmental Industrial Hygienists. 2007a.

ACGIH, TLV document for lead. American Conferences of　Governmnetal Industrial Hygienists. 2007b

Al-Saleh I, Nester M, DeVol E, Shinwari N, Munchari L, al-Shahria S. Relationships between blood lead concentrations, intelligence, and academic achievement of Saudi Arabian schoolgirls. Int J Hyg Environ Health. 2001;Nov;204(2-3):165-174.

Altmann L, Weinsberg F, Sveinsson K, Lilienthal H, Wiegand H, Winneke G. Impairment of long-term potentiation and learning following chronic lead exposure. Toxicology letters 1993; 66:105-112.

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

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

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

Anwar, W. A.; Kamal, A. A. M.（1988）Cytogenetic effects in a group of traffic policemen in Cairo. Mutat Res. 208: 225-231.

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

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

Araki S, Murata K, Aono H. Central and peripheral nervous system dysfunction in workers exposed to lead, zinc and copper. A follow-up study of visual and somatosensory evoked potentials. Int Arch Occup Environ Health 1987; 59(2):177-187.

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

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

Aungst BJ, Docle JA, & Fung H. The effect of dose on the disposition of lead in rats after intravenous and oral administration.Toxicol Appl Pharmacol 1981; 61:48-57.

Azar A, Trochimowicz HJ, Maxfield ME. Review of lead studies in animals carried out at Haskell Laboratory: Two year feeding study and response to hemorrhage study. In: Barth D, Berlin A, Engel R, et al., eds. Environmental health aspects of lead; Proceedings, International

Symposium, October 1972, Amsterdam, The Netherlands. Luxembourg: Commission of the EuropeanCommunities, 1973; 199-210.
Baghurst PA, McMichael AJ, Wigg NR, et al. Environmental exposure to lead and children's intelligence at the age of seven years. New Engl J Med 1992; 327:1279-1284.
Baker EL Jr, Landrigan PJ, Barbour AG, et al. Occupational lead poisoning in the United States: Clinical and biochemical findings related to blood lead levels. Br J Ind Med 1979; 36:314-322.
Barry PSI. A comparison of concentrations of lead in human tissues. Br J Ind Med 1975; 32:119-139.
Barry PSI. Concentrations of lead in the tissues of children. Br J Ind Med 1981; 32:119-139.
Beckett PH, Davis RD, & Brindley P. The disposal of sewage sludge onto farmland: the scope of the problem of toxic elements. Water pollut Control 1979; 78:419-436.
Bellinger DC, Needleman HL, Leviton A, Waternaux C, Rabinowitz MR, Nichols ML. Early sensory-motor development and prenatal exposure to lead. Neurobehav Toxicol Teratol 1984; 6:387-402.
Bellinger D, Leviton A, Waternaux C, et al. Longitudinal analyses of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development. N Engl J Med 1987; 316:1037-1043.
Bellinger DC, Sloman J, Leviton A, et al. Low-level lead exposure and children's cognitive function in the preschool years. Pediatrics 1991a; 87:219-227.
Bellinger D, Leviton A, Rabinowitz M, et al. Weight gain and maturity in fetuses exposed to low levels of lead. Environ Res 1991b ; 54:151-158.
Bellinger DC, Stiles KM, Needleman HL. Low-level lead exposure, intelligence and academic achievement: A long-term follow-up study. Pediatrics 1992; 90:855-861.
Bellinger D, Leviton A, Allred E, et al. Pre- and postnatal lead exposure and behavior problems in school-aged children. Environ Res1994;66:12-30.
Bellinger DC, Hu H, Kalaniti K, Thomas N, Rajan P, Sambandam S, Ramaswamy P, Balakrishnan K. A pilot study of blood lead levels and neurobehavioral function in children living in Chennai, India. Int J Occup Environ Health; 2005 Apr-Jun;11(2):138-143.
Bilban, M.（1998）Influence of the work environment in a Pb-Zn mine on the incidence of cytogenetic damage in miners. Am. J. Ind. Med. 34: 455-463.
Bogden JD, Thind IS, Louria DG, et al. Maternal and cord blood metal concentrations and low birth weight: A case control study. Am J Clin Nutr 1978 ;31:1181-1187.
Bressler JP, Goldstein GW. Mechanisms of lead neurotoxicity. Biochem Pharmacol 1991; Feb 15;41(4):479-484.
Brooks B. Gump, Paul Stewart, Jacki Reihman, Ed Lonky, Tom Darvill, Patrick J. Parsons, Douglas A. Granger. Low-level Prenatal and Postnatal Blood Lead Exposure and Adrenocortical Responses to

Acute Stress in Children. Environmental Health Perspectives 2008; Vol 116, Num2.

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

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

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

Caffo B, Chen S, Stewart W, Bolla K, Yousem D, Davatzikos C, Schwartz BS. Are brain volumes based on magnetic resonance imaging mediators of the associations of cumulative lead dose with cognitive function? Am J Epidemiol 2008; Feb 15;167(4):429-437.

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

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

Canfield RL, Gendle MH, Cory-Slechta DA. Impaired neuropsychological functioning in lead-exposed children. Dev Neuropsychol. 2004; 26 (1):513-40.

Carlisle JC, Wade MJ. Predicting blood lead concentrations from environmental concentrations. Regul Toxicol Pharmacol. 1992 Dec;16 (3):280-9.

Carroll, J.B. Human cognitive abilities: A survey of factor-analytic studies. New York: Cambridge University Press. 1993.

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

CDC. Preventing lead poisoning in young children. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control. 1985; pp 7-19 (publication No. 99 - 2230). Atlanta,GA.

Chakraborty, I.; Sharma, A.; Talukder, G. (1987) Antagonistic and synergistic effects of lead and selenium in Rattus norvegicus. Toxicol. Lett. 37: 21-26.

Chamberlain AC, Heard MJ, Little P, Newton D, Wells AC, wiffen RD. Investigations into lead from motor vehicles. Harwell, United Kingdom Atomic Energy Authority 1978; (Report No. AERE-R9198).

Chao SL, Moss JM, Harry GJ. Lead-induced alterations of apoptosis and neurotrophic factor mRNA in the developing rat cortex, hippocampus, and cerebellum. J Biochem Mol Toxicol 2007;21:265-272

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

Cheng Y, Schwartz J, Sparrow D, et al. Bone lead and blood lead levels in relation to baseline blood pressure and the prospective development of hypertension. Am J Epidemiol 2001; 153:164-171.
Chetty CS, Reddy GR, Murthy KS, Johnson J, Sajwan K, Desaiah D. Perinatal lead exposure alters the expression of neuronal nitric oxide synthesis in rat brain.Int J Toxicol 2001;20:113-120
Chiba M, Kikuchi M. The in vitro effects of zinc and manganese on delta-aminolevulinic acid dehydratase activity inhibited by lead or tin. Toxicol Appl Pharmacol. 1984 May;73(3):388-94.
Chiodo LM, Jacobson SW, Jacobson JL. Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. Neurotoxicol Teratol 2004; 26:359-371.
Chiodo LM, Covington C, Sokol RJ, Hannigan JH, Jannise J, Ager J, Greenwald M, Delaney-Black V, Blood lead levels and specific attention effects in young children. Neurotoxicol Teratol, 2007; 29 (5):538-546.
Chisolm JJ Jr. Aminoaciduria as a manifestation of renal tubular injury in lead intoxication and a comparison with patterns of aminoaciduria seen in other diseases. J Pediatr 1962; 60:1-17.
Chowdhury AR, Dewan A, Gandhi DN, Toxic effect of lead on the testes of rat. Biomedica Biochemica Acta 1984; 43: 95-100.
Christoffersson JO, Ahlgren L, Schütz A, et al. Decrease of skeletal lead levels in man after end of occupational exposure. Arch Environ Health 1986; 41:312-318.
Chuang H-Y, Kuo C-H, Chiu Y-W, et al. A case-control study on the relationship of hearing function and blood lead concentrations of lead, manganese, arsenic, and selenium. Sci Total Environ 2007 ; 387, 79-85.
Cocco P, Hua F, Boffetta P, et al. Mortality of Italian lead smelter workers. Scand J Work Environ Health 1997; 23:15-23.
Cohn J, Cox C, Cory-Slechta DA, The effects of lead exposure on learning in a multiple repeated acquisition and performance shedule. Neurotoxicology 1993;14: 329-346.
Collins MF, Hrdina PD, & Whittle E. Lead in blood and brain regions of rats chronically exposed to low doses of the metal. Toxicol Appl Pharmacol. 1992; 65: 314-322.
Cooney GH, Bell A, McBride W, et al. Low-level exposures to lead: The Sydney lead study. Dev Med Child Neurol 1989a; 31:640-649.
Cooney GH, Bell A., McBride W, et al. Neurobehavioural consequences of prenatal low level exposure to lead. Neurotoxicol Teratol 1989b; 11:95-104.
Cooper WC, Wing O, Kheifets L. Mortality among employees of lead battery plants and leadproducing plants, 1947-1980. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health 1985; 11:331-345.
Cory-Slechta DA, Weiss B, Cox D.Performance and exposure indices of rats exposed to low concentrations of lead. Toxicol Appl Pharmacol 1985; 78:291-299.

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

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

Cory-Slechta DA, Garcia-Osuna M, Greenamyre JT. Lead-induced changes in NMDA receptor complex binding: correlations with learning accuracy and with sensitivity to learning impairments caused by MK-801 and NMDA adminiatration.Behavioural Brain Reseach 1997; 85: 161-174.

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

Crump K. A new method for determining allowable daily intakes. Fund Appl Toxicol 1984;4:854-871.

Cullen MR, Robins JM, Eskenazi B.Adult inorganic lead intoxication: Presentation of 31 new cases and a review of recent advances in the literature. Medicine 1983; 62:221-247.

Dakeishi M, Murata K, Tamura A, Iwata T. Relation between benchmark dose and no-observed-adverse-effect level in clinical research: effects of daily alcohol intake on blood pressure in Japanese salesmen. Risk Anal. 2006 Feb;26(1):115-123.

Danadevi, K.; Rozati, R.; Saleha Banu, B.; Hanumanth R. P.; Grover, P. (2003) DNA damage in workers exposed to lead using comet assay. Toxicology 187: 183-193.

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

De, M.; Ghosh, S.; Palit, S.; Ghosh, A.; Talukder, G.; Sharma, A. (1995) Clastogenic effects in human samples following prolonged exposure in metal industry. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 54: 357-362.

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

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

Devi CB, Reddy GH, Prasanthi RP, Chetty CS, Reddy GR. Developmental lead exposure alters mitochondrial monoamine oxidase and synaptosomal catecholamine levels in rat brain. Int J Dev Neurosci 2005; 23:375-381

Devi, K. D.; Banu, B. S.; Grover, P.; Jamil, K. (2000) Genotoxic effect of lead nitrate on mice using SCGE (comet assay). Toxicology 145: 195-201.

Dhir, H.; Roy, A. K.; Sharma, A.; Talukder, G. (1990) Modification of clastogenicity of lead and aluminium in mouse bone marrow cells by

dietary ingestion of Phyllanthus emblica fruit extract. Mutat. Res. 241: 305-312.
Dhir, H.; Sharma, A.; Talukder, G. (1992) Modifying effect of iron on lead-induced clastogenicity in mouse bone marrow cells. Biol. Trace Elem. Res. 34: 279-286.
Dhir, H.; Roy, A. K.; Sharma, A. (1993) Relative efficiency of Phyllanthus emblica fruit extract and ascorbic acid in modifying lead and aluminium-induced sister-chromatid exchanges in mouse bone marrow. Environ. Mol. Mutagen. 21: 229-236.
Dietrich KN, Krafft KM, Bornschein RL, et al. Low-level fetal lead exposure effect on neurobehavioral development in early infancy. Pediatrics 1987a; 80:721-730.
Dietrich KN, Krafft KM, Shukla R, et al. The neurobehavioral effects of early lead exposure. Monogr Am Assoc Ment Defic 1987b; 8: 71-95.
Dietrich KN, Succop PA, Bornschein RL, et al. Lead exposure and neurobehavioural development in later infancy. Environ Health Perspect 1990; 89:13-19.
Dietrich KN. Human fetal lead exposure: Intrauterine growth, maturation, and postnatal neurobehavioral development. Fund Appl Toxicol 1991; 16:17-19.
Dietrich KN, Berger OG, Succop PA. The developmental consequences of low to moderate prenatal and postnatal lead exposure: Intellectual attainment in the Cincinnati lead study cohort following school entry. Neurotoxicol Teratol 1993a; 15:37-44.
Dietrich KN, Berger OG, Succop PA. Lead exposure and the motor development status of urban six-year-old children in the Cincinnati Prospective study. Pediatrics 1993b; 91:301-307.
Dingwall-Fordyce I, Lane RE. A follow-up study of lead workers. Br J Ind Med 1963; 20:313-315.
Draski LJ, Burright RG, Donovick PJ. The influence of prenatal and/or postnatal exposure to lead on behavior of preweanling mice. Physiol Behav 1989; 45:711-715.
Drill S, konz J, Mahar H, & Morse M. The environmental lead problem:An assessment of lead in drinking water from a multi-media perspective. Washington, DC, US Environmental Protection Agency. 1979; (EPA-570/9-79-003, NTIS-PB-296556).
Duydu, Y.; Süzen, H. S.; Aydin, A.; Cander, O.; Uysal, H.; Isimer, A.; Vural, N. (2001) Correlation between lead exposure indicators and sister chromatid exchange (SCE) frequencies in lymphocytes from inorganic lead exposed workers. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 41: 241-246.
Ehle AL. Lead neuropathy and electrophysiological studies in low level lead exposure: a critical review. Neurotoxicology 1986; Fall;7(3)203-216.
Ekong EB, Jaar BG, Weaver VM. Lead-related nephrotoxicity: a review of the epidemiologic evidence. Kidner Int 2006; Dec;70(12):2074-2084.

Emory E, Ansari Z, Pattillo R, Archibold E, Chevalier J. Maternal blood lead effects on infant intelligence at age 7 months. Am J Obstet Gynecol 2003; Apri;188(4):S26-32.

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

ENHIS, Blood lead levels in children. Environment and Health Information System. Date of entry:8 May 2007.

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

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

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

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

Ettinger AS, Téllez-Rojo MM, Amarasiriwardena C, Bellinger D, Peterson K, Schwartz J, et al. 2004. Effect of Breast Milk Lead on Infant Blood Lead Levels at 1 Month of Age. Environ Health Perspect 112:1381-1385.

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

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

Fahmy, M. A.（1999）Lead acetate genotoxicity in mice. Cytologia 64: 357-365.

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

Fels, L. M.; Wünsch, M.; Baranowski, J.; Norska-Borówka, I.; Price, R. G.; Taylor, S. A.; Patel, S.; De Broe, M.; Elsevier, M. M.; Lauwerys, R.; Roels, H.; Bernard, A.; Mutti, A.; Gelpi, E.; Roselló, J.; Stolte, H.（1998）Adverse effects of chronic low level lead exposure on kidney function—a risk group study in children. Nephrol. Dial. Transplant 13: 2248-2256.

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

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

Fergusson DM, Horwood LJ. The Christchurch Health and Development Study: review of findings on child and adolescent mental health. Aust N Z J Psychiatry 2001; Jun;35(3):287-296.

Fergusson JA, Malecky G, Simpson E. Lead foreign body ingestion in children. J Paediatr Child Health 1997; Dec;33(6):542-544. Review.
Fergusson JE. The heavy elects: chemistry, environmental impact and health effects. Pergamon Press, Oxford. 1990
Flegal AR, Rosman KJR, & Stephenson MD. Isotope systematics of contaminant leads in Monterey Bey. Environ Sci Technol 1987; 21: 1075-1079.
Foster WS, Reproductive toxicity of chronic lead-exposure in the female cynomolgus monkeys. Reproductive Toxicology 1992; 6 : 123-131.
Foster WG, McMahon A, YoungLai EV, Hughes EG, Rice DC. Reproductive endocrine effects of chronic lead exposure in the male cynomolgus monkey. Reprod Toxicol 1993; 7: 203-209.
Fox DA, Campbell ML, Blocker YS. Functional alterations and apoptotic cell death in the retina following developmental or adult lead exposure. Neurotoxicology 1997; 18(3):645-664.
Fracasso, M. E.; Perbellini, L.; Solda, S.; Talamini, G.; Franceschetti, P. (2002) Lead induced DNA strand breaks in lymphocytes of exposed workers: role of reactive oxygen species and protein kinase C. Mutat. Res. 515: 159-169.
Freeman R. Reversible myocarditis due to chronic lead poisoning in childhood. Arch Dis Childn 1965; 40:389-393.
Fulton M, Raab G, Thomson G, et al. Influence of blood lead on the ability and attainment of children in Edinburgh. Lancet 1987; 1:1221-1225.
Gartside PS. The relationship of blood lead levels and blood presure in NHANES II: Additional calculations. Environ Health Perspect 1988; 78:31-34.
GEMS, Assessment of human exposure to lead: Comparison between Belgium, Malta, Mexico, and Sweden Stockholm, Karolinska Institute. Global Environmental Monitoring System. 1985.
Gennart JP, Bernard A, Lauwerys RA. Assessment of thyroid, testes, kidney and autonomic nervous system function in lead-exposed workers. Int Arch Occup Environ Health 1992a; 64:49-57.
Gennart JP, Buchet JP, Roels H, et al. Fertility of male workers exposed to cadmium, lead, or manganese. Am J Epidemiol 1992b; 135:1208-1219.
Gerhardsson L, Lundström NG, Nordberg G, et al. Mortality and lead exposure: A retrospective cohort study of Swedish smelter workers. Br J Ind Med 1986; 43:707-712.
Gerr F, Letz R, Stokes L, et al. Association between bone lead concentration and blood pressure among young adults. Am J Ind Med 2002; 42:98-106.
Gershanik JJ, Brooks GG, Little JA. Blood lead values in pregnant women and their offspring. Am J Obstet Gynecol 1974; 119:508-511.
Getz LL, Haney AW, Larimore RW, McNurney JW, Leland HV, Price PW, Rolfe GL, Wortman RL, Hudson JL, Soloman RL, Reinbold KA, Transport and distribution in a watershed ecosystem. In: Boggess WR (ed.) Lead in the environment. Springfield, Virginia, National Technical Information Service 1977; 105-133.

Gilbert SG, Rice DC. Low-level lifetime lead exposure produces behavioral toxicity (spatial discrimination reversal) in adult monkeys. Toxicol Appl Pharmacol 1987; 91:484-490.
Glenn BS, Stewart WF, Links JM, et al. The longitudinal association of lead with blood pressure. Epidemiology 2003; 14:30-36.
Glenn BS, Bandeen-Roche K, Lee BK, Weaver VM, Todd AC, Schwartz BS. Changes in systolic blood pressure associated with lead in blood and bone. Epidemiology. 2006 Sep;17(5):538-44.
Grandjean P, Lintrup J. Erythrocyte-Zn-protoporphyrin as an indicator of lead exposure. Scand J Clin Lab Invest 1978; 38:669-675.
Greene T, Ernhart CB. Prenatal and preschool age lead exposure: Relationship with size. Neurotox Teratol 1991; 13:417-427.
Gulson, B. L., Cameron, M. A., Smith, A. J., Mizon, K. J., Korsch, M. J., Vimpani, G., et al. (1998). Blood lead–urine lead relationships in adults and children. Environmental Research, 78(2), 152–160.
Gulson BL, Jameson CW, Mahaffey KR, Mizon KJ, Patison N, Law AJ, Korsch MJ, Salter MA. Relationships of lead in breast milk to lead in blood, urine, and diet of the infant and mother. Environ Health Perspect 1998; Oct; 106(10):667-674.
Gump BB, Stewart P, Reihman J, et al. Prenatal and early childhood blood lead levels and cardiovascular functioning in 9 1/2 year old children. Neurotoxicol Teratol 2005; 27:655-665.
Gump BB, Stewart P, Reihman J, Lonky E, Darvill T, Parson PJ, Granger DA. Low-level prenatal and postnatal blood lead exposure and adrenocortical responses to acute stress in children. Environ Health Perspect 2008; Feb;116(2):249-255.
Gürer H, Ozgünes H, Neal R, Spitz DR, Erçal N. Antioxidant effects of N-acetylcysteine and succimer in red blood cells from lead-exposed rats. Toxicology 1998; Jul 17;128(3):181-189.
Harlan WR, Landis JR, Schmouder RL, et al. Blood lead and blood pressure: Relationship in the adolescent and adult US population. J Am Med Ass 1985; 253:530-534.
Hauser R, Sergeyev O,Korrick S,Lee MM,Revich B, Gitin E, Burms JS, Williams PL. Association of blood lead levels with onset of puberty in Russian boys. Environ Health Perspect 2008; Jul;116(7):976-980.
Harvey PG, Hamlin MW, Kumar R, & Delves HT. Blood lead, behaviour and intelligence test performance in preschool children. Sci Total Environ 1984; 40:45-60.
Harvey PG, Hamlin MW, Kumar R, Morgan J, Spurgeon A. & Delves HT Relationships between blood lead, behaviour, psychometric and neuropsychological test performance in young children. Br J Dev Psychol 1988; 6,145-6156.
Hatzakis A, Kokkevi A, Maravelias C, katsouyanni K, Salaminios F, Kalandidi A, Koutselinis A, Stefanis C, & Trichopoulos D, Psychometric intelligence, deficits in lead-exposed children. In:smith MA, Grand LD, & Sors AI ed. Lead exposure and child development:

An international assessment. Dordrecht, London, Kluwer Academic Publishers; 1989, pp211-223.
Hawk BA, Schroeder SR, Robinson G. et al. Relation of lead and social factors to IQ of low-SES children: A parital replication. Am J Ment Defic 1986; 91:178-183.
Hemminki M, Kyyronen P, Lindbohm ML, Selevan SG. Pregnancy in health care personnel handling cancer medications. Katilolehti 1986; Jun; 91 (4):158-167.
Hengstler, J. G.; Bolm-Audorff, U.; Faldum, A.; Janssen, K.; Reifenrath, M.; Gotte, W.; Jung, D.; Mayer-Popken, O.; Fuchs, J.; Gebhard, S.; Bienfait, H. G.; Schlink, K.; Dietrich, C.; Faust, D.; Epe, B.; Oesch, F. (2003) Occupational exposure to heavy metals: DNA damage induction and DNA repair inhibition prove co-exposures to cadmium, cobalt and lead as more dangerous than hitherto expected. Carcinogenesis 24: 63-73.
Hernandez-Avila M, Peterson KE, Gonzalez-Cossio T, et al. Effect of maternal bone lead on length and head circumference of newborns and 1-month-old infants. Arch Environ Health 2002; 57:482-488.
Hilderbrand DC, Der R Griffin WT, Fahim MS, Effect of lead acetate on reproduction. American Journal of Obstetrics and Gynecology 115: 1058-1065.1973.
Hirata M, Kosaka H. Effects of lead exposure on neurophysiological parameters. Environ Res 1993; 63:60-69.
Hogstedt C, Han M, Agrel A, et al.Neuropsychological test results and symptoms among workers with well-defined long-term exposure to lead. Br J Ind Med 1983; 40:99-105.
Hryhorczuk DO, Rabinowitz MB, Hessl SM, et al. Elimination kinetics of blood lead in workers with chronic lead intoxication. Am J Ind Med 1985; 8:33-42.
Hu H, Aro A, Payton M, et al. The relationship of bone and blood lead to hypertension. The Normative Aging Study. J Am Med Ass 1996; 275:1171-1176.
Hu H, Tellez-Rojo MM, Bellinger D, et al. Fetal lead exposure at each stage of pregnancy as a predictor of infant mental development. Environ Health Perspect 2006; 114:1730-1735.
Huang, X. P.; Feng, Z. Y.; Zhai, W. L.; Xu, J. H. (1988) Chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in workers exposed to lead. Biomed. Environ. Sci. 1: 382-387.
Hui-Li Wang, Xiang-Tao Chen, Bin Yang, Fang-Li Ma, Shu Wang, Ming-Liang Tang, Ming-Gao Hao, Di-Yun Ruan. Case-control stydy of blood lead levels and attention deficit hyperactivity disorder in chinese chiidren. Environmental Health Perspectives 2008; 116 (10):1401-1406.
Indoor Environment 2008; Vol.11 No2, pp.93-101.
IARC, Monographs. International Agency for Reseach Cancer. 1976; 12, 131-135.

IARC, Monographs. Internationa Agency for Reseach Cancer. 1980; 23, 39-141, 325-415.
IARC, Monogr Carc Risk hum, Vol 87, Inorganic and organic lead compounds. Internationa Agency for Reseach Cancer. 2004.
IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 87, Inorganic and Organic Lead Compounds 2006.
Ichiba M, Tomokuni K. Studies on erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase (P5N) test and its evaluation in workers occupationally exposed to lead. Int Arch Occup Environ Health 1990; 62(4):305-10.
IPCS, Environmental health criteria 85: lead - Environmental effects. The International Programme on Chemical Safety, Geneva, World Health Organization. 1989;106 pp.
Ishibashi Y, Yoshinaga J, Tanaka A, Seyama H, Shibata Y. Lead andcadmium in indoor dust in Japanese house - relationship with outdoor sources. Indoor Environ. 2008; 11 (2), 93-101.
Jagetia, G. C.; Aruna, R. (1998) Effect of various concentrations of lead nitrate on the induction of micronuclei in mouse bone marrow. Mutat. Res. 415: 131-137.
James AC. Lung deposition of submicron aerosols calculated as a function of age and breathing rate. In: National Radiological protection Board Annual Report. Harwell, UK, National Radiological protection Board 1978; pp 71-75.
JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Thirtieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, World Health Organization technical report series 751, Geneva 1987; 35-38.
JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Forty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, World Health Organization technical report series 837, Geneva 1993; 32-35.
JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Fifty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, World Health Organization technical report series 896, Geneva 2000; 81-87.
Jedrychowski W, Perera FP, Maugeri U, Mróz E, Flak E, Mrozek-Budzyn D, Edwards S, Musial A. Length at birth and effect of prenatal and postnatal factors on early wheezing phenotypes. Kraków epidemiologic cohort syudy. Int J Aci Occup Med Environ Health 2008;21(2): 111-119.
Jedrychowski W, Perera F, Jankowski J, Mrozek-Budzyn D, Mroz E, Flak E, Edwards S, Skarupa A, Lisowska-Miszczyk I. Gender specific differences in neurodevelopmental effects of prenatal exposure to very low-lead levels: the prospective cohort study in three-year olds. Early Hum Dev 2009a; Aug;85(8):503-510.
Jedrychowski W, Perera FP, Jankowski J, Mrozec-Budzyn D, Mroz E, Flak E, Edwards S, Skarupa A, Lisowska-Miszczyk I. Very low prenatal exposure to lead and mental development of children in infancy and

early childhood: Krakow prospective cohort study. Neuroepidemiology 2009b;32(4):270-278.

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

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

Jusko TA, Henderson CR, Lanphear BP , Cory-Slechta DA, Parsons PJ, Canfield RL. Blood lead concentrations <10microg/dl and child intelligence at 6 years of age.Environ Health Perspect 2008; Feb; 116 (2):243-248

Kaji M. Blood lead in Japanese children: Effects of passive smoking. Biomedical Reseach on Trace Elements 2007; 18:199-203.

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

Kimmel CA, Grant LD, Sloan CS, et al. Chronic low-level lead toxicity in the rat. Toxicol Appl Pharmacol 1980; 56:28-41.

Krasovskii GN, Vasukovich LY, Chariev OG. Experimental study of biological effects of lead and aluminum following oral administration. Environ Health Perspect 1979; 30:47-51.

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

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

Kordas K, Canfield RL, López P, Rosado JL, Vargas GG, Cebrián ME, Rico JA, Ronquillo D, Stoltzfus RJ. Deficits in cognitive function and achievement in Mexican frist-graders with low blood lead concentrations. Environ Res 2006; Mar;100(3):371-386.

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

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

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

Kostial K ,Kello D, & Jugo S. Influence of age on metal metabolism and toxicity. Environ Health Perspect 1978; 25:81-86.

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

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

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

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

Lanphear BP, Dietrich K, Auinger P, et al. Cognitive deficits associated with blood lead concentrations <10 µg/dL in US children and adolescents. Public Health Rep 2000; 115:521-529.

Lanphear Bruce P., Richard Hornung, Jane Khoury, Kimberly Yolton, Peter Baghurst, David C. Bellinger, et al. Low-Level Environmental Lead Exposure and Children's Intellectual Function: An International Pooled Analysis. Environmental Health Perspectives 2005a; Volume 113, Number 7, 894-899.

Lanphear BP, Hornung R, Ho M. Screening housing to prevent lead toxicity in children. Public Health Rep; 2005b May-Jun;120(3):305-310.

Lansdown R, Yule W, Urbanowicz MA, Hunter J. The relationship between blood-lead concentrations, intelligence, attainment and behaviour in a school population: the second London study. Int Arch Occup Environ Health; 1986;57(3):225-235.

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

Leviton A, Bellinger D, Allred EN, et al. Pre- and postnatal low-level lead exposure and children's dysfunction in school. Environ Res 1993 ; 60:30-43.

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

Lilley SG, Florence TM, Stauber JL, The use of sweet to monitor lead absorption through the skin. The Science of the Total Environment 1988; 76:267-278.

Lilis R, Gavrilescu N, Nestorescu B, et al. Nephropathy in chronic lead poisoning. Br J Ind Med 1968; 25:196-202.

Lindbohm M-L, Sallmén M, Anttila A, et al. Paternal occupational lead exposure and spontaneous abortion. Scand J Work Environ Health 1991; 17:95-103.

López CM, Piñeiro AE, Núñez N, et al. Thyroid hormone changes in males exposed to lead in the Buenos Aires area (Argentina). Pharmacol Res Commun 2000; 42:599-602.

Lundström NG, Nordberg G, Englyst V, et al. Cumulative lead exposure in relation to mortality and lung cancer morbidity in a cohort of primary smelter workers. Scand J Work Environ Health 1997; 23:24-30.

Lutz PM, Wilson TJ, Ireland J, et al. Elevated immunoglobulin E (IgE) levels in children with exposure to environmental lead. Toxicology 1999; 134:63-78.

Malcolm D, Barnett HAR. A mortality study of lead workers 1925-76. Br J Ind Med 1982; 39:404-410.
Mantere P, Häsnninen H, Hernberg S, et al. A prospective follow-up study on psychological effects in workers exposed to low levels of lead. Scand J Work Environ Health 1984; 10:43-50.
Manton WI. Total contribution of airborne lead to bood lead. BrJ Ind Med 1985; 42:168-172.
Manton WI & Cook JD. High accuracy (stable isotope dilution) measurements of lead in serum and cerebrospinal fluid. Br J Ind Med 1984; 41:313-319.
Marlowe M & Errrera J. Low lead levels and behaviour problems in children. Behav Disord 1982; 7:163-172.
Marcus WL. Lead health effects in drinking water. Toxicol Ind Health 1986; 2:363-407.
McMichael AJ, Vimpani GV, Robertson EF, Baghurst PA, & Clark PD. The Port Pirie cohort study: maternal blood lead and pregnancy outcome. J Epidemiol Community Health 1986; 41:18-25.
McMichael AJ, Baghurst PA, Wigg NR, et al. Port Pirie cohort study: Environmental exposure to lead and children's abilities at the age of four years. N Engl J Med 1988; 319:468-475.
McMichael AJ, Baghurst PA, Vimpani GV, et al. Tooth lead levels and IQ in school-age children: The Port Pirie cohort study. Am J Epidemiol 1994; 140:489-499.
Menke A, Muntner P, Batuman V, Silbergeld EK, Guallar E. Blood lead below 0.48 micromol/L (10microg/dl) and mortality among US adults. Circulation 2006; Sep 26;114(13):1388-1394.
Meredith PA, Moore MR, Campbell BC, et al. δ-Aminolaevulinic acid metabolism in normal and lead-exposed humans. Toxicology 1978; 9:1-9.
Merian M, Anke M, Ihnat M, Stoeppler M, Elements and Their Compounds in the Environment-Occurrence, Analysis and Biological Relevance 2nd Edition, Volume2: Metals and Their Compounds. WILEY-VCH Verlag GmbH& CO. KGaA Weinheim, Germany. 2004.
Milford JB & Davidson CI, The size of particulate trace elements in the atmosphere-a review. Journal of the Air Pollution Control Association 35: 1985; 1249-1260.
Milford JB & Davidson CI, The sizes of particulate sulfate and nitrate in the atmosphere-a review. Journal of the Air Pollution Control Association 37: 1987; 125-134.
Miller CD, Buck WB, Hembrough FB, et al. Fetal rat development as influenced by maternal lead exposure. Vet Hum Toxicol 1982; 24:163-166.
Milman N, Christensen JM, Ibsen KK. Blood lead and erthyocyte-Zinc-protoporphyrin in mothers and newborn infants. Eur J Pediatr 1988; 147:71-73.

Minozzo, R.; Deimling, L. I.; Gigante, L. P.; Santos-Mello, R. (2004) Micronuclei in peripheral blood lymphocytes of workers exposed to lead. Mutat. Res. 565: 53-60.
Miranda ML, Kim D, Galeano MA, Paul CJ, Hull AP,Morgan SP. The relationship between early childhood blood lead levels and performance on end-of-grade tests. Environ Health Perspect; 2007 Aug;115(8): 1242-1247.
Moore CF, Gajewski LL, Laughlin NK, Luck ML, Larson JA, Schneider ML. Developmental lead exposure induces tactile defensiveness in rhesus monkeys(Macaca mulatta). Environ Health Perspect 2008; Oct;116 (10):1322-1326.
Morgan A & Holmes A. The fate of lead in petrol-engine exhaust particulates inhaled by the rat. Environ Res 1978; 15:44-56.
Morita Y,Sakai T, Araki T,Suzuki K, Oda K,Araki S,Masuyama Y. A reference value for delta-aminolevulinic acid in plasma in the population occupationally unexposed to lead. Ind Health 1996; 34(1): 57-60.
Morrow PE, Beiter H, Amato F, et al. 1980. Pulmonary retention of lead: An experimental study in man. Environ Res 1980; 21:373-384.
Mundell JA, Hill KR, Weaver JW II, In situ case history: leachable lead required precipitation immobilization. Hazard Waste Manage 1989; 12: 23-27.
Muntner P, He J, Vupputuri S, et al. Blood lead and chronic kidney disease in the general United States population: Results from NHANES III. Kidney Int 2003; 63:1044-1050.
Muntner P, Menke A, DeSalvo KB, Rabito FA, Batuman V. Continued decline in blood lead levels among adults in the United States: the National Health and Nutrition Examination Surveys. Arch Intern Med. 2005 Oct 10;165(18):2155-61.
Murata K, Iwata T, Dakeishi M, Karita K. Lead toxicity: dose the critical level of lead resulting in adverse effects differ between adult and children? J Occup Health 2009; 51(1) 1-12.
Mussalo-Rauhamaa H, Salmela SS, Leppanen A, & Pyysolo H. Cigarettes as a source of some trace and heavy metals and pesticides in man. Arch Environ Health 1986; 41:49-55.
Myerson RM, Eisenhauer JH. Atrioventricular conduction defects in lead poisoning. Am J Cardiol 1963; 11:409-412.
Nash, D.; Magder, L.; Lustberg, M.; Sherwin, R. W.; Rubin, R. J.; Kaufmann, R. B.; Silbergeld, E. K. (2003) Blood lead, blood pressure, and hypertension in perimenopausal and postmenopausal women. JAMA J. Am. Med. Assoc. 289: 1523-1532.
National Research Council. Toxicological effects of methylmercury. Washington, DC: National Academic Press; 2000.
Nayak, B. N.; Ray, M.; Persaud, T. V. N.; Nigli, M. (1989a) Relationship of embryotoxicity to genotoxicity of lead nitrate in mice. Exp. Pathol. 36: 65-73.

Nayak, B. N.; Ray, M.; Persaud, T. V. N. (1989b) Maternal and fetal chromosomal aberrations in mice following prenatal exposure to subembryotoxic doses of lead nitrate. Acta Anat. 135: 185-188.

Needleman HL, Gunnoe C, Leviton A, et al. Deficits in psychologic and classroom performance of childrean with elevated dentine lead levels. N Engl J Med 1979; 300:689-695.

Nehez, M.; Lorencz, R.; Desi, I. (2000) Simultaneous action of cypermethrin and two environmental pollutant metals, cadmium and lead, on bone marrow cell chromosomes of rats in subchronic administration. Ecotoxicol. Environ. Saf. 45: 55-60.

Nigg JT, Knottnerus GM, Martel MM,Nikolas M, Cavanagh K,Kamaus W, Rappley MD. Low blood lead levels associated with clinically diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder and mediated by weak congnitive control. Biol Psychiatry; 2008 Feb1;63(3):325-331.

Nriagu J. Global inventory of natural and anthropogenic emissions of trace metals to the atmosphere. Nature(Lond), 1979; 279:409-411.

Nriagu J & Pacyna JM. Quantitative assessment of worldwide contamination of air, water, and soils by trace metals. Nature(Lond), 1988; 333:134-139.

Nriagu J. A global assessment of natural sources of atmospheric trace metals. Nature (Lond), 1989; 338:47-49.

NSF, Transport and Distribution in a watershed ecosystem. In: Boggess WR (ed.), Lead in the environment : Chapter 6. Washington DC, National Science Foundation, Report No. NSFRA 770214: 1977; 105-133.

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

OECD. Risk Reduction Monograph No.1: Lead background and national experience with reducing risk. Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development. 1933; 277pp(ReportNo.OCED/GD(93)67).

O'Neil MJ, Heckelman PE, Koch C, Roman KJ, editors. The Merck Index. 14th ed. Merck and Co; 2006a.

O'Neil J, Steele G, McNair CS, et al. Blood lead levels in NASCAR Nextel Cup teams. J Occup Environ Hyg 2006b; 3: 67-71.

Ong CN, Phoon WO, Law HY, Tye CY, Lim HH. Concentration of lead in maternal blood, cord blood, and breast milk. Arch Dis Child 1985; 60: 576-759.

Palus, J.; Rydzynski, K.; Dziubaltowska, E.; Wyszynska, K.; Natarajan, A. T.; Nilsson, R. (2003) Genotoxic effects of occupational exposure to lead and cadmium. Mutat. Res. 540: 19-28.

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

Patterson CC. Criticism of "flow of metals into the global atmosphere". Geochim Cosmochim Acta 1983; 47:1163-1168.

Payton M, Hu H, Sparrow D, et al. Low-level lead exposure and renal function in the normative aging study. Am J Epidemiol 1994; 140:821-829.
Pilgrim W, Hughes RN, Lead, cadmium, arsenic and zinc in the ecosystem surrounding a lead smelter. Environmental Monitoring and Assessment 32: 1994; 1-20.
Pinto, D.; Ceballos, J. M.; Garcia, G.; Guzman, P.; Del Razo, L. M.; Vera, E.; Gomez, H.; Garcia, A.; Gonsebatt, M. E. (2000) Increased cytogenetic damage in outdoor painters. Mutat. Res. 467: 105-111. Rajah, T. T.; Ahuja, Y. R. (1996) In vivo genotoxicity of alcohol consumption and lead exposure in printing press workers. Alcohol 13: 65-68.
Pirrone N, Keeler GJ, Warner PO., Trends of ambient concentrations and deposition fluxes of particulate trace metals in Detroit from 1982 to 1992. Science of Total Environment 1995; 162: 43-61.
Pocock SJ, Smith M, Baghurst P. Environmental lead and children's intelligence: a systematic review of the epidemiological evidence. Br Med J 1994; 309:1189-1197.
Rabe A, French JH, Sinha B, et al. Functional consequences of prenatal exposure to lead in immature rats. Neurotoxicology 1985; 6:43-54.
Rabinowitz MB, Wetherill GW, & Kopple JD. Magnitude of lead intake from respiration by normal man. J Lad Clin Med 1977; 90:238-248.
Reddy GR, Suresh A, Murthy KS, Chetty CS. Lead neurotoxicity: Heme oxygenase and nitric oxide synthase activities in developing rat brain. Neurotoxicity Res 2002; 4:33-39
Reddy GR, Basha MR, Devi CB, Suresh A, Baker JL, Shafeek A, Heinz J, Chetty CS. Lead induced effects on acetylcholinesterase activity in cerebellum nd hippocampus of developing rat. Int J Dev Neurosci 2003; 21:347-352
Reddy GR, Devi BC, Chetty CS. Developmental lead neurotoxicity: alterations in brain cholinergic system. Neurotoxicology 2007; 28:402-407
Reddy KJ, Wang L, Gloss SP, Solubility and mobility of copper, zinc and lead in acidic environments. Plant and Soil 171: 1995; 53-58.
Reed BE, Moore RE, Cline SR, Soil flushing of a sandy loam contaminated with Pb(Ⅱ),PbSO4(S) . PbCO3(3) or Pb-naphthalene: Column results. Journal of Soil Contamination 4: 1995; 243-267
Regina A. Shih, Howard Hu, Marc G. Weisskopf, Brian S. Schwartz, Cumulative lead dose and cognitive function in adults: a review of studies that measured both blood lead and bone lead. Environmental Health Perspectives VOLUME 115, NUMBER 3, 2007.
Restrepo, H. G.; Sicard, D.; Torres, M. M. (2000) DNA damage and repair in cells of lead exposed people. Am. J. Ind. Med. 38: 330-334.
Rice DC. Chronic low-lead exposure from birth produces deficits in discrimination reversal in monkeys. Toxicol Appl Pharmacol 1985; 77:201-210.
Rice DC, Karpinski KF. Lifetime low-level lead exposure produces deficits in delayed alternation in adult monkeys. Neurotoxicol Teratol; 1988 May-Jun;10(3):207-214.

Rice DC, Gilbert SG. Lack of sensitive period for lead-induced behavioral impairment on a spatial delayed alternation task in monkeys. Toxicol Appl Pharmacol 1990; Apr;103(2):364-373.

Rice DC. Behavioral effects of lead in monkeys tested during infancy and adulthood. Neurotoxicol Teratol 1992; Jul-Aug;14(4):235-245.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Roy, A. K.; Dhir, H.; Sharma, A. (1992) Modification of metal-induced micronuclei formation in mouse bone marrow erythrocytes by Phyllanthus fruit extract and ascorbic acid. Toxicol. Lett. 62: 9-17.

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

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

Rundle SA & Duggan MJ. Lead pollution from the external redecoration of old buildings. Sci Total Environ 1986 ;57:181-190.

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

SAHC. Proceedings of the International Meeting on Non-Occupational Exposure to lead, Melbourne, Australia, 5 - 9 October 1992. Adelaide, South Australian Health Commission. 1993; 56, pp.

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

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

Schnaas L, Rothenberg SJ, Flores MF, Martinez S, Hemandez C, Osorio E, Velasco SR, Perroni E. Reduced intellectual development in children with prenatal lead exposure. Environ Health Perspect 2006; May;114 (5):791-797.

Schober, S. E.; Mirel, L. B.; Graubard, B. I.; Brody, D. J.; Flegal, K. M. Blood lead levels and death from all causes, cardiovascular disease, and cancer: results from the NHANES III Mortality Study. Environ. Health Perspect. 2006: doi:10.1289/ehp.9123.

Schroeder SR, Hawk B, Otto DA, Mushak P, Hicks RE. Separating the effects of lead and social factors on IQ. Environ Res 1985; Oct 38(1):144-154.

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

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

Schwartz BS, Stewart WF, Bolla KI, Simon PD, Bandeen-Roche K, Gordon PB, Links JM, Todd AC. Past adult lead exposure is associated with longitudinal decline in cognitive function. Neurology; 2000 Oct 24;55 (8):1144-50.

Schwartz J. The relationship between blood lead and blood pressure in the NHANESIIsurvey. Environ Health Perspect 1988a; 78:15-22.

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

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

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

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

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

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

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

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

Seto DS, Freeman JM. Lead Neuropathy In Chidhood. Am J Dis Child 1964; Apr;107:337-342.

Settle DM & Patterson CC. Lead in albacore: guide to lead pollution in

Americans. Science 1980; 207:1167-1176.
Sherlock J, Smart G, Forbes GI, Moore MR, Patterson WJ, Richards WN, Wilson TS. Assessment of lead intakes and dose-response for a population in Ayr exposed to a plumbsolvent water supply. Hum Toxicol 1982; 1:115-122.
Shiri R, Ansari M, Ranta M, et al. Lead poisoning and recurrent abdominal pain. Ind Health 2007; 45: 494-496.
Siegel M, Forsyth B, Siegel L, et al. The effect of lead on thyroid function in children. Environ Res 1989; 49:190-196.
Silbergeld EK. Lead in bone:implication for toxicology during pregnancy and lactation. Environ Health Perspect 1991; 91:63-70
Silva PA, Hughes P, Wiliams S, et al. Blood lead, intelligence, reading attainiment, and behavior in eleven year old children in Dunedin, New Zealand. J Child Psychol Psychiatry 1988; 29:43-52.
Singh A, Cullen C, Dykeman A, Rice D, Foster W. Chronic lead exposure induces ultrastructural alterations in the monkey testis. J Submicrosc Cytol Pathol 1993; 25: 479-486.
Singh B, Chandran V, Bandhu HK, et al. Impact of lead exposure on pituitary-thyroid axis in humans. BioMetals 2000; 13:187-192.
Sokol RZ, Madding CE, Swerdloff RS, Lead toxicity and the hypothalamic-pituitary-testicalar axis. Biology of Reproduction 1985; 33: 722-728.
Sokol RZ, Berman N. The effect of age of exposure on lead-induced testicular toxicity. Toxicology 1991; 69: 269-278.
Sokol RZ, Wang S, Wan Y-JY et al. Long-term, low dose, lead exposure alters the gonadotropin-releasing hormone system int he male rat. Environ Health Perspect 20002; 110: 871-874.
Solon O, Riddell TJ, Quimbo SA, Butrick E, Aylward GP, Lou Bacate M, Peabody JW. Associations between cognitive function, blood lead concentration, and nutrition among children in the central Philippines. J Pediatr 2008; Feb;152(2):237-243
Staessen JA, Lauwerys RR, Buchet J-P, et al. Imparment of renal function with increasing blood lead concentrations in the general population. N Engl J Med 1992; 327:151-156.
Stiles KM & Bellinger DC. Neuropsychological correlates of low-level lead Exposure in school-age children: A prospective study. Neurotoxicol Teratol 1993; 15(1):27-35.
Stollery BT, Banks HA, Broadbent DE, et al. Cognitive functioning in lead workers. Br J Ind Med 1989; 46:698-707.
Stollery BT, Broadbent DE, Banks HA, et al. Short term prospective study of cognitive functioning in lead workers. Br J Ind Med 1991; 48:739-749.
Stollery BT. Reaction time changes in workers exposed to lead. Neurotoxicol Teratol 1996; 18:477-483.
Succop PA, O'Flaherty EJ, Bornschein RL. A kinetic model for estimating changes in the concentration of lead in the blood of young children. In: Lindberg SE, Hutchinson TC, eds. Heavy metals in the environment. Vol. 2. Edinburgh, CEP Consultants, 1987:289.

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

Surkan PJ, Zhang A, Trachtenberg F, Daniel DB, McKinlay S, Bellinger DC. Neuropsychological function in children with blood lead levels <10 microg/dl. Neurotoxicology 2007; Nov;28(6):1170-1177.

Surkan PJ, Schnaas L, Wright RJ, Téllez-Rojo MM, Lamadrid-Figueroa H, Hu H, Hernández-Avila M, Bellinger DC, Schwartz J, Perroni E, Wright RO. Maternal self-esteem, exposure to lead, and child neurodevelopment. Neurotoxicology 2008; Mar;29(2):278-285.

Takaoka M, Yoshinaga J, Tanaka A. Influence of paint chips on lead concentration in the soil of public playgrounds in Tokyo. J. Environ. Monit 2006; 8: 393-398.

Taketani S, Tanaka A, Tokunaga R. Reconstitution of heme-synthesizing activity from ferric ion and porphyrins, and the effect of lead on the activity. Arch Biochem Biophys 1985; Oct;242(1):291-6.

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

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

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

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

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

Thornton I, Culbard E, Moorcroft s, Watt J, Wheatley M, & Thompson M. Metals in urban dusts and soils Environ Technol Lett 1985; 6: 137-144.

Tong S, Baghurst P, McMichael A, Sawyer M, Mudge J. Lifetime exposure to environmental lead and children's intelligence at 11-13 years: the Port Pirie cohort study. BMJ 1996; Jun 22;312(7046):1569-1575.

Torres-Sánchez LE, Berkowitz G, López-Carrillo L, et al. Intrauterine lead exposure and preterm birth. Environ Res 1999; 81:297-301.

Tsaih S-W, Korrick S, Schwartz J, et al. Lead, diabetes, hypertension, and renal function: The Normative Aging Study. Environ Health Perspect 2004; 112:1178-1182.

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

US ATSDR, Toxicological Profile for Lead(Draft for Public comment). U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2007;.Atlanta, GA.
US EPA, Air Quality Criteria for Lead. U.S. Environmental Protection Agency ,Research Triangle Park, NC. 1986; Report EPA-600/8-83/028dF.
US EPA, Supplement to the 1986 EPA air quality criteria for lead. Volume 1, Addendum: Relationship of blood pressure to lead exposure. U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC. 1990; EPA/600/8-89/049F.
US EPA , Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC. 0277 Lead and compounds (inorganic); CASRN 7439-92-1; 07/08/2004 (discussion), 11/01/1993. Available online at http://www.epa.gov/iris/.
US EPA, PBT National Action Plan For Alkyl-lead. Persistent, Bioaccumulative, and Toxic Pollutants (PBT) Program. June, 2002. Available online at http://www.epa.gov/pbt/pubs/Alkyl_lead_action_plan_final.pdf
US EPA, Air quality criteria for lead (second external review draft).U.S. Environmental Protection Agency. 2006; EPA/600/R-05/144aB .
US EPA, Action level for lead in drinking water. U.S. Environmenta Protection Agency, Washington, DC. 2007a.
US EPA, Lead compounds (inorganic), IRIS. U.S. Environmenta Protection Agency, Washington, DC. 2007b.
US EPA, Lead Model Training: Slide Presentation. January, 2010. Available online at http://www.epa.gov/superfund/health/contaminants/lead/products/training.pdf
US NCI. Bioassay of lead dimethylditho-carbamate for possible Carcinogenicity. National Cancer Institute, Carcinogenesis Testing Program,Division of Cancer Cause and Prevention, Washington, DC. 1979; Technical Report Series No.151 - NTIS PB - 85 -134663.

Vaglenov, A.; Carbonell, E.; Marcos, R. (1998) Biomonitoring of workers exposed to lead. Genotoxic effects, its modulation by polyvitamin treatment and evaluation of the induced radioresistance. Mutat. Res. 418: 79-92.
Van Larebeke, N.; Koppen, G.; Nelen, V.; Schoeters, G.; Van Loon H, Albering H, Riga L, Vlietinck, R.; Kleinjans, J.; Flemish Environment and Health Study Group. (2004) Differences in HPRT mutant frequency among middle-aged Flemish women in association with area of residence and blood lead levels. Biomarkers 9: 71-84.
Verberk MM, Willems TEP, Verplanke AJW, et al. Environmental lead and renal effects in children. Arch Environ Health 1996; 51:83-87.
Vigeh M, Yokoyama K, Mazaheri M, Beheshti S, Ghazizadeh S, Sakai T, Morita Y, Kitamaura F, Araki S. Relationship between increased blood lead and pregnancy hypertension in women without

occupational lead exposure in Tehran, Iran. Arch Environ Health 2004; Feb;59(2):70-75.

Vigeh M, Yokoyama K, Ramezanzadeh F, Dahaghin M, Sakai T, Morita Y, Kitamura F, Sato H, Kobayashi Y. Lead and other trace metals in preeclampsia: a case-control study in Tehran, Iran. Environ Res 2006; Feb;100(2):268-275.

Vupputuri, S.; He, J.; Muntner, P.; Bazzano, L. A.; Whelton, P. K.; Batuman, V. (2003) Blood lead level is associated with elevated blood pressure in blacks. Hypertension 41: 463-468.

Waalkes, M. P.; Liu, J.; Goyer, R. A.; Diwan, B. A. (2004) Metallothionein-I/II double knockout mice are hypersensitive to lead-induced kidney carcinogenesis: role of inclusion body formation. Cancer Res. 64: 7766-7772.

Wang L, Xu S-E, Zhang G-D, et al. Study of lead absorption and its effect on children's development. Biomed Environ Sci 1989; 2:325-330.

Wang CL, Chuang HY, Ho CK, Yang CY, Tsai JL, Wu TS, Wu TN. Relationship between blood lead concentrations and learning achievement among primary school children in Taiwan. Environ Res 2002; May;89(1):12- 18.

Wang HL, Chen XT, Yang B, Ma FL, Wang S, Tang ML, Hao MG, Ruan DY. Case-control study of blood lead levels and attention deficit hyperactivity disorder in Chinese children.Environ Haelth Perspect 2008; Oct;116(10):1401-1406.

Wasserman GA, Graziano JH, Factor-Litvak P, et al. Consequences of lead exposure and iron supplementation on childhood development at age 4 years. Neurotoxicol Teratol 1994; 16:233-240.

Wasserman GA, Liu X, Lolacono NJ, et al. Lead exposure and intelligence in 7-year-old children: The Yugoslavia prospective study. Environ Health Perspect 1997; 105:956-962.

Watanabe T, Nakatsuka H, Shimbo S, Iwami O, Imai Y, Moon CS, Zhang ZW, Iguchi H, Ikeda M. Reduced cadmium and lead burden in Japan in the past 10 years. Int Arch Occup Environ Health 1996; 68(5):305-314.

Weaver VM, Lee B-K, Ahn K-D, et al. Associations of lead biomarkers with renal function in Korean lead workers. Occup Environ Med 2003; 60:551-562.

Weaver VM, Jaar BG, Schwartz BS, et al. Associations among lead dose biomarkers, uric acid, and renal function in Korean lead workers. Environ Health Perspect 2005; 113:36-42.

Wedeen RP, D'Haese P, Van de Vyver FL, et al. Lead nephropathy. Am J Kidney Dis 1986; 8:380-383.

Weisskopf MG, Jain N, Nie H, Sparrow D, Vokonas P, Schwartz J, Hu H. A Prospective Study of Bone Lead Concentration and Death From All Causes, Cardiovascular Diseases, and Cancer in the Department of Veterans Affairs Normative Aging Study. Circulation. 2009;120:1056-1064.

WHO, Environmental Health Criteria 165: Inorganic Lead. World Health Orgnaization, Geneva. 1995.

WHO, Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. World Health Organization, Geneva, 1996.)
WHO, Safety evaluation of certain food and contaminants. Fifty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives Series 44: 2000.
WHO, Air Quality Guidelines-Second Edition, Chapter 6.7 Lead. World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark. 2001.
WHO, Lead in drinking-water. Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. World Health Organization, WHO/SDE/WSH/2003.04/09.
WHO, Guidelines for drinking-water quality. Third edition. Volume 1. Recommendations. World Health Organization, Geneva. 2004.
WHO, Guidelines for drinking-water quality. fourth edition. World Health Organization, Geneva. 2011.(ISBN: 978 92 4 154815 1) http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/dwq_guidelines/en/Wilhelm M, Lombeck I, & Hafner D. Hair lead levels in young children from the FRG. J Trace Elem Electrolytes Health Dis1989; 3:165-170.
Williamson AM, Teo RKC. Neurobehavioural effects of occupational exposure to lead. Br J Ind Med 1986; 43:374-380.
Winneke G, Beginn U, Ewert T, Havestadt C, Kraemer U, Krause C, Thron HL, Wagner HM. Comparing the effects of perinatal and later childhood lead exposure on neuropsychological outcome. Environ Res 1985; Oct;38(1):155-167.
Winneke G,Coollet W, Kramer U, Brockhaus A, Ewert T, & Krause C. Follow-Up studies in lead-exposed children. In: smith MA, Grant LD, & Sors AI ed. Lead exposure and child development: An international assessmet. Dordrecht, London, Kluwer Academic Publishers 1989; pp260-270.
Winneke G, Brockhous A, Ewers U, et al. Results from the European multicenter study on lead neurotoxicity in children: Implications for risk assessment. Neurotoxicol Teratol 1990; 12:553-559.
Wong O, Harris F. Cancer mortality study of employees at lead battery plants and lead smelters,1947-1995. Am J Ind Med 2000; 38:255-270.
Wright RO, Tsaih SW, Schwartz J, et al. Lead exposure biomarkers and mini-mental status exam scores in older men. Epidemiology 2003; 14:713-718.
Wu T, Buck GM, Mendola P. Blood lead levels and sexual maturation in U.S. girls: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Environ Health Perspect 2003; 111:737-741.
Yamamoto N, Takahashi Y, Yoshinaga J, Tanaka A, Shibata Y. Size distributions of soil particles adhered to children's hands. Arch Environ Contam Toxicol 2006; Aug;51(2):157-163.
Yorifuji T. Debes F. Weihe P. Grandjean P. Prenatal exposure to lead and cognitive deficit in 7- and 14-year-old children in the presence of

concomitant exposure to similar molar concentration of methylmercury. Neurotoxicology and Teratology 33（2011）205–211
Yule Q, Lansdown R, Millar IB, Urbanowicz MA. The relationship between blood lead concentrations, intelligence and attainment in a school population: a pilot study. Dev Med Child Neurol 1981; Oct;23(5): 567-576.
Zarembski PM, Griffiths PD, Walker J, et al. Lead in neonates and mothers. Clin Chim Acta 1983; 134:35-49.
Ziegler EE, Edwards BB, Jensen LR, Mhaffey RK, Fomon JS, Absorption and retention of lead by infants. Pediatric Research 12: 1978; 29-34.
Zurich MG, Eskes C, Honegger P, Bérode M, Monnet-Tschudi F. Maturation-dependent neurotoxicity of lead acetate in vitro: implication of glial reactions. J Neurosci Res 2002; 70:108-116
浅見輝男, データで示す－日本土壌の有害金属汚染.（株)アグネ技術センター, 東京,2001; p7.
池田正之, 森口次郎, 櫻木園子, 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　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の推定, 京都工場保健会, 2010.
今井　登, 寺島　滋, 太田充恒, 御子柴(氏家)真澄, 岡井貴司, 立花好子, 富樫茂子, 松久幸敬, 金井　登, 上岡　晃, 谷口政碩,（独)産業技術総合研究所地質調査総合センター,「日本の地球科学図」解説・図面集, 2004. http://riodb02.ibase.aist.go.jp/geochemmap/index.htm
瓜生　務, 北條祥子, 貴田晶子, ほか. 2004. 子宮内鉛曝露と出生時体重の関連. 日衛誌 59: 387-394.
大木道則, 大沢利昭, 田中元治, 千原秀昭偏, 化学大辞典 第1版. 第6刷, 株式会社 東京化学同人, 2001, p1657.
大阪府立公衆衛生研究所, 平成 17 年度 大阪府立公衆衛生研究所年報, 食品科学課, 2006, p60.
加治　正行, 後藤　幹生, 高木　康子, 増田　裕行（1997）わが国の小児の血中鉛濃度-受動喫煙の影響. 日本小児科学会雑誌, 101(11), pp. 1583-1587
河村葉子, 六鹿元雄, 平成 17 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査報告書　ガラス、陶磁器、ホウロウ引き製器具・容器包装の規格及び試験法の見直しに係る試験検査, 2005.
河村葉子, 川﨑智恵, 峰　幸加, 六鹿元雄, 棚元憲一, 乳幼児用玩具中の有害 8 元素及びその溶出試験, 食品衛生学雑誌, 47: 51-57, 2006.
環境庁, 平成 11 年度環境庁委託業務結果報告書 含有量参考値再評価業務.（社）土壌環境センター 平成 12 月 3 日, 2000.
給水衛生問題検討会, 給水管等に係る衛生対策について(開栓初期の水における鉛の溶出問題について), 1989.
（独)国立健康・栄養研究所 ＆（独)科学技術振興機構, データベースシステムホームページ.
http://nihn-jst.nih.go.jp:8888/nns/owa/nns_main.hm01
（独)国立環境研究所環境情報センター, 環境数値データベース 公共用水域水質データファイル, 2005.

国立医薬品食品衛生研究所食品部, トータルダイエット試料を用いた食品汚染物の1日摂取量調査 1977-1999 年度, 2000.

国立医薬品食品衛生研究所食品部, 松田りえ子, 食品中の有害物質等の摂取量の調査調査及び評価に関する研究, 日常食の汚染物摂取量及び汚染物モニタリング調査研究. 平成 20 年度総括・分担研究報告書. 2009.

斎藤行生ほか, 平成 4 年度厚生科学研究報告書 食品中の有害物質等に関する研究ークリスタルガラス製品及び陶磁器製品からの鉛、カドミウム、その他の金属の溶出, 1993.

高木麻衣, 吉永淳, 日本人小児のハウスダストを介した化学物質曝露のリスク評価. Indoor Environment. 2009. Vol.12:103-114

（独）水道技術研究センター, 鉛給水管布設替え等の動向に関する調査報告書, 2000.

東京水道局, 最近の話題 鉛製給水管の使用状況・水質調査結果. 水道ニュース 2001 年 9 月号, 2001.

http://www.waterworks.metro.tokyo.jp/water-news/2001/n0109-03.htm

東京都, 平成 18 年度先行調査報告書 食品用の陶磁器・紙製容器に含まれる重金属の実態調査, 2006.

中西準子, 小林憲弘, 内藤 航, （独）NEDO 技術開発機構、（独）産業技術総合研究所化学物質リスク管理研究センター共編, 鉛 詳細リスク評価書シリーズ 9, 丸善株式会社, 2006.

中村有希, 高木麻衣, 吉永 淳, 田中 敦, 瀬山春彦, 柴田康行, 日本の室内塵の元素組成と鉛の起源. Indoor Environment. Vol.11, No.1: 2008; 11-20.

（社）日本水道協会, 水道水質データベース 平成 15 年度原水及び浄水の水質分布表, 2005. http://www.jwwwa.or.jp/mizu/index.asp

農林水産省, 国内産農産物の鉛含有実態調査結果（平成 16 年度）, 2008. http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/pdf/chem_pb.pdf.

藤居 瑛ほか, 陶磁器およびホウロウ引き製食器具の重金属溶出について, 東京衛研年報, 23, 235-259, 1971.

村田勝敬, 嶽石美和子, 〈総説〉小児の神経発達に影響する環境因子, 秋田県医師会雑誌第 57 巻 2 号,2007: 1-11.

