

(案)
評価書

鉛

【事務局より】

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

※本評価書案において、収集した知見の概要は、＜別添＞に記載しております。

2020年10月
食品安全委員会
鉛ワーキンググループ

目次

1		
2		頁
3	○審議の経緯	5
4	○食品安全委員会名簿	6
5	○食品安全委員会鉛ワーキンググループ専門委員名簿	6
6	○要約	7
7		
8	I. 評価要請の経緯	8
9		
10	II. 食品健康影響評価	8
11	1. ばく露.....	9
12	2. 体内動態.....	21
13	3. 実験動物等における影響.....	26
14	4. ヒトにおける影響.....	31
15	5. 用量-影響評価.....	31
16	6. まとめ.....	31
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		
31		
32		
33		
34		
35		
36		

1	<別添 1 : 鉛に関する食品健康影響評価について 一次報告>	32
2	<u>一次報告の目次</u>	
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		
31		
32		
33		
34		
35		
36		

1	<別添2：一次報告以降に公表又は更新された情報>	34
2	I. 評価対象物質の概要	35
3	1. 名称等	35
4	2. 物理化学的性状	35
5	3. 現行規制等	37
6	(1) 国内	37
7	(2) 国際機関等	40
8		
9	II. ばく露状況	40
10	1. 食物からのばく露	41
11	(1) マーケットバスケット方式による鉛摂取量推定	41
12	(2) 陰膳調査による鉛摂取量推定	45
13	(3) 各食品中の鉛濃度	47
14	(4) 海外の鉛摂取量推定	50
15	2. 飲料水中の鉛濃度及び摂水量	52
16	(1) 水道水における検出状況	52
17	(2) ミネラルウォーター類における検出状況	54
18	(3) 摂水量調査	56
19	3. 環境等からのばく露	57
20	(1) 環境等からのばく露量推定	57
21	(2) 環境中等の鉛濃度	59
22	4. 各媒体からのばく露量推定	64
23	(1) 各媒体中鉛濃度からのばく露量及び寄与率推定	64
24	(2) モデル等を用いたばく露量推定	68
25	5. 血中濃度	69
26	(1) 国内	69
27	(2) 海外	73
28		
29	III. 安全性に係る知見の概要	75
30	1. 体内動態	75
31	(1) 吸収	75
32	(2) 分布	83
33	(3) 代謝・排泄	84
34	(4) バイオキネティックモデルによる血中鉛濃度推定	87
35		
36		

1	2. 実験動物等における影響.....	92
2	(1) 急性毒性.....	92
3	(2) 神経系への影響.....	92
4	(3) 心血管系への影響.....	100
5	(4) 血液／造血系への影響.....	101
6	(5) 生殖・発生への影響.....	103
7	(6) 遺伝毒性.....	109
8	(7) 発がん性.....	112
9	(8) その他.....	112
10	3. ヒトにおける影響.....	114
11	(1) 国内.....	115
12	(2) 海外.....	118
13		
14	IV. 国際機関等の評価.....	174
15	1. 世界保健機関 (WHO).....	174
16	2. 国際がん研究機関 (IARC).....	174
17	3. 米国疾病管理予防センター (CDC).....	174
18	4. 米国食品医薬品庁 (FDA).....	175
19	5. 米国国家毒性プログラム (NTP).....	177
20	6. 米国毒性物質疾病登録機関 (ATSDR).....	178
21	7. カナダ保健省 (Health Canada).....	178
22	8. フランス食品環境労働衛生安全庁 (ANSES).....	179
23	9. ドイツ連邦リスク評価研究所 (BfR).....	179
24	10. オランダ国立公衆衛生環境研究所 (RIVM).....	180
25	11. オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ).....	182
26	12. 日本産業衛生学会.....	183
27	13. 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH).....	184
28	14. ドイツ研究振興協会 (DFG).....	184
29		
30	<略称>.....	186
31	<参照>.....	187
32	<付録>.....	211
33		
34		
35		

1 <審議の経緯>

- 2003年7月1日 厚生労働大臣から清涼飲料水中の鉛の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0701015号）、関係書類の接受
- 2008年4月17日 食品安全委員会第234回会合（自ら評価の決定）
- 2008年5月13日 第3回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会（審議体制の決定等）
- 2008年7月30日 第1回鉛ワーキンググループ
- 2008年9月5日 厚生労働大臣から器具及び容器包装の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0905002号）、関係書類の接受
- 2008年9月29日 第2回鉛ワーキンググループ
- 2008年10月24日 第3回鉛ワーキンググループ
- 2008年11月26日 第4回鉛ワーキンググループ
- 2009年2月10日 第5回鉛ワーキンググループ
- 2009年4月7日 第6回鉛ワーキンググループ
- 2009年6月17日 第7回鉛ワーキンググループ
- 2009年9月8日 第8回鉛ワーキンググループ
- 2010年1月13日 第9回鉛ワーキンググループ
- 2010年3月9日 第10回鉛ワーキンググループ
- 2012年3月22日 第9回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会（一次報告）
- 2015年12月11日 第1回汚染物質等専門調査会（鉛ワーキンググループの廃止）
- 2019年4月23日 食品安全委員会第740回会合（審議体制の決定等）
- 2019年5月16日 第1回鉛ワーキンググループ
- 2020年7月30日 第2回鉛ワーキンググループ
- 2020年10月29日 第3回鉛ワーキンググループ

2
3
4
5
6
7
8
9
10

1 <食品安全委員会名簿>

(2018年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)

山本茂貴 (委員長代理)

川西 徹

吉田 緑

香西みどり

堀口逸子

吉田 充

2

3

4 <食品安全委員会鉛ワーキンググループ専門委員名簿>

(2019年9月30日まで)

(2019年10月1日から)

松井 徹 (座長)

松井 徹 (座長)

荻田 香苗 (座長代理)

荻田 香苗 (座長代理)

浅見 真理

浅見 真理

香山 不二雄

香山 不二雄

宮川 宗之

宮川 宗之

吉永 淳

5

6 <第2回～第3回鉛ワーキンググループ専門参考人>

7 吉永 淳

8

9

1
2
3
4
5

要 約

1 I. 評価要請の経緯

2 2003年7月1日、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第7条第1項の規
3 定に基づき、清涼飲料水の規格基準を改正することについて、厚生労働省から食
4 品健康影響評価の要請が行われた。

5 2008年9月5日、食品衛生法第18条第1項の規定に基づき、器具及び容器
6 包装の規格基準を改正することについて、厚生労働省から食品健康影響評価の
7 要請が行われた。

8 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、清涼飲料水及び
9 器具・容器包装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
10 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
11 日に開催された第234回会合で食品安全基本法第23条第1項第2号の自ら行
12 う食品健康影響評価を行うこと（自ら評価）を決定した。

13 2008年7月から2010年3月まで、化学物質・汚染物質専門調査会に設置さ
14 れた鉛ワーキンググループにおいて調査審議が行われ、2012年3月22日の第
15 9回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会において、鉛ワーキンググループによ
16 る一次報告の概要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
17 議することとされた。

18 2015年9月29日の食品安全委員会第578回会合において、「化学物質・汚染
19 物質専門調査会」の名称が「汚染物質等専門調査会」に改められるとともに、多
20 岐にわたる評価対象物質の調査審議をより適切かつ迅速に行うため、これまで
21 化学物質・汚染物質専門調査会が所掌してきた評価対象物質の調査審議につい
22 ては、原則、評価対象物質ごとにワーキンググループを食品安全委員会の下に設
23 置して調査審議を行うこととされた。これを受けて、2015年12月11日の第1
24 回汚染物質等専門調査会において、鉛ワーキンググループは廃止された。

25 2019年4月23日、食品安全委員会の下に新たに「鉛ワーキンググループ」
26 を設置し、食品安全委員会における食品安全確保総合調査等により新たに収集
27 した2010年以降の知見を踏まえ、当該ワーキンググループにおいて調査審議を
28 行うこととされた。

31 II. 食品健康影響評価

32 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
33 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
34 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
35 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
36 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

1 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ばく露を受けてい
2 る。

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

7 なお、評価にあたり参照した知見を<別添1>及び<別添2>に示す。<別添
8 1>は、2012年に報告された一次報告、<別添2>は、評価に当たり、一次報
9 告以降に収集した科学論文等の知見をまとめたものであり、原著に記載されて
10 いる内容を要約の上記載している。

11

【佐藤委員長コメント】7月30日ご発言

(P.9、L.7「評価にあたり参照した知見」について)

この別添は、サイエンティフィックペーパーの知見を集めたものであることをどこか
に書いておいたほうが良い。今の案だと、どのように整理したかがわかりにくい。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、別添がどのようなものであるか追記いたしました。ご確認をお願い
いたします。

【松井先生コメント】

(P.9、L.8「一次報告以降に収集した知見をまとめたものであり、原著に記載されてい
る内容を要約の上記載」について)

原著の意味ですが、「注釈を付したり、翻訳・改作したりしたものに対して、そのもと
になった著作」です。私たちは原著論文と総説を別物としています。総説が含まれていま
すので「科学論文等」への言い換えが良いかもしれません。「一次報告以降に収集した知
見をまとめたものであり」と「原著に記載されている内容を要約の上記載」は重複してい
る気がします。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、修正いたしました。ご確認をお願いいたします。