＜別添２＞

一次報告以降に公表又は更新された情報

目　次

Ⅰ．評価対象物質の概要

１．名称等

和名：鉛
英名：Lead
CAS 登録番号：7439-92-1（ICSC）（参照 1）

２．物理化学的性状

鉛には様々な化学的形態がある。鉛及び鉛化合物の物理化学的性状を表 1 に示す。

表１　鉛及び鉛化合物の物理化学的性状

名称	鉛	酢酸鉛	酸化鉛	炭酸鉛	硝酸鉛
CAS 登録番号	7439-92-1	301-04-2（無水物） 6080-56-4*（三水和物）	1317-36-8	598-63-0	10099-74-8
化学式	Pb	$C_4H_6O_4Pb$（無水物） $C_4H_6O_4Pb \cdot 3H_2O$*（三水和物）	PbO	$PbCO_3$	$Pb(NO_3)_2$
分子量	207.2（原子量）	325.3（無水物） 379.33*（三水和物）	223.2	267.2	331.2
外観	青白色又は銀灰色金属、空気にさらすと変色する	無色結晶、白色結晶性粉末（無水物） 無色結晶、白色顆粒又は粉末*（三水和物）	赤色～黄色結晶	無色結晶	白色又は無色 結晶
融点（°C）	327.5	280（無水物） 75*（三水和物）	888	315（分解）	290（分解）
沸点（°C）	1,740	－	1,470	－	－

名称	鉛	酢酸鉛	酸化鉛	炭酸鉛	硝酸鉛
密度 （g/cm^3）	11.34	3.3（比重） （無水物） 2.55* （三水和物）	9.5	6.6	4.53*
溶解性 （水）	不溶	44 g/100 mL （20°C） （無水物） 1 g/1.6 mL* （三水和物）	不溶	0.0001 g /100 mL	52 g/100 mL （20°C）
溶解性** （その他）	塩酸：反応 硝酸：反応 酢酸：反応 （溶融状態） 硫黄：反応 セレン：反応 テルル：反応	ｴﾁﾚﾝｸﾞﾘｺｰﾙ： 可溶 ｴﾀﾉｰﾙ：微溶 （無水物） 熱湯：可溶* ｱﾙｺｰﾙ：可溶* ｸﾞﾘｾﾛｰﾙ：可溶* （三水和物）	水酸化ｱﾙｶﾘ： 可溶 希硝酸：可溶	酸：可溶 ｱﾙｶﾘ水溶液： 可溶 液体ｱﾝﾓﾆｱ： 不溶 ｴﾀﾉｰﾙ：不溶	ｴﾀﾉｰﾙ：可溶 濃硝酸：不溶 水酸化ｱﾙｶﾘ： 可溶 液体ｱﾝﾓﾆｱ： 可溶

（ICSC、Merck Index 2013*、化学大辞典 1989**）（参照 1-3）

表１　鉛及び鉛化合物の物理化学的性状（続き）

名称	塩化鉛*	硫酸鉛*	硫化鉛*	クロム酸鉛
CAS 登録番号	7758-95-4	7446-14-2	1314-87-0	7758-97-6
化学式	$PbCl_2$	$PbSO_4$	PbS	$PbCrO_4$
分子量	278.10	303.26	239.26	323.2
外観	白色 結晶性粉末	白色 結晶性粉末	黒色粉末	黄色～橙黄色 結晶性粉末
融点（°C）	501	1,170	1,114**	844
沸点（°C）	950	－	－	－
密度 （g/cm^3）	5.85	6.2	7.5**	6.3

名称	塩化鉛*	硫酸鉛*	硫化鉛*	クロム酸鉛
溶解性（水）	1.08 g/100 g**（25°C） 3.34 g/100 g**（100°C）	4.25 mg/100 g**（25°C） 5.6 mg/100 g**（40°C）	不溶	不溶
溶解性*（その他）	熱湯：可溶 塩化ｱﾝﾓﾆｳﾑ：可溶 硝酸ｱﾝﾓﾆｳﾑ：可溶 水酸化ｱﾙｶﾘ：可溶 ｸﾞﾘｾﾛｰﾙ：可溶 希塩酸：難溶** 濃塩酸：可溶**	希塩酸：可溶 硝酸：可溶 希硫酸：わずかに可溶 水酸化ﾅﾄﾘｳﾑ：可溶 酢酸ｱﾝﾓﾆｳﾑ：可溶 酒石酸ｱﾝﾓﾆｳﾑ：可溶 ヨウ化水素酸：可溶 ｱﾙｺｰﾙ：不溶	硝酸：可溶 希塩酸：可溶 ｱﾙｶﾘ：不溶**	水酸化ｱﾙｶﾘ：可溶 希硝酸：可溶 酢酸：不溶

（ICSC、Merck Index 2013*、化学大辞典 1989**）（参照 1-3）

表１　鉛及び鉛化合物の物理化学的性状（続き）

名称	テトラメチル鉛	テトラエチル鉛
CAS 登録番号	75-74-1	78-00-2
化学式	$Pb(CH_3)_4$	$Pb(C_2H_5)_4$
分子量	267.4	323.45
外観	無色液体	無色粘稠性液体
融点（°C）	-27.5	-136.8
沸点（°C）	110（1.33 kPa）	110 より高温で分解
密度（g/cm^3）	2.0（比重）	1.7（比重）
溶解性（水）	不溶	非常に溶けにくい
溶解性*（その他）	有機溶媒：可溶**	ﾍﾞﾝｾﾞﾝ：可溶 石油ｴｰﾃﾙ：可溶 ｶﾞｿﾘﾝ：可溶 ｱﾙｺｰﾙ：僅かに可溶

（ICSC、Merck Index 2013*、化学大辞典 1989**）（参照 1-3）

３．現行規制等

（１）国内

国内の基準値等を表 2 に示す。

表 2　国内の基準値、その他のリスク管理措置

法律名	項目	規格又は基準値
食品衛生法	食品、添加物等の規格基準（厚生労働省 2021a）（参照 4） １．食品（残留農薬）	○食品一般の成分規格 ①ばれいしょ、トマト、きゅうり、なつみかん、もも、いちご、ぶどう：1.0 ppm（1.0 mg/kg）以下 ②ほうれんそう、なつみかんの外果皮、りんご、日本なし：5.0 ppm（5.0 mg/kg）以下
	２．食品（清涼飲料水）	○各条 ・ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）製品：0.05 mg/L 以下 ・ミネラルウォーター類（殺菌・除菌無）製品：0.05 mg/L 以下 ・ミネラルウォーター類以外の清涼飲料水　成分規格：不検出
	３．器具・容器包装	○器具・容器包装又はこれらの原材料一般の規格（含有量規格） ①器具は鉛又はその合金が削り取られるおそれのある構造であってはならない ②食品接触部分のメッキ用スズ、器具・容器包装の製造・修理用金属：0.1%以下 ③器具・容器包装の製造・修理用ハンダ：0.2%以下
		○器具・容器包装又はこれらの原材料の材質別規格 ①ガラス製、陶磁器又はホウロウ引き溶出試験 ・深さ 2.5 cm 以上（ただし、ホウロウ

<table>
<tr><th>法律名</th><th>項目</th><th>規格又は基準値</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>引きのものであって容量 3 L 以上のものを除く）
<table>
<tr><td rowspan="4">ガラス製</td><td colspan="2">加熱調理用器具</td><td>0.5 μg/mL以下</td></tr>
<tr><td rowspan="3">加熱調理用器具以外</td><td>容量 600 mL未満</td><td>1.5 μg/mL以下</td></tr>
<tr><td>容量 600 mL以上3 L未満</td><td>0.75 μg/mL以下</td></tr>
<tr><td>容量 3 L以上</td><td>0.5 μg/mL以下</td></tr>
<tr><td rowspan="4">陶磁器</td><td colspan="2">加熱調理用器具</td><td>0.5 μg/mL以下</td></tr>
<tr><td rowspan="3">加熱調理用器具以外</td><td>容量1.1 L未満</td><td>2 μg/mL 以下</td></tr>
<tr><td>容量1.1 L以上 3 L未満</td><td>1 μg/mL以下</td></tr>
<tr><td>容量 3 L以上</td><td>0.5 μg/mL以下</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ホウロウ引き</td><td colspan="2">加熱調理用器具、容量3 L未満</td><td>0.4 μg/mL以下</td></tr>
<tr><td colspan="2">加熱調理器具以外、3 L未満</td><td>0.8 μg/mL以下</td></tr>
</table>
・深さ 2.5 cm 未満又はホウロウ引きのものであって容量が 3 L 以上
<table>
<tr><td colspan="3">ガラス製</td><td>8 μg/cm^{2}以下</td></tr>
<tr><td colspan="3">陶磁器</td><td>8 μg/cm^{2}以下</td></tr>
<tr><td rowspan="3">ホウロウ引き</td><td rowspan="2">深さ 2.5 cm 未満</td><td>加熱調理用器具</td><td>1 μg/cm^{2}以下</td></tr>
<tr><td>加熱調理用器具以外</td><td>8 μg/cm^{2}以下</td></tr>
<tr><td colspan="2">深さ 2.5 cm 以上、容量 3 L 以上</td><td>1 μg/cm^{2}以下</td></tr>
</table>
②合成樹脂又は一般用ゴム製器具・容器包装
材質試験：100 μg/g 以下
溶出試験：1 μg/mL 以下
③ゴム製ほ乳器具
材質試験：10 μg/g 以下
溶出試験：1 μg/mL 以下
④金属缶
溶出試験：0.4 μg/mL 以下</td></tr>
<tr><td></td><td>４．おもちゃ</td><td>○おもちゃ又はその原材料の規格
①うつし絵、折り紙、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン
溶出試験：1 μg/mL 以下</td></tr>
</table>

法律名	項目	規格又は基準値
		②ゴム製おしゃぶり 材質試験：10 μg/g 以下 溶出試験：1 μg/mL 以下 ③塗膜、金属製アクセサリー玩具 溶出試験：90 μg/g 以下
水道法※1	水道水質基準（厚生労働省 2020）（参照 5）	鉛及びその化合物：鉛の量に関して、0.01 mg/L 以下
環境基本法	公共用水域の水質汚濁に係る環境基準（環境省 2020a）（参照 6）	0.01 mg/L 以下
	地下水の水質汚濁に係る環境基準（環境省 2020b）（参照 7）	0.01 mg/L 以下
	土壌汚染に係る環境基準（環境省 2020c）（参照 8）	検液 1L につき 0.01 mg 以下
大気汚染防止法	ばい煙排出基準（環境省 2020d）（参照 9）	鉛及び鉛化合物：10～30 mg/Nm^3 以下（施設の種類ごとに異なる）
水質汚濁防止法	一律排水基準（健康項目）（環境省 2019）（参照 10）	鉛及びその化合物：0.1 mg/L（許容限度）
下水道法	健康に係る有害物質についての排出基準（環境省 2019）（参照 10）（再掲）	鉛及びその化合物：0.1 mg/L（許容限度） （水質汚濁防止法の基準と同様）
土壌汚染対策法	指定基準（環境省 2020e）（参照 11）	土壌溶出量※2：0.01 mg/L 以下 土壌含有量※3：150 mg/kg 以下
特定化学物質の環境への排出量の把握及び管理の改善の促進に関する法律（経済産業省・環境省 2019）（参照 12）		第一種に指定

※1　平成元年 6 月、厚生省は以下のとおり通知している。
①新設の給水管には、鉛溶出のない管を使用すること
②現在布設されている鉛管について、配水管の更新を行う場合等には、それに付随する鉛管を鉛の溶出のないものに布設替の努力をすること
③pH の低い水道は、その改善に努めること
④鉛溶出が問題となる開栓初期の水は、飲用以外に用いることが望ましく、その旨の広報活動を行うこと

また、水道ビジョン（平成 20 年 7 月改訂）では、鉛製給水管の解消を重点施策に挙げており、「鉛製給水管総延長をできるだけ早期にゼロにする」という目標が掲げられている。水道事業体においては、厚生省通知や、水質基準改正内容等を受けて、鉛製給水管の取替やpH 調整、広報活動等の対策を進めてきたところである。（厚生労働省 2012）（参照 13）

平成 30 年度末の鉛製給水管の残存状況は延長が 4,399 km、使用戸数が約 245 万件で、減少は図られているものの近年は鈍化傾向にある。（厚生労働省 2021b）（参照 14）

※2　土壌溶出量とは土壌と水とを混合した場合に溶出する物質の量をいう。
※3　土壌含有量とは土壌と 1mol/L 塩酸とを混合した場合に溶出する物質の量をいう。

（２）国際機関等

①食品

食品中の鉛について、国際食品規格委員会（Codex Alimentarius Commission : Codex）、欧州連合（European Union : EU）、米国、カナダ、オーストラリア・ニュージーランド等が基準値を設定している。（詳細は付録に記載）

②飲料水

世界保健機関（World Health Organization : WHO）: 飲料水について、0.01 mg/L（暫定値）（WHO 2017）（参照 15）

EU : ナチュラルミネラルウォーターについて、0.010 mg/L（EU 2003）（参照 16）

飲料水（ナチュラルミネラルウォーターを除く。）について、10 μg/L（EU 1998）（参照 17）

米国環境保護庁（United States Environmental Protection Agency : US EPA）: 飲料水について、アクションレベル[1]0.015 mg/L（Treatment Technique）（US EPA 2018）（参照 18）

Codex: ナチュラルミネラルウォーターについて、0.010 mg/L（Codex 2011）（参照 19）

カナダ：飲料水について、0.005 mg/L（Health Canada 2019a）（参照 20）

オーストラリア：飲料水について、0.01 mg/L（NHMRC 2018）（参照 21）

③器具・容器

器具・容器中の鉛について、EU、米国、オーストラリア・ニュージーランド、カナダ、デンマーク等が溶出基準値を設定している。（詳細は付録に記載）

[1] 鉛は飲料水中の物質濃度を減少させるのに要求されるプロセスとして規定される TT（Treatment Technique）に分類して規制されており、水の腐食性を制御するシステムが求められる。水道水試料の 10%以上がアクションレベルを超過した場合、追加的な措置を講じる必要がある。

Ⅱ．ばく露状況

1．食事からのばく露

（1）国内

①食事中の鉛濃度

a. 各食品中の鉛濃度

農林水産省は、食品中の鉛含有量の分析を行った「有害化学物質含有実態調査結果データ集」を 2012 年、2014 年、2016 年、2018 年に公表している。結果を表 3～6 に示す。（農林水産省 2012、2014、2016、2018）（参照 22-25）

表 3　食品に含まれる鉛の分析結果（2003～2010 年度）

食品名	試料点数	定量限界 (mg/kg)	定量限界未満の点数	鉛濃度 (mg/kg)			
				最小値	最大値	平均値	中央値
米	600	0.02	580	<0.02	0.04	0.011	-
小麦	300	0.02	238	<0.02	0.05	0.02	-
大豆	300	0.02	265	<0.02	0.06	0.02	-
ばれいしょ	100	0.04	99	<0.04	0.04	0.01	-
かんしょ	100	0.04	99	<0.04	0.04	0.02	-
さといも（皮付き）	400	0.04	364	<0.04	0.36	0.03	-
さといも（皮なし）	30	0.04	30	-	-	0.02	-
だいこん	100	0.04	100	-	-	0.01	-
にんじん	100	0.04	100	-	-	0.02	-
はくさい	101	0.05	101	-	-	0.02	-
キャベツ	100	0.05	100	-	-	0.02	-
ブロッコリー	100	0.05	100	-	-	0.02	-
レタス	100	0.05	100	-	-	0.02	-
ほうれんそう	401	0.05	364	<0.05	0.34	0.04	-
ねぎ	100	0.04	99	<0.04	0.05	0.01	-
たまねぎ	100	0.04	100	-	-	0.01	-
きゅうり	100	0.04	100	-	-	0.01	-
かぼちゃ	100	0.02	99	<0.02	0.02	0.01	-
なす	100	0.04	100	-	-	0.01	-
トマト	100	0.04	100	-	-	0.01	-
ピーマン	100	0.04	100	-	-	0.01	-

食品名	試料点数	定量限界 (mg/kg)	定量限界未満の点数	鉛濃度 (mg/kg)			
				最小値	最大値	平均値	中央値
さやいんげん	101	0.03	101	-	-	0.02	-
いちご	100	0.05	100	-	-	0.02	-
みかん（外果皮付き）	40	0.02	40	-	-	0.01	-
みかん（外果皮なし）	61	0.04	61	-	-	0.01	-
なつみかん（外果皮付き）	70	0.02	69	<0.02	0.02	0.01	-
なつみかん（外果皮なし）	30	0.04	30	-	-	0.02	-
なつみかん（外果皮）	30	0.04	28	<0.04	0.05	0.02	-
りんご	400	0.04	400	-	-	0.01	-
なし	400	0.02	400	-	-	0.01	-
かき	400	0.05	400	-	-	0.02	-
もも	100	0.02	100	-	-	0.01	-
ぶどう	399	0.03	399	-	-	0.02	-
キウイフルーツ（果皮付き）	70	0.03	69	<0.03	0.03	0.02	-
キウイフルーツ（果皮なし）	29	0.05	29	-	-	0.02	-
しいたけ	100	0.04	98	<0.04	0.09	0.02	-

注）平均値は、定量限界未満の試料数が全試料数の 60%以下の食品については以下に示す平均値①を、定量限界未満の試料数が 60%を超える食品については平均値②及び平均値③を算出し、掲載データではこれらの平均値のうち、平均値①又は平均値②を記載。

平均値①：定量限界未満の濃度を定量限界の 1/2 として算出。

平均値②：検出限界未満の濃度を検出限界とし、検出限界以上かつ定量限界未満の濃度を定量限界として算出。

平均値③：定量限界未満の濃度をゼロとして算出。

（農林水産省 2012）（参照 22）

表 4　食品に含まれる鉛の分析結果（2011 年度）

食品名	試料点数	定量限界 (mg/kg)	定量限界未満の点数	鉛濃度 (mg/kg)			
				最小値	最大値	平均値	中央値
スイートコーン缶詰	39	0.02	37	<0.02	0.02	0.01	-
ゆであずき缶詰	39	0.02	39	-	-	0.01	-
トマト缶詰	33	0.02	32	<0.02	0.02	0.01	-

注）平均値は、定量限界未満の試料数が全試料数の 60%以下の食品については以下に示す

平均値①を、定量限界未満の試料数が 60%を超える食品については平均値②及び平均値③を算出し、掲載データではこれらの平均値のうち、平均値①又は平均値②を記載。
平均値①：定量限界未満の濃度を定量限界の 1/2 として算出。
平均値②：検出限界未満の濃度を検出限界とし、検出限界以上かつ定量限界未満の濃度を定量限界として算出。
平均値③：定量限界未満の濃度をゼロとして算出。

（農林水産省 2014）（参照 23）

表 5　食品に含まれる鉛の分析結果（2013 年度）

食品名	試料点数	定量限界 (mg/kg)	定量限界未満の点数	鉛濃度 (mg/kg)			
				最小値	最大値	平均値	中央値
かんきつ類	30	0.01	30	-	-	0.01	-
西洋なし	10	0.01	10	-	-	0.01	-
びわ	1	0.01	1	-	-	0.01※1	-
核果類	30	0.01	29	<0.01	0.02	0.01	-
ベリー類及びその他の小粒果実類	5	0.01	5	-	-	0.01	-
熱帯及び亜熱帯果実類	25	0.01	25	-	-	0.01	-
牛乳	40	0.01	40	-	-	0.01	-
果実缶詰	103	0.01	14	<0.01	0.19	0.06	0.03
乳製品	40	0.01	39	<0.01	0.01	0.01	-
調製粉乳等※2	20	0.01	19	<0.01	0.01 (0.0014)	0.01 (0.0013)	-
乳児用調製粉乳	10	0.01	10	-	-	0.01 (0.0013)	-
ﾌｫﾛｰｱｯﾌﾟﾐﾙｸ	10	0.01	9	<0.01	0.01 (0.0014)	0.01 (0.0014)	-
果実飲料	30	0.01	29	<0.01	0.01	0.01	-

注）平均値は、定量限界未満の試料数が全試料数の 60%以下の食品については以下に示す平均値①を、定量限界未満の試料数が 60%を超える食品については平均値②及び平均値③を算出し、掲載データではこれらの平均値のうち、平均値①又は平均値②を記載。
平均値①：定量限界未満の濃度を定量限界の 1/2 として算出。
平均値②：定量限界未満の濃度を定量限界として算出。
平均値③：定量限界未満の濃度をゼロとして算出。

※1　分析点数が 1 点のため分析値を記載。
※2　カッコ内は粉末を溶解させたときの計算値。各試料について、粉末状態で測定した結果を、容器包装に表示されている希釈倍率で割った値から算出している。最小値、最大値、平均値、中央値の単位は mg/L。

（農林水産省 2016）（参照 24）

表 6　食品に含まれる鉛の分析結果（2015～2016 年度）

食品名	試料点数	定量限界（mg/kg）	定量限界未満の点数	鉛濃度（mg/kg）			
				最小値	最大値	平均値	中央値
さといも（皮つき）	59	0.01	19	<0.01	0.09	0.01-0.02	0.01
さといも（皮なし）	59	0.01	59	-	-	0-0.01	-
ほうれんそう	120	0.01	61	<0.01	0.07	0.01-0.02	-
セロリ	60	0.01	57	<0.01	0.01	0-0.01	-
アスパラガス	60	0.01	60	-	-	0-0.01	-
きゅうり	60	0.01	60	-	-	0-0.01	-
ピーマン	60	0.01	60	-	-	0-0.01	-
大豆の缶詰・パウチ	10	0.01	10	-	-	0-0.01	-
きゅうりの漬物	38	0.01	7	<0.01	0.18	0.05-0.05	0.04
果実缶詰	120	0.01	31	<0.01	0.06	0.02-0.02	0.01
ジャム類	30	0.01	30	-	-	0-0.01	-
ぶどうジュース	30	0.01	22	<0.01	0.02	0-0.01	-

注）分析結果がすべて定量限界以上の場合は平均値①、定量限界未満の試料がある場合は、平均値②及び③を算出。これらの平均値のうち、平均値①又は、平均値②及び平均値③の範囲を記載。
平均値①：測定値の算術平均値を算出。
平均値②：定量限界未満の濃度を定量限界として算出。
平均値③：定量限界未満の濃度をゼロとして算出。

（農林水産省 2018）（参照 25）

農林水産省（2020）は、鶏卵中の鉛等含有実態調査を行った。2019 年 12 月から 2020 年 2 月に全国 10 地域の小売店及び鶏卵洗卵選別施設から鶏卵 150 点（1 点当たり 10 個入り×1 パック）を購入し鉛濃度を測定した（検出下限 0.005 mg/kg）。その結果、今回調査した鶏卵全てにおいて鉛は検出下限以下であった。

鶏卵中の鉛濃度と鶏卵の消費量データを用いて、鶏卵からの鉛の経口摂取量を推定した。消費量データは、2005～2007 年度厚生労働省委託事業「食品摂取頻度・摂取量の特別集計業務」における鶏卵の消費量データ（30,706 人日）を用いた。国内で販売されている鶏卵が検出下限値で鉛を含むと仮定しても、推定される鶏卵からの鉛の摂取量は約 0.0039 µg/kg 体重/日であった（表 7)。農林水産省は、これは、実際の卵からの鉛の摂取量を過大評価しており、鉛摂取への鶏卵の寄与は小さいとしている。(農林水産省 2020)（参照 26)

表 7　鶏卵を通じた鉛の推定一日摂取量

鶏卵中の鉛濃度（mg/kg）	鉛の推定摂取量（μg/kg 体重/日） n = 30,407（10 歳以下は n = 2,487）			
	平均値	中央値	95 パーセンタイル値	
			全年齢	10 歳以下
0.005	0.0039	0.0039	0.0092	0.018

b. 飲料水中の鉛濃度

（a）水道水における検出状況

2018 年度の水道統計における鉛化合物の給水栓水での検出状況（表 8）から、各測定地点における最高値別でみると、全 8,047 測定地点中、7,710 地点で 0.001 mg/L 以下であった。((公社）日本水道協会 平成 30 年度調査結果（給水栓水：最高値))（参照 27）

表 8　給水栓水での鉛化合物の検査結果

水源種別	測定地点数	区分										
		～0.001 (mg/L)	～0.002 (mg/L)	～0.003 (mg/L)	～0.004 (mg/L)	～0.005 (mg/L)	～0.006 (mg/L)	～0.007 (mg/L)	～0.008 (mg/L)	～0.009 (mg/L)	～0.010 (mg/L)	0.011 (mg/L)～
全体	8,047	7,710	187	75	31	12	11	5	8	4	2	2
表流水	1,758	1,715	21	9	7	1	1	1	1	0	1	1
ダム湖沼	309	302	3	2	0	0	1	0	1	0	0	0
地下水	4,113	3,885	133	50	21	7	6	3	4	4	0	0
その他	1,867	1,808	30	14	3	4	3	1	2	0	1	1

Asami ら（2021）は、水道水を滞留させた後の鉛濃度について検討した。日本における公式な水道水の採水方法は、流水させた後の 15 分滞留水を用いることとなっている。2017 年に関東、関西、東北、北海道及び九州の 5 地域で現在実際に使用されている 110 の蛇口から得た水道水（各試料 100 mL）は、流水させた後では基準値（10 μg/L 未満）を下回っていたが、6 時間以上滞留させた初流水の 29%は基準値を超えていた。（Asami et al. 2021）（参照 28）

Deshommes ら（2013）は、カナダのモントリオールで 2006～2010 年にかけて水道水を採取し、鉛管の有無、サンプリングの季節、住居の建築時期による水道水中鉛濃度の違いを検討した。それぞれの水道水中鉛濃度

を比較した結果、鉛管のない住宅よりも鉛管のある住宅の方が鉛濃度は高く、鉛管のある住宅では、5 分間水を流した後に採取した試料よりも 30 分間水を流さず放置した後に採取した試料の方が鉛濃度は高かった。

また、1970 年以前の住宅及びその他の住宅よりも 1940～1950 年の戦時中に建築された住居で鉛濃度が最も高かった。さらに、鉛濃度は季節変動が大きく、冬よりも夏の方が高かった。（Deshommes et al. 2013）（参照 29）

上述の Deshommes ら（2013）の 2009～2010 年に水道水を採取した住居から 2011 年にも水道水を採取し、同じ住居から採取した試料で季節変動を検討した。鉛管のある住宅では、冬に比べて夏の水道水中鉛濃度が高く、その差は、5 分間水を流してから採取した試料で 6 μg/L、30 分間水を流さず放置した後に採取した試料で 10.55 μg/L であった。鉛管のない住宅では季節変動は大きくなかった。（Ngueta et al. 2014）（参照 30）

Wu ら（2018）は、2010 年 8 月に、中国の 8 地方における原水及び沸騰水からの鉛摂取量を推定した。原水 59 試料、沸騰水 163 試料の計 222 試料について、ICP 質量分析法により鉛濃度を測定した（検出限界（Limit of Detection：LOD） 0.004 μg/L）。LOD を上回った試料は、原水 28 試料、沸騰水 79 試料であった。原水及び沸騰水の鉛濃度の中央値（90 パーセンタイル値）は、それぞれ<0.004（3.93）μg/L、<0.004（3.28）μg/L であった。また、沸騰水からの鉛摂取量の平均値（90 パーセンタイル値）は 0.0434（0.1147）μg/kg 体重/日であった。（Wu et al. 2018）（参照 31）

（b）ミネラルウォーター類における検出状況

片岡ら（2017）は、2013 年度及び 2014 年度に購入した国産及び輸入ミネラルウォーター類（イタリア、フランス、日本、米国等 15 か国）の鉛濃度を ICP 質量分析法により測定した（定量限界（Limit of Quantitation：LOQ） 0.010 μg/L）。2013 年度は 115 試料中 37 試料（検出率 32%[2]）で検出され、検出濃度の平均値は 0.15 μg/L、中央値は 0.10 μg/L（検出範囲 0.015～1.1 μg/L）であった[3]。また、2014 年度は 110 試料中 30 試料（検出率 27%[3]）で検出され、検出濃度の平均値は 0.15 μg/L、中央値は 0.076

[2] 定量下限値を超える濃度で検出された試料数の総分析試料数に対する比率を検出率としている。

[3] 片岡ら（2017）の Supplemental Table S1 のデータを用いて、全 115 試料の平均値を算出した結果、ND=0 とした場合、ND=1/2LOQ とした場合ともに 0.05 μg/L であった。

μg/L（検出範囲 0.012～0.92 μg/L）であった[4]。（片岡ら 2017）（参照 32）

②食事からのばく露量推定

a. マーケットバスケット方式による鉛摂取量推定

穐山ら（2019）は、マーケットバスケット方式により日常的な食事を通じた国民平均の一日鉛摂取量を推定した。2019 年 5～10 月に全国 10 地域の地方衛生研究所等において、小売店から購入した食品を 14 群（1 群：米及びその加工品、2 群：雑穀・芋、3 群：砂糖・菓子類、4 群：油脂類、5 群：豆・豆加工品、6 群：果実類[5]、7 群：有色野菜、8 群：その他の野菜・海草類[6]、9 群：嗜好飲料[7]、10 群：魚介類、11 群：肉・卵、12 群：乳・乳製品、13 群：調味料、14 群：飲料水[8]）に分割して試料を調製した。ICP 質量分析法により鉛濃度を測定した後、2014～2016 年の国民健康・栄養調査の結果から各食品群の平均消費量を求めて摂取量を推定した。なお、本調査では、LOQ（0.006～1.2 ng/g（食品群により異なる。）[9]）を下回った分析結果を不検出（Not Detected：ND）とし、ND=0 又は 1/2LOQ として摂取量を推定した（ND 数については記載なし）。

2019 年の全国・全年齢層における鉛の 1 人当たりの推定一日摂取量は ND=0 とした場合 8.55 μg/日、ND=1/2LOQ とした場合 8.88 μg/日であった。1977～2019 年の鉛の推定一日摂取量（ND となったデータには 0 を代入し平均値を算出）の経年変化を図 1 に示す[10]。

著者らは、鉛の推定一日摂取量における 1977～1982 年における急激な減少には、1975 年の有鉛ガソリンの使用禁止が寄与しており、1996 年以降の緩やかな減少は焼却施設に設置されている排ガス除去装置の改善による廃棄物処理事業所[11]から環境への排出量が減少したことが要因であると考えられ、これらの要因により、2019 年の推定一日摂取量は 1977 年の 10%以

---

[4] 片岡ら（2017）の Supplemental Table S2 のデータを用いて、全 110 試料の平均値を算出した結果、ND=0 とした場合、ND=1/2LOQ とした場合ともに 0.05 μg/L であった。

[5] 6 群には果実、果汁が含まれる。

[6] 8 群には他の野菜類、キノコ類、海草類が含まれる。

[7] 9 群には酒類、嗜好飲料が含まれる。

[8] 14 群の飲料水としては、主に水道水（時にミネラルウォーター類）が使われる。なお、14 群以外の食品群の調製の際にも（例えば、9 群の茶やコーヒー等については浸出液として測定）、主に水道水が用いられる。著者からの情報提供による。

[9] 著者からの情報提供による。

[10] 1977～2008 年のデータは、一次報告の再掲。

[11] 原著では「廃棄物処理事務所」であった。

下まで減少していたとしている。総摂取量に対する各食品別摂取量の寄与率は、11 群で 21.4％、1 群で 20.5％であった。（穐山ら 2019）（参照 33）

2018 年の鉛摂取量では、2017 年に高かった 2 群の寄与率は減少し、1 群の寄与率が高くなっている（図 2）。著者らは、2013～2015 年の 3 年間分の寄与のパターンとも合わせて考察すれば、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、特定の食品群ひいては特定の食品からの寄与が大きくなると明確にいうことが難しいとしている。（穐山ら 2018）（参照 34）

2006～2019 年の鉛の食品群別 1 人当たりの推定一日摂取量を表 9 に示す。（松田ら 2006、2007、2008、2009、2010、2011、2012、渡邉ら 2013、2014、2015、穐山ら 2016、2017、2018、2019）（参照 33-46）

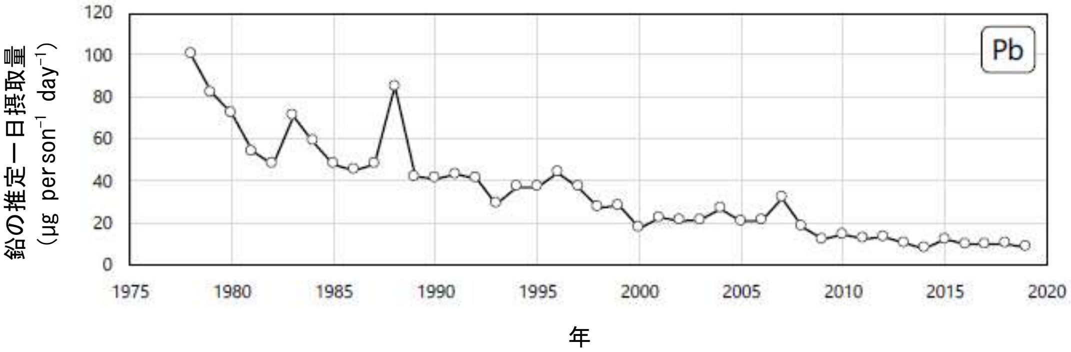


図 1　鉛摂取量の経年変化（1977～2019 年）（穐山ら 2019(参照 33)）

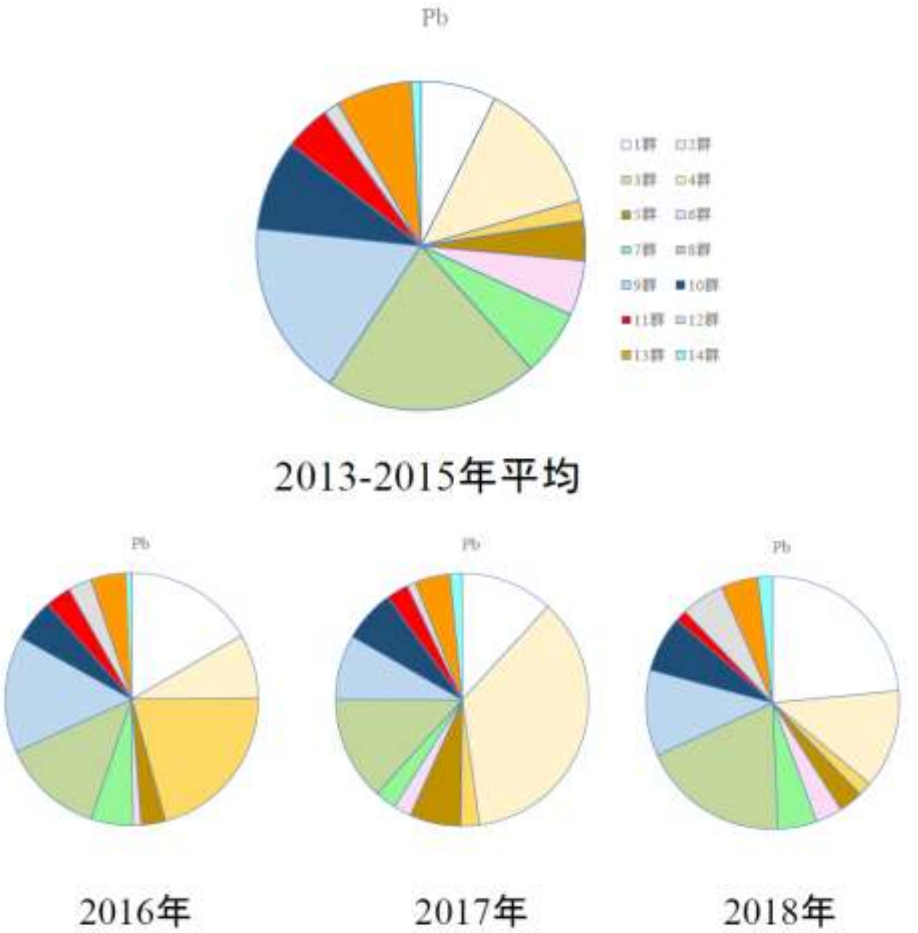


図 2　総摂取量に対する各群摂取量の寄与率（穐山ら 2018(参照 34)）

表 9　鉛の食品群別の 1 人当たり一日摂取量（μg）

食品群[12]	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年	2012 年
1 群：米及びその加工品	4.97	13.27	6.40	4.66	3.26	1.90	3.32
2 群：雑穀・芋	3.48	3.75	0.56	0.65	2.05	1.51	0.78
3 群：砂糖・菓子類	0.27	0.47	0.30	0.23	0.81	0.25	0.43
4 群：油脂類	0.10	0.65	0.09	0.06	0.04	0.12	0.02
5 群：豆・豆加工品	1.44	0.67	0.74	0.23	0.31	0.27	0.24
6 群：果実類	0.91	0.37	0.91	0.50	0.46	0.56	0.72
7 群：有色野菜	1.12	0.94	1.28	0.70	0.61	0.70	0.4
8 群:その他の野菜・海草類	1.38	3.52	2.60	1.06	1.91	1.99	1.46

[12] 穐山ら（2019）（参照 33）で報告されている群の分類を記載した。

食品群[12]	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年	2012 年
9 群：嗜好飲料	3.54	0.87	0.06	0.67	2.16	1.39	1.84
10 群：魚介類	0.96	2.98	1.36	0.47	0.75	1.28	1.34
11 群：肉・卵	0.68	1.56	1.32	1.08	0.75	0.87	1.35
12 群：乳・乳製品	0.85	1.53	1.84	0.35	0.73	0.66	0.49
13 群：調味料	1.24	1.43	0.75	1.62	0.77	0.92	0.75
14 群：飲料水	0.18	0.02	0.00	0.04	0.03	0.03	0.03
合計	21.1	32.0	18.2	12.3	14.6	12.45	13.2

表 9　鉛の食品群別の 1 人当たり一日摂取量（μg）（続き）

食品群 [12]	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年
1 群：米及びその加工品	0.6	0.8	0.921	1.65	1.2	2.36	1.74
2 群：雑穀・芋	2.3	0.7	0.939	0.814	3.6	1.3	0.772
3 群：砂糖・菓子類	0.2	0.1	0.252	2.05	0.23	0.18	0.230
4 群：油脂類	0.0	0.0	0.0174	0.00	0.01	0.00	0.002
5 群：豆・豆加工品	0.3	0.3	0.612	0.308	0.65	0.31	0.445
6 群：果実類	0.4	0.3	0.875	0.100	0.22	0.34	0.240
7 群：有色野菜	0.5	0.5	1.06	0.528	0.27	0.50	0.289
8 群:その他の野菜･海草類	2.2	1.1	3.03	1.29	1.3	1.9	1.37
9 群：嗜好飲料	1.1	2.3	1.81	1.47	0.83	1.1	0.293
10 群：魚介類	1.1	0.8	0.823	0.530	0.66	0.72	0.739
11 群：肉・卵	0.5	0.2	0.668	0.328	0.29	0.15	1.89
12 群：乳・乳製品	0.1	0.1	0.203	0.298	0.11	0.56	0.036
13 群：調味料	1.0	0.5	0.745	0.447	0.45	0.47	0.309
14 群：飲料水	0.0	0.1	0.119	0.0665	0.15	0.19	0.197
合計	10.4	7.82	12.1	9.88	10.0	10.1	8.55

農林水産省（2017）は、2006～2015 年に実施された厚生労働科学研究のデータを用い、鉛の 1 人当たり食品群別摂取量の平均値及び割合を計算した（表 10)。(農林水産省 2017）(参照 47)

表 10　鉛の食品群別摂取量（2006～2015 年平均）

食品群[13]	1 人当たり一日摂取量 (μg)	割合 (%)
1 群：コメ	4.01	26.0
2 群：雑穀・芋	1.67	10.8
3 群：砂糖・菓子	0.33	2.1
4 群：油脂	0.11	0.7
5 群：豆・豆加工品	0.51	3.3
6 群：果実	0.60	3.9
7 群：有色野菜	0.78	5.1
8 群：野菜・海藻	2.03	13.1
9 群：嗜好品[14]	1.57	10.2
10 群：魚介類	1.19	7.7
11 群：肉・卵	0.90	5.8
12 群：乳・乳製品	0.69	4.4
13 群：加工食品	0.97	6.3
14 群：飲料水	0.05[15]	0.4
合計	15.43	100.0

吉永ら（2017）は、2015 年の東海地方における人々（1 歳以上の全年齢）の食物を介した一日鉛ばく露量をマーケットバスケット方式により推定した（飲用・調理用の水からのばく露は含まれていない）。

2015 年 12 月に静岡県静岡市内の複数のスーパーマーケットから 151 食品を購入し、計 17 の食品群コンポジットを調製した。これ以降の作業は全て国立環境研究所内のクラス 1000 のクリーンルームで行い、鉛濃度を ICP 質量分析装置を用いて測定し、平成 25 年の国民健康・栄養調査の結果から東海地方における各食品群の一日摂取量を求めて食品からの一日鉛ばく露量を推定した（検出下限値 0.17 ng/g（食品群コンポジット当たりの濃度。17 食品群コンポジット中の鉛濃度は全て検出下限値を超えていた。））。最も濃度が高かったのは「藻類」の 124 ng/g で、それ以下は全て 10 ng/g 未満であった。一日鉛ばく露量推定値は 4.69 μg/日であり、ばく露量に寄与する食物群は「藻類」（28.8%）、「嗜好飲料」（13.8%）、「野菜類」（12.2%）の順で、これらが全体の 50%以上を占めていた。（吉永ら 2017）（参照 48）

[13] 原著では食品群番号の記載がないため、番号を補った。
[14] 酒類、茶、コーヒー、その他の嗜好飲料を指す。
[15] 1 人当たり一日摂取量は有効数字二桁とすると 0.055 であった。

Ohno ら（2010）は、日本の 6 都市における一日鉛摂取量をマーケットバスケット方式により推定した。食品については、日本の 6 都市で約 150 食品を購入し、国民健康・栄養調査の分類に基づいて 13 群に分けた試料を調製、ICP 質量分析法により鉛濃度を分析し、平成 16 年の国民健康・栄養調査の結果から各食品群の一日摂取量を求めて食品からの一日鉛摂取量を推定した（食品収集年、LOD、LOQ、ND 数及び ND データの取り扱いについては記載なし)。飲料水については、食品を購入した都市の蛇口から採水、ICP 質量分析法により鉛濃度を分析し、一日 2L 摂取するとして飲料水からの一日鉛摂取量を推定した。その結果、食品及び飲料水からの一日鉛摂取量の平均値±標準偏差は 44.4±18.1 µg/日であった。このうち、米及び嗜好飲料の寄与が大きく、鉛の推定摂取量はそれぞれ 9.1±5.9 µg/日、8.7±1.1 µg/日であり、飲料水からの一日鉛摂取量は 0.7±0.3 µg/日であった。（Ohno et al. 2010）（参照 49）

b. 陰膳調査による鉛摂取量推定

Watanabe ら（2013）は、2001～2004 年の冬季（12～3 月）に、宮城県の小児[16]296 名（男児 159 名、女児 137 名、3～6 歳）を対象に 24 時間の陰膳調査により鉛摂取量の推定を行った。調査期間中に対象者が消費した食品と同様のもの（3 食に加え、お茶や水、その他の飲み物も含むスナック）を金属の溶出のないプラスチック容器に保存し、竹箸を使用して各食品を分け、各食品の重量を測定した後、全ホモジネートを調製し、ICP 質量分析法により鉛濃度を測定した。なお、本調査では、LOD（1 µg/kg）を下回った分析結果は、LOD の 1/2 として算出した（ND 数については記載なし）。鉛摂取量の幾何平均値（幾何標準偏差）は 2.28（2.21）µg/日（0.12（2.18）µg/kg 体重/日）であった。年齢に伴い、一日摂取量は増加したが、体重当たりの摂取量に有意な変動は認められなかった。（Watanabe et al. 2013）（参照 50）

Hayashi ら（2019）は、環境省の実施した「ダイオキシン類をはじめとする化学物質の人への蓄積量調査」（2006～2010 年度）における陰膳調査で採取した日本の 5 地域の調査対象者 319 名（10 代～70 代）の食事試料を用いて、我が国における食事からの鉛摂取量を推定した。陰膳試料をフードプロセッサーにより均質化し、ICP 質量分析法により鉛濃度を測定した。なお、本調査では、LOD（0.0003 µg/g）を下回った分析結果は、LOD の 1/2 とし

[16] 一般的に、生後 28 日未満の児を新生児、0 歳児を乳児、小学校入学前までを幼児、生後～15 歳までを小児と定義される。

て算出した（ND 数については記載なし）。その結果、各調査対象者の 3 日間連続した食事試料 949 試料を用いた鉛の一日摂取量の幾何平均値（幾何標準偏差）は 5.61（1.84） µg/日（0.0955（1.88） µg/kg 体重/日）、95 パーセンタイル値は 17.3 µg/日（0.319 µg/kg 体重/日）であった。（Hayashi et al. 2019）（参照 51）

環境省（2017a、2017b）は、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において、3 地域の 15 名の調査対象者（40 歳以上 60 歳未満）の 3 日間の陰膳調査を行った。陰膳試料を酸分解した後、ICP 質量分析法により鉛濃度を測定した（検出下限値 0.40 ng/g。ND 数については記載なし）。

その結果、平均値は 0.082±0.047 µg/kg 体重/日、中央値は 0.069 µg/kg 体重/日、データの範囲は 0.021～0.17 µg/kg 体重/日であった。過年度調査との比較を表 11 に示す。（環境省 2017a、環境省 2017b）（参照 52, 53）

表 11　過年度調査との比較（µg/kg 体重/日）

	対象者数	平均値	標準偏差	中央値	範囲
平成 23 年度	15 名	0.091	0.040	0.094	0.024～0.17
平成 24 年度	15 名	0.11	0.060	0.11	0.031～0.28
平成 25 年度	15 名	0.088	0.049	0.083	0.036～0.22
平成 26 年度	15 名	0.073	0.036	0.064	0.032～0.17
平成 27 年度	15 名	0.056	0.030	0.048	N.D.※～0.13
平成 28 年度	15 名	0.082	0.047	0.069	0.021～0.17
全対象者	90 名	－	－	0.074	N.D.～0.28

※　ND : 検出下限値未満（平均値及び標準偏差を計算する際には、ND=0 として算出）

（２）海外

海外の食事由来の鉛摂取量として、第 73 回の FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : JECFA）においてまとめられた推定鉛摂取量を表 12、13 に示す。（JECFA 2011a）（参照 54）

表 12　各国の食事由来の推定鉛摂取量（全体又は成人）

国又は地域	対象集団	平均摂取量（µg/kg 体重/日）	高摂取量（µg/kg 体重/日）
オーストラリア	成人男性25～34歳 成人女性25～34歳	0.06～0.40※1 0.02～0.35※1	— —
カナダ	全体（2002年）	0.11※2	—

国又は地域	対象集団	平均摂取量 （μg/kg 体重/日）	高摂取量 （μg/kg 体重/日）
チリ	サンティアゴの成人	3※3	—
中国	成人	0.9※4	1.8 （97.5パーセンタイル）
エジプト	全体 （特定作物のみの摂取量）	0.74	—
欧州	成人 （国ごとの個別の推定）	0.36～1.24※5	0.73～2.43 （95パーセンタイル）
インド	ムンバイの成人	0.44※4	—
レバノン	全体	0.27※6	—
ニュージーランド	成人男性	0.13※7	—
米国	全体	0.03※8	0.06 （90パーセンタイル）

※1　報告限界（Limit of Reporting : LOR）未満の値を 0 と仮定した場合と LOR と同じと仮定した場合の幅
※2　LOD や LOQ は示されていない ; 平均値はいくつかの食品を除いて全て示されている
※3　体重を 68 kg と仮定
※4　体重を 63 kg と仮定
※5　各国の LOQ 未満の値を 0 と仮定した場合（lower-bound approach）と LOQ と等しいと仮定した場合（upper-bound approach）の幅
※6　体重を 68 kg と推定 ; LOQ 未満の値を LOQ の 1/2 として推定
※7　LOD 未満の値を LOD の 1/2 として推定
※8　LOQ 未満の値を 0 として推定

（JECFA 2011a）（参照 54）

表 13　各国の食事由来の推定鉛摂取量（小児）

国又は地域	対象集団	平均摂取量 （μg/kg 体重/日）	高摂取量 （μg/kg 体重/日）
オーストラリア	2歳児	0.03～0.93※1	—
カナダ	4歳児 2～3歳児	0.19※2 0.26※2	— —
チリ	小児	6～9※3	—
中国	2～7歳児	3.1	8.2 （97.5パーセンタイル）
欧州	1～3歳児 4～7歳児	1.10～3.10※4 0.80～2.61※4	1歳児2.1～5.5 3歳児1.7～5.2 4歳児1.5～4.4 7歳児1.4～4.4 （95パーセンタイル）
インド	小児	0.9～1.3※3	—
レバノン	小児	0.5～0.8※3	—
ニュージーランド	乳児 1～3歳児	0.34※5 0.31※5	— —

国又は地域	対象集団	平均摂取量 （μg/kg 体重/日）	高摂取量 （μg/kg 体重/日）
米国	6～11か月の乳児 2歳児	0.13※6 0.11※6	0.3 0.2 （90パーセンタイル）

※1　LOR 未満の値を 0 と仮定した場合と LOR と同じと仮定した場合の幅
※2　LOD や LOQ は示されていない；平均値はいくつかの食品を除いて全て示されている
※3　小児の体重当たりの摂取量が成人の 2～3 倍と仮定
※4　各国の LOQ 未満の値を 0 と仮定した場合と LOQ と等しいと仮定した場合の幅
※5　LOD 未満の値を LOD の 1/2 として推定
※6　LOQ 未満の値を 0 として推定

（JECFA 2011a）（参照 54）

Schneider ら（2014）は、ドイツの 14～80 歳の男女を対象に食事からの鉛摂取量を推定した。食品中の鉛濃度は 2000～2007 年に実施された German Food Monitoring Progtamme（GFMP）や既往文献のデータ、各食品の摂取量は 2005～2006 年に実施された German National Nutrition Survey Ⅱ（Nationale Verzehrsstudie Ⅱ：NVSⅡ）等のデータを使用した。LOQ 又は LOD（具体的な数値は記載なし）を下回った分析結果は、それぞれの 1/2 として算出した（ND 数については記載なし）。その結果、鉛摂取量の算術平均値は 0.53 μg/kg 体重/日、高摂取量の見積もりは 0.72 μg/kg 体重/日であった。このうち、清涼飲料、野菜、果実・ナッツ、穀類、乳製品の寄与が大きく、それぞれ 128.36 ng/kg 体重/日、87.14 ng/kg 体重/日、78.06 ng/kg 体重/日、77.87 ng/kg 体重/日、72.64 ng/kg 体重/日であった。（Schneider et al. 2014）（参照 55）

Marin ら（2017）は、2010 年 6 月から 2011 年 2 月にマーケットバスケット方式により、スペインのバレンシア地域における食事からの鉛摂取量を推定した。ICP 質量分析法により鉛濃度を測定し、LOQ（0.4～10 μg/kg）を下回った分析結果を 0 とした場合（Optimistic シナリオ）と、LOQ の 1/2 とした場合（Pessimistic シナリオ）の鉛摂取量を推定した。810 試料のうち、LOQ を上回った試料は 84%であった。鉛摂取量の平均値は、6～15 歳の小児で 0.45（範囲 0.41～0.50）μg/kg 体重/日（Optimistic シナリオ）及び 0.83（範囲 0.76～0.90）μg/kg 体重/日（Pessimistic シナリオ）、15 歳以上の成人で 0.21（範囲 0.20～0.21）μg/kg 体重/日（Optimistic シナリオ）及び 0.44（範囲 0.43～0.45）μg/kg 体重/日（Pessimistic シナリオ）であった。また、穀類の寄与率が最も大きく、Optimistic シナリオで小児 63%、成人 49%であった。（Marin et al. 2017）（参照 56）

２．環境等からのばく露

（１）環境等の鉛濃度

①大気

東京都が 2005～2009 年に都内 3 か所の観測所（2 か所は主要な交差点、1 か所は住宅地）で観測した大気中鉛濃度の 5 年間幾何平均値は、交差点でそれぞれ 14 及び 13 ng/m^3、住宅地で 14 ng/m^3 であった。著者は、交差点と住宅地の間で大気中鉛濃度に差がないことから、自動車は大気中の主要な鉛源ではないことを示唆しているとしている。（Yoshinaga 2012a）（参照 57）

環境省（2020f）は、平成 30 年度有害大気汚染物質モニタリング調査において、全国 15 地点で一般環境大気中の鉛及びその化合物濃度を測定し、当該地点における月 1 回の測定結果の算術平均値を算出した（検出下限値未満の測定結果を検出下限値の 1/2 として算出した。ND 数については記載なし）。大気中鉛濃度の平均値が最も高い地点は埼玉県で 8.7 ng/m^3、最も低い地点は新潟県で 2.8 ng/m^3 であった。（環境省 2020f）（参照 58）

②土壌

Takeda ら（2004）は、日本の 78 か所の森林及び農地から採取した 514 の土壌試料を酸分解後、ICP 質量分析法により鉛濃度を測定した（LOD、LOQ 及び ND 数については記載なし）。その結果、鉛濃度の中央値は 20 mg/kg、算術平均値は 24 mg/kg、範囲は 1.0～1,100 mg/kg であった。（Takeda et al. 2004）（参照 59）

③室内塵

Yoshinaga ら（2014）は、2006～2012 年の四つの異なる時期において国内の一般家庭 100 軒の掃除機ごみから得られた室内塵の多元素分析において、試料を酸分解後、ICP 質量分析法により鉛濃度を測定した（LOD、LOQ 及び ND 数については記載なし）。鉛濃度の最小値、中央値、最大値はそれぞれ 11.9、49.1、3,730 mg/kg であり、幾何平均値幾何標準偏差）は 57.9（2.50） mg/kg であった。

日本の住宅における室内塵の多元素分析を行い、因子分析を行った結果、鉛はアンチモン及びスズとの相関がみられたことから、著者らは、室内塵中の鉛は土壌由来ではなく、はんだやプラスチックに由来していることが示唆されたとしている。（Yoshinaga et al. 2014）（参照 60）

④生活用品、おもちゃ

伊佐間ら（2011）は、2010 年 5～11 月に、都内の複数の小売店で、家庭内の生活空間に乳幼児が触れ易い状態で置かれ、乳幼児が誤飲する可能性のある合成樹脂製家庭用品 135 製品（消しゴム類、マーカーペン、ボールペン、キーホルダー類、コンテナ附属品、櫛及びヘアピン類、美術品及び装飾品類、壁飾り、鉛筆、クリップ及びピン類、アクセサリー類その他用品）を購入し、製品及び容易に分離可能な部品から、塗膜の施されていない合成樹脂部分又は塗膜を取り除いた合成樹脂部分を色別に分け、それぞれを検体とした（計 150 検体）。ISO 8124-3 の酸溶出試験を実施し、ICP 質量分析法により鉛の溶出量を測定した（検出及び定量下限値は 2.58 及び 8.59 ng/L）。その結果、アクリル樹脂製デコパーツ（decorations part）の 2 製品が ISO 規格の溶出限度値（90 mg/kg）を超えており（それぞれ 1,810 及び 1,660 mg/kg）、ポリ塩化ビニル製キーカバーの 4 製品が溶出限度値の 1/10 を超えていた（それぞれ 47.9、19.3、17.7 及び 13.1 mg/kg）。（伊佐間ら 2011）（参照 61）

小栗ら（2017）は、2014 及び 2015 年に、千葉県及び茨城県内で購入した、室内で保管・使用される各種生活用品のうち、保管・使用に伴って細かい破片を生む可能性がある製品（文房具 8 種類、雑貨 16 種類、台所用品 6 種類、室内装備・装飾品 5 種類、電子・電気製品の電源ケーブル類及び電気用品 10 種類、玩具 5 種類、かばん類 4 種類）を対象に、蛍光 X 線分析により鉛含有量を測定した（定量下限濃度 0.005%）。その結果、250 試料中 18 試料（ブックエンド、電気ポットの電源ケーブル、延長コード、プライヤ、カードケース、鍋蓋、ダンベル、突っ張り棒及びカメラケース）で鉛が検出され（0.619～14%）、表面が塗装された製品やポリ塩化ビニル（Polyvinyl Chloride：PVC）被覆された製品の中に、鉛含有製品が存在することが確認された。一方、玩具（22 試料）及び内装材・建材（35 試料）からは鉛が検出されなかった。（小栗ら 2017）(参照 62)

Greenway 及び Gerstenberger（2010）は、米国ラスベガスの保育所から採取したプラスチック製のおもちゃ中の鉛濃度を蛍光 X 線分析により測定した（LOD 10 ppm（PVC 製）、2 ppm（PVC 製以外））。その結果、535 検体中 29 検体で 600 ppm（範囲 621～8,081 ppm）を超過しており、このうち、20 検体は鉛安定剤が使用される PVC 製であり、17 検体はクロム酸鉛を色材として用いる黄色のおもちゃであった。（Greenway and Gerstenberger 2010）（参照 63）

Shen ら（2018）は、中国の主要なオンラインショップで販売されている小児用おもちゃ 100 検体の塗料を削り取り、酸分解後に ICP 質量分析法により鉛濃度を測定した（LOD 0.07μg/L（総鉛濃度 1.75 mg/kg 及び可溶性鉛濃度 0.004 mg/kg に相当）。ND 数については記載なし）。その結果、塗料中総鉛濃度の平均値±標準偏差は 92±24 mg/kg、可溶性鉛濃度の平均値±標準偏差は 2.8±0.4 mg/kg であった。（Shen et al. 2018）（参照 64）

Perez ら（2017）は、米国サンフランシスコで販売されているコスチューム化粧品（リップスティック、ボディペイント、アイシャドウ）からの鉛ばく露による血中鉛濃度を Integrated Exposure Uptake Biokinetic（IEUBK）モデル（小児）及び Adult Lead Model（ALM）モデル[17]（成人）を用いて予測した。断続的（12 回/年）に使用している小児及び成人では化粧品使用による健康リスクはないとする一方、職業的に使用している成人ではカリフォルニアプロポジション 65 で定められた影響を及ぼさない鉛のリスク濃度を超過していたことから、ばく露を予防する更なる評価が必要であると考えられたとしている。（Perez et al. 2017）（参照 65）

（２）環境等からのばく露量推定

①室内塵（ハウスダスト）

Yoshinaga ら（2014）は、2006～2012 年に、国内の一般家庭 100 軒の掃除機ごみから調製した室内塵を酸分解後、ICP 質量分析法により鉛濃度を測定した（LOD、LOQ 及び ND 数については記載なし）。鉛濃度の中央値 49.1 mg/kg と US EPA が公表している小児の室内塵摂食率のデフォルト値（100 mg/日）から算出された室内塵由来の推定鉛摂取量は 4.9 µg/日であった。（Yoshinaga et al. 2014）（再掲）（参照 60）

②生活用品、おもちゃ

小栗ら（2017）は、2014 及び 2015 年に、千葉県及び茨城県内で購入した、室内で保管・使用される各種生活用品のうち、保管・使用に伴って細かい破片を生む可能性がある製品（文房具 8 種類、雑貨 16 種類、台所用品 6 種類、室内装備・装飾品 5 種類、電子・電気製品の電源ケーブル類及び電気用品 10 種

---

[17] 非居住地域の汚染された土壌にばく露された妊娠可能年齢の女性及びその胎児の血中鉛濃度を予測するモデル。汚染土壌にばく露されていない妊娠可能年齢の女性の基準血中鉛濃度（typical PbB concentration）に、土壌中鉛濃度や吸収率等を考慮して算出される土壌からのばく露分の血中鉛濃度を加算することにより算出する。パラメータに食事及び飲料水の項目は含まれていない。

類、玩具 5 種類、かばん類 4 種類）を対象に、蛍光 X 線分析により鉛含有量を測定した（定量下限濃度 0.005%）。その結果、250 試料中 18 試料（ブックエンド、電気ポットの電源ケーブル、延長コード、プライヤ、カードケース、鍋蓋、ダンベル、突っ張り棒及びカメラケース）で鉛が検出され（0.619～14%）、表面が塗装された製品や PVC 被覆された製品の中に、鉛含有製品が存在することが確認された。一方、玩具（22 試料）及び内装材・建材（35 試料）からは鉛が検出されなかった。また、鉛が検出された 18 試料のうち 9 試料について鉛含有量に対して可給態[18]分画が占める割合[19]及び小児の推定可給態鉛一日摂取量[20]を算出した結果、それぞれ 0.43～4.6%及び 0.21～90 μg/日と推定された。（小栗ら 2017）（再掲）（参照 62）

＜参考＞

都道府県等が実施した公共用水域における鉛濃度の測定結果（2010～2019 年度）（表 14-1、14-2）によると、現在の環境基準（0.01 mg/L）を超える検体の割合は、いずれの年度においても 1%以下であった。（環境省 2020g）（参照 66）

表 14-1 鉛の健康項目の環境基準達成状況（非達成率）（2019 年度）

	調査地点数	超過地点数	割合（%）
河川	3,137	3※1	
湖沼	266	0	
海域	774	0	
全体	4,177	3	0.07

※1　最大値は 0.021 mg/L

表 14-2 鉛の健康項目に係る環境基準値超過検体数（2010～2019 年度）

	測定検体数	環境基準値を超える検体数	割合（%）
2010 年度	13,215	45	0.34
2011 年度	12,383	45	0.36
2012 年度	11,969	43	0.36

18 可給態とはヒトの消化管の中で溶出しうる分画を表す。（小栗ら 2017）（参照 62）ここでは「*in vitro* バイオアクセシブル」と同義。

19 *in vitro* バイオアクセシビリティのこと。

20 模擬胃液で抽出される可給態鉛濃度を測定。ハウスダストの成分が 100%塗膜や PVC 樹脂片で構成されるというワーストケースを仮定し、小児のハウスダスト平均一日摂取量（25 mg）と可給態鉛濃度を掛けあわせて推定。（小栗ら 2017）（参照 62）

	測定検体数	環境基準値を 超える検体数	割合（%）
2013 年度	12,276	24	0.20
2014 年度	12,275	20	0.16
2015 年度	12,057	24	0.20
2016 年度	11,702	13	0.11
2017 年度	11,561	26	0.22
2018 年度	11,376	18	0.16
2019 年度	11,120	19	0.17

国及び地方公共団体が実施した地下水の水質測定結果（2010～2019 年度）によると、2019 年度において、鉛が検出された地点の割合は 4.6%であり、このうち現在の環境基準（0.01mg/L）を超える地点の割合は 0.4%であった（表 15）。（環境省 2021）（参照 67）

表 15　鉛の年度別地下水質測定結果（概況調査）（2010～2019 年度）

	調査数（本）	超過数（本）	超過率（%）
2010 年度	3,041	12	0.4
2011 年度	2,975	13	0.4
2012 年度	2,962	12	0.4
2013 年度	2,964	9	0.3
2014 年度	2,755	7	0.3
2015 年度	2,712	3	0.1
2016 年度	2,758	9	0.3
2017 年度	2,689	4	0.1
2018 年度	2,726	10	0.4
2019 年度	2,786	12	0.4

※　超過数とは、測定当時の基準を超過（年間平均値）した井戸の数であり、超過率とは、調査数に対する超過数の割合である。

３．各媒体からのばく露量推定

（１）各媒体中鉛濃度からのばく露量及び寄与率推定

Takagi ら（2020）は、2006～2010 年に、静岡県及び東京都の小児（3～11 歳）のいる家庭 12 戸から小児の潜在的鉛源となる環境試料（食事（1 日分の陰膳）、家庭・小学校・幼稚園の土壌、室内塵（掃除機ごみ）、室外塵（外向きの窓枠に蓄積した塵）等）の採取を行い、得られた試料を酸分解後、ICP 質量分析法によ

り鉛濃度を測定した（LOD、LOQ 及び ND 数については記載なし）。

食事の摂取重量は実測値（陰膳の重量）を、土壌摂食量、室内塵摂食量及び換気率はそれぞれ既往の文献に基づく値（土壌 8.5 mg/日、室内塵 25 mg/日、及び換気率 9.9 m^3/日）を用い、Σ(［濃度］×［摂取量］)により一日鉛総摂取量を推定した。対象小児のうち、データの揃った 8 名の一日鉛総摂取量推定値の平均値±標準偏差は 6.1±4.6 µg/日（範囲 2.4～13.9 µg/日）であった。そのうち、従来の方法で推定した各媒体の寄与率（範囲）は食事で 18～87%、室内塵で 11～78%、土壌で 1.8～6.8%、大気で 0.073～2.0%であった。

また、小児の血中鉛の起源を推定するために、マルチコレクター型（MC）ICP 質量分析法を用いて血液及び環境試料中鉛の安定同位体比（$^{207}Pb/^{206}Pb$、$^{208}Pb/^{206}Pb$）を測定し、その結果と鉛濃度データとをあわせて、同位体比測定に十分な試料が得られた 6 名を対象とした血中鉛への各環境試料の寄与を線形計画法によって解析した。体内に取り込まれた鉛（血中鉛）との比較のためには人体に吸収しうる鉛の同位体比を測定する必要があることから、環境試料については模擬胃液（0.4 mol/L グリシン水溶液、pH 1.5）を用いて抽出したバイオアクセシブルな鉛を分析対象とした。結果的に解が得られたのは 3 名であった（表 16）。主な寄与率は、1 名は土壌及び室内塵、1 名は室内塵、及び 1 名は全ての媒体が同等であった。残り 3 名は解が得られなかった。著者らは、この研究における限界点及び不確実性として、(1) 血中鉛濃度から鉛摂取量への換算に関する情報の不足、(2) 採血時期と環境試料の収集時期のタイムラグ、(3) 陰膳及び環境試料の代表性、及び (4) 収集した媒体以外からの鉛ばく露源の四点を挙げている。（Takagi et al. 2020）（参照 68）

表 16　線形計画法によって推定された鉛摂取源ごとの寄与内訳

性別、年齢	媒体	Pb Uptake※1		Pb Intake※2	
		（µg/日）	（%）	（µg/日）	（%）
女児、8 歳	食事	0.81	19	1.2	8.6-12
	土壌	1.1-2.1	26-49	5.7-11	57-79
	室内塵	1.4-2.4	32-55	1.4-3.2	10-32
	合計	4.25	100	10-14	100
女児、8 歳	食事	1.5	24	1.6	15
	土壌 1	0-0.84	0-13	0-2.3	0-21
	土壌 2	0-0.94	0-15	0-1.8	0-16
	室内塵	3.9-4.8	61-76	7.3-9.1	66-83
	合計	6.29	100	11	100

性別、年齢	媒体	Pb Uptake※1		Pb Intake※2	
		(μg/日)	(%)	(μg/日)	(%)
男児、7 歳	食事	0.68	34	0.88	5.9-11
	土壌	0.60-0.93	30-46	1.5-2.3	10-28
	室内塵	0.39-0.70	20-36	4.9-13	60-87
	合計	1.96	100	8.1-15	100

※1　線形計画法で算出
※2　Pb Intake は各媒体からの Pb Uptake と測定した *in vitro* バイオアクセシビリティから算出した各媒体の総鉛摂取量

Ohtsu ら（2019）は、2014 年 1 月～2015 年 10 月に、栃木県下野市の既に 1～3 歳半の小児がいる妊婦とその小児 89 組（うち全ての試料とデータが得られたのは妊婦 86 名及び小児 87 名）を対象に 3 日間の陰膳調査を行った。陰膳試料を均質化し、ICP 質量分析法により鉛濃度を測定した（LOD 0.001 ng/mL。ND 数については記載なし）。あわせて、陰膳調査期間中の 7 日間に対象者の住宅から収集した室内塵（掃除機ごみ）中鉛濃度をエネルギー分散型蛍光 X 線分析により測定し（LOD（2.5 μg/g）を下回った分析結果は、LOD の 1/2 として算出。ND 数については記載なし）、室内塵摂食率（妊婦 : 0.03 g/日、小児 : 0.06 g/日）を用いて鉛摂取量を算出した。室内塵中鉛濃度の最小値は 1.20 μg/g、中央値は 46.00 μg/g、最大値は 234.00 μg/g であり、平均値は 53.37 μg/g であった。さらに、小児の末梢血、妊婦の末梢血、出産時の臍帯血を採取し、血中鉛濃度を測定した（LOD 0.001 ng/mL）。

妊婦及び小児の食品（飲料水以外の飲料を含む）、飲料水（水道水及びミネラルウォーター）及び室内塵由来の鉛摂取量、鉛総摂取量並びに末梢血及び臍帯血中鉛濃度の算術平均値±標準誤差を表 17 に示す。経口鉛ばく露のうち室内塵の寄与率の平均値は、妊婦が 16.1%（範囲 0.35～55.5%）、小児が 38.4%（範囲 0.6～81.3%）であった。妊婦においては、喫煙と受動喫煙の有無及び各経路由来の鉛摂取量と末梢血/臍帯血中鉛濃度に相関はみられなかった。小児においては、室内塵由来の鉛摂取量と末梢血中鉛濃度に弱い相関がみられた（$p = 0.029$、スピアマンの順位相関係数（ρ）＝0.234）。著者らは、食品と室内塵が日本の高リスク集団における主要な経口鉛ばく露源であり、試料間で寄与率の変動は大きいものの、小児では室内塵の寄与が大きいことが示されたとしている。（Ohtsu et al. 2019）（参照 69）

表 17　鉛のばく露経路別推定摂取量及び血中鉛濃度

対象集団	平均鉛摂取量±標準誤差（μg/kg 体重/週）				血中鉛濃度 (μg/dL)
	食品	飲料水	室内塵	総摂取量	
妊婦	1.23±0.10	0.01±0.00	0.19±0.01	1.47±0.13	末梢血：0.69±0.04 臍帯血：0.542±0.05
小児	3.28±0.26	0.03±0.01	1.90±0.13	5.21±0.30	末梢血：1.30±0.07

Pizzol ら（2010）は、文献調査により収集した大気、土壌、食品及び飲料水の鉛濃度、並びに US EPA（1997、2008）で示された摂取率（Intake rates）及び体重を用い、デンマークにおける小児及び成人女性の鉛摂取量を推定した（表 18）。主な摂取源は、生後 6 か月未満の乳幼児においては飲水又は母乳であったが、生後 6 か月以降の小児及び成人女性においては食品であった。（Pizzol et al. 2010）（参照 70）

表 18　鉛摂取量の推定結果（μg/kg 体重/日）

対象集団	吸入	食事	飲水	土壌	合計
生後 1 か月未満	0.00445	0.146	0.165	－	0.315
生後 1～3 か月未満	0.00435	0.117	0.175	－	0.295
生後 3～6 か月未満	0.00329	0.204	0.211	－	0.418
生後 6～12 か月未満	0.00348	0.408	0.168	0.137	0.717
1～2 歳未満	0.00417	0.656	0.102	0.184	0.946
2～3 歳未満	0.00409	0.539	0.0989	0.152	0.794
3～6 歳未満	0.00348	0.444	0.0880	0.113	0.649
成人女性	0.00104	0.146	0.134	0.0327	0.314

Oulhote ら（2013）は、2008～2009 年にフランスで実施した Saturn-Inf 2008-2009 Survey の対象者から抽出した小児 484 名（6 か月～6 歳）の環境媒体（飲料水、室内塵（室内及びアパート共用部分）、土壌）からの鉛ばく露の寄与について調査した。環境媒体及び血中鉛濃度は ICP 質量分析法にて測定した（LOQ：

1 μg/L（飲料水）、1 μg/m²（室内塵及び硬い土壌（hard soil）の溶出（leachable）鉛濃度）、2 μg/m²（室内塵及び硬い土壌の総（total）鉛濃度）、0.5 mg/kg（緩い土壌（loose soil）の溶出鉛濃度）及び 1.3 mg/kg（緩い土壌の総鉛濃度）、0.037 μg/L（血中鉛濃度）。ND 数については記載なし）。

フランスの小児全員について考察するためにサンプリングの重み及びデザインを考慮した。血中鉛濃度の幾何平均値は 14（範囲 2.6～308）μg/L（1.4（範囲 0.26～30.8）μg/dL）であった。環境媒体中の鉛濃度の範囲は、飲料水は LOQ 未満～74 μg/L、室内塵は LOQ 未満～3,204 μg/m²、アパート共用部分の室内塵は 2～5,968 μg/m²、硬い質の土壌は 5～3,172 μg/m²、緩い質の土壌は LOQ 未満～3,075 mg/kg であった。室内塵、緩い質の土壌、硬い質の土壌及び飲料水中の鉛含有量がそれぞれ 25 パーセンタイルから 95 パーセンタイルに増加すると、血中鉛濃度がそれぞれ 65、13、25 及び 5%増加した。

著者らは、室内塵が血中鉛濃度に対する主な要因であると考えられ、室内塵からの鉛ばく露を最低限に抑える対策が必要であるとしている。（Oulhote et al. 2013）（参照 71）

Glorennec ら（2016）は、2007 年 6 月～2009 年 1 月におけるフランスの 3～6 歳の小児を対象としたマーケットバスケット方式による調査、“Plomb-Habitat”全国調査等の結果から、食事、水道水、大気、土壌及び室内塵からの鉛摂取量を推定した。LOD や LOQ（具体的な数値は記載なし）を下回った分析結果は、それぞれの 1/2 として算出した（ND 数については記載なし）。粉塵や土壌も含めた鉛の推定総摂取量及び食事由来の摂取量の中央値（95 パーセンタイル値）はそれぞれ 0.71（2.52）、0.37（0.42）μg/kg 体重/日であった。食事由来の鉛摂取のうち、牛乳、清涼飲料、野菜及びパンの順に寄与率が大きく、それぞれ 15、11、6 及び 6%であった。

平均的なばく露における食事由来の摂取の寄与は半分であるが、高ばく露では、変動はあるものの土壌や室内塵が主要なばく露経路であった。なお、大気と水の寄与は極めて小さかった。（Glorennec et al. 2016）（参照 72）

（２）モデル等を用いたばく露量推定

Ikeda ら（2011）は、1980～2008 年の日本を含むアジア各国における職業ばく露を除いた一般集団を対象とした血中鉛濃度、尿中鉛濃度及び陰膳に係る公表文献のデータから、血中、尿中鉛濃度と食事中鉛濃度との関連について回帰分析を行った。得られた回帰式を用いて、2003 年から 2008 年の調査で得られた日本人女性の幾何平均血中鉛濃度（15 μg/L）から推定した日本人女性の典型的な食事からの鉛摂取量は 13.5 μg/日であった。（Ikeda et al. 2011）（参照 73）

Dong 及び Hu (2012) は、China National Knowledge Infrastructure（CNKI）及び Science Citation Index（SCI）データベースから中国における鉛ばく露に関するパラメータ（1～6 歳の小児の血中鉛濃度、食事、塗料、土壌、大気及び飲料水中の鉛濃度）を収集し、ベイジアン階層モデル（Bayesian hierarchical Model）により事後分布（posterior distribution）の各種パラメータを推定後、IEUBK モデルを用いて食事、塗料、土壌、大気及び飲料水からの鉛摂取量及び寄与率を推定した。鉛の総摂取量は 18.84 μg/日、食事、塗料、土壌、大気及び飲料水からの鉛摂取量の平均値±標準偏差は、それぞれ 13.80±7.23、3.80±3.28、2.57±1.08、0.57±0.17 及び 0.034±0.017 μg/日であった。また、食事、塗料、土壌、大気及び飲料水の寄与率は、それぞれ 65.8±7.92、17.0±7.88、13.7±5.05、3.36±1.75 及び 0.20±0.14％であった。（Dong and Hu 2012）（参照 74）

Fierens ら（2016）は、ベルギーにおける 2～6 歳の小児の媒体別の寄与率を工業地域及びその周辺地域、対照地域の三つに分けて、MERLIN-Expo tool[21]を用いて推定した。データは、土壌及び粉塵、大気中の鉛濃度については 2006 年に実施された環境モニタリング調査の結果から、外国産食品中の鉛濃度については既往の文献から得られた値を使用した。地元で生産された食品の鉛濃度については、MERLIN-Expo tool により推定された値を使用した。全ての地域において、鉛の主要なばく露源は粉塵と外国産の食品であり、粉塵の寄与率は 24（対照地域）～72％（工業地域）、外国産の食品の寄与率は 12（工業地域）～73％（対照地域）の間であった。また、血中鉛濃度の平均値±標準偏差は、工業地域では 4.55±2.67 μg/dL、周辺地域では 3.68±1.80 μg/dL、対照地域では 2.93±1.02 μg/dL と推定されたとしている。（Fierens et al. 2016）（参照 75）

Zartarian ら（2017）は、US EPA の Stochastic Human Exposure and Dose Simulation（SHEDS）-マルチメディアモデルと IEUBK [win v1.1 build 11]モデルを組み合わせて、米国の小児の鉛ばく露の血中鉛濃度への寄与率を予測した。米国国民健康栄養調査（National Health and Nutrition Examination Survey : NHANES）（2009～2014）の血中鉛濃度の実測値と比較して、モデルでの予測値の相対誤差は 0～23%であった。1 歳から 2 歳未満の小児では飲料水よりも土壌及び塵並びに食事の寄与が大きかった（血中鉛濃度の 90 パーセンタイル以上で土壌及び塵 : 77%、食事 : 16%、飲料水 : 7%）。0～6 か月児では、土

[21] EU の資金提供プロジェクトの中で開発された、マルチメディア及び生物濃縮、Physiologically Based PharmacoKinetic（PBPK）モデルといった様々なモデルを統合したばく露シミュレーションツール。

壌及び塵の寄与が最も大きく、次に飲料水の寄与が大きかった（血中鉛濃度の 90 パーセンタイル以上で土壌及び塵：～52%、飲料水：～39%）。水道水中鉛濃度の増加に伴って血中鉛濃度が増加することが予測された。また、0～7 歳児の血中鉛濃度の 97.5 パーセンタイル値が 3.5[22]及び 5 μg/dL を超過しない飲料水濃度は 20 及び 30 ppb と予測されたとしている。（Zartarian et al. 2017）（参照 76）