12

13

14

1. ばく露

【事務局より】

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

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

まず。今回の文献選定で新たにみられた影響には灰色マーカーを付しております。

【香山先生コメント】 7月30日ご発言

ヒトへの影響の後にばく露があるが、まずはばく露評価があって、その後に体内動態などがくるのが順当だと思うので、このばく露の位置は検討の必要があると思う。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、ばく露の項目を体内動態や動物及びヒトへの影響の前に移動いたしました。

(1) 鉛ばく露量の概要

鉛のばく露量は吸入からのばく露と比較して経口からのばく露が2桁程度高い値であったことから、鉛の主要なばく露経路は経口であると考えられた。なお、経皮からのばく露は重要なばく露経路ではないと考えられた。

WHO (1995) では、職業ばく露を受けない成人では、主要なばく露源は食品及び飲料水であるとしている。今回得られた知見からも、成人では食事からの寄与が大きく、一方、小児では、食事に加えてマウシングや異食を介しての室内塵や土壌もばく露源となることが考えられた。

体重当たりのばく露量は小児の方が成人よりも多く、小児の中でも年齢が低いほどばく露量が多い傾向がみられた。

我が国における食物、飲料水、大気、土壌、ハウスダスト等の各媒体からの鉛ばく露量に関しては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はない。また、鉛濃度を基に算出された各媒体からの寄与率に関しても、各媒体に含まれる鉛濃度が調査によって異なるため、鉛濃度を基に算出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。

【事務局より】

<参考>WHO 1995

5. Environmental levels and human exposure

5.2 Exposure by ingestion

5.2.2 Food and alcoholic beverages

5.2.2.1 Food

“The major source of lead for non-occupationally exposed adults is food and drink.”

【吉永先生コメント】

(P.10、L.10「小児では、食事に加えてマウシングや異食を介しての室内塵や土壌もばく露源となることが考えられた。」について)

異食(pica)はかなり特殊な例であり、「食事に加えて pica があるから子供一般のばく露が大きくなる」と読めてしまうのは当たらないと思います。別に pica がなくても hand-to-mouth activity だけで十分だと思います。

【事務局より】

一次報告では以下のように記載されており、そこから抜粋しております。

ご指摘を踏まえ、「異食」を削除いたしました。

<参考：一次報告>

P.15、L.4「小児では、食品及び飲料水に加えてマウシングや異食を介して室内塵や土壌も曝露源となっている。」

P.72、L.21「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、」

【吉永先生コメント】

(P.10、L.14「我が国における食物、飲料水、大気、土壌、ハウスダスト等の各媒体からの鉛ばく露量に関しては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はない。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、鉛濃度を基に算出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。」について)

「また、・・・」は前の3行と同じことを言っていないですか？

【事務局より】

一次報告では以下のように記載されており、そこから抜粋しております。

前半はばく露量について、後半はそれぞれのばく露量から推定した寄与率について記載しております。ご指摘を踏まえ、修正いたしました。

<参考：一次報告>

P.15、L.4「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。

1

2

3 ①食事からのばく露

4 a. 食物からのばく露

5 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及び陰膳調査に
6 よって推定されている。

7 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
8 鉛ばく露量は 1978 年には 100 $\mu\text{g}/\text{日}$ 以上であったが、その後急激に減少した後
9 に、2000 年頃まで漸次的な減少を続け、2010 年以降は一定の水準に下げ止まっ
10 ている。各種調査の結果では、2010～2018 年に行われた鉛一日ばく露量調査結
11 果における平均値は 4.69～44.4 $\mu\text{g}/\text{日}$ であり、調査によって大きな差がみられ
12 た。鉛は多岐にわたる食品に含まれていることから、特定の食品からの寄与が大
13 きくなるものではないと考えられた。

14 陰膳調査での鉛の一日ばく露量は、1980 年調査の平均値は 32.2 $\mu\text{g}/\text{日}$ であっ
15 たが、2000 年代以降は 2.28～5.61 $\mu\text{g}/\text{日}$ と減少している。

16 食事からの鉛ばく露量について大きな差がみられた要因のひとつとして調査
17 方式の違いが考えられた。マーケットバスケット方式では、食品を群に分けて測
18 定していること、栄養調査に合わせたばく露量に調整していること、食品の選
19 び方や季節でバラツキが出ること等が考えられ、一方、陰膳調査では、調査対象が
20 特定集団の限られた人数であること、日によって食事内容が異なること等が考
21 えられた。調査方式の違い以外にも要因があると考えられるが不明である。

1 なお、鉛ばく露量の推定値について、不検出（ND）の分析結果を、ND を 0
2 として算出した場合と、ND を検出限界（LOD）又は定量限界（LOQ）の 1/2 と
3 して算出した場合では、推定結果が大きく異なる場合があることから、ND 結果
4 の占める割合が大きい場合や検出/定量限界が高い分析法を用いた場合には特に
5 推定結果に注意する必要がある。

6

【松井先生コメント】

（P.12、L.17「マーケットバスケット方式では、食品を群に分けて測定していること、栄養調査に合わせたばく露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等が考えられ、一方、陰膳調査では、調査対象が特定集団の限られた人数であること、日によって食事内容が異なること等が考えられた。」について）

修正が必要でしょう。ご担当の先生とご相談ください。

栄養調査は国民健康・栄養調査ですね。

「食品を群に分けて測定」、「栄養調査に合わせたばく露量に調整していること」は問題になりますか？群に分けた際に生じるサンプルの偏りは問題になる可能性はありますが、各群のサンプル数（種）が多ければそれほど大きな問題ではないと思います。この点では、サンプル数が少ない陰膳調査よりも日本人の代表的な摂取状況を反映していると思います。

「食品の選び方」の意味が分かりませんでした。

陰膳調査も季節が限られています。

バラツキは「偏り」または「誤差」ですか？

「日によって食事内容が異なること」は当たり前で、調査期間が短いことが問題でしょう。

【事務局より】

一次報告では以下のように記載されており、そこから抜粋しております。

当日のご議論をお願いいたします。

<参考：一次報告>

P.87、L.14「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。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。」

【松井先生コメント】

(P.13、L.4「検出/定量下限値」について)

- マーケットバスケット方式と陰膳調査での ND をどのように扱ったのか、分っているなら、調査結果の違い以外の要因となると思います。ND 数については記載なし」となっている論文がいくつかありますが、ND の扱いは記述ないですか？
- 食安委用語集では検出限界 (LOD)、定量限界 (LOQ) が主見出 (定量限界も記載はありますが) ともかく用語の統一をした方が良いでしょう。 以下同
- 「定量検知が可能な最小値、又は濃度」ですので、「値」は不要

【事務局より】

(評価書全体について)

- ND の扱いが記載されている原著についてはその内容を記載しております。
- 検出下限又は定量下限については、原著を確認し、LOD 又は LOQ に修正できる箇所は修正いたしました。なお、日本語の原著等に記載されている検出下限又は定量下限はそのままにしております。
- ここでの「値」は削除いたしました。(日本語の原著に「値」が記載されている場合はそのままにしております。)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13

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、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る。現在の水道水中鉛濃度は、全国の測定地点中の 95%以上で水質基準の 1/10 以下であり、食事からのばく露と比較してばく露は小さいと考えられた。また、飲料水からのばく露は食事からの鉛ばく露量の推定に加味されている報告が多かった。

なお、海外では腐食防止対策を行わなかった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。日本においても、現在まで鉛排水管及び給水管の取り換えが進められているが、**2017 年度末において 1999 年に実施した調査では延長 4,694,27,000 km のを超える鉛給水管が残存している。**

【事務局より】

鉛製給水管の残存状況について、新しい情報に修正いたしました。

1
2
3 c. 食品用器具・容器包装からのばく露

4 食品用器具・容器包装からの鉛ばく露は、輸送、製造、包装、調理等の各工程
5 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
6 量の推定に包含されており、食器類を介したばく露は包含されていないと考
7 られる。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
8 はほとんどないと考えられた。陶磁器からのばく露については過大に仮定して
9 も 0.2 µg/日であり、食事からの鉛ばく露量よりも小さい値であった。

10
11 ②環境等からのばく露

12 a. 大気からのばく露

13 吸入ばく露には、鉛製錬所等の労働環境からの職業ばく露のほか、一般環境か
14 らのばく露として大気からのばく露がある。大気中鉛濃度は 1975 年には 140
15 ng/m³ 以上であったがその後急激に減少し、1990 年前後には幾何平均値で約 40
16 ng/m³、2017 年度の調査では平均値で約 1~10 ng Pb/m³ となっている。これ
17 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
18 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。推定吸入ばく露量
19 は 0.027~0.4 µg/日であり、食事からの鉛ばく露量よりも小さい値であった。

20 また、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
21 上昇することが複数の研究により示されている。

22
【松井先生コメント】

(P.15、L.15「1990 年前後には約 40 ng/m³、2017 年度の調査では約 1~10 ng/m³ となっている。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。推定吸入ばく露量は 0.027~0.4 µg/日であり、」について)