４．血中鉛濃度

（１）国内

①子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）

子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）は、国内 15 か所の地域センターのある地域に住む妊婦 103,099 名（募集期間 2011 年 1 月～2014 年 3 月）を対象に、出生児が 13 歳になるまで追跡し、母体及び小児への影響を調査する出生コホート調査である。この調査から報告された妊婦（解析対象：2017 年 4 月に固定された金属類第一次固定データ（妊婦約 2 万人に関する血中濃度））[23]の血中鉛濃度を表 19 に示す。（Kawamoto et al. 2014、Michikawa et al. 2018）（参照 77, 78）

なお、Nakayama ら（2019）は、血中鉛濃度に影響を及ぼす主な予測因子として母親の年齢及び非アルコール飲料の摂取量が考えられたが、その影響は小さく、ばく露源を特定するための更なる研究が必要であると考察している。また、妊婦の血中鉛濃度は過去 25 年間で 1/5～1/10 に低下したとしている。（Nakayama et al. 2019）（参照 79）

表 19　エコチル調査での妊婦の血中鉛濃度

採血時期	平均年齢±標準偏差	対象者数※1	血中鉛濃度（μg/dL）	参照文献
妊娠中/後期（妊娠 14～39 週）	31.4±4.9 歳	妊婦 14,847 名	中央値 5.96（25～75%ile※2：4.80～7.44）ng/g 中央値 0.63（25～75%ile：0.50～0.78）※3	Tsuji et al. 2018(参照 80)

22 原著では、ATSDR（2016）を引用する形で、米国疾病管理予防センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）が血中鉛濃度の参照値を 3.5 μg/dL にすることを検討していると記載されている。

23 エコチル調査ホームページ。（https://www.env.go.jp/chemi/ceh/index.html）

採血時期	平均年齢± 標準偏差	対象者数※1	血中鉛濃度 （μg/dL）	参照文献
妊娠中/後期 （中央値妊娠 26 週）	30.9±4.9 歳	妊婦 14,408 名	平均値±標準偏差 6.44±2.86 ng/g 平均値±標準偏差 0.68±0.30※3	Tsuji et al. 2019a(参照 81)
妊娠中/後期	31.3±5.0 歳	妊婦 16,019 名	中央値 5.96（25～75%ile ：4.80～7.45）ng/g 中央値 0.63（25～75%ile ：0.50～0.78）※3	Tsuji et al. 2019b(参照 82)
妊娠 22～28 週	非妊娠糖尿病群 31.1±5.0 歳 妊娠糖尿病群 33.2±5.0 歳	妊婦 16,955 名	幾何平均値（幾何標準誤差） 6.05（1.42） （範囲 1.50～70.9）ng/g 0.64（0.15） （範囲 0.16～7.45）※3	Oguri et al. 2019(参照 83)
妊娠中/後期	31.2±5.0 歳 (平均出産年齢)	妊婦 17,997 名	平均値±標準偏差 0.68±0.30 （範囲 0.16～7.45） （95%ile：1.15 μg/dL）	Nakayama et al. 2019(参照 79)（再掲）
妊娠中/後期 （平均値±標準偏差 妊娠 27±3 週）	31.0±5.0 歳	妊婦 17,267 名	幾何平均値 0.58 （範囲 0.14～6.75）	Ishitsuka et al. 2020(参照 84)
妊娠中/後期※4	31.7±4.9 歳	妊婦 58,670 名	中央値 5.83（25～75%ile ：4.69～7.31）ng/g 中央値 0.61（25～75%ile ：0.49～0.77）※3	Jung et al. 2021(参照 85)
妊娠中/後期	31±5.0 歳	妊婦 16,243 名	平均値±標準偏差 0.69±0.3 （範囲 0.16～7.4）	Goto et al. 2021(参照 86)

※1　各文献の対象者の重複は不明である。
※2　この表での%ile はパーセンタイル値のこと。
※3　Nakayama ら（2019）及び Goto ら（2021）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。
※4　採血の多くは妊娠中又は後期に行われたが、いくつかは妊娠前期に採血されているという記載があった。

②東北コホート調査

東北コホート調査は東北地方の都市部及び沿岸部に住む妊娠 22 週の単胎妊娠の妊婦 749 名（募集期間：都市部 2001 年 1 月～2003 年 9 月、沿岸部 2002 年 12 月～2006 年 3 月）を対象に、出生児を追跡し、母体及び小児への影響を調査する出生コホート調査である。

妊婦は重篤な疾患（甲状腺機能障害、肝炎、免疫不全、悪性腫瘍、精神疾患等）がなく、母国語が日本語であること、正期産での出産（妊娠 36～42 週）であること、出生児の出生時体重が 2,400 g 以上であること、出生児に先天異常又は疾患がないこと等を参加基準としている。(Nakai et al. 2004)（参照 87）

Iwai-Shimada ら（2019）の調査では、東北地方の都市部の妊婦 594～649 名の妊娠中の母体血中鉛濃度（妊娠 28 週に採血）(n=649) は中央値 1.083（範囲 0.310～7.024）μg/dL、臍帯血中鉛濃度（n=594）は中央値 0.989（範囲 0.366～6.161）μg/dL、胎盤中鉛濃度（n=617）は中央値 11.21（2.14～125.00）ng/g 湿重量であった。母体血中鉛濃度と臍帯血中鉛濃度に中等度の相関がみられた。（Iwai-Shimada et al. 2019）（参照 88）

Tatsuta ら（2020）は、東北沿岸部の母親及び 12 歳の小児 289 組の血中鉛濃度を測定した。臍帯血中鉛濃度の中央値は男児の母親で 0.8（5～95 パーセンタイル値：0.4～1.4）μg/dL、女児の母親で 0.8（5～95 パーセンタイル値：0.4～1.5）μg/dL、血中鉛濃度（2015～2018 年に採血）の中央値は男児で 0.7（5～95 パーセンタイル値：0.4～1.1）μg/dL、女児で 0.6（5～95 パーセンタイル値：0.3～1.0）μg/dL であった。男児及び女児いずれでも、臍帯血中鉛濃度と小児の血中鉛濃度に有意ではあるが弱い相関がみられた。（Tatsuta et al. 2020）（参照 89）

③その他

Yoshinaga ら（2012）の調査では、東京都、静岡県及び大阪府で収集（2005～2006 年：静岡県、2008～2010 年：東京都、静岡県及び大阪府）した 1～14 歳の小児の血液 352 検体の鉛濃度幾何平均値は 1.07 μg/dL であった。年齢別血中鉛濃度の幾何平均値（幾何標準偏差）は、1～3 歳で 1.22（1.50）μg/dL、4～6 歳で 1.06（1.53）μg/dL、7～10 歳で 1.04（1.50）μg/dL、11 歳以上で 0.970（1.49）μg/dL であり、血中鉛濃度と年齢に負の相関がみられた。小児の前で喫煙する家族がいる家庭の小児の血中鉛濃度は、そのような家族がいない家庭の小児の血中鉛濃度よりも高く（それぞれ 1.21 μg/dL 及び 1.07 μg/dL）、著者らは、受動喫煙が小児の鉛ばく露源となる可能性が示されたとしている。

（Yoshinaga et al. 2012b）（参照 90）

Sakamoto ら（2012）の調査では、福岡県宗像市の妊婦 16 名（平均年齢±標準偏差 : 30.4±4.3（範囲 22～36 歳））（調査参加時期不明）の赤血球中鉛濃度（出産後 1 日目の朝食前に採血）、臍帯血の赤血球中鉛濃度と生まれた小児の 3 か月時の赤血球中鉛濃度を測定した結果、鉛濃度の中央値はそれぞれ 24.5 ng/g、14.8 ng/g、15.3 ng/g であった。また、母乳中鉛濃度は中央値 0.029（範囲 0.018～0.420）μg/dL であった。母体赤血球中鉛濃度と臍帯血赤血球中鉛濃度、臍帯血赤血球中鉛濃度と小児の赤血球中鉛濃度に相関がみられた。（Sakamoto et al. 2012）（参照 91）

Ilmiawati ら（2015）の調査では、北海道旭川市及び栃木県下野市の小児 229 名（9～10 歳）（2008 年及び 2009 年の春に調査に参加）の血中鉛濃度の平均値±標準偏差は 1.00±0.32（範囲 0.41～3.00）μg/dL であった。（Ilmiawati et al. 2015）（参照 92）

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において、80 名の調査対象者（40 歳以上 60 歳未満、平均年齢 49.1 歳 : 男性 44 名、女性 36 名）の血中鉛濃度は、平均値 1.4 μg/dL、中央値 1.2 μg/dL、データの範囲は 0.60～5.4 μg/dL であった（検出下限値 0.08 μg/dL）。過年度調査との比較を表 20 に示す。（環境省 2017a、2017b）（参照 52, 53）（再掲）

表 20　過年度調査との比較（μg/dL）

	対象者数	平均値	標準偏差	中央値	範囲
平成 24 年度	84 名	1.2	0.44	1.2	0.50～2.8
平成 25 年度	83 名	1.1	0.44	1.0	0.48～3.1
平成 26 年度	81 名	1.4	0.06	1.3	0.52～3.7
平成 27 年度	76 名	1.1	0.43	1.1	0.43～2.5
平成 28 年度	80 名	1.4	0.78	1.2	0.60～5.4
全対象者	404 名	－	－	1.1	0.43～5.4

Ohtsu ら（2019）は、2014 年 1 月～2015 年 10 月に、栃木県下野市の既に 1～3 歳半の小児がいる妊婦とその小児 89 組（うち全ての試料とデータが得られたのは妊婦 86 名及び小児 87 名）を対象に、小児の末梢血、妊婦の末梢血、出産時の臍帯血を採取し、血中鉛濃度を測定した。

妊婦及び小児の末梢血中鉛濃度の算術平均値±標準誤差は、それぞれ 0.69

±0.04 µg/dL 及び 1.30±0.07 µg/dL、臍帯血中鉛濃度の算術平均値±標準誤差は 0.542±0.05 µg/dL であった。（Ohtsu et al. 2019）（参照 69）（再掲）

また、1990 年代以前にも以下のような血中鉛濃度が報告されている。

Tsuchiya ら（1984）の調査では、愛知県名古屋市の妊婦 231 名（年齢不明）（1974～1978 年に採血）の母体血中鉛濃度及び臍帯血中鉛濃度の平均値±標準偏差はそれぞれ 7.8±5.4（範囲 1.7～25.3）µg/dL 及び 8.4±7.7（範囲 0.9～51.9）µg/dL であった。（Tsuchiya et al. 1984）（参照 93）

大原ら（1988）は、大阪府で 1983 年及び 1985 年に生まれた新生児の臍帯血及び出産した母親の血中鉛濃度を測定した。臍帯血中鉛濃度の平均値±標準偏差は 2.5±1.2（範囲 0.7～4.7）µg/dL、母親の血中鉛濃度の平均値±標準偏差は 3.7±1.5（範囲 1.3～7.3）µg/dL であった。（大原ら 1988）（参照 94）

Kaji ら（1997）の調査では、静岡県の小児 188 名（1～15 歳）（1993 年に調査に参加）の血中鉛濃度の平均値±標準偏差は 3.16±1.50（範囲 0.80～9.51）µg/dL であった。（Kaji et al. 1997）（参照 95）

（２）海外

海外の主なヒューマンバイオモニタリング等で報告されている血中鉛濃度を表 21 に示す。

表 21　各国の血中鉛濃度

国・地域	調査年	対象者	人数	血中鉛濃度（µg/dL）	引用元
米国（National Health and Nutrition Examination Survey：NHANES）					
	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	幾何平均値(95%CI) (50%ile※1, 95%ile) 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 96)
	2011-2016	15-49 歳の女性	3,450 名 15-24 歳：1,144 名 25-34 歳：907 名 35-44 歳：941 名 45-49 歳：458 名	幾何平均値(95%CI) 全体：0.61 (0.59-0.64) 15-24 歳：0.46 (0.43-0.49) 25-34 歳：0.57 (0.54-0.60) 35-44 歳：0.72 (0.67-0.76) 45-49 歳：0.87 (0.82-0.93)	Ettinger et al. 2020(参照 97)

国・地域	調査年	対象者	人数	血中鉛濃度（µg/dL）	引用元
	1999-2016	15-44 歳の女性	10,066 名 妊婦：1,283 名 非妊娠女性：8,783 名	幾何平均値(95%CI) 90%ile 妊婦：0.624 (0.576-0.676) 1.30 非妊娠女性：0.781 (0.762-0.800) 1.61	Watson et al. 2020(参照 98)
	2015-2016	18-65 歳	1,899 名 女性：51% 26-44 歳：40.7%	幾何平均値(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 Bhandari 2020(参照 99)
	2015-2016	20 歳以上	2,610 名	幾何平均値(95% CI) 中央値(95% CI) 0.92 (0.86-0.98) 0.88 (0.81-0.96)	Lermen et al. 2021(参照 100)
	2011-2016	20 歳以上	4,901 名	幾何平均値(95%CI) 0.99 (0.97-1.01)	Zhao et al. 2020(参照 101)
	2011-2016	18-74 歳	2,499 名 （Fatty Liver Index が 60 以上の非アルコール性脂肪性肝疾患の患者）	平均値 1.01	Reja et al. 2020(参照 102)
	2013-2014	40 歳以上	1,578 名 男性：764 名 女性：814 名 40-59 歳：849 名 60 歳以上：729 名	幾何平均値(標準誤差) 全体：1.24 (1.01) 男性：1.43 (1.02) 女性：1.08 (1.02) 40-59 歳：1.08 (1.02) 60 歳以上：1.45 (1.02)	Wang et al. 2019a(参照 103)
	2013-2014	18 歳以上	2,761 名	平均値(標準偏差) 1.25 (0.05)	Ibrahimou et al. 2019(参照 104)
	2011-2012	6-19 歳	1,820 名 6-11 歳の男児：431 名 6-11 歳の女児：426 名 12-19 歳の男性：493 名 12-19 歳の女性：470 名	幾何平均値，中央値(25-75%ile) 6-11 男：0.76, 0.72 (0.52-1.02) 6-11 女：0.68, 0.65 (0.48-0.93) 12-19 男：0.68, 0.66 (0.47-0.96) 12-19 女：0.47, 0.47 (0.35-0.63)	Yao et al. 2019(参照 105)
	2011-2012	6-17 歳	1,234 名	中央値(四分位範囲) 0.56 (0.37)	Madrigal et al. 2018(参照 106)
カナダ（Canadian Health Measures Survey：CHMS）					
	2016-2017	3-79 歳	4,517 名	幾何平均値(95% CI) 中央値(10-95%ile) 全体：0.93 (0.85-1.0) 0.92 (0.39-2.5)	Health Canada 2019b(参照 107)

国・地域	調査年	対象者	人数	血中鉛濃度（μg/dL）	引用元
			男性：2,257 名 女性：2,260 名 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	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) 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) *unreliable	
ドイツ					
German Environmental Specimen Bank 4 地域（ミュンスター、ウルム、ハレ、グライフスヴァルト）	2010-2019 2015-2016	各調査年の 20-29 歳 20-29 歳	4,936 名 男性：2,310 名 女性：2,626 名 995 名	幾何平均値（95% CI） 中央値(最小値-最大値) 全体：1.15 (1.13-1.17) 1.12 (0.28-10.31) 男性：1.27 (1.24-1.30) 1.24 (0.30-9.85) 女性：1.05 (1.03-1.07) 1.02 (0.28-10.31) 幾何平均値(95% CI) 中央値（95% CI) 1.13 (1.10-1.16) 1.12 (1.10-1.13)	Lermen et al. 2021(参照 100)（再掲）
GerES IV (fourth German Environmental Survey)	2003-2006	3-14 歳	1,560 名 男性：813 名 女性：747 名 3-5 歳：315 名 6-8 歳：377 名 9-11 歳：407 名 12-14 歳：460 名	幾何平均値(95% CI) 中央値(10-95%ile) 全体：1.63 (1.59-1.67) 1.69 (0.91-3.38) 男性：1.75 (1.69-1.81) 1.82 (0.99-3.70) 女性：1.51 (1.46-1.56) 1.54 (0.83-3.19) 3-5 歳：1.91 (1.81-2.02) 1.96 (1.01-3.99) 6-8 歳：1.73 (1.65-1.81) 1.79 (1.01-3.34) 9-11 歳：1.56 (1.49-1.64) 1.56 (0.87-3.14) 12-14 歳：1.45 (1.39-1.52) 1.46 (0.76-3.05)	Becker et al. 2008(参照 108)

国・地域	調査年	対象者	人数	血中鉛濃度（µg/dL）	引用元
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	幾何平均値(95% CI) 中央値(10-95%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 109)
イタリア（Programme for biomonitoring the Italian population exposure：PROBE）					
	2008-2010	13-15 歳	252 名	幾何平均値 0.95、95%ile 2.94	フランス公衆衛生局 2020(参照 109)（再掲）
	2008-2010	18-65 歳	1,423 名 男性：953 名 女性：470 名 18-35 歳：516 名 36-50 歳：582 名 51-65 歳：325 名	幾何平均値(95% CI) 中央値(5-95%ile) 全体：1.99 (1.92-2.05) 2.02 (0.738-5.17) 男性：2.22 (2.14-2.30) 2.28 (0.873-5.39) 女性：1.59 (1.50-1.69) 1.51 (0.621-4.49) 18-35 歳：1.56 (1.48-1.65) 1.51 (0.637-4.17) 36-50 歳：2.06 (1.97-2.16) 2.05 (0.811-5.02) 51-65 歳：2.72 (2.55-2.89) 2.87 (0905-6.22)	Alimonti et al. 2011(参照 110)

国・地域	調査年	対象者	人数	血中鉛濃度（μg/dL）	引用元
スペイン（BIOAMBIENT.ES project）					
	2009-2010	18-65 歳	1,880 名 男性：962 名 女性：918 名 29 歳以下：372 名 30-39 歳：764 名 40-49 歳：466 名 50 歳以上：278 名	幾何平均値(95% CI) 中央値(10-95%ile) 全体：2.403 (2.298-2.512) 2.290 (1.300-5.680) 男性：2.833 (2.676-2.999) 2.730 (1.560-6.400) 女性：1.947 (1.855-2.405) 1.870 (1.120-4.480) 29 歳以下：1.905 (1.789-2.029) 1.840 (1.120-4.630) 30-39 歳：2.192 (2.087-2.303) 2.110 (1.270-4.790) 40-49 歳：2.732 (2.572-2.901) 2.590 (1.480-5.910) 50 歳以上：3.389 (3.151-3.644) 3.360 (1.820-7.210)	Canas et al. 2014(参照 111)
スロベニア（first national HBM）					
都市部、農村部、汚染の可能性のある地域	2008-2014	18-49 歳	1,084 名 男性：548 名 女性：536 名	幾何平均値(95% CI) 中央値（5-95%ile） 全体：1.80 (1.75-1.85) 1.75 (0.913-4.15) 男性：1.93 (1.85-2.01) 1.87 (0.916-4.61) 女性：1.67 (1.62-1.73) 1.63 (0.882-3.32)	Snoj Tratnik et al. 2019(参照 112)
ベルギー（Flemish Environment and Health Study：FLEHS）					
北部のフランデレン地域	FLEHS I 2002-2006 FLEHS II 2007-2011 FLEHS III 2012-2015	乳児の臍帯血 14-15 歳の青年	FLEHS I 乳児：1,072 名 青年：1,650 名 FLEHS II 乳児：241 名 青年：207 名 FLEHS III 乳児：281 名 青年：204 名	調整後幾何平均値(95% CI) FLEHS I 乳児： 1.37 (1.29–1.46) 青年： 2.25 (2.18–2.33) FLEHS II 乳児： 0.86 (0.80–0.92) 青年： 1.46 (1.38–1.55) FLEHS III 乳児： 0.64 (0.60–0.67) 青年： 0.95 (0.90–1.00) ※Adjustment factors Newborns：Maternal age, smoking Adolescents：Age, sex, smoking	Schoeters et al. 2017(参照 113)
セルビア					
ベオグラード及び周辺地域	2018	18-65 歳	305 名 男性：151 名 女性：154 名	幾何平均値※2(95% CI) 中央値(2.5-97.5%ile) ※2 全体：2.20 (44.7) 2.22 (0.78-4.74) 男性：2.49 (45.3) 2.84 (1.04-4.64) 女性：2.11 (44.2) 2.14 (0.75-4.60)	Stojsavljević et al. 2019(参照 114)

国・地域	調査年	対象者	人数	血中鉛濃度（μg/dL）	引用元
			18-39 歳：不明 40-65 歳：不明	18-39 歳：2.14 (47.6) 2.19 (0.71-4.86) 40-65 歳：2.28 (43.6) 2.92 (0.90-4.42)	
韓国					
KorEHS-C (Korean Environmental Health Survey in Children andAdolescents)	2012-2014	3-18 歳	2,346 名 男性：1,228 名 女性：1,160 名 3-5 歳：427 名 6-11 歳：958 名 12-18 歳：1,003 名	幾何平均値(95% CI) 95%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) 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)	Burn et al. 2016(参照 115)
KoNEHS (Korean National Environmental Health Survey)	2012-2014	19 歳以上	6,455 名 男性：2,766 名 女性：3,689 名	幾何平均値(95% CI) 中央値(25-95%ile) 全体：1.94 (1.89-1.99) 1.97 (1.43-4.09) 男性：2.28 (2.22-2.35) 2.27 (1.73-4.53) 女性:1.66 (1.61-1.70) 1.68 (1.24-3.39)	Choi et al. 2017a(参照 116)
KNHANES (Korea National health and nutrition examination survey)	2013	19 歳以上	1,688 名	加重幾何平均値 1.96	Choi et al. 2020(参照 117)
KNHANES (Korea National health and nutrition examination survey)	2017	19 歳以上	記載なし ※2008-2017 で 16,873 名	調整後幾何平均値(95% CI)[※3] 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 118)
中国					
湖南省	2016-2017	0-6 歳	2,500 名	平均値（標準偏差）4.76 (2.28)[※4]	鄧美 2018(参照 119)

国・地域	調査年	対象者	人数	血中鉛濃度（µg/dL）	引用元
広東省	2014-2017	0-5 歳	17,486 名 男児：10,229 名 女児：7,257 名 1 歳未満：5,844 名 1 歳-：4,763 名 2 歳-：2,248 名 3 歳-：2,384 名 4-5 歳：2,247 名	平均値（標準偏差） 全体：3.15 (16.61) 男児：3.206 (1.682) 女児：3.072 (1.629) 1 歳未満：2.835 (1.546) 1 歳-：3.097 (1.637) 2 歳-：3.220 (1.670) 3 歳-：3.512 (1.745) 4-5 歳：3.628 (1.712) ※鉛と Iron status の関連を調査した論文であり、血中鉛濃度>10µg/dL の対象者を除外している	Guo et al. 2021（参照 120）
中国健康栄養調査	2010-2012	18-44 歳の妊婦	1,400 名	中央値(2.5–97.5%ile) 0.19 (0.06-0.90) ※血清濃度 ※Reference values were calculated covering the central 95% reference intervals (P2.5–P97.5) after excluding outliers by Dixon's test.	Liu et al. 2017（参照 121）
東部、西部、中部の 8 省（北京市、広東省、江蘇省、山東省、遼寧省、河北省、青海省、河南省）	2009-2010	6-60 歳	13,373 名 男性：6,696 名 女性：6,677 名 6-12 歳：2,078 名 13-16 歳：2,376 名 17-20 歳：1,980 名 21-30 歳：2,294 名 31-45 歳：2,269 名 46-60 歳：2,376 名	幾何平均値(95% CI)、(50%ile, 95%ile) 全体：3.49 (3.45-3.53)、(3.53,10.0) 男性：4.01 (3.94-4.08)、(4.08,11.10) 女性：3.04 (2.98-3.09)、(3.02,8.74) 6-12 歳：3.38 (3.28-3.47)、(3.49,8.20) 13-16 歳：3.55 (3.46-3.64)、(3.61,8.63) 17-20 歳：3.22 (3.13-3.32)、(3.20,9.91) 21-30 歳：3.43 (3.33-3.53)、(3.45,9.85) 31-45 歳：3.31 (3.19-3.44)、(3.53,11.50) 46-60 歳：4.02 (3.91-4.14)、(3.97,12.60)	丁春光ら 2014（参照 122）

※1　この表での%ile はパーセンタイル値のこと。
※2　原著には ng/g の単位で記載されているが、Nakayama ら（2019）及び Goto ら（2021）に記載されていた係数 1.0506 で乗じて ng/g から µg/dL に換算を行った。
※3　性別、年齢、居住地域、就業状態、喫煙及び飲酒習慣、居住エリア（都市部又は郊外）並びに運動習慣で調整した値
※4　原著には µmol/L の単位で記載されているが、Navas-Acien ら（2009）、Krishnan ら（2012）に記載されていた係数 0.0483 で除して µmol/L から µg/dL に換算を行った。

その他、水道水による血中鉛濃度への影響について報告されている。

Miranda ら（2007）は、米国ノースカロライナ州において、6 歳未満の小児の血中鉛濃度を測定した。調査対象地域では主に 2 つの水道供給システムがあり、Wayne Water System（WWS）は消毒剤として塩素を使用しており、Goldsboro Water System（GWS）は 2000 年 3 月から消毒剤としてクロラミンを使用し始めた。2000 年 3 月の前後で血中鉛濃度を比較すると、後者の血中鉛濃度は高くなっていた。2000 年 3～12 月における平均血中鉛濃度は、WWS を使用している家庭（4.19 µg/dL）より GWS を使用している家庭（4.93 µg/dL）で高くなっていた（$p < 0.00001$）。著者らは、クロラミン消毒が血中鉛濃度の上昇を誘引することが示唆され、また、築年数が低い住居では、クロラミン消毒による血中鉛濃度への影響が緩和されると考えられたとしている。(Miranda et al.

2007）(参照 123)
　なお、クロラミンは塩素よりも酸化電位が低く、電気化学水晶振動子マイクロバランス（Electrochemical Quartz crystal Microbalance：EQCM）を用いた試験から、クロラミンは鉛（Ⅱ）を生成することで鉛を溶出させ、塩素は酸化鉛の被膜を形成することで鉛の溶出を低下させることが明らかになっている。（Switzer et al. 2006）(参照 124)
　Pieper ら（2017）は、2014 年 4 月に米国ミシガン州において、腐食防止対策を行わずに、一時的な飲料水源としてフリント川からの取水に切り替えたことによる影響について報告している。2015 年 4 月に家庭の台所から採取した水道水試料全てから鉛が検出され、鉛濃度の平均値及び中央値は 2,393 及び 1,747 μg/L であり、5,000 μg/L 以上となる試料もあった。小児で血中鉛濃度の上昇が確認されたことを受けて、地方、州及び連邦の保健当局から非常事態宣言が出された。直接の原因は、配水管に蓄積した鉛を含んだ腐食錆層の不安定化であることが明らかになった。（Pieper et al. 2017）(参照 125)
　その後、2015 年後半に配水システムが回復したことから、US EPA は 2016 年 1 月～11 月まで、ミシガン州フリント市の一戸建て住宅の水道水を 4 期間に分けて採取し、鉛の評価を行った。そのうち、5 戸において鉛管の除去により水道水中総鉛質量が平均 86%減少していた。Lytle ら（2019）は、これは水道水からの鉛ばく露のうち鉛管から溶出される鉛によるものが大部分を占めることを示すとしている。（Lytle et al. 2019）(参照 126)

　Simon ら（2007）は、かつて鉛製錬所があったオーストラリアのポートピーリーの乳児 13 名を出生時から 36 か月まで追跡した。乳幼児及び母親の血中鉛濃度とそれぞれ手からふき取った鉛に相関がみられ、また、乳幼児の手からふき取った鉛と母親の手からふき取った鉛に相関がみられた。（Simon et al. 2007）(参照 127)

Ⅲ．安全性に係る知見の概要

１．体内動態

（１）吸収

　Gulson ら（1997）は、東ヨーロッパからオーストラリアに移住してきた 9 組の母子を対象に鉛の吸収について調査した。これらの地域における鉛同位体比には差があり、移住後の血中鉛同位体比の変化から、血液中の内因性鉛量（骨から放出される鉛の量）が推定できる。血中鉛濃度は、小児（6～11 歳）で 2.1～3.9 μg/dL、母親（29～37 歳）で 1.8～4.5 μg/dL であり有意差はみられなかっ

た。6 日間の陰膳データから、小児の体重当たりの平均鉛摂取量は母親の約 2 倍であった（小児：0.218 μg Pb/kg 体重/日、母親：0.113 μg Pb/kg 体重/日）。血中鉛濃度に対する骨（skeletal）の寄与は、小児で 26～64%、母親で 16～70%であり有意差はみられなかった。小児の体重当たりの平均食事摂取量が母親の約 2 倍であるにもかかわらず、母子の血中の鉛同位体比及び血中鉛濃度のパターンが類似していたこと、また、成人の女性と比較して小児は骨中鉛濃度が低く、骨のリモデリング及び再利用の速度が速いにもかかわらず、血中鉛濃度への寄与において母親と小児に違いがみられなかったことは、鉛の吸収率が成人と 6 歳以上の小児とで類似していることを示唆している。すなわち、6 歳以上の小児における鉛吸収率は 10～15%程度であるとしている。（Gulson et al. 1997）（参照 128）

また、動物の科学的知見ではあるが、Elsenhans ら（2011）が C57BL6 マウス（各群 6 匹）に鉄欠乏（6 mg/kg 飼料）、鉄充足（180 mg/kg 飼料）の餌を与え、十二指腸及び回腸での鉛の吸収を調査した結果、鉄の栄養状態における影響は小さかったことを報告している。著者らは、鉛の吸収には二価金属トランスポーター1（Divalent Metal Transport 1：DMT1）に依存しない経路があると考えられたとしている。（Elsenhans et al. 2011）（参照 129）

＜バイオアクセシビリティ試験＞

鉛のばく露源である食品や土壌等に含まれる鉛の *in vitro* バイオアクセシビリティが調査されている（表 22～26）。

食品中の鉛の *in vitro* バイオアクセシビリティは、模擬消化液や pH、食品の種類によって大きく異なっていた。Hu ら（2013）は、食品中の重金属のリスク評価はバイオアクセシビリティを考慮の上行われるべきであるとしている。また、Crews ら（1985）は、食品の化学的性質（フィチン酸、食物繊維又は金属酵素の存在）、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る。（Hu et al. 2013、Crews et al. 1985）（参照 130, 131）

土壌の *in vitro* バイオアクセシビリティは、採取場所、土壌中に含有されている鉛化合物の種類、測定方法の違いによって大きく異なっている。（Yang and Cattle 2015）（参照 132）Lu ら（2011）は、土壌における鉛の *in vitro* バイオアクセシビリティは様々な土壌パラメータ（pH、有機物、粒度分布、鉛濃度等）に依存しているとし、土壌に含まれる鉛の 100%がバイオアベイラブルであると仮定することは、鉛の潜在的なリスクを過大評価することになるとしている。

（Lu et al. 2011）（参照 133）

また、Bradham ら（2017）は、土壌中鉛濃度及びバイオアクセシブルな鉛濃度のいずれも血中鉛濃度と相関がみられたが、バイオアクセシブルな鉛濃度の方が血中鉛濃度を予測する精度がより高かった。よって、土壌中鉛濃度を土壌からのばく露量とすると過大評価となる可能性があり、バイオアベイラビリティを推定するための *in vitro* バイオアクセシビリティデータはリスクの正確さを改善することができると考えられたとしている。（Bradham et al. 2017）（参照 134）

SBRC 法[24]を用いて測定した *in vitro* バイオアクセシビリティの平均値は陰膳で 52（範囲 43～62）%、室内塵で 57（範囲 44～67）%、及び土壌で 43（範囲 8～73）%であった。（Aung et al. 2004）（参照 135）

欧州規格の EN-71 法を用いて測定した *in vitro* バイオアクセシビリティの結果は、土壌で 1.7%及び室内塵で 34～80%であり、室内塵の *in vitro* バイオアクセシビリティは、粒子の大きさ、ハウスダスト室内塵中鉛濃度の違いによって大きく異なっていた。（Beauchemin et al. 2011、Rasmussen et al. 2011）（参照 136, 137）

RBALP 法[24]を用いて測定した *in vitro* バイオアクセシビリティの平均値は、土壌で 37（範囲 12～58）%及び室内塵で 43（範囲 22～74）%であった。（Argyraki et al. 2014）（参照 138）

US EPA Method 9200.2-86 を用いて測定した *in vitro* バイオアクセシビリティの平均値は、野菜で 69.6±9.2%、米で 65.0±3.6%、室内塵で 70.7±8.8%及び土壌で 81.4±5.8%であった。土壌及び室内塵では大きな違いはみられなかった。（Li et al. 2015）（参照 139）

模擬胃液（0.4 mol/L グリシン水溶液、pH 1.5）を用いて測定した *in vitro* バイオアクセシビリティの平均値±標準偏差は、陰膳で 87.2±13.6（範囲 66.0～100）%、土壌で 34.6±13.4（範囲 5.5～52.6）%及び室内塵で 56.9±21.6（範

---

[24] *in vitro* バイオアクセシビリティの測定法
IVG：in Vitro Gastrointestinal Method、PBET：Physiologically Based Extraction Test、RBALP：Relative Bioavailability Leaching Procedure、RIVM：the in vitro Digestion Model of RIVM (The Netherland)、SBRC：the Solubility Bioaccessibility Research Consortium assay、SBET：Simple Bioaccessibility Extraction Test、UBM：the unified BioAccessibility Research Group Europe (BARGE) method

囲 7.7～96.3）%であった。（Takagi et al. 2020）（参照 68）（再掲）

表 22　食品

対象地域	対象食品	測定数	試験法	*in vitro* バイオアクセシビリティ（%）	参照文献
英国	カニの身 コーンビーフ缶（塊又は缶に接着している部分） 全粒パン トマト缶 ほうれん草	各食品 1	①模擬胃液（酸性（pH2.5））、②模擬胃液及び腸液混合物（中性（pH7.2～7.4））、③模擬胃液及び腸液混合物（酸性（pH2.5）に調整）	カニの身：①70 ②0 ③120 コーンビーフ缶： ・塊 ①30 ②30 ③60 ・缶に接着している部分 ①20 ②0 ③20 全粒パン：①70 ②0 ③100 トマト缶：①10 ②40 ③10 ほうれん草：①0 ②0 ③0	Crews et al. 1985(参照 131)(再掲)
東京都	陰膳	6	SBRC 法 [24]	胃：52（43～62）	Aung et al. 2004(参照 135)(再掲)
香港	葉菜 アブラナ属野菜 茎菜 鱗茎菜 マメ科野菜 塊根菜 果菜（ウリ科、きのこ、その他） （2011 年購入）	各食品 3	模擬胃液及び腸液	葉菜：胃 38±22 腸 18±13 アブラナ属野菜：胃 23±17 腸 0.9±1.0 茎菜：胃 16±8.5 腸 4.2±3.4 鱗茎菜：胃 22±7.4 腸 0.7±0.6 マメ科野菜：胃 24±7.7 腸 5.7±8.4 塊根菜：胃 42±32 腸 26±22 果菜： ・ウリ科 胃 26±27 腸 18±15 ・きのこ 胃 30±16 腸 15±4.2 ・その他 胃 21±11 腸 18±23	Hu et al. 2013(参照 130)(再掲)
中国（江蘇省）	野菜（ほうれん草、チンゲン菜、ニラ、アスパラガス、レタス、春菊、フジマメ、サツマイモ） 精米 （2013 年購入）	野菜 25 米 9	US EPA Method 9200.2-86	胃：野菜 69.6±9.2 胃：米 65.0±3.6	Li et al. 2015(参照 139)(再掲)
静岡県、東京都	陰膳	9	模擬胃液（0.4 mol/L グリシン水溶液、pH 1.5）	胃：87.2±13.6（66.0～100）	Takagi et al. 2020(参照 68)(再掲)

表 23　土壌

対象地域	対象土壌	測定数	試験法	*in vitro* バイオアクセシビリティ（%）	参照文献
東京都	公園の土壌	44	SBRC 法[24]	胃：43（8～73）	Aung et al. 2004(参照 135)(再掲)
カナダ（オタワ）	庭	1	欧州規格の EN-71 法（模擬胃酸）	胃：1.7	Beauchemin et al. 2011(参照 136)(再掲)
中国（広州市）	居住地域 工業地帯 都市公園 沿道	各土壌 6～7	IVG 法（模擬胃液及び腸液）[24]	居住地域： 胃 42.3±17.1（16.4～64.9） 腸 2.13±2.22（0.63～7.02） 工業地帯： 胃 39.5±2.56（36.9～42.9） 腸 1.39±1.08（0.25～2.98） 都市公園： 胃 38.7±11.6（21.3～52.0） 腸 1.35±0.92（0.42～2.94） 沿道： 胃 35.3±5.55（27.6～44.5） 腸 2.56±2.23（0.63～6.56）	Lu et al. 2011(参照 133)(再掲)
ギリシャ（ストラトニ）	硫化鉱の採掘及び加工を行う村の居住地域（大きさ <100 μm）	10	RBALP 法（模擬胃液）[24]	胃：37（12～58）	Argyraki 2014(参照 138)(再掲)
中国（江蘇省）	小児が遊ぶ場所の表層土（0～5 cm）	22	US EPA Method 9200.2-86	胃：70.7±8.8	Li et al. 2015(参照 139)(再掲)
オーストラリア（ブロークンヒル）	鉛-亜鉛-銀鉱山があった付近の居住地域の表層土（0～10 cm）及び下層土（30～50 cm）（2013 年に採取）	表層土 53 下層土 50	US EPA's *in vitro* bioaccessibility assay（IVBA）法（模擬胃液）	表層土： 胃 61.2±14.0（23.7～89.3） 下層土： 胃 50.0±22.7（15.7～100）	Yang and Cattle 2015(参照 132)(再掲)

対象地域	対象土壌	測定数	試験法	*in vitro* バイオアクセシビリティ（%）	参照文献
オーストラリア	炭鉱及び製錬所のある汚染土壌（大きさ<250 μm）	10	RBALP 法（模擬胃液）、SBRC 法（模擬胃液及び腸液）、PBET 法（模擬唾液及び腸液）、UBM 法（模擬胃液、十二指腸液及び胆汁）、RIVM 法（模擬唾液、胃液、十二指腸液及び胆汁）[24]	胃：RBALP 14.5～104 SBRC 21.9～106 PBET 0.4～67.0 UBM 10.8～82.9 RIVM 15.6～101 腸：SBRC 0.6～34.5 PBET 0.2～6.5 UBM 0.02～23.7 RIVM 8.3～78.6	Yan et al. 2016(参照140)
オーストラリア（シドニー）	都市部	18	IVBA 法（模擬胃液）	胃：77±11（57～98）	Laidlaw et al. 2017(参照141)
米国（フィラデルフィア）	庭（多くの家が1900 年以前に建築）	38	IVBA 法（模擬胃液）	胃：93（66～100）	Bradham et al. 2017(参照134)（再掲）
中国（遼寧省瀋陽市及び河南省済源市）	鉛汚染土壌 ※*in vitro* バイオアクセシビリティが蒸しパンへの添加によってどのように変化するかを検討（土壌以外に、炭酸鉛(II)、硝酸鉛(III)についても検討）	2	PBET 法（模擬胃液及び腸液）[24]	蒸しパン量の増加に伴って、胃では低下（特に炭酸鉛(II)：95.03%から 85.40%）、腸では上昇（硝酸鉛(III)：1.85%から 5.66%、炭酸鉛(II)：0.89%から 1.80%）。炭酸鉛(II)汚染土壌は炭酸鉛(II)と同様傾向。	Kan et al. 2017(参照142)
静岡県、東京都	家庭・小学校又は幼稚園の土壌	17	模擬胃液（0.4 mol/L グリシン水溶液、pH 1.5）	胃：34.6±13.4（5.5～52.6）	Takagi et al. 2020(参照68)（再掲）

表 24　室内塵

対象地域	対象室内塵	測定数	試験法	*in vitro* バイオアクセシビリティ（%）	参照文献
東京都	小児がいる住居の室内塵（掃除機ごみ）	20	SBRC 法[24]	胃：57（44～67）	Aung et al. 2004(参照135)（再掲）

対象地域	対象室内塵	測定数	試験法	*in vitro* バイオアクセシビリティ（%）	参照文献
カナダ（オタワ）	室内塵（掃除機ごみ）（大きさ<36 μm、大きさ 80～150 μm（1998～2000 年に採取）） 表面室内塵（小児の寝室、予備の寝室（2002 年に採取））	各室内塵 1	欧州規格の EN-71 法（模擬胃酸）	胃：大きさ<36 μm：80 胃：大きさ 80～150 μm：34 胃：小児の寝室：42 胃：予備の寝室：49	Beauchemin et al. 2011(参照 136)(再掲)
カナダ（オタワ）	室内塵（掃除機ごみ）（大きさ<80 μm（2007～2010 に採取））	1,025	欧州規格の EN-71 法（模擬胃酸）	胃：64±18 鉛濃度によって差あり <250 μg/g：63±18 ≥250～<975 μg/g：75±18 ≥975 μg/g：81±8	Rasmussen et al. 2011(参照 137)(再掲)
ギリシャ（ストラトニ）	硫化鉱の採掘及び加工を行う村の居住地域家庭の掃除機ごみ（大きさ<75 μm）	10	RBAL 法（模擬胃液）[24]	胃：43（22～74）	Argyraki 2014(参照 138)(再掲)
中国（江蘇省）	プラスチックブラシで採取した床、窓台及び家具の表面のダスト	24	US EPA Method 9200.2-86	胃：81.4±5.8	Li et al. 2015(参照 139)(再掲)
静岡県、東京都	室内塵（掃除機ごみ）	17	模擬胃液（0.4 mol/L グリシン水溶液、pH 1.5）	胃:56.9±21.6（7.7～96.3）	Takagi et al. 2020(参照 68)(再掲)

表 25　塗料

対象地域	対象塗料	測定数	試験法	*in vitro* バイオアクセシビリティ（%）	参照文献
カナダ（オタワ）	1965 年以前に使用された塗料 1970 年以降に使用された塗料	3	欧州規格の EN-71 法（模擬胃酸）	胃：1965 年以前 2 点：38～64 胃：1970 年以降：61	Beauchemin et al. 2011(参照 136)(再掲)

表 26　生活用品

対象地域	対象生活用品	測定数	試験法	*in vitro* バイオアクセシビリティ（%）	参照文献
日本（千葉県、茨城県）	ブックエンド 電気ポットの電源ケーブル 延長コード ダンベル 突っ張り棒 （2014 年、2015 年購入）	合計 9	模擬胃液	胃：ブックエンド（表面塗料）：0.74 胃：電気ポットの電源ケーブル（PVC 被覆）4 点：0.43～4.6 胃：延長コード（PVC 被覆）2 点：0.77～0.83 胃：ダンベル（PVC 被覆）：2.3 胃：突っ張り棒（PVC 被覆）：0.66	小栗ら 2017(参照 62)(再掲)

Dong ら（2016）は、9 文献の 252 の組合せの相対バイオアベイラビリティ[25]- *in vitro* バイオアクセシビリティデータを用いて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 *in vivo* の相対バイオアベイラビリティを予測する一般的な線形モデル式を特定した。それぞれのモデルの推定式は直線関係があるという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バイオアベイラビリティには直線関係がなかった。3 種類の土壌と 1 種類の室内塵の相対バイオアベイラビリティは、全体で 49±25%、居住地の土壌で 58±19%、室内塵で 46±20%、炭鉱及び製錬所の土壌で 45±31%、その他の土壌で 45±24%であった。

著者らは、今回の相対バイオアベイラビリティの推定値（49%）は IEUBK モデルの値（60%）と異なっていたことから、IEUBK モデルの値は conservative である可能性があり、今回の推定値に更新することで、鉛ばく露量がより許容できるものになる可能性があると考察している。（Dong et al. 2016）（参照 143）

土壌中の鉛のバイオアベイラビリティ測定に影響を及ぼす影響についての総説では、以下のように記載されている。

in vivo でバイオアベイラビリティを測定する時の不確実性として、投与量、空腹又は摂食状態、投与頻度、種差及び個体差、実験動物からヒトへの外挿が考えられた。また、ブタを用いた *in vivo* 試験が鉛にばく露された小児の鉛の相対バイオアベイラビリティをよく推定していたが、ラット、マウス及びサルよりも費用がかかるという点がある。

in vitro でのバイオアクセシビリティの予測には、pH、混合法及び固体/液体比が影響を及ぼすことが考えられ、六つの方法（PBET、UBM、RIVM、IVG、RBALP 及び SBRC）[24] の中でも RBALP 及び UBM を使用することが推奨されている。また、土壌のタイプ、粘土、有機物や酸化物含量等の土壌の特性、鉛含有量も鉛のバイオアベイラビリティに影響を及ぼすことが考えられたが、土壌中鉛濃度とバイオアベイラビリティには相関はみられなかった。（Yan et al. 2017）（参照 144）

（２）分布

雌カニクイザル（①継続投与群 5 匹、②短期投与群 1 匹、③対照群 2 匹）に、①生後 300 日から酢酸鉛(II)三水和物（1,500 μg/kg 体重/日）を約 12 年間、そ

[25] 本文献で引用している 9 文献では、相対バイオアベイラビリティは基準物質との比較で示されている。基準物質として、8 文献は酢酸鉛を用いており、1 文献は過去のいくつかの論文で測定されている相対バイオアベイラビリティを用いているため不明であった。

の後鉛の安定同位体（[^{204}Pb]、[^{206}Pb]及び[^{207}Pb] 酢酸鉛(II)三水和物（1,072～1,261 μg/kg 体重/日））を 1 種類ずつ 1～2 年間経口摂取（合計約 14 年間)、②10 歳頃に[^{204}Pb]酢酸鉛(II)三水和物（1,500 μg Pb/kg 体重/日）を 4 か月経口摂取させた。その間 13～14 歳頃に鉛未投与の雄と交配させ、胎児の組織中鉛濃度を測定した。

妊娠中に骨から血中への鉛の移行が起こり、ほとんどの継続投与群では妊娠前よりも血中鉛濃度が増加した。鉛が胎盤を通過し胎児に移行したことから、胎児の血中鉛濃度は母体血中鉛濃度とほぼ同じ濃度を示し、胎児の骨、脳、肝臓及び腎臓でも鉛が検出された。(Franklin et al. 1997)(参照 145)

鉛にばく露されていないヒトの膝蓋骨及び大腿骨頭の骨軟骨領域の鉛の化学形態を X 線吸収端近傍構造(X-ray Absorption Near-Edge Structure：μ-XANES)で調査した。14 の参照鉛化合物と比較した結果、非石灰化と石灰化の関節軟骨間の移行帯及び骨梁の鉛の形態は、鉛を含む炭酸ヒドロキシアパタイトとスペクトルが一致した。Meirer ら（2011）は、鉛がヒドロキシアパタイト構造に組み込まれていることが示唆されたとしている。(Meirer et al. 2011)(参照 146)

＜メカニズム＞

鉛は血液脳脊髄液関門の構造基礎である脈絡叢に蓄積することが知られている。脈絡叢で最も遍在的に発現されるギャップ結合タンパク質であるコネキシン 43（Cx43）が上皮細胞へ鉛を取り込む役割について検討した。*In vitro* 血液脳脊髄液関門モデルである Z310 細胞を形質転換したドキシサイクリン誘導性 Cx43 発現細胞株(iZCx43)では、ドキシサイクリンは Cx43 発現増加に伴って、鉛の取り込みを 3 倍増加させた。Cx43 による鉛の取り込みは、その阻害剤であるカルベノキソロンによる Cx43 ヘミチャネルの遮断によって低下した。鉛ばく露により Cx43 発現が減少し、プロテインキナーゼ Erk も活性化された。Song ら（2016）は、Erk 阻害剤によって鉛による Cx43 発現変化が逆転したことから、Erk 活性が鉛ばく露による Cx43 発現低下に必要であると示されたとしている。また、鉛の細胞生物学の観点から、脈絡膜上皮細胞は、過剰な鉛の蓄積を抑制する固有のメカニズムを持っていると考えられたとしている。(Song et al. 2016)(参照 147)

（３）代謝及び排泄

Gulson ら（1997）は、東ヨーロッパからオーストラリアに移住した 9 組の母子を対象に鉛の吸収について調査した。これら地域における鉛同位体比には差があり、移住後の血中鉛同位体比の変化から、血液中の内因性鉛量（骨から放出

される鉛の量）が推定できる。血中鉛濃度は、小児（6～11 歳）で 2.1～3.9 μg/dL、母親（29～37 歳）で 1.8～4.5 μg/dL であり有意差はみられなかった。6 日間の陰膳データから、小児の体重当たりの平均鉛摂取量は母親の約 2 倍であった（小児：0.218 μg Pb/kg 体重/日、母親：0.113 μg Pb/kg 体重/日）。血中鉛濃度に対する骨（skeletal）の寄与は、小児で 26～64%、母親で 16～70%であり有意差はみられなかった。小児の体重当たりの平均食事摂取量が母親の約 2 倍であるにもかかわらず、母子の血中の鉛同位体比及び血中鉛濃度のパターンが類似していたこと、また、成人の女性と比較して小児は骨中鉛濃度が低く、骨のリモデリング及び再利用の速度が速いにもかかわらず、血中鉛濃度への寄与において母親と小児に違いがみられなかったことは、鉛の吸収率が成人と 6 歳以上の小児とで類似していることを示唆している。すなわち、6 歳以上の小児における鉛吸収率は 10～15%程度であるとしている。（Gulson et al. 1997）（参照 128）（再掲）

Gulson ら（1999）は、オーストラリアへの移民女性 23 名（うち妊婦 15 名）及びオーストラリア出身の女性 5 名を対象に食事からの鉛摂取量と血中鉛濃度、同位体比の変化について関連を調査した。血中鉛濃度の幾何平均値は移民女性で 3.0（範囲 1.5～20）μg/dL、オーストラリア出身の女性で 3.1（範囲 1.9～4.3）μg/dL であった。6 日間の陰膳データから、食事中鉛濃度の平均値±標準偏差は 5.8±3 μg Pb/kg、平均食事摂取量の平均値は 8.5（範囲 2.7～39）μg Pb/日であった。著者らは、妊娠中及び出産後に観察された血中鉛濃度及び鉛同位体比の変化は食事試料の分析結果と一致していなかったことから、環境中鉛ばく露及び食事からの鉛摂取量が低い場合には、妊娠中及び出産後にみられた血中鉛濃度の増加は食事の寄与は少なく、血中への骨格（skeleton）からの移行が主な要因であると考えられたとしている。（Gulson et al. 1999）（参照 148）

Gulson ら（2004）は、オーストラリアへの移民女性 10 名（19～32 歳）に妊娠中及び産後 6 か月間カルシウムサプリメント（炭酸カルシウム 1,200 mg/日又はクエン酸、リン酸、アミノ酸及びカルシウム混合物 920 mg/日）を摂取させ、血中鉛濃度と同位体比の変化を調査した。初めの採血での血中鉛濃度は 2.4（範囲 1.4～6.5）μg/dL であったが、妊娠後期には 25（範囲 10～50）%増加した（ヘマトクリットで補正）。この増加率はカルシウム摂取量の少ない妊婦で行った試験と同様の結果であった。また、鉛同位体比は同様に増加しており、カルシウムのサプリメントを摂取しても骨格（skeleton）からの鉛の移行は増加することを示している。しかし、カルシウム摂取量が少ない妊婦では妊娠 3～6 か月目から血中鉛濃度が増加したのに対し、カルシウムサプリメントを摂取した妊婦では妊娠 6～8 か月目から血中鉛濃度が増加したことから、著者らは、カルシウムサ

プリメントによって骨から鉛が移行される時期を遅らせ、発達中の胎児及び新生児への鉛ばく露をある程度少なくすることができる可能性があるとしている。（Gulson et al. 2004）（参照 149）

Hernandez-Avila ら（2000）は、メキシコシティの The Mexico City Diabetes Study に参加した女性 903 名（平均年齢±標準偏差 : 46.8±8.2（範囲 36～70）歳）の血中鉛濃度と閉経との関係を調査した。血中鉛濃度の平均値（11.0（範囲 1.0～43.8）μg/dL）は加齢とともに逆 U 字カーブを描き、49～50 歳がピークであった。閉経した女性の血中鉛濃度は閉経前の女性と比較して平均 0.76 μg/dL 高かった。また、未経産、鉛コーティングされたセラミック調理器具の使用は血中鉛濃度を増加させた。著者らは、閉経によって血中鉛濃度が増加した原因として、骨の代謝回転が速くなり、骨からの鉛の移行が促進されたためであると考えられたとしている。（Hernandez-Avila et al. 2000）（参照 150）

Carbone ら（1998）は、159 組の母子の母体血及び臍帯血中鉛濃度、6～12 か月の乳児 15 名の血中鉛濃度、生後 1、3 及び 7 日目の新生児 3 名の血中及び 24 時間蓄尿中鉛濃度を測定した。母体血及び臍帯血中鉛濃度に相関がみられた。乳児よりも新生児の血中鉛濃度の平均値±標準偏差が高かった（乳児 : 2.24±0.54 μg/dL、新生児 : 4.87±3.60 μg/dL）。著者らは、新生児では、生後 1 週間の間に血中鉛濃度が減少し、尿中鉛濃度が増加したが、これは、生後 1 週間のうちに溶血が促進され、遊離血漿鉛が増加し、尿排泄のために腎臓に運ばれる鉛が増えるメカニズムのためであると考えられたとしている。また、出生後に大量の鉛ばく露がない場合、腎臓の鉛排泄により妊娠中に移行した鉛を除去することができる。一方、新生児では、最初の数日間の機能的腎不全が頻繁であるため、急速な鉛除去のメカニズムが損なわれ、遊離血漿鉛濃度が持続的に上昇したままの場合があり、その結果、鉛に対する親和性が高い骨等の組織に沈着する可能性があるとしている。（Carbone et al. 1998）（参照 151）

Simon ら（2007）は、かつて鉛製錬所があったオーストラリアのポートピーリーの乳児 13 名を出生時から 36 か月まで追跡した。生後 10 日以内の乳児の血中鉛濃度は母親の血中鉛濃度（4.7 μg/dL）の約 83%であったが、生後 1～2 か月で約 47%まで減少した。その後、2～3 か月頃から 12 か月頃まで増加した後、一時的にプラトーになり、18 か月頃から減少した。血中鉛濃度の幾何平均値のピークは高リスク地域の乳幼児で 17.2（10～43）μg/dL（12.4 か月）、低リスク地域の乳幼児で 10.8（7～15）μg/dL（18.0 か月）であった（ポートピーリーでは小児の血中鉛濃度 15 μg/dL を基準として高リスク地域と低リスク地域に分け

ている。)。(Simon et al. 2007)(参照 127)(再掲)

Arbuckle ら(2016)は、カナダの The Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals(MIREC)Study に参加した 妊婦 2,001 名(18 歳以上)の妊娠前期及び後期の母体血、臍帯血及び胎便中鉛濃度を測定した。また、食品摂取頻度調査(Food Frequency Questionnaire:FFQ)及びサプリメント摂取調査(dietary supplement questionnaire)でビタミン D、鉄及びカルシウムの摂取量を調査した。血中鉛濃度の中央値は、妊娠前期及び後期の母体血で 0.6009(範囲 0.1554～5.1803) μg/dL 及び 0.5595(範囲 ND～4.1442) μg/dL(LOD 0.1036 μg/dL)、臍帯血で 0.7667(範囲 ND～5.1803) μg/dL(LOD 0.2072 μg/dL)、胎便で ND(ND～0.48) μg/g(LOD 0.004 μg/g)であった。カルシウム及びビタミン D と血中鉛濃度に負の関連がみられたことから、妊娠中のカルシウム及びビタミン D の摂取量増加が母体血及び臍帯血中の鉛濃度を減少させることが示唆された。

著者らは、次のように考察している。妊娠中のカルシウム摂取量が少ないと骨からのカルシウムの移行が増えるため鉛の骨からの移行も同様に多くなるという報告、また、妊娠中のカルシウムサプリメント摂取で血中鉛濃度の減少がみられたという報告がある。カルシウム及びビタミン D は食事から同じように摂取され、また、強力な相互依存があることから、血中鉛濃度に同様の影響を及ぼしても不思議ではないと考えられた。ビタミン D の過剰摂取が有害金属の吸収を促進する可能性があることが示唆されているため、更なる研究が必要である。(Arbuckle et al. 2016)(参照 152)

Watson ら(2020)は、NHANES(1999～2016)に参加した妊婦 1,283 名及び妊娠可能年齢の女性 8,783 名(いずれも 15～44 歳)の血中及び尿中鉛濃度を測定した。年齢、人種及び民族、家庭の貧困度、BMI 並びに log 血清コチニン(コチニンは喫煙の状況を反映)で調整した血中鉛濃度は非妊娠女性の方が高く(幾何平均値(95%CI)は妊婦で 0.717(0.666～0.771)μg/dL、非妊娠女性で 0.797(0.777～0.818)μg/dL)、尿中鉛濃度は妊婦の方が高かった(幾何平均値(95%CI)は妊婦で 0.600(0.518～0.695)μg/dL、非妊娠女性で 0.400(0.380～0.422)μg/dL)。著者らは、妊娠時に尿中鉛濃度が高かったことは、妊娠中に鉛が骨から放出される根拠になり得ると考えられるが、研究参加者の妊娠期(妊娠初期、中期、後期)の情報がないため、妊娠期を通じての血中鉛濃度の変化を解析することはできないと考察している。(Watson et al. 2020)(参照 98)(再掲)

（４）バイオキネティックモデルによる血中鉛濃度推定

①UBK モデル

US EPA が開発した Uptake Biokinetic Model（UBK）は大気、食事、飲料水、塵及び土壌並びに塗料からの鉛ばく露と、行動及び生理学的パラメータ（屋内/屋外にいる時間、睡眠時間、呼吸器及び消化管の吸収効率等）から、血中鉛濃度を予測するモデルとされている。小児の血中鉛濃度の実測値と比較して、このモデルを用いた予測値は、塗料、塵、土壌等のパラメータの値を変更しても概ね実測値に近い値を示した。（Choudhury et al. 1992）（参照 153）

②ADBM モデル

Pizzol ら（2010）は、文献調査から得られた大気、土壌、食品及び飲料水の鉛濃度（文献からそれぞれの低、中及び高濃度を算出）、並びに US EPA（1997、2008）で示された摂取率（Intake rates）及び体重を用い、デンマークにおける小児及び成人女性の血中鉛濃度を Age-Dependent Biokinetic Model（ADBM）[26]を用いて推定した。推定には、小児は生後から 5 歳まで、成人女性は 25 歳から 10 年間鉛ばく露を受けたというシナリオを想定し、鉛ばく露開始後 100、365、730、1,825（小児のみ）及び 3,650（成人女性のみ）日目における血中鉛濃度を推定した。その結果、2 年ばく露されたシナリオでの血中鉛濃度は小児で約 2.2 μg/dL、成人女性で約 1 μg/dL であった（表 27）。ADBM モデルの有効性を確認するために、同様のデータを用いて IEUBK モデルで推定した血中鉛濃度の結果と比較したところ、結果は同様であったが、730 及び 1,825 日目の小児の血中鉛濃度は、ADBM モデルの推定値の方が高い値となり、より conservative であると考えられたとしている。（Pizzol et al. 2010）（参照 70）（再掲）

表 27　血中鉛濃度の推定結果（μg/dL）

ばく露日数		ADBM			IEUBK
		低	中	高	中
小児	100	0.55	0.55	0.55	1.10
	365	1.53	1.86	2.12	1.30
	730	1.78	2.18	2.49	1.20
	1,825	2.08	2.49	2.80	1.20

[26] 国際放射能防護委員会（International Commission for Radiation Protection：ICRP）が開発した、経口及び経気道鉛ばく露から臓器や組織における鉛の分布や蓄積、排泄を考慮して、子ども及び成人の血中鉛濃度を推定する多重コンパートメントモデル。

ばく露日数		ADBM			IEUBK
		低	中	高	中
成人女性	100	0.48	0.54	0.58	0.58
	365	0.68	0.75	0.81	0.81
	730	0.75	0.83	0.90	0.90
	3,650	0.87	0.96	1.04	1.04

③IEUBK モデル[27]

Biesiada 及び Hubicki（1999）は、ポーランドのカトヴィツェの 3 地域の小児の血中鉛濃度を IEUBK[0.99d]モデルで予測し、実測値と比較した。大気、土壌、飲料水、食事中鉛濃度はポーランドの測定値を使用した。血中鉛濃度の予測幾何平均値（幾何標準偏差）は 9.3（1.51） μg/dL、実測幾何平均値（幾何標準偏差）は 6.66（1.51） μg/dL であった。10 μg/dL を超えた小児の割合は予測値で 41%、実測値で 14.8%と大きく異なった。著者らは、これは、IEUBK モデルには対数正規分布のテンプレートが組み込まれているが、実測値は高濃度側に裾野が広い分布であったため、高濃度の予測が過大評価されたためであると考えられたとしている。（Biesiada and Hubicki 1999）（参照 154）

Deshommes ら（2013）は、カナダのモントリオールで 2006～2010 年にかけて水道水を採取し、鉛管の有無、サンプリングの季節、住居の建築時期による水道水中鉛濃度、小児の血中鉛濃度（IEUBK [win v1.1 build 11]モデルを用いて予測）の違いを検討した。それぞれの水道水中鉛濃度を比較した結果、鉛管のない住宅よりも鉛管のある住宅の方が鉛濃度は高く、鉛管のある住宅では、5 分間水を流してから採取した試料よりも 30 分間水を流さず放置した後に採取した試料の方が鉛濃度は高かった。また、1970 年以前の住宅及びその他の住宅よりも 1940～1950 年の戦時中に建築された住居で鉛濃度が最も高かった。さらに、鉛濃度は季節変動が大きく、冬よりも夏の方が高かった。IEUBK モデルで予測した小児の血中鉛濃度は水道水中鉛濃度の季節変動と同じ傾向を示した。（Deshommes et al. 2013）（参照 29）（再掲）

上述の Deshommes ら（2013）の 2009～2010 年に水道水を採取した住居から 2011 年にも水道水を採取し、同じ住居から採取した試料で季節変動を検討した。鉛管のある住宅では、冬に比べて夏の水道水中鉛濃度が高く、その差は、5 分間水を流してから採取した試料で 6 μg/L、30 分間水を流さず放置し

27 US EPA は 2019 年に、IEUBK モデルを全年齢適用に改良した All-Ages Lead Model（AALM）モデルの External Review Draft を公表している。（US EPA 2019）（参照 358）

た後に採取した試料で 10.55 μg/L であった。鉛管のない住宅では季節変動は大きくなかった。IEUBK [win v1.1 build 11]モデルで予測した小児の血中鉛濃度は、冬よりも夏で高く、また、水を流してから採取した試料を用いて予測した方が低かったことから、水道水を摂取する前に水を流すことは血中鉛濃度の上昇を抑える効果があると考えられたとしている。(Ngueta et al. 2014)(参照 30)(再掲)

Li ら(2016)は、中国中央部(湖北省襄陽市、湖南省郴州市)のバッテリー工場及び鉛亜鉛鉱山周辺に住む 61～84 か月の小児の血中鉛濃度を測定し、IEUBK [win v1.1 build 11]モデルの予測値と比較した。屋内又は屋外での活動時間、換気率(ventilation rate)、飲水量は IEUBK モデルのデフォルト値と異なっていた。バイオアベイラビリティのみデフォルト値を用いて予測した血中鉛濃度と実測値の血中鉛濃度とに大きな差はみられず、IEUBK モデルは中国の様々な状況で使用できるとされた。鉛ばく露の血中鉛濃度への寄与率の中央値は食事が 83.39(範囲 57.40～93.84)%、土壌及び塵が 15.18(範囲 3.25～41.60)%と大半を占めており、大気(0.32(範囲 0.24～0.65)%)及び飲料水(1.07(範囲 0.13～2.85)%)はわずかであった。(Li et al. 2016)(参照 155)

Perez ら(2017)は、米国サンフランシスコで販売されているコスチューム化粧品(リップスティック、ボディペイント、アイシャドウ)からの鉛ばく露による血中鉛濃度を IEUBK モデル(小児)及び ALM モデル[17](成人)を用いて予測した。断続的(12 回/年)に使用している小児及び成人では化粧品使用による健康リスクはないとする一方、職業的に使用している成人ではカリフォルニアプロポジション 65 で定められた影響を及ぼさない鉛のリスク濃度を超過していたことから、ばく露を予防する更なる評価が必要であると考えられたとしている。(Perez et al. 2017)(参照 65)(再掲)

Zartarian ら(2017)は、US EPA の Stochastic Human Exposure and Dose Simulation(SHEDS)-マルチメディアモデルと IEUBK [win v1.1 build 11]モデルを組み合わせて、米国の小児の鉛ばく露の血中鉛濃度への寄与率を予測した。米国 NHANES(2009～2014)の血中鉛濃度の実測値と比較して、モデルでの予測値の相対誤差は 0～23%であった。1～2 歳の小児では飲料水よりも食事並びに土壌及び塵の寄与が大きかった(血中鉛濃度の 90 パーセンタイル以上で土壌及び塵:77%、食事:16%、飲料水:7%)。0～6 か月児では、土壌及び塵の寄与が最も大きく、飲料水の寄与が次に大きかった(血中鉛濃度の 90 パーセンタイル以上で土壌及び塵:～52%、飲料水:～39%)。水道水中鉛

濃度の増加に伴って血中鉛濃度が増加することが予測された。また、0～7 歳児の血中鉛濃度の 97.5 パーセンタイル値が 3.5[22] 及び 5 μg/dL を超過しない飲料水濃度は 20 及び 30 ppb と予測されたとしている。(Zartarian et al. 2017）(参照 76)（再掲）

Gulson ら（2018）は、オーストラリアのシドニーの小児を 5 年以上モニタリングし、土壌試料の代替として家の周りを掃いて集めた塵、室内塵の代替として 30 日間ペトリ皿の上に堆積させた塵又は外遊びをした小児の手をふき取って得た塵を用いて、IEUBK [win v1.1 build 11]モデルで血中鉛濃度を予測した。代替試料を用いた予測血中鉛濃度はいずれも実測値よりも低かったが有意な差ではなかった。土壌及び塵のバイオアベイラビリティをデフォルト値の 30%から 50%に変更しても値は大きく変わらなかった。年齢での層別解析では、5 歳以上のグループで血中鉛濃度の実測値と予測値の差が最も大きかった。1～2 歳児の鉛ばく露の血中鉛濃度への寄与率の幾何平均値は、食事 42（範囲 10～92）%、土壌及び塵 42（範囲 7～89）%、飲料水 5.3%、大気 0.09%であった。（Gulson et al. 2018）(参照 156)

Gulson ら（1997）は、東ヨーロッパからオーストラリアに移住した 9 組の母子を対象に鉛の吸収について調査した。鉛同位体比の分析から、血中鉛濃度に対する骨格（skeletal）の寄与は、小児で 26～64%、母親で 16～70%であり有意差はみられなかった。

著者らは、骨の血中鉛濃度への寄与において母親と小児に違いがみられなかったことは、鉛の吸収率が成人と 6 歳以上の小児で類似していることを示唆している。すなわち、6 歳以上の小児における鉛吸収率は 10～15%程度であるとしている。IEUBK モデル等の薬物動態モデルは 7 歳の小児に吸収率 40～50%を適用しているため、再検討が必要であり、本論文で調査した幼児よりも更に若齢の幼児の鉛吸収に関する研究は特に必要であると考察している。（Gulson et al. 1997）(参照 128)（再掲）

④その他

Bert ら（1989）は、典型的な 70 kg の男性の鉛の摂取、分布及び輸送のコンパートメントモデルを、Rabinowitz ら（1976）や Batschelet ら（1979）等の薬物動態モデルや鉛の実験結果に基づいて開発した。大気や食事から取り込まれた鉛が、血液、骨及び他のコンパートメントに到達したときの鉛濃度を予測するこのモデルは、Rabinowitz ら（1976）による良く制御された研究の血中鉛濃度の測定値とよく一致していた。喫煙やスナック等に由来する鉛が測

定されていないことを許容すれば、Griffin ら（1975）によって報告された血液及び尿の結果とも良好な一致がみられた。新しく開発したモデルを Bernard（1977）のモデルと比較した結果、短期（数か月）の血中鉛濃度の予測は、新しく開発したモデルの方がより適合しており、さらにどちらのモデルも長期(5年以上）で同様の挙動を予測すると考えられたとしている。(Bert et al. 1989)(参照 157)

Brito ら（2005）は、カナダの鉛バッテリー再生工場及び鉛製錬所の男性労働者の脛骨及び踵骨の皮質骨及び骨梁中鉛濃度、血中鉛濃度を測定し、コンパートメントモデルを用いて血中への取り込み、血中と骨中の交換、排泄物を介した血中からの放出（release）を予測した。キネティックスパラメータの推定にはグリッドサーチ法を用いた。鉛の取り込み及び放出はばく露期間に依存しており、皮質骨及び骨梁から血中への移動はばく露期間が増加するほど減少した。（Brito et al. 2005）(参照 158)

２．実験動物等における影響[28]

（１）急性毒性

健康影響は単回ばく露では通常観察されず、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：LD_{50}）は300～4,000 mg/kg 体重であると報告されている。（JECFA 2011b）(参照 159)

（２）神経系への影響

生後 7 日（PND7）及び 14 日（PND14）の C57BL/6 マウス（観察項目ごとに各群 4～9 匹）に酢酸鉛を腹腔内投与（0 又は 700 mg/kg（0 又は 446 mg Pb/kg[29]）（投与群は実験開始時及び 4 時間後にそれぞれ 350 mg/kg（223 mg Pb/kg[29]））し、24 時間後に脳の状態を観察した。

投与群でみられた所見[30]を表 28 に示す。

著者らは、急性の鉛ばく露は神経発達期においてアポトーシス性の神経変性を増加させ、この結果は鉛ばく露の未成熟な神経系への作用メカニズム解明の基礎となるとしている。（Dribben et al. 2011）(参照 160)

28 有意差がみられた結果及びそれらに基づく著者らの考察のみを記載した。
29 原著に記載の鉛化合物濃度に基づき、換算した値。
30 原著において、有意差の記載のある所見を表中に記載した。

表 28　腹腔内投与試験（マウス）

投与条件	影響
PND7　350 mg/kg （223 mg Pb/kg）×2 回	大脳皮質領域の表層及び深層、尾状核被殻、視床核における細胞死増加
PND14　350 mg/kg （223 mg Pb/kg）×2 回	―