- 40 ng/m³ は平均値ですね？ その旨記述してください。
- 範囲を示す場合、平均値または中央値も示した方が良いでしょう。

【事務局より】

- 40 ng/m³ は幾何平均値でしたのでその旨追記いたしました。
- 2017 年の調査は 35 地点の平均値が示されており、その幅を記載しております。

<参考>

P.64、L.14「大気中鉛濃度の平均値が最も高い地点は東京都で 9.7 ng/m³、最も低い

地点は沖縄県で0.82 ng/m³であった。」

1
2
3
4
5
6
7
8
9

b. 土壌からのばく露

土壌中鉛濃度から推定した小児の土壌からの経口鉛ばく露量は 2000 年の報告では 2.64 μg/日、2011 年の報告では 平均値 0.18～2.64 μg/日 であった。 これらの値は食事からの鉛ばく露量の 1/2 又は同等となり、小児における鉛ばく露のうち土壌からの寄与が大きいことが考えられた。

なお、成人を対象とした土壌摂取量が不明なため成人に関しては不明である。

【松井先生コメント】

(P.16、L.4「土壌からの鉛ばく露量は0.18～2.64 μg/日」について)

- いつのデータですか？経年的に減少していると思います。
- 平均ですか範囲ですか？食事からの鉛ばく露量と比較していますので、ここでは特にこの点の明示が必要でしょう。

【事務局より】

- 幅記載を修正し、報告された年を追記いたしました。
- 2.64 μg/日については一次報告に記載されており、土壌中濃度が平均値か最大値かわかりませんでした。

<参考（一次報告）>

P.23、L.38「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。」

【吉永先生コメント】

(P.16、L.8「成人を対象とした土壌からの鉛ばく露のデータは得られなかったため成人に関しては不明である。」について)

「土壌からの鉛ばく露のデータは得られなかった」と言うのがいいか、「土壌摂取量が不明なため」と言ったほうがいいか。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、修正いたしました。

10

1
2 c. 室内塵（ハウスダスト）からのばく露

3 ハウスダスト中鉛濃度から推定した小児のハウスダストからの経口鉛ばく露
4 量は 2004年の報告では23.4 μg/日、2011年の報告では平均値1.8～23.4 μg/日
5 であった。この値は食事からの鉛ばく露量と同等又はそれを大幅に上回る場合
6 があり、小児における鉛ばく露のうちハウスダストからの寄与はかなり大きい
7 ことが考えられた。

8 なお、成人を対象としたハウスダスト摂取量が不明なため成人に関しては不
9 明である。

10
【松井先生コメント】

(P.17、L.3「ハウスダストからの鉛ばく露量は1.8～23.4 μg/日」について)

- いつのデータですか？経年的に減少していると思います。
- 平均ですか範囲ですか？ここでもこの点の明示が必要でしょう。

【事務局より】

- 幅記載を修正し、報告された年を追記いたしました。
- 23.4 μg/日については一次報告に記載されており、土壌中濃度は平均値、摂取量は最大値でした。

<参考（一次報告）>

P.23、L.18「小児の室内塵一日摂取量の50パーセントイル値は0.025 g/日及び最大値は0.200 g/日と見積もることができ（高木と吉永 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2.93～23.4 μgと推定される。」

【吉永先生コメント】

(P.17、L.8「成人を対象としたハウスダストからの鉛ばく露のデータが不十分なため成人に関しては不明である。」について)

土壌のコメントと同様。

(「土壌からの鉛ばく露のデータは得られなかった」と言うのがいいか、「土壌摂取量が不明なため」と言ったほうがいいか。)

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、修正いたしました。

1
2
3
4
5
6
7
8

d. 生活用品、おもちゃからのばく露

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ばく露を引き起こすと考えられる。乳幼児が玩具をかじって飲みこんだ場合のばく露量は 0.036 $\mu\text{g}/\text{日}$ であり、食事からの鉛ばく露量よりも小さい値であった。

【松井先生コメント】

(P.18、L.3「d.生活用品、おもちゃからのばく露」について)

「c.食品用器具・容器包装からのばく露」と表記法が違います。・/、どちらかに統一が必要でしょう（他も）

【事務局より】

「器具・容器包装」は一単語として多くのところで使用されております。
(例：厚生労働省ホームページ「器具・容器包装、おもちゃ、洗浄剤に関する情報」というタイトル)
「生活用品、おもちゃ」の並列表記と意味合いが異なるため、このような記載としております。

9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

e. 経皮からのばく露

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た。

③各媒体からの寄与率

~~血中鉛濃度から鉛ばく露量への換算モデル式に必要な~~食物、飲料水、大気、土壌、ハウスダスト等の各媒体からの鉛ばく露量に関しては**複数の**報告があるものの、**日本人における鉛ばく露量の寄与率を推定するには知見が十分とは言えない。また、**ある知見では食事からの寄与が 8 割を占めていたり、ある知見では土壌やハウスダストからの寄与が大きかったりと、各知見におけるデータ間のばらつきが大きい。

今回得られた知見からは、成人の場合は食事からの寄与が大きく、小児の場合は食事以外の土壌やハウスダストからの鉛ばく露が大きく寄与していることが考えられた。

【事務局より】

文章を一部修正、追記いたしました。

【事務局より】

一次報告では「様々な問題点（下記参照）からモデル式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。」としていますが、今回、摂取量換算することは可能でしょうか。ご議論をお願いいたします。

＜参考＞一次報告での考察

血中鉛濃度から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（鉛の体内動態における不確実性、モデル式に用いられているパラメータが環境中鉛濃度の比較的高い時期のものであり現状にそぐわない、モデル式に必要な各媒体（食物、飲料水、大気、土壌、室内塵等）からの鉛ばく露量に関して、日本国内においてコンセンサスの得られたデータがない、日本の鉛濃度を基に計算された各媒体からの寄与率に一貫性がない）から、モデル式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。

【松井先生コメント】

今回も、「モデル式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」が良いと思います。

「コンセンサスの得られたデータがない」とすると上記のばく露量の記載は「コンセンサスの得られたデータ」ではないこととなります。ここ、または上記のばく露量の記載の表現を工夫する必要があるかもしれません。

【事務局より】

当日のご議論をお願いいたします。

（２）血中鉛濃度の概要

【事務局より】

一次報告及び新たな知見を踏まえた血中鉛濃度の概要のまとめについて記載しております。今回の文献選定で新たにみられた影響には灰色マーカーを付しております。ご確認をお願いいたします。

我が国における小児の血中鉛濃度は複数報告されているものの、知見は十分

1 ~~ではない。~~ 1993年の調査では1～15歳の平均値 3.16 μg/dL (範囲 0.80～9.51
2 μg/dL)、2004～2005年の調査では3か月～15歳で平均値 1.55 μg/dL(範囲 0.19
3 ～7.68 μg/dL)、2014～2015年の調査では、1～3歳半で平均値 1.30 μg/dL、2015
4 ～2018年の調査では、12歳で中央値 0.6～0.7 (5～95パーセンタイル値：0.3
5 ～1.1) μg/dLであつた。~~り、経年的に減少している。~~

6 また、2005～2010の調査では年齢別血中鉛濃度の幾何平均値は、1～3歳で
7 1.22 μg/dL、4～6歳で 1.06 μg/dL、7～10歳で 1.04 μg/dL、11歳以上で 0.970
8 μg/dLであり、~~年齢が高いほうが血中鉛濃度が低かった。小児であっても幼児期~~
9 ~~から年齢を経るごとに血中鉛濃度は減少している。~~

10 成人においては経年変化が報告されており、1974～1978年の調査では平均値
11 7.8 μg/dL、1983及び1985年の調査では平均値 3.7 μg/dL(範囲 1.3～7.3 μg/dL)、
12 2011～2014年では幾何平均値 0.58 μg/dL (範囲 0.14～6.75 μg/dL) と過去 25
13 年間で 1/5～1/10 に低下している。

14 全体的に成人と比較して小児の血中鉛濃度の方が高い傾向がみられた。
15

【吉永先生コメント】

(P.19、L.7「我が国における小児の血中鉛濃度は、・・・経年的に減少している。」について)

年齢が異なるデータを含んでいるのでこう言えるかどうか。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、「経年的に減少している」を削除いたしました。

【吉永先生コメント】

(P.20、L.6「2005～2010の調査では年齢別血中鉛濃度の幾何平均値は、・・・小児
であっても幼児期から年齢を経るごとに血中鉛濃度は減少している。」について)

意味がよくわかりません。狭い年齢幅の中でも、という意味か？経年的に減少している
ことと、同じ年に異なる年齢群を比較したものではありません。意味が異なるのだから、「小
児であっても」というのはおかしい。

年齢を経るごと、というのは mislead する。年齢が高いほうが濃度が低い、というべき。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、修正いたしました。

16

17

【事務局より】

文章を一部追記いたしました。

2-1. 体内動態（＜別添1＞Ⅵ.、＜別添2＞Ⅲ. 1. 参照）

【事務局より】

一次報告及び新たな知見を踏まえた体内動態のまとめを記載しております。今回の文献選定で新たにみられた影響には灰色マーカーを付しております。

食品中の鉛を含めて経口ばく露された鉛は消化管から吸収されるが、その吸収量と速度はばく露されたヒトの生理状態（年齢、摂食状態、鉄及びカルシウムの摂取状態等）やバイオアクセシビリティによって変化する。バイオアクセシビリティを予測する方法には、胃及び腸管での消化を模した人工消化後の溶解性等で示される *in vitro* バイオアクセシビリティがあり、複数報告されている。*in vitro* バイオアクセシビリティについては、食品では胃で16～42%、腸で0.7～26%、土壌では胃で1.9～106%、腸では0.2～78.6%、ハウスダストでは約20～80%と、用いる方法や測定対象によって大きな差がみられている。*in vitro* バイオアクセシブルな鉛のばく露量と血中鉛濃度には相関がみられることから、バイオアベイラビリティを推定（算出又は予測）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るが、測定法によって大きく異なる等の問題がある。また、*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式があるが、その係数も一貫した値となっていない。消化管では、成人で10～15%程度、生後2週～8歳の小児で約40%の鉛が吸収される。成人の水溶性鉛化合物の吸収率は空腹時で20～70%、摂食時又は後で3～15%とされている。また、大気中から吸入された鉛は、肺で速やかに吸収されるが、粒子サイズが小さいほど肺内の沈着率や吸収率が高くなる。小児における鉛粒子の沈着率は、体重等を調整し算出すると、成人の1.6～2.7倍となる。土壌やハウスダスト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。

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。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法¹⁾があり、その結果から、食品では胃で16～42%、腸で0.7～26%、土壌では胃で1.9～106%、腸では0.2～78.6%、ハウス

¹⁾ バイオアクセシビリティを予測するため、胃液等の松井先生修正消化管液を模した溶液で可溶化した鉛の量を測定する *in vitro* 試験法。(EPA 2007、山野 2009) (参照 304, 305)

1 ダストでは約 20～80%が溶解する可能性が示されている。また、*in vitro* バイオ
2 アクセシビリティから吸収率を予測するための換算式の妥当性に問題があると
3 考えられる。

4 食品や土壌及びハウスダストの吸収率を予測するための代替法としてバイオ
5 アクセシビリティ²⁾を予測する方法には、胃及び腸管での消化を模した人工消化
6 後の溶解性等で示される *in vitro* バイオアクセシビリティ³⁾があるが、り、複数
7 報告されている。*in vitro* バイオアクセシビリティについては、食品では胃で 16
8 ～42%、腸で 0.7～26%、土壌では胃で 1.9～106%、腸では 0.2～78.6%、ハウ
9 スダストでは約 20～80%と、用いる方法や測定対象によって大きな差がみられ
10 ている。*in vitro* バイオアクセシブルな鉛のばく露量と血中鉛濃度には相関がみ
11 られることから、バイオアベイラビリティ⁴⁾を推定(算出又は予測)するための
12 *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
13 きると考えられるが、測定法や試験媒体によって大きく異なるばらつきが大き
14 い等の問題があることから、*in vitro* バイオアクセシビリティを用いて吸収率を
15 予測することは困難であると考えられた。また、*in vitro* バイオアクセシビリテ
16 ィからバイオアベイラビリティを予測するための換算式があるが、その係数も
17 一貫した値となっていない。

18 吸収された鉛は、血液、軟組織(肝臓、肺、脾臓、腎臓及び骨髄)並びに骨に
19 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
20 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
21 負荷量の 73%が骨に存在する。骨中鉛は血液に容易に移動し、成人及び妊婦の
22 血中鉛のそれぞれ約 40～70%、9～65%は骨由来とされている。

23 消化管で吸収されなかった摂取した(または摂取物中)食品中の松井先生修正
24 鉛は主に糞便中に排泄され、体内に吸収されて蓄積されなかった鉛は主に腎臓
25 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～
26 40 日、骨で 17～27 年とされている。

27 妊娠中の母体の血中鉛濃度は妊娠前期に比べて中期にやや低下するが、後期
28 に上昇する。妊娠中にカルシウムサプリメントを摂取することによって骨から
29 の鉛の移動に伴うと母体血中鉛濃度のが上昇を抑えたり、そのする時期を遅ら
30 せたり、減少させる可能性がある。妊婦の骨から血中に移行した鉛は胎盤を通過

²⁾ 経口的に摂取された化学物質の総量に対する、消化液中への遊離量(消化管内において
吸収可能な形態)の割合。摂取した化学物質の物理化学的性状(粒子サイズ、溶解度等)
やばく露源の種類(食品、土壌等)等により大きな影響を受ける。

³⁾ バイオアクセシビリティを予測するため、胃液等の消化管液を模した溶液で可溶化した
鉛の量を測定する *in vitro* 試験法。(EPA 2007、山野 2009)(参照 304、305)

⁴⁾ 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。

1 しから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
2 濃度は母体血中鉛濃度の 80~100%に相当する。胎児の血中鉛濃度は母体血中鉛
3 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てい
4 る。

5 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
6 れている。新生児では、生後 1 週間のうちに溶血が促進され、遊離血漿中松井
7 先生修正鉛が増加し、尿排泄のために腎臓に運ばれる鉛が増えるため、血中鉛濃
8 度が減少し、尿中鉛濃度が増加する。血中鉛濃度は、生後 10 日以内の乳児では
9 母親の約 83%であったが、生後 1~2 か月で約 47%まで減少し、その後、2~3
10 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
11 ら減少したと報告されている。

12 ~~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、体内に吸収~~
13 ~~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~~
14 ~~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。~~

15 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
16 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
17 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
18 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
19 といった問題がある。

20 IEUBK モデル⁵⁾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
21 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
22 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
23 7 歳以下の子どもに制限されるという点である。

24 ~~さらに、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おり、~~
25 ~~高濃度側に裾野が広い分布の場合には、高濃度側の予測が過大評価される可能~~
26 ~~性があるという問題がある。~~

27

【吉永先生コメント】 7 月 30 日ご発言

(P.21、L.7~18 バイオアクセシビリティの記載について)

食品健康影響評価の部分は全体をサマライズした部分だと思う。バイオアクセシビ
リティは吸収率がわからない時のテクニカルなものであり、ここに記載するのはどうなの
か。記載するにしても短くした方がよい。

⁵⁾ IEUBK モデル (Integrated Exposure Uptake Biokinetic model) 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。

バイオアクセシビリティで大事なことは同じ方法を別の媒体（土壌やハウスダストと食品）に適用した時にどうなったかだと思う。Aungら（2004）に情報がある。新しい情報も調べた方がよい。

【松井先生コメント】 7月30日ご発言
(上記吉永先生コメントに対するコメント)

バイオアクセシビリティは消化管内の変化をシミュレートしているもので、代謝として意味がないわけではない。溶解性がばらついている情報として記載してもいいのではないかと。ただ、量が多いので修正した方がよい。

【吉田委員コメント】 7月30日ご発言
(P.21、L.7～18 バイオアクセシビリティの記載について)

こういう目的でこういうことをしたという前書きみたいなものがあると記載内容がわかると思う。これによって何がわかったのかという結論をコンパクトにまとめるとよい。

【川西委員コメント】 7月30日ご発言
(P.21、L.7～18 バイオアクセシビリティの記載について)

吸収を考える時の代替であり、汎用されていることをはじめに記載した方がよい。

【松井先生コメント】 7月30日ご発言
(上記吉田委員及び川西委員コメントに対するコメント)

バイオアクセシビリティという概念が結構新しいので、こういうものであること、なぜ出てきたのかということがわかるように修正した方がよい。

【佐藤委員長コメント】 7月30日ご発言
(P.21、L.5～23 吸収全体の記載について)

体内動態で重要なのは、代謝モデルが成り立たなくて血中濃度で評価するしかないということ。バイオアクセシビリティの概念を持ってくるのは重要。ただ、記載の順番が大切で、まず食品のこと、大気のこと、そしてハウスダストや土壌の話をして、そのあたりはバイオアクセシビリティが違うことを記載すれば理解してもらえるのではないかと。

【事務局より】

ご指摘を踏まえまして、吸収の記載場所を全体的に見直し、バイオアクセシビリティの記載場所を変え、修正いたしました。その際に参照した Aung et al. 2004、及び松井先生からご提供いただきました Li et al. 2015 の概要を〈別添2〉のⅢ. 1. (1) 吸収のバイオアクセシビリティの箇所に追記しております。ご確認をお願いいたします。

【松井先生コメント】

(P.22、L.4「食品や土壌及びハウスダストの吸収率を予測するための代替法として *in vitro* バイオアクセシビリティがあるが、測定法や試験媒体によってばらつきが大きい等の問題があることから、*in vitro* バイオアクセシビリティを用いて吸収率を予測することは困難であると考えられた。」について)

体内動態で上記(測定法の問題)は不要でしょう。あとで代替案を示しました。他の先生とご相談ください。

一応、上記に対するコメントもつけました。

前にも書きましたが、生活用品・おもちゃからのばく露量はインビトロバイオアクセシビリティ(可給性)で示されているものがありますね?