C57BL/6J マウス（雌、各群 9 匹）に酢酸鉛（0 又は 0.2%（0 又は 229.3 mg Pb/kg 体重/日 [29]））を出産後 1 日から 20 日までの授乳期に飲水投与することにより雄の児動物（各群 3 匹）を経授乳ばく露し、生後 20 日、 180 日又は 700 日の脳への影響（アルツハイマー病に関連する神経毒性タンパク質を標的とするマイクロ RNA（miRNA）発現量）を調べた。

投与群の児動物でみられた所見 [30] を表 29 に示す。

著者らは、鉛ばく露直後に増加がみられた miRNA やこれに類似する miRNA は鉛ばく露後の遺伝子発現の正常化に関与し、鉛ばく露後に経時的に減少がみられた miRNA やそれらに関連する miRNA は後の神経毒性タンパク質の過剰発現に寄与する可能性が示唆されたとしている。（Masoud et al. 2016）（参照 161）

表 29　授乳期飲水投与試験（マウス）

投与群　0.2% （229.3 mg Pb/kg 体重/日）	影響（児動物（雄））
生後 20 日	miR-106b（アミロイド β 前駆体タンパク質（AβPP） mRNA に関与）、miR-29b（DNA メチル化酵素 3a,b （DNMT3a,b）及び特異性タンパク質 1（SP1） mRNA に関与）、miR-132（メチル化 CpG 結合タンパク質 2 （MECP2） mRNA に関与）の発現増加
生後 180 日	miR-34c（微小管結合タンパク質（MAPT） mRNA に関与）の発現減少
生後 700 日	miR-106b 及び miR-124（SP1 mRNA に関与）の発現減少

マウスタウ遺伝子をノックアウトし、ヒトタウ遺伝子を導入したトランスジェニックマウス（系統名：B6.Cg-Mapttm1(GFP)Klt Tg(MAPT)8cPdav/J）（雌、

各群 15 匹）に酢酸鉛（0 又は 0.2%（0 又は 229.3 mg Pb/kg 体重/日[31]））を出産後 1 日から 20 日までの授乳期に飲水投与することにより児動物（各群 3 匹）を経授乳ばく露し、生後 20、30、40、50 又は 60 日のアルツハイマー病に関連するタウタンパク質及び遺伝子の発現への影響を調べた。

投与群の児動物でみられた所見[30]を表 30 に示す。

著者らは、出生後初期のばく露よる mi-R34c 発現増加がばく露後のタウタンパク質発現の正常化と一致することから、miR-34c を含む miRNA は鉛ばく露によって引き起こされる一時的なタウタンパク質の過剰発現の正常化に重要な役割を果たすことが示唆されたとしている。（Dash et al. 2016）（参照 162）

表 30　授乳期飲水投与試験（マウス）

投与群　0.2% （229.3 mg Pb/kg 体重/日）	影響（児動物）
生後 30 日以前	大脳皮質中総タウタンパク質及びリン酸化タウ Ser396 タンパク質の発現量増加
生後 40 日以降	サイクリン依存性キナーゼ（CDK）5 タンパク質発現量増加
生後 50 日	miR-34c の発現増加※

※　生後 20 日及び 50 日のみ測定。

アルツハイマー病のトリプルトランスジェニックマウス（3×TgAD）[32] から生まれた児動物（雌雄、各群 3～6 匹）に酢酸鉛（0 又は 100 ppm（0 又は 0.6 mg Pb/kg 体重/日[29]））を生後 5 日から 15 日まで強制経口投与し、生後 50、90 又は 180 日の児動物の鉛ばく露とアルツハイマー病との関連を調べた。

投与群でみられた所見[30]を表 31 に示す。

著者らは、雄では、生後 50 日に小膠細胞活性化がみられたが、アミロイド密度の増加がみられなかったことから、小膠細胞の活性化はアルツハイマー病の初期病変であるアミロイド蓄積に対する神経保護作用があること、また、鉛の早期ばく露が後に神経変性に対する感受性を高める可能性が示唆されたとしている。一方、雌では、生後 50 日に海馬中のアミロイド密度の増加及び早期発生、小膠細胞活性化マーカーの減少がみられたことから、若年期の小膠細胞損傷の感受性が雄よりも高いことが示唆されたとしている。（vonderEmbse et al. 2017）

31 原著に記載の鉛化合物濃度に基づき、換算係数（EFSA 2012）を用いて換算した値。（参照 359）

32 家族性アルツハイマー病の原因遺伝子として同定されたヒト変異型アミロイド前駆タンパク質遺伝子、ヒト変異型タウタンパク質遺伝子、ヒト変異型プレセニン 1 タンパク質遺伝子を導入したアルツハイマー病モデルマウス。

(参照 163)

表 31　生後 10 日間強制経口投与試験（マウス）

投与群　100 ppm（0.6 mg Pb/kg 体重/日）	影響	
	雄	雌
生後 50 日	CD11b※発現増加、海馬中の小膠細胞密度の増加	海馬中のアミロイド密度増加
生後 90 日以降	海馬中のアミロイド密度増加	海馬中のアミロイド密度増加

※　小膠細胞とマクロファージ活性化のマーカー。

妊娠 Wistar ラット（雌、各群 6 匹）に酢酸鉛（0 又は 0.1%（0 又は 76.4 mg Pb/kg 体重/日 [31]））を妊娠期から児動物が離乳するまで飲水投与し、生後 8 日の児動物の血中及び小脳中鉛濃度を測定した。あわせて、児動物の小脳顆粒細胞を 5～7 日間培養し、培養小脳顆粒細胞中のミトコンドリア量及び膜電位、細胞内及びミトコンドリア中活性酸素種（ROS）の生成を蛍光法（Fluorescence study）により画像化し、評価した。さらに、神経細胞のエネルギー状態への影響を調べるために、小脳顆粒細胞内のアデノシン三リン酸（ATP）、アデノシン二リン酸（ADP）及びアデノシン一リン酸（AMP）及びアデノシン濃度を測定した。

投与群の児動物でみられた所見 [30] を表 32 に示す。

著者らは、低濃度の鉛ばく露による神経細胞のエネルギー状態への影響を示唆する結果が得られ、神経変性に関与するニューロン機能の重要な変化を引き起こす可能性が示唆されたとしている。（Baranowska-Bosiacka et al. 2011）（参照 164）

表 32　妊娠期及び授乳期飲水投与試験（ラット）

投与群　%（mg Pb/kg 体重/日）	影響（児動物）
0.1（76.4）	血中鉛濃度及び小脳中鉛濃度上昇 培養小脳顆粒ニューロン中ミトコンドリア膜電位差の低下、培養小脳顆粒細胞内及びミトコンドリア中 ROS 濃度上昇、Na^+/K^+アデノシン三リン酸分解酵素（ATP アーゼ）活性阻害、培養小脳顆粒細胞内アデニル酸エネルギー電荷値、ATP 及び ADP 減少、培養小脳顆粒細胞内 AMP 及び総アデニンヌクレオチド（TAN）増加

カニクイザル（*Macaca fascicularis*）（雌、各群 3～5 匹）に酢酸鉛（0 又は 1.5

mg/kg 体重/日（0 又は 0.96 mg Pb/kg 体重/日 [29]））を生後 400 日間、離乳までは乳児用調整粉乳、離乳後はその他の飲み物（vehicle）に混ぜて投与した。その後、アメリカ国立衛生研究所（National Institutes of Health）で 23 歳になるまで飼育し、23 歳時の大脳皮質におけるアミロイド β タンパク質前駆体（AβPP）及び神経生物学に関連する遺伝子発現、DNA メチル化及びヒストン修飾に関与するタンパク質発現を調べた。

投与群でみられた所見 [30] を表 33 に示す。

著者らは、幼少期の鉛ばく露は高齢期の神経変性の促進に関与する遺伝子発現に影響することが示唆されたとしている。（Bihaqi et al. 2011）（参照 165）

表 33　生後 400 日間経口投与試験（カニクイザル）

投与群　mg/kg 体重/日（mg Pb/kg 体重/日）	影響（雌）
1.5（0.96）	AβPP 増加、 神経由来オーファン受容体 1（NOR1）、ヘム酸素添加酵素 2（HO2）、フラボタンパク質合成物Ⅱ及び分泌型ホスホリパーゼ A2（sPLA2）増加、 5-ヒドロキシトリプタミン受容体 1B（5HT1B）、ダイナミン 2、δ オピオイド受容体 1（DOR-1）及び Ras 関連タンパク質 Rab 5c (RAB-5C)減少、 DNA メチル化酵素（Dnmt）1、Dnmt3a、メチル化 CpG 結合タンパク質 2（MeCP2）、ヒストン修飾関与タンパク質（H3K9ac、H4K8ac、H4K12ac 及び H3K4me2）の減少

ヒト胚性幹細胞に酢酸鉛（0、0.4、0.8、1.2、1.5 又は 1.9 μM（0、8.3、16.6、24.9、31.1 又は 39.4 μg Pb/dL[29]））をばく露し、鉛ばく露によるヒト胚性幹細胞の神経前駆細胞及び神経細胞への分化に関わる遺伝子発現を調べた。ばく露は、Paradigm A（分化開始 1 日前から 24 時間ばく露）、Paradigm B（分化開始 5 日目から 24 時間ばく露）、Paradigm C（分化開始直後から 19 日目まで長期ばく露）、Paradigm D（分化開始 11 日目から 19 日目まで長期ばく露）の 4 パターンに分けて行った。

各濃度でみられた所見 [30] を表 34 に示す。

著者らは、ヒト胚性幹細胞の神経前駆細胞及び神経細胞への分化中に受けた鉛ばく露は、生成されるニューロン数と形態を変化させ、これは脳の発達に関わる遺伝子 DNA のメチル化状態の変化を誘発したことによる可能性が示唆されたとしている。（Senut et al. 2014）（参照 166）

表 34　*in vitro* 試験（ヒト胚性幹細胞）

濃度　μM (μg Pb/dL)	影響			
	Paradigm A（分化開始 1 日前から 24 時間ばく露）	Paradigm B（分化開始 5 日目から 24 時間ばく露）	Paradigm C（分化開始直後から 19 日目まで長期ばく露）	Paradigm D（分化開始 11 日目から 19 日目まで長期ばく露）
1.9（39.4）	―	ヒト胚性幹細胞生存率低下	β Ⅲ -tubulin（*TUJ1*）※1 陽性神経細胞増加	*Musashi1*（*MSI1*）※2 及び *PAX6*※2 発現減少、神経突起長（neuritic length）、交差数及び分枝数減少
1.5（31.1）	*SOX2*※2 発現減少	ヒト胚性幹細胞生存率低下	―	*MSI1* 発現減少
1.2（24.9）	―	―		*MSI1* 発現減少
0.8（16.6）				*MSI1* 発現減少
0.4（8.3）				―

※1　初期神経マーカー。
※2　神経マーカー遺伝子の一種。

分化したヒト神経芽細胞由来 SH-SY5Y 細胞に酢酸鉛（0、5、50 又は 100 μM Pb（0、0.1、1 又は 2 mg Pb/dL[29]））を 48 時間ばく露し、24、48、72 又は 144 時間後のアルツハイマー病に関連するタウタンパク質の発現、タウタンパク質の部位特異的なリン酸化への影響を調べた。

各濃度でみられた所見 [30] を表 35 に示す。

著者らは、鉛ばく露はタウタンパク質の発現増加やタウタンパク質の過剰リン酸化を誘導する可能性があることが示されたとしている。（Bihaqi et al. 2017）(参照 167)

表 35　*in vitro* 試験（ヒト神経芽細胞由来 SH-SY5Y 細胞）

濃度　μM Pb（mg Pb/dL）	影響	
	72 時間後	144 時間後
100（2）	タウタンパク質発現増加、スレオニン（Thr）-212 リン酸化増加、セリン（Ser）-396 リン酸化増加	タウタンパク質発現増加、Thr-181 及び Thr-212 リン酸化増加、Ser-235 及び Ser-396 リン酸化増加、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）5 タンパク質発現増加、p35※発現減少、p25※発現増加
50（1）	Ser-396 リン酸化増加	タウタンパク質発現増加、Ser-396 リン酸化増加
5（0.1）	－	－

※　CDK5 活性化因子の一種。

（３）心血管系への影響

Wistar ラット（各群 10 匹）に酢酸鉛（0、0.01、0.05、0.1、0.5、1 又は 2%（0、7.6、38.2、76.4、382.2、764.3 又は mg Pb/kg 体重/日 [31]））を 60 日間飲水投与し、心血管組織におけるカテコールアミン濃度への影響、アドレナリン β 受容体密度及び反応性への影響を調べた。

各投与群でみられた所見 [30] を表 36 に示す。

一元配置分散分析及び傾向検定の結果、腎臓でのアドレナリン β 受容体密度、拡張期及び収縮期血圧については、対照群から 0.5%までの投与群の間で上昇又は上昇傾向がみられた。血漿中ノルアドレナリン濃度、血液、心臓、大動脈及び腎臓中鉛濃度、赤血球中 zinc protoporphyrin（ZPP）濃度については、対照群から 2%までの投与群の間で上昇傾向がみられた。心臓及び大動脈アドレナリン β 受容体密度については、対照群から 2%までの投与群の間で減少傾向がみられた。

著者らは、血漿中ノルアドレナリン濃度の上昇、大動脈中アドレナリン β 受容体及び環状アデノシン一リン酸（cAMP）の減少、腎臓中アドレナリン β 受容体及び cAMP の増加が鉛によって引き起こされる高血圧に寄与することが示唆されたとしている。（Tsao et al. 2000）（参照 168）

表 36　60 日間飲水投与試験（ラット）

投与群　% （mg Pb/mL）	影響
0.1 以上（76.4 以上）	心臓及び大動脈中 cAMP 減少、腎臓中 cAMP 増加※
0.05（38.2）	－
0.01（7.6）	－

※　投与群の心臓、大動脈及び腎臓に 10 µM のイソプロテノールで刺激作用を与えた結果。

Wistar ラット（雄、対照群 21 匹、投与群 19 匹）に酢酸鉛（0（対照群）、投与群（初日 4 µg/100g 体重/日、その後 0.05 µg/100g 体重/日（3、0.03 µg Pb/100g 体重/日 [29]）））を 30 日間筋肉内注射し、長期鉛ばく露による心血管系への影響（心拍変動、自律神経反射及び交感神経迷走神経バランス）を調べた。

各投与群でみられた所見 [30] を表 37 に示す。

著者らは、低濃度の鉛の慢性的なばく露による動脈性高血圧のような心血管変化は、圧反射感受性の低下、交感神経迷走神経がアンバランスになることによる心血管系の自律神経調整の障害に伴って起こることが示されたとしている。（Simoes et al. 2017）（参照 169）

表 37　30 日間筋肉内投与試験（ラット）

投与条件（µg/100 g 体重/日 （µg Pb/100 g 体重/日））	影響
初日 4（3）、 その後 29 日間 0.05（0.03）	収縮期動脈圧、拡張期動脈圧及び平均動脈圧上昇、 圧反射（フェニレフリン誘発性の高血圧及びニトロプルシド誘発性の低血圧）の感受性低下、心拍変動（低頻度帯（LF band）の上昇、高頻度帯（HF band）の低下、LF/HF 比の上昇）、メチルアトロピン誘発性心拍上昇の減少、内因性心拍の減少

（４）血液／造血系への影響

ヒト赤血球細胞を酢酸鉛（0、0.1、0.25 又は 0.5 µM Pb^{2+}）で 24 時間培養後、フローサイトメーターでホスファチジルセリン（Phosphatidylserine：PS）露出量及び微小胞（Microvesicle：MV）生成を測定し、鉛ばく露が引き起こす貧血と PS 露出の関連性を調べた。各濃度でみられた所見 [30] を表 38-1 に示す。

鉛ばく露による赤血球貪食への影響を調べるために、ヒト赤血球細胞を酢酸鉛（0、0.1、0.25 又は 0.5 µM Pb^{2+}）で 24 時間培養後、マクロファージに分化した THP-1 細胞と共培養し、フローサイトメーターで赤血球を貪食しているマ

クロファージ数を測定した。各濃度でみられた所見[30]を表 38-2 に示す。
ヒト赤血球細胞と同様にラットの赤血球細胞を酢酸鉛（0、0.1、0.25 又は 0.5 μM Pb^{2+}）で 24 時間培養し、フローサイトメーターで PS 露出量及び MV 生成を測定した。各濃度でみられた所見[30]を表 38-3 に示す。

鉛ばく露による PS 露出への影響を調べるために、Sprague-Dawley（SD）ラット（雄）に酢酸鉛（0、10 又は 50mg Pb^{2+}/kg）を単回経口投与し、投与 4 時間後の採血により得られた赤血球の PS 露出量を測定した。各投与群でみられた所見[30]を表 38-4 に示す。

鉛の長期ばく露による赤血球クリアランスの影響を調べるために、SD ラット（雄）に酢酸鉛（0、50、250 又は 1000 ppm（0、3.8、19.1 又は 76.4 mg Pb/kg 体重/日[31]））を 4 週間飲水投与する試験が行われた。各投与群でみられた所見[30]を表 38-5 に示す。

著者らは、鉛ばく露により引き起こされる貧血は、赤血球の PS 露出と赤血球貪食による脾臓の赤血球捕捉の増加が関連している可能性が示されたとしている。（Jang et al. 2011）（参照 170）

表 38-1　*in vitro* 試験

濃度　μM Pb^{2+}	影響（ヒト赤血球細胞）
0.25 以上	アデノシン三リン酸（ATP）濃度低下
0.1 以上	PS 露出量増加、MV 生成促進

表 38-2　*in vitro* 試験

濃度　μM Pb^{2+}	影響（ヒト赤血球細胞）
0.5	マクロファージ分化細胞による赤血球貪食増加
0.25	－
0.1	－

表 38-3　*in vitro* 試験

濃度　μM Pb^{2+}	影響（ラット赤血球細胞）
0.5	PS 露出量増加、MV 生成促進、ATP 濃度低下
0.25	－
0.1	－

表 38-4　単回経口投与試験（ラット）

投与群　mg Pb^{2+}/kg	影響（SD ラット（雄））
10 以上	PS 露出量増加

表 38-5　4 週間飲水投与試験（ラット）

投与群　ppm（mg Pb/kg 体重/日）	影響（SD ラット（雄））
1000（76.4）	ヘマトクリット値減少、ヘモグロビン濃度低下、腎臓及び肝臓相対重量増加
250（19.1）	－
50（3.8）	－

（５）生殖・発生への影響

妊娠 Swiss マウス（F0 マウス）（雌、各群 3 匹）に酢酸鉛三水和物（0.02、0.06、0.11、0.2（対照群）、2、4、20 又は 40 ppm（0.002、0.007、0.012、0.02、0.2、0.4、2 又は 4 mg Pb/kg 体重/日[31]））を混餌投与した。産生した F1 マウスを離乳まで母動物に哺育させた後、母動物 1 匹に対し雌の F1 マウス 4 匹を無作為に選択、隔離した。F0 マウスには離乳まで投与を継続し、離乳後は F1 マウス（雌、各投与群 12 匹）に F0 マウスと同濃度の酢酸鉛三水和物を混餌投与した。この F1 マウスと F0 世代の雄と交配させ、F2 世代を産生した。

F1 マウスでみられた所見[30]を表 39 に示す。

著者らは、雌マウスにおいて、米国の小児における平均血中鉛濃度（2 μg/dL）に相当する血中鉛濃度より高い濃度では性成熟の遅延、低い濃度では性成熟の早期化と異なる影響がみられているが、一方で、本結果では血中鉛濃度と性成熟との間に単調な用量反応関係がみられることから、鉛ばく露の増加に伴い性成熟が漸進的に遅延したと解釈することが可能だとしている。また、この用量反応関係から、以前は影響がないと考えられていた低い血中鉛濃度においても、鉛は生物学的に有意な変化を引き起こす可能性が示唆されたとしている。（Iavicoli et al. 2004）（参照 171）

表 39　二世代混餌投与試験（マウス）

投与群　ppm（mg Pb/kg 体重/日）	血中鉛濃度（μg/dL）[※1] 平均（標準偏差）	影響（F1）
40（4 ）	13.20（1.70）	性成熟遅延
20（2）	8.35（0.72）	性成熟遅延
4（0.4）	3.80（0.34）	－
2（0.2）	3.46（0.28）	－
0.2（0.02）（対照群[※2]）	1.94（0.13）	－

投与群　ppm （mg Pb/kg 体重/日）	血中鉛濃度 （µg/dL）※1 平均（標準偏差）	影響（F1）
0.11（0.012）以下	1.58（0.09）	性成熟（膣開口、発情、膣栓形成、出産）早期化
0.06（0.007）以下	1.32（0.10）	生後 21 及び 28 日における体重増加
0.02（0.002）	0.69（0.14）	生後 14 日及び 35 日における体重増加

※1　各投与群での血中鉛濃度を示す。
※2　0.2ppm 投与群の血中鉛濃度は米国の小児における平均血中鉛濃度（2 µg/dL）に相当することから、これを対照群とした。

上述の Iavicoli ら（2004）で産生した F1 マウス（Swiss マウス（雌、各投与群 15 匹））に酢酸鉛三水和物（0.02、0.06、0.11、0.2（対照群）、2、4、20 又は 40 ppm（0.002、0.007、0.012、0.02、0.2、0.4、2 又は 4 mg Pb/kg 体重/日[31]））を混餌投与した。また、Iavicoli ら（2004）で産生した F2 マウスを離乳まで母動物に哺育させた後、F2 マウス（雌、各投与群 15 匹）に F1 マウスと同濃度の酢酸鉛三水和物を混餌投与した。

各投与群でみられた所見[30]を表 40 に示す。

著者らは、本調査にて得られた結果は上述の Iavicoli ら（2004）と一致していたとしている。（Iavicoli et al. 2006）（参照 172）

表 40　三世代混餌投与試験（マウス）

投与群　ppm （mg Pb/kg 体重/日）	F1		F2	
	血中鉛濃度 （µg/dL）※1 平均（標準偏差）	影響	血中鉛濃度 （µg/dL）※1 平均（標準偏差）	影響
40（4）	12.69（1.57）	性成熟遅延	12.89（1.71）	性成熟遅延
20（2）	8.09（0.78）	性成熟遅延	8.05（0.80）	性成熟遅延
4（0.4）	3.86（0.36）	－	3.75（0.33）	－
2（0.2）	3.46（0.26）	－	3.41（0.27）	－
0.2（0.02）（対照群※2）	1.94（0.11）	－	1.92（0.10）	－
0.11（0.012）以下	1.59（0.08）	性成熟（膣開口、発情、膣栓形成、出産）早期化	1.57（0.08）	性成熟早期化

投与群　ppm（mg Pb/kg 体重/日）	F1		F2	
	血中鉛濃度（μg/dL）※1 平均（標準偏差）	影響	血中鉛濃度（μg/dL）※1 平均（標準偏差）	影響
0.06（0.007）	1.31（0.12）	－	1.29（0.14）	－
0.02（0.002）	0.69（0.13）	－	0.70（0.13）	－

※1　各投与群での血中鉛濃度を示す。
※2　0.2ppm 投与群の血中鉛濃度は米国の小児における平均血中鉛濃度（2 μg/dL）に相当することから、これを対照群とした。

発達期の鉛ばく露による造血及び免疫系への影響をみるために、BALB/c マウス（雌）に酢酸鉛（0 又は 0.1 mM（0 又は 3.7 mg/kg 体重/日 [31]））を妊娠 8 日から授乳 21 日まで飲水投与し、児動物（各群 3 匹）における脾臓の遺伝子発現への影響を調べた。

投与群の児動物でみられた所見 [30] を表 41 に示す。

著者らは、鉛による異化酵素発現、アポトーシス及び細胞ストレスの増加は自己免疫疾患の遺伝的浸透率を高めること、これまでに明らかとされている中枢神経系や心血管系、生殖器系を含む複数の臓器に対する鉛の影響は、鉛により誘発された異化作用に起因する全身炎症反応に関連する可能性があることが示唆されたとしている。（Kasten-Jolly et al. 2010）（参照 173）

表 41　妊娠期及び授乳期飲水投与試験（マウス）

投与群　mM（mg/kg 体重/日）	影響（児動物）
0.1（3.7）	脾臓中鉛濃度上昇、 アミラーゼ、タンパク質分解酵素（カルボキシペプチダーゼ、キモトリプシン、トリプシン及びエラスターゼ）、リパーゼ及びリボヌクレアーゼ A（RNaseA）遺伝子発現増加、アミラーゼ及びトリプシン活性増加、アポトーシス阻害関連遺伝子（Bcl2 及び Akt1）及びカスパーゼ 6 遺伝子発現減少、アポトーシス促進関連遺伝子（カスパーゼ 7、Traf2、Fadd 及び Trail）及び Bcl10 遺伝子発現増加、 B 細胞関連遺伝子（インターロイキン（IL）-7、MHC class Ⅱ、Igh-6、Notch2、CD27、IL-7 受容体及び Bcl6）発現増加、DNA 組み換え（Rag2）及び転写制御（ヒストン脱アセチル化酵素 7A）関連遺伝子発現増加、 IL-4 遺伝子発現増加、インターフェロン（IFN）-γ 遺伝子発現減少

Bcl2 : B-cell leukemia/lymphoma 2、Akt1 : Thymoma viral proto-oncogene 1、Traf2 : Tnf receptor-associated factor 2、Fadd : Fas (TNFRSF6)-associated via death domain、Trail : tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 10 、 Bcl10 : B-cell leukemia/lymphoma 10 、 MHC : major histocompatibility complex 、 Igh-6 : Immunoglobulin heavy chain 6、Notch2 : Notch gene homolog 2 (Drosophila)、CD27 : CD antigen 27、Bcl6 : B-cell leukemia/lymphoma 6、Rag2 : Recombination activating gene 2

Wistar ラット（雌）に酢酸鉛（0 又は 0.1%（0 又は 76.4 mg Pb/kg 体重/日[31]））を妊娠期、授乳期に飲水投与し、母動物の鉛ばく露が児動物の脳に与える影響（脳重量、活動性、酸化ストレス、炎症反応、アポトーシス及び脳発達/認知関連タンパク質発現）を調べた。

投与群でみられた所見[30]を表 42 に示す。

投与群の児動物の体重は生後 1 日及び 10 日のみ対照群よりも低かったが、と殺した生後 20 日の児動物には有意差はみられなかった。

著者らは、母親の妊娠期及び授乳期における鉛ばく露は、乳児のシナプス前/後マーカータンパク質や脳発達及び認知関連タンパク質発現の低下を引き起こすことが示唆されたとしている。（Hossain et al. 2016）（参照 174）

表 42　妊娠期及び授乳期飲水投与試験（ラット）

投与群　%（mg Pb/kg 体重/日）	影響	
	母動物	児動物
0.1（76.4）	母乳中鉛濃度上昇※1、母乳及び乳腺中過酸化脂質（LPO）及び TNF-α 濃度上昇※1	脳重量減少※2、運動行動距離減少※2、脳中鉛濃度上昇※2、脳中 LPO 及び TNF-α 濃度上昇※2、脳でのアポトーシス増加※2、 脳中 SNAP-25、PSDN-95、BDNF、TrkB 及び VAChT 濃度低下※2

※1　児動物の結果は記載されていない。
※2　母動物の結果は記載されていない。
SNAP-25 : presynaptic synapto-some-associated protein-25、PSD-95 : postsynaptic density protein-95、BDNF : brain-derived neurotropic factor、TrkB : tyrosine receptor-kinase protein B、VAChT : vesicular acetylcholine transporter、TNF-α : tumor necrosis factor alpha

（６）遺伝毒性

長期的な鉛ばく露による遺伝毒性を評価するために、Wistar ラット（雄：各群 5～6 匹、雌：各群 8 匹）に酢酸鉛三水和物（0 又は 100 mg/L（0 又は 5 mg

Pb/kg 体重/日[31]））を 125 日間飲水投与し、骨髄の赤血球中の小核発生頻度を調べた。なお、計数基準は、Mac Gregor ら（1987）及び OECD TG474（哺乳類赤血球小核試験）によった。

著者らは、雌雄ともに、小核を有する多染性赤血球（MNPCEs）の増加がみられ、遺伝毒性が示唆された（4 週以上の投与の場合には遺伝毒性の指標として使用される小核を有する正染性赤血球（MNNCEs）の増加は、雌雄ともにみられなかった）としている。また、雄ラットにおいて、多染性赤血球（PCEs）/正染性赤血球（NCEs）比の減少がみられ、細胞毒性を有することが示唆されたとしている。（Alghazal et al. 2008）（参照 175）

ヒト骨髄性白血病細胞（HL-60 細胞）に硝酸鉛（0、10、20 又は 30 μg/mL（0、6、13 又は 19 μg Pb/mL[29]））を 24 時間ばく露し、鉛ばく露による毒性メカニズム（DNA 損傷、細胞周期及びアポトーシス等）を調べた。DNA 損傷はコメットアッセイにより調べた。

各濃度でみられた所見[30]を表 43 に示す。

硝酸鉛のばく露量増加に伴い、ネクローシス性細胞死増加、G0/G1 チェックポイントでの細胞周期停止がみられた。また、コメットアッセイによる試験結果は、DNA 損傷の濃度依存的な増加を示し、コメットテールの長さ及び DNA 切断の割合の増加を示した。

著者らは、硝酸鉛ばく露が HL-60 細胞に対して細胞毒性や遺伝毒性、アポトーシスの潜在的影響を与えることが示唆されたとしている。（Yedjou et al. 2016）（参照 176）

表 43　*in vitro* 試験（ヒト骨髄性白血病細胞）

濃度　μg/mL（μg Pb/mL）	影響
20（13）以上	アポトーシス増加
10（6）以上	細胞生存率低下

欧州食品安全機関（European Food Safety Authority：EFSA）[33]は、IARC（2006）等において、*in vitro* の試験系では、細菌を用いた復帰突然変異試験でクロム酸鉛と臭化鉛のみ陽性の結果が得られたが、クロム酸及び臭化物が原因であると考えられたことを報告している。また、哺乳類細胞を用いた染色体異常試験、小核試験、姉妹染色分体交換試験、DNA 損傷試験では化合物によって陰性及び陽性の結果が得られたことを報告している。*in vivo* の試験系では、マウ

[33] 一次報告にも概要が記載されているが、詳細を記載した。

スを用いた優性致死試験で陰性の結果が得られており、マウス及びラットを用いた DNA 損傷試験及び姉妹染色分体交換試験で陽性の結果、サルを用いた染色体異常試験で陽性及び陰性の結果が得られたことを報告している。これらのデータから、EFSA のフードチェーンにおける汚染物質に関する科学パネル（Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain：CONTAM パネル）は、鉛は直接的な遺伝毒性物質ではないとしている。（EFSA 2010）（参照 177）

また、JECFA[33] は IARC（2006）等で報告された知見から、*in vitro* の試験系では、細菌を用いた復帰突然変異試験でほぼ陰性の結果が得られたこと、動物細胞を用いた試験で、遺伝子突然変異試験では相反する結果が得られ、UV や X 線との共ばく露では DNA 修復阻害等がみられたこと、染色体異常試験はほぼ陰性の結果が得られ、DNA 損傷試験、姉妹染色分体交換試験は及び小核試験は化合物によって陰性又は陽性の結果が得られたことを記載している。これらの結果から、JECFA は鉛に直接的な DNA 反応性はなく、鉛の遺伝毒性メカニズムは ROS 生成や DNA 修復阻害等、複数の間接的な影響によるものであるだろうとしている。*in vivo* の試験系では、ラットを用いた DNA 損傷試験及び小核試験で陽性結果が得られたが、マウス及びサルの試験では一貫した結果は得られなかったこと、職業性ばく露されたヒトの細胞を用いた DNA 損傷試験、染色体異常試験、小核試験は陽性の結果を示したことを報告している。JECFA は、ヒトの *in vivo* の試験は他の遺伝毒性金属の共ばく露や喫煙の影響を排除できないため、鉛のみの評価は困難であるとしている。（JECFA 2011b）（参照 159）（再掲）

（７）発がん性

EFSA[33] は、IARC（2006）等で報告された多くの動物実験の結果から、高用量の様々な鉛化合物がげっ歯類の様々な部位に腫瘍を誘発する可能性があること、鉛は他の腎臓発がん物質にばく露したラット及びマウスに対する腎腫瘍の発がん物質/プロモーターであることが示されたとしている。CONTAM パネルは、げっ歯類を用いた試験で腫瘍を誘発した鉛のばく露量はヒトの摂取量と比較して非常に高いことから、食事を介した鉛のヒトへのばく露が重大な発がんリスクになるとは考えにくいとしている。（EFSA 2010）（参照 177）（再掲）

また、JECFA[33] は、IARC（2006）で報告された知見から、無機鉛化合物の発がん性を示す十分な証拠があるとしている。また、鉛は実験動物において腎腫瘍及び脳腫瘍を誘発するが、他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であろうと考えられたとしている。（JECFA 2011b）（参照 159）（再掲）

（８）その他

イエネコ（*Felis sylvestris catus*）（雌雄、5 匹）に酢酸鉛（50～150 mg/kg/

日（32～96 mg Pb/kg/日 [29]））を、血中鉛濃度が 20～80 μg/dL で 2～3 週間維持されるまで混餌投与した（Pb1 期間）。その後、2 週間酢酸鉛の混餌投与を一旦止めた後（POST-Pb1 期間）、2 匹のイエネコについては、さらに 2～3 週間酢酸鉛（50～150 mg/kg/日（32～96 mg Pb/kg/日 [29]））を混餌投与し（Pb2 期間）、その後休止期間を設けた（POST-Pb2 期間）。視床下部外側野への電気刺激を行い、捕食性の攻撃性を調べた。

Pb1 期間及び Pb2 期間では、血中鉛濃度の上昇、捕食性行動発現に必要な視床下部外側野電気刺激の閾値の低下がみられた。POST-Pb1 期間及び POST-Pb2 期間では血中鉛濃度の低下、捕食性行動発現に必要な視床下部外側野電気刺激の閾値の上昇がみられた。また、血中鉛濃度と捕食性攻撃誘発に必要な視床下部外側野電気刺激閾値との間に負の関連があった。

著者らは、この結果から、低度の鉛中毒が反社会的及び攻撃的な行動の要因となる可能性があるとしている。（Li et al. 2003）（参照 178）

C57BL/6 マウス（雌）に酢酸鉛三水和物[34]（0、27、55 又は 109 ppm Pb（0、4.9、9.9、20 mg Pb/kg 体重/日 [31]））を交尾 2 週間前から授乳 10 日まで飲水投与し、妊娠期の鉛ばく露による児動物での杆体シグナル経路に関与する神経細胞への影響を調べた。

各投与群の児動物でみられた所見 [30] を表 44 に示す。

著者らは、妊娠期の低濃度の鉛ばく露は杆体と杆体双極細胞の神経発生の比例的増加を特徴とする持続的な網膜変化を引き起こすことが示唆されたとしている。（Giddabasappa et al. 2011）（参照 179）

表 44　交尾前–授乳期飲水投与試験（マウス）

投与群　ppm Pb （mg Pb/kg 体重/日）	影響（児動物）
27 以上 （4.9 以上）	網膜の外顆粒層、内顆粒層及び全層厚増大、杆体及び双極細胞増加

SD ラット（雄、各群 6 匹）に酢酸鉛（0、0.01 又は 0.02％（0、7.6 又は 15.3 mg Pb/kg 体重/日 [31]））を 6 週間飲水投与し、鉛ばく露による網膜及び血液網膜関門透過性への影響、並びに血液網膜関門透過性に関与するタイト結合タンパク質である Claudin-5 及び Occludin 発現、血液網膜関門透過性上昇のメカニズムとしての Phosphatidylinositol 3-kinase（PI3K）-Akt シグナル伝達経路の寄

[34] 本試験の投与条件は、Leasure ら（2008)と同様。（参照 360）

与について調べた。
各投与群でみられた所見[30]を表 45 に示す。
著者らは、成人における環境鉛ばく露は、網膜層厚の減少、血液網膜関門の透過性上昇及びタイト結合タンパク質の発現減少を含む血液網膜関門への障害が網膜損傷を引き起こすこと、職業ばく露や高レベルの鉛ばく露は加齢黄斑変性、糖尿病及び脳卒中のリスクを高めることが示唆されたとしている。（Shen et al. 2016）（参照 180）

表 45　6 週間飲水投与試験（ラット）

投与群　%（mg Pb/kg 体重/日）	影響
0.02（15.3）	網膜の外顆粒層、内顆粒層及び全層厚の減少、Claudin-5 発現減少、Occludin 発現減少
0.01（7.6）以上	血中鉛濃度上昇、血液網膜関門透過性上昇、pAkt（Ser473）リン酸化増加

pAkt（Ser473）：anti-Phospho-Akt

ヒト大動脈血管平滑筋細胞に硝酸鉛（II）（1 μM Pb^{2+}）をばく露し、鉛ばく露が引き起こす炎症反応の分子メカニズム（プロスタグランジン E_2（PGE_2）分泌、細胞質性ホスホリパーゼ A_2（$cPLA_2$）及びシクロオキシゲナーゼ 2（COX-2）遺伝子発現等）を調べた。
濃度でみられた所見[30]を表 46 に示す。
著者らは、鉛は血管平滑筋細胞の細胞外シグナル調節キナーゼ（ERK）1/2 経路を通じて媒介される上皮成長因子受容体（EGFR）のリン酸化を介した PGE_2 分泌や $cPLA_2$ 及び COX-2 遺伝子発現を調節することが示されたとしている。（Chang et al. 2011）（参照 181）

表 46　*in vitro* 試験（ヒト大動脈血管平滑筋細胞）

濃度　μM Pb^{2+}	影響
1	PGE_2 増加、$cPLA_2$ 及び COX-2 遺伝子発現増加、ERK1/2 リン酸化促進

３．ヒトにおける影響
一次報告で有害影響を及ぼさないとされた血中鉛濃度（小児[35]においては 4 μg/dL 以下、成人においては 10 μg/dL 以下）よりも低い血中鉛濃度での影響に

[35] 生後～15 歳までを小児と定義される。（一次報告 P.89 脚注 33 参照）

ついて検討している疫学文献や新たな影響指標を認めたとする文献を選定した。
なお、一次報告で有害影響を及ぼさないとされた血中鉛濃度より高い血中鉛濃度での影響について検討している文献であっても、評価に有用であると判断した文献は選定対象とした。
上記の選定した文献を表 47〜56 に示し、食品健康影響評価に用いた文献及び国内の情報を扱う文献は別添２本文にも記載した。

（１）国内

①子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）

エコチル調査は前向き出生コホート調査であるが、以下は当該調査結果に基づく横断研究の知見である。
エコチル調査の知見を表 47 に示す。

妊婦 14,847 名（平均年齢±標準偏差 : 31.4±4.9 歳）を対象に妊娠中の母体血中鉛濃度と早産との関連を調査した。採血は妊娠中/後期（14〜39 週）に行い、血中鉛濃度は中央値 5.96（25〜75 パーセンタイル値：4.80〜7.44）ng/g であった。血中鉛濃度により四分位群に分けて多変量ロジスティック回帰分析（潜在的交絡因子（年齢、妊娠前の体格指数（Body Mass Index：BMI）、喫煙習慣、パートナーの喫煙習慣、飲酒習慣、妊娠回数、出産回数、帝王切開分娩回数、子宮感染症、世帯収入、教育レベル及び小児の性別）で調整）を行ったところ、第 1 四分位（≤4.79 ng/g）に対する第 4 四分位（≥7.44 ng/g）のオッズ比は有意ではなかった。（Tsuji et al. 2018）（参照 80）（再掲）No.1[36]

妊婦 14,408 名（平均年齢±標準偏差 : 30.9±4.9 歳）を対象に妊娠中の母体血中鉛濃度と免疫グロブリン E（Immunoglobulin E：IgE）との関連を調査した。総 IgE 及び卵白、室内塵、スギ花粉、動物のふけ及び蛾のアレルゲン特異的 IgE の測定は妊娠前期（中央値 15 週）に採血した血液試料で行い、鉛の測定は妊娠中又は後期（中央値 26 週）に採血した血液試料で行った。血中鉛濃度の平均値±標準偏差は 6.44±2.86 ng/g であった。血中鉛濃度により四分位群に分けて多変量回帰分析（因子（年齢、BMI、アレルギー疾患、妊娠中の喫煙/飲酒、パートナーの喫煙習慣、ペット、妊娠前期の採血時期及び居住地域）で調整）を行ったところ、第 1 四分位（≤4.78 ng/g）に対する第 4 四分位（≥7.43 ng/g）のオッズ比は有意ではなかった。（Tsuji et al. 2019a）（参照 81）（再掲）No.2

---

[36] 「３．ヒトにおける影響」の各知見の概要に記載されている番号は後述の疫学の表の通し番号と対応している。

単胎妊娠（singleton pregnancies）の妊婦 16,019 名（平均年齢±標準偏差：31.3±5.0 歳）を対象に妊娠中の母体血中鉛濃度と前置胎盤及び癒着胎盤との関連を調査した。採血は妊娠中期及び後期に行い、血中鉛濃度は中央値 5.96（25～75 パーセンタイル値：4.80～7.45）ng/g であった。血中鉛濃度により四分位群に分け、さらに前置胎盤及び癒着胎盤の有無を別々に多変量ロジスティック回帰分析（共変量（年齢、喫煙習慣、パートナーの喫煙習慣、飲酒習慣、妊娠回数、出産回数、帝王切開分娩回数、居住地域及び前置胎盤の有無（癒着胎盤の分析のみ））で調整）を行ったところ、前置胎盤の分析において、第 1 四分位（≤4.79 ng/g）に対する第 2 四分位（4.80～5.95 ng/g）のオッズ比（2.59（95%CI：1.40～4.80、P=0.003））は有意であったが、第 3 四分位（5.96～7.44 ng/g）（1.32（95%CI：0.66～2.64、P=0.436））及び第 4 四分位（≥7.45 ng/g）（1.34（95%CI：0.67～2.67、P=0.411））は有意ではなかった。傾向性検定は有意であった（p-trend=0.007）。癒着胎盤との関連はみられなかった。
著者らは、前置胎盤について、用量反応関係はみられなかったが、鉛ばく露が前置胎盤に影響を及ぼす可能性を否定することはできないと考察している。（Tsuji et al. 2019b）（参照 82）（再掲）No.3

妊婦 16,955 名（平均年齢±標準偏差：非妊娠糖尿病群 31.1±5.0 歳、妊娠糖尿病群 33.2±5.0 歳）を対象に妊娠中の母体血中鉛濃度と妊娠糖尿病との関連を調査した。採血は妊娠 22～28 週に行い、血中鉛濃度は幾何平均値（幾何標準偏差）6.05（1.42）（範囲 1.50～70.9）ng/g であった。血中鉛濃度により四分位群に分け、さらに未産婦群と経産婦群に分けてロジスティック回帰分析（共変量（出産年齢、妊娠前の BMI、妊娠高血圧症、喫煙量及び妊娠糖尿病の既往歴（経産婦群のみ））で調整）を行ったところ、第 1 四分位（≤5.00 ng/g）に対する第 4 四分位（≥15.1 ng/g）のオッズ比は有意ではなかった。（Oguri et al. 2019）（参照 83）（再掲）No.4

妊婦 17,267 名（平均年齢±標準偏差：31.0±5.0 歳）を対象に妊娠中の母体血中鉛濃度と妊婦のうつ症状との関連を調査した。うつ症状の診断にはメンタルヘルスを計測する質問票である K6[37] を用いた。K6 のカットオフ値として

[37] K6（Kessler Psychological Distress Scale）： Kessler 心理的ストレス尺度とも呼ばれている。六つの質問（nervousness、hopelessness、restlessness、worthlessness、effortfulness、feeling so depressed）について 4 段階で回答し、合計数（0～24）で診断する。スコアが高いほどうつ症状のレベルが大きいことを示している。

スコアの合計が 13 個以上[38] 又は 5 個以上[39] を用いた。採血は妊娠中/後期（平均値±標準偏差：妊娠 27±3 週）に行い、血中鉛濃度は中央値 0.58（範囲 0.14～6.75）µg/dL であった。血中鉛濃度により五分位群に分けて多変量ロジスティック回帰分析（年齢、出産回数、婚姻状態、教育年数、就業状態、家族の年収、喫煙及び飲酒で調整）を行ったところ、第 1 五分位（0.143～0.433 µg/dL）に対する第 5 五分位（0.754～6.752 µg/dL）のオッズ比は有意ではなかった。一方、血中鉛濃度と社会的要因（婚姻、教育、年収等）に関連がみられた。（Ishitsuka et al. 2020）（参照 84）（再掲）No.5

妊婦 16,243 名（平均年齢±標準偏差：31±5.0 歳）を対象に妊娠中の母体血中鉛濃度と出生時体重、胎児発育不全多変量線形回帰モデルで分析（母親の出産年齢、妊娠前の BMI、妊娠中の体重増加量、教育年数、妊娠中の飲酒及び喫煙並びに出産回数で調整）を行った。血中鉛濃度は平均値±標準偏差 0.69±0.3（範囲 0.16～7.4）µg/dL であり、母体血中鉛濃度 0.1 µg/dL 増加当たり、出生時体重 5.4 g の減少がみられた（95%CI：-7.5～-3.4）。また、同様の因子で調整して多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、母体血中鉛濃度 0.1 µg/dL 増加当たりの胎児発育不全（Small for Gestational Age：SGA）児のオッズ比は 1.03（95%CI：1.02～1.05）、低出生時体重児（＜2,500 g）のオッズ比は 1.03（95%CI：1.02～1.05）であった。一方、早産のオッズ比は有意ではなかった。（Goto et al. 2021）（参照 86）（再掲）No.6

妊婦 58,670 名（平均年齢±標準偏差：31.7±4.9 歳）を対象に妊娠中の母体血中鉛濃度と妊娠期間中の望ましい体重増加量との関連を調査した。採血は多くは妊娠中期又は後期に行ったが、妊娠前期に採血した人もいた。血中鉛濃度は中央値 5.83（25～75 パーセンタイル値：4.69～7.31）ng/g であった。妊娠期間中の望ましい体重増加の範囲の検討には、短期的な健康指標として、1 分後アプガースコア 7 未満、帝王切開、妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群、低出生体重、SGA、Large for Gestational Age（LGA）、巨大児、鉗子分娩及び吸引分娩並びに早産を用いた。長期的な健康指標として、出産後 6 か月の母親の体重並びに 3 歳時の小児の身長及び体重を用いた。妊婦を BMI によってやせ型、普通体型及び肥満体型の 3 群に分け、また、血中鉛濃度により四分位群に分けてロジスティック回帰分析（収入、妊娠期間、年齢、飲酒、教育年数、就業、喫煙、騒音、出産回数、受動喫煙及び小児の性別で調整）を行い、オッズ比が 1 を超えない範囲を体重増加範囲とした。その結果、第 4 四分位群の肥満体型

[38] Kessler らがカットオフ値に最適としているスコア数。
[39] 日本人のカットオフ値に最適と考えられるスコア数。

の妊婦では妊娠期間中の望ましい体重増加量を決定することができなかった。（Jung et al. 2020）（参照 85）（再掲）No.7

②東北コホート調査

東北コホート調査の知見を表 48 に示す。

幼児 387 名（生後 42 か月）を対象に K-ABC[40]（Kaufman Assessment Battery for Children）を行った。重回帰分析（交絡因子（小児の性別、出生順、妊娠中の飲酒及び喫煙習慣、授乳期間、家族の年収並びに母親の知能指数（Intelligence Quotient : IQ）で調整）を行ったところ、臍帯血中鉛濃度（中央値 1.0（範囲 0.4～4.8）µg/dL）と K-ABC スコアに関連はみられなかった。（Tatsuta et al. 2014）（参照 182）No.8

東北地方沿岸部の 12 歳の小児 289 名（男児：148 名、女児：141 名）を対象に児童向けウェクスラー知能検査第 4 版（Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition : WISC-IV）及び Boston Naming Test（BNT）[41]を行い、母親の臍帯血中鉛濃度及び小児の血中鉛濃度と知能との関連が調査された。臍帯血中鉛濃度の中央値は男児の母親で 0.8（5～95 パーセンタイル値：0.4～1.4）µg/dL、女児の母親で 0.8（5～95 パーセンタイル値:0.4～1.5）µg/dL、血中鉛濃度（2015～2018 年に採血）の中央値は男児で 0.7（5～95 パーセンタイル値 : 0.4～1.1）µg/dL、女児で 0.6（5～95 パーセンタイル値 : 0.3～1.0）µg/dL であった。全検査 IQ（Full-Scale IQ : FSIQ）の平均値±標準偏差は男児で 96.3±12.0、女児で 99.6±10.8 であった。重回帰分析（出生時体重、妊娠中の飲酒及び喫煙、小児の受動喫煙状況、家族の年収、小児が生後 18 か月時点の母親の Raven スコア[42]、検査実施者並びに臍帯血中総水銀濃度で調整）を行ったところ、男児の母親の臍帯血中鉛濃度と BNT スコア、男児の血中鉛濃度と FSIQ スコア及び BNT スコア（cues あり）に負の関連がみられた。男児の血中鉛濃度を四分位群に分け、Scheffe 多重比較検定を行ったところ、第

---

[40] 子どもの知的能力を、認知処理過程と知識・技能の習得度の両面から評価し、得意な認知処理様式を見つけ、それを子どもの指導・教育に活かすことを目的としている。適用年齢は、2 歳 6 か月から 12 歳 11 か月。（日本 K-ABC アセスメント学会）

[41] BNT は 1983 年に米国で開発された語彙検査である。白黒の線で描かれた絵を対象児に提示してその名称を回答させるものであり全 60 問から構成される。まず絵を提示し制限時間内に正答が得られれば次問に進む。誤答の場合や制限時間内に回答されなかった場合は「手がかり（cues）」を与え、制限時間内に正答が得られれば次問に進む。

[42] Raven standard progressive matrices : アメリカの心理学者レーヴンによって 1938 年に考案された知能検査。法則性のある幾何学図形が与えられ、一箇所欠けている図柄を選択肢より選ばせる課題である。

1～3 四分位（0.33～0.89 µg/dL）と比較して第 4 四分位（0.90～1.71 µg/dL）の WISC-IV スコア及び BNT スコア（cues あり）が低下[43]した。著者らは、出生前及び出生後の低濃度の鉛ばく露が小児の神経発達に有害影響を及ぼすことが示唆され、また、影響は男児のみにみられ、女児にはみられなかったことから、男児は女児よりも鉛ばく露に対してより脆弱であるとしている。（Tatsuta et al. 2020）（参照 89）（再掲）No.9

（２）海外

①小児の神経系への影響

a. コホート研究

小児における鉛ばく露による神経への影響を調査した知見（コホート研究）を表 49 に示す。

英国ブリストルのコホート調査（Avon Longitudinal Study of Parents and Children ：ALSPAC）に参加した小児 488 名を対象に幼少期の血中鉛濃度と 7～8 歳時の行動（behaviour）との関連を調査した。行動の評価指標として Strengths and Difficulties Questionnaire（SDQ）、Development And Well-being Assessment（DAWBA）、Anti-social Behaviour Interview、注意（attention）の評価指標として Test of Everyday Attention for Children（TEACh）、及び学力（educational performance）の指標として national Standard Assessment Tests（SATs）を用いた。採血は生後 30 か月時に行い、血中鉛濃度分布は 0～2 µg/dL が 21%、2～5 µg/dL が 52%、5～10 µg/dL が 21%、>10 µg/dL が 6%であった。回帰分析（regression analysis）（潜在的交絡因子（小児の性別、母親の教育歴、喫煙、家の所有権、6 か月時の家の施設スコア、妊娠中の父親の社会経済的地位、Family Adversity Index（住居の質、金銭的な困難、partner relationships、母親の精神状態、犯罪性、過剰アルコールと薬物）及び 6 か月時の親の態度）で調整）したところ、血中鉛濃度 0～2 µg/dL に対して、2～5 µg/dL ではオッズ比の低下はみられなかったが、 5～10 µg/dL 及び 10 µg/dL 以上で学力（書き）のオッズ比が低下し（5～10 µg/dL 0.49（95%CI：0.31～0.78、P=0.003）及び 10 µg/dL 以上 0.44（95%CI：0.21～0.93、P=0.031））、血中鉛濃度 10 µg/dL 以上で教師が報告した過活動、問題行動及び反社会的行動のオッズ比が上昇した（過活動 2.82（95%CI：1.08～7.35、P=0.034）、問題行動 2.69（95%CI：1.06～6.81、P=0.037）及び反社会行動 2.90（95%CI：1.05～8.03、P=0.040））。

[43] 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。

親が報告した過活動及び問題行動、活動及び注意スコア、注意に関するテスト、学力（読解、つづり、数学）のオッズ比は有意ではなかった。（Chandramouli et al. 2009）（参照 183） No.15

台湾 台中市の妊婦 119 名（平均年齢 29.2（範囲 20～40）歳）及び出生児を対象に妊娠期の母体血中鉛濃度、臍帯血中鉛濃度及び幼少期の血中鉛濃度と神経発達への影響及び認知機能との関連を調査した。採血は妊娠後期（妊娠 28 週以降）、出産時（臍帯血）、小児の 2～3 歳、5～6 歳及び 8～9 歳に行い、血中鉛濃度の幾何平均値はそれぞれ 2.21（範囲 0.4～7.2）、1.30（範囲 0.26～2.92）、2.48（範囲 0.5～8.4）、2.49（範囲 1.1～4.8）、1.97（範囲 0.9～5.3）μg/dL であった。IQ の指標として 5～6 歳の測定には Chinese version of Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - Revised（WPPSI-R）、8～9 歳の測定には WISC-Ⅲを用いた。認知機能の指標として 2～3 歳の測定にベイリー乳幼児発達検査（Bayley Scales of Infant Development：BSID）-Ⅱの精神発達指標（Mental Development Index：MDI）及び精神運動発達指標（Psychomotor Development Index：PDI）を用いた。IQ の平均値±標準偏差は 5～6 歳で言語性 IQ（Verbal IQ：VIQ）103.7±13.2（範囲 73～140）、動作性 IQ（Perfirmance IQ：PIQ）106.9±14.1（範囲 69～141）及び FSIQ105.9±13.7（範囲 78～136）、8～9 歳で VIQ 110.8±12.3（範囲 75～137）、PIQ 108.2±12.4（範囲 82～136）及び FSIQ 110.2±11.9（範囲 86～138）であった。ピアソン相関分析では、2～3 歳の血中鉛濃度と 5～6 歳時の PIQ 及び FSIQ、5～6 歳の血中鉛濃度と 5～6 歳時の PIQ、8～9 歳時の PIQ 及び FSIQ との間に負の関連がみられた（2～3 歳の血中鉛濃度との相関係数：5～6 歳 PIQ -0.240、5～6 歳 FSIQ -0.229、5～6 歳の血中鉛濃度との相関係数：5～6 歳 PIQ -0.277、8～9 歳 PIQ -0.270 及び 8～9 歳 FSIQ -0.296、全て $P<0.05$）。多変量重回帰分析（小児の性別、母親の血中鉛濃度、年齢、教育年数及び妊娠中の飲酒で調整）を行ったところ、5～6 歳時の血中鉛濃度と 8～9 歳時の FSIQ に負の関連がみられた（β -0.313（95%CI：-17.1～-2.16、$P=0.012$））。（Huang et al. 2012）(参照 184） No.18

b. 横断研究

小児における鉛ばく露による神経への影響を調査した知見（横断研究）を表 50 に示す。

米国 NHANES（2001～2004）のデータを用いて、3,081 名の小児（8～

15 歳）の血中鉛濃度と Conduct Disorder との関連が調査された。対象者の 2.06%に Conduct Disorder がみられた。Conduct Disorder は Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition（DSM-Ⅳ）で診断した。血中鉛濃度により四分位群に分けてロジスティック回帰分析（小児の年齢、性別、人種、コチニン濃度、母親の出産年齢、出生前受動喫煙及び貧困度で調整）を行ったところ、第 1 四分位（0.2～0.7 μg/dL）に対する第 2 四分位（0.8～1.0 μg/dL）、第 3 四分位（1.1～1.4 μg/dL）及び第 4 四分位（1.5～10 μg/dL）のオッズ比が上昇した（第 2 四分位 7.24（95%CI：1.06～49.47）、第 3 四分位 12.37（95%CI：2.37～64.56）及び第 4 四分位 8.64（95%CI：1.87～40.04））。また、出生前受動喫煙及びコチニン濃度によってもオッズ比が上昇した。（Braun et al. 2008）（参照 185） No.24

米国 NHANES（2001～2004）のデータを用いて、2,588 名の小児（8～15 歳）の血中鉛濃度と ADHD との関連が調査された。対象者の 8.7%は ADHD 児であった。ADHD は DSM-Ⅳで診断した。血中鉛濃度により三分位群に分けてロジスティック回帰分析（logistic regression analyses）（予測因子（出生時体重、小児の性別、年齢、人種及び民族、出産年齢、出生後受動喫煙、貧困、Neonatal Intensive Care Unit（NICU）に入っていたかどうか並びに幼稚園又は保育園に通っていたかどうか）で調整）を行ったところ、第 1 三分位（0.2～0.8 μg/dL）に対する第 3 三分位（>1.3 μg/dL）のオッズ比が上昇した（2.3（95%CI：1.5～3.8、P=0.001））。また、女児よりも男児のオッズ比が高く（1.9（95%CI：1.4～2.5、P<0.001））、出生前受動喫煙及び幼稚園等の通園によってもオッズ比が上昇した。（Froehlich et al. 2009）（参照 186） No.25

米国 NHANES（2003～2004）のデータを用いて、1,411 名の小児（6～15 歳）の血中鉛濃度と学習障害（Learning Disabilities）との関連が調査された。血中鉛濃度の平均値±標準偏差は 1.32±0.95 μg/dL であった。ロジスティック回帰分析（標準共変量（性別、人種等）で調整）したところ、血中鉛濃度 1 μg/dL の増加で学習障害のオッズ比が 1.19 に上昇した（95%CI：1.00～1.40、P=0.044））。また、男児よりも女児のオッズ比が低かった（0.45（95%CI：0.246～0.83、P=0.011））。血中鉛濃度を 0～50 パーセンタイル（0.2～1.007 μg/dL）、50～75 パーセンタイル（1.007～1.53 μg/dL）及び 75～100 パーセンタイル（1.530～13.50 μg/dL）の 3 群に分けて解析したところ、0～50 パーセンタイルに対する 50～75 及び 75～100 パーセンタイルの有病率比（prevalence ratio）はそれぞれ 1.46（95%CI：1.11～1.92、P=0.0017）

及び 1.95（95%CI：1.16～3.29、P=0.0033）であった。（Geier et al. 2017）(参照 187)　No.26

韓国（大邱広域市、慶州市及び安養市）の小学 3 年生及び 6 年生 302 名を対象に血中鉛濃度と認知機能（IQ）及び個人能力との関連が調査された。IQ の指標として KIT-P set（Korean Institute for Research in the Behavior Science, Intelligence Test, and Primary）、個人能力の指標として KPI-C set（Korean Personality Inventory for Children）を用いた。血中鉛濃度の高濃度群及び低濃度群の幾何平均値（幾何標準偏差）はそれぞれ 3.74（1.23）及び 1.92（1.41）μg/dL であった。母親の教育歴及び居住地域で調整した結果、血中鉛濃度高濃度群では低濃度群と比較して約 4 ポイントの IQ 低下がみられた（高濃度群：106.4±13.7、低濃度群：110.0±14.9（P=0.034））。同様に、血中鉛濃度高濃度群で多動性及び自閉スコアの増加がみられた（それぞれ P=0.037 及び P=0.012）。その他の認知機能（語彙、推測、数学、知覚）、個人的な能力（自己中心的、語彙発達、姿勢発達、不安、抑うつ、構成、非行、家族との関わり、社会との関わり、精神疾患）に関連はみられなかった。（Kim et al. 2010a）（参照 188）　No.42

②胎児期ばく露の小児への影響

胎児期鉛ばく露による鉛の影響を調査した知見を表 51 に示す。

台湾 台中市の妊婦 119 名（平均年齢 29.2（範囲 20～40）歳）及び出生児を対象に妊娠期の母体血中鉛濃度、臍帯血中鉛濃度及び幼少期の血中鉛濃度と神経発達への影響及び認知機能との関連を調査した。採血は妊娠後期（妊娠 28 週以降）、出産時（臍帯血）、小児の 2～3 歳、5～6 歳及び 8～9 歳に行い、血中鉛濃度の幾何平均値はそれぞれ 2.21（範囲 0.4～7.2）、1.30（範囲 0.26～2.92）、2.48（範囲 0.5～8.4）、2.49（範囲 1.1～4.8）、1.97（範囲 0.9～5.3）μg/dL であった。IQ の指標として 5～6 歳の測定には Chinese version of WPPSI-R、8～9 歳の測定には WISC-Ⅲを用いた。認知機能の指標として 2～3 歳の測定に BSID-Ⅱの MDI 及び PDI を用いた。IQ の平均値±標準偏差は 5～6 歳で VIQ 103.7±13.2（範囲 73～140）、PIQ 106.9±14.1（範囲 69～141）及び FSIQ 105.9±13.7（範囲 78～136）、8～9 歳で VIQ 110.8±12.3（範囲 75～137）、PIQ 108.2±12.4（範囲 82～136）及び FSIQ 110.2±11.9（範囲 86～138）であった。多変量重回帰分析（multivariate multiple regression analysis）（小児の性別、母親の血中鉛濃度、教育年数及び妊娠中の飲酒で調整）を行ったところ、母体血及び臍帯血中鉛濃度と小児の神経発達及び認知機

能に関連はみられなかった。（Huang et al. 2012）（参照 184）（再掲）No.18

韓国の Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study に参加した妊婦 884 名（平均年齢 30.2±3.6 歳）及び出生児を対象に妊娠期の母体血中鉛濃度と幼少期の認知機能との関連を調査した。認知機能は小児が生後 6 か月の時に行った BSID-Ⅱの MDI 及び PDI を用いた。採血は妊娠前期（妊娠 20 週以前）及び出産前（中央値 39 週）に行い、血中鉛濃度の幾何平均値はそれぞれ 1.36（範囲 0.26～9.10）μg/dL 及び 1.27（範囲 0.12～4.28）μg/dL であった。多変量回帰分析（出生時体重、小児の性別、母親の年齢、教育歴、収入、授乳期間、居住地域及び出産前の血中カドミウム濃度で調整）したところ、出産前の血中鉛濃度と MDI スコア低下に関連がみられた。（Kim et al. 2013）（参照 189） No.64

③成人の腎臓への影響

成人における鉛ばく露による腎臓への影響を調査した知見を表 52 に示す。

米国 NHANES（1988～1994）のデータを用いて、769 名の成人（12～20 歳）の血中鉛濃度と推算糸球体ろ過量（estimated Glomerular Filtration Rate : eGFR）（血清シスタチン C 及び血清クレアチニン濃度を用いて算出）との関連が調査された。血中鉛濃度の中央値は 1.5（25～75 パーセンタイル値 : 0.7～2.9）μg/dL であった。血中鉛濃度により四分位群に分けて直線回帰分析（linear regression）（年齢、性別、人種及び民族、居住地域、収入、喫煙、肥満及び family reference person の教育歴で調整）を行ったところ、第 1 四分位（≤1.0 μg/dL）に対する第 4 四分位（>2.9 μg/dL）の eGFR が低下した（-6.6（95%CI : -12.6～-0.7）、p-trend=0.009）。血清クレアチニン濃度で算出した eGFR は有意に低下しなかった。（Fadrowski et al. 2010）（参照 190） No.67

米国 NHANES（1999～2002）のデータを用いて、3,941 名の成人（20 歳以上）（妊婦を除外）の血中鉛濃度と eGFR（①Modification of Diet in Renal Disease（MDRD 式）、②Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（CKD-EPI 式）、③Cystatin C single variable 式、④Cystatin C multivariable 式、⑤Combined cystatin C/creatinine 式の五つの算出式を用いて算出。このうち、①MDRD 式、②CKD-EPI 式、⑤Combined 式の三つの算出式では血清クレアチニンを使用）との関連が調査された。血中鉛濃度の幾何平均値は 1.7（25～75 パーセンタイル値 : 1.1～2.5）μg/dL であった。血中鉛濃度により三

分位群に分けて直線回帰分析（調査年、性別、年齢、人種及び民族、BMI、教育歴、喫煙、コチニンカテゴリー、飲酒、高血圧、糖尿病、対数変換した血中カドミウム濃度で調整）を行ったところ、CKD-EPI 以外の四つの式での算出結果において、第 1 三分位（≤1.3 μg/dL）に対する第 3 三分位（>2.2 μg/dL）の eGFR が有意に低下した。また、60 歳以上に限定して、eGFR がカットオフ値（60 mL/min/1.73 m^2）を下回る人の割合について、ロジスティック回帰分析が行われた。その結果、全ての式での eGFR 算出結果において、第 1 三分位（≤1.3 μg/dL）に対する第 3 三分位（>2.2 μg/dL）のオッズ比が上昇した（MDRD：1.90（95%CI：1.26～2.87）（p-trend=0.002）、CKD-EPI：1.78（95%CI：1.18～2.69）（p-trend=0.003）、Cystatin C single variable：1.57（95%CI：1.01～2.46）（p-trend=0.040）、Cystatin C multivariable：2.02（95%CI：1.28～3.17）（p-trend=0.004）、Combined：2.00（95%CI：1.29～3.08）（p-trend=0.003））。（Spector et al. 2011）（参照 191） No.68

米国 NHANES（1999～2006）のデータを用いて、14,778 名の成人（20 歳以上）（妊婦を除外）の血中鉛濃度とアルブミン尿及び eGFR（MDRD を用いて算出）との関連が調査された。血中鉛濃度の幾何平均値は 1.58 μg/dL（0.076 μmol/L）、中央値は 1.60（25～75 パーセンタイル値：1.00～2.40）μg/dL であった。血中鉛濃度により四分位群に分けて、eGFR がカットオフ値（60 mL/min/1.73 m^2）を下回る人の割合について、ロジスティック回帰分析（調査年、性別、年齢、人種及び民族、BMI、教育歴、喫煙、対数変換した血清コチニン濃度、飲酒、高血圧、糖尿病、月経の有無並びに対数変換した血中カドミウム濃度で調整）が行われた。その結果、第 1 四分位（≤1.1 μg/dL）に対する第 4 四分位（>2.4 μg/dL）のオッズ比が上昇し（1.56（95%CI：1.17～2.08））、傾向性検定でも有意であった（p-trend<0.001）。アルブミン尿の有無についても第 1 四分位に対する第 4 四分位のオッズ比が上昇したが、対数変換した血中カドミウム濃度で調整すると関連はみられなくなった。また、サブグループ解析では、人種によって、eGFR がカットオフ値を下回る人の割合に関するオッズ比に差がみられた（White 1.31（95%CI：1.16～1.48）、Black 1.61（95%CI：1.28～2.03）、Mexican American 1.54（95%CI：1.29～1.84）、Others 0.99（95%CI：0.62～1.58）、$P_{interaction}$=0.03）。（Navas-Acien et al. 2009）（参照 192） No.69

米国 NHANES（2007～2012）のデータを用いて、4,875 名の成人（幾何平均年齢（標準誤差）：44.10（0.49）歳）（妊婦及び授乳婦を除外）の血中鉛濃度と eGFR（血清クレアチニン濃度を用いて算出））及び尿中アルブミンとの

関連が調査された。対象者の 6.13%は慢性腎疾患（Chronic Kidney Disease：CKD）があり、8.79%は潜在的なアルブミン尿があった。血中鉛濃度及び尿中鉛濃度の幾何平均値（標準誤差）はそれぞれ 1.23（0.02） μg/dL 及び 0.45（0.01） μg/L であった。血中鉛濃度により四分位群に分けて多変量線形回帰分析（multivariate linear regression）（年齢、人種及び民族、性別、糖尿病、飲酒、教育歴、喫煙、体重、高血圧、腎機能低下及び腎不全並びに血清コチニン濃度で調整）を行ったところ、第 1 四分位（≤0.79 μg/dL）に対する第 3 四分位（1.21～1.82 μg/dL）及び第 4 四分位（>1.82 μg/dL）の eGFR が低下し、傾向性検定も有意であった（β：第 3 四分位 -2.02（95%CI：-4.00～-0.05）及び第 4 四分位 -3.27（95%CI：-5.39～-1.16））（p-trend=0.02）が、対数変換した血中カドミウム濃度で調整すると第 3 四分位では影響はみられなくなり傾向性も有意でなくなった（p-trend=0.08）。尿中鉛濃度により四分位群に分けて同様の解析（さらに対数変換した尿中クレアチニン濃度で調整）を行ったところ、第 1 四分位（≤0.25 μg/L）に対する第 3 四分位（0.47～0.79 μg/L）及び第 4 四分位（>0.79 μg/L）の eGFR が上昇し、傾向性も有意であった（β：第 3 四分位 5.96（95%CI：4.13～7.78）及び第 4 四分位 8.51（95%CI：6.46～10.55））（p-trend<0.01）。血中鉛濃度及び尿中鉛濃度と尿中アルブミンとの関連はみられなかった。（Buser et al. 2016）（参照 193） No.70

フランスのノイエル＝ゴドー及びオービーの汚染地域（非鉄製錬所周辺）又は非汚染地域に居住する成人 600 名（18～54 歳）及び小児 400 名（8.5～12.3 歳）を対象に血中鉛濃度と尿中腎臓パラメータとの関連を調査した。総タンパク濃度、アルブミン濃度、トランスフェリン濃度、β_2-ミクログロブリン濃度、レチノール結合タンパク濃度、尿細管刷子縁抗原、総 *N*-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ（*N*-acetyl-*β*-D-glucosaminidase：NAG）活性、並びに血清及び尿中クレアチニン濃度（成人のみ）（クレアチニン濃度以外は全てクレアチニンで補正）を指標とした。血中鉛濃度の幾何平均値（幾何標準偏差）は汚染地域及び非汚染地域でそれぞれ、成人男性で 6.78（0.172）（範囲 1.24～24.3）及び 7.13（0.183）（範囲 1.08～26.24）μg/dL、成人女性で 5.25（0.181）（範囲 0.58～18.79）及び 4.17（0.201）（範囲 0.15～15.35）μg/dL、男児で 4.22（0.202）（範囲 0.457～14.8）及び 3.42（0.192）（範囲 0.229～10.7）μg/dL、女児で 3.69（0.174）（範囲 0.78～16.6）及び 2.74（0.200）（範囲 0.16～12.6）μg/dL であった。変数増減法による重回帰分析（予測因子（対数変換した血中カドミウム濃度、対数変換した尿中水銀及びクレアチニン濃度、年齢、性別、BMI、居住地域、喫煙（成人のみ）並びに飲酒（成人のみ））で調整）を行ったところ、血中カドミウム濃度と尿中総 NAG 活性値間のみに正の関連がみら