問題点として、「また、*in vitro* バイオアクセシビリティから吸収率を予測するための換算式の妥当性に問題があると考えられる。」を追加しても良いでしょう。

後で記載の吉永先生のコメント「バイオアクセシビリティで大事なことは同じ方法を別の媒体(土壌やハウスダストと食品)に適用した時にどうなったかだと思う。」に關しまして、*in vitro* バイオアクセシビリティが真のバイオアクセシビリティを反映しており、サンプルの真のバイオアクセシビリティの差が *in vitro* バイオアクセシビリティの差になって表れる、またはサンプルのマトリックスによって、例えば人工消化時の酵素活性が阻害される可能性など、*in vitro* バイオアクセシビリティが真のバイオアクセシビリティを反映していない可能性の二つが考えられます。この区別はできません。「試験媒体」は削除してもよいと思います。

代替案です。

「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。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法)があり、その結果から、食品では胃で16~42%、腸で0.7~26%、土壌では胃で1.9~106%、腸では0.2~78.6%、ハウスダストでは約20~80%が溶解する可能性が示されている。」

【事務局より】

ご指摘のとおり修正いたしました。ご確認をお願いいたします。

【吉永先生コメント】7月30日ご発言

(P.23、L.24 IEUBK モデルの記載について)

意味が分からない。

【事務局より】

こちらの3行は<別添2>の1報で記載されていただけの情報でしたので、削除致しました。ご確認をお願いいたします。

1

【松井先生コメント】

(P.22、L.21「骨中鉛は血液に容易に移動し」について)

「生物学的半減期は骨で17~27年とされている。」ので、容易は問題でしょう。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、「容易に」を削除いたしました。ご確認をお願いいたします。

【松井先生コメント】

(P.23、L.12「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、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。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。」について)

ここの記載は、P.22、L.18「吸収された鉛は、・・・」付近に移動し、まとめて修文した方が良いでしょう。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、排泄に関する記載を移動いたしました。ご確認をお願いいたします。

2

3

4

3-2. 実験動物等における影響

【事務局より】

一次報告及び新たな知見を踏まえた実験動物等における影響のまとめを記載しております。今回の文献選定で新たにみられた影響には灰色マーカーを付しております。

5

6

(1) 急性毒性 (<別添1>Ⅷ. 1.、<別添2>Ⅲ. 2.(1)参照)

7

鉛化合物の経口半数致死量 (LD₅₀) は2,000 mg/kg 体重以上であると報告されている。

8

9

10

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

11

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

12

1 習能力の低下等がみられた。また、鉛が神経毒性を引き起こす機序を調べた報告
2 では、大量投与で大脳皮質の神経細胞の変性の増加、小脳や海馬における一酸化
3 窒素⁶⁾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
4 られ、このような変化が鉛の神経毒性を引き起こす機序であるとする知見が報
5 告されている。

6 霊長類を用いた試験において、出生後に鉛ばく露を受けた児に学習障害が観
7 察され、鉛ばく露を中止した後場合にも有害影響の継続が認められた。

8 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
9 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との知見が
10 報告されている。

11 (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)

12 EPA (2006) 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
13 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のちも動脈性
14 高血圧が長期間持続することが示されている。また、一次報告以降においても、
15 げっ歯類を用いた試験において血圧上昇が認められたとする知見が報告されて
16 いる。
17

18 (4) 血液/造血系への影響

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

20 EPA (2006) 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
21 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
22 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) が有意に減
23 少していたことから、これらの影響は赤血球による鉛の蓄積吸収松井先生修正
24 に起因しているとされている。また、一次報告以降においても、げっ歯類を用い
25 た試験において貧血が認められたとする知見が報告されている。
26

27 【川西委員コメント】7月30日ご発言

(P.27、L.24「赤血球による鉛の吸収に起因しているとされている。」について)

言いたいことがわからない。一時的な赤血球への作用と言いたいのか。

【松井先生コメント】7月30日ご発言

6) 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。

(上記川西委員コメントに対するコメント)

この記載に対応する試験が<別添2>のP.96、L.16のJang et al. 2011であり、赤血球細胞を鉛で処理している直接的な作用である。そのことがわかるように記載すれば良いのではないかと。

【宮川先生コメント】7月30日ご発言

一次報告で記載されていた箇所を修正しないのであれば、*in vitro*の試験で赤血球に対する直接的な作用があったことを追記しても良いのではないかと。

【松井先生コメント】

(P.27、L.24「鉛の吸収」について)

蓄積または取り込みが良いかもしれません。

【事務局より】

ご指摘を踏まえまして、吸収を蓄積に修正いたしました。ご確認をお願いいたします。

1

【松井先生コメント】

(P.27、L.23「有意に減少していたことから」について)

有意性の表記について

1) 有意な場合は「有意」とは記述しない。ここでは「が減少していたことから」は有意な減少を示します。

傾向がある場合はその旨を記述し、p値などを示す。

(私の専門分野ではこれが一般的です。)

または

2) 有意な場合は、すべて「有意に」と記述する。

が考えられます。

どちらかにしないと混乱が生じることがあると思います。

1) が良いと思いますが、ご検討ください。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、評価書全体として、「有意に上昇」「有意に減少」の「有意に」を削除いたしました。ご確認をお願いいたします。

2

3

4

(5) 腎臓への影響 (<別添1>Ⅷ. 5.、X. 1.(4)参照)

5

EPA (2006) 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、

1 鉛ばく露の最初の 3 か月間に糸球体過剰ろ過⁷⁾ 現象が示されている、としてい
2 る。なお、一次報告以降の新たな知見は得られなかった。

3 4 (6) 内分泌系⁸⁾ / 免疫系への影響

5 内分泌系 / 免疫系への影響に関する取り上げるべき知見は得られなかった。
6

【松井先生コメント】 7月30日ご発言

(P.29、L.5「内分泌系 / 免疫系への影響に関する取り上げるべき知見は得られなかつ
た。」について)

生命というのは一つのシステムで動いているので仕分けが難しいが、P.95、L.4 心血
管系への影響の Tsao et al. 2000 に「血漿中ノルアドレナリン濃度の上昇」という記
載があり、このノルアドレナリンはホルモンとして全身に作用しているのではないか。

「取り上げるべき知見は得られなかった」は難しいのではないか。再掲か、内分泌の影響
を介しているが血圧への影響であるという仕分けをしたということにするか。

【事務局より】

7月30日のご審議を踏まえまして、このまま修正なしということになりましたので
特段の修正は行っておりません。

7 8 9 (7) 生殖・発生への影響

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

11 生殖毒性については、ラット又はマウスを用いた試験において、雄の精子数へ
12 の影響及び精巣萎縮等、雌の発情周期の不規則化、卵巣黄体囊胞数の減少を伴う
13 卵胞囊胞の発達、性成熟の遅延等がみられた。

14 発生毒性については、ラットを用いた試験において、胎児の発育阻害、死産児
15 発生率の増加、見ラットの脳重量の減少、活動性の低下等がみられた。

16 17 (8) 遺伝毒性 (<別添1>Ⅷ. 7.、X. 1.(7)、<別添2>Ⅲ. 2.(6)参照)

18 *in vitro* の試験系においては、哺乳動物細胞を用いた染色体異常試験では相反
19 する結果が得られている。異なる動物細胞チャイニーズハムスター細胞松井先

7) 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、心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、一酸
化窒素 (NO)、インスリン様成長因子 (IGF-1) 等が関与していると考えられている。

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

1 **生修正**を用いた遺伝子突然変異試験は陽性及び陰性の結果が得られたが、**同様の**
2 **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
3 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
4 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
5 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
6 ータが不十分であった。*in vivo* の試験系においては、動物を用いた**小核試験**及
7 **び姉妹染色分体交換試験**において陽性の結果が得られているが、染色体異常及
8 **び DNA 損傷**は弱い又は全くないことが示唆されている。職業性ばく露されたヒ
9 トの細胞を用いた小核試験、姉妹染色分体交換試験、DNA 損傷試験は陽性の結
10 果が得られているが、他の重金属の影響を排除できないため、鉛のみの評価は困
11 難である。また、EFSA (2010) 及び JECFA (2011b) では、IARC (2006) を
12 引用して、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と
13 している。これらの結果から鉛は直接的な遺伝毒性物質ではなく、間接的な影響
14 によるものであると考えられた。

15
【松井先生コメント】

(P.29、L.19「チャイニーズハムスター細胞を用いた遺伝子突然変異試験」について)

食品健康影響評価では細胞種を明示する必要はないと思います。JECFA (2011) に
従って“different animal cells” (異なる動物細胞) で良いと思います。なお、実際は
Chinese hamster ovary 細胞 (CHO K1)、Chinese hamster V79 細胞、Syrian
hamster embryo (SHE) 細胞などが使われています。

【事務局より】

ご指摘を踏まえまして、修正いたしました。ご確認をお願いいたします。

16
17
18 (9) 発がん性 (<別添 1>Ⅷ. 8.、X. 1.(8)参照)

19 EPA (2006) に加え、EFSA (2010) 及び JECFA (2011b) では、Azar ら
20 (1973) を含む IARC (2006) で報告された多くの動物実験の結果から、高用
21 量の様々な鉛化合物がげっ歯類に腫瘍を誘発することが示されたとしている。

22 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
23 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
24 **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
25 発がん性は重大なリスクではないと考えられた。

【吉永先生コメント】 7月30日ご発言

(P.30、L.23「ヒトの摂取量と比較して非常に高いことから」について)

非常に定性的な文章だが、何桁違うとか数字を記載することは可能ですか。

【事務局より】

EFSA (2010) に、“As lead is not a direct acting genotoxin and the doses used to induce tumours in the rodent experiments are very high compared to human intake the CONTAM Panel considered human exposure to lead through food unlikely to represent a significant cancer risk.” とあり、発がん性のまとめに記載いたしました。

IARC (2006) を引用元として EFSA (2010) には「3 or 5 mg lead/kg/feed」「20 or 40 mg/kg bw/day」「500 mg/L (飲水)」「3 mg/day」等が発がん性試験の投与量として記載されており、EFSA (2010) で推定されている成人の鉛ばく露量(平均的なばく露:0.36~1.24 $\mu\text{g/kg bw/day}$ 、高ばく露:0.73~2.43 $\mu\text{g/kg bw/day}$)と比較すると 10,000 倍以上になります (20 or 40 mg/kg bw/day との比較)。

10,000 倍以上という数値を追記いたしましたが、ご確認をお願いいたします。

1

2

3 **4-3. ヒトにおける影響**

4 今後のご審議を踏まえ記載予定

5

6 ~~4. ばく露~~

7

8 **5. 用量-影響評価**

9 今後のご審議を踏まえ記載予定

10

11 **6. まとめ**

12 今後のご審議を踏まえ記載予定

13

<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

1
2

<別添 2 >

一次報告以降に公表又は更新
された情報

1 I. 評価対象物質の概要

2
3 1. 名称等

4 和名：鉛

5 英名：Lead

6 CAS 登録番号：7439-92-1 (ICSC) (参照 1)

7
8 2. 物理化学的性状

9 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
10 示す。

11
12 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 ₄ H ₆ O ₄ Pb (無水物) C ₄ H ₆ O ₄ Pb · 3H ₂ O* (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	—	—

密度 (g/cm ³)	11.34	3.3 (比重) (無水物) 2.55* (三水合物)	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* (三水合物)	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 (熔融状態) 硫黄：反応 セレン：反応 テルル：反応	エチレングリコール： 可溶 エタノール：微溶 (無水物) 熱湯：可溶* アルコール：可溶* グリセロール：可溶* (三水合物)	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

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

2

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
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 グリセロール：可溶 希塩酸：難溶** 濃塩酸：可溶**	希塩酸：可溶 硝酸：可溶 希硫酸：僅かに可溶 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 ₂ H 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 以上で分解
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**	ベンゼン：可溶 石油エーテル：可溶 ガソリン：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 2019a) (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) 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)
	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：1~8 µg/cm ² 以下 深さ ≥ 2.5 cm：0.4~2 µg/cm ² 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
	4. 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、金属製アクセサリ玩具 溶出試験：90 µg/g 以下
水道法	水道水質基準（厚生労働省 2015）（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 2019a）（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 2019b）（参照 7）	0.01 mg/L 以下
	土壌汚染に係る環境基準（環境省 2019c）（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 2017a）（参照 9）	鉛及び鉛化合物：10～30 mg/Nm ³ （施設ごと）
水質汚濁防止法	一律排水基準（健康項目）（環境省 2018a）（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	鉛及びその化合物：0.1 mg/L（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 2019d）（参照 11）	土壌溶出量 ⁹⁾ ：0.01 mg/L 以下 土壌含有量 ¹⁰⁾ ：150 mg/kg

⁹⁾ 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。

¹⁰⁾ 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。

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
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

（2）国際機関等

①食品

食品中の鉛について、Codex、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

- WHO：飲料水について、0.01 mg/L（暫定値）（WHO 2017）（参照 13）
- 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 14）
- 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 15）
- EPA：飲料水について、アクションレベル¹¹⁾ 0.015 mg/L（Treatment Technique）（EPA 2018）（参照 16）
- 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 17）
- カナダ：飲料水について、0.005 mg/L（Health Canada 2019）（参照 18）
- オーストラリア：飲料水について、0.01 mg/L（NHMRC 2018）（参照 19）

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）

II. ばく露状況

【事務局より】
 浅見先生、吉永先生にご確認いただいた知見のうち、お一人でも必要と判断された知見について記載しております。
 その他、行政機関、国際機関から収集した情報を記載しております。

¹¹⁾ 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。水道水サンプルの 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。

【吉永先生コメント】

全体的に、ND 試料が幾つあるかで平均値が大きく変化し得るため、そのことを本文中に触れておいたほうが良いのではないかと。

【事務局より】

ご指摘を踏まえまして、全ての知見において、原著に ND 数の記載があるものはその数を記載し、記載がないものは「ND 数については記載なし」と明記しております。なお、修正箇所は、「1. (1) マーケットバスケット方式による鉛摂取量推定」「1. (2) 陰膳調査による鉛摂取量推定」「1. (4) 海外の鉛摂取量推定」「3. 環境等からのばく露量推定」「4. (1) 各媒体中鉛濃度からのばく露量及び寄与率推定」です。

なお、N.D.に対する留意事項については、食品健康影響評価本文にも記載しております。

3 **1. 食物からのばく露**

4 **(1) マーケットバスケット方式による鉛摂取量推定**

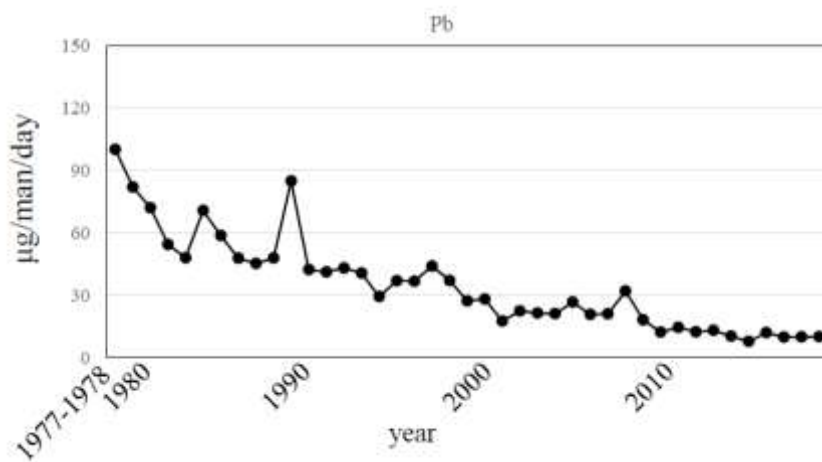
5 穂山ら (2018) は、マーケットバスケット方式により日常的な食事を通じた
6 国民平均の一日鉛摂取量を推定した。2018年5月から10月までの間に全国10
7 地域の地方衛生研究所等において、小売店から購入した食品を14群(1群：米
8 及びその加工品、2群：雑穀・芋、3群：砂糖・菓子類、4群：油脂類、5群：
9 豆・豆加工品、6群：果実類、7群：有色野菜、8群：その他の野菜・海草類、
10 9群：嗜好飲料、10群：魚介類、11群：肉・卵、12群：乳・乳製品、13群：調
11 味料、14群：飲料水)に分割して試料を調製した。各地域で調製された試料は、
12 変質等による分析結果への影響に配慮し、不活性容器に入れ冷凍状態を保ちつ
13 つ、国立医薬品食品衛生研究所に収集された。全ての分析は国立医薬品食品衛生
14 研究所で実施し、元素類一斉分析法¹²⁾により鉛濃度を測定した後、平成23～25
15 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
16 定した。なお、本調査では、検出下限¹³⁾を下回った分析結果をNDとし、ND=0
17 として摂取量を推定した (ND 数については記載なし)。

18 2018年度の鉛の1人当たりの一日摂取量は2.6～27.6 µg/日 (全国・全年齢層

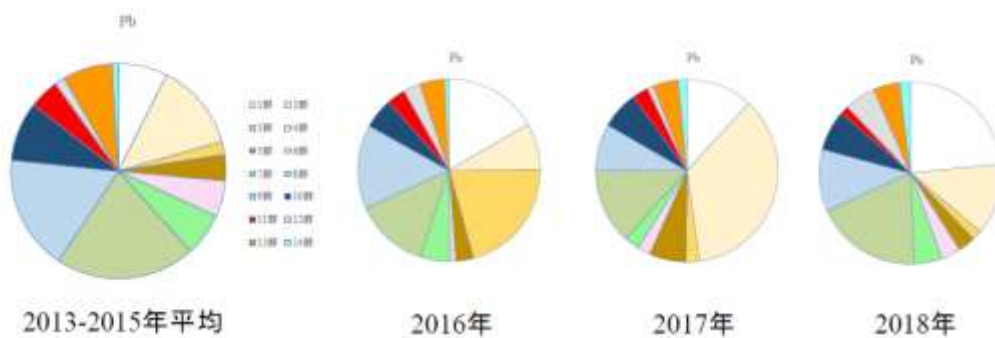
¹²⁾ 2013年の調査において、ICP質量分析装置により鉛濃度を測定しており、2014年以降の調査では、原著に分析機器に関する記載はないが、前年度までに報告した各種方法をその実施の適正を確認した後に使用したとしている。