れたが、血中鉛濃度との関連は認められなかった。成人及び小児のいずれの腎臓パラメータも汚染地域住民と非汚染地域住民で有意差はみられなかった。（de Burbure et al. 2003）（参照 194） No.73

スウェーデンの一般集団を対象とした Malmö Diet and Cancer Study の心血管コホート（MDCS-CC）において、1991～1994 年に行われたベースライン調査に参加した成人 6,103 名（46～67 歳）のうち解析対象となった 4,341 名（平均年齢 57±5.9 歳、年齢中央値 56 歳、年齢範囲 46～67 歳）及び 2007～2012 年のフォローアップ調査に参加し解析対象となった 2,567 名について、ベースライン調査時の血中鉛濃度と腎機能との関連を調査した。具体的には、eGFR（①CKD-EPI 式（血清クレアチニンベースの式）、②シスタチン C ベースの式、③血清クレアチニン及びシスタチン C を合わせた Combined 式の三つの算出式を用いて算出）について、ベースライン調査時とフォローアップ調査時との間の eGFR 変化量及び慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease：CKD）発症（CKD の診断は、Swedish National Hospital Discharge Register に記録された情報に基づく）を調査した。赤血球で測定した鉛濃度をヘマトクリットで除して血中鉛濃度に換算しており（著者らは、鉛は主に赤血球中に存在し、血漿中に存在するのは 1%未満としている）、ベースライン調査時の 4,341 名の血中鉛濃度の中央値は 2.5（範囲 0.15～25.8）μg/dL であった。ベースライン調査時の血中鉛濃度による四分位と eGFR 変化量（追跡期間は平均 16 年間）との関連について、多変量線形回帰分析（年齢、性別、喫煙、飲酒、高血圧、糖尿病、胴囲、ベースライン調査時の eGFR 及び教育歴で調整）を行ったところ、第 1 四分位群（血中鉛濃度中央値 1.5（範囲 0.15～1.85）μg/dL）と比較すると、第 3 四分位群（血中鉛濃度中央値 2.9（範囲 2.47～3.30）μg/dL）及び第 4 四分位群（血中鉛濃度中央値 4.6（範囲 3.30～25.8）μg/dL）では、eGFR 低下の程度が大きかった（第 3 四分位群：血清クレアチニン式で-2.9（95%CI：-4.3～-1.5）、p<0.001、combined 式で-2.6（95%CI：-4.0～-1.2）、p<0.001、第 4 四分位群：血清クレアチニン式で-2.3（95%CI：-3.8～-0.73）、p=0.004、combined 式で-2.3（95%CI：-3.8～-0.85）、p =0.002）。ベースライン調査から 2013 年までの追跡期間中の CKD 発症（対象集団全体で 185 症例）については、ベースライン調査時の血中鉛濃度第 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。（Harari et al. 2018）（参照 195）No.74

韓国 KNHANES（2008～2010）のデータを用いて、5,924 名の成人（20 歳

以上)(妊婦を除外)の血中鉛濃度と eGFR(血清クレアチニン濃度を用いて算出)との関連が調査された。血中鉛濃度の幾何平均値は 2.289(95%CI:2.258〜2.319)μg/dL であった。血中鉛濃度により四分位群に分けてロジスティック回帰分析(logistic regression analysis)(性別、年齢、居住地域、教育歴、喫煙習慣、飲酒習慣、高血圧、糖尿病、ヘモグロビン濃度、血中カドミウム濃度及び血中水銀濃度で調整)を行ったところ、第 1 四分位(≤1.734 μg/dL)に対する第 4 四分位(>3.010 μg/dL)の eGFR 低下(<80.63 mL/min/1.73 m^2)のオッズ比が上昇した(1.631(95%CI:1.246〜2.136))。(Kim and Lee 2012)(参照 196) No.76

④成人(妊婦を含む)の心血管系への影響

成人及び妊婦における鉛ばく露による心血管系への影響を調査した知見を表 53-1、表 53-2、表 53-3 に示す。

米国 NHANES(1988〜1994)のデータを用いて、6,016 名の成人(平均年齢 44 歳)の血中鉛濃度と血圧との関連が調査された。22.7%に高血圧(降圧剤服用の自己申告、拡張期血圧≥90 mmHg、収縮期血圧≥140 mmHg)がみられた。血中鉛濃度の平均値±標準誤差は 2.99±0.09 μg/dL であった。血中鉛濃度により四分位群に分けたところ、第 1 四分位(0.7〜1.4 μg/dL)に対する第 4 四分位(3.8〜52.9 μg/dL)の拡張期及び収縮期血圧並びに高血圧の割合が高く、傾向性検定も有意であった(p-trend<0.001)。対象者を非ヒスパニック系白人、非ヒスパニック系黒人及びメキシコ系アメリカ人に分けて多変量ロジスティック回帰分析(multivariable logistic regression)(性別、年齢、BMI、教育年数、喫煙、飲酒、教育歴、血清クレアチニン濃度、血清カルシウム濃度、糖化ヘモグロビン濃度及びヘマトクリットで調整)を行ったところ、非ヒスパニック系黒人のみで第 1 四分位に対する第 2 四分位(1.5〜2.3 μg/dL)、第 3 四分位(2.4〜3.7 μg/dL)及び第 4 四分位(3.8〜52.9 μg/dL)の高血圧のオッズ比が上昇した(第 2 四分位 1.83(95%CI:1.08〜3.09)、第 3 四分位 2.38(95%CI:1.40〜4.06)及び第 4 四分位 2.92(95%CI:1.58〜5.41))。この解析ではアミノレブリン酸脱水素酵素遺伝子(*ALAD*)*1-1* と *ALAD1-2/2-2* の違いによる高血圧への影響はみられなかったが、*ALAD1-2/2-2* のみで行った解析では非ヒスパニック系白人のみで第 4 四分位の高血圧のオッズ比が上昇した(2.00(95%CI:1.12〜3.55))。(Scinicariello et al. 2010)(参照 197) No.79

米国 NHANES(1999〜2008)のデータを用いて、8,194 名の成人(40〜65

歳）（妊婦を除外）の血中鉛濃度と血圧との関連が調査された。血中鉛濃度の幾何平均値（幾何標準誤差）は 1.69（0.02） μg/dL であった。血中鉛濃度により五分位群に分けて多重ロジスティック回帰分析（性別、年齢、人種及び民族、教育歴、婚姻状態並びに喫煙、飲酒及び降圧剤使用の有無で調整）を行ったところ、第 1 五分位（<1.05 μg/dL）に対する第 3 五分位（1.45～1.90 μg/dL）、第 4 五分位（1.91～2.69 μg/dL）及び第 5 五分位（>2.70 μg/dL）の拡張期血圧上昇（≥90 mmHg）のオッズ比が上昇した（第 3 五分位 1.56（95%CI : 1.11～2.19）、第 4 五分位 1.80（95%CI : 1.24～2.60）及び第 5 五分位 1.77（95%CI: 1.25～2.50））。対象者をアロスタティック負荷（Allostatic Load : AL）[44]のスコアで分けて解析した結果、高 AL 群の拡張期血圧上昇のオッズ比が上昇し、低 AL 群の拡張期血圧上昇のオッズ比、高 AL 群の収縮期血圧上昇（≥140 mmHg）のオッズ比は傾向性検定のみ有意であった。（Zota et al. 2013）（参照 198） No.81

ベルギーの非鉄製錬所からの排気によって汚染された地域と非汚染地域の住民を対象に行われた横断研究（cross-sectional CadmiBel (Cadmium in Belgium) Study）及びフォローアップ期間の研究（PheeCad (Public Health and Environmental Exposure to Cadmium)）に参加した成人 728 名（20～82 歳）を対象に血中鉛濃度と血圧との関連が調査された。血中鉛濃度の平均値（5～95 パーセンタイル値）はベースラインの男性及び女性で 11.4（5.6～28.8）及び 6.6（3.3～14.5）μg/dL、フォローアップ後の男性及び女性で 7.7（3.7～20.1）及び 4.8（1.7～11.8）μg/dL であった。血圧測定は従来の座位での測定方法と 24 時間携帯式モニタリングの二つの方法で行った。多変量解析（共変量（性別、年齢、BMI、喫煙又は飲酒習慣、身体活動、仕事でのばく露、社会階級、月経の有無、薬の服用（降圧剤、経口避妊薬、ホルモン補充療法）、ヘマトクリット、ヘモグロビン濃度、血清カルシウム濃度、24 時間尿中ナトリウム及びカリウム排泄量並びにγ-グルタミルトランスフェラーゼ活性）で調整）を行ったところ、血圧増加との関連は一貫していなかった。（Staessen et al. 1996）（参照 199） No.86

スウェーデン ストックホルムのコホート調査（Kungsholmen project）に参加した成人 762 名（75 歳以上（平均年齢 87.3 歳））を対象に血中鉛濃度と

[44] ストレスレベルがある閾値を超えてしまうと、それが原因で脳や身体に障害が発生する。このストレスによる心身の疲弊のこと。原著では尿中クレアチニン、尿中 C 反応性タンパク質、血清アルブミン、血清中性脂肪、血清 HDL コレステロールの血漿グリコヘモグロビンの七つのスコアから計算している。

血圧との関連が調査された。血中鉛濃度の平均値±標準偏差は 3.7±2.3 μg/dL（0.18±0.11 μmol/L）であった。鉛を従属変数として異なる重回帰モデルによる解析を行ったが、血中鉛濃度と年齢、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、又は認知機能（ミニメンタルステート検査（MMSE））の間に関連はみられなかった。（Nordberg et al. 2000）（参照 200） No.87

米国メリーランド州ボルチモアのコホート調査（Baltimore Tracking Health Related to Environmental Exposures（THREE）Study）に参加した妊婦 285 名（平均年齢 26（範囲 14～43）歳）（アフリカ系アメリカ人 70.9%）を対象に臍帯血中鉛濃度と陣痛及び出産時の血圧との関連を調査した。血圧は分娩入院時（Admission）の収縮期及び拡張期血圧（SBP 及び DBP）、最大（Maximum）の収縮期血圧及びこれに付随する（corresponding）拡張期血圧並びに最小（Minimum）の収縮期血圧及びこれに付随する（corresponding）拡張期血圧で解析を行った。臍帯血中鉛濃度の幾何平均値は 0.66 μg/dL であった。血中鉛濃度により四分位群に分けて重回帰分析（年齢、人種、近隣住民の収入の中央値、出産回数、妊娠中の喫煙、妊娠前の BMI 及び貧血で調整）を行ったところ、第 1 四分位（≤0.46 μg/dL）に対する第 4 四分位（≥0.96 μg/dL）の入院時の収縮期及び拡張期血圧、最大収縮期血圧及びこれに付随する拡張期血圧が上昇し、傾向性検定においても入院時血圧は有意であった（入院時血圧：SBP 6.87 mmHg（95%CI : 1.51～12.21、P<0.05）（p-trend=0.033）及び DBP 4.40 mmHg（95%CI : 0.21～8.59、P<0.05）（p-trend=0.036）、最大血圧 : SBP 7.72 mmHg（95%CI : 1.83～13.60、P<0.05）（p-trend=0.055）及び DBP 8.33 mmHg（95%CI : 1.14～15.53、P<0.05）（p-trend=0.086））。ベンチマークレスポンス（Benchmark Response : BMR）を血圧の標準偏差分の上昇とし、ベンチマークドーズ信頼下限値（Benchmark Dose Lower Confidence Limit : BMDL）$_{1sd}$ を算出したところ、入院時並びに最大の SBP 及び DBP に関する $BMDL_{1sd}$ は 1.41～1.43 μg/dL であった。（Wells et al. 2011）（参照 201） No.92

フランス ポワチエ及びナンシーのコホート調査（Etude des Déterminants pré et post natals du développement et de la santé de l´ Enfant（EDEN）mother-child cohort study）に参加した妊婦 971 名（平均年齢±標準偏差 : 29.3±4.9（範囲 18～45）歳）を対象に妊娠中の母体血中鉛濃度と妊娠高血圧罹患との関連を調査した。採血は妊娠中期及び妊娠後期（24～28 週）に行い、血中鉛濃度の平均値±標準偏差は妊娠高血圧群（106 名）及び正常血圧群（865 名）でそれぞれ 2.2±1.4（範囲 0.2～8.5 : 幾何平均 1.9）及び 1.9±1.2（範囲

0.2～6.9：幾何平均 1.6）μg/dL であった。血中鉛濃度により四分位群に分けて多変量ロジスティック回帰分析（年齢、血中カドミウム濃度、血中マンガン濃度、血中セレン濃度、ヘマトクリット、出産回数、BMI、妊娠糖尿病、教育年数、社会経済的地位、居住地域及び妊娠中の喫煙で調整）を行ったところ、第 1 四分位（<1.20 μg/dL）に対する第 4 四分位（>2.30 μg/dL）の妊娠高血圧罹患（SBP≥140 mmHg 及び/又は DBP≥90 mmHg）のオッズ比が上昇した（2.56（95%CI：1.05～6.22、P=0.09））。対数変換した母体血中鉛濃度 1 μg/dL 増加当たりのオッズ比は 3.29（95%CI：1.11～9.74、P=0.03）であった。（Yazbeck et al. 2009）（参照 202） No.93

米国 NHANES（1999～2010）に参加した 18,602 名の成人（40 歳以上）を 2011 年まで追跡し、血中鉛濃度と心血管疾患（Cardiovascular Disease：CVD）による死亡との関連が調査された。ベースライン時の血中鉛濃度の幾何平均値（幾何標準誤差）は 1.73（0.02）μg/dL であった。中央値 6.2 年の追跡期間で 985 名が CVD で死亡した。Cox ハザード回帰分析（性別、人種及び民族、喫煙、飲酒、教育歴、血清鉄濃度、血中カドミウム濃度、血清 C 反応性タンパク濃度並びに血清カルシウム濃度で調整）を行ったところ、血中鉛濃度が 10 倍増加当たりの CVD 死亡の相対リスクは 1.44（95%CI：1.05～1.98）であった。（Aoki et al. 2016）（参照 203） No.96

米国 NHANES（1999～2012）に参加した 16,028 名（training set 群：8,043 名、testing set 群：7,985 名[45)]）の成人（training set 群：平均年齢 59.4 歳（40～85 歳）、testing set 群：平均年齢 59.3 歳（40～85 歳））を 2015 年まで追跡し、血中鉛濃度と CVD による死亡との関連が調査された。ベースライン時の血中鉛濃度の中央値（25～75 パーセンタイル値）は 1.62（1.10～2.49）μg/dL であった。training set 群では中央値 7.1 年（範囲 0.1～16.8 年）の追跡期間で 1,211 名が死亡し、そのうち 261 名が CVD による死亡であった。、testing set 群では中央値 7.2 年（範囲 0.2～16.7 年）の追跡期間で 1,207 名が死亡し、そのうち 256 名が CVD による死亡であった。Cox ハザード回帰分析（年齢、性別、人種及び/民族、喫煙、収縮期血圧、降圧剤の使用の有無、総コレステロール、HDL コレステロール、糖尿病の有無並びに BMI で調整）を行ったところ、血中鉛濃度 25 パーセンタイル群と比較して血中鉛濃度 75 パー

[45] 原著では群分けについて、"We randomly split our study by a ratio of 1:1 into the training set (n=8043) for construction of the CVD death-related ERS (Environmental Risk Score) of blood metals, and the testing set (n=7985) for evaluation of performances of blood metals, including the constructed ERS, for predicting CVD mortality in addition to the established risk factors."と記載している。

センタイル群の CVD 死亡のハザード比は 1.45（95%CI：1.21～1.74）であった。（Wang et al. 2019b）（参照 204） No.97

スウェーデンの心血管コホートである MDCS-CC に 1991～1994 年に参加した成人 6,103 名（46～67 歳）のうち解析対象となった 4,172 名（平均年齢 57±5.9 歳）を対象に、血中鉛濃度と頸動脈のアテローム性動脈硬化症の有病率との関連が調査された。赤血球で測定した鉛濃度をヘマトクリットで除して換算することで血中鉛濃度を算出し、調査開始時点の中央値は 2.5（範囲 0.15～25.8）µg/dL であった。血中鉛濃度により四分位群に分けてロジスティック回帰分析（喫煙、胴囲、高血圧、性別、年齢、総コレステロール/HDL コレステロール比、C 反応性タンパク、スタチン処方、ヘモグロビン A1c、教育歴及び身体活動で調整）を行ったところ、第 1 四分位（中央値 1.5（範囲 0.15～1.85）µg/dL）に対する第 4 四分位（中央値 4.2（3.30～25.8）µg/dL）の頸動脈のプラークの有病率のオッズ比が全体及び女性で上昇した（全体 1.35（95%CI：1.09～1.66）、p-trend=0.011、女性 1.58（95%CI：1.20～2.08、p-trend=0.002）。男性（1.18（95%CI：0.83～1.69）、p-trend=0.76）では関連はみられず、女性については層別解析を行った結果、閉経後の女性のみオッズ比が上昇し、閉経前の女性では関連はみられなかった。（Harari et al. 2019）(参照 205） No.98

＜参考＞

なお、我が国における CKD と CVD との関連については、以下のような一般成人を対象とした前向きコホートによる調査結果が報告されている[46]。

福岡県久山町の 40 歳以上の住民を対象に行われている前向きコホート研究（Hisayama Study）において、1988 年に行われたベースライン調査に参加した成人 2,634 名（平均年齢：男性 CKD 群 73±11 歳、非 CKD 群 58±11 歳、女性 CKD 群 71±11 歳、非 CKD 群 58±11 歳）を 2000 年まで 12 年間追跡し、CKD と CVD との関連を調査した。なお、本調査では、eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満を CKD と定義している。12 年間の追跡期間中に、99 名が初めて虚血性心疾患になり、また 197 名が初めて脳卒中（そのうち 137 名が脳梗塞及び 60 名が脳出血）になった。年齢調整した男女別の解析において、男性の虚血性心疾患及び女性の脳梗塞の発症率が非 CKD 群と比較して CKD 群で高かった（P<0.05）。また、非 CKD 群及び CKD 群で Cox 比例ハザード回帰分析（年齢、収縮期血圧、降圧剤の処方、心電図の異常、糖尿病、総コレステロール濃度、HDL コ

[46] 我が国における知見であるが、CKD と CVD との関連について補足する情報であるため、本項で記載することとした。

レステロール濃度、中性脂肪濃度、BMI、喫煙習慣、飲酒、血清総ホモシステイン濃度及び血清高感度 C 反応性タンパク質濃度で調整)を行った結果、非 CKD 群と比較して CKD 群において、男性では虚血性心疾患のハザード比が上昇し（2.26（95%CI：1.06～4.79、P<0.05))、女性では脳梗塞のハザード比が上昇した(1.91(95%CI:1.15～3.15、P<0.05))。（Ninomiya et al. 2005）(参照 206)

日本で行われている循環器疾患を対象とした前向きコホート研究を統合した研究（Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study：JALS）の先行コホート研究成績を統合する研究（0 次統合研究）(JALS- Existing Cohorts Combine：JALS-ECC）の 21 のコホート研究のうち、血清クレアチニン濃度を測定した 10 地域のコホート研究の参加者 35,153 名（平均年齢 57.6 歳）を平均 7.4 年間追跡し、eGFR と CVD との関連を調査した。平均 7.4 年間の追跡期間中に、727 名が CVD、592 名が脳卒中、180 名が心筋梗塞になり、2,104 名が死亡した。性・年齢調整した解析において、CVD、脳卒中、心筋梗塞及び総死亡の発症率は eGFR が 90 mL/min/1.73 m² 以上群と比較して eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満群で高かった（P<0.001）。また、eGFR で 3 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析（年齢、性別、コホート、収縮期血圧、糖尿病、血清総コレステロール濃度、BMI 及び喫煙習慣で調整）を行った結果、eGFR が 90 mL/min/1.73 m² 以上群と比較して eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満群において、CVD、心筋梗塞及び総死亡のハザード比が上昇した（CVD1.57（95%CI：1.14～2.15、P=0.005)、心筋梗塞 2.37（95%CI：1.29～4.34、P=0.005）及び総死亡 1.65（95%CI：1.38～1.97、P<0.001))。さらに、eGFR の程度にかかわらず、高血圧のレベルが上がるごとに CVD、脳卒中及び総死亡のハザード比が有意に上昇した。(Ninomiya et al. 2008)（参照 207)

⑤成人の神経系への影響

成人における鉛ばく露による神経への影響を調査した知見を表 54 に示す。

米国 NHANES（1999～2004）のデータを用いて、3,698 名の成人（加重平均年齢 42.06（範囲 20～69）歳）の血中鉛濃度と聴力機能との関連が調査された。聴力機能は純音聴力検査を用いて測定し、11.9%に聴力低下（純音聴力検査の平均値（Pure-tone Averages：PTA）≥25 dB)）がみられた。血中鉛濃度の年齢で調整した幾何平均値は 1.54（範囲 0.20～54.00） μg/dL であった。

血中鉛濃度により五分位群に分けて多重ロジスティック回帰分析（年齢、性別、人種と民族、教育歴、BMI、耳毒性を有する薬剤使用の有無、喫煙、高血圧、糖尿病及び血中カドミウム濃度で調整）を行ったところ、傾向性検定のみ有意であった（p-trend=0.041）。職業性の騒音、娯楽及び銃器の騒音のばく露で調整すると影響はみられなくなった。(Choi et al. 2012)（参照 208） No.103

米国 NHANES（2005～2008）のデータを用いて、2,535 名（12～19 歳）の血中鉛濃度と聴力機能との関連が調査された。聴力機能は純音聴力検査を用いて測定した。血中鉛濃度の平均値は男性で 1.08（95%CI : 1.00～1.17）μg/dL、女性で 0.75（95%CI : 0.71～0.80）μg/dL であった。血中鉛濃度により三分位群に分けて多重ロジスティック回帰分析（年齢、性別、人種、Poverty-to-income Ratio（PIR）、耳の感染症の既往歴、騒音ばく露及び喫煙で調整）を行ったところ、第 1 三分位（<1 μg/dL）に対する第 3 三分位（≥2 μg/dL）の 15dB 以上の聴力低下のオッズ比が上昇した（1.95（95%CI : 1.24～3.07））。（Shargorodsky et al. 2011）（参照 209） No.104

⑥小児及び成人のその他の影響

小児及び成人における鉛ばく露による影響を調査した知見（上記①～⑤以外のその他の所見）を表 55、表 56 に示す。

米国 NHANES（1999～2010）のデータを用いて、638 名の自然閉経した女性及び 1,144 名の月経のある女性（45～55 歳）の血中鉛濃度と自然閉経との関連が調査された。自然閉経した女性及び月経のある女性の血中鉛濃度の幾何平均値（標準誤差）はそれぞれ 1.71（0.04） μg/dL 及び 1.23（0.02） μg/dL であった。血中鉛濃度により四分位群に分けて多重ロジスティック回帰分析（年齢、人種及び民族、ホルモン補充療法の有無、喫煙並びに貧困度で調整）を行ったところ、第 1 四分位（LOD～1.0 μg/dL）に対する第 2 四分位（1.0～1.4 μg/dL）、第 3 四分位（1.4～2.1 μg/dL）及び第 4 四分位（2.1～22.4 μg/dL）の自然閉経のオッズ比が上昇した（第 2 四分位 1.7（95%CI : 1.0～2.8）、第 3 四分位 2.1（95%CI : 1.2～3.6）及び第 4 四分位 4.3（95%CI : 2.6～7.2））。（Mendola et al. 2013）（参照 210） No.127

米国 NHANES（2011～2012）のデータを用いて、1,279 名（男性 727 名、女性 552 名、20 歳以上）（妊婦を除外）の血中鉛濃度[47]と甲状腺刺激ホルモン（TSH）、甲状腺ホルモン（遊離及び総トリヨードサイロニンとサイロキシン（FT3、TT3、FT4、TT4））及びサイログロブリン（Tg）との関連が調査された。多変量回帰分析（独立変数（年齢、人種及び民族、喫煙、ヨウ素充足度、教育歴、BMI、採血前の空腹時間、PIR、血中金属濃度(血中マンガン、セレン、カドミウム、総水銀、血清中鉄、亜鉛、銅)）で調整）を行ったところ、血中鉛

[47] 文献には血中鉛濃度について CDC の URL が記載されているが、CDC のページでは「Resource Not Available」と表示されるため、血中鉛濃度は不明である。

濃度は男性における TT4 濃度の減少と関連がみられた。TSH、FT3、FT4、TT3、Tg に関連はみられなかった。(Jain and Choi 2015)(参照 211)　No.130

カナダ（モントリオール）の調査に参加した成人 65 名（平均年齢 59±4 歳（50～67 歳））（57.14%は肥満）を対象に血中鉛濃度と唾液中コルチゾール分泌量との関連を調査した。唾液中コルチゾール分泌量は日内変動、ストレス反応（Trier Social Stress Task（TSST）ストレステスト）による変化を調査した。年齢及び性別で調整した血中鉛濃度の平均値±標準偏差は 2.41±0.15（範囲 0.75～8.50）μg/dL であった。血中鉛濃度の中央値で 2 群（2.48 μg/dL、≥ 2.48 μg/dL）に分けて回帰分析（年齢、性別、ウエスト/ヒップ比、喫煙及び収入で調整）を行ったところ、唾液中コルチゾール分泌量に差はみられなかった。（Ngueta et al. 2018）（参照 212）　No.135

表 47　エコチル調査の知見

NO.	人数 （参加時年齢）	調査参加時期	ばく露指標 血中鉛濃度 （μg/dL） 前期	中期	後期	影響指標 影響	テスト名または 診断基準	交絡因子	結果・結論	参照文献
1	14,847 （平均 31.4±4.9 歳）	2011-2014	―	中央値（25-75%ile[※1]）5.96（4.80-7.44）ng/g 中央値（25-75%ile）0.63（0.50-0.78）μg/dL[※2] ※妊娠 14-39 週		早産	―	※potential confounders 年齢、妊娠前の BMI、喫煙習慣、パートナーの喫煙習慣、飲酒習慣、妊娠回数、出産回数、帝王切開分娩回数、子宮感染症、世帯収入、教育レベル及び小児の性別	母体血中鉛濃度と早産とに関連はみられなかった	Tsuji et al. 2018(参照 80)(再掲)
2	14,408 （平均 30.9±4.9 歳）	2011-2014	―	平均値±標準偏差 6.44±2.86 ng/g 平均値±標準偏差 0.68±0.30 μg/dL[※2] ※中央値妊娠 26 週		IgE	―	※factors 年齢、BMI、アレルギー疾患、妊娠中の喫煙/飲酒、パートナーの喫煙習慣、ペット、妊娠前期の採血時期及び居住地域	母体血中鉛濃度と IgE とに関連はみられなかった	Tsuji et al. 2019a(参照 81)(再掲)
3	16,019 （平均 31.3±5.0 歳）	2011-2014	―	中央値（25-75%ile）5.96（4.80-7.45）ng/g 中央値（25-75%ile）0.63（0.50-0.78）μg/dL[※2]		前置胎盤、 癒着胎盤	―	※covariates 年齢、喫煙習慣、パートナーの喫煙習慣、飲酒習慣、妊娠回数、出産回数、帝王切開分娩回数、居住地域及び前置胎盤の有無（癒着胎盤の分析のみ）	前置胎盤の傾向性検定のみ有意であった（p-trend=0.007） 癒着胎盤との関連はみられなかった	Tsuji et al. 2019b(参照 82)(再掲)
4	16,955 （非妊娠糖尿病群：31.1±5.0 歳、妊娠糖尿病群：33.2±5.0 歳）	2011-2014	―	幾何平均値（幾何標準誤差）（範囲） 6.05（1.42）（1.50-70.9）ng/g 0.64（0.15）（0.16-7.45）μg/dL[※2] ※妊娠 22-28 週		妊娠糖尿病	―	※Covariates 出産年齢、妊娠前の BMI、妊娠高血圧症、喫煙量及び妊娠糖尿病の既往歴（経産婦群のみ）	母体血中鉛濃度と妊娠糖尿病とに関連はみられなかった	Oguri et al. 2019(参照 83)(再掲)
5	17,267 （平均 31.0±5.0 歳）	2011-2014	―	幾何平均値（範囲）0.58（0.14-6.75） ※平均値±標準偏差　妊娠 27±3 週		うつ症状	K6（Kessler Psychological Distress Scale）	年齢、出産回数、婚姻状態、教育年数、就業状態、家族の年収、喫煙及び飲酒	母体血中鉛濃度とうつ症状に関連はみられなかった	Ishitsuka et al. 2020(参照 84)(再掲)
6	16,243 （平均 31±5.0 歳）	2011-2014	―	平均値±標準偏差（範囲）0.69±0.3（0.16-7.4）		出生時体重、 胎児発育不全	―	母親の出産年齢、妊娠前の BMI、妊娠中の体重増加量、教育年数、妊娠中の飲酒/喫煙及び出産回数	母体血中鉛濃度 0.1 μg/dL 増加当たり、出生時体重 5.4 g の減少がみられた 母体血中鉛濃度 0.1 μg/dL 増加当たりの SGA 児及び低出生体重児のオッズ比はいずれも 1.03 であった 早産との関連はみられなかった	Goto et al. 2020(参照 86)(再掲)
7	58,670 （平均 31.7±4.9 歳）	2011-2014	―	中央値（25-75%ile）5.83（4.69-7.31）ng/g 中央値（25-75%ile）0.61（0.49-0.77）μg/dL[※2※3＊2]		妊娠期間中の体重増加量	―	収入、妊娠期間、年齢、飲酒、教育年数、就業、喫煙、騒音、出産回数、受動喫煙及び小児の性別	第４四分位群の肥満体型の妊婦では妊娠期間中の望ましい体重増加量を決定することができなかった	Jung et al. 2020(参照 85)(再掲)

交絡因子の※は Table の脚注に記載がなく、Method 等に記載されていた項目を記載している。
※１　この表での%ile はパーセンタイル値のこと。
※２　Nakayama ら（2019）及び Goto ら（2021）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。
※３　採血の多くは妊娠中/後期に行われたが、いくつかは妊娠前期に採血されているという記載があった。

表 48　東北コホート調査の知見

			ばく露指標			影響指標						
NO.	人数	コホート開始時期（調査時期）	臍帯血中鉛濃度（μg/dL）	採血年齢	血中鉛濃度（μg/dL）	影響測定年齢	影響	テスト名	IQ	交絡因子	結果・結論	参照文献
8	387	2001-2006	中央値（範囲）1.0（0.4～4.8）	―	―	42 か月	K-ABC スコア	K-ABC（Kaufman Assessment Battery for Children）	―	小児の性別、出生順、妊娠中の飲酒/喫煙習慣、授乳期間、家族の年収及び母親の IQ	臍帯血中鉛濃度と K-ABC スコアに関連はみられなかった	Tatsuta et al. 2014（参照 182）（再掲）
9	289 男児 148 女児 141	2001-2006（2015-2018）	中央値（5-95%ile[※1]） 男児の母親： 0.8（0.4-1.4） 女児の母親： 0.8（0.4-1.5）	12 歳	中央値（5-95%ile） 男児： 0.7（0.4～1.1） 女児： 0.6（0.3～1.0）	12 歳	IQ、BNT スコア	WISC-IV（Japanese-version of the Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition）、BNT（Boston Naming Test）	FSIQ： 男児 96.3±12.0 女児 99.6±10.8	出生時体重、妊娠中の飲酒/喫煙、小児の受動喫煙状況、家族の年収、小児が生後 18 か月時点の母親の Raven スコア、検査実施者及び臍帯血中総水銀濃度	男児の母親の臍帯血中鉛濃度と BNT スコア、男児の血中鉛濃度と FSIQ スコア及び BNT スコア（cues あり）に負の関連 男児の血中鉛濃度増加（>0.90μg/dL）で WISC-IV スコア及び BNT スコア（cues あり）の低下	Tatsuta et al. 2020（参照 89）（再掲）

※1　この表での%ile はパーセンタイル値のこと。

表 49　小児における鉛ばく露による神経への影響を調査した知見（コホート研究）

						ばく露指標			影響指標						
No.	コホート名	国名（地域名）	対象者	人数	コホート開始時期（調査時期）	臍帯血中鉛濃度（μg/dL）	採血年齢	血中鉛濃度（μg/dL）	影響測定年齢	影響	テスト名	IQ	交絡因子	結果・結論	参照文献
10	―	米国（マサチューセッツ州ボストン）	―	170	―	低：<3 中：3-10 高：≥10	6、12、18、24、57 か月	不明	24、57 か月	認知機能	MDI、GCI	―	不明	生後 18、24、57 か月時の血中鉛濃度と z 値の低下に関連 ※臍帯血中鉛濃度の高い群では社会階級が上の群及び女児でスコアが高かった	Bellinger et al. 1990（参照 213）
11	Boston prospective study	米国（マサチューセッツ州ボストン）	大学卒業率 81.4% 母親の大学卒業率 60.0% 母親の IQ 122.8±19.3	43	1979-1981（2009）	平均値±標準偏差 6.5±5.3	6、12、18、24、57 か月、10 歳	6 か月：8.0±5.3 12 か月：10.0±6.7 24 か月：7.7±4.0 4 歳：6.7±3.6 10 歳：3.0±2.7	29.0±0.5（28-30）歳	IQ	WASI	4 歳：117.7±15.3 10 歳：117.7±15.2 29 歳：約 122	※covariate 出生時体重、性別、人種、出生順位、脳震とう又は頭部外傷の既往歴、喫煙、飲酒、母親の IQ、教育歴、妊娠期間、婚姻状態、妊娠中の喫煙又は飲酒	6 か月、4 歳、10 歳、全平均の血中鉛濃度と成人の IQ 低下に関連（未調整の結果のみ記載）	Mazumdar et al. 2011（参照 214）

						ばく露指標			影響指標						
No.	コホート名	国名 （地域名）	対象者	人数	コホート 開始時期 （調査時期）	臍帯血中鉛濃度 （μg/dL）	採血年齢	血中鉛濃度 （μg/dL）	影響測定年齢	影響	テスト名	IQ	交絡因子	結果・結論	参照文献
12	North Carolina Childhood Lead Poisoning Prevention Program (NCCLPPP)	米国 （ノースカロライナ州）	鉛中毒予防プログラムのスクリーニング結果に該当	57,678	1995- (2001-2005)	—	9-36 か月	平均値（範囲） 4.8 (1-16) 1 2 5 9 10+	4 年生	学年末試験	EOG test	—	※covariate 人種、家族の収入及び親の教育歴、学校の種類	血中鉛濃度 3 μg/dL 以上で reading EOG score 低下	Miranda et al. 2009（参照 215）
13	— 様々な機関の相互協力	米国 （シカゴ・イリノイ州）	公立学校に通う児童	47,168	1994-1998 (2003-2006)	—	72 か月まで（平均 45 か月）	平均値±標準偏差 4.81±2.22 0-4 5-9	3 年生 (9-10 歳)	学業成績	3rd grade ISAT score	—	小児の性別、採血年齢、母親の教育歴、超低出生時体重/早産かどうか、人種、低収入かどうか、ISAT vs Iowa	血中鉛濃度と学力テスト（読解/数学）スコアの低下に関連 血中鉛濃度 0～4 μg/dL と 5～9 μg/dL の 2 群に分けると、高濃度群では読解で 13.0%、及び数学で 14.8%の不合格がばく露に起因	Evens et al. 2015（参照 216）
14	Cord Blood Monitoring Program (CBMP)	カナダ （ケベック州ヌナビク）	イヌイット	196	1993-1998 (2005-2007)	平均値±標準偏差（範囲） 4.8±3.4 (0.8-20.9) 0.8-2.5 2.5-3.7 3.7-5.6 5.6-20.9	平均 11.3±0.6 (9.8-12.9 歳)	平均値±標準偏差（範囲） 2.6±2.2 (0.4-12.8) 0.4-1.3 1.3-2.0 2.0-2.9 2.9-12.8	平均 11.3±0.6 (9.8-12.9 歳)	神経生理学的な反応阻害	go/no-go 課題	—	Go 課題： 臍帯血中 DHA 濃度、評価時期、妊娠中の薬物使用 No-go 課題： 小児の性別、PCB153、授乳期間	高濃度の血中鉛濃度で go/no-go 課題行動遂行の低下に関連 （分位群ごとの解析結果なし（figure のみ））	Boucher et al. 2012（参照 217）
15	Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)	英国 （ブリストル州）	—	488	1991-1992	—	30 か月	0-2：21% 2-5：52% 5-10：21% >10：6%	7-8 歳	知的学習能力	SATs、SDQ、DAWBA、Anti-social Behaviour Interview、TEACh	—	※potential confounder 小児の性別、母親の教育歴、喫煙、家の所有権、6 か月時の家の施設スコア、妊娠中の父親の社会経済的地位、Family Adversity Index（住居の質、金銭的な困難、partner relationships、母親の精神状態、犯罪性, 過剰アルコール/薬物）、6 か月時の親の態度	血中鉛濃度増加（>5 μg/dL）で学力（書き）パフォーマンスのオッズ比低下、血中鉛濃度増加（>10 μg/dL）で教師が報告した過活動及び問題行動、反社会的行動のオッズ比の上昇 親が報告した過活動及び問題行動、活動及び注意スコア、注意に関するテスト、学力（読解、つづり、数学）のオッズ比は有意ではなかった	Chandramouli et al. 2009（参照 183）（再掲）

						ばく露指標			影響指標						
No.	コホート名	国名 （地域名）	対象者	人数	コホート 開始時期 （調査時期）	臍帯血中鉛 濃度 （μg/dL）	採血年齢	血中鉛濃度 （μg/dL）	影響測定年齢	影響	テスト名	IQ	交絡因子	結果・結論	参照文 献
16	Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)	英国 （ブリストル州）	—	4,285	1991-1992	—	30 か月	平均値±標準偏差 4.22±3.12 （582 名）	7、10 歳	バランス能力	7 歳：heel-to-toe walking test 10 歳：static and dynamic balance	—	小児の性別、受動喫煙、カルシウム摂取量、鉄摂取量	バランス能力のいずれのテストにおいても関連を示す証拠は得られなかった	Taylor et al. 2015a （参照 218）
17	Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)	英国 （ブリストル州）	—	4,285	1991-1992	—	30 か月	平均値±標準偏差 4.22±3.12 （582 名）	4、8 歳	IQ	4 歳：WPPSI 8 歳：WISC-Ⅲ^{UK}	4 歳（348 名）： TIQ： 男 103.5±13.8、 女 107.0±13.7 VIQ： 男 99.4±12.9、 女 102.5±13.5 PIQ： 男 107.2±15.1、 女 110.3±13.4 8 歳（1,826 名）： TIQ： 男 104.4±17.2、 女 105.3±15.6 VIQ： 男 108.2±17.6、 女 107.7±15.9 PIQ： 男 98.8±17.3、 女 101.2±16.5	小児の性別、テスト時の年齢、母親の年齢、教育歴、妊娠中の喫煙又は飲酒、出産回数、Avon の居住年数、housing tenure、household crowding、family adversity index、weighted life events score	母体血中鉛濃度と IQ の関連はみられなかった ※4 歳の男児の IQ は女児に比べて低かった	Taylor et al. 2017 （参照 219）
18	—	台湾 （台中市）	—	119 （平均 29.2（20-40）歳）	2001-2002 （follow up 2003-2009）	平均値（範囲） 1.30 （0.26-2.92）	2-3 歳 5-6 歳 8-9 歳	平均値（範囲） 2-3 歳：2.48 （0.5-8.4） 5-6 歳：2.49 （1.1-4.8） 8-9 歳：1.97 （0.9-5.3）	2-3 歳 5-6 歳 8-9 歳	神経発達 認知機能	2-3 歳：BSID-Ⅱ（MDI、PDI） 5-6 歳：Chinese version of the WPPSI-R 8-9 歳：WISC-Ⅲ	5-6 歳： VIQ：103.7±13.2 （73-140） PIQ：106.9±14.1 （69-141） FSIQ：105.9±13.7 （78-136） 8-9 歳： VIQ：110.8±12.3 （75-137） PIQ：108.2±12.4 （82-136） FSIQ：110.2±11.9 （86-138）	小児の性別、母親の血中鉛濃度、年齢、教育年数、妊娠中の飲酒	小児の血中鉛濃度と IQ に負の関連 母体血、臍帯血中鉛濃度とは関連なし	Huang et al. 2012 （参照 184） （再掲）
19	Mexico City Prospective Lead Study	メキシコ （メキシコシティ）	—	妊婦 128 小児 133	—	幾何平均値 （標準偏差） 8.7 （+8.4/-4.3）	6-60 か月月 （6 か月ごと）	幾何平均値（標準偏差） 18 か月： 10.8（+9.4/-5.2） 60 か月： 8.0（+6.2/-3.7） 妊婦（20 週）： 8.1（+8.1/-4.0）	1 か月、 5-7 歳 （平均 66.7 か月） ※頭囲は 6 歳まで半年ごと	脳幹聴覚誘発反応、頭囲	—	—	※controlled for 性別、テスト時の頭囲、年齢	妊婦の血中鉛濃度、12、48 か月の小児の血中鉛濃度と脳幹聴覚誘発反応低下に関連、6 歳時の頭囲と負の関連	Rothenberg et al. 2000 （参照 220）

						ばく露指標			影響指標						
No.	コホート名	国名 （地域名）	対象者	人数	コホート 開始時期 （調査時期）	臍帯血中鉛 濃度 （μg/dL）	採血年齢	血中鉛濃度 （μg/dL）	影響測定年齢	影響	テスト名	IQ	交絡因子	結果・結論	参照文献
20	—	メキシコ （メキシコシティ）	母親の IQ：88.0	455	1997-2000	算術平均値±標準偏差 4.7±3.1	12、24 か月	算術平均値±標準偏差 12 か月：5.1±2.6 (1.5-21.4) 24 か月：5.0±2.9 (1.3-37.2)	12、18、24、30、36 か月	神経発達	BSID-ⅡS（MDI、PDI）	—	小児の性別、ヘモグロビン濃度、母親の IQ、教育年数、妊娠期間、visit	血中マンガン濃度の高い群との鉛共ばく露で MDI score、PDI score の低下 ※鉛だけでは影響はみられなかった	Claus Henn et al. 2012 (参照 221)
21	7 つのコホートのレビュー	ボストン、 シンシナティ、 クリーブランド、 メキシコ、 ポートピリー、 ロチェスター、 ユーゴスラビア	—	ボストン：151 シンシナティ：221 クリーブランド：230 メキシコ：142 ポートピリー：349 ロチェスター：170 ユーゴスラビア：230	—	—	出生時(臍帯血)、生後 10 日-144 か月 ※コホートごとに異なる	幾何平均値 (5-95%ile[※1]) concurrent BPb： ボストン： 4.8(0.9-12.7) シンシナティ： 7.3(3.4-18.8) クリーブランド： 14.2(7.5-28.5) メキシコ： 7.1(3.0-16.0) ポートピリー： 12.5(6.1-24.0) ロチェスター： 4.2(1.5-12.2) ユーゴスラビア： 15.3 (4.7-47.8)	IQ テスト平均実施年齢(か月)： ボストン：57 シンシナティ：78 クリーブランド：58 メキシコ：84 ポートピリー：84 ロチェスター：72 ユーゴスラビア：84	IQ	MC、SB、W-Ⅲ、WR、WP、WP-R ※コホートごとに異なる	ボストン： 115.3±14.6 シンシナティ： 87.0±11.4 クリーブランド： 88.7±16.2 メキシコ： 108.1±10.9 ポートピリー： 105.9±13.6 ロチェスター： 85.2±14.4 ユーゴスラビア： 74.3±13.4	出生時体重、出生順、母親の IQ、教育年数、飲酒、喫煙、HOME スコア ※全体の解析時	Lanphear ら(2005)が行ったプール解析(pooled-analysis) を再解析 小児の血中鉛濃度 5 μg/dL 以下で IQ 低下と関連	Crump et al. 2013 (参照 222)

交絡因子の※は Table の脚注に記載がなく、Method 等に記載されていた項目を記載している。
※１　この表での%ile はパーセンタイル値のこと。
BSID-ⅡS：Bayley Scales of Infant Development-Ⅱ, Spanish version、DAWBA：Development And Well-being Assessment、EOG：end-of-grade、GCI：General Cognitive Index、FSIQ：Full Scale IQ、HOME：Home Observation for Measurement of the Environment、ISAT：Illinois Standard Achievement Test、MDI：Mental Development Index、PDI：Psychomotor Development Index、PIQ：Performance IQ、SATs：Standard Assessment Tests、SDQ：Strengths and Difficulties Questionnaire、TEACh：Test of Everyday Attention for Children、VIQ：Verbal IQ、WPPSI-R：Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - Revised

表 50　小児における鉛ばく露による神経への影響を調査した知見（横断研究）

				ばく露指標		影響指標						
No.	国名 （地域名）	対象者	人数	採血年齢	血中鉛濃度 （μg/dL）	影響測定年齢	影響	テスト名または診断基準	IQ	交絡因子	結果・結論	参照文献
22	米国 (NHANESⅢ)	—	12-16 歳：842 20-59 歳：2,093 60 歳以上：1,799	12-16 歳 20-59 歳 60 歳以上	平均値±標準誤差 (範囲) 12-16 歳： 1.95±0.16 (0.7-39.8) 20-59 歳： 2.85±0.16 (0.7-28.1) 60 歳以上： 4.02±0.08 (0.7-52.9)	12-16 歳 20-59 歳 60 歳以上	認知機能	12-16 歳：WISC-R、WRAT-R 20-59 歳：NES2 60 歳以上：word recall test、story recall test	—	※covariate： 共通：性別、教育、家族の収入、人種/民族、テスト言語、 20-59 歳：年齢、ゲーム時間、3 時間前までの飲酒 60 歳以上：年齢	12-16 歳では血中鉛濃度増加でテストパフォーマンスが低下した （ビタミン D 受容体の遺伝子型の違いによって結果が異なった） 20-59 歳では遺伝子型の違いでテスト結果に差がみられたが血中鉛濃度による影響はみられなかった 60 歳以上ではいずれの影響もみられなかった	Krieg et al. 2010 (参照 223)

				ばく露指標		影響指標						
No.	国名 （地域名）	対象者	人数	採血年齢	血中鉛濃度 （μg/dL）	影響測定年齢	影響	テスト名または診断基準	IQ	交絡因子	結果・結論	参照文献
23	米国 （NHANES 1999-2002）	4.2%は ADHD 児（治療薬物（中枢刺激薬）使用）	4,704	4-15 歳	範囲 ND-5 ND-0.7 0.8-1.0 1.1-1.3 1.4-2.0 >2.0	4-15 歳	ADHD	parent report of a diagnosis of ADHD、medication use	―	小児の年齢、性別、血清フェリチン濃度、出生前 ETS、家内での喫煙者、人種/民族、幼稚園に通っていたかどうか、被健康保険者かどうか	血中鉛濃度増加(>2.0 μg/dL)で ADHD のオッズ比上昇 ※鉛ばく露以外に性別(男児)、受動喫煙等でもオッズ比上昇	Braun et al. 2006 (参照 224)
24	米国 （NHANES 2001-2004）	2.06%は Conduct Disorder の DSM-IV の診断基準を満たしていた	3,081	8-15 歳	範囲 0.2-10 0.2-0.7 0.8-1.0 1.1-1.4 1.5-10.0	8-15 歳	Conduct Disorder	DSM-Ⅳ	―	小児の年齢、性別、人種、コチニン濃度、母親の出産年齢、出生前 ETS、PIR	血中鉛濃度増加(>0.8μg/dL)で Conduct Disorder 診断のオッズ比上昇 ※鉛ばく露以外に受動喫煙等でもオッズ比上昇	Braun et al. 2008 (参照 185) (再掲)
25	米国 （NHANES 2001-2004）	8.7%は ADHD の DSM-IV の診断基準を満たしていた	2,588	8-15 歳	範囲 0.2-5 0.2-0.8 0.9-1.3 >1.3	8-15 歳	ADHD	DSM-Ⅳ	―	※predictor 出生時体重、小児の性別、年齢、人種/民族、母親の出産年齢、出生後 ETS、PIR、NICU に入っていたかどうか、幼稚園に通っていたかどうか	血中鉛濃度増加(>1.3 μg/dL)で ADHD のオッズ比上昇 ※鉛ばく露以外に性別(男児)、喫煙等でもオッズ比上昇	Froehlich et al. 2009 (参照 186) (再掲)
26	米国 （NHANES 2003-2004）	―	1,411	6-15 歳	平均値±標準偏差 1.32±0.95 0-50%ile ※1： 0.2-1.007 50-75%ile 1.007-1.53 75-100%ile： 1.530-13.50	6-15 歳	学習障害	diagnosis status of LDs (variable: MCQ060 [Yes=1, No=2], survey question	―	※standard covariate 性別、人種等	血中鉛濃度増加で学習障害診断リスクのオッズ比上昇(分位の解析なし) ※性差あり（男児のリスクが高かった） 血中鉛濃度増加(>1.007 μg/dL)で有病率比(prevalence ratio)上昇	Geier et al. 2017 (参照 187) (再掲)
27	米国 （オハイオ州）	アフリカ系アメリカ人：86% 社会経済的地位が低い：98% 出産前の薬物使用 アルコール：77% タバコ：61% マリファナ：31% コカイン：51%	278	4 歳	平均値±標準偏差（範囲） 7.0±4.1 (1.3-23.8) <5(36%) 5-<7.5(26%) 7.5-<10(20%) ≥10(19%)	4、9、11 歳	認知発達	WPPSI-R：4 歳 WISC-Ⅳ、WJTA-Ⅲ：9、11 歳	FSIQ： 81±13(4 歳) 86±13(9、11 歳) （調整なし）	出生時頭囲、小児の性別、鉄欠乏性貧血、人種、母親の配偶者の有無、教育年数、出産回数、HOME スコア、4 歳時の current caregiver の PPVT-R、9 歳時の current caregiver の WAIS-PC、母親の出産時の PPVT-R、母親の WAIS-BD、log of prenatal cocaine/alcohol average 、 log of prenatal marijuana 1st trimester ※解析項目によって異なる	血中鉛濃度と IQ、学力テスト（数学、読解）スコア低下に関連 サブグループ（血中鉛濃度<10 μg/dL）を 2 群(<5、≥5 μg/dL)に分けた高濃度群で 4 歳時の PIQ、9 歳時の知覚推理指標、9 及び 11 歳時の学力テスト（読解）スコア低下（P<0.05） 4 歳時の FSIQ、9 及び 11 歳時の FSIQ、言語理解力、学力テスト（数学）、11 歳時の知覚推理指標、作業記憶に関連はみられなかった	Min et al. 2009 (参照 225)

				ばく露指標		影響指標						
No.	国名 （地域名）	対象者	人数	採血年齢	血中鉛濃度 （μg/dL）	影響測定年齢	影響	テスト名または診断基準	IQ	交絡因子	結果・結論	参照文献
28	米国 （ニューヨーク州ロチェスター）	―	170	6、12、18、24、36、48 か月	平均値（範囲） 48 か月：6.49 (1.7-20.8)	48、54 か月	実行機能	Shape Scool task (Control、Inhibit、Switch、Inhibit/Switch) Efficiency scores、Attention/task orientation	36 か月時： 90(68-123)	出生時体重、小児の性別、年齢、36 か月時の IQ、母親の IQ、教育歴、妊娠期間、出産順位、HOME スコア、収入、婚姻状態、人種、出生前の喫煙、rating of attention/task orientation during the test phase、rating of color or shape knowledge for the practice phase ※解析項目によって異なる	血中鉛濃度とパフォーマンス低下に関連	Canfield et al. 2003 (参照226)
29	米国 （ニューヨーク州）	低～中所得者家庭 アフリカ系アメリカ人：57.2%	203	10.58±0.88 (9.05-11.99) 歳	平均値±標準偏差（範囲） 0.98±0.61 (0.19-3.25)	10.58±0.88 (9.05-11.99) 歳	精神、行動の問題	反抗及びその他の破壊的な行動：Cook-Medley Hostility Index - Youth Version、DBD scale、 感情制御：DERS ASD： ASQ-Adolescent Version 心拍変動：reaction time、mirror image tracing,、signal detection	―	性別、人種、年齢、社会経済的地位	血中鉛濃度増加で反抗指標の総スコア及び猜疑性敵意スケール、破壊行動指標の反抗的 Conduct Disorder スコア、感情制御指標の感情の認識及び明確さ（clarity）の欠如と関連	Gump et al. 2017 (参照227)
30	米国	IQ75 以上を対象 精神疾患のある人等を除外	236	6-17 歳	平均値±標準誤差（範囲） 0.73±0.04 (0.3 未満-2.20)	6-17 歳	ADHD	IQ：WISC-IV ADHD：DSM-Ⅳ	平均値±標準偏差 102.2±15-107.9±12	※covariate 小児の性別、年齢、ヘモグロビン濃度、妊娠中の喫煙、収入	血中鉛濃度と ADHD に関連 ※ADHD の患者対照研究	Nigg et al. 2010 (参照228)
31	米国	親又は祖父母の 76.43%に CVD の既往歴あり	140	9-11 歳	範囲 0.14-3.76 0.14-0.68 0.69-0.93 0.94-1.20 1.21-3.76	9-11 歳	心血管応答、自律平衡等	収縮期/拡張期血圧、心拍数、1 回拍出量、心拍出量、末梢血管抵抗 前駆出期、高周波成分領域、心臓自律神経調節、心臓自律神経平衡 急性ストレス負荷分析：Mirror Tracing、Reaction Time、Continuous Performance Task	―	※potential confounder 小児の性別、年齢、人種、BMI、社会経済的地位(親の教育、職業、収入)、親又は祖父母の心血管疾患(高血圧、脳卒中、心臓疾患）の既往歴、血中水銀濃度	血中鉛濃度増加で急性ストレスによる末梢血管抵抗上昇、心拍出量及び 1 回拍出量の減少 血中鉛濃度増加（>1.21 μg/dL）で前駆出期（PEP）及び高周波成分領域（HF）の減少、心臓自律神経調節（CAR）低下	Gump et al. 2011 (参照229)
32	米国？	ヒスパニック 97% 低所得者居住地域	252	5.1-11.8 歳 男児:8.2±1.9 女児:8.0±1.8	平均値±標準偏差 男児：2.7±1.5 女児：2.4±1.0	5.1-11.8 歳 男児： 8.2±1.9 女児： 8.0±1.8	神経行動機能	motor dexterity、working memory、visual attention、short-term memory	―	小児の性別、年齢、母親の教育レベル、居住地	血中鉛濃度と作業記憶失敗(miss)に関連 ※*δ-ALAD* 一塩基多型とペプチドトランスポーターハプロタイプ 2*2 との関連も調査	Sobin et al. 2015 (参照230)
33	ルーマニア （ブカレスト、パンテリモン）	―	83	中央値 9.9 (8-12)歳	平均値ブカレスト： 3.2 パンテリモン： 5.1 全体の 1-99%ile： 1.1-14.2	中央値 9.9 (8-12)歳	ADHD	Test performance：German "Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprufung fur Kinder-KITAP" (Test battery for attention performance of children) Questionnaire-based behavior ratings：ICD-10 (hyperactivity)、DSM-Ⅳ (attentiondeficit))	―	調査地域、小児の性別、年齢、コンピューター経験、利き手、目の問題、兄弟数、親の教育歴、妊娠中の喫煙又は飲酒	血中鉛濃度と ADHD に関連	Nicolescu et al. 2010 (参照231)

				ばく露指標		影響指標						
No.	国名 （地域名）	対象者	人数	採血年齢	血中鉛濃度 （μg/dL）	影響測定年齢	影響	テスト名または診断基準	IQ	交絡因子	結果・結論	参照文献
34	イタリア （ブレシア）	―	299	11-14 歳	平均値±標準偏差 1.71±0.99 (0.44-10.2)	11-14 歳	認知機能 (IQ)、行動	IQ：WISC 行動：CASS:L	VIQ：102.0 (69-135) PIQ：109.2 (66-136) TIQ：106.3 (71-138)	※potential confounder 小児の性別、年齢、BMI、家族構成、出生順、ヘモグロビン濃度、フェリチン濃度、両親の教育歴、職業、飲酒、喫煙、社会経済的地位、居住地域	血中鉛濃度と IQ 低下に関連 ADHD 様行動との弱い関連傾向 ※マンガン、*ALAD* の遺伝子型との関連も調査	Lucchini et al. 2012 (参照 232)
35	ポーランド （シレジア）	鉛製錬所付近にある学校の小学生	339	平均 7.6 (5-13)歳	中央値（範囲） 4.2 (0.9-22.0) 幾何平均値 4.12	平均 7.6 (5-13)歳	姿勢 （ふらつき）	姿勢動揺検査 (posturographic method)	―	小児の身長、母親の教育歴	血中鉛濃度増加で目を閉じた時のふらつきのエリアと時間の増加 （中枢神経系の影響） ※*ALAD*、ビタミン D 受容体の遺伝子型の違いによる影響も調査	Pawlas et al. 2014 (参照 233)
36	スロバキア （ブラチスラヴァ）	ADHD 群 対照群	ADHD 群： 58 対照群： 50	6-14 歳	平均値±標準偏差 ADHD 群： 0.116±0.08 μmol/L 対照群： 0.113±0.04 μmol/L	6-14 歳	ADHD	standard questionnaires： CAP teacher rating scale、CTRS、CPRS、WISC	―	― ※事前 matching 年齢	血中鉛濃度と親、教師が評価した ADHD 症状に関連はみられなかった	Viktorinova et al. 2016 (参照 234)
37	サウジアラビア （リヤド）	ASD 群 対照群 ※男児	ASD 群： 35 対照群： 30	ASD 群： 7.0±2.34 歳 (3-12 歳) 対照群： 7.2±2.14 歳	平均値±標準偏差（範囲） 赤血球中鉛濃度： ASD 群： 6.04±1.11 (4.63-8.16) 対照群： 3.89±0.88 (2.84-6.06)	ASD 群： 7.0±2.34 歳 (3-12 歳) 対照群： 7.2±2.14 歳	自閉症スペクトラム障害 (ASD)	ASD 診断： DSM-Ⅳ Text Revision	―	― 事前 matching 年齢、性別	ASD の小児の方が赤血球中の鉛、水銀濃度が高く、セレン濃度が低かった	El-Ansary et al. 2017 (参照 235)
38	中国 （広東省）	ばく露群 対照群 ※製錬所周辺住民をばく露群	ばく露群：266 対照群：264	9-11 歳	幾何平均値 (95%CI) ばく露群： 6.589(6.298-6.891) 対照群： 3.721(3.570-3.877) <3.468 3.468-4.705 4.705-6.753 >6.753	9-11 歳	IQ	WISC-Ⅲ	ばく露群： 103.38±10.76 対照群： 106.23±12.84	小児の年齢、母親の教育歴、収入	血中鉛濃度(>6.753 μg/dL)と IQ 低下に関連（P<0.001）	Pan et al. 2018 (参照 236)

				ばく露指標		影響指標						
No.	国名 （地域名）	対象者	人数	採血年齢	血中鉛濃度 （μg/dL）	影響測定年齢	影響	テスト名または診断基準	IQ	交絡因子	結果・結論	参照文献
39	韓国 （ソウル特別市、大邱広域市、仁川広域市、麗水市、天安市、済州市）	—	1,778	6-10 歳	幾何平均値 （範囲） 1.8 （0.1-10.1） <1 1-<1.5 1.5-<2.5 2.5-<3.5 3.5+	6-10 歳	ADHD	Korean version of the abbreviated Conners' scale for ADHD symptom screening	—	小児の性別、年齢、収入、親の神経精神病の既往歴、居住地域、血中水銀濃度	血中鉛濃度増加で Conners' ADHD score のオッズ比上昇（年齢及び性別のみで調整した時の trend のみ有意）	Ha et al. 2009 （参照 237）
40	韓国 （ソウル特別市、城南市、蔚山広域市、漣川郡）	—	261	9.7±0.6 (8-11)歳	平均値±標準偏差（範囲） 1.73±0.8 （0.42-4.91） 0-1.18 1.18-1.54 1.55-2.17 2.18-4.19	9.7±0.6 (8-11)歳	IQ	認知機能：KEDI-WISC IQ：WISC fullscale IQ test	FSIQ： 105.2±13.8 (60-137) VIQ： 21.1±5.1 (9-35) PIQ： 22.3±4.9 (7-32)	出生時体重、小児の性別、年齢、出生後 ETS、母親/父親の教育年数、収入、出産年齢、妊娠中の喫煙	血中鉛濃度と IQ 低下に関連	Kim et al. 2009 （参照 238）
41	韓国 （ソウル特別市、城南市、蔚山広域市、漣川郡）	—	275	8-10 歳	幾何平均値(標準偏差)（範囲） 1.5(1.58) （0.4-4.9） <2.18 >2.18	8-10 歳	ADHD 学習障害、 神経認知機能	K-ARS、K-LDES、neurocognitive tests(CPT、CCTT、SCWT)	—	小児の性別、受動喫煙、母親/父親の教育年数、妊娠中の喫煙、社会経済的地位	血中鉛濃度と教師が報告した ADHD rating scale、学習障害等に関連（性別で調整すると影響は弱まった） ※血中鉛濃度で 2 群(<2.18、>2.18 μg/dL)に分けた高濃度群で ADHD のオッズ比上昇(男児のみ) Visual Continuous Performance Test（一部）、Children's Color Trail Test、Stroop Word and Color Test に関連はみられなかった	Kim et al. 2010b （参照 239）
42	韓国 （大邱広域市、慶州市、安養市）	—	302	3 年生、 6 年生	幾何平均値（標準偏差） 高濃度群： 3.74(1.23) 低濃度群： 1.92(1.41)	3 年生、 6 年生	認識能力 （IQ 等）、 個人能力 （Personal ability） （多動性、自閉症等）	KIT-P set 、KPI-C set	高濃度群：106.4±13.7 低濃度群：110.0±14.9	母親の教育歴、居住地域	2 群に分けた高濃度群(>2.762 μg/dL)で IQ の低下、多動性及び自閉スコアの増加(p<0.05) その他の認知機能（語彙、推測、数学、知覚）、個人的な能力（自己中心的、語彙発達、姿勢発達、不安、抑うつ、構成、非行、家族との疾患）に関連はみられなかった	Kim et al. 2010a （参照 188） （再掲）

交絡因子の※は Table の脚注に記載がなく、Method 等に記載されていた項目を記載している。
※１　この表での%ile はパーセンタイル値のこと。
ADHD：Attention-deficit hyperactivity disorder、ASQ：Autism Spectrum Quotient、CAP：Child Attention Problems、CAR：cardiac autonomic regulation、CASS:L：Conners-Wells' Adolescent Self-Report Scale Long Form、CCTT：Children's Color Trails Test、CPRS：Conner's Parent Rating Scale、CPT：Continuous Performance Test、CTRS：Conner's Teacher Rating Scale、DBD：Disruptive Behavioral Disorders、DERS：Difficulties in Emotion Regulation Scale、DSM-Ⅳ：Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition、ETS：environmental tobacco smoke、HF：high frequency、HRV：heart rate variability、K-ARS：Korean version of the Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale、KEDI-WISC：Korean Educational Development Institute-Wechsler Intelligence Scales、K-LDES：Korean version of the Learning Disability Evaluation Scale、KIT-P：Korean Institute for Research in the Behavior Science, Intelligence Test, and Primary、KPI-C：Korean Personality Inventory for Children、PEP：pre-ejection period、PIR：poverty-to-income ratio、PPVT-R：Peabody Picture Vocabulary Test-Revised、SCWT：Stroop color and Word Test、TIQ：Total IQ、WISC-Ⅲ：Wechsler Intelligence Scale for Children-Ⅲ、WISC-Ⅳ：Wechsler Intelligence Scales for Children- Fourth Edition、WJTA-Ⅲ：Woodcock Johnson-Ⅲ Tests of Achievement

表 51　胎児期鉛ばく露による鉛の影響を調査した知見

NO.	コホート名	国名（地域名）	対象者	人数（参加時年齢）	調査参加時期	ばく露指標：血中鉛濃度（μg/dL）前期	ばく露指標：血中鉛濃度（μg/dL）中期	ばく露指標：血中鉛濃度（μg/dL）後期	ばく露指標：臍帯血中鉛濃度（μg/dL）	ばく露指標：その他	影響指標：影響測定年齢	影響指標：影響	影響指標：テスト名または診断基準	影響指標：IQ	交絡因子	結果・結論	参照文献
10	―	米国（マサチューセッツ州ボストン）	―	170	―	―			低：<3 中：3-10 高：≥10 平均値 低：1.8 高：14.6	6、12、18、24、57 か月時（濃度不明）	24、57 か月	認知機能	MDI、GCI	―	※covariate 小児の性別、母親の IQ、年齢、HOME スコア、社会階級、人種	生後 18、24、57 か月時の血中鉛濃度と z 値の低下に関連、臍帯血中鉛濃度と z 値の増加に関連 ※臍帯血中鉛濃度の高い群では社会階級が上の群及び女児でスコアが高かった	Bellinger et al. 1990（参照 213）（再掲）
43	Project Viva	米国（マサチューセッツ州）	―	949（平均 32.4 歳）	1999-2002	―	平均値±標準偏差（範囲） 赤血球： 1.22±0.59 (0.0-5.0) ※平均 27.9 週 1st：0.65 ±0.15 2nd：0.96 ±0.09 3rd：1.27 ±0.12 4th：2.02 ±0.60	―	―	―	―	早産 出生時体重	―	―	小児の性別、母親の年齢、出身国、採血量、採血時の妊娠週、妊娠前の BMI、妊娠中期のカルシウム摂取量、出産回数、妊娠中の喫煙、体重増加量、人種	高濃度の母体赤血球中鉛濃度（平均 2.02 μg/dL）と早産のオッズ比上昇（男児のみ）	Perkins et al. 2014（参照 240）
44	Cincinnati Lead Study (CLS)	米国（オハイオ州シンシナティ）	アフリカ系アメリカ人 90.0%、母親の IQ：75.3 ±9.3 鉛汚染された古い住宅が集中している貧困地域	妊婦 250（平均 22.5± 1.5 (19-24) 歳） 小児 376 (1979-1984 年生まれ)	1979-1984	平均値±標準偏差（範囲） 8.3±3.8 (1-26) (0.40 μmol/L)	―		―	平均値±標準偏差（範囲） 小児の平均 13.4 ±6.1(4-37) (0.65 μmol/L) 6 歳時： 8.3±4.8(2-33) (0.40 μmol/L) ※小児の採血時期：3-60 か月までは 3 か月ごと、66-78 か月は半年ごと	18 歳以降	犯罪行為による逮捕	―	―	小児の性別、母親の IQ、教育歴、社会経済的地位 (Hollingshead Score)	母体血、幼少期（6.5 歳まで）の血中鉛濃度が 5 μg/dL 増加でその後（18 歳以降）の犯罪行為による逮捕のリスク比(rate ratio)上昇	Wright et al. 2008（参照 241）

						ばく露指標					影響指標						
NO.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数 (参加時年齢)	調査参加時期	血中鉛濃度 (μg/dL)			臍帯血中鉛濃度 (μg/dL)	その他	影響測定年齢	影響	テスト名または診断基準	IQ	交絡因子	結果・結論	参照文献
						前期	中期	後期									
45	Health Outcomes and Measures of Environment (HOME) Study	米国 (オハイオ州シンシナティ)	—	272 (18 歳以上)	2003-2006	—	幾何平均値(標準偏差) (25-75%ile[※1]) 0.7(1.4)(0.5-0.8) ※約 16、26 週		—	—	—	出生時体重	—	—	※covariate 小児の性別、母親の人種、出産年齢、婚姻状態、教育歴、喫煙、収入、雇用、被保険者かどうか、出生前のビタミン剤使用、妊娠中の BMI	母体血中鉛濃度と出生時体重に負の関連 ※50%CI(-67.6, -22.2)、95%CI(-110, 21.7)	Woods et al. 2017 (参照 242)
46	Newborn Epigenetic STudy(NEST)	米国 (ノースカロライナ州)	—	321 (18 歳以上)	2009-2011	中央値（範囲） 0.36(0-9.37) 低： 0-0.217 中： 0.218-0.619 高： 0.62-9.37 ※平均 12 週	—		—	—	出生時 0-1 歳 1-2 歳 2-3 歳	出生時体重	—	—	小児の性別、母親の年齢、人種/民族、教育年数、喫煙、身体活動、妊娠前の BMI、妊娠期間、抗生剤使用、出産回数	高濃度の母体血中鉛濃度(≥0.62 μg/dL)と出生時体重に負の関連	Nye et al. 2016 (参照 243)
47	Newborn Epigenetic STudy(NEST)	米国 (ノースカロライナ州)	—	275 (18 歳以上)	2009-2011	中央値（25-75%ile) ≤30 歳： 0.345 (0.153-0.811) 30-35 歳： 0.299 (0.152-0.726) >35 歳： 0.517 (0.225-1.407) ※12（8-14)週	—		—	—	—	出生時体重	—	—	小児の性別、母親の年齢、民族、喫煙、教育歴、妊娠期間、採血年齢	母体血中鉛濃度と出生時体重の関連はみられなかった	Luo et al. 2017 (参照 244)
48	—	米国 (ニューヨーク州)	—	43,228 (平均 27.6 (15-49) 歳)	2003-2005	平均値（範囲） 2.1 (0-9.9) ≤1.0 1.1-2.0 2.1-3.0 3.1-9.9			—	—	—	出生時体重、SGA、早産	—	—	小児の性別、妊娠期間、母親の年齢、人種、ヒスパニックかどうか、教育歴、喫煙、飲酒、薬物、婚姻状態、出産回数、採血時期、participation in special financial assistant program	母体血中鉛濃度と出生時体重に負の関連 SGA と早産とは関連なし(用量反応関係もなし)	Zhu et al. 2010 (参照 245)