¹³⁾ 2013年の調査において、検出下限0.00242 mg/kg、定量下限0.00808 mg/kgと推定し、2014年以降の調査では、検出下限、定量下限ともに原著に記載はないが、全ての分析法が、前年度までに推定した検出下限や定量下限を含む性能を維持していることを、標準品の測定等を通じて確認した上で、分析を実施したとしている。

1 平均摂取量 10.1 $\mu\text{g}/\text{日}$) であった。1977~2018 年までの鉛摂取量の経年変化を
 2 図 1 に示す¹⁴⁾。鉛は 1997 年以降 2000 年頃までに漸次的に減少し、2010 年以
 3 降は一定の水準に下げ止まっている。総摂取量に対する各食品別摂取量の寄与
 4 率を図 2 に示す。2018 年の鉛摂取量では、2017 年に高かった 2 群の寄与率は
 5 減少し、1 群の寄与率が高くなっている。著者らは、2013 年~2015 年の 3 年間
 6 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
 7 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
 8 大きくなると明確に言うことが難しいとしている。(穂山ら 2018) (参照 20)
 9



10
 11 図 1 鉛摂取量の経年変化 (1977~2018 年)
 12



13
 14 図 2 総摂取量に対する各群摂取量の寄与率
 15

【吉永先生コメント】

(P.40、脚注 12) 「2013 年の調査において、ICP 質量分析装置により鉛濃度を測定しており、2014 年以降の調査では、原著に分析機器に関する記載はないが、前年度までに報告した各種方法をその実施の適正を確認した後に使用したとしている。」につい

¹⁴⁾ 1977~2008 年のデータは、一次報告の再掲。

て)

ということは 2012 年までは GFAAS で定量していたということでしょうか。検出下限など大幅に異なるはずですが、ほんとうに 2013 年前後でデータの質は同等といえるのでしょうか。

【事務局より】

2012 年以前の調査報告書を確認したところ、試料中鉛濃度の分析は全国 10 カ所の衛生研究所等及び試験検査機関（計 11 地域）でそれぞれ行われていたため、分析手法に関する記述はありませんでした。

<参考（平成 24 年度厚生労働科学研究補助金 食品の安全確保推進研究事業「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」）>

P.23 B.研究方法

「TD 試料の調製は、試料に含める食品数を多くすることと、地域による食品摂取パターンの違いを考慮することを目的に、全国 10 カ所の衛生研究所等および試験検査機関（計 11 地域）で行った。」

「一部の機関を除き、試料中の各種有害物質濃度の分析も試料調製機関において実施し、得られた濃度と食品摂取量を掛け合わせ、1 日あたりの食事からの有害物質摂取量を推定した。」

1
2
3
4
5
6
7

穂山ら (2018) による鉛の食品別摂取量の推定結果を用い、農林水産省 (2017) が 2006~2015 年の鉛の食品群別摂取量の平均値及び割合を計算した (表 3)。(農林水産省 2017) (参照 21)

表 3 鉛の食品群別摂取量 (2006~2015 年平均)

食品群	1 人当たり一日摂取量 (μg)	割合 (%)
コメ	4.01	26.0
雑穀・芋	1.67	10.8
砂糖・菓子	0.33	2.1
油脂	0.11	0.7
豆・豆加工品	0.51	3.3
果実	0.60	3.9
有色野菜	0.78	5.1
野菜・海藻	2.03	13.1

嗜好品	1.57	10.2
魚介類	1.19	7.7
肉・卵	0.90	5.8
乳・乳製品	0.69	4.4
加工食品	0.97	6.3
飲料水	0.05	0.4
合計	15.43	100.0

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

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、平成 25 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ばく露量を推定した (検出下限 0.17 ng/g (食品群コンポジットあたりの濃度。17 食品群コンポジット中の鉛濃度は全て検出下限値以上))。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 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 22)

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 150 食品を購入し、国民健康・栄養調査の分類に基づいて 13 群の試料を調製、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 (食物収集年、LOD/LOQ 及び ND 数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、米及びアルコール飲料・清涼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 23)

【吉永先生コメント】

(P.44、L.16「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のトータルダイエツスタディにより推定した。」について)

食物を収集した時期を明記してください。穂山の論文からも明らかのように、鉛摂取量は時期によって異なります。

(Ohno et al. 2010 について)

検出下限がいくらで、ND の場合摂取量はどう計算に算入したかを明記してください。

【事務局より】

食物を収集した時期やND の取扱いについては、原著に記載がありませんでした。

この論文をご提供いただいた浅見先生から著者の大野先生にご確認をお願いしております。

なお、検出下限について、原著には以下のとおり記載がありますが、具体値の記載はありませんでした。

<Ohno et al. 2010 (P.2696) から抜粋>

Detection limits were estimated to three times the standard deviation (SD) of the metal concentration derived from 10 measurements of the method blank. The method blank was a blank sample pretreated by the same procedure as for food composite samples.

【浅見先生コメント】

すみませんが、どうも見つからないようです。猛烈に高いわけではないという証左で入れていただけるのでしたら残し、高いという証左でしたら削除していただいた方がいいかと思います。

【事務局より】

当日のご議論をお願いいたします。

1

2

3 (2) 陰膳調査による鉛摂取量推定

4 Watanabe ら (2013) は、2001~2004 年の冬季 (12 月から 3 月) に、宮城
5 県の子ども 296 名 (男児 159 名、女児 137 名、3~6 歳) を対象に 24 時間の陰
6 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
7 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
8 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

1 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
 2 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
 3 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
 4 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
 5 に伴い、一日摂取量は増加したが、体重あたりの摂取量に有意な変動は認められ
 6 なかった。(Watanabe et al. 2013) (参照 24)

7
 8 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
 9 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
 10 た食事試料を用いて、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
 11 をフードプロセッサにより均質化し、ICP 質量分析法により鉛濃度を測定し
 12 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
 13 として算出した (ND 数については記載なし)。その結果、各調査対象者の 3 日
 14 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は 5.61 µg/
 15 日 (0.0955 µg/kg 体重/日)、95 パーセンタイル値は 17.3 µg/日 (0.319 µg/kg 体
 16 重/日) であった。(Hayashi et al. 2019) (参照 25)

17
 18 環境省 (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
 19 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
 20 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
 21 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
 22 は 0.082 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～
 23 0.17 µg/kg 体重/日であった。過年度調査との比較を表 4 に示す。(環境省 2017b)
 24 (参照 26)

25
 26 表 4 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	N.D.～0.17

27 ※ N.D. : 検出下限値未満 (平均値及び標準偏差を計算する際には、N.D.=0 として算出)
 28

1 (3) 各食品中の鉛濃度

2 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
3 結果データ集」を2012年、2014年、2016年、2018年に公表している。結果
4 を表5～表8に示す。(農林水産省 2012、2014、2016、2018) (参照 27-30)

5
6 表5 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	-
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	-

1 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
2 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
3 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。
4 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。
5 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
6 定量限界として算出。
7 平均値③：定量限界未満の濃度をゼロとして算出。

8 (農林水産省 2012)

9
10 表 6 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	-

11 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
12 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
13 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。
14 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。
15 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
16 定量限界として算出。
17 平均値③：定量限界未満の濃度をゼロとして算出。

18 (農林水産省 2014)

1

表7 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)	-
フォローアップミルク	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	-

2 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
3 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
4 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。
5 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。
6 平均値②：定量限界未満の濃度を定量限界として算出 (UB)。
7 平均値③：定量限界未満の濃度をゼロとして算出 (LB)。
8

9 ※1 分析点数が 1 点のため分析値を記載。

10 ※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
11 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
12 小値、最大値、平均値、中央値の単位は mg/L。

(農林水産省 2016)

14

15

表8 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	-

1 注) 平均値は、複数の試料の分析結果の算術平均。分析結果がすべて定量限界以上の場合は
2 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
3 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。
4 平均値①：測定値の算術平均値を算出。
5 平均値②：定量限界未満の濃度を定量限界として算出 (UB)。
6 平均値③：定量限界未満の濃度をゼロとして算出 (LB)。

7 (農林水産省 2018)

9 (4) 海外の鉛摂取量推定

10 海外の食事由来の鉛摂取量として、第 73 回 FAO/WHO 合同食品添加物専門
11 家会議 (JECFA 2011a) (参照 31) がまとめた推定鉛摂取量を表 9、表 10 に示
12 す。

14 表 9 各国の食事由来の推定鉛摂取量 (全体/成人)

国/地域	対象集団	平均摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	高摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 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}	—
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 -センタイル)
----	----	--------------------	----------------------------------

- 1 ※1 報告限界 (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 ※2 LOD/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 ※3 体重を 68 kg と仮定
4 ※4 体重を 63 kg と仮定
5 ※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 ※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 ※7 LOD 未満の値を LOD の 1/2 として推定
8 ※8 LOQ 未満の値を 0 として推定

(JECFA 2011a)

表 10 各国の食事由来の推定鉛摂取量 (子ども)