						ばく露指標					影響指標						
NO.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数 (参加時年齢)	調査参加時期	血中鉛濃度 (μg/dL) 前期	中期	後期	臍帯血中鉛濃度 (μg/dL)	その他	影響測定年齢	影響	テスト名または診断基準	IQ	交絡因子	結果・結論	参照文献
49	Conditions Affecting Neurocognitive Development and Learning in EarlyChildhood (CANDLE) birth cohort study	米国 (テネシー州シェルビー郡)	黒人: 52.0%	98 (中央値 29.5 (17.4-39.4)歳)	2009-2011	—	中央値(範囲) 0.43 (0.19-1.22) ※16-26週	中央値(範囲) 0.43 (0.19-2.10) ※27-42週	中央値 (範囲) 0.37 (0.09-1.80)	中央値(範囲) 出産時: 0.50(0.21-2.47)	—	出生時体重 早産	—	—	※All models were adjusted for 母親の年齢、喫煙、妊娠中のカルシウム摂取量、人種、初産かどうか、保険、婚姻状態、教育歴、収入	妊娠中期及び後期の母体血中鉛濃度0.1 unit増加で早産に関連、妊娠中期の血中鉛濃度0.1 unit増加で出生時体重の減少(unadjustedのみ有意)	Rabito et al. 2014 (参照246)
50	Rhode Island Child Health Study	米国 (ロードアイランド州)	—	222 (平均 31.5±4.4歳)	—	—			—	平均値±標準偏差 乳児の足指爪: 0.94±2.1 μg/g 0.008-0.21 (平均0.10) 0.21-0.60 (平均0.40) 0.60-17.7 (平均2.3)μg/g	平均2.8か月 (0.3-7.1か月)	胎盤グルココルチコイド受容体メチル化	—	—	出生時体重、小児の性別、母親の年齢、人種、教育歴、妊娠前のBMI、喫煙、抑うつ症状	乳児の足指爪中鉛濃度増加 (>0.21 μg/g)で胎盤グルココルチコイド受容体メチル化の増加	Appleton et al. 2017 (参照247)
14	Cord Blood Monitoring Program (CBMP)	カナダ (ケベック州ヌナビク)	イヌイット	196 (平均 23.9±5.8 (15-42歳))	1993-1998	—			平均値±標準偏差 (範囲) 4.8±3.4 (0.8-20.9) 0.8-2.5 2.5-3.7 3.7-5.6 5.6-20.9	平均値±標準偏差(範囲) 平均11.3±0.6 (9.8-12.9)歳: 2.6±2.2 (0.4-12.8) 0.4-1.3 1.3-2.0 2.0-2.9 2.9-12.8	平均 11.3±0.6 (9.8-12.9)歳	神経生理学的な反応阻害	go/no-go課題	—	Go課題: 臍帯血中DHA濃度、評価時期、妊娠中の薬物使用 No-go課題: 小児の性別、PCB153、授乳期間	高濃度の血中鉛濃度でgo/no-go課題行動遂行の低下に関連 (分位群ごとの解析結果なし (figureのみ))	Boucher et al. 2012 (参照217) (再掲)
16	Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)	英国 (ブリストル州)	—	4,285 (年齢不明)	1991-1992	平均値±標準偏差(25-75%ile) 3.67±1.47 ※中央値 11(9-13)週	—		—	平均値±標準偏差 30か月: 4.22±3.12 (582名)	7、10歳	バランス能力	7歳:heel-to-toe walking test 10歳: static and dynamic balance	—	小児の性別、受動喫煙、カルシウム摂取量、鉄摂取量	バランス能力のいずれのテストにおいても関連を示す証拠は得られなかった	Taylor et al. 2015a (参照218) (再掲)
51	Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)	英国 (ブリストル州)	—	4,285 (年齢不明)	1991-1992	平均値±標準偏差(25-75%ile) 3.67±1.47 (0.41 -19.14) ※中央値 11(1-42)週 (9-13)	—		—	—	—	出生時体重、頭囲、身長(頂踵長)、早産、低出生体重児	—	—	小児の性別、母親の身長、妊娠中の体重、教育歴、出産回数、喫煙、妊娠期間	母体血中鉛濃度と出生時体重、頭囲、身長に負の関連、早産に関連	Taylor et al. 2015b (参照248)

						ばく露指標					影響指標						
NO.	コホート名	国名 （地域名）	対象者	人数 （参加時年齢）	調査参加時期	血中鉛濃度 （μg/dL） 前期	中期	後期	臍帯血中鉛濃度 （μg/dL）	その他	影響測定年齢	影響	テスト名または診断基準	IQ	交絡因子	結果・結論	参照文献
52	Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)	英国 （ブリストル州）	—	4,190 （年齢不明）	1991-1992	中央値（25-75%ile） 3.40 （0.20-19.14） ※中央値 11(1-42)週 (9-13)	—		—	—	—	出生時体重、 頭囲、 身長 （頂踵長）	—	—	小児の性別、母親の教育歴、喫煙、妊娠期間、身長、妊娠前の体重	母体血中鉛濃度と出生時体重、頭囲、身長の超線形な用量反応関係はみられなかった	Taylor et al. 2016 （参照249）
17	Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)	英国 （ブリストル州）	—	4,285 （年齢不明）	1991-1992	平均値±標準偏差（25-75%ile） 3.67±1.46 （0.20-19.14） ※中央値 11(9-13)週	—		—	平均値±標準偏差 30か月： 4.22 ±3.12 （582名）	4、8歳	IQ	4歳：WPPSI 8歳：WISC-Ⅲ^{UK}	4歳(348名)： TIQ： 男103.5、女107.0 VIQ： 男99.4、女102.5 PIQ： 男107.2、女110.3 8歳(1,826名)： TIQ： 男104.4、女105.3 VIQ： 男108.2、女107.7 PIQ： 男98.8、女101.2	小児の性別、テスト時の年齢、母親の年齢、教育歴、妊娠中の喫煙/飲酒、出産回数、Avonの居住年数、housing tenure、household crowding、family adversity index、weighted life events score	母体血中鉛濃度とIQの関連はみられなかった ※4歳の男児のIQは女児に比べて低かった	Taylor et al. 2017 （参照219） （再掲）
53	—	オーストリア （ウィーン）	—	53 （平均30 (16-42)歳）	2005	—		中央値（範囲） 2.49 （1.04-8.40） ※34-38週	中央値 （範囲） 1.34 （0.02-6.52）	中央値（範囲） 胎盤： 2.58（1.07-7.54）μg/kg 胎便： 1.55（0.19-10.3）μg/kg	—	出生時身長、体重、頭囲	—	—	母親の身長、妊娠期間、教育歴	母体血中鉛濃度と出生時体重に負の関連	Gundacker et al. 2010 （参照250）
54	—	ポーランド （クラクフ）	—	224 （18-35歳）	2001-2004	—			幾何平均値 （95%CI） 1.16 （0.12-1.22）	幾何平均値 （95%CI） 出産時： 1.6（1.52-1.67） 5歳： 2.04(1.95-2.12)	5歳	アトピー体質 ※3歳時に室内塵を採取、5歳時にアレルギー検査	—	—	小児の性別、母親の年齢、出産回数、母親の教育歴、アトピー体質、出生前ETS	臍帯血中鉛濃度とアトピー体質に関連	Jedrychowski et al. 2011 （参照251）
55	Spanish Environment and Childhood (INMA) Project	スペイン （アストゥリアス、ギプスコア、グラナダ、サバデル、バレンシア）	—	302 （平均32歳）	2000-2008	—			—	中央値 胎盤：<6.50 ng/g	4、5歳	認知機能、運動機能	A validated Spanish adaptation of MSCA	—	小児の性別、テスト実施年齢、担当医、社会階級、母親の妊娠中の喫煙、妊娠前のBMI、母親の教育歴 (All models are simultaneously adjusted for a!! metals.)	認知機能、運動機能に影響はみられなかった	Freire et al. 2018 （参照252）

						ばく露指標					影響指標						
NO.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数 (参加時年齢)	調査参加時期	血中鉛濃度 (μg/dL)			臍帯血中鉛濃度 (μg/dL)	その他	影響測定年齢	影響	テスト名または診断基準	IQ	交絡因子	結果・結論	参照文献
						前期	中期	後期									
19	Mexico City Prospective Lead Study	メキシコ (メキシコシティ)	—	妊婦 128 (平均 27.6± 5.8 歳) 小児 133	—	—	幾何平均値 (標準偏差) 8.1 (+8.1/-4.0) (20 週)	—	幾何平均値(標準偏差) 8.7 (+8.4/-4.3)	幾何平均値(標準偏差) 18 か月: 10.8(+9.4/-5.2) 60 か月: 8.0(+6.2/-3.7) ※6 か月ごとに採血	1 か月、 5-7 歳 (平均 66.7 か月) ※頭囲は 6 歳まで半年ごと	脳幹聴覚誘発反応、頭囲	—	—	※controlled for 性別、テスト時の頭囲、年齢	妊婦の血中鉛濃度、12、48 か月の小児の血中鉛濃度と脳幹聴覚誘発反応低下に関連、6 歳時の頭囲と負の関連	Rothenberg et al. 2000 (参照 220) (再掲)
56	—	メキシコ (メキシコシティ)	—	235 (平均 27.1± 5.4 歳)	1997- 1999	平均値±標準偏差 7.2±5.2 (血漿中: 0.17±0.16) ※<13 週	平均値±標準偏差 6.3±4.3 (血漿中: 0.13± 0.10) ※13-27 週	平均値±標準偏差 6.8±4.5 (血漿中: 0.16± 0.26) ※>27 週	平均値±標準偏差 5.9±3.8	—	—	早産	—	—	小児の性別、母親の年齢、教育年数、history of adverse birth outcome、喫煙、出産回数	母体血中鉛濃度と早産に関連 (妊娠前期の濃度との関連が顕著)	Cantonwine et al. 2010 (参照 253)
57	—	メキシコ (メキシコシティ)	—	1,000 (平均 25.7± 5.3 歳)	1994- 2005	—			—	平均値±標準偏差 母体脛骨: 8.7±9.7 μg/g 母体膝蓋骨: 10.4±11.8 μg/g 0-5 歳児血中: 3.8±2.9	0-5 歳	体重	—	—	小児の身長、母親の妊娠期間、出産年齢、6 か月時の授乳状況、ふくらはぎの周囲、身長、教育年数、妊娠回数、calcium treatment group assignment	母親の膝蓋骨、脛骨中鉛濃度と 24 か月から 5 歳までの小児の体重に負の関連 (女児のみ)	Afeiche et al. 2011 (参照 254)
58	Early Life Exposures in Mexico to Environmental Toxicants (ELEMENT) project	メキシコ (メキシコシティ)	—	457 (平均 25.6± 5.4 歳)	1994- 2003 (follow up 2008- 2010)	—			平均値±標準偏差 5.51± 3.45	中央値 (25-75%ile) 母体脛骨: 9.3(3.3-16.1) μg/g 母体膝蓋骨: 11.6(4.5-19.9) μg/g 7-15 歳児: 2.96±1.72	7-15 歳	血圧	—	—	出生時体重、小児の年齢、血圧測定時の年齢、身長、BMI、出生順位、母親の教育年数、妊娠中の喫煙、カロリー摂取量、カルシウム摂取量、鉄摂取量、妊娠期間	母親の脛骨中鉛濃度と小児の収縮期及び拡張期血圧上昇に関連 (女児のみ)	Zhang et al. 2012 (参照 255)
59	—	イラン (テヘラン)	—	174 (平均 25.5 ± 4.3(16-35)歳)	2006- 2011	平均値±標準偏差(範囲) 4.15±2.43 (1.6-20.5) ※8-12 週	平均値±標準偏差(範囲) 3.44±1.28 (1.1-7.5)	平均値±標準偏差(範囲) 3.78±1.40 (1.5-8.0)	平均値±標準偏差(範囲) 2.86± 1.09 (1.2-6.9)	—	3 歳まで	精神発達	Early Child Development Inventory	—	※adjusted for 出生時体重、ヘマトクリット、母親の教育レベル、BMI、収入、妊娠期間、初産かどうか	精神発達テストスコアの低かった 8 名の妊娠前期の母体血中鉛濃度が高かった	Vigeh et al. 2014 (参照 256)
60	—	中国 (山東省莱州市)	—	252 (平均 28.35± 4.68(20-41)歳)	2010- 2011	—		中央値 (範囲) 3.20 (1.00-11.90) ※出産前 3 日以内	中央値(範囲) 2.52 (0.41-10.40)	—	—	出生時体重、 身長、 頭囲	—	—	小児の性別、母親の年齢、妊娠期間、教育歴、妊娠前の BMI、出産回数、妊娠中の体重増加量	母体血中鉛濃度と出生時体重に負の関連、臍帯血中鉛濃度と出生時身長に負の関連	Xie et al. 2013 (参照 257)

						ばく露指標					影響指標						
NO.	コホート名	国名 （地域名）	対象者	人数 （参加時年齢）	調査参加時期	血中鉛濃度（μg/dL） 前期	中期	後期	臍帯血中鉛濃度 （μg/dL）	その他	影響測定年齢	影響	テスト名または診断基準	IQ	交絡因子	結果・結論	参照文献
61	—	中国 （広東省）	血中鉛濃度 高濃度群：≥4.89 低濃度群：≤1.96	高濃度群：174 （平均 27.5±2.9 歳） 低濃度群：158 （平均 26.9±2.5 歳）	2009-2010	平均値±標準偏差 高濃度群：6.49±0.62 低濃度群：1.22±0.28 ※10-14 週 全体 n=332： 平均値±標準偏差（範囲） 3.98±1.15 （0.38-15.86）	平均値±標準偏差 高濃度群：5.63±0.43 低濃度群：1.01±0.19 ※20-24 週	平均値±標準偏差 高濃度群：6.31±0.51 低濃度群：1.19±0.23 ※30-34 週	—	平均値±標準偏差 出産時母体血中 高濃度群：6.65±0.55 低濃度群：1.26±0.25	生後 3 日目	神経行動発達	NBNA	—	出生時体重、小児の性別、母親の IQ、ヘモグロビン濃度、喫煙、親の仕事、教育歴、収入	血中鉛濃度の高濃度群で NBNA テスト（神経行動発達）スコア低下 全体の解析では妊娠前期のみでスコア低下	Liu et al. 2014 （参照 258）
62	—	中国 （阜陽市）	—	107 （鉛四分位群の平均 26.00～27.39 歳）	2008-2011	—			＜2.00 2.00-2.99 3.0-3.7 ≥3.7	—	2 か月	聴覚認識記憶	聴覚認識記憶タスクによる事象関連電位の測定	—	※potential confounding variable 出生時体重、小児の性別、年齢、年齢別標準体重又は頭囲 z 値、母親の年齢、妊娠期間、初産かどうか、普通分娩かどうか、家族の人数、家に父親や祖父母がいるか、親の教育歴、父親の喫煙、母親/他人の有効なトライアル数	臍帯血中鉛濃度増加（≥2.00 μg/dL）で聴覚認識記憶への影響に関連	Geng et al. 2014 （参照 259）
63	—	中国 （広州市）	先天性心疾患患者 対照群	患者群 112 名 対照群 107 名 （26-30 歳が約 50%）	2012-2013	—	中央値（25-75%ile） 患者群：3.81（3.13-4.84） 対照群：2.61（2.02-3.40） ※17-40 週		—	—	—	先天性心疾患	—	—	小児の性別、母親の年齢、出産回数、教育年数、移民かどうか、葉酸又はマルチビタミン使用、喫煙、妊娠中の BMI、採血時期	血中鉛濃度増加で先天性心疾患のオッズ比上昇	Ou et al. 2017 （参照 260）

						ばく露指標					影響指標						
NO.	コホート名	国名 （地域名）	対象者	人数 （参加時年齢）	調査参加時期	血中鉛濃度 （μg/dL）			臍帯血中鉛濃度 （μg/dL）	その他	影響測定年齢	影響	テスト名または診断基準	IQ	交絡因子	結果・結論	参照文献
						前期	中期	後期									
18	—	台湾 （台中市）	—	119 （平均 29.2 （20-40） 歳）	2001- 2002 （follow up 2003- 2009）	—		幾何平均値 （範囲） 2.21 （0.4-7.2）	幾何平均値（範囲） 1.30 （0.26- 2.92）	幾何平均値（範囲） 2-3 歳： 2.48(0.5-8.4) 5-6 歳： 2.49(1.1-4.8) 8-9 歳： 1.97(0.9-5.3)	2-3 歳 5-6 歳 8-9 歳	神経発達 認知機能	2-3 歳： BSID-Ⅱ(MDI、PDI) 5-6 歳： Chinese version of the WPPSI-R 8-9 歳： WISC-Ⅲ	5-6 歳： VIQ：103.7±13.2 (73-140) PIQ：106.9±14.1 (69-141) FSIQ：105.9±13.7 (78-136) 8-9 歳： VIQ：110.8±12.3 (75-137) PIQ：108.2±12.4 (82-136) FSIQ：110.2±11.9 (86-138)	小児の性別、母親の血中鉛濃度、年齢、教育年数、妊娠中の飲酒	小児の血中鉛濃度と IQ に負の関連 母体血、臍帯血中鉛濃度とは関連なし	Huang et al. 2012 （参照 184） （再掲）
64	Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study	韓国 （ソウル特別市、城南市、蔚山広域市）	—	884 （平均 30.2± 3.6 歳）	2006- 2010	幾何平均値 （範囲） 1.36 （0.26-9.10） 妊娠 20 週以前	—	幾何平均値 （範囲） 1.27 （0.12- 4.28） 出産前 （中央値 39 週）	—	—	6 か月	MDI、PDI	Korean version of the BSID-Ⅱ	—	出生時体重、小児の性別、母親の年齢、教育歴、収入、授乳期間、居住地域、出産前の血中カドミウム濃度	妊娠後期の母体血中鉛濃度と MDI スコアの低下に関連	Kim et al. 2013 （参照 189） （再掲）
65	—	ネパール （チトワン）	—	100 （平均 22.9± 3.7 （18-37） 歳）	—	—			中央値 （範囲） 2.06 （0.683- 22.08）	—	生後 1 日	神経発達	Brazelton NBAS Ⅲ	—	※covariate 出生時体重、テスト時の年齢(生後何時間)、母親の年齢、妊娠期間、BMI、出産回数、教育歴、収入	臍帯血中鉛濃度と motor system cluster score(神経発達)と負の関連	Parajuli et al. 2013 （参照 261）
66	—	ネパール （チトワン）	—	100 （平均 22.9± 3.7 （18-37） 歳）	—	—			中央値 （範囲） 2.06 （0.683- 22.08）	—	6 か月	神経発達	BSIDⅡ （MDI、PDI）	—	※covariate 出生時/6 か月時の体重、テスト時年齢、母親の年齢、妊娠期間、BMI、出産回数、教育歴、収入	臍帯血中鉛濃度と神経発達テスト結果に関連はみられなかった	Parajuli et al. 2014 （参照 262）

交絡因子の※は Table の脚注に記載がなく、Method 等に記載されていた項目を記載している。
※1　この表での%ile はパーセンタイル値のこと。
AGA：appropriate for gestational age、IUGR：intrauterine growth restriction、MSCA：McCarthy Scales of Children's Abilities、NBNA：Neonatal Behavioral Neurological Assessment、NBAS Ⅲ：Neonatal Behavioral Assessment Scale, third edition、SGA：small-for-gestational age

表 52　成人における鉛ばく露による腎臓への影響を調査した知見

No.	コホート名	国名 （地域名）	対象者	人数	調査時期	ばく露指標 採血年齢	ばく露指標 血中鉛濃度 （μg/dL）	ばく露指標 その他	影響指標 影響	交絡因子	結果・結論	参照文献
67	—	米国 （NHANES 1988-1994）	—	769	—	12～20 歳	中央値（25-75%ile※1）1.5（0.7-2.9） <1.0 1.0-1.5 1.6-2.9 >2.9	—	eGFR （血清シスタチン C 及び血清クレアチニン濃度を用いて算出）	年齢、性別、人種/民族、居住地域、収入、喫煙、肥満、family reference person の教育歴	血中鉛濃度（>2.9 μg/dL）と eGFR 低下に関連 （血清シスタチン C で推定した eGFR のみ） 血清クレアチニン濃度で推定した eGFR は関連なし	Fadrowski et al. 2010 （参照 190） （再掲）
68	—	米国 （NHANES 1999-2002）	妊婦を除外	3,941	—	20 歳以上	幾何平均値（25-75%ile） 1.7（1.1-2.5） ≤1.3 >1.3-2.2 >2.2	—	eGFR （血清シスタチン C 濃度、MDRD、CKD-EPI を用いて算出）	調査年、性別、年齢、人種/民族、BMI、教育歴、喫煙、コチニンカテゴリー、飲酒、高血圧、糖尿病、log 血中カドミウム濃度	血中鉛濃度（>2.2 μg/dL）と eGFR 低下に関連 ※60 歳以上に限定した解析でも結果は同様 CKD-EPI では全体では関連はみられなかった （60 歳以上では関連あり）	Spector et al. 2011 （参照 191） （再掲）
69	—	米国 （NHANES 1999-2006）	妊婦を除外	14,778	—	20 歳以上	幾何平均値　（25-75%ile） 1.58（1.00-2.40） （0.076 μmol/L） ≤1.1 >1.1-1.6 >1.6-2.4 >2.4	—	アルブミン尿 eGFR （血清クレアチニン濃度を用いて算出）	調査年、性別、年齢、人種/民族、BMI、教育歴、喫煙、log 血清コチニン濃度、飲酒、高血圧、糖尿病、月経の有無、log 血中カドミウム濃度	血中鉛濃度増加（>2.4 μg/dL）でアルブミン尿、eGFR 低下のオッズ比上昇 ※アルブミン尿は log 血中カドミウム濃度の調整で関連はみられなくなった（p-trend は有意）	Navas-Acien et al. 2009 （参照 192） （再掲）
70	—	米国 （NHANES 2007-2012）	6.13%は慢性腎疾患 8.79%は潜在的なアルブミン尿	4,875	—	平均 44.10（0.49）歳	幾何平均値（標準誤差） 1.23（0.02） ≤0.79 0.80-1.20 1.21-1.82 >1.82	幾何平均値（標準誤差） 尿中鉛濃度： 0.45（0.01）　μg/L	尿中アルブミン eGFR （血清クレアチニン濃度を用いて算出）	年齢、人種/民族、性別、糖尿病、飲酒、教育歴、喫煙、体重、高血圧、腎機能低下/腎不全、血清コチニン濃度、log 血中カドミウム濃度、log 尿中クレアチニン濃度（urinary models のみ）	血中鉛濃度（≥1.82 μg/dL）と eGFR 低下に関連 尿中鉛濃度と eGFR 上昇に関連	Buser et al. 2016 （参照 193） （再掲）
71	Normative Aging Study （NAS）	米国 （マサチューセッツ州ボストン）	退役軍人 ※男性	709	1991-1995	平均 67.0±7.4 歳 （48.0-93.0 歳）	平均値±標準偏差（範囲） 6.2±4.1(0-35)	平均値±標準偏差（範囲） 脛骨中：22.0±13.4（-3-126）μg/g 膝蓋骨中：32.1±19.5（-10-165）μg/g	血清尿酸値、血清クレアチニン濃度、クレアチニンクリアランス推定値	年齢、BMI、飲酒、 血清尿酸値： 拡張期血圧、血清クレアチニン濃度 血清クレアチニン濃度及びクレアチニンクリアランス推定値： 高血圧、現在/過去の喫煙、鎮痛剤服用	膝蓋骨及び脛骨中鉛推計値と血清尿酸値に関連(Crude モデルのみ有意、脛骨は更に *ALAD* を考慮した場合のみ) 脛骨中鉛推計値と血清クレアチニン濃度、膝蓋骨中鉛推計値とクレアチニンクリアランス推定値に関連(脛骨は *ALAD* を考慮した場合のみ) *ALAD* 1-2/2-2 遺伝子型の人で膝蓋骨中鉛推計値(>15 μg/g)と血清尿酸値に関連（P=0.040）	Wu et al. 2003 （参照 263）

						ばく露指標			影響指標			
No.	コホート名	国名 （地域名）	対象者	人数	調査時期	採血年齢	血中鉛濃度 （μg/dL）	その他	影響	交絡因子	結果・結論	参照文献
72	—	ベルギー （ウィルレイク及びホーボーケン（非鉄製錬所、廃棄物焼却炉等がある地域）、ペーアー（対照地域））	—	200	1999	17 歳	性別、喫煙で調整した幾何平均値 (95%CI) ペーアー：72.0 (65.0-79.0) nmol/L ウィルレイク：87.0 (75.0-101) nmol/L ホーボーケン：132 (116-149) nmol/L	—	初期の糸球体機能障害 （血清シスタチン C を測定）	性別、喫煙	対照地域と比較してシスタチン C 濃度増加 （ホーボーケンのみ）	Staessen et al. 2001 (参照 264)
73	—	フランス （ノイエル＝ゴドー、オービー）	非鉄製錬所近辺の成人、小児と非汚染地域の成人、小児	成人：600 (18-54 歳) 小児：400 (8.5-12.3 歳)	—	18-54 歳 8.5-12.3 歳	幾何平均値(標準偏差) (範囲) 汚染地域： 成人男性：6.78(0.172) (1.24-24.3) 成人女性：5.25(0.181) (0.58-18.79) 男児：4.22(0.202) (0.457-14.8) 女児：3.69(0.174) (0.78-16.6) 非汚染地域： 成人男性：7.13(0.183) (1.08-26.24) 成人女性：4.17(0.201) (0.15-15.35) 男児：3.42(0.192) (0.229-10.7) 女児：2.74(0.200) (0.16-12.6)	—	尿中腎臓パラメータ （総タンパク濃度、アルブミン濃度、トランスフェリン濃度、β2-ミクログロブリン濃度、レチノール結合タンパク濃度、尿細管刷子縁抗原、総 N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ活性、血清及び尿中クレアチニン濃度（成人のみ）（クレアチニン濃度以外は全てクレアチニンで補正））	※predictor log 血中鉛又はカドミウム濃度、log 尿中水銀又はクレアチニン濃度、年齢、性別、BMI、居住地域、喫煙(成人のみ)、飲酒(成人のみ)	非汚染地域と汚染地域（非鉄製錬所近辺）で腎臓パラメータ（総タンパク濃度、アルブミン濃度、トランスフェリン濃度、β2-ミクログロブリン濃度、レチノール結合タンパク濃度、尿細管刷子縁抗原、総 N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ活性、血清及び尿中クレアチニン濃度（成人のみ））に有意差なし	de Burbure et al. 2003 (参照 194) (再掲)
74	Malmö Diet and Cancer Study (MDCS-CC)	スウェーデン （マルメ）	—	2,567	Baseline 1991-1994 Follow-up 2007-2012	46-67 歳	中央値（範囲） 2.5 (0.15-25.8) Q1：1.5 (0.15-1.85) Q2：2.2 (1.85-2.47) Q3：2.9 (2.47-3.30) Q4：4.6 (3.30-25.8)	—	eGFR （CKD-EPI、血清クレアチニン、シスタチン、血清クレアチニン及びシスタチン C を合わせた（combined）式で算出)、CKD 発症	年齢、性別、喫煙、飲酒、高血圧、糖尿病、胴囲、ベースライン時の eGFR、教育歴	血中鉛濃度(≥3.30 μg/dL)と eGFR 低下に関連、CKD 発症のハザード比上昇	Harari et al. 2018 (参照 195) (再掲)
75	—	韓国 (KNHANES 2007-2009)	—	2,005	—	平均 46 (20-87)歳	幾何平均値 2.5 Q1：1.38 Q2：2.10 Q3：2.74 Q4：4.13	—	eGFR （血清クレアチニン濃度を用いて算出） タンパク尿	年齢、性別、喫煙、高血圧、糖尿病、BMI	血中鉛濃度（平均 4.13 μg/dL）で eGFR 低下、タンパク尿のオッズ比上昇 ※タンパク尿は喫煙、高血圧、糖尿病、BMI の調整で影響はみられなくなった さらに、いずれも血中カルシウム濃度の調整で影響はみられなくなった	Chung et al. 2014 (参照 265)
76	—	韓国 (KNHANES 2008-2010)	—	5,924	—	20 歳以上	性別、年齢等で調整した幾何平均値 (95%CI) 2.289 (2.258-2.319) ≤1.734 >1.734-2.305 >2.305-3.010 >3.010	—	eGFR （血清クレアチニン濃度を用いて算出）	性別、年齢、居住地域、教育歴、喫煙習慣、飲酒習慣、高血圧、糖尿病、ヘモグロビン濃度、血中カドミウム濃度、血中水銀濃度	血中鉛濃度増加(>3.010 μg/dL)で eGFR 低下のオッズ比上昇	Kim and Lee 2012 (参照 196) (再掲)

						ばく露指標			影響指標			
No.	コホート名	国名 （地域名）	対象者	人数	調査時期	採血年齢	血中鉛濃度 （μg/dL）	その他	影響	交絡因子	結果・結論	参照文献
77	—	台湾 （台北）	慢性腎不全患者	121	48 か月追跡	25-82 歳	平均値±標準偏差（範囲） 4.2±2.2（1.0-13.4） （0.18±0.09（0.04-0.57）μmol/L）	平均値±標準偏差（範囲） 体内鉛負荷量 99.1±83.4 （2.5-530）μg （0.43±0.36 （0.01-2.27）μmol）	eGFR （血清クレアチニン濃度を用いて算出） クレアチニンクリアランス	記載なし	血中鉛濃度、体内鉛付加量増加で eGFR 低下に関連	Yu et al. 2004 （参照 266）
78	—	台湾 （台北）	慢性腎疾患患者	32 （EDTA キレーション治療群：16 名、プラセボ群：16 名）	—	平均 56.2±12.7（30-80）歳	平均値±標準偏差（範囲） 2.9±1.4（0.8-10.3）	平均値±標準偏差（範囲） 体内鉛負荷量 40.2±21.2 （1.7-78）μg	eGFR （血清クレアチニン濃度を用いて算出） クレアチニンクリアランス	記載なし	プラセボ群で eGFR 低下に関連 EDTA キレーション治療群は eGFR 低下が改善	Lin et al. 2006 （参照 267）

交絡因子の※は Table の脚注に記載がなく、Method 等に記載されていた項目を記載している。
※１　この表での%ile はパーセンタイル値のこと。
CKD-EPI：Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration、eGFR：estimated glomerular filtration rate、MDRD：Modification of Diet in Renal Disease

表 53-1　成人における鉛ばく露による心血管系への影響（血圧）を調査した知見

						ばく露指標		影響指標				
No.	コホート名	国名 （地域名）	対象者	人数 （参加時年齢）	調査時期	血中鉛濃度 （μg/dL）	その他	影響	テスト名	交絡因子	結果・結論	参照文献
79	—	米国 （NHANES 1988-1994）	—	6,016 （17 歳以上）	—	平均値±標準誤差 （範囲） 2.99±0.09 （0.7-52.9） 0.7-1.4 1.5-2.3 2.4-3.7 3.8-52.9	—	血圧	—	性別、年齢、BMI、喫煙、飲酒、教育歴、血清クレアチニン又はカルシウム濃度、糖化ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット	血中鉛濃度増加(≥1.5 μg/dL)で高血圧のオッズ比上昇 ※ヒスパニック系でない黒人のみ ※*ALAD* との関連も調査	Scinicariello et al. 2010 （参照 197） （再掲）
80	—	米国 （NHANES 1999-2006）	妊婦、授乳婦を除外	16,222 （20 歳以上）	—	幾何平均値(標準誤差) 1.75(0.03) (1999-2000 年) 1.41(0.03) (2005-2006 年) ≤1.00 1.01-1.59 1.60-2.39 2.40-10 10%ile※1：≤0.7 90%ile：3.50-10.00	—	血圧	—	※adjusted for： 年齢、BMI、糖尿病、飲酒、喫煙、教育歴、血清クレアチニン、カルシウム又はナトリウム濃度、ヘマトクリット、血中カドミウム濃度	血中鉛濃度 90%ile 以上の人(3.50-10.00 μg/dL)で高血圧のオッズ比上昇 ※ヒスパニック系でない黒人男性のみ	Scinicariello et al. 2011 （参照 268）

						ばく露指標		影響指標				
No.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数 (参加時年齢)	調査時期	血中鉛濃度 (μg/dL)	その他	影響	テスト名	交絡因子	結果・結論	参照文献
81	—	米国 (NHANES 1999-2008)	高 AL 群 低 AL 群 ※アロスタティック負荷(AL) 妊婦を除外	8,194 (40-65 歳)	—	幾何平均値(標準誤差) 1.69 (0.02) ≤1.05 1.06-1.44 1.45-1.90 1.91-2.69 >2.70	—	血圧	—	性別、年齢、人種/民族、教育歴、婚姻状態、喫煙、飲酒、降圧剤使用の有無	血中鉛濃度増加(1.45 μg/dL 以上)で拡張期血圧上昇のオッズ比上昇(高 AL 群で顕著) 収縮期血圧上昇のオッズ比は高 AL 群の trend のみ有意であった	Zota et al. 2013 (参照 198) (再掲)
82	Baltimore Memory Study	米国 (メリーランド州ボルチモア)	アフリカ系アメリカ人 40%	964 (50-70 歳)	2001-2002	平均値±標準偏差 3.5±2.3	平均値±標準偏差 脛骨:18.8±12.4 μg/g	血圧	—	性別、年齢、BMI、人種/民族、社会経済的地位、Na, K 摂取量、総コレステロール又はホモシステイン濃度、日付、担当技術者、降圧剤服用	血中鉛濃度と収縮期及び拡張期血圧上昇に関連	Martin et al. 2006 (参照 269)
83	Normative Aging Study(NAS)	米国 (マサチューセッツ州ボストン)	カルシウム摂取量(低摂取量群:800 mg/日未満、高摂取量群:800 mg/日以上)の 2 群 ※男性	471 (平均 42(21-80)歳)	1991-1994	平均値±標準偏差 低 Ca 摂取量群:6.6±4.0 高 Ca 摂取量群:6.6±4.6 全体:6.6±4.3	平均値±標準偏差 脛骨: 低 Ca 摂取量群:22.4±13.1 μg/g 高 Ca 摂取量群:20.6±10.3 μg/g 全体:21.6±12.0 膝蓋骨: 低 Ca 摂取量群:33.0±19.4 μg/g 高 Ca 摂取量群:30.1±16.6 μg/g 全体:31.7±18.3	血圧	—	※covariate 年齢、家族の高血圧の既往歴、喫煙歴、BMI、ナトリウム摂取量、飲酒	低カルシウム摂取量群で血中及び骨中鉛濃度と高血圧のオッズ比が僅かに上昇	Elmarsafawy et al. 2006 (参照 270)
84	Normative Aging Study(NAS)	米国 (マサチューセッツ州ボストン)	※男性	593 (21-80 歳)	1991-1997	平均値±標準偏差 6.12±4.03 (<1-35) 五分位平均値±標準偏差 2.3±0.8 3.9±0.3 5.4±0.5 7.4±0.6 12.4±4.4	(範囲) 脛骨中: -3-11 12-16 17-21 22-29 30-126 μg/g	血圧	—	年齢、身長、人種、心拍数、教育歴、胴囲、糖尿病、家族の高血圧の既往歴、喫煙、飲酒、空腹時の血漿中グルコース濃度、HDL/総コレステロール比	脛骨中鉛濃度増加で脈圧増加と関連(trend のみ) 血中鉛濃度と拡張期血圧に関連 (血中鉛濃度は分位での関連はなし)	Perlstein et al. 2007 (参照 271)
85	First Nations food, nutrition and environment study (FNFNES)	カナダ (オンタリオ)	カナダの先住民族	1,429	(2011-2012)	—	平均値±標準誤差 食事からの鉛摂取量:0.21±0.024 μg/kg/d 95%ile:1.6 μg/kg/d	収縮期血圧	—	—	伝統食品(鉛含有弾薬で狩猟した食品)を摂取している先住民族の収縮期血圧上昇の MOE が低かった 伝統食品中の鉛濃度、24 時間思い出し法による摂取量、FFQ、飲水データから鉛摂取量をモンテカルロシミュレーションにより推定している ヘラジカ及びシカ肉の寄与率が高かった	Juric et al. 2018 (参照 272)

						ばく露指標		影響指標				
No.	コホート名	国名 （地域名）	対象者	人数 （参加時年齢）	調査時期	血中鉛濃度 （μg/dL）	その他	影響	テスト名	交絡因子	結果・結論	参照文献
86	cross-sectional CadmiBel (Cadmium in Belgium) Study PheeCad (Public Health and Environmental Exposure to Cadmium)	ベルギー	非鉄製錬所からの排気によって汚染された地域と非汚染地域の住民	728 （20-82 歳）	Baseline 1985-1989 Follow-up 1991-1995	範囲 (5-95%ile) 1.7-72.5 (0.08-3.50 μmol/L) 全体(平均値) Baseline：8.7 Follow-up：2.9 幾何平均値 Baseline 男性：11.4 (5.6-28.8) 女性：6.6 (3.3-14.5) Follow-up 男性 7.7(3.7-20.1) 女性 4.8(1.7-11.8)	―	血圧 ※血圧測定は従来の測定方法と 24 時間携帯式モニタリングの 2 つの方法で行った	―	※controlled for 性別、年齢、BMI、喫煙又は飲酒習慣、身体活動、仕事でのばく露、社会階級、月経の有無、薬の服用(降圧剤、経口避妊薬、ホルモン補充療法)、ヘマトクリット、ヘモグロビン濃度、血清カルシウム濃度、24 時間尿中ナトリウム又はカリウム排泄量、γ-グルタミルトランスフェラーゼ活性	血中鉛濃度と血圧に一貫した関連なし	Staessen et al. 1996 (参照 199) (再掲)
87	Kungsholmen project	スウェーデン （ストックホルム）	―	762 （75 歳以上 (平均 88.4 歳)）	1994-1996	平均値±標準偏差 （範囲） 3.7±2.3 (0.2-29.2) (0.18±0.11 (0.01-1.41) μmol/L)	―	血圧	―	―	血中鉛濃度と血圧に関連なし ※認知機能(MMSE)も調査したが関連なし	Nordberg et al. 2000 (参照 200) (再掲)
88	Electric Generating Authority of Tailand (EGAT) Study	タイ	―	924 （平均 42.55±3.15 歳）	2009	平均値（範囲） 5.45(1.23-24.63) 1.23-3.47 3.48-4.55 4.56-6.47 6.48-24.63	―	血圧	―	記載なし ※GST 遺伝子型の違いによるオッズ比の解析には記載あり	血中鉛濃度(6.48～24.63 μg/dL)と収縮期血圧上昇に関連 拡張期血圧上昇は関連なし ※GST 遺伝子型の違いによる関連も調査	Sirivarasai et al. 2013 (参照 273)

交絡因子の※は Table の脚注に記載がなく、Method 等に記載されていた項目を記載している。
※１　この表での%ile はパーセンタイル値のこと。

表 53-2　成人（妊婦）における鉛ばく露による心血管系への影響（血圧）を調査した知見

No.	コホート名	国名 （地域名）	対象者	人数 （参加時年齢）	調査時期	ばく露指標 血中鉛濃度（μg/dL） 前期	ばく露指標 血中鉛濃度（μg/dL） 中期	ばく露指標 血中鉛濃度（μg/dL） 後期	ばく露指標 臍帯血中鉛濃度 （μg/dL）	ばく露指標 その他	交絡因子	結果・結論	参照文献
89	—	米国 （ロサンゼルス市）	移民 73% (97.7%はラテン地域から)	1,627 （15-43 歳）	1995-1998	—		幾何平均値 （標準誤差） (5-95%ile※1) 移民：2.3 (+0.04/-0.04) (0.9-6.2) 非移民：1.9 (+0.06/-0.04)	—	—	※Characteristic BMI、年齢、コーヒー摂取量、鉄サプリメントの使用、仕事のストレス	血中鉛濃度と血圧上昇に関連(移民のみ)	Rothenberg et al. 1999 （参照 274）
90	—	米国 （ニュージャージー州）	アフリカ系アメリカ人 42%、白人 19%、ヒスパニック 38%	705 （12-34 歳）	—	平均値±標準誤差 1.22±0.04	平均値±標準誤差 1.08±0.05	平均値±標準誤差 1.10±0.03	—	出産時： 1.32±0.03	年齢、民族、妊娠中のカルシウム摂取量	血中鉛濃度と妊娠高血圧に関連	Sowers et al. 2002 （参照 275）
91	—	米国 （ペンシルベニア州ピッツバーグ）	—	159 （18 歳以上）	1992-1995	—			平均値（範囲）1.64 (0.05-3.95)	出産時：1.93 (0.55-4.70)	※variable 人種、年齢、妊娠前の BMI、教育歴、喫煙習慣、飲酒	血中鉛濃度と血圧上昇(30 歳以上、妊娠中の体重増加、の要因と合わせて)に関連	Harville et al. 2005 （参照 276）
92	Baltimore Tracking Health Related to Environmental Exposures (THREE) Study	米国 （メリーランド州ボルチモア）	アフリカ系アメリカ人 70.9%	285 （平均 26 (14-43)歳）	2004-2005	—			幾何平均値 (95%CI) 0.66(0.61-0.70) ≤0.46 0.47-0.65 0.66-0.95 ≥0.96	—	年齢、人種、近隣住民の収入の中央値、出産回数、妊娠中の喫煙、妊娠前の BMI、貧血	臍帯血中鉛濃度増加(≥0.96 μg/dL)で血圧上昇に関連	Wells et al. 2011 （参照 201） （再掲）
93	EDEN (Etude des Déterminants pré et post natals du développement et de la santé de l´ Enfant) mother-child cohort study	フランス （ポワチエ、ナンシー）	—	971 （平均 29.3±4.9 （18-45 歳））	2003-2005	—	平均値±標準偏差（範囲） PIH 群： 2.2±1.4 (0.2-8.5) 正常血圧群： 1.9±1.2 (0.2-6.9) (24-28 週) <1.20 1.20-1.70 1.71-2.30 >2.30	—	—	—	母親の年齢、血中カドミウム、マンガン又はセレン濃度、ヘマトクリット、出産回数、BMI、妊娠糖尿病、教育年数、社会経済的地位、居住地域、妊娠中の喫煙	血中鉛濃度増加(>2.30 μg/dL)で PIH 罹患のオッズ比上昇	Yazbeck et al. 2009 （参照 202） （再掲）

交絡因子の※は Table の脚注に記載がなく、Method 等に記載されていた項目を記載している。
※1　この表での%ile はパーセンタイル値のこと。
PIH：pregnancy-induced hypertension

表 53-3　成人における鉛ばく露による心血管系への影響（その他）を調査した知見

No.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数 (参加時年齢)	調査時期	ばく露指標 血中鉛濃度 (μg/dL)	ばく露指標 その他	影響指標 影響	影響指標 テスト名	交絡因子	結果・結論	参照文献
94	—	米国 (NHANES 1999-2000)	—	2,125 (40 歳以上)	—	幾何平均値 (25-75%ile※1) 0.10 (0.07-0.14) μmol/L <0.07 0.07-0.10 0.10-0.14 >0.14 μmol/L	—	末梢動脈疾患	ABI	性別、年齢、人種、教育歴、BMI、飲酒、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、eGFR、C-reactive protein	血中鉛濃度増加(>0.14 μmol/L(>2.9 μg/dL))で末梢動脈疾患のオッズ比上昇 喫煙、血清コチニン、血中カドミウム濃度で調整すると関連がみられなくなった	Navas-Acien et al. 2004 (参照 277)
95	—	米国 (NHANES 2007-2008)	—	1,857 (20 歳以上)	—	—	幾何平均値 (95%CI) 尿中鉛濃度： 0.59 μg/g creatinine (0.57-0.61)	狭心症	—	※potential confounder 性別、年齢、人種/民族、教育歴、喫煙(血清コチニン、質問票)、飲酒、貧困度	尿中鉛濃度増加で狭心症のオッズ比上昇	Mendy et al. 2012 (参照 278)
96	—	米国 (NHANES 1999-2010)	—	18,602 (40 歳以上)	2011 年まで follow up	幾何平均値 (標準誤差) 1.73 (0.02)	—	CVD 死亡率	—	性別、人種/民族、喫煙、飲酒、血清鉄、血中カドミウム、血清ｃ反応性タンパク、血清カルシウム	血中鉛濃度が 10 倍増加当たりの CVD 死亡の相対リスクは 1.44 (95%CI：1.05-1.98) であった	Aoki et al. 2016 (参照 203) (再掲)
97	—	米国 (NHANES 1999-2012)	—	16,028 (40 歳以上)	2015 年まで follow up	中央値 (25-75%ile) Training set 群：1.62 (1.10-2.49) Testing set 群：1.62 (1.10-2.44)	—	CVD 死亡率	—	年齢、性別、人種/民族、喫煙、収縮期血圧、降圧剤の使用の有無、総コレステロール、HDL コレステロール、糖尿病、BMI	血中鉛濃度 25 パーセンタイル値の群と比較して血中鉛濃度 75 パーセンタイル値の群の CVD 死亡のハザード比は 1.45 (95%CI：1.21-1.74) であった	Wang et al. 2019b (参照 204) (再掲)
98	Malmo Diet and Cancer Study (MDCS-CC)	スウェーデン (マルメ)	—	4,172 (57±5.9 歳)	—	中央値 (範囲) 2.5 (0.15-25.8) Q1：1.5 (0.15-1.85) Q2：2.2 (1.85-2.47) Q3：2.9 (2.47-3.30) Q4：4.6 (3.30-25.8)	—	頸動脈のアテローム性動脈硬化症の有病率	—	喫煙、胴囲、高血圧、性別、年齢、総コレステロール/HDL コレステロール比、ｃ反応性タンパク、スタチン処方、ヘモグロビン A1c、教育歴、身体活動	頸動脈のプラークの有病率のオッズ比上昇 (全対象者と閉経後女性でのみ、男性及び閉経前女性では関連なし)	Harari et al. 2019 (参照 205) (再掲)
99	—	韓国 (KNHANES 2008-2010)	—	5,361 (男性 2,574、女性 2,787) (20-79 歳) (男性平均 39.3±0.3 歳 女性平均 40.9±0.3 歳)	—	平均値±標準誤差男性： 2.81±0.32 女性：2.04±0.02 男性： 0.711-2.129 2.130-2.700 2.701-3.517 3.519-26.507 女性： 0.421-1.488 1.489-1.946 1.947-2.507 2.508-9.586	—	冠動脈心疾患	フラミンガムリスクスコア	BMI、中性脂肪、LDL コレステロール	血中鉛濃度増加(>2.130 μg/dL) で 10 年以内の冠動脈心疾患発症のオッズ比上昇 (男性のみ)	Cho et al. 2015 (参照 279)

						ばく露指標		影響指標				
No.	コホート名	国名 （地域名）	対象者	人数 （参加時年齢）	調査時期	血中鉛濃度 （μg/dL）	その他	影響	テスト名	交絡因子	結果・結論	参照文献
100	—	韓国 （ソウル）	—	331 （平均 37.9±17.3 歳）	—	算術平均値±標準偏差 （10-90%ile） 2.34±0.86 （1.39-3.45）	—	心血管自律神経機能 ※心拍変動パラメータを測定	—	記載なし	血中鉛濃度と心拍変動パラメータに負の関連（単変量解析のみ） ※多変量解析に鉛の記載なし	Jhun et al. 2005 （参照 280）

交絡因子の※は Table の脚注に記載がなく、Method 等に記載されていた項目を記載している。
※１　この表での%ile はパーセンタイル値のこと。
ABI：ankle-brachial blood pressure index、

表 54　成人における鉛ばく露による神経系への影響を調査した知見

						ばく露指標			影響指標						
No.	コホート名	国名 （地域名）	対象者	人数	コホート開始時期 （調査時期）	採血年齢	血中鉛濃度 （μg/dL）	その他	影響測定年齢	影響	テスト名または診断基準	IQ	交絡因子	結果・結論	参照文献
101	—	米国 （NHANESⅢ）	—	4,937	（1988-1994）	20-59 歳	算術平均値（範囲） 3.30 （0.7-41.8）	—	20-59 歳	神経行動	Simple reaction time、 Symbol-digit substitution、 Serial digit learning	—	性別、年齢、教育年数、収入、人種/民族、飲酒、テスト言語、computer or video game familiarity、survey phase	血中鉛濃度と神経行動テスト結果に関連なし ※unadjust では Symbol-digit substitution、Serial digit learning に影響	Krieg et al. 2005 （参照 281）
22	—	米国 （NHANESⅢ）	—	12-16 歳： 842 20-59 歳： 2,093 60 歳以上： 1,799	1991-1994	12-16 歳 20-59 歳 60 歳以上	平均値±標準誤差 （範囲） 12-16 歳： 1.95±0.16 （0.7-39.8） 20-59 歳： 2.85±0.16 （0.7-28.1） 60 歳以上： 4.02±0.08 （0.7-52.9）	—	12-16 歳 20-59 歳 60 歳以上	認知機能	12-16 歳：WISC-R、WRAT-R 20-59 歳：NES2 60 歳以上：word recall test、story recall test	—	※covariate： 共通：性別、教育、家族の収入、人種/民族、テスト言語、 20-59 歳：年齢、ゲーム時間、3 時間前までの飲酒 60 歳以上：年齢	12-16 歳では血中鉛濃度増加でテストパフォーマンスが低下した （ビタミン D 受容体の遺伝子型の違いによって結果が異なった） 20-59 歳では遺伝子型の違いでテスト結果に差がみられたが血中鉛濃度による影響はみられなかった 60 歳以上ではいずれの影響もみられなかった	Krieg et al. 2010 （参照 223） （再掲）

						ばく露指標			影響指標						
No.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数	コホート 開始時期 (調査時期)	採血年齢	血中鉛濃度 (μg/dL)	その他	影響測定 年齢	影響	テスト名または 診断基準	IQ	交絡因子	結果・結論	参照文献
102	―	米国 (NHANES 1999-2004)	―	1,987	―	20-39 歳	算術平均値±標準偏差(範囲) 1.61±1.72 (0.3-37.3) 0.2-0.7 0.71-1.0 1.01-1.4 1.41-2.1 ≥2.11	―	―	うつ病、パニック障害、全般性不安障害	DSM-IV	―	年齢、性別、人種/民族、教育歴、PIR	血中鉛濃度増加(≥2.11 μg/dL)でうつ病、パニック障害のオッズ比上昇 全般性不安障害のオッズ比は有意ではなかった	Bouchard et al. 2009 (参照282)
103	―	米国 (NHANES 1999-2004)	―	3,698	―	加重平均 42.06±0.28 歳 (20-69 歳)	幾何平均値(範囲) 1.54(0.20-54.00) 0.20-0.80 0.90-1.30 1.40-1.80 1.90-2.70 2.80-54.00	―	加重平均 42.06±0.28 歳 (20-69 歳)	聴力機能	純音聴力検査	―	年齢、性別、人種/民族、教育歴、BMI、耳毒性薬物使用の有無、喫煙、高血圧、糖尿病、血中カドミウム濃度	血中鉛濃度増加で聴力低下のオッズ比上昇(trend のみ有意) 職業性の騒音、娯楽及び銃器の騒音のばく露で調整すると影響はみられなくなった	Choi et al. 2012 (参照208) (再掲)
104	―	米国 (NHANES 2005-2008)	―	2,535	―	12-19 歳	平均値(95%CI) 男性:1.08 (1.00-1.17) 女性:0.75 (0.71-0.80) <1 1-1.99 ≥2	―	12-19 歳	聴力機能	純音聴力検査	―	年齢、性別、人種、PIR、耳の感染症の既往歴、騒音ばく露、喫煙	血中鉛濃度増加(≥2 μg/dL)で聴力低下のオッズ比上昇	Shargorodsky et al. 2011 (参照209) (再掲)
105	Normative Aging Study (NAS)	米国 (マサチューセッツ州ボストン)	男性	466	1963 骨中鉛濃度測定 1991-2002	平均 67.4±6.6 歳	中央値(25-75%ile ※1) 4 (3-5)	中央値(25-75%ile) 脛骨: 19(12-26) μg/g 膝蓋骨: 23(15-35) μg/g	1993 年から開始	認知機能	MMSE	―	年齢、喫煙、教育年数、飲酒、テスト実施年齢、コンピュータ経験、英語が第一言語かどうか	膝蓋骨中鉛濃度増加で MMSE スコアの低下 (血中鉛濃度との関連はなし)	Weisskopf et al. 2004 (参照283)
106	Normative Aging Study (NAS)	米国 (マサチューセッツ州ボストン)	―	*ALAD* 1-1 キャリア: 818 *ALAD* 1-2/2-2 キャリア: 164	1961-1970 (1993-2001)	1961 年当時: 21-80 歳 採血 1988 年から開始	平均値±標準偏差 *ALAD* 1-1 キャリア: 5.3±2.9 *ALAD* 1-2/2-2 キャリア: 4.8±2.7	平均値±標準偏差 *ALAD* 1-1 キャリア 脛骨:21.9±13.8 μg/g 膝蓋骨:29.3±19.1 μg/g *ALAD* 1-2/2-2 キャリア 脛骨:21.2±11.6 μg/g 膝蓋骨:27.9±17.3 μg/g	49 歳以上	認知機能	CERAD、NES2、WAIS-R	―	ALAD 遺伝子型、年齢、飲酒、教育年数、喫煙、英語が第一言語かどうか	成人男性の *ALAD* 1-2/2-2 キャリアの人の脛骨中鉛濃度増加で Constructional Praxis (number correct)のパフォーマンス低下	Rajan et al. 2008 (参照284)

						ばく露指標			影響指標						
No.	コホート名	国名 （地域名）	対象者	人数	コホート開始時期 （調査時期）	採血年齢	血中鉛濃度 （μg/dL）	その他	影響測定年齢	影響	テスト名または診断基準	IQ	交絡因子	結果・結論	参照文献
107	Normative Aging Study (NAS)	米国 （マサチューセッツ州ボストン）	退役軍人 ※男性	600 496 (follow up)	1963 (1989-1996) follow up 期間平均 8.1 年	平均 66.7±7.0 歳	平均値±標準偏差 (25-75%ile) 5.8±3.6(3.9-7.0) <4 4-6 >6	平均値±標準偏差 (25-75%ile) 脛骨： 21.6±12.0 (13.5-27)μg/g 膝蓋骨： 30.3±17.7 (18-37) μg/g 脛骨： <16 16.0-23 >23 μg/g 膝蓋骨： <22 22-33 >33 μg/g	平均 66.7± 7.0 歳	QT/JT 間隔、QRS 幅、QT/JT 間隔延長、心室内伝導障害（IVCD）、房室伝導異常（AVCD）、不整脈	―	―	年齢、教育歴、喫煙、BMI、アルブミン調整血清カルシウム、糖尿病、心電図検査間隔、QT 間隔延長薬の使用の有無	脛骨中鉛推計値 (>23 μg/g)と QT 間隔及び QRS 幅の増加に関連、QT 間隔延長のオッズ比上昇 ※血中鉛濃度及び膝蓋骨中鉛推計値は関連なし(There was no association with patella or blood lead.) JT 間隔、JT 間隔延長、IVCD、AVCD、Arrhythmia には関連なし	Eum et al. 2011 (参照 285)
108	Normative Aging Study (NAS)	米国 （マサチューセッツ州ボストン）	―	741	1963 (1991-2011)	平均 67.77±6.82 歳	―	平均値±標準偏差 脛骨：21.62±13.33 μg/g 膝蓋骨：30.64±19.44 μg/g	平均 67.77± 6.82 歳	認知機能	MMSE、 NES2、 CERAD、 WAIS-R	―	年齢、喫煙、教育年数、飲酒	成人男性の膝蓋骨中鉛濃度増加で MMSE スコアの低下	Farooqui et al. 2017 (参照 286)
11	Boston prospective study	米国 （マサチューセッツ州ボストン）	白人 大学卒業率 81.4% 母親の大学卒業率 60.0% 母親の IQ 122.8±19.3	43	1979-1981 (2009)	6、12、18、24、57 か月、10 歳	平均値±標準偏差 6 か月：8.0±5.3 12 か月：10.0±6.7 24 か月：7.7±4.0 4 歳：6.7±3.6 10 歳：3.0±2.7	平均値±標準偏差 臍帯血：6.5±5.3	29.0 ± 0.5 (28-30) 歳	IQ	WASI	4 歳：117.7 ±15.3 10 歳:117.7 ±15.2 29 歳:約 122	※covariate 出生時体重、性別、人種、出生順位、脳震とう又は頭部外傷の既往歴、喫煙、飲酒、母親の IQ、教育歴、妊娠期間、婚姻状態、妊娠中の喫煙又は飲酒	6 か月、4 歳、10 歳、全平均の血中鉛濃度と成人の IQ 低下に関連 (未調整の結果のみ記載)	Mazumdar et al. 2011 (参照 214) （再掲）
109	Nurses' Health Study (NHS)	米国 （マサチューセッツ州、ボストン、メトロポリタン地域）	看護師	587	1976 (1995-2005)	平均 61(47-74)歳	平均値±標準偏差 2.9±1.9	平均値±標準偏差 脛骨： 10.5±9.7 μg/g 膝蓋骨： 12.6±11.6 μg/g	平均 61 (47-74) 歳	認知機能	TICS、EBMT	―	年齢(鉛濃度測定時、テスト実施時)、教育歴、夫の教育歴、飲酒、喫煙、身体活動、アスピリン服用、イブプロフェン服用、ビタミン E サプリメント摂取、月経の有無、閉経後のホルモン剤服用、サブスタディスコア(鉛、認知テスト)	脛骨中鉛濃度増加で認知機能テストのパフォーマンス低下 ※膝蓋骨及び血中鉛濃度との関連は有意ではなかった	Weuve et al. 2009 (参照 287)

No.	コホート名	国名（地域名）	対象者	人数	コホート開始時期（調査時期）	ばく露指標 採血年齢	ばく露指標 血中鉛濃度（μg/dL）	ばく露指標 その他	影響指標 影響測定年齢	影響指標 影響	影響指標 テスト名または診断基準	影響指標 IQ	交絡因子	結果・結論	参照文献
110	Nurses' Health Study (NHS)	米国（マサチューセッツ州ボストン）	看護師 ※女性	617	1976 (2001-2004)	平均 60.9±6.0 歳 (46-74 歳)	—	平均値±標準偏差 脛骨：10.3±9.5 μg/g 膝蓋骨：12.5±11.2 μg/g 脛骨： <7.0 7.0-11.5 ≥11.5 μg/g 膝蓋骨： <8.5 8.5-14.5 ≥14.5 μg/g	平均 60.9±6.0 歳 (46-74 歳)	抑うつ症状、恐怖症性不安障害	Depressive symptoms：MHI-5 subscale、Anxiety symptoms：phobic anxiety scale of the CCI	—	骨中鉛濃度測定年齢、テスト実施年齢、教育歴、夫の教育歴、飲酒、2004 年のたばこ箱年(pack-year)、テスト実施時の就業状態	full sample では関連なし ホルモン補充療法(HRT)を受けている女性では脛骨中鉛濃度増加(>11.5 μg/g)で恐怖症性不安障害のオッズ比上昇、>7.0 μg/g 以上で MHI-5 スコアの低下 膝蓋骨中鉛推計値とは関連なし	Eum et al. 2012 (参照 288)
111	Cincinnati Lead Study (CLS)	米国（オハイオ州シンシナティ）	母親の IQ 75.3±8.7 (55-100) アフリカ系アメリカ人 貧困層	157	1979-1984	出生から 5 歳の始めまで 3 か月ごと、 5 歳から 6.5 歳まで 6 か月ごと	平均値±標準偏差 1 歳：10.6±5.4 (3.1-35) 2 歳：17.2±8.5 (5.7-49.3) 3 歳：16.3±7.7 (4.3-50.3) 4 歳：14±6.8 (3.1-45.2) 5 歳：11.8±5.9 (3.3-38.3) 6 歳：9.6±5.2 (2.4-32.7)	—	平均 20.8±0.9 歳 (19.7-24.3 歳)	灰白質	—	FSIQ：86.7±11.9 (50-116) ※7 歳時	出生時体重、imaging 年齢	幼少期の血中鉛濃度と成人の灰白質量減少に関連 (男性の 5～6 歳時の血中鉛濃度との関連が顕著)	Brubaker et al. 2010 (参照 289)
112	Cincinnati Lead Study (CLS)	米国（オハイオ州シンシナティ）	アフリカ系アメリカ人 93% 貧困層	159	1980-1985	出生から 5 歳の始めまで 3 か月ごと、 5 歳から 6.5 歳まで 6 か月ごと	平均値±標準偏差（範囲） 13.3±6.1 (4.65-37.2)	—	平均 20.8±0.91 歳 (19.7-22.9 歳)	脳内化学物質濃度 (*N*-アセチルアスパラギン酸、クレアチン、クレアチンリン酸、イノシトール、コリン、グルタミン酸-グルタミン混合物)	—	FSIQ：86.8±11.9 (50-116) ※7 歳時	7 歳時の FSIQ、imaging 年齢	幼少期の血中鉛濃度と成人の大脳基底核、小脳半球、頭頂葉白質等での N-アセチルアスパラギン酸、コリン等の減少に関連	Cecil et al. 2011 (参照 290)

No.	コホート名	国名（地域名）	対象者	人数	コホート開始時期（調査時期）	ばく露指標 採血年齢	血中鉛濃度（μg/dL）	その他	影響指標 影響測定年齢	影響	テスト名または診断基準	IQ	交絡因子	結果・結論	参照文献
113	—	米国（ボルチモア、モノンガヒラ地域）	—	530 ※女性	(1990)	平均 70.5±4.4 歳 (65-87 歳)	幾何平均値（範囲） 4.8±0.4(1-21) <4 4-7 >7(モノンガヒラ地域) >8(ボルチモア)	—	65-87 歳	認知機能	Cognitive tests： MMSE、Trailmarking B、Digit Symbol、Incidental Memory Sensonmotor tests： Grooved Pegboard、Reaction Time	—	Cognitive tests： 年齢、教育年数、喫煙、飲酒 Sensonmotor tests： 年齢、糖尿病又は関節炎の既往歴	血中鉛濃度（>7 μg/dL）と Trailmarking B、Digit Symbol、Reaction Time テストのパフォーマンス低下、Reaction Time 増加に関連（P<0.03）、Trailmarking B、Digit Symbol、Reaction Time のパフォーマンス低下のオッズ比上昇（Monongahela Valley 地域のみ） Incidental Memory、Grooved Pegboard は関連なし	Muldoon et al. 1996（参照 291）
114	—	米国（ニューイングランド）	ALS 患者群 対照群	患者群：109 対照群：256	(1993-1996)	30-80 歳	<1-2 3-4 5-14	脛骨： -7-7 8-14 15-61 μg/g 膝蓋骨： -4-9 10-20 21-107 μg/g	—	ALS	—	—	性別、年齢、居住地域、教育歴、非活動時間	血中鉛濃度増加(>3 μg/dL)で ALS のオッズ比上昇	Kamel et al. 2002（参照 292）
115	Baltimore Memory Study	米国（メリーランド州ボルチモア）	アフリカ系アメリカ人 40.1%	985	—	平均 59.39±5.96 (50-70)歳	平均値±標準偏差 3.46±2.23	平均値±標準偏差 脛骨：18.72±11.24 μg/g	平均 59.39±5.96 (50-70)歳	認知機能	Language、Processing speed、Eye-hand coordination、Executive functioning、Verbal memory and learning、Visual memory、Visuoconstruction	—	性別、年齢、担当技術者、presence of APOE-ε4 allele、血中鉛濃度、教育年数	脛骨中鉛濃度増加で認知機能テストのパフォーマンス低下 ※教育年数と人種/民族 性で調整すると影響が弱まった （血中鉛濃度との関連はなし）	Shih et al. 2006（参照 293）

No.	コホート名	国名（地域名）	対象者	人数	コホート開始時期（調査時期）	ばく露指標：採血年齢	ばく露指標：血中鉛濃度（μg/dL）	ばく露指標：その他	影響指標：影響測定年齢	影響指標：影響	影響指標：テスト名または診断基準	影響指標：IQ	交絡因子	結果・結論	参照文献
116	—	米国（ニューイングランド）	Kamel ら(2002)の患者群を follow up	110	1993-1996 (-2003)	—	平均値±標準誤差 患者群：5.2±0.4 対照群：3.4±0.4	平均値±標準誤差 脛骨： 患者群： 14.9±1.6 対照群： 11.1±1.6 μg/g 膝蓋骨： 患者群： 20.3±2.1 対照群： 16.7±2.0 μg/g	—	ALS	—	—	性別、年齢、過去の喫煙歴	骨中鉛濃度と ALS 患者の生存期間に負の関連(脛骨中鉛濃度で顕著) ※血中鉛濃度との関連は比較的弱いとの記載	Kamel et al. 2008 (参照 294)
117	—	米国（8 コホート）	—	800	(2007) ※ control sumple 1995 年	平均 30.0±6.7 (20-44)歳	中央値：4.6-19.3	—	平均 30.0 ± 6.7 (20-44)歳	IQ	WAIS-Ⅳ	FSIQ：100.1 ±15.0	年齢、性別、民族、居住地域	血中鉛濃度 20 μg/dL から 4 μg/dL に減少で IQ3.8 ポイント増加	Kaufman et al. 2014 (参照 295)
118	Veterans with ALS and Lead Exposure (VALE)	米国	ALS 患者群 対照群 軍人	患者群： 200 対照群： 229	2003-2007 2007-2008	患者群： 平均 63.3 (34-83)歳 対照群： 平均 63.4 (34-84)歳	平均値 (範囲)患者群：2.41 (0.72-7.58) 対照群：1.76 (0.32-6.90)	—	—	ALS	—	—	年齢	血中鉛濃度 1unit 増加で ALS のオッズ比上昇	Fang et al. 2010 (参照 296)
119	—	イタリア（サッサリ）	ALS 患者群 対照群	患者群： 34 対照群： 30	2013-2015	ALS 群： 平均 62±10 歳 対照群： 平均 65±11 歳 ※Bocca et al. 2015 より	中央値 患者群：2.465 対照群：2.075	—	—	ALS	—	—	記載なし	鉛濃度増加で ALS のオッズ比上昇	Oggiano et al. 2018 (参照 297)
120	—	トルコ（メルスィン）	本態性振戦患者 対照群	患者群：105 対照群：105	2003-2004	患者群：平均 52.9±18.6 歳 対照群：平均 50.7±13.7 歳	平均値±標準偏差 (範囲) 患者群： 3.2±1.9(0.8-9.4) 対照群： 1.6±0.8(0.7-8.0)	—	—	本態性振戦	—	—	※adjusted for： 年齢、性別、教育年数、喫煙、エタノール使用の有無	血中鉛濃度増加で本態性振戦のオッズ比上昇	Dogu et al. 2007 (参照 298)
121	Dunedin Study	ニュージーランド（ダニーデン）		564	1972-1973 (2019)	11 歳	平均値±標準偏差 (範囲) 10.99±4.63 (4-31)	—	45 歳	灰白質、海馬、白質、異方性比率、脳年齢推定ギャップ、IQ (MRI 画像から各脳領域面積を推計)	WAIS-Ⅳ	101.00± 14.80	性別、母親の IQ、幼少期の社会経済的地位、飲酒、喫煙習慣、高血圧 (45 歳時点)	血中鉛濃度 5 μg/dL 増加ごとに灰白質表面積の減少、海馬体積の減少、異方性比率の低下、脳年齢の老化、及び IQ の低下と関連	Reuben et al. 2020 (参照 299)

No.	コホート名	国名（地域名）	対象者	人数	コホート開始時期（調査時期）	ばく露指標 採血年齢	ばく露指標 血中鉛濃度（μg/dL）	ばく露指標 その他	影響指標 影響測定年齢	影響指標 影響	影響指標 テスト名または診断基準	影響指標 IQ	交絡因子	結果・結論	参照文献
122	—	ブラジル（サンパウロ）	—	125	—	平均 66.0±8.0 (50-82)歳	平均値±標準偏差（範囲） 2.1±0.970 (0.626-6.135)	—	平均 66.0±8.0 (50-82)歳	作業記憶能力	CST	—	※covariate 年齢、性別、収入、教育年数、ヘモグロビン、中性脂肪、総又は HDL 又は LDL コレステロール濃度、ヘマトクリット、ビタミンサプリメント、BMI、抑うつ症状	鉛のみでは作業記憶能力への影響はみられなかった ※カドミウムとの共ばく露では影響がみられた	Souza-Talarico et al. 2017a（参照 300）
123	—	韓国（KNHANES 2010-2013）	—	6,409	—	20 歳以上（平均 47.1±0.3 歳）	男性： <25%ile：1.56±0.01 25-<50%ile：2.22±0.01 50-<75%ile：2.82±0.01 ≥75%ile：4.22±0.08 女性： <25%ile：1.12±0.01 25-<50%ile：1.61±0.01 50-<75%ile：2.11±0.01 ≥75%ile：3.03±0.03 ※数値は加重平均±標準誤差	—	20 歳以上（平均 47.1±0.3 歳）	聴力機能	純音聴力検査	—	年齢、BMI、教育歴、喫煙、飲酒、運動、糖尿病、高血圧、騒音ばくろ（職業性、車や音楽、銃器）	血中鉛濃度（男性：>2.22 μg/dL、女性>3.03 μg/dL）と聴力低下（high frequency のみ）のオッズ比上昇 low frequency のオッズ比は有意ではなかった	Kang et al. 2018（参照 301）

交絡因子の※は Table の脚注に記載がなく、Method 等に記載されていた項目を記載している。
※1　この表での%ile はパーセンタイル値のこと。
ALS：Amyotrophic Lateral Sclerosis、CCI：Crown-Crisp Index、CST：Counting Span Test、EBMT：East Boston Memory Test、MHI-5：Mental Health Index 5-item、MMSE：Mini-Mental State Examination、NES2：Neurobehavioral Evaluation System、TICS：Telephone Interview for Cognitive Status、WAIS-Ⅳ：Wechsler Adult Intelligence Scale Fourth Edition、WAIS-R：Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised、WASI：Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence

表 55　小児における鉛ばく露による影響を調査した知見（その他の所見）

No.	コホート名	国名（地域名）	対象者	人数	コホート開始時期（調査時期）	ばく露指標 採血年齢	ばく露指標 血中鉛濃度（μg/dL）	影響指標 影響測定年齢	影響指標 影響	交絡因子	結果・結論	参照文献
124	—	米国（NHANES Ⅲ）	—	705 ※女児	(1988-1994)	6-11 歳	中央値（範囲） 2.5(0.07-29.4) <1 1-4.9 ≥5	6-11 歳	生殖ホルモンインヒビン B、黄体形成ホルモン(LH)	年齢、人種/、BMI、PIR、調査地域	血中鉛濃度増加(≥5 μg/dL)で生殖ホルモンインヒビン B のカットオフ値超過のオッズ比低下 （尿中 Cd 濃度の増加、鉄欠乏で顕著） LH は影響なし	Gollenberg et al. 2010（参照 302）

						ばく露指標		影響指標				
No.	コホート名	国名 （地域名）	対象者	人数	コホート 開始時期 （調査時期）	採血年齢	血中鉛濃度 （μg/dL）	影響測定年齢	影響	交絡因子	結果・結論	参照文献
125	Russian Children’s Study	ロシア （チャパエフスク）	―	481 ※男児	2003-2005 (-2008)	平均 8.4±0.5 (8-9)歳	中央値 3 (5 μg/dL 以上 28%、10 μg/dL 以上 3%) <5 >5	8-12 歳	精巣容積、生殖器のサイズと成熟、陰毛の成長	出生時体重、カロリー摂取量、カロリーに対する脂肪、タンパク質の割合、身長、BMI、妊娠期間、収入、親の教育歴、妊娠中の飲酒	血中鉛濃度<5 μg/dL と比較して≥5 μg/dL で性発達の遅れ（ハザード比低下） ※陰毛の成長は BMI 及び身長の調整で影響がみられなくなった	Williams et al. 2010 (参照 303)
126	―	韓国 （ソウル）	―	210	2014-2016	平均 11.4 か月 (8.7-22.0 か月)	中央値（10-90%ile※1） 0.83 (0.12-1.82)	平均 11.4 か月 (8.7-22.0 か月)	出生後の体重増加量、頭囲、授乳期間、鉄欠乏	出生時体重、社会人口学的特性（妊娠期間、出生順、母親の年齢、妊娠前の喫煙父親の室内喫煙、教育レベル、性別、出産方法）、鉄状態	血中鉛濃度と体重増加量、頭囲と負の関連 授乳期間が長く、父親の室内喫煙があり、鉄欠乏の乳児の血中鉛濃度が高かった	Choi et al. 2017b (参照 304)

※1　この表での%ile はパーセンタイル値のこと。
MC：McCarthy General Cognitive Index、SB：Stanford-Binet Intelligence Scale、W-Ⅲ：Wechsler Intelligence Scale for Children-Version Ⅲ、WR：Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised、WP：Wechsler Preschool and Primary Scales of Intelligence Full Scale IQ、WP-R：Wechsler Preschool and Primary Scales of Intelligence Full Scale IQ- Revised

表 56　成人における鉛ばく露による影響を調査した知見（その他の所見）

						ばく露指標			影響指標			
NO.	コホート名	国名 （地域名）	対象者	人数	コホート 開始時期 （調査時期）	採血・影響測定年齢	血中鉛濃度 （μg/dL）	その他	影響	交絡因子	結果・結論	参照文献
127	―	米国 (NHANES 1999-2010)	自然閉経した女性 月経のある女性	自然閉経：638 月経あり：1,144	―	45-55 歳	幾何平均値（標準誤差） 自然閉経：1.71 (0.04) 月経あり：1.23 (0.02) LOD-1.0 1.0-1.4 1.4-2.1 2.1-22.4	―	閉経	年齢、人種/民族、ホルモン補充療法の有無、喫煙、貧困度	血中鉛濃度増加(1.0 μg/dL 以上)で自然閉経のオッズ比上昇	Mendola et al. 2013 (参照 210) (再掲)

						ばく露指標			影響指標			
NO.	コホート名	国名 （地域名）	対象者	人数	コホート開始時期 （調査時期）	採血・影響測定年齢	血中鉛濃度 （μg/dL）	その他	影響	交絡因子	結果・結論	参照文献
128	—	米国 (NHANES 2005-2008)	—	6,153	—	40-85 歳 平均年齢 痛風群：62.49 歳 非痛風群：56.65 歳	範囲 0.18～26.80 (0.009-1.294 μmol/L) 平均値 (95%CI) 痛風群：2.64(2.33-2.95) (0.128(0.113-0.142) μmol/L) 非痛風群：1.95(1.88-2.03) (0.094(0.091-0.098) μmol/L) 0.18-1.20 1.21-1.76 1.77-2.59 2.60-26.80	—	痛風 高尿酸血症	性別、年齢、血清クレアチニン濃度、人種、現在の喫煙状況、高血圧、糖尿病、収入、BMI、教育歴、利尿剤の使用	血中鉛濃度増加(≥1.21 μg/dL)で痛風、高尿酸血症のオッズ比上昇	Krishnan et al. 2012 (参照 305)
129	—	米国 (NHANES 2007-2008)	—	4,652	—	20 歳以上 （平均 51±18 歳）	平均値±標準偏差 （範囲） 1.52±1.20 (0.18-33.12)	—	甲状腺ホルモン (TSH、総 T3、遊離 T3、総 T4、遊離 T4)	年齢、性別、人種/民族、喫煙、飲酒、クレアチニン補正尿中コチニン又はヨウ素、身体活動、BMI、投薬、PIR、骨密度(大腿骨、脊椎)	血中鉛濃度と甲状腺ホルモン(総 T4 のみ)の減少に関連	Mendy et al. 2013 (参照 306)
130	—	米国 (NHANES 2011-2012)	妊婦を除外	男性：727 女性：552	—	20 歳以上	※CDC の URL が記載されているがアクセスすると "Resource Not Available"	—	甲状腺ホルモン (TSH、FT3、TT3、FT4、TT4、Tg)	※independent variable：年齢、人種/民族、喫煙、ヨウ素充足度、教育歴、BMI、採血前の空腹時間、PIR、血中金属濃度(血中マンガン・セレン・カドミウム・総水銀、血清鉄・亜鉛・銅)	血清中鉛濃度と甲状腺ホルモン(男性の TT4 のみ)の減少に関連 TSH、FT3、FT4、TT3、Tg は関連はみられなかった	Jain and Choi 2015 (参照 211) (再掲)
131	Normative Aging Study (NAS)	米国 （ボストン）	※男性	517	1963 (1991-1999)	72.4±6.5 歳	平均値±標準偏差 4.1±2.4 2.0 >2.0-4.0 >4.0	平均値±標準偏差 脛骨：20.5±14.8 g/g 膝蓋骨：27.4±19.7 g/g 脛骨： 13.0 >13.0-22 >22 g/g 膝蓋骨： 17.0 >17.0-29 >29 g/g	DNA メチル化 (LINE-1 又は Alu レトロトランスポゾン)	年齢、BMI、白血球数、教育歴、喫煙、血中鉛濃度（骨中解析のみ）	高齢男性の膝蓋骨中鉛濃度と DNA メチル化減少に関連 (LINE-1 のみ)	Wright et al. 2010 (参照 307)

						ばく露指標			影響指標			
NO.	コホート名	国名 （地域名）	対象者	人数	コホート開始時期（調査時期）	採血・影響測定年齢	血中鉛濃度（μg/dL）	その他	影響	交絡因子	結果・結論	参照文献
132	BioCycle Study	米国 （ニューヨーク州）	閉経前の女性	252	2005-2007	18-44 歳	中央値（25-75%ile※1） 0.87 （0.68-1.20）	—	性ホルモン （FSH、E_2、LH、プロゲステロン）、月経周期	年齢、人種/民族、血中カドミウム濃度、血中水銀濃度	血中鉛濃度と血清ホルモン値（FSH、Estradiol、LH、Progesterone）、月経周期に関連なし	Jackson et al. 2011 （参照 308）
133	Johnston County Osteoarthritis Project, Metals Exposure Sub-study	米国 （ノースカロライナ州ジョンストン）	アフリカ系アメリカ人： 男性 37.4% 女性 35.1% 変形性膝関節症： 男性 38.9% 女性 32.8%	男性：329 女性：342	2003-2004 （follow up 2006-2008）	男性： 平均 64.5±10.8 歳 女性： 平均 62.4±9.4 歳	中央値 男性：2.2 （0.5-25.1） 女性：1.9 （0.5-25.4） ※（範囲）	—	間接組織代謝のバイオマーカー （尿中 uNTX-Ⅰ、uCTX-Ⅱ、 血清 COMP、C2C、CPⅡ、[C2C:CPⅡ]比、HA）	continuous age、BMI、人種、喫煙	血中鉛濃度と尿中 uNTX-Ⅰ及び uCTX-Ⅱの増加（女性のみ）、血清 COMP の増加（男性のみ）	Nelson et al. 2011 （参照 309）
134	—	米国	ばく露群（鉛製錬所男性労働者） 対照群（鉛にばく露されていない男性労働者）	ばく露群：145 対照群：84	—	ばく露群： 平均 32.9±8.6 歳 対照群： 平均 30.1±9.3 歳	中央値（範囲） ばく露群：39（15-55） 対照群：<2（<2-12）	—	免疫学的検査	年齢、人種、喫煙、仕事のシフト	鉛にばく露されている労働者と対照群で免疫パラメータ（31 項目）にほぼ差なし	Pinkerton et al. 1998 （参照 310）
135	—	カナダ （モントリオール）	57.14%は肥満	65	2004-2006 （2010）	平均 59±4（50-67）歳	幾何平均値（標準偏差） （範囲） 2.41（0.15） （0.75-8.50）	—	唾液中コルチゾール分泌量 （日内変動、TSST ストレステスト）	年齢、性別、ウエスト/ヒップ比、喫煙、収入	血中鉛濃度のコルチゾール分泌への影響はみられなかった	Ngueta et al. 2018 （参照 212） （再掲）
136	—	ポーランド （シュチェチン）	※男性	313	2013-2014	平均 61±8（50-75）歳	平均値±標準偏差 31.04±0.43	—	性ホルモン （TT、FT、E_2、DHEAS、SHBG、FAI（TT 及び SHBG から算出））	記載なし	血中鉛濃度と DHEAS、FAI と負の関連	Rotter et al. 2016 （参照 311）
137	PHIME (Public health impact of long-term, low-level mixed element exposure in susceptible population strata)	ポーランド	ばく露群（鉛亜鉛製錬所又はバッテリー再生工場男性労働者） 対照群（男性）	ばく露群：78 対照群：38	2009-2010	ばく露群： 平均 36.5±8.6 （20-62）歳 対照群： 平均 35.0±10.4 （19-61）歳	平均値±標準偏差 ばく露群：39.2±10.3 対照群：3.03±2.94	—	酸化ストレス、DNA 損傷 （コメットアッセイ、8-OHdG、脂質過酸化、抗酸化能）	—	鉛にばく露されている労働者の酸化ストレス（8-OHdG）増加	Pawlas et al. 2017 （参照 312）
138	—	クロアチア （ザグレブ）	※男性	240	2002-2005	中央値 31.9 （19.3-52.8）歳	中央値（範囲） 4.92（1.13-14.91）	—	精子	※adjusting for： 年齢、喫煙、飲酒、血中カドミウム、血清銅、亜鉛、セレン	血中鉛濃度と病的な精子、精子の形態異常（幅広い、丸い）、血清テストステロン及びエストラジオールの増加、血清プロラクチンの減少に関連	Telisman et al. 2007 （参照 313）

						ばく露指標			影響指標			
NO.	コホート名	国名 （地域名）	対象者	人数	コホート開始時期 （調査時期）	採血・影響測定年齢	血中鉛濃度 （μg/dL）	その他	影響	交絡因子	結果・結論	参照文献
139	―	ブラジル （サンパウロ）	―	126	―	平均 65.9±8.1 (50-82)歳	平均値±標準偏差 （範囲） 2.1±0.9 (0.6-6.1)	―	唾液中コルチゾール分泌量、 アロスタティック負荷(AL)index (DHEAS、グルコース、中性脂肪、総及び HDL コレステロール、BMI)	年齢、性別、社会経済的地位、PSS、GDS	血中鉛濃度とコルチゾール分泌量、AL index に関連	Souza-Talarico et al. 2017b （参照314）
140	Maternal and Infant Nutrition Interventions of Matlab, MINIMat	バングラデシュ (Matlab)	妊娠初期の女性	212	2001-2003 (2002)	中央値 (10-90%ile) 27(19-35)歳	中央値 (10-90%ile) 赤血球：79 (48-150)μg/kg	中央値 (10-90%ile) 尿中：3.6 (1.9-7.3)μg/L	酸化ストレス （尿中 8-oxodG）	妊娠期間、年齢	赤血球中、尿中鉛濃度と酸化ストレス（尿中 8-oxodG）に関連なし	Engström et al. 2010 （参照315）
141	Shanghai Women's Health Study (SWHS) Shanghai Men's Health Study (SMHS)	中国 （上海）	―	男性：61,466 女性：73,363	男性： 2002-2006 (follow up 2004-2011) 女性： 1996-2000 (follow up 2000-2011)	男性：平均 55.4 (40-74)歳 女性：平均 52.0 (40-70)歳	―	中央値（範囲） 累積ばく露量： 男性： fume：0.46 (0.001-11.0) mg/m^3-years dust：1.03 (0.006-7.8) mg/m^3-years 女性： fume：0.29 (0.003-6.6) mg/m^3-years dust：1.56(0.01-11.2) mg/m^3-years	がん （腎臓、肺、胃、脳、髄膜(女性のみ)）	教育歴、収入、喫煙、月経（女性のみ）	case は少ないが、鉛ばく露(fume、dust)で腎臓癌、髄膜腫(女性のみ)の相対ハザード比(RR)上昇 男女別では男性の腎臓癌、胃癌の RR 上昇	Liao et al. 2016 （参照316）
143	The 2014 Survey on Prevalence in East China for Metabolic Diseases and Risk Factors (SPECT-China, 2014)	中国 （長江デルタ地域(浙江省、上海)）	NAFLD 患者群 対照群	患者群：824 対照群：1,187	2014	中央値 (25-75%ile) 患者群： 男性：中央値 57 (44-66)歳 女性：中央値 59 (51-64)歳 対照群： 男性：中央値 56 (44-64)歳 女性：中央値 51 (41-61)歳	中央値 (25-75%ile) 患者群： 男性：5.65 (4.00-7.76) 女性：4.80 (3.20-6.94) 対照群： 男性：5.12 (3.30-6.90) 女性：4.24 (2.80-6.24) 男性 ≤3.60 3.61-5.29 5.30-7.28 ≥7.29 女性 ≤2.97 2.98-4.49 4.50-6.59 ≥6.60	―	非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)	Model2: 年齢、居住地域、教育歴、喫煙、飲酒、ALT Model3: Model2 に糖尿病、胴囲、BMI、総/LDL/HDL コレステロール、中性脂肪、血中カドミウム濃度を追加	血中鉛濃度増加で NAFLD のオッズ比上昇 男性：≥7.29 μg/dL 女性：≥4.50 μg/dL 男性は Model3 で調整すると影響はみられなくなった	Zhai et al. 2017 （参照317）

						ばく露指標			影響指標			
NO.	コホート名	国名 （地域名）	対象者	人数	コホート開始時期 （調査時期）	採血・影響測定年齢	血中鉛濃度 （μg/dL）	その他	影響	交絡因子	結果・結論	参照文献
143	—	台湾	鉛酸バッテリー工場の男性労働者	181	1991 年から follow up	平均 43.19±8.70 歳	平均値±標準偏差 <10：7.24±1.78 10-40：22.92±7.94 >40：50.43±8.96 累積濃度： <10：129.91±110.86 10-40：501.89±394.42 >40：733.66±414.02 μg year/dL	—	血清インヒビン B	※independent variable：LH、FSH、TTE、年齢、喫煙、飲酒、BMI	累積血中鉛濃度増加で血清インヒビン B の増加	Hsieh et al. 2009 （参照 318）
144	—	台湾 （台北）	不妊女性 妊婦	不妊女性：310 妊婦：57	2008-2010	18-45 歳 平均年齢 不妊女性：35.2±3.9 妊婦：34.8±4.1	平均値±標準偏差 不妊の女性：1.724±0.808 妊婦：1.256±0.459	—	不妊	年齢、職業ばく露、収入、月経、漢方薬使用、飲酒、身体活動	血中鉛濃度は不妊の女性の方が高かった 運動不足と漢方薬の頻繁な使用が血中鉛濃度の増加と関連があると考えられた	Lei et al. 2015 （参照 319）
145	—	韓国 （ソウル）	—	523	—	平均 39.78±9.59 (19-58)歳	平均値±標準偏差 2.96±1.59	—	気管支反応性	※independent variable：年齢、性別、身長、喫煙習慣、FEV_1、喘息の有無	血中鉛濃度と気管支反応性 index の増加に関連 ※鉛ばく露による IgE 濃度増加によるもの	Min et al. 2008 （参照 320）
146	Korean Association REsource (KARE) cohort	韓国 （安城市、安山市）	—	443	2001-2002	40-69 歳	平均値±標準偏差 喫煙： Never：0.408±0.179 Ever：0.500±0.169 Current：0.518±0.176	—	骨ミネラル密度 （橈骨遠位端、脛骨の中央骨幹）	年齢、性別、居住地域、収入、身体活動	血中鉛濃度増加（第 4 四分位群）で喫煙者(current、ever)の骨ミネラル密度低下に関連 ※各分位の血中鉛濃度不明	Lee and Park 2018 （参照 321）

※1　この表での%ile はパーセンタイル値のこと。

ALT：alanine aminotransferase、COMP：cartilage oligomeric matrix protein、C2C：cleavage neoepitope of type Ⅱ collagen、CPⅡ：type Ⅱ procollagen synthesis C-propeptide、[C2C:CPⅡ]：ratio of C2C to CPⅡ、DHEAS：dehydroepiandrosterone sulfate、E_2：estradiol、FAI：free androgen index、FEV_1：forced expiratory volume % in one second、FSH：follicle stimulating hormone、FT：free testosterone、FT3：free triiodothyronine、FT4：free thyroxine、GDS：Geriatric Depression Scale、HA：hyaluronic acid、HDL：high-density lipoprotein、LDL: low-density lipoprotein、LH：luteinizing hormone、LINE-1：long interspersed nuclear elements-1、PIR：poverty-income ratio、PSS：Perceived stress scale、RR：relative hazard trate ratio、SHBG：sex hormone-binding globulin、Tg：thyroglobulin、TSH：thyroid stimulating hormone、TSST：Trier Social Stress Task、TT：total testosterone、TTE:testosterone、TT3：total triiodothyronine、TT4：total thyroxine、uCTX-Ⅱ：urinary C-telopeptide fragments of type Ⅱ collagen、uNTX-Ⅰ：urinary cross-linked N telopeptide of type I collagen

Ⅳ．国際機関等の評価

１．世界保健機関（WHO）

（１）WHO

WHO は2010年、ブックレット「小児期の鉛中毒（childhood lead poisoning）」を公表し、この中で、血中鉛濃度が 5 μg/dL 及び更に低い濃度において神経行動学的な障害（neurobehavioural damage）との関連が示されているとし、発達中のヒトの脳に障害（injury to the developing human brain）を引き起こさない鉛の閾値レベルは存在しないようであるとしている。（WHO 2010[48]）（参照 322）

（２）WHO 飲料水水質ガイドライン

WHO が 2017 年に公表した最新の飲料水水質ガイドライン（with the first addendum to the fourth edition published in 2016）において、鉛に関して 2011 年に公表された内容に変更はなく、暫定的な基準としてガイドライン値 0.01 mg/L が維持されている。（WHO 2017）（参照 15）（再掲）

２．国際がん研究機関（IARC）

IARC は 2006 年、鉛について、無機鉛化合物を Group 2A（probably carcinogenic to humans）、有機鉛化合物を Group 3（not classifiable as to their carcinogenicity to humans）に分類している。それぞれの化合物については以下のように報告されている。

・無機鉛化合物のヒトに対する発がん性の証拠は限定的である。
・有機鉛化合物のヒトに対する発がん性の証拠は不十分である。
・無機鉛化合物の実験動物に対する発がん性の証拠が十分ある。
・酢酸鉛、塩基性酢酸鉛（lead subacetate）、クロム酸鉛、リン酸鉛の実験動物に対する発がん性の証拠が十分ある。
・一酸化鉛、ヒ酸鉛の実験動物に対する発がん性の証拠は不十分である。
・有機鉛化合物の実験動物に対する発がん性の証拠は不十分である。
・四エチル鉛の実験動物に対する発がん性の証拠は不十分である。
・鉛粉末の実験動物に対する発がん性の証拠は不十分である。

（IARC 2006[48]）（参照 323）

３．米国疾病管理予防センター（CDC）

1988 年の Lead Contamination Control Act により CDC が米国内の小児の鉛中毒削減の取組を担うこととなり、CDC の小児の鉛中毒予防に関するプログラム（Childhood Lead Poisoning Prevention Program）が策定された。また、小

[48] 一次報告以前の文書であるが、一次報告に記載がないため記載した。

児の鉛中毒予防に関する諮問委員会（Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention : ACCLPP）が設置され、新たな科学的知見や技術の進展をふまえて、CDC の取組に対し助言を行っている。

CDC は、鉛ばく露による有害影響に関する知見が蓄積するのに伴い、1960 年から 1990 年までにかけて、「懸念される血中鉛濃度レベル（blood lead level of concern : 小児において測定された血中鉛濃度がこの値を超えると個別の介入が必要となるレベル）」を 60 μg/dL から 25 μg/dL へと徐々に引き下げた。1991 年、CDC はこの懸念される血中鉛濃度レベルを 15 μg/dL に引き下げ、また、血中鉛濃度が 10 μg/dL 以上の小児が多い地域では、コミュニティレベルの対策が必要と勧告した。

その後、2002 年に ACCLPP の下に作業グループを設置して血中鉛濃度 10 μg/dL 未満における健康影響について知見の整理を行い、小児における「安全」な閾値は存在しないことが示されたとしたが、CDC は 2005 年に見解を公表し、有害影響に関する疫学研究の知見や低いレベルの血中鉛濃度測定には不確実性が伴うこと、血中鉛濃度を 10 μg/dL よりも更に低減する臨床的あるいは公衆衛生的介入方法がないこと等を理由として、懸念される血中鉛濃度レベルの 10 μg/dL という値を変更しなかった。

CDC は 2010 年、再び ACCLPP の下に血中鉛濃度レベルに関する作業グループを設置し、小児において血中鉛濃度 10 μg/dL 未満での有害影響に関する科学的知見が蓄積していることや、血中鉛濃度の検査のキャパシティ等をふまえて新たなアプローチを検討し、その結果が、2012 年に ACCLPP の報告書として公表された。この報告書では、血中鉛濃度が 10 μg/dL 未満の鉛ばく露であっても、小児の認知機能だけではなく心血管系や免疫系、内分泌系等に有害影響があることが示唆されており、有害影響を及ぼさない血中鉛濃度レベルは存在しないことや、懸念されるレベルという表現が、毒性の閾値のような印象を与えること等を考慮して、ACCLPP は、今後「level of concern」という言葉を使わないよう勧告するとし、代わりに、血中鉛濃度に関しては「参照値（reference value)」という言葉を使うこととされている。この参照値は、米国 NHANES での 1～5 歳児の血中鉛濃度分布の 97.5 パーセンタイル値である 5 μg/dL に設定されている。ACCLPP は、鉛ばく露の影響が不可逆である可能性もふまえて、鉛ばく露の一次予防（鉛ばく露が起きてから対策をとるのではなく、鉛ばく露を未然に防ぐこと）が重要であるとしており、参照値は高めの鉛ばく露を受けている小児を見いだすために使用し、参照値を超える小児については公衆衛生的措置をとるよう勧告している。（CDC 2012）（参照 324）

また、CDC は、2009～2014 年における血中鉛濃度が 10 μg/dL 以上及び 70

µg/dL 以上の 5 歳未満の小児の数を報告している（例えば、2014 年に新たに同定された血中鉛濃度が 10 µg/dL 以上の乳児は 10 万人あたり 19.90 人、1～４歳の小児は 10 万人あたり 50.66 人）。（CDC 2017）（参照 325）

※CDC は Childhood Lead Poisoning Prevention Program のホームページで、小児について安全な血中鉛濃度レベルはないとしている。なお、2012 年の報告書では、米国における小児の血中鉛濃度分布の変化を適切に反映するために、参照値は 4 年毎に再考すべきとされていたが、現在でも参照値は 5 µg/dL のままである。（CDC 2019）（参照 326）

４．米国食品医薬品庁（FDA）

米国食品医薬品庁（Food and Drug Administration：FDA）は 1993 年、最小影響量（Lowest Observed Effect Level：LOEL）を決定するために最新の科学的知見のレビューを行った。その結果として、乳児及び小児において、血中鉛濃度 10～15 µg/dL レベルの鉛ばく露と、知能の低下（decreased intelligence）や神経行動発達の遅れ（slower neurobehavioral development）とが関連すること、臍帯血中鉛濃度 10 µg/dL 未満の鉛ばく露でも胎児の神経行動発達に有害な影響を及ぼすこと等が記載されている。

また、FDA は、CDC が 1991 年に懸念される血中鉛濃度レベルとして設定した血中鉛濃度 10 µg/dL に相当する食事からの鉛摂取量は 7 歳以下の小児で 60 µg/日、妊娠可能年齢の女性で 250 µg/日であり、この値に不確実係数 10[49]を適用して、鉛の暫定耐容摂取量（Provisional Total Tolerable Intake Level：PTTIL）を乳児及び小児で 6 µg/日、妊娠可能年齢の女性で 25 µg/日と設定した。（FDA 1993[48]）（参照 327）

FDA は 2018 年、CDC が 2012 年に参照値として設定した血中鉛濃度 5 µg/dL を基に、鉛の暫定参照レベル（Interim Reference Level：IRL）[50]を小児で 6 µg/日から 3 µg/日、成人（妊娠可能年齢の女性）で 25 µg/日から 12.5 µg/日に引き下げた。（FDA 2018）（参照 328）

＜参考＞

FDA は、2012 年に CDC が参照値として設定した血中鉛濃度 5 µg/dL（2007

[49] FDA has tentatively decided that it is more appropriate to apply this usual uncertainty factor of 10 in the calculation of the PTTIL for lead.

[50] FDA ホームページには鉛の maximum allowed daily intake を IRL としていると記載されている。

～2008 年及び 2009～2010 年の米国 NHANES における１～５歳児の血中鉛濃度分布の 97.5 パーセンタイル値）を基に IRL を設定した。

換算係数として、小児には Ryu ら（1983）[51]の 0.16 μg/dL per 1 μg Pb/日、妊娠可能年齢の女性には US EPA（1986）[52]の 0.04 μg/dL per 1 μg Pb/日を適用し、食事のみから鉛を摂取すると仮定して、血中鉛濃度 5 μg/dL に到達する食事からの鉛摂取量は小児で 30 μg/日、妊娠可能年齢の女性で 125 μg/日と算出した。これらの値に、血中鉛濃度を食事からの鉛摂取量に換算することの不確実性を考慮して、係数 10 を適用し、小児の IRL を 3 μg/日、妊娠可能年齢の女性の IRL を 12.5 μg/日とした。係数 10 を適用しているため、これらの値はいずれも血中鉛濃度 0.5 μg/dL に相当する。

神経発達への影響（neurodevelopmental effect）については、これまでの知見から閾値が見出されていないことから、FDA は、集団の血中鉛濃度分布に基づいて CDC が勧告した参照値を基に IRL を設定した。一方、それ以外の影響（性発達、出生児及び小児の身長・体重、成長ホルモン、出産、血圧、骨等への影響）についてレビューを行い、IRL に相当する血中鉛濃度 0.5 μg/dL のレベルでは、神経発達への影響以外のエンドポイントでは、一貫してみられる有害影響がないことを確認したとしている。（Flannery et al. 2020）（参照 329）

５．米国国家毒性プログラム（NTP）

米国国家毒性プログラム（National Toxicology Program : NTP）は 2012 年、低濃度の鉛ばく露の健康影響についてモノグラフ（NTP Monograph on Health Effects of Low-Level Lead）を公表し、小児及び成人において、血中鉛濃度 10 μg/dL 未満（5 μg/dL 未満も含め）のばく露により各種健康への有害影響（adverse health effects）があることに「十分な根拠（sufficient evidence）がある」としている。

・小児では、血中鉛濃度 5 μg/dL 未満のばく露と、注意及び行動の障害の診断増加、問題行動発症率の増加、認知機能の低下（低い academic achivement や、IQ の低下、特定の認知機能測定結果の低下で示される）とに関連があるという十分な根拠がある。

・成人では、血中鉛濃度 5 μg/dL 未満のばく露と腎機能の低下、母体血中鉛濃度 5 μg/dL 未満のばく露と胎児発育不良とに関連があるという十分な根拠がある。また、血中鉛濃度 10 μg/dL 未満のばく露と血圧上昇や高血圧の増

---

[51] 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。生後 196 日齢までの幼児の鉛摂取量 45 μg/日の増加に対する血中鉛濃度 7.2 μg/dL 増加から 0.16 が算出されている。

[52] 酢酸鉛又は硝酸鉛を用いた動物実験。

加、本態性振戦の増加とに関連があるという十分な根拠がある。

（NTP 2012）（参照 330）

６．米国毒性物質疾病登録機関（ATSDR）

米国毒性物質疾病登録機関（The Agency for Toxic Substances and Disease Registry：ATSDR）は、疫学研究により、全ての臓器で鉛ばく露の影響について検討されており、そのうち多くの研究がなされているエンドポイント（神経系、腎、心血管系、血液系、免疫系、生殖及び発達）において、影響が 5 μg/dL 以下の最も低い血中鉛濃度レベルでみられているとしている。また、最も低い血中鉛濃度レベルでは、小児における認知機能の低下のような重篤な有害影響（serious adverse effects）との関連もみられていることから、最小リスクレベル（Minimal Risk Level：MRL）を設定することはできなかったとしている。（ATSDR 2020）(参照 331)

７．カナダ保健省 （Health Canada）

Health Canada は 2013 年に鉛の健康影響に関する報告書（Final Human Health State of the Science Report on Lead）及び鉛のリスク管理戦略に関する報告書（Risk Management Strategy for Lead）を公表し、それまでの健康影響に関する報告より、血中鉛濃度 10 μg/dL 未満で、神経発達、神経変性（例えば認知機能低下）、心血管系、腎機能、生殖への影響を含む有害影響（adverse health effects）があることが明確に示されており、5 μg/dL 未満の血中鉛濃度と有害影響との関連についての十分な証拠（sufficient evidence）があるとしている。

低濃度の鉛ばく露による影響の中では、小児における神経発達への影響（一般的には IQ 低下や注意及び行動の障害等によって把握）との関連について最も強い証拠があるとし、ヒトを対象とした観察研究及び動物実験のどちらにおいても、最も低いレベルの鉛ばく露との関連がみられたのは、発達神経毒性（developmental neurotoxicity）であったとしている。また、利用可能な観察研究データに基づいて行われた用量反応モデリングにおいて、現段階では、発達神経毒性に関し集団レベルでの閾値は見出されていないとしている。そのため、神経発達への影響が最も鋭敏なエンドポイント（most sensitive endopoints）であり、乳幼児は成人と比較して感受性が高い（more susceptible）としている。また、乳幼児を感受性の高い集団とし、神経発達への影響を critical health effects とすることで、他の有害影響を含めて、鉛ばく露による影響について国民全体に関し保護的（protective）であると考察している。

結論として、低濃度の鉛ばく露と影響との関連には不確実性があるものの、カ

ナダ人のばく露レベルである 1～2 μg/dL と同レベルの低い血中鉛濃度でも健康影響との関連があるとしている。不確実性に関して具体的には、ヒトを対象とした研究では、IQ に影響する社会経済的要因等の交絡因子について必ずしも考慮されていないこと、観察された影響は他の物質との共ばく露によるものである可能性があることを挙げている。また、10 μg/dL 未満のような低いレベルでの血中鉛濃度の測定法が標準化されていなかった時期の研究では、測定値のばらつきが 4 μg/dL 程度であったことや、多くの研究では血中鉛濃度の LOQ が約 3 μg/dL であったことから、用量反応曲線の下端を解釈することは困難としている。加えて、性別や合併疾患、栄養状態、遺伝要因、民族による差を考慮し、小児や、男性、高齢者、妊婦、合併症（高血圧、慢性腎臓病及び糖尿病）を有する者、栄養状態の悪い者を感受性の高い集団としている。さらに、観察された影響は、集団レベルでのものであり、個人レベルでのものではないことも考慮すべきとしている。（Health Canada 2013a、2013b）（参照 332, 333）

Health Canada は 2019 年に公表した飲料水水質ガイドラインのテクニカルドキュメントにおいて、飲料水中の鉛の最大許容濃度（Maximum Acceptable Concentration（MAC）for total lead in drinking water）を 0.01 mg/L から 0.005 mg/L に引き下げている。このドキュメントでは、飲料水中の鉛に関連するあらゆる健康リスクをレビューした上で、実行可能性（処理及び分析技術の利用可能性及び限界）を考慮して、飲料水における総鉛濃度として MAC を設定している。

健康リスクとしては、成人における認知機能低下、血圧上昇及び腎機能低下、小児における神経発達及び行動への有害影響について記載されており、血中鉛濃度と最も強い関連がみられているのは小児における IQ スコアの低下だとしている。また、それ以下であれば神経発達に有害な影響（adverse neurodevelopmental effect）を及ぼさない閾値は見出されていないとしている。また、無機鉛は発がんのリスクがあるが（IARC：グループ 2A）、神経発達への影響の方が、発がん影響よりもはるかに低濃度の飲料水中鉛濃度と関連があるとしている。その上で、MAC は小児の神経発達への影響に関連する濃度を超過しているため、飲料水中の鉛濃度を“無理なく到達可能な範囲でできるだけ低く（as low as reasonably achievable：ALARA）”維持すべく、あらゆる努力がなされるべきとしている。（Health Canada 2019a）（参照 20）（再掲）

８．欧州食品安全機関（EFSA）[33]

EFSA の CONTAM パネルは、2010 年、食品中の鉛に関する科学的意見書を公表した。この中で、CONTAM パネルは、動物実験及び疫学研究での証拠があ

るエンドポイントのうち最も鋭敏なエンドポイントとして、小児における発達神経毒性（developmental neurotoxicity）、成人における心血管系及び腎臓への影響を特定し、詳細な用量反応評価を行うこととした。具体的には、Reference Point（Point of Departure : POD[53]と同義）を導き出すためにベンチマークドーズ（Benchmark Dose：BMD）法を用いた。

発達神経毒性に関しては、小児の知的機能の変化を表すものとして IQ スコアの低下を用い、Lanphear ら（2005）(参照 334)に記載されている 7 つのコホート研究から得られた個人データに BMD 法を適用し、血中鉛濃度と IQ スコアとの用量反応関係を分析した。この分析においては、BMR 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結果、血中鉛濃度として $BMDL_{01}$=1.2 µg/dL が算出された。

成人における心血管系への影響に関しては、血中鉛濃度及び脛骨中鉛濃度と収縮期血圧とのそれぞれの用量反応関係を調べた Glenn ら（2003）(参照 335)の五つの研究のデータに BMD 法を適用した。BMR は 1 %、即ち、正常血圧を 120mmHg として 1.2mmHg の上昇とされ、分析の結果、血中鉛濃度として $BMDL_{01}$=3.6 µg/dL、脛骨中鉛濃度として $BMDL_{01}$=8.1 µg/g が得られた。

また、成人における腎臓への影響に関しては、米国 NHANES（1999～2006）の調査結果を基にした Navas-Acien ら（2009）(参照 192)のデータに BMD 法を適用し、血中鉛濃度と CKD 有病率についての用量反応関係を分析した。この分析においては、BMR は 10 %、即ち、CKD 有病率の 10 %増加とされ、用量反応モデリングの結果、、血中鉛濃度として $BMDL_{10}$=1.5 µg/dL が得られた。

これらのエンドポイントにおける低濃度の鉛ばく露の影響についてはデータが不十分なところもあり、算出された BMDL には不確実性が伴っていると考えられた。また、疫学研究データからは、これらのクリティカルエンドポイントについて閾値が存在するという証拠はほとんど又は全く得られなかったことから、CONTAM パネルは、鉛に関して、耐容週間摂取量のような健康影響に基づく指標値（Health-Based Guidance Value：HBGV）を設定することは適当ではなく、ばく露マージン（Margin of Exposure：MOE）を算出することとした。

血中鉛濃度に相当する食事からの鉛摂取量の推定に際しては、成人では大気及び土壌からのばく露量が無視できると仮定し、心血管系への影響及腎臓への影響それぞれの血中鉛濃度での BMDL に相当する鉛摂取量を Carlisle and Wade（1992）(参照 336)の式を用いて算出した（それぞれ 1.50 及び 0.63 µg/kg

---

53 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。

体重/日）。一方、小児における発達神経毒性の血中鉛濃度での BMDL に相当する鉛摂取量は、IEUBK モデルを用いて算出した（0.50 μg/kg 体重/日）。

CONTAM パネルは、リスクの判定にあたって、血中鉛濃度での BMDL から食事からの鉛摂取量に換算された値と、欧州における食事からの鉛ばく露量の推算値とを用いて MOE を計算した。その結果、成人の平均的摂取者において、心血管系への影響に関する MOE は 1.2～4.2、腎臓への影響に関する MOE は 0.51～1.8、であった。一方、発達神経毒性に関しては、調整乳を与えられている 3 か月の乳児（0.79～1.9）、1～7 歳の小児（0.16～0.63）、20～40 歳の女性（0.39～1.3）においては、平均的摂取者であっても、MOE が 1 未満となる場合があることが分かった。

CONTAM パネルは、疫学研究データの制約と、血中鉛濃度レベルに関連して観察されている健康影響の重要性を十分に検討した上で、現在の鉛ばく露レベルで、成人において心血管系又は腎臓のいずれかに臨床的に重大な影響が生じるリスクは低いか、若しくは無視できる程度であると結論付けた。一方、乳児や小児、妊婦では、現在のばく露レベルでも、鉛が神経発達に影響を及ぼす潜在的な懸念があり、小児や妊娠可能な年齢層の女性を神経発達への影響の潜在的なリスクから保護することは、全人口を鉛による神経発達への影響以外のすべての有害影響から保護することになるとしている。（EFSA 2010）（参照 177）（再掲）

９．フランス食品環境労働衛生安全庁（ANSES）

フランス食品環境労働衛生安全庁（Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail：ANSES）は 2013 年、EFSA（2010）（参照 177）の科学的意見書をうけて、血中鉛濃度 100 μg/L（10 μg/dL）未満での健康影響についてレビューした上で、報告書を公表している。毒性学的参照値（Valeurs toxicologiques de référence：VTR）ワーキンググループは、鉛ばく露に関し、成人における心血管系及び腎臓への影響、小児における中枢神経系への影響（客観的には IQ 低下により把握）を示す研究は、血中鉛濃度 10 μg/dL 未満で有害影響があるという十分に頑健な科学的根拠を構成すると結論している。

また、ワーキンググループは、血中鉛濃度に関する臨界濃度（dose critique）について検討し、慢性鉛ばく露の最も鋭敏な影響は、成人では慢性腎臓病（maladie rénale chronique）であり、小児では神経毒性（neurotoxicité）であるとした。

その上で、ワーキンググループは、EFSA（2010）が小児における発達神経毒性に関して算出した $BMDL_{01}$=1.2 μg/dL という値は臨界濃度として採用しなか

った。その理由としては、EFSA (2010) が算出根拠とした Lanphear ら (2005) (参照 334)で使用されている 7 つのコホート研究が、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、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、知能検査は化学物質の神経系への影響を観察するために開発されたものではないこと、分析法の限界から 1 µg/dL よりも低い血中鉛濃度と IQ との相関を見出すことは困難であること等が挙げられた。ワーキンググループは、1 ポイントの IQ 低下は、健康影響の定量的リスク評価には使えないとしている。

一方、ワーキンググループは、EFSA（2010）において、成人における腎臓への影響評価に使用された Navas-Acien ら（2009）を臨界濃度算出のための重要文献として選定し、EFSA (2010) が BMD 法を適用して算出した $BMDL_{10}$=1.5 μg/dL を臨界濃度として採用した。この臨界濃度は、小児における中枢神経系への影響についても保護的であると考えられるとしている。また、小児においては、5 µg/dL 未満では腎臓への影響はみられないが、成人において腎臓で観察される影響が、（幼児期からの）生涯ばく露の結果として発現する可能性があり、したがって、腎毒性が (年齢層にかかわらず) 国民全体にとっての臨界影響 (effet critique) とみなされるとしている。

よって、ワーキンググループとしては、成人における腎臓への影響から算出された血中鉛濃度 1.5 µg/dL という臨界濃度は、現時点で確認されているあらゆる鉛ばく露による有害影響から、小児を含めた国民全体を保護すると結論づけている。

ANSES は、ワーキンググループの結論を承認した上で、フランスでは、小児（1〜6 歳）の 50%及び成人（18〜74 歳）の 75%の血中鉛濃度が、臨界濃度の 1.5 µg/dL を超過しているとし、鉛ばく露低減の努力や血中鉛濃度のモニタリング等を引き続き行っていくべきであると勧告している。（ANSES 2013）（参照 337)

１０．ドイツ連邦リスク評価研究所（BfR）

ドイツ連邦リスク評価研究所（Bundesinstitut für Risikobewertung : BfR）は、EFSA（2010）(参照 177)の科学的意見書をうけて、乳児及び幼児用食品中の鉛の基準値に関する意見書を公表している。

2015 年に行われたモニタリング調査の結果に基づき 0.5〜3 歳に対する乳児及び幼児用食品中（“powdered milk formula”、“ready-to-eat milk”、“cereal-based foods in powder form”、“ready-to-eat cereal-based foods”）の鉛につい

て評価している。

EFSA（2010）で算出された小児における発達神経毒性の $BMDL_{01}$ 0.50 μg/kg 体重/日と、最も寄与率の高かった 0.5～1 歳の “ready-to-eat milk” の摂取量（平均値 0.048 μg/kg 体重/日、95 パーセンタイル値 0.092 μg/kg 体重/日）を用いて MOE をそれぞれ 10.4、5.4 と算出している。

BfR は、安全な摂取レベルを提示することはできないため、ばく露を達成可能な限り低くすべきであるとしている。（BfR 2018）（参照 338）

１１．オランダ国立公衆衛生環境研究所（RIVM）

オランダ国立公衆衛生環境研究所（Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu : RIVM）は 2017 年、EFSA（2010）（参照 177)の科学的意見書を受けて、オランダにおける食事からの鉛のばく露量を推定している。Medium bound scenario[54]（MB）で推定した 2～6 歳の小児のばく露量の中央値は 0.88 μg/kg 体重/日、95 パーセンタイル値は 1.3 μg/kg 体重/日であった。同様に、MB で推定した 7～69 歳のばく露量の中央値は 0.41 μg/kg 体重/日、95 パーセンタイル値は 0.74 μg/kg 体重/日であった。EFSA（2010）で算出された BMDL（小児の発達神経毒性については $BMDL_{01}$＝0.50 μg/kg 体重/日、成人の心血管系への影響（収縮期血圧上昇）については $BMDL_{01}$＝1.50 μg/kg 体重/日、成人の腎臓への影響（CKD）については $BMDL_{10}$＝0.63 μg/kg 体重/日）を用いて、2～6 歳及び 7 歳の小児の発達神経毒性の MOE[55]を平均的ばく露で 0.57 及び 0.66、95 パーセンタイル値で 0.38 及び 0.38、成人の心血管系及び腎臓への影響の MOE を平均的ばく露で 3.7 及び 1.5、95 パーセンタイル値で 2.1 及び 0.90、妊娠可能な年齢（20～40 歳）の女性の発達神経毒性の MOE を平均的ばく露で 1.3、95 パーセンタイル値で 0.71 とした。RIVM は、慢性鉛ばく露の健康リスクは、成人の心血管系への影響については非常に低いが、高ばく露集団の腎臓への影響は排除できないとしている。また、7 歳までの小児及び高ばく露集団の母親の発達段階の胎児の認知機能（少なくとも IQ スコア 1 ポイント）の低下に係る影響は排除できないとしている。

なお、今回のばく露評価は限られた濃度データによって行われており、鉛濃度

---

54 試料の鉛濃度測定値が LOD 又は LOQ 以下であった場合に値を 0 とした場合（lower bound scenario : LB）、それぞれの LOD 又は LOQ の 1/2 とした場合（medium bound scenario : MB）、それぞれの LOD 又は LOQ とした場合（upper bound scenario : UB）でそれぞればく露量を算出している。

55 MOE が 10 以上であれば公衆衛生上の健康への懸念はない。MOE が 10 未満であっても 1 以上であれば、心血管系及び腎臓への影響に関する懸念は非常に低く、神経発達への影響に関する懸念は低い。しかし、それは潜在的な懸念がないと棄却できる可能性があるということではない。

が LOD を下回る試料が多く、ばく露シナリオによってばく露量に大きな差が生じることから、実際に消費されたものにできるだけ近く、すべての食品群を含む食品で分析された信頼できる濃度データが必要であるとしている。(RIVM 2017) (参照 339)

また、RIVM は 2019 年、二つのシナリオ（Basic シナリオ（オランダの平均的な水道水中鉛濃度 1 µg/L)、High シナリオ（鉛管が用いられている水道水中鉛濃度 35 µg/L)）を用いて食事及び飲料水からの鉛のばく露量を推定し、2017 年と同様に、EFSA (2010) の科学的意見書で算出された BMDL を用いて MOE を算出している（表 57)。RIVM は、水道水中鉛濃度 1 µg/L の Basic シナリオでは、食事及び飲料水からの鉛ばく露による成人における心血管系及び腎臓への影響のリスクは非常に低いが、小児における中枢神経系発達への影響（effect op de ontwikkeling van het centraal zenuwstelsel）は排除できないとしている。しかし、このシナリオにおいては、鉛ばく露量に対する水道水の寄与は非常に低いことから、水道水の鉛を低減しても、総鉛ばく露量の僅かな減少にしかならないとしている。水道水中鉛濃度 35 µg/L の High シナリオでは、小児及び成人に対する臨床的な影響は排除できないとしている。このシナリオにおいては、鉛ばく露量に対する水道水の寄与は非常に大きいことから、水道水の鉛を低減することは総鉛ばく露量を減少させることに重要な意味があるとしている。（RIVM 2019）(参照 340)

表 57　食事及び飲料水からの鉛ばく露量と MOE

	ばく露量（µg/kg 体重/日）		MOE	
	1 µg/L	35 µg/L	1 µg/L	35 µg/L
胎児※1			（IQ 低下）	
50 パーセンタイル	0.34（0.32～0.36）	0.94（0.90～0.97）	1.59	0.57
95 パーセンタイル	0.57（0.53～0.61）	1.94（1.81～2.90）	0.95	0.28
寄与率（%）※2	6	68		
調製乳摂取乳児（～生後 4 か月）			（IQ 低下）	
50 パーセンタイル	1.4	6.5	0.36	0.08
95 パーセンタイル	1.8	8.0	0.28	0.06
寄与率（%）※2	10	80		
2～6 歳			（IQ 低下）	
50 パーセンタイル	0.85（0.80～1.00）	1.44（1.39～1.55）	0.59	0.35
95 パーセンタイル	1.25（1.15～1.64）	2.57（2.43～2.74）	0.40	0.19

	ばく露量 （μg/kg 体重/日）		MOE	
	1 μg/L	35 μg/L	1 μg/L	35 μg/L
寄与率（%）※2	2	45		
18～69 歳			（CKD）	
50 パーセンタイル	0.35（0.34～0.37）	0.89（0.87～0.92）	1.80	0.71
95 パーセンタイル	0.57（0.54～0.61）	1.68（1.63～1.76）	1.10	0.38
寄与率（%）※2	5	64		
18～69 歳			（収縮期血圧上昇）	
50 パーセンタイル	0.35（0.34～0.37）	0.89（0.87～0.92）	4.28	1.68
95 パーセンタイル	0.57（0.54～0.61）	1.68（1.63～1.76）	2.63	0.89
寄与率（%）※2	5	64		

※1　妊娠可能年齢（20～40 歳）女性のデータを基に算出。
※2　ばく露量に対する水道水の寄与率。

１２．オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関（FSANZ）

オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関（Food Standards Australia New Zealand : FSANZ）は、オーストラリアにおける食事からの鉛のばく露量を次のとおり推定している。Lower bound（nd=0）で推定した 2 歳以上のばく露量の平均値は 0.016～0.048[56] μg/kg 体重/日、90 パーセンタイル値は 0.032～0.10 μg/kg 体重/日であった。Upper　bound（nd=LOR（Limit of Reporting））で推定した 2 歳以上のばく露量の平均値は 0.16～0.38 μg/kg 体重/日、90 パーセンタイル値は 0.23～0.56 μg/kg 体重/日であった。9 か月の乳児の Lower bound で推定したばく露量の平均値及び 90 パーセンタイル値、Upper bound で推定したばく露量の平均値及び 90 パーセンタイル値は、それぞれ 0.040、0.079、0.51、1.0 μg/kg 体重/日であった。JECFA（2011）で算出された IQ 低下に関連するばく露量（小児）及び血圧増加に関連するばく露量（成人）を用いて、小児（1～12 歳）の MOE を平均的ばく露で 6～10（nd=0）及び 0.8～1（nd=LOR）、90 パーセンタイル値で 3～5（nd=0）及び 0.5～0.8（nd=LOR）、成人の MOE を平均的ばく露で 70～80（nd=0）及び 8（nd=LOR）、90 パーセンタイル値で 30～40（nd=0）及び 5（nd=LOR）とした。

以上より、FSANZ は、オーストラリアの消費者における鉛のばく露量は健康への有害影響が無視できるレベルよりも更に低かったことから、リスクは許容できる程度に低いとしている。（FSANZ 2019）（参照 341）

---

[56] ばく露量の推定は 2～5 歳、6～12 歳、13～18 歳、19 歳以上に分けて行われており、それぞれの値の最小値と最大値の幅を記載している。

１３．日本産業衛生学会

日本産業衛生学会は、鉛に関する許容濃度[57]及び生物学的許容値[58]を勧告している（表 58、59)。（日本産業衛生学会 2019)（参照 342）

表 58　鉛の許容濃度

物質名 [CAS No.]	許容濃度		皮膚吸収	発がん性分類[59]	感作性分類		生殖毒性分類[60]	提案年度
	ppm	mg/m^3			気道	皮膚		
鉛・鉛化合物（アルキル鉛化合物を除く鉛） [7439-92-1]	－	0.03		2B			第 1 群 ※	2016

※　最大許容濃度。常時この濃度以下に保つこと。

表 59　鉛の生物学的許容値

物質	測定対象		生物学的許容値	試料採取時期	提案年度
	試料	物質			
鉛	血液	鉛	15 μg/ 100 mL	特定せず	2013

１４．米国産業衛生専門家会議（ACGIH）

米国産業衛生専門家会議（American Conference of Governmental Industrial

---

57 許容濃度とは、労働者が 1 日 8 時間、週間 40 時間程度、肉体的に激しくない労働強度で有害物質にばく露される場合に、当該有害物質の平均ばく露濃度がこの数値以下であれば、ほとんとすべての労働者に健康上の悪い影響がみられないと判断される濃度である。

58 生物学的許容値とは、生物学的モニタリング値がその勧告値の範囲内であれば、ほとんどすべての労働者に健康上の悪い影響がみられないと判断される濃度である。

59 日本産業衛生学会は、IARC が発表している分類を併せて検討し、産業化学物質及び関連物質・要因を対象とした発がん性分類表を定めている。「第 2 群 B」に分類されるのは、証拠が比較的十分でない物質・要因、すなわち、疫学研究からの証拠が限定的であり、動物実験からの証拠が十分でない、または、疫学研究からの証拠はないが、動物実験からの証拠が十分な場合である。

60 日本産業衛生学会は、生殖毒性に関する疫学的研究等のヒトにおける証拠及び動物実験から得られた証拠にもとづき、生殖毒性物質の分類を行っている。本分類は、ヒトに対する生殖毒性の証拠の確からしさによるものであり、生殖毒性の強さを示すものではないとしている。第 1 群は「ヒトに対して生殖毒性を示すことが知られている物質」としている。

Hygienist : ACGIH）は、鉛及び無機鉛化合物の生物学的ばく露指標（Biological Exposure Indices : BEI）を勧告している（表 60）。（ACGIH 2017）（参照 343）

なお、許容濃度（Threshold Limited Values : TLV）及び発がん性分類（グループ A3「動物実験では発がん性が確認されているがヒトでの発がん性との関連については明らかでない物質」）は一次報告で引用した 2001 年から変更されていない。

表 60　鉛及び無機鉛化合物の生物学的ばく露指標（BEI）

決定要因 （determinant）	試料採取時期	BEI
血中鉛濃度	重要ではない	20 μg/dL

注：この BEI の適用に際し、現在の CDC の血中鉛濃度の参照値（CDC 2010）を超える血中鉛濃度を持つ小児を出産するリスクについて、出産可能年齢の女性労働者に対し雇用者から助言することを勧めている。

１５．ドイツ研究振興協会（DFG）

ドイツ研究振興協会（Deutsche Forschungsgemeinschaft : DFG）は、2019 年に許容ばく露限界値（Maximale Arbeitsplatz-Konzentration : MAK、maximum workplace concentration）及び生物学的ばく露指標値（Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte : BAT、biological tolerance values）についてのリストを公表している。鉛及び無機鉛化合物の MAK は 1977 年には 0.1 mg/m^3 であったが、2019 年のリストでは値は示されていない。発がん性分類は 2（ヒトに対して発がん性があると考えられる物質）としている。BAT は、職業性ばく露指標値（Biologische Leitwerte : BLW、Biological guidance values）について、45 歳以上の女性及び男性で 200 μg/L、非職業性ばく露指標値（Biologische Arbeitsstoff‐Referenzwerte : BAR、Biological reference values）について、女性で 30 μg/L 及び男性で 40 μg/L としている。（DFG 2019）（参照 344）

＜略称＞

ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienist：米国産業衛生専門家会議
ADHD	Attention-Deficit Hyperactivity Disorder：注意欠陥多動性障害
ALAD	(δ-)aminolevulinic acid dehydratase：アミノレブリン酸脱水素酵素　※斜体の場合は遺伝子
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail：フランス食品環境労働衛生安全庁
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry：米国毒性物質疾病登録機関
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung：ドイツ連邦リスク評価研究所
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
BMI	Body Mass Index：体格指数
CDC	Centers for Disease Control and Prevention：米国疾病管理予防センター
CKD	Chronic Kidney Disease：慢性腎臓病
Codex	Codex Alimentarius Commission：コーデックス委員会
CONTAM パネル	Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain：フードチェーンにおける汚染物質に関する科学パネル
CVD	Cardiovascular Disease：心血管疾患
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft：ドイツ研究振興協会
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
EU	European Union：欧州連合
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nation：国際連合食糧農業機関
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品庁
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand：オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
IARC	International Agency for Research on Cancer：国際がん研究

	機関
IEUBK モデル	Integrated Exposure Uptake Biokinetic Model
IQ	Intelligence Quotient：知能指数
ISO	International Organization for Standardization：国際標準化機構
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LOEL	Lowest-Observed-Effect Level：最小影響量
LOD	Limit of Detection：検出限界
LOQ	Limit of Quantitation：定量限界
LOR	Limit of Reporting：報告限界
MOE	Margin of Exposure：ばく露マージン
ND	Not Detected：不検出
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey：（米国の）国民健康栄養調査
NHMRC	Natioanal Health and Medical Research Council：国立保健医療研究評議会
NTP	National Toxicology Program：米国国家毒性プログラム
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development：経済協力開発機構
PTWI	Provisional Tolerable Weekly Intake：暫定耐容週間摂取量
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu：オランダ国立公衆衛生環境研究所
US EPA	United States Environmental Protection Agency：米国環境保護庁
WHO	World Health Organization：世界保健機関

＜参照＞

1. ICSC: (International Chemical Safety Cards). 国際化学物質安全性カード
2. Merck Index: The Merck Index fifteenth edition, Merck & Co. Inc. Whitehouse Station, NJ 2013
3. 化学大辞典: 東京化学同人 1989
4. 厚生労働省: 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年 12 月 28 日厚生省告示第 370 号）最終改正:令和 3 年 2 月 3 日厚生労働省告示第 34 号 2021a
5. 厚生労働省: 水質基準に関する省令（平成 15 年 5 月 30 日厚生労働省令第 101 号）最終改正: 令和 2 年 3 月 25 日厚生労働省令第 38 号 2020
6. 環境省: 水質汚濁に係る環境基準について（昭和 46 年 12 月 28 日環境庁告示第 59 号）最終改正: 令和 2 年 3 月 30 日環境省告示 35 号 2020a
7. 環境省: 地下水の水質汚濁に係る環境基準について（平成 9 年 3 月 13 日環境庁告示第 10 号）最終改正: 令和 2 年 3 月 30 日環境省告示 35 号 2020b
8. 環境省: 土壌の汚染に係る環境基準について（平成 3 年 8 月 23 日環境庁告示第 46 号）最終改正: 令和 2 年 4 月 2 日環境省告示第 44 号 2020c
9. 環境省: 大気汚染防止法施行規則（昭和 46 年 6 月 22 日厚生省・通商産業省令第 1 号）最終改正: 令和 2 年 12 月 28 日環境省令 31 号 2020d
10. 環境省: 排水基準を定める省令（昭和 46 年 6 月 21 日総理府令第 35 号）最終改正: 令和元年 11 月 18 日環境省令第 15 号 2019
11. 環境省: 土壌汚染対策法施行規則（平成 14 年 12 月 26 日環境省令第 29 号）最終改正: 令和 2 年 12 月 28 日環境省令第 31 号 2020e
12. 経済産業省・環境省: 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律施行令（平成 12 年 3 月 29 日政令第 138 号）最終改正：令和元年 12 月 13 日政令第 183 号 2019
13. 厚生労働省: 鉛製給水管布設替えに関する手引き。平成 24 年 3 月 2012
14. 厚生労働省: 令和 2 年度全国水道関係担当者会議資料 2021b
15. WHO: (World Health Organization). Guidelines for Drinking-water Quality. Fourth edition - Incorporating the first addendum 2017
16. EU: (European Union). Commission Directive 2003/40/EC of 16 May 2003 establishing the list, concentration limits and labelling requirements for the constituents of natural mineral waters and the conditions for using ozone-enriched air for the treatment of natural mineral waters and spring waters. 2003
17. EU: (European Union). Council Directive 98/83/EC of 3 November 1998

on the quality of water intended for human consumption. 1998
18. US EPA: (United States Environmental Protection Agency). 2018 Edition of the Drinking Water Standards and Health Advisories Tables. The 2012 Drinking Water Standards and Health Advisories (DWSHA) Tables were amended March 2018 to fix typographical errors and add health advisories published after 2012. 2018
19. Codex: (Codex Alimentarius Commission). Codex standard for natural mineral waters. Codex Standard 108-1981. Adopted 1981. Amendment 2001, 2011. 2011
20. Health Canada: Guidelines for Canadian Drinking Water Quality. Guideline Technical Document. Lead 2019a
21. NHMRC: (Australian Government / Natioanal Health and Medical Research Council / Natural Resource Management Ministerial Council). National Water Quality Management Strategy. Australian Drinking Water Guidelines 6. 2011. Version 3.5 Updated August 2018. 2018
22. 農林水産省: 有害化学物質含有実態調査結果データ集(平成 15～22 年度) 2012
23. 農林水産省: 有害化学物質含有実態調査結果データ集(平成 23～24 年度) 2014
24. 農林水産省: 有害化学物質含有実態調査結果データ集(平成 25～26 年度) 2016
25. 農林水産省: 有害化学物質含有実態調査結果データ集(平成 27～28 年度) 2018
26. 農林水産省: 鶏卵中の鉛等含有実態調査の調査結果 2020
27. （公益社団法人）日本水道協会: 水道水質データベース。平成 30 年度水道統計水質分布表（給水栓水）最高値
（http://www.jwwa.or.jp/mizu/pdf/2018-b-03Kyu-01max.pdf）（2021 年 4 月 30 日時点）.
28. Asami M, Furuhashi Y, Nakamura Y, Sasaki Y, Adachi Y, Maeda N et al.: A field survey on elution of lead and nickel from taps used in homes and analysis of product test results. Sci Total Environ 2021; 771: 144979
29. Deshommes E, Prévost M, Levallois P, Lemieux F, and Nour S: Application of lead monitoring results to predict 0-7 year old children's exposure at the tap. Water Res 2013; 47: 2409-20

30. Ngueta G, Prévost M, Deshommes E, Abdous B, Gauvin D, and Levallois P: Exposure of young children to household water lead in the Montreal area (Canada): the potential influence of winter-to-summer changes in water lead levels on children's blood lead concentration. Environ Int 2014; 73: 57-65
31. Wu J, Man Y, Sun G, and Shang L: Occurrence and health-risk assessment of trace metals in raw and boiled drinking water from rural areas of China. Water 2018; 10: 641
32. 片岡 洋平, 渡邉 敬浩, 松田 りえ子, 林 智子, 穐山 浩, 手島 玲子: ミネラルウォーター類中の元素類一斉分析法の妥当性確認と実態調査。 食品衛生学雑誌 2017; 58: 59-64
33. 穐山 浩, 堤 智昭, 鈴木 美成, 井之上 浩一, 岡 明, 畝山 智香子: 食品を介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。厚生労働行政推進調査事業費補助金（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 2019
34. 穐山 浩, 渡邉 敬浩, 堤 智昭, 井之上 浩一, 岡 明, 畝山 智香子: 食品を介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。厚生労働行政推進調査事業費補助金（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 2018
35. 松田 りえ子, 米谷 民雄, 杉山 英男: 食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価に関する研究。厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）。平成 18 年度総括・分担研究報告書 2006
36. 松田 りえ子, 渡邉 敬浩, 長岡 恵, 杉山 英男: 食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価に関する研究。厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）。平成 19 年度総括・分担研究報告書 2007
37. 松田 りえ子, 渡邉 敬浩, 杉山 英男: 食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価に関する研究。厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）。平成 20 年度総括・分担研究報告書 2008
38. 松田 りえ子, 渡邉 敬浩, 堤 智昭, 杉山 英男: 食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価に関する研究。厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）。平成 21 年度総括・分担研究報告書 2009
39. 松田 りえ子, 渡邉 敬浩, 堤 智昭, 天倉 吉章, 芦塚 由紀, 杉山 英男: 食品を介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。厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）。平成 22 年度総括・分担研究報告書 2010
40. 松田 りえ子, 渡邉 敬浩, 堤 智昭, 天倉 吉章, 芦塚 由紀, 杉山 英男:

食品を介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。厚生労働科学研究費補助金（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
41. 松田 りえ子, 堤 智昭, 渡邉 敬浩, 天倉 吉章, 高橋 浩司: 食品を介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。厚生労働科学研究費補助金（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
42. 渡邉 敬浩, 堤 智昭, 片岡 洋平, 松田 りえ子, 天倉 吉章, 畝山 智香子: 食品を介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
43. 渡邉 敬浩, 堤 智昭, 片岡 洋平, 松田 りえ子, 天倉 吉章, 畝山 智香子: 食品を介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
44. 渡邉 敬浩, 堤 智昭, 片岡 洋平, 松田 りえ子, 天倉 吉章, 畝山 智香子: 食品を介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
45. 穐山 浩, 渡邉 敬浩, 堤 智昭, 井之上 浩一, 岡 明, 畝山 智香子: 食品を介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。厚生労働行政推進調査事業費補助金（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 2016
46. 穐山 浩, 渡邉 敬浩, 堤 智昭, 井之上 浩一, 岡 明, 畝山 智香子: 食品を介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。厚生労働行政推進調査事業費補助金（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 2017
47. 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
48. 吉永 淳, Amin MHA, 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鉛一日曝露量の推計。 環境化学 2017; 27: 171-5
49. Ohno K, Ishikawa K, Kurosawa Y, Matsui Y, Matsushita T, and Magara Y: Exposure assessment of metal intakes from drinking water relative to those from total diet in Japan. Water Sci Technol 2010; 62: 2694-701
50. Watanabe T, Nakatsuka H, Shimbo S, Yaginuma-Sakurai K, and Ikeda M: High cadmium and low lead exposure of children in Japan. Int Arch

Occup Environ Health 2013; 86: 865-73
51. Hayashi A, Sato F, Imai T, and Yoshinaga J: Daily intake of total and inorganic arsenic, lead, and aluminum of the Japanese: Duplicate diet study. J Food Composition and Analysis 2019; 77: 77-83
52. 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 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量モニタリング調査検討会 2017a
53. 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タリング調査（2011～）－。環境省環境保健部環境リスク評価室 2017b
54. JECFA: (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series. Evaluation of certain food additives and contaminants. 73rd report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 2011a
55. Schneider K, Schwarz MA, Lindtner O, Blume K, and Heinemeyer G: Lead exposure from food: the German LExUKon project. Food Addit Contam: Part A 2014; 31: 1052-63
56. Marin S, Pardo O, Báguena R, Font G, and Yusà V: Dietary exposure to trace elements and health risk assessment in the region of Valencia, Spain: a total diet study. Food Addit Contam Part A 2017; 34: 228-40
57. Yoshinaga J: Lead in the Japanese living environment. Environ Health Prev Med 2012a; 17: 433-43
58. 環境省: 平成 30 年度　大気汚染状況について（有害大気汚染物質モニタリング調査結果）。　資料編（有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質以外の物質）　2020f
59. Takeda A, Kimura K, and Yamasaki S: Analysis of 57 elements in Japanese soils, with special reference to soil group and agricultural use. Geoderma 2004; 119: 291-307
60. Yoshinaga J, Yamasaki K, Yonemura A, Ishibashi Y, Kaido T, Mizuno K et al.: Lead and other elements in house dust of Japanese residences – Source of lead and health risks due to metal exposure. Environmental Pollution 2014; 189: 223-8
61. 伊佐間 和郎, 河上 強志, 西村 哲治: 小児が誤飲する可能性のある合成樹脂製家庭用品からの有害 8 元素の溶出. YAKUGAKU ZASSHI 2011; 131: 1135-40
62. 小栗 朋子, 片岡 修治, 鈴木 剛, 吉永 淳: 生活用品の鉛含有量と可給態

鉛量. 環境化学 2017; 27: 9-15
63. Greenway JA and Gerstenberger S: An evaluation of lead contamination in plastic toys collected from day care centers in the Las Vegas Valley, Nevada, USA. Bull Environ Contam Toxicol 2010; 85: 363-6
64. Shen Z, Hou D, Zhang P, Wang Y, Zhang Y, Shi P et al.: Lead-based paint in children's toys sold on China's major online shopping platforms. Environ Pollut 2018; 241: 311-8
65. Perez AL, Nembhard M, Monnot A, Bator D, Madonick E, and Gaffney SH: Child and adult exposure and health risk evaluation following the use of metal- and metalloid-containing costume cosmetics sold in the United States. Regul Toxicol Pharmacol 2017; 84: 54-63
66. 環境省: 令和元年度公共用水域水質測定結果。令和 2 年 12 月 環境省 水・大気環境局 2020g
67. 環境省: 令和元年度地下水質測定結果。令和 3 年 2 月 環境省 水・大気環境局 2021
68. Takagi M, Tanaka A, Seyama H, Uematsu A, Kaji M, and Yoshinaga J: Source identification analysis of lead in the blood of Japanese children by stable isotope analysis. International Journal of Environmental Research and Public Health 2020; 17: 7784
69. Ohtsu M, Mise N, Ikegami A, Mizuno A, Kobayashi Y, Nakagi Y et al.: Oral exposure to lead for Japanese children and pregnant women, estimated using duplicate food portions and house dust analyses. Environmental Health and Preventive Medicine 2019; 24: 72
70. Pizzol M, Thomsen M, and Andersen MS: Long-term human exposure to lead from different media and intake pathways. Sci Total Environ 2010; 408: 5478-88
71. Oulhote Y, Le Tertre A, Etchevers A, Le Bot B, Lucas JP, Mandin C et al.: Implications of different residential lead standards on children's blood lead levels in France: predictions based on a national cross-sectional survey. Int J Hyg Environ Health 2013; 216: 743-50
72. Glorennec P, Lucas JP, Mercat AC, Roudot AC, and Le Bot B: Environmental and dietary exposure of young children to inorganic trace elements. Environ Int 2016; 97: 28-36
73. Ikeda M, Shimbo S, Watanabe T, Ohashi F, Fukui Y, Sakuragi S et al.: Estimation of dietary Pb and Cd intake from Pb and Cd in blood or

urine. Biol Trace Elem Res 2011; 139: 269-86
74. Dong Z and Hu J: Development of lead source-specific exposure standards based on aggregate exposure assessment: Bayesian inversion from biomonitoring information to multipathway exposure. Environ Sci Technol 2012; 46: 1144-52
75. Fierens T, Van Holderbeke M, Standaert A, Cornelis C, Brochot C, Ciffroy P et al.: Multimedia & PBPK modelling with MERLIN-Expo versus biomonitoring for assessing Pb exposure of pre-school children in a residential setting. Sci Total Environ 2016; 568: 785-93
76. Zartarian V, Xue J, Tornero-Velez R, and Brown J: Children's lead exposure: a multimedia modeling analysis to guide public health decision-making. Environ Health Perspect 2017; 125: 097009
77. Kawamoto T, Nitta H, Murata K, Toda E, Tsukamoto N, Hasegawa M et al.: Rationale and study design of the Japan environment and children's study (JECS). BMC Public Health 2014; 14: 25
78. Michikawa T, Nitta H, Nakayama SF, Yamazaki S, Isobe T, Tamura K et al.: Baseline profile of participants in the Japan Environment and Children's Study (JECS). J Epidemiol 2018; 28: 99-104
79. Nakayama SF, Iwai-Shimada M, Oguri T, Isobe T, Takeuchi A, Kobayashi Y et al.: Blood mercury, lead, cadmium, manganese and selenium levels in pregnant women and their determinants: the Japan Environment and Children's Study (JECS). J Expo Sci Environ Epidemiol 2019; 29: 633-47
80. Tsuji M, Shibata E, Morokuma S, Tanaka R, Senju A, Araki S et al.: The association between whole blood concentrations of heavy metals in pregnant women and premature births: The Japan Environment and Children's Study (JECS). Environ Res 2018; 166: 562-9
81. Tsuji M, Koriyama C, Ishihara Y, Yamamoto M, Yamamoto-Hanada K, Kanatani K et al.: Associations between metal levels in whole blood and IgE concentrations in pregnant women based on data from the Japan Environment and Children's Study. J Epidemiol 2019a; 29: 478-86
82. Tsuji M, Shibata E, Askew DJ, Morokuma S, Aiko Y, Senju A et al.: Associations between metal concentrations in whole blood and placenta previa and placenta accreta: the Japan Environment and Children's Study (JECS). Environ Health Prev Med 2019b; 24: 40

83. Oguri T, Ebara T, Nakayama SF, Sugiura-Ogasawara M, and Kamijima M: Association between maternal blood cadmium and lead concentrations and gestational diabetes mellitus in the Japan Environment and Children's Study. Int Arch Occup Environ Health 2019; 92: 209-17
84. Ishitsuka K, Yamamoto-Hanada K, Yang L, Mezawa H, Konishi M, Saito-Abe M et al.: Association between blood lead exposure and mental health in pregnant women: Results from the Japan environment and children's study. Neurotoxicology 2020; 79: 191-9
85. Jung CR, Nakayama SF, Isobe T, Iwai-Shimada M, Kobayashi Y, Nishihama Y et al.: Exposure to heavy metals modifies optimal gestational weight gain: A large nationally representative cohort of the Japan Environment and Children's Study. Environ Int 2021; 146: 106276
86. Goto Y, Mandai M, Nakayama T, Yamazaki S, Nakayama SF, Isobe T et al.: Association of prenatal maternal blood lead levels with birth outcomes in the Japan Environment and Children's Study (JECS): a nationwide birth cohort study. International journal of epidemiology 2021; 50: 156-64
87. Nakai K, Suzuki K, Oka T, Murata K, Sakamoto M, Okamura K et al.: The Tohoku Study of Child Development: A cohort study of effects of perinatal exposures to methylmercury and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children. Tohoku J Exp Med 2004; 202: 227-37
88. Iwai-Shimada M, Kameo S, Nakai K, Yaginuma-Sakurai K, Tatsuta N, Kurokawa N et al.: Exposure profile of mercury, lead, cadmium, arsenic, antimony, copper, selenium and zinc in maternal blood, cord blood and placenta: the Tohoku Study of Child Development in Japan. Environ Health Prev Med 2019; 24: 35
89. Tatsuta N, Nakai K, Kasanuma Y, Iwai-Shimada M, Sakamoto M, Murata K et al.: Prenatal and postnatal lead exposures and intellectual development among 12-year-old Japanese children. Environ Res 2020; 189: 109844
90. Yoshinaga J, Takagi M, Yamasaki K, Tamiya S, Watanabe C, and Kaji M: Blood lead levels of contemporary Japanese children. Environ Health Prev Med 2012b; 17: 27-33

91. Sakamoto M, Chan HM, Domingo JL, Kubota M, and Murata K: Changes in body burden of mercury, lead, arsenic, cadmium and selenium in infants during early lactation in comparison with placental transfer. Ecotoxicol Environ Saf 2012; 84: 179-84
92. Ilmiawati C, Yoshida T, Itoh T, Nakagi Y, Saijo Y, Sugioka Y et al.: Biomonitoring of mercury, cadmium, and lead exposure in Japanese children: a cross-sectional study. Environ Health Prev Med 2015; 20: 18-27
93. Tsuchiya H, Mitani K, Kodama K, and Nakata T: Placental transfer of heavy metals in normal pregnant Japanese women. Arch Environ Health 1984; 39: 11-7
94. 大原 昭男, 道辻 広美, 山名 正紀, 山口 恭平, 藤木 幸雄: 新生児と母親の血液中鉛量。 産業医学 1988; 30: 396-97
95. Kaji M, Gotoh M, Takagi Y, and Masuda H: Blood lead levels in Japanese children: Effects of passive smoking. Environ Health Prev Med 1997; 2: 79-81
96. CDC: (Centers for Disease Control and Prevention). Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables, January 2019. 2019
97. Ettinger AS, Egan KB, Homa DM, and Brown MJ: Blood Lead Levels in U.S. Women of Childbearing Age, 1976-2016. Environ Health Perspect 2020; 128: 17012
98. Watson CV, Lewin M, Ragin-Wilson A, Jones R, Jarrett JM, Wallon K et al.: Characterization of trace elements exposure in pregnant women in the United States, NHANES 1999-2016. Environ Res 2020; 183: 109208
99. Wiener RC and Bhandari R: Association of electronic cigarette use with lead, cadmium, barium, and antimony body burden: NHANES 2015-2016. J Trace Elem Med Biol 2020; 62: 126602
100. Lermen D, Weber T, Göen T, Bartel-Steinbach M, Gwinner F, Mueller SC et al.: Long-term time trend of lead exposure in young German adults - Evaluation of more than 35 Years of data of the German Environmental Specimen Bank. Int J Hyg Environ Health 2021; 231: 113665
101. Zhao H, Pan Y, Wang C, Guo Y, Yao N, Wang H et al.: The effects of metal exposures on Charlson Comorbidity Index using zero-inflated

negative binomial regression model: NHANES 2011-2016. Biol Trace Elem Res 2021; 199: 2104-11
102. Reja D, Makar M, Visaria A, Karanfilian B, and Rustgi V: Blood lead level is associated with advanced liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A nationwide survey (NHANES 2011-2016). Ann Hepatol 2020; 19: 404-10
103. Wang WJ, Wu CC, Jung WT, and Lin CY: The associations among lead exposure, bone mineral density, and FRAX score: NHANES, 2013 to 2014. Bone 2019a; 128: 115045
104. Ibrahimou B, Azim SI, and Sun N: Interaction between blood lead level and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on risk of heart attack or stroke: USA NHANES, 2013-2014. Pulm Pharmacol Ther 2019; 58: 101805
105. Yao Q, Zhou G, Xu M, Dai J, Qian Z, Cai Z et al.: Blood metal levels and serum testosterone concentrations in male and female children and adolescents: NHANES 2011-2012. PLoS One 2019; 14: e0224892
106. Madrigal JM, Persky V, Pappalardo A, and Argos M: Association of heavy metals with measures of pulmonary function in children and youth: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Environ Int 2018; 121: 871-8
107. Health Canada: Fifth Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals in Canada. Results of the Canadian Health Measures Survey Cycle 5 (2016-2017). November 2019. 2019b
108. Becker K, Müssig-Zufika M, Conrad A, Lüdecke A, Schulz C, Seiwert M et al.: German Environmental Survey for Children 2003/06 - GerES IV -. Human Biomonitoring Levels of selected substances in blood and urine of children in Germany. Federal Environment Agency (Umweltbundesamt), Dessau-Roßlau Robert Koch-Institut (RKI), Berlin 2008
109. Santé Publique France: Imprégnation de la population française par le plomb. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 2020
110. Alimonti A, Bocca B, Mattei D, and Pino A: Programme for biomonitoring the Italian population exposure (PROBE): internal dose of metals. Rapporti ISTISAN 2011: 1-85
111. Cañas AI, Cervantes-Amat M, Esteban M, Ruiz-Moraga M, Pérez-

Gómez B, Mayor J et al.: Blood lead levels in a representative sample of the Spanish adult population: the BIOAMBIENT.ES project. Int J Hyg Environ Health 2014; 217: 452-9
112. Snoj Tratnik J, Falnoga I, Mazej D, Kocman D, Fajon V, Jagodic M et al.: Results of the first national human biomonitoring in Slovenia: Trace elements in men and lactating women, predictors of exposure and reference values. Int J Hyg Environ Health 2019; 222: 563-82
113. Schoeters G, Govarts E, Bruckers L, Den Hond E, Nelen V, De Henauw S et al.: Three cycles of human biomonitoring in Flanders - Time trends observed in the Flemish Environment and Health Study. Int J Hyg Environ Health 2017; 220: 36-45
114. Stojsavljević A, Borković-Mitić S, Vujotić L, Grujičić D, Gavrović-Jankulović M, and Manojlović D: The human biomonitoring study in Serbia: Background levels for arsenic, cadmium, lead, thorium and uranium in the whole blood of adult Serbian population. Ecotoxicol Environ Saf 2019; 169: 402-9
115. Burm E, Song I, Ha M, Kim YM, Lee KJ, Kim HC et al.: Representative levels of blood lead, mercury, and urinary cadmium in youth: Korean Environmental Health Survey in Children and Adolescents (KorEHS-C), 2012-2014. Int J Hyg Environ Health 2016; 219: 412-8
116. Choi W, Kim S, Baek YW, Choi K, Lee K, Kim S et al.: Exposure to environmental chemicals among Korean adults-updates from the second Korean National Environmental Health Survey (2012-2014). Int J Hyg Environ Health 2017a; 220: 29-35
117. Choi JY, Huh DA, and Moon KW: Association between blood lead levels and metabolic syndrome considering the effect of the thyroid-stimulating hormone based on the 2013 Korea National health and nutrition examination survey. PLoS One 2020; 15: e0244821
118. Ahn J, Kim NS, Lee BK, Oh I, and Kim Y: Changes of Atmospheric and Blood Concentrations of Lead and Cadmium in the General Population of South Korea from 2008 to 2017. Int J Environ Res Public Health 2019; 16
119. 鄧美: 儿童血铅水平测定及其影响因素分析. Chin J Clin Pathol (实用检验医师杂志) 2018; 10: 85-7
120. Guo Y, Deng YH, Ke HJ, and Wu JL: Iron status in relation to low-level lead exposure in a large population of children aged 0-5 years. Biol

Trace Elem Res 2021; 199: 1253-8
121. Liu X, Zhang Y, Piao J, Mao D, Li Y, Li W et al.: Reference values of 14 serum trace elements for pregnant Chinese women: a cross-sectional study in the China Nutrition and Health Survey 2010-2012. Nutrients 2017; 9: 309
122. 丁春光, 潘亚娟, 张爱华, 等.: 中国八省份一般人群血和尿液中铅、镉水平及影响因素调查. Chin J Prev Med (中华预防医学杂志) 2014; 48: 91-6
123. Miranda ML, Kim D, Hull AP, Paul CJ, and Galeano MAO: Changes in blood lead levels associated with use of chloramines in water treatment systems. Environ Health Perspect 2007; 115: 221-5
124. Switzer JA, Rajasekharan VV, Boonsalee S, Kulp EA, and Bohannan EW: Evidence that monochloramine disinfectant could lead to elevated Pb levels in drinking water. Environ Sci Technol 2006; 40: 3384-7
125. Pieper KJ, Tang M, and Edwards MA: Flint water crisis caused by interrupted corrosion control: investigating "Ground Zero" home. Environ Sci Technol 2017; 51: 2007-14
126. Lytle DA, Schock MR, Wait K, Cahalan K, Bosscher V, Porter A et al.: Sequential drinking water sampling as a tool for evaluating lead in flint, Michigan. Water Research 2019; 157: 40-54
127. Simon DL, Maynard EJ, and Thomas KD: Living in a sea of lead--changes in blood- and hand-lead of infants living near a smelter. J Expo Sci Environ Epidemiol 2007; 17: 248-59
128. Gulson BL, Mahaffey KR, Jameson CW, Vidal M, Law AJ, Mizon KJ et al.: Dietary lead intakes for mother/child pairs and relevance to pharmacokinetic models. Environ Health Perspect 1997; 105: 1334-42
129. Elsenhans B, Janser H, Windisch W, and Schümann K: Does lead use the intestinal absorptive pathways of iron? Impact of iron status on murine ^{210}Pb and ^{59}Fe absorption in duodenum and ileum *in vivo*. Toxicology 2011; 284: 7-11
130. Hu J, Wu F, Wu S, Cao Z, Lin X, and Wong MH: Bioaccessibility, dietary exposure and human risk assessment of heavy metals from market vegetables in Hong Kong revealed with an *in vitro* gastrointestinal model. Chemosphere 2013; 91: 455-61
131. Crews HM, Burrell JA, and McWeeny DJ: Trace element solubility from food following enzymolysis. Z Lebensm Unters Forsch 1985; 180: 221-6

132. Yang K and Cattle SR: Bioaccessibility of lead in urban soil of Broken Hill, Australia: A study based on *in vitro* digestion and the IEUBK model. Sci Total Environ 2015; 538: 922-33
133. Lu Y, Yin W, Huang L, Zhang G, and Zhao Y: Assessment of bioaccessibility and exposure risk of arsenic and lead in urban soils of Guangzhou City, China. Environ Geochem Health 2011; 33: 93-102
134. Bradham KD, Nelson CM, Kelly J, Pomales A, Scruton K, Dignam T et al.: Relationship between total and bioaccessible lead on children's blood lead levels in urban residential Philadelphia soils. Environ Sci Technol 2017; 51: 10005-11
135. Aung NN, Yoshinaga J, and Takahashi J: Exposure assessment of lead among Japanese children. Environ Health Prev Med 2004; 9: 257-61
136. Beauchemin S, MacLean LCW, and Rasmussen PE: Lead speciation in indoor dust: a case study to assess old paint contribution in a Canadian urban house. Environ Geochem Health 2011; 33: 343-52
137. Rasmussen PE, Beauchemin S, Chenier M, Levesque C, MacLean LCW, Marro L et al.: Canadian house dust study: lead bioaccessibility and speciation. Environ Sci Technol 2011; 45: 4959-65
138. Argyraki A: Garden soil and house dust as exposure media for lead uptake in the mining village of Stratoni, Greece. Environ Geochem Health 2014; 36: 677-92
139. Li HB, Chen K, Juhasz AL, Huang L, and Ma LQ: Childhood lead exposure in an industrial town in China: coupling stable isotope ratios with bioaccessible lead. Environ Sci Technol 2015; 49: 5080-7
140. Yan K, Dong Z, Liu Y, and Naidu R: Quantifying statistical relationships between commonly used in vitro models for estimating lead bioaccessibility. Environ Sci Pollut Res Int 2016; 23: 6873-82
141. Laidlaw MAS, Mohmmad SM, Gulson BL, Taylor MP, Kristensen LJ, and Birch G: Estimates of potential childhood lead exposure from contaminated soil using the US EPA IEUBK model in Sydney, Australia. Environ Res 2017; 156: 781-90
142. Kan J, Sima J, and Cao X: Transformation and bioaccessibility of lead induced by steamed bread feed in the gastrointestinal tract. Ecotoxicol Environ Saf 2017; 137: 158-64
143. Dong Z, Yan K, Liu Y, Naidu R, Duan L, Wijayawardena A et al.: A meta-analysis to correlate lead bioavailability and bioaccessibility and

predict lead bioavailability. Environ Int 2016; 92-93: 139-45
144. Yan K, Dong Z, Wijayawardena MAA, Liu Y, Naidu R, and Semple K: Measurement of soil lead bioavailability and influence of soil types and properties: A review. Chemosphere 2017; 184: 27-42
145. Franklin CA, Inskip MJ, Baccanale CL, Edwards CM, Manton WI, Edwards E et al.: Use of sequentially administered stable lead isotopes to investigate changes in blood lead during pregnancy in a nonhuman primate (Macaca fascicularis). Fundam Appl Toxicol 1997; 39: 109-19
146. Meirer F, Pemmer B, Pepponi G, Zoeger N, Wobrauschek P, Sprio S et al.: Assessment of chemical species of lead accumulated in tidemarks of human articular cartilage by X-ray absorption near-edge structure analysis. J Synchrotron Radiat 2011; 18: 238-44
147. Song H, Zheng G, Liu Y, Shen XF, Zhao ZH, Aschner M et al.: Cellular uptake of lead in the blood-cerebrospinal fluid barrier: Novel roles of Connexin 43 hemichannel and its down-regulations via Erk phosphorylation. Toxicol Appl Pharmacol 2016; 297: 1-11
148. Gulson BL, Mahaffey KR, Jameson CW, Patison N, Law AJ, Mizon KJ et al.: Impact of diet on lead in blood and urine in female adults and relevance to mobilization of lead from bone stores. Environ Health Perspect 1999; 107: 257-63
149. Gulson BL, Mizon KJ, Palmer JM, Korsch MJ, Taylor AJ, and Mahaffey KR: Blood lead changes during pregnancy and postpartum with calcium supplementation. Environ Health Perspect 2004; 112: 1499-507
150. Hernandez-Avila M, Villalpando CG, Palazuelos E, Hu H, Villalpando MEG, and Martinez D R: Determinants of blood lead levels across the menopausal transition. Arch Environ Health 2000; 55: 355-60
151. Carbone R, Laforgia N, Crollo E, Mautone A, and Iolascon A: Maternal and neonatal lead exposure in southern Italy. Biol Neonate 1998; 73: 362-6
152. Arbuckle TE, Liang CL, Morisset AS, Fisher M, Weiler H, Cirtiu CM et al.: Maternal and fetal exposure to cadmium, lead, manganese and mercury: The MIREC study. Chemosphere 2016; 163: 270-82
153. Choudhury H, Peirano WB, Marcus A, Elias R, Griffin S, and DeRosa CT. Utilization of Uptake Biokinetic (UBK) Lead Model to Assess Risk in Contaminated Sites. Superfund risk assessment in soil

contamination studies. ASTM International. 1992.

154. Biesiada M and Hubicki L: Blood lead levels in children: Epidemiology vs. simulations. Eur J Epidemiol 1999; 15: 485-91

155. Li Y, Hu J, Wu W, Liu S, Li M, Yao N et al.: Application of IEUBK model in lead risk assessment of children aged 61-84 months old in central China. Sci Total Environ 2016; 541: 673-82

156. Gulson B, Taylor A, and Stifelman M: Lead exposure in young children over a 5-year period from urban environments using alternative exposure measures with the US EPA IEUBK model - A trial. Environ Res 2018; 161: 87-96

157. Bert JL, van Dusen LJ, and Grace JR: A generalized model for the prediction of lead body burdens. Environ Res 1989; 48: 117-27

158. Brito JAA, McNeill FE, Webber CE, and Chettle DR: Grid search: an innovative method for the estimation of the rates of lead exchange between body compartments. J Environ Monit 2005; 7: 241-7

159. JECFA: (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Food Additives Series 64. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Prepared by the 73rd meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). 2011b

160. Dribben WH, Creeley CE, and Farber N: Low-level lead exposure triggers neuronal apoptosis in the developing mouse brain. Neurotoxicol Teratol 2011; 33: 473-80

161. Masoud AM, Bihaqi SW, Machan JT, Zawia NH, and Renehan WE: Early-life exposure to Lead (Pb) alters the expression of microRNA that target proteins associated with alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2016; 51: 1257-64

162. Dash M, Eid A, Subaiea G, Chang J, Deeb R, Masoud A et al.: Developmental exposure to lead (Pb) alters the expression of the human tau gene and its products in a transgenic animal model. Neurotoxicology 2016; 55: 154-9

163. vonderEmbse AN, Hu Q, and DeWitt JC: Developmental toxicant exposure in a mouse model of Alzheimer's disease induces differential sex-associated microglial activation and increased susceptibility to amyloid accumulation. J Dev Orig Health Dis 2017; 8: 493-501

164. Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, Marchetti C, Rutkowska M, Marchlewicz M, Kolasa A et al.: Altered energy status of primary

cerebellar granule neuronal cultures from rats exposed to lead in the pre- and neonatal period. Toxicology 2011; 280: 24-32

165. Bihaqi SW, Huang H, Wu J, and Zawia NH: Infant exposure to lead (Pb) and epigenetic modifications in the aging primate brain: implications for Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2011; 27: 819-33

166. Senut MC, Sen A, Cingolani P, Shaik A, Land SJ, and Ruden DM: Lead exposure disrupts global DNA methylation in human embryonic stem cells and alters their neuronal differentiation. Toxicol Sci 2014; 139: 142-61

167. Bihaqi SW, Eid A, and Zawia NH: Lead exposure and tau hyperphosphorylation: An in vitro study. Neurotoxicology 2017; 62: 218-23

168. Tsao DA, Yu HS, Cheng JT, Ho CK, and Chang HR: The change of β-adrenergic system in lead-induced hypertension. Toxicol Appl Pharmacol 2000; 164: 127-33

169. Simões MR, Preti SC, Azevedo BF, Fiorim J, Freire DD, Jr., Covre EP et al.: Low-level chronic lead exposure impairs neural control of blood pressure and heart rate in rats. Cardiovasc Toxicol 2017; 17: 190-9

170. Jang WH, Lim KM, Kim K, Noh JY, Kang S, Chang YK et al.: Low level of lead can induce phosphatidylserine exposure and erythrophagocytosis: a new mechanism underlying lead-associated anemia. Toxicol Sci 2011; 122: 177-84

171. Iavicoli I, Carelli G, Stanek EJ, III., Castellino N, and Calabrese EJ: Effects of low doses of dietary lead on puberty onset in female mice. Reprod Toxicol 2004; 19: 35-41

172. Iavicoli I, Carelli G, Stanek EJ, Castellino N, Li Z, and Calabrese EJ: Low doses of dietary lead are associated with a profound reduction in the time to the onset of puberty in female mice. Reprod Toxicol 2006; 22: 586-90

173. Kasten-Jolly J, Heo Y, and Lawrence DA: Impact of developmental lead exposure on splenic factors. Toxicol Appl Pharmacol 2010; 247: 105-15

174. Hossain S, Bhowmick S, Jahan S, Rozario L, Sarkar M, Islam S et al.: Maternal lead exposure decreases the levels of brain development and cognition-related proteins with concomitant upsurges of oxidative stress, inflammatory response and apoptosis in the offspring rats.

Neurotoxicology 2016; 56: 150-8

175. Alghazal M, Šutiaková I, Kovalkovičová N, Legáth J, Falis M, Pistl J et al.: Induction of micronuclei in rat bone marrow after chronic exposure to lead acetate trihydrate. Toxicol Ind Health 2008; 24: 587-93

176. Yedjou CG, Tchounwou HM, and Tchounwou PB: DNA damage, cell cycle arrest, and apoptosis induction caused by lead in human leukemia cells. Int J Environ Res Public Health 2016; 13: ijerph13010056

177. EFSA: (European Food Safety Authority). Scientific Opinion on Lead in Food. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). 2010; 8: 1570

178. Li W, Han S, Gregg TR, Kemp FW, Davidow AL, Louria DB et al.: Lead exposure potentiates predatory attack behavior in the cat. Environ Res 2003; 92: 197-206

179. Giddabasappa A, Hamilton WR, Chaney S, Xiao W, Johnson JE, Mukherjee S et al.: Low-level gestational lead exposure increases retinal progenitor cell proliferation and rod photoreceptor and bipolar cell neurogenesis in mice. Environ Health Perspect 2011; 119: 71-7

180. Shen XF, Huang P, Fox DA, Lin Y, Zhao ZH, Wang W et al.: Adult lead exposure increases blood-retinal permeability: A risk factor for retinal vascular disease. Neurotoxicology 2016; 57: 145-52

181. Chang WC, Chang CC, Wang YS, Wang YS, Weng WT, Yoshioka T et al.: Involvement of the epidermal growth factor receptor in Pb^{2+}-induced activation of $cPLA_2$/COX-2 genes and PGE_2 production in vascular smooth muscle cells. Toxicology 2011; 279: 45-53

182. Tatsuta N, Nakai K, Murata K, Suzuki K, Iwai-Shimada M, Kurokawa N et al.: Impacts of prenatal exposures to polychlorinated biphenyls, methylmercury, and lead on intellectual ability of 42-month-old children in Japan. Environ Res 2014; 133: 321-6

183. Chandramouli K, Steer CD, Ellis M, and Emond AM: Effects of early childhood lead exposure on academic performance and behaviour of school age children. Arch Dis Child 2009; 94: 844-8

184. Huang PC, Su PH, Chen HY, Huang HB, Tsai JL, Huang HI et al.: Childhood blood lead levels and intellectual development after ban of leaded gasoline in Taiwan: a 9-year prospective study. Environ Int

2012; 40: 88-96
185. Braun JM, Froehlich TE, Daniels JL, Dietrich KN, Hornung R, Auinger P et al.: Association of environmental toxicants and conduct disorder in U.S. children: NHANES 2001-2004. Environ Health Perspect 2008; 116: 956-62
186. Froehlich TE, Lanphear BP, Auinger P, Hornung R, Epstein JN, Braun J et al.: Association of tobacco and lead exposures with attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics 2009; 124: e1054-63
187. Geier DA, Kern JK, and Geier MR: Blood lead levels and learning disabilities: a cross-sectional study of the 2003-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Int J Environ Res Public Health 2017; 14: 1202
188. Kim DS, Yu SD, and Lee EH: Effects of blood lead concentration on intelligence and personality in school children. Mol Cell Toxicol 2010a; 6: 19-23
189. Kim Y, Ha EH, Park H, Ha M, Kim Y, Hong YC et al.: Prenatal lead and cadmium co-exposure and infant neurodevelopment at 6 months of age: the Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. Neurotoxicology 2013; 35: 15-22
190. Fadrowski JJ, Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, Guallar E, Weaver VM, and Furth SL: Blood lead level and kidney function in US adolescents: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med 2010; 170: 75-82
191. Spector JT, Navas-Acien A, Fadrowski J, Guallar E, Jaar B, and Weaver VM: Associations of blood lead with estimated glomerular filtration rate using MDRD, CKD-EPI and serum cystatin C-based equations. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 2786-92
192. Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, Guallar E, Muntner P, Silbergeld E, Jaar B et al.: Blood cadmium and lead and chronic kidney disease in US adults: a joint analysis. Am J Epidemiol 2009; 170: 1156-64
193. Buser MC, Ingber SZ, Raines N, Fowler DA, and Scinicariello F: Urinary and blood cadmium and lead and kidney function: NHANES 2007-2012. Int J Hyg Environ Health 2016; 219: 261-7
194. de Burbure C, Buchet JP, Bernard A, Leroyer A, Nisse C, Haguenoer JM et al.: Biomarkers of renal effects in children and adults with low environmental exposure to heavy metals. J Toxicol Environ Health A

2003; 66: 783-98

195. Harari F, Sallsten G, Christensson A, Petkovic M, Hedblad B, Forsgard N et al.: Blood lead levels and decreased kidney function in a population-based cohort. Am J Kidney Dis 2018; 72: 381-9

196. Kim Y and Lee BK: Associations of blood lead, cadmium, and mercury with estimated glomerular filtration rate in the Korean general population: analysis of 2008-2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey data. Environ Res 2012; 118: 124-9

197. Scinicariello F, Yesupriya A, Chang MH, and Fowler BA: Modification by ALAD of the association between blood lead and blood pressure in the U.S. population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Environ Health Perspect 2010; 118: 259-64

198. Zota AR, Shenassa ED, and Morello-Frosch R: Allostatic load amplifies the effect of blood lead levels on elevated blood pressure among middle-aged U.S. adults: a cross-sectional study. Environ Health 2013; 12: 64

199. Staessen JA, Roels H, and Fagard R: Lead exposure and conventional and ambulatory blood pressure: a prospective population study. Jama 1996; 275: 1563-70

200. Nordberg M, Winblad B, Fratiglioni L, and Basun H: Lead concentrations in elderly urban people related to blood pressure and mental performance: results from a population-based study. Am J Ind Med 2000; 38: 290-4

201. Wells EM, Navas-Acien A, Herbstman JB, Apelberg BJ, Silbergeld EK, Caldwell KL et al.: Low-level lead exposure and elevations in blood pressure during pregnancy. Environ Health Perspect 2011; 119: 664-9

202. Yazbeck C, Thiebaugeorges O, Moreau T, Goua V, Debotte G, Sahuquillo J et al.: Maternal blood lead levels and the risk of pregnancy-induced hypertension: the EDEN cohort study. Environ Health Perspect 2009; 117: 1526-30

203. Aoki Y, Brody DJ, Flegal KM, Fakhouri THI, Parker JD, and Axelrad DA: Blood lead and other metal biomarkers as risk factors for cardiovascular disease mortality. Medicine (Baltimore) 2016; 95: e2223

204. Wang X, Mukherjee B, and Park SK: Does information on blood heavy metals improve cardiovascular mortality prediction? J Am Heart Assoc 2019b; 8: e013571

205. Harari F, Barregard L, Östling G, Sallsten G, Hedblad B, Forsgard N et al.: Blood lead levels and risk of atherosclerosis in the carotid artery: results from a Swedish cohort. Environ Health Perspect 2019; 127: 127002
206. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Doi Y, Okubo K et al.: Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. Kidney Int 2005; 68: 228-36
207. Ninomiya T, Kiyohara Y, Tokuda Y, Doi Y, Arima H, Harada A et al.: Impact of kidney disease and blood pressure on the development of cardiovascular disease: an overview from the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. Circulation 2008; 118: 2694-701
208. Choi YH, Hu H, Mukherjee B, Miller J, and Park SK: Environmental cadmium and lead exposures and hearing loss in U.S. adults: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. Environ Health Perspect 2012; 120: 1544-50
209. Shargorodsky J, Curhan SG, Henderson E, Eavey R, and Curhan GC: Heavy metals exposure and hearing loss in US adolescents. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2011; 137: 1183-9
210. Mendola P, Brett K, DiBari JN, Pollack AZ, Tandon R, and Shenassa ED: Menopause and lead body burden among US women aged 45-55, NHANES 1999-2010. Environ Res 2013; 121: 110-3
211. Jain RB and Choi YS: Interacting effects of selected trace and toxic metals on thyroid function. Int J Environ Health Res 2015; 26: 75-91
212. Ngueta G, Verner MA, Fiocco AJ, Lupien S, and Plusquellec P: Blood lead levels and hypothalamic-pituitary-adrenal function in middle-aged individuals. Environ Res 2018; 160: 554-61
213. Bellinger D, Leviton A, and Sloman J: Antecedents and correlates of improved cognitive performance in children exposed in utero to low levels of lead. Environ Health Perspect 1990; 89: 5-11
214. Mazumdar M, Bellinger DC, Gregas M, Abanilla K, Bacic J, and Needleman HL: Low-level environmental lead exposure in childhood and adult intellectual function: a follow-up study. Environ Health 2011; 10: 24
215. Miranda ML, Kim D, Reiter J, Overstreet Galeano MA, and Maxson P: Environmental contributors to the achievement gap. Neurotoxicology

2009; 30: 1019-24

216. Evens A, Hryhorczuk D, Lanphear BP, Rankin KM, Lewis DA, Forst L et al.: The impact of low-level lead toxicity on school performance among children in the Chicago Public Schools: a population-based retrospective cohort study. Environ Health 2015; 14
217. Boucher O, Burden MJ, Muckle G, Saint-Amour D, Ayotte P, Dewailly É et al.: Response inhibition and error monitoring during a visual go/no-go task in inuit children exposed to lead, polychlorinated biphenyls, and methylmercury. Environ Health Perspect 2012; 120: 608-15
218. Taylor CM, Humphriss R, Hall A, Golding J, and Emond AM: Balance ability in 7- and 10-year-old children: associations with prenatal lead and cadmium exposure and with blood lead levels in childhood in a prospective birth cohort study. BMJ Open 2015a; 5: e009635
219. Taylor CM, Kordas K, Golding J, and Emond AM: Effects of low-level prenatal lead exposure on child IQ at 4 and 8 years in a UK birth cohort study. Neurotoxicology 2017; 62: 162-69
220. Rothenberg SJ, Poblano A, and Schnaas L: Brainstem auditory evoked response at five years and prenatal and postnatal blood lead. Neurotoxicol Teratol 2000; 22: 503-10
221. Claus Henn B, Schnaas L, Ettinger AS, Schwartz J, Lamadrid-Figueroa H, Hernández-Avila M et al.: Associations of early childhood manganese and lead coexposure with neurodevelopment. Environ Health Perspect 2012; 120: 126-31
222. Crump KS, Van Landingham C, Bowers TS, Cahoy D, and Chandalia JK: A statistical reevaluation of the data used in the Lanphear et al. (2005) pooled-analysis that related low levels of blood lead to intellectual deficits in children. Crit Rev Toxicol 2013; 43: 785-99
223. Krieg EF, Jr., Butler MA, Chang MH, Liu T, Yesupriya A, Dowling N et al.: Lead and cognitive function in *VDR* genotypes in the third National Health and Nutrition Examination Survey. Neurotoxicol Teratol 2010; 32: 262-72
224. Braun JM, Kahn RS, Froehlich T, Auinger P, and Lanphear BP: Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children. Environ Health Perspect 2006; 114: 1904-9

225. Min MO, Singer LT, Kirchner HL, Minnes S, Short E, Hussain Z et al.: Cognitive development and low-level lead exposure in poly-drug exposed children. Neurotoxicol Teratol 2009; 31: 225-31
226. Canfield RL, Kreher DA, Cornwell C, and Henderson CR, Jr.: Low-level lead exposure, executive functioning, and learning in early childhood. Child Neuropsychol 2003; 9: 35-53
227. Gump BB, Dykas M, MacKenzie JA, Dumas AK, Hruska B, Ewart CK et al.: High normal lead and mercury exposures: psychological and behavioral problems in children. Environ Res 2017; 158: 576-82
228. Nigg JT, Nikolas M, Mark Knottnerus G, Cavanagh K, and Friderici K: Confirmation and extension of association of blood lead with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD symptom domains at population-typical exposure levels. J Child Psychol Psychiatry 2010; 51: 58-65
229. Gump BB, MacKenzie JA, Bendinskas K, Morgan R, Dumas AK, Palmer CD et al.: Low-level Pb and cardiovascular responses to acute stress in children: the role of cardiac autonomic regulation. Neurotoxicol Teratol 2011; 33: 212-9
230. Sobin C, Flores-Montoya MG, Gutierrez M, Parisi N, and Schaub T: δ-Aminolevulinic acid dehydratase single nucleotide polymorphism 2 (*ALAD*$_2$) and peptide transporter 2*2 haplotype (*hPEPT2*2*) differently influence neurobehavior in low-level lead exposed children. Neurotoxicol Teratol 2015; 47: 137-45
231. Nicolescu R, Petcu C, Cordeanu A, Fabritius K, Schlumpf M, Krebs R et al.: Environmental exposure to lead, but not other neurotoxic metals, relates to core elements of ADHD in Romanian children: performance and questionnaire data. Environ Res 2010; 110: 476-83
232. Lucchini RG, Zoni S, Guazzetti S, Bontempi E, Micheletti S, Broberg K et al.: Inverse association of intellectual function with very low blood lead but not with manganese exposure in Italian adolescents. Environ Res 2012; 118: 65-71
233. Pawlas N, Broberg K, Skerfving S, and Pawlas K: Disturbance of posture in children with very low lead exposure, and modification by *VDR FokI* genotype. Ann Agric Environ Med 2014; 21: 739-44
234. Viktorinova A, Ursinyova M, Trebaticka J, Uhnakova I, Durackova Z, and Masanova V: Changed plasma levels of zinc and copper to zinc ratio

and their possible associations with parent- and teacher-rated symptoms in children with attention-deficit hyperactivity disorder. Biol Trace Elem Res 2016; 169: 1-7

235. El-Ansary A, Bjørklund G, Tinkov AA, Skalny AV, and Al Dera H: Relationship between selenium, lead, and mercury in red blood cells of Saudi autistic children. Metab Brain Dis 2017; 32: 1073-80

236. Pan S, Lin L, Zeng F, Zhang J, Dong G, Yang B et al.: Effects of lead, cadmium, arsenic, and mercury co-exposure on children's intelligence quotient in an industrialized area of southern China. Environ Pollut 2018; 235: 47-54

237. Ha M, Kwon HJ, Lim MH, Jee YK, Hong YC, Leem JH et al.: Low blood levels of lead and mercury and symptoms of attention deficit hyperactivity in children: a report of the children's health and environment research (CHEER). Neurotoxicology 2009; 30: 31-6

238. Kim Y, Kim BN, Hong YC, Shin MS, Yoo HJ, Kim JW et al.: Co-exposure to environmental lead and manganese affects the intelligence of school-aged children. Neurotoxicology 2009; 30: 564-71

239. Kim Y, Cho SC, Kim BN, Hong YC, Shin MS, Yoo HJ et al.: Association between blood lead levels (<5 μg/dL) and inattention-hyperactivity and neurocognitive profiles in school-aged Korean children. Sci Total Environ 2010b; 408: 5737-43

240. Perkins M, Wright RO, Amarasiriwardena CJ, Jayawardene I, Rifas-Shiman SL, and Oken E: Very low maternal lead level in pregnancy and birth outcomes in an eastern Massachusetts population. Ann Epidemiol 2014; 24: 915-9

241. Wright JP, Dietrich KN, Ris MD, Hornung RW, Wessel SD, Lanphear BP et al.: Association of prenatal and childhood blood lead concentrations with criminal arrests in early adulthood. PLoS Med 2008; 5: e101

242. Woods MM, Lanphear BP, Braun JM, and McCandless LC: Gestational exposure to endocrine disrupting chemicals in relation to infant birth weight: a Bayesian analysis of the HOME Study. Environ Health 2017; 16: 115

243. Nye MD, King KE, Darrah TH, Maguire R, Jima DD, Huang Z et al.: Maternal blood lead concentrations, DNA methylation of *MEG3* DMR regulating the DLK1/MEG3 imprinted domain and early growth in a

multiethnic cohort. Environ Epigenet 2016; 2: 1-8
244. Luo Y, McCullough LE, Tzeng JY, Darrah T, Vengosh A, Maguire RL et al.: Maternal blood cadmium, lead and arsenic levels, nutrient combinations, and offspring birthweight. BMC Public Health 2017; 17: 354
245. Zhu M, Fitzgerald EF, Gelberg KH, Lin S, and Druschel CM: Maternal low-level lead exposure and fetal growth. Environ Health Perspect 2010; 118: 1471-5
246. Rabito FA, Kocak M, Werthmann DW, Tylavsky FA, Palmer CD, and Parsons PJ: Changes in low levels of lead over the course of pregnancy and the association with birth outcomes. Reprod Toxicol 2014; 50: 138-44
247. Appleton AA, Jackson BP, Karagas M, and Marsit CJ: Prenatal exposure to neurotoxic metals is associated with increased placental glucocorticoid receptor DNA methylation. Epigenetics 2017; 12: 607-15
248. Taylor CM, Golding J, and Emond AM: Adverse effects of maternal lead levels on birth outcomes in the ALSPAC study: a prospective birth cohort study. BJOG 2015b; 122: 322-8
249. Taylor CM, Tilling K, Golding J, and Emond AM: Low level lead exposure and pregnancy outcomes in an observational birth cohort study: dose-response relationships. BMC Res Notes 2016; 9: 291
250. Gundacker C, Fröhlich S, Graf-Rohrmeister K, Eibenberger B, Jessenig V, Gicic D et al.: Perinatal lead and mercury exposure in Austria. Sci Total Environ 2010; 408: 5744-9
251. Jedrychowski W, Perera F, Maugeri U, Miller RL, Rembiasz M, Flak E et al.: Intrauterine exposure to lead may enhance sensitization to common inhalant allergens in early childhood. A prospective prebirth cohort study. Environ Res 2011; 111: 119-24
252. Freire C, Amaya E, Gil F, Fernández MF, Murcia M, Llop S et al.: Prenatal co-exposure to neurotoxic metals and neurodevelopment in preschool children: The Environment and Childhood (INMA) Project. Sci Total Environ 2018; 621: 340-51
253. Cantonwine D, Hu H, Sánchez BN, Lamadrid-Figueroa H, Smith D, Ettinger AS et al.: Critical windows of fetal lead exposure: adverse impacts on length of gestation and risk of premature delivery. J Occup Environ Med 2010; 52: 1106-11

254. Afeiche M, Peterson KE, Sánchez BN, Cantonwine D, Lamadrid-Figueroa H, Schnaas L et al.: Prenatal lead exposure and weight of 0- to 5-year-old children in Mexico city. Environ Health Perspect 2011; 119: 1436-41
255. Zhang A, Hu H, Sánchez BN, Ettinger AS, Park SK, Cantonwine D et al.: Association between prenatal lead exposure and blood pressure in children. Environ Health Perspect 2012; 120: 445-50
256. Vigeh M, Yokoyama K, Matsukawa T, Shinohara A, and Ohtani K: Low level prenatal blood lead adversely affects early childhood mental development. J Child Neurol 2014; 29: 1305-11
257. Xie X, Ding G, Cui C, Chen L, Gao Y, Zhou Y et al.: The effects of low-level prenatal lead exposure on birth outcomes. Environ Pollut 2013; 175: 30-4
258. Liu J, Gao D, Chen Y, Jing J, Hu Q, and Chen Y: Lead exposure at each stage of pregnancy and neurobehavioral development of neonates. Neurotoxicology 2014; 44: 1-7
259. Geng F, Mai X, Zhan J, Xu L, Shao J, Meeker J et al.: Low-level prenatal lead exposure alters auditory recognition memory in 2-month-old infants: an event-related potentials (ERPs) study. Dev Neuropsychol 2014; 39: 516-28
260. Ou Y, Bloom MS, Nie Z, Han F, Mai J, Chen J et al.: Associations between toxic and essential trace elements in maternal blood and fetal congenital heart defects. Environ Int 2017; 106: 127-34
261. Parajuli RP, Fujiwara T, Umezaki M, and Watanabe C: Association of cord blood levels of lead, arsenic, and zinc with neurodevelopmental indicators in newborns: a birth cohort study in Chitwan Valley, Nepal. Environ Res 2013; 121: 45-51
262. Parajuli RP, Fujiwara T, Umezaki M, Furusawa H, and Watanabe C: Home environment and prenatal exposure to lead, arsenic and zinc on the neurodevelopment of six-month-old infants living in Chitwan Valley, Nepal. Neurotoxicol Teratol 2014; 41: 89-95
263. Wu MT, Kelsey K, Schwartz J, Sparrow D, Weiss S, and Hu H: A δ-aminolevulinic acid dehydratase (*ALAD*) polymorphism may modify the relationship of low-level lead exposure to uricemia and renal function: the Normative Aging Study. Environ Health Perspect 2003; 111: 335-40

264. Staessen JA, Nawrot T, Hond ED, Thijs L, Fagard R, Hoppenbrouwers K et al.: Renal function, cytogenetic measurements, and sexual development in adolescents in relation to environmental pollutants: a feasibility study of biomarkers. Lancet 2001; 357: 1660-9
265. Chung S, Chung JH, Kim SJ, Koh ES, Yoon HE, Park CW et al.: Blood lead and cadmium levels and renal function in Korean adults. Clin Exp Nephrol 2014; 18: 726-34
266. Yu CC, Lin JL, and Lin-Tan DT: Environmental exposure to lead and progression of chronic renal diseases: a four-year prospective longitudinal study. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 1016-22
267. Lin JL, Lin-Tan DT, Li YJ, Chen KH, and Huang YL: Low-level environmental exposure to lead and progressive chronic kidney diseases. Am J Med 2006; 119: 707.e1-07.e9
268. Scinicariello F, Abadin HG, and Murray HE: Association of low-level blood lead and blood pressure in NHANES 1999-2006. Environ Res 2011; 111: 1249-57
269. Martin D, Glass TA, Bandeen-Roche K, Todd AC, Shi W, and Schwartz BS: Association of blood lead and tibia lead with blood pressure and hypertension in a community sample of older adults. Am J Epidemiol 2006; 163: 467-78
270. Elmarsafawy SF, Jain NB, Schwartz J, Sparrow D, Nie H, and Hu H: Dietary calcium as a potential modifier of the relationship of lead burden to blood pressure. Epidemiology 2006; 17: 531-7
271. Perlstein T, Weuve J, Schwartz J, Sparrow D, Wright R, Litonjua A et al.: Cumulative community-level lead exposure and pulse pressure: the Normative Aging Study. Environ Health Perspect 2007; 115: 1696-700
272. Juric AK, Batal M, David W, Sharp D, Schwartz H, Ing A et al.: Risk assessment of dietary lead exposure among First Nations people living on-reserve in Ontario, Canada using a total diet study and a probabilistic approach. J Hazard Mater 2018; 344: 55-63
273. Sirivarasai J, Wananukul W, Kaojarern S, Chanprasertyothin S, Thongmung N, Ratanachaiwong W et al.: Association between inflammatory marker, environmental lead exposure, and glutathione S-transferase gene. Biomed Res Int 2013; 2013: 474963
274. Rothenberg SJ, Manalo M, Jiang J, Cuellar R, Reyes S, Sanchez M et al.: Blood lead level and blood pressure during pregnancy in South

Central Los Angeles. Arch Environ Health 1999; 54: 382-89
275. Sowers M, Jannausch M, Scholl T, Li W, Kemp FW, and Bogden JD: Blood lead concentrations and pregnancy outcomes. Arch Environ Health 2002; 57: 489-95
276. Harville EW, Hertz-Picciotto I, Schramm M, Watt-Morse M, Chantala K, Osterloh J et al.: Factors influencing the difference between maternal and cord blood lead. Occup Environ Med 2005; 62: 263-9
277. Navas-Acien A, Selvin E, Sharrett AR, Calderon-Aranda E, Silbergeld E, and Guallar E: Lead, cadmium, smoking, and increased risk of peripheral arterial disease. Circulation 2004; 109: 3196-201
278. Mendy A, Gasana J, and Vieira ER: Urinary heavy metals and associated medical conditions in the US adult population. Int J Environ Health Res 2012; 22: 105-18
279. Cho HM, Cho DY, Kim MY, Yang SW, Seo YS, and Kim KN: Combined effect of blood cadmium and lead levels on coronary heart disease prediction risk in Korean men. Angiology 2015; 67: 582-6
280. Jhun HJ, Kim H, and Paek DM: The association between blood metal concentrations and heart rate variability: a cross-sectional study. Int Arch Occup Environ Health 2005; 78: 243-7
281. Krieg EF, Jr., Chrislip DW, Crespo CJ, Brightwell WS, Ehrenberg RL, and Otto DA: The relationship between blood lead levels and neurobehavioral test performance in NHANES III and related occupational studies. Public Health Rep 2005; 120: 240-51
282. Bouchard M, Bellinger DC, Weuve J, Matthews-Bellinger J, Gilman SE, Wright RO et al.: Blood lead levels and major depressive disorder, panic disorder, and generalized anxiety disorder in US young adults. Arch Gen Psychiatry 2009; 66: 1313-9
283. Weisskopf MG, Wright RO, Schwartz J, Spiro A, III., Sparrow D, Aro A et al.: Cumulative lead exposure and prospective change in cognition among elderly men: the VA Normative Aging Study. Am J Epidemiol 2004; 160: 1184-93
284. Rajan P, Kelsey KT, Schwartz JD, Bellinger DC, Weuve J, Spiro A, III. et al.: Interaction of the δ-aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) polymorphism and lead burden on cognitive function: the VA Normative Aging Study. J Occup Environ Med 2008; 50: 1053-61
285. Eum KD, Nie LH, Schwartz J, Vokonas PS, Sparrow D, Hu H et al.:

Prospective cohort study of lead exposure and electrocardiographic conduction disturbances in the Department of Veterans Affairs Normative Aging Study. Environ Health Perspect 2011; 119: 940-4

286. Farooqui Z, Bakulski KM, Power MC, Weisskopf MG, Sparrow D, Spiro A, III. et al.: Associations of cumulative Pb exposure and longitudinal changes in Mini-Mental Status Exam scores, global cognition and domains of cognition: The VA Normative Aging Study. Environ Res 2017; 152: 102-08

287. Weuve J, Korrick SA, Weisskopf MA, Ryan LM, Schwartz J, Nie H et al.: Cumulative exposure to lead in relation to cognitive function in older women. Environ Health Perspect 2009; 117: 574-80

288. Eum KD, Korrick SA, Weuve J, Okereke O, Kubzansky L D, Hu H et al.: Relation of cumulative low-level lead exposure to depressive and phobic anxiety symptom scores in middle-age and elderly women. Environ Health Perspect 2012; 120: 817-23

289. Brubaker CJ, Dietrich KN, Lanphear BP, and Cecil K M: The influence of age of lead exposure on adult gray matter volume. Neurotoxicology 2010; 31: 259-66

290. Cecil KM, Dietrich KN, Altaye M, Egelhoff JC, Lindquist DM, Brubaker CJ et al.: Proton magnetic resonance spectroscopy in adults with childhood lead exposure. Environ Health Perspect 2011; 119: 403-8

291. Muldoon SB, Cauley JA, Kuller LH, Morrow L, Needleman HL, Scott J et al.: Effects of blood lead levels on cognitive function of older women. Neuroepidemiology 1996; 15: 62-72

292. Kamel F, Umbach DM, Munsat TL, Shefner JM, Hu H, and Sandler DP: Lead exposure and amyotrophic lateral sclerosis. Epidemiology 2002; 13: 311-9

293. Shih RA, Glass TA, Bandeen-Roche K, Carlson MC, Bolla KI, Todd AC et al.: Environmental lead exposure and cognitive function in community-dwelling older adults. Neurology 2006; 67: 1556-62

294. Kamel F, Umbach DM, Stallone L, Richards M, Hu H, and Sandler DP: Association of lead exposure with survival in amyotrophic lateral sclerosis. Environ Health Perspect 2008; 116: 943-7

295. Kaufman AS, Zhou X, Reynolds MR, Kaufman NL, Green GP, and Weiss LG: The possible societal impact of the decrease in U.S. blood

lead levels on adult IQ. Environ Res 2014; 132: 413-20
296. Fang F, Kwee LC, Allen KD, Umbach DM, Ye W, Watson M et al.: Association between blood lead and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. Am J Epidemiol 2010; 171: 1126-33
297. Oggiano R, Solinas G, Forte G, Bocca B, Farace C, Pisano A et al.: Trace elements in ALS patients and their relationships with clinical severity. Chemosphere 2018; 197: 457-66
298. Dogu O, Louis ED, Tamer L, Unal O, Yilmaz A, and Kaleagasi H: Elevated blood lead concentrations in essential tremor: a case-control study in Mersin, Turkey. Environ Health Perspect 2007; 115: 1564-8
299. Reuben A, Elliott ML, Abraham WC, Broadbent J, Houts R M, Ireland D et al.: Association of childhood lead exposure with MRI measurements of structural brain integrity in midlife. Jama 2020; 324: 1970-9
300. Souza-Talarico JN, Marcourakis T, Barbosa F, Jr., Moraes Barros SB, Rivelli DP, Pompéia S et al.: Association between heavy metal exposure and poor working memory and possible mediation effect of antioxidant defenses during aging. Sci Total Environ 2017a; 575: 750-7
301. Kang GH, Uhm JY, Choi YG, Kang EK, Kim SY, Choo WO et al.: Environmental exposure of heavy metal (lead and cadmium) and hearing loss: data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES 2010-2013). Ann Occup Environ Med 2018; 30: 22
302. Gollenberg AL, Hediger ML, Lee PA, Himes JH, and Buck Louis GM: Association between lead and cadmium and reproductive hormones in peripubertal U.S. girls. Environ Health Perspect 2010; 118: 1782-7
303. Williams PL, Sergeyev O, Lee MM, Korrick SA, Burns JS, Humblet O et al.: Blood lead levels and delayed onset of puberty in a longitudinal study of Russian boys. Pediatrics 2010; 125: e1088-96
304. Choi J, Chang JY, Hong J, Shin S, Park JS, and Oh S: Low-level toxic metal exposure in healthy weaning-age infants: association with growth, dietary intake, and iron deficiency. Int J Environ Res Public Health 2017b; 14: 388
305. Krishnan E, Lingala B, and Bhalla V: Low-level lead exposure and the prevalence of gout: an observational study. Ann Intern Med 2012; 157: 233-41

306. Mendy A, Gasana J, and Vieira ER: Low blood lead concentrations and thyroid function of American adults. Int J Environ Health Res 2013; 23: 461-73
307. Wright RO, Schwartz J, Wright RJ, Bollati V, Tarantini L, Park SK et al.: Biomarkers of lead exposure and DNA methylation within retrotransposons. Environ Health Perspect 2010; 118: 790-5
308. Jackson LW, Howards PP, Wactawski-Wende J, and Schisterman EF: The association between cadmium, lead and mercury blood levels and reproductive hormones among healthy, premenopausal women. Hum Reprod 2011; 26: 2887-95
309. Nelson AE, Chaudhary S, Kraus VB, Fang F, Chen JC, Schwartz TA et al.: Whole blood lead levels are associated with biomarkers of joint tissue metabolism in African American and white men and women: the Johnston County Osteoarthritis Project. Environ Res 2011; 111: 1208-14
310. Pinkerton LE, Biagini RE, Ward EM, Hull RD, Deddens JA, Boeniger MF et al.: Immunologic findings among lead-exposed workers. Am J Ind Med 1998; 33: 400-8
311. Rotter I, Kosik-Bogacka DI, Dołęgowska B, Safranow K, Kuczyńska M, and Laszczyńska M: Analysis of the relationship between the blood concentration of several metals, macro- and micronutrients and endocrine disorders associated with male aging. Environ Geochem Health 2016; 38: 749-61
312. Pawlas N, Olewińska E, Markiewicz-Górka I, Kozłowska A, Januszewska L, Lundh T et al.: Oxidative damage of DNA in subjects occupationally exposed to lead. Adv Clin Exp Med 2017; 26: 939-45
313. Telišman S, Čolak B, Pizent A, Jurasović J, and Cvitković P: Reproductive toxicity of low-level lead exposure in men. Environ Res 2007; 105: 256-66
314. Souza-Talarico JN, Suchecki D, Juster RP, Plusquellec P, Barbosa FJ, Bunscheit V et al.: Lead exposure is related to hypercortisolemic profiles and allostatic load in Brazilian older adults. Environ Res 2017b; 154: 261-8
315. Engstrom KS, Vahter M, Johansson G, Lindh CH, Teichert F, Singh R et al.: Chronic exposure to cadmium and arsenic strongly influences concentrations of 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine in urine. Free

Radic Biol Med 2010; 48: 1211-7
316. Liao LM, Friesen MC, Xiang YB, Cai H, Koh DH, Ji BT et al.: Occupational lead exposure and associations with selected cancers: the Shanghai Men's and Women's Health Study Cohorts. Environ Health Perspect 2016; 124: 97-103
317. Zhai H, Chen C, Wang N, Chen Y, Nie X, Han B et al.: Blood lead level is associated with non-alcoholic fatty liver disease in the Yangtze River Delta region of China in the context of rapid urbanization. Environ Health 2017; 16: 93
318. Hsieh SJ, Chiu YW, Li WF, Wu CH, Chen HI, and Chuang HY: Increased concentrations of serum inhibin B among male workers with long-term moderate lead exposure. Sci Total Environ 2009; 407: 2603-7
319. Lei HL, Wei HJ, Ho HY, Liao KW, and Chien LC: Relationship between risk factors for infertility in women and lead, cadmium, and arsenic blood levels: a cross-sectional study from Taiwan. BMC Public Health 2015; 15: 1220
320. Min JY, Min KB, Kim R, Cho SI, and Paek D: Blood lead levels and increased bronchial responsiveness. Biol Trace Elem Res 2008; 123: 41-6
321. Lee HS and Park T: Nuclear receptor and VEGF pathways for gene-blood lead interactions, on bone mineral density, in Korean smokers. PLoS One 2018; 13: e0193323
322. WHO: (World Health Organization). Childhood Lead Poisoning 2010
323. IARC: (International Agency for Research on Cancer). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 87. Inorganic and Organic Lead Compounds. 2006
324. CDC: (Centers for Disease Control and Prevention). Low Level Lead Exposure Harms Children: A Renewed Call for Primary Prevention. Report of the Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention of the Centers for Disease Control and Prevention. 2012
325. CDC: (Centers for Disease Control and Prevention). Childhood Blood Lead Levels in Children Aged <5 Years − United States, 2009-2014. Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries / Vol. 66 / No. 3. 2017
326. CDC: (Centers for Disease Control and Prevention). Childhood lead

poisoning prevention program. Lead poisoning prevention. (https://www.cdc.gov/nceh/lead/prevention/default.htm) (ホームページ 2021 年 4 月 30 日時点). 2019

327. FDA: (Food and Drug Administration). Federal Register. Vol.58. No. 117. 33860. Part II. Department of hearth and human services. 1993
328. FDA: (Food and Drug Administration). Environmental Defense Fund. FDA reduces maximum daily limit for lead in children's food by half. (http://blogs.edf.org/health/2018/10/25/fda-reduces-limit-lead-childrens-food/) (ホームページ 2021 年 4 月 30 日時点). 2018
329. Flannery BM, Dolan LC, Hoffman-Pennesi D, Gavelek A, Jones OE, Kanwal R et al.: U.S. food and Drug Administration's interim reference levels for dietary lead exposure in children and women of childbearing age. Regul Toxicol Pharmacol 2020; 110: 104516
330. NTP: (National Toxicology Program). NTP Monograph on health effects of low-level lead. June 13, 2012. 2012
331. ATSDR: (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological profile for lead. August 2020. 2020
332. Health Canada: Final human health state of the science report on lead. 2013a
333. Health Canada: Risk management strategy for lead. 2013b
334. Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, Yolton K, Baghurst P, Bellinger DC et al.: Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. Environ Health Perspect 2005; 113: 894-9
335. Glenn BS, Stewart WF, Links JM, Todd AC, and Schwartz BS: The longitudinal association of lead with blood pressure. Epidemiology 2003; 14: 30-6
336. Carlisle JC and Wade MJ: Predicting blood lead concentrations from environmental concentrations. Regul Toxicol Pharmacol 1992; 16: 280-9
337. ANSES: (Agence nationale de sécurité sanitaire de l’alimentation, de l’environnement et du travail). Expositions au plomb : effets sur la santé associés à des plombémies inférieures à 100 µg/L. Avis de l’Anses Rapport d’expertise collective. 2013
338. BfR: (Bundesinstitut für Risikobewertung). EU-Höchstgehalte für Cadmium in Säuglings- und Kleinkindernahrung ausreichend -

Exposition gegenüber Blei sollte grundsätzlich auf das erreichbare Minimum reduziert werden. Stellungnahme Nr. 026/2018 des BfR vom 07. August 2018. 2018

339. RIVM: (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu). Dietary exposure to lead in the Netherlands. RIVM Letter report 2016-0206. 2017

340. RIVM: (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu). Loodinname via kraanwater. RIVM Briefrapport 2019-0090. 2019

341. FSANZ: (Food Standards Australia New Zealand). 25th Australian Total Diet Study. 2019

342. 日本産業衛生学会: 許容濃度等の勧告（2019 年度）。 産業衛生学雑誌 2019; 61: 170-202

343. ACGIH: (American Conference of Governmental Industrial Hygienist). Lead and inorganic compounds BEI. 2017

344. DFG: (Deutsche Forschungsgemeinschaft). List of MAK and BAT values. Permanent senate commission for the investigation of health hazards of chemical compounds in the work area. Report 55. 2019

345. Codex: (Codex Alimentarius Commission). General standard for contaminants and toxins in food and feed. CXS 193-1995. Adopted in 1995. Revised in 1997, 2006, 2008, 2009. Amended in 2010, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018. 2018

346. EU: (European Union). Commission Regulation (EU) 2015/1005 of 25 June 2015 amending Regulation (EC) No 1881/2006 as regards maximum levels of lead in certain foodstuffs. 2015

347. e-CFR: (Electronic Code of Federal Regulations). Title 21: Food and Drugs. Part 165-Beverages. Subpart B-Requirements for specific standardized beverages. 165.110 Bottled water. (https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=2ace39abbf64e7753b3e81dc1520d649&mc=true&node=pt21.2.165&rgn=div5)（ホームページ 2021 年 4 月 30 日時点）. 2021

348. FDA: (Food and Drug Administration). Guidance Document. Guidance for industry: Juice hazard analysis critical control point hazards and controls guidance, first edition. 2004

349. FDA: (Food and Drug Administration). Guidance Document. Guidance for industry: Lead in candy likely to be consumed frequently by small children. 2006

350. Health Canada: List of contaminants and other adulterating substances in foods. (https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food- nutrition/food-safety/chemical-contaminants/contaminants-adulterating-substances-foods.html) (ホームページ 2021 年 4 月 30 日時点). 2020
351. FSANZ: (Food Standards Australia New Zealand). Food Standards Code. Standard 1.4.1 Contaminants and natural toxicants. Schedule 19 Maximum levels of contaminants and natural toxicants. 2016
352. EU: (European Union). Council Directive of 15 October 1984 on the approximation of the laws of the Member States relating to ceramic articles intended to come into contact with foodstuffs. 1984
353. FDA: (Food and Drug Administration). Compliance Policy Guide (CPG) Sec. 545.450 Pottery (Ceramics); Import and Domestic - Lead Contamination. 2005
354. Canada: Consolidation. Glazed Ceramics and Glassware Regulations. SOR/2016-175. Current to May 22, 2019. 2019
355. Danmark: Bekendtgørelse om fødevarekontaktmaterialer. BEK nr 1248 af 30/10/2018 (Gældende). 2019
356. Standards Australia: Australian Standard. Ceramic tableware. AS 4371 – 2012. First published as AS/NZS 4371:1996.Revised and redesignated AS 4371–2012. 2012
357. Standards Australia: Standards New Zealand. Australian/New Zealand Standard. Ceramic tableware. AS/NZS 4371:1996. 1996
358. US EPA. (United States Environmental Protection Agency). All-Ages Lead Model (AALM), Version 2.0 (External Review Draft, 2019). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 2019. (https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=343670). (ホームページ 2021 年 4 月 30 日時点). 2019
359. EFSA: (European Food Safety Authority). Scientific Opinion Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. 2012; 10(3): 2579
360. Leasure JL, Giddabasappa A, Chaney S, Johnson JE Jr., Pothakos K and Lau YS et al.: Low-level human equivalent gestational lead exposure produces sex-specific motor and coordination abnormalities and late-onset obesity in year-old mice. Environ Health Perspect 2008;

116: 355-61

＜付録＞

１．国際機関等が設定する食品中の鉛に関する基準値

（１）Codex

農作物／生産物 食品名	最大基準値 （mg/kg）
ベリー及びその他の小果樹類 （クランベリー、スグリ、エルダーベリーを除く）	0.1
クランベリー	0.2
スグリ	0.2
エルダーベリー	0.2
果実類（クランベリー、スグリ、エルダーベリーを除く）	0.1
アブラナ属野菜類（ケール、アブラナ属の葉菜を除く）	0.1
鱗茎野菜類	0.1
果菜類（菌類、きのこ類を除く）	0.05
葉菜類（アブラナ属の葉菜にも適用、ほうれんそうを除く）	0.3
マメ科野菜類	0.1
生鮮栽培きのこ類（マッシュルーム、しいたけ、ヒラタケ）	0.3
豆類	0.1
根及び塊茎野菜類	0.1
果実缶詰	0.1
ジャム、ゼリー、マーマレード	0.4
マンゴーチャツネ	0.4
野菜缶詰	0.1
トマト缶瓶詰（preserved tomatoes）	0.05
テーブルオリーブ	0.4
きゅうりのピクルス	0.1
栗の缶詰、栗ピューレの缶詰	0.05
果実ジュース （ベリー及びその他の小果樹類のみを原料としたものを除く）	0.03
ベリー及びその他の小果樹類のみを原料とした果実ジュース （グレープジュースを除く）	0.05
グレープジュース	0.04
穀類（ソバ、カニューア、キヌアを除く）	0.2
乳児用調製乳、乳児用特別医療用調製乳、フォローアップミルク	0.01
魚類	0.3
牛肉、豚肉、羊肉	0.1
家きんの肉及び脂	0.1

牛の食用内臓	0.5
豚の食用内臓	0.5
家きんの食用内臓	0.5
食用油脂類	0.08
ファットスプレッド、ブレンデッドスプレッド	0.04
乳	0.02
二次的乳製品	0.02
ナチュラルミネラルウォーター	0.01（mg/L）
食塩（湿地帯からの塩を除く）	1
ワイン	0.2

（Codex 2018）（参照 345）

（２）EU

	食品名	最大基準値 (mg/kg)
3.1.1	生乳、加熱殺菌乳、乳製品用乳	0.020
3.1.2	乳児用調製乳、フォローアップミルク	
	粉末製品	0.050
	液体製品	0.010
3.1.3	穀類加工食品、乳幼児用食品（3.1.5 を除く）	0.050
3.1.4	乳幼児用特別医療用食品	
	粉末製品	0.050
	液体製品	0.010
3.1.5	乳幼児用と表示及び販売された飲料（3.1.2 及び 3.1.4 を除く）	
	液体製品、又は製造者の示す方法で戻す製品、果実ジュースを含む	0.030
	浸出又は煎じて調製する製品	1.50
3.1.6	牛、羊、豚、家きんの肉（内臓を除く）	0.10
3.1.7	牛、羊、豚、家きんの内臓	0.50
3.1.8	魚の筋肉	0.30
3.1.9	頭足動物	0.30
3.1.10	甲殻類	0.50
3.1.11	二枚貝軟体動物	1.50
3.1.12	穀類、豆類	0.20
3.1.13	野菜類（アブラナ属の葉菜、西洋ごぼう、葉菜類、生鮮ハーブ、菌類、海藻、果菜類を除く）	0.10
3.1.14	アブラナ属の葉菜、西洋ごぼう、葉菜類（生鮮ハーブ、菌類（マ	0.30

	ッシュルーム、ヒラタケ、シイタケ）を除く）	
3.1.15	果菜類	
	スイートコーン	0.10
	スイートコーン以外	0.05
3.1.16	果実類（クランベリー、スグリ、エルダーベリー、イチゴノキを除く）	0.10
3.1.17	クランベリー、スグリ、エルダーベリー、イチゴノキ	0.20
3.1.18	油脂類（乳脂を含む）	0.10
3.1.19	果実ジュース戻した濃縮果実ジュース、フルーツネクター	
	ベリー及びその他の小果樹類のみを原料としたもの	0.05
	ベリー及びその他の小果樹類以外を原料としたもの	0.03
3.1.20	ワイン（スパークリングワインを含む、リキュールワインを除く）	
	2001～2015 年度産の果実を原料とした製品	0.20
	2016 年度産以降の果実を原料とした製品	0.15
3.1.21	香りづけしたワイン（aromatised wine）、香りづけしたワインを原料とした飲料、香りづけしたワインから作ったカクテル	
	2001～2015 年度産の果実を原料とした製品	0.20
	2016 年度産以降の果実を原料とした製品	0.15
3.1.22	サプリメント食品	3.0
3.1.23	はちみつ	0.10

（EU 2015）（参照 346）

（３）米国

食品名	種類	値
飲料水（密封されたもの）	許容基準値	0.005 mg/L
果実ジュース	ガイダンス値	50 ppb*
子供向けキャンディ	ガイダンス値	0.1 ppm**

（e-CFR 2021、FDA 2004*、2006**）（参照 347-349）

（４）カナダ

食品名	最大基準値（ppm）
Edible bone meal	10
トマトペースト、トマトソース	1.5
フィッシュプロテイン、ホールトマト	0.5
飲料（消費される商品に適用）	0.2
無糖練乳、加糖練乳	0.15

乳児用調製乳（消費される商品に適用）	0.01
フルーツジュース、フルーツネクター（消費される商品に適用）	0.05
密封容器に入った飲料水	0.01

（Health Canada 2020）（参照 350）

（５）オーストラリア・ニュージーランド

食品名	最大基準値（mg/kg）
野菜類（アブラナ属を除く）	0.1
アブラナ属	0.3
穀類、豆類、マメ科	0.2
牛、羊、豚、家きんの肉（内臓を除く）	0.1
牛、羊、豚、家きんの内臓	0.5
軟体動物	2
魚類	0.5
果実類	0. 1
乳児用調製乳	0.02
塩	2

（FSANZ 2016）（参照 351）

２．国際機関等が設定する器具・容器中の鉛に関する溶出基準値

（１）EU

	セラミック製品の種類	基準値
カテゴリー1	深さが 25 mm を超えない製品	0.8 mg/dm^2
カテゴリー2	その他の製品	4.0 mg/L
カテゴリー3	調理用品：容量 3L 以上のパッケージ及び貯蔵容器	1.5 mg/L

（EU 1984）（参照 352）

（２）米国

セラミック製品の種類	基準（criteria）	基準値（μg/mL）
平たい製品（深さが 25 mm を超えないもの）	6 個の平均	3.0
カップ及びマグを除く小さな深さのある製品（容量が 1.1L を超えないもの）	6 個のうち 1 つ	2.0
カップ／マグ	6 個のうち 1 つ	0.5
ピッチャーを除く大きな深さのある製品（容量が 1.1L より大きいもの）	6 個のうち 1 つ	1.0

ピッチャー	6 個のうち 1 つ	0.5

（FDA 2005）（参照 353）

（３）カナダ

光沢のあるセラミック及びガラス製品の種類	基準値（mg/L）
平たい製品（深さが 25 mm を超えないもの）	3.0
カップ及びマグを除く小さな深さのある製品 （容量が 1.1L を超えないもの）	2.0
ピッチャーを除く大きな深さのある製品 （容量が 1.1L より大きいもの）	1.0
カップ又はマグ	0.5
ピッチャー	0.5

（Canada 2019）（参照 354）

（４）デンマーク

セラミック、エナメル、ガラス製品の種類	基準値
カテゴリーⅠ	0.8 mg/dm^2
１．満たすことができない製品（Items that cannot be filled.）	0.8 mg/dm^2
２．深さが 25 mm を超えないもの（平たい製品）	0.8 mg/dm^2
３．飲料のための製品	0.8 mg/dm^2
カテゴリーⅡ	4.0 mg/L
満たすことができる製品（平たい製品（カテゴリー1 の 2）を除く） （Items that can be filled.）	4.0 mg/L
カテゴリーⅢ	1.5 mg/L
１．調理用品	1.5 mg/L
２．容量が 3L より大きいパッケージ及び貯蔵容器	1.5 mg/L

（Danmark 2019）（参照 355）

（５）オーストラリア・ニュージーランド

①オーストラリア

セラミック製品の種類	許容基準（permissible limit criterion）	基準値
平たい製品 （深さが 25 mm を超えないもの）	平均が基準値以下	0.8 mg/dm^2
小さな深さのある製品 （容量が 1.1L を超えないもの）	全ての試料が基準値以下	2.0 mg/L
大きな深さのある製品 （容量が 1.1L より大きいもの）	全ての試料が基準値以下	1.0 mg/L

深さのある貯蔵容器 （容量が 3L より大きいもの）	全ての試料が基準値以下	0.5 mg/L
カップ及びマグ	全ての試料が基準値以下	0.5 mg/L

（Standards Australia 2012）（参照 356）

②ニュージーランド

セラミック製品の種類	基準値
平たい製品（深さが 25 mm を超えないもの）	0.8 mg/dm^2
深さのある製品（深さが 25 mm より大きいもの）	4.0 mg/L

（Standards Australia/Standards New Zealand 1996）（参照 357）