国/地域	対象集団	平均摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	高摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
オーストラリア	2歳児	0.03~0.93 ^{*1}	—
カナダ	4歳児	0.19 ^{*2}	—
	2~3歳児	0.26 ^{*2}	—
チリ	子ども	6~9 ^{*3}	—
中国	2~7歳児	3.1	8.2 (97.5 ^パ -センタイル)
欧州	1~3歳児	1.10~3.10 ^{*4}	1歳児2.1~5.5 3歳児1.7~5.2
	4~7歳児	0.80~2.61 ^{*4}	4歳児1.5~4.4 7歳児1.4~4.4 (95 ^パ -センタイル)
インド	子ども	0.9~1.3 ^{*3}	—
レバノン	子ども	0.5~0.8 ^{*3}	—
ニュージーランド	乳児	0.34 ^{*5}	—
	1~3歳児	0.31 ^{*5}	—
米国	6~11か月の乳児	0.13 ^{*6}	0.3
	2歳児	0.11 ^{*6}	0.2 (90 ^パ -センタイル)

- 13 ※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
14 ※2 LOD/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
15 ※3 子どもの体重当たりの摂取量が成人の 2~3 倍と仮定
16 ※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
17 ※5 LOD 未満の値を LOD の 1/2 として推定
18 ※6 LOQ 未満の値を 0 として推定

(JECFA 2011a)

21 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
22 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

1 Monitoring Programme (GFMP) や既往文献のデータ、各食品の摂取量は 2005
2 ~2006 年に実施された German National Nutrition Survey II (Nationale
3 Verzehrsstudie II : NVSII) 等のデータを使用した。LOQ 又は LOD (具体的
4 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
5 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/
6 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、
7 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
8 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
9 ng/kg 体重/日であった。(Schneider et al. 2014) (参照 32)

10
11 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
12 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
13 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
14 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
15 (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
16 った試料は 84%であった。鉛摂取量の平均値 (範囲) は、6~15 歳の子どもで
17 0.45 (0.41~0.50) µg/kg 体重/日 (Optimistic シナリオ) 及び 0.83 (0.76~0.90)
18 µg/kg 体重/日 (Pessimistic シナリオ)、15 歳以上の成人で 0.21 (0.20~0.21)
19 µg/kg 体重/日 (Optimistic シナリオ) 及び 0.44 (0.43~0.45) µg/kg 体重/日
20 (Pessimistic シナリオ) であった。また、穀物からの寄与率が最も大きく、
21 Optimistic シナリオで子ども 63%、成人 49%であった。(Marin et al. 2017)
22 (参照 33)

23 2. 飲料水中の鉛濃度及び摂水量

24 (1) 水道水における検出状況

25 平成 29 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 11) か
26 ら、各測定地点における最高値別で見ると、全 7,741 測定地点中、7,416 地点で
27 0.001 mg/L 以下であった。((公社) 日本水道協会 平成 29 年度調査結果 (給水
28 栓水 : 最高値)) (参照 34)

1

表 11 給水栓水での鉛化合物の検出状況

水源種別	① ②	検出濃度分布										0.011 (mg/L) ~
		~ 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)	
全体	7,741	7,416	179	63	36	19	14	6	4	2	2	0
表流水	1,619	1,583	17	5	9	1	2	0	0	1	1	0
ダム湖沼	308	299	5	2	1	0	0	0	0	1	0	0
地下水	3,927	3,712	119	44	20	15	11	4	2	0	0	0
その他	1,887	1,822	38	12	6	3	1	2	2	0	1	0

2

① 実数、②測定地点数

3

4 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た。鉛管
5 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
6 討した。それぞれの水道水中鉛濃度¹⁵⁾を比較した結果、鉛管のない住宅よりも
7 鉛管のある住宅の方が鉛濃度が高く、鉛管のある住宅では、5 分間水を流してか
8 ら採取したサンプルよりも 30 分間水を流さず放置した後に採取したサンプルの
9 方が鉛濃度が高かった。また、1970 年以前の住宅及びその他の住宅よりも 1940
10 ~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
11 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)
12 (参照 35)

13

14 上述の Deshommes ら (2013) の 2009~2010 年に水道水を採取した住居か
15 ら 2011 年にも水道水を採取し、同じ住居から採取したサンプルで季節変動を検
16 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、
17 5 分間水を流してから採取したサンプルで 6 µg/L、30 分間水を流さず放置した
18 後に採取したサンプルで 10.55 µg/L であった。鉛管のない住宅では季節変動は
19 大きくなかった。(Ngueta et al. 2014) (参照 36)

20

21 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
22 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
23 て、ICP 質量分析法により鉛濃度を測定した (LOD 0.004 µg/L)。LOD を上回
24 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
25 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)
26 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)

15) 同じ住居から経時的に採取したサンプルではない。

1 は 0.0434 (0.1147) $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。(Wu et al. 2018) (参照 37)

2
3 平成 29 年度末の鉛製給水管の残存状況は延長が 4,694 km、使用戸数が約 259
4 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 2020)
5 (参照 38)

7 (2) ミネラルウォーター類における検出状況

8 ~~佐々木ら (2011) は、2003 年に国内で収集した、国産ミネラルウォーター類~~
9 ~~50 銘柄 (50 試料) 及び外国産ミネラルウォーター類 11 銘柄 (11 試料) の鉛濃~~
10 ~~度を ICP 質量分析法により測定した (検出下限については記載なし)。国産ミネ~~
11 ~~ラルウォーター 1 試料のみで検出され、濃度は 1.42 ng/mL (1.42 $\mu\text{g}/\text{L}$) であ~~
12 ~~った。(佐々木ら 2011) (参照 39)~~

13
14 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
15 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
16 質量分析法により測定した (LOQ 0.010 $\mu\text{g}/\text{L}$)。2013 年度は 115 銘柄 (115 試
17 料) 中 37 試料 (検出率 32%) で検出され、検出濃度の平均値は 0.15 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、中
18 央値は 0.10 $\mu\text{g}/\text{L}$ (検出範囲 0.015~1.1 $\mu\text{g}/\text{L}$) であった¹⁶⁾。また、2014 年度は
19 110 銘柄 (110 試料) 中 30 試料 (検出率 27%) で検出され、検出濃度の平均値
20 は 0.15 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、中央値は 0.076 $\mu\text{g}/\text{L}$ (検出範囲 0.012~0.92 $\mu\text{g}/\text{L}$) であった¹⁷⁾。
21 (片岡ら 2017) (参照 40)

【吉永先生コメント】

(佐々木ら 2011、片岡ら 2017 について)

低濃度の分析です。QC がしっかりした文献が選ばれているのでしょうか。

【事務局より】

佐々木ら (2011) については、原著を確認しましたところ、妥当性確認の記載はござ
いませんでした。一方で、片岡ら (2017) については、厚生労働省による通知「清涼飲
料水等の規格基準の一部改正に係る試験法について」を用いて分析法の妥当性確認を行
っております。その結果は以下のとおりです。

¹⁶⁾ 片岡ら (2017) の Supplemental Table S1 のデータを用いて、全 115 銘柄 (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 $\mu\text{g}/\text{L}$ であ
った。

¹⁷⁾ 片岡ら (2017) の Supplemental Table S2 のデータを用いて、全 110 銘柄 (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 $\mu\text{g}/\text{L}$ であ
った。

<片岡ら 2017 (P.61) から抜粋>

通知に示された分析法に記載の倍率に従ってブランク試料と添加試料を水で希釈し、混合内部標準溶液と硝酸をそれぞれ 0.5mL 正確に加え、50mL に定容した溶液の分析を 1 日当たり 2 併行で 5 日間実施した。この計画した分析により得た定量値から算出した平均値と分散から、分析法の真度と精度を推定した。推定された真度と精度のそれぞれを、ガイドラインに示された対応する目標値と比較し、分析法の妥当性を確認した。

<片岡ら 2017 (P.62) から抜粋>

検証した 3 濃度を通じ、全元素について、推定された真度は 95~106%、室内精度は 0.4~4.2%であり、ガイドラインの目標値（真度は 90~110%、室内精度は 15%未満、併行精度は室内精度以下）を満たしていた。以上の結果から、成分規格への適合判定に用いる分析法として妥当であることが確認された。

【浅見先生コメント】

(上記吉永先生コメント及び事務局に対するコメント)

佐々木ら (2011) は確かに検出下限について記載がなく、1 つしか検出されず、件数もそんなに多くないので削除しても良いのではないかと。片岡ら (2017) は事務局コメントのとおり、分析法の妥当性を確認しているため、採用で良いのではないかと。

【事務局より】

浅見先生のご指摘を踏まえまして、佐々木ら (2011) を引用文献から削除し、片岡ら (2017) の記載を残しております。

【吉永先生コメント】

(片岡ら 2017 について)

検出試料のみの平均値が示されており、このまま引用するのは不適切です。

【事務局より】

片岡ら (2017) にはサプリメントデータがあり、分析した試料全ての結果が掲載されておりましたので、ND 結果も含めた全体での平均値を算出することが可能かと思いません。

【浅見先生コメント】

(上記吉永先生コメント及び事務局に対するコメント)

平均値については、検出下限を0とした場合と、1/2にした場合の全体の平均値を脚注などに記載してはどうでしょう。

【事務局より】

浅見先生のご指摘を踏まえまして、片岡ら（2017）については、サプリメントデータを用いて、ND=0とした場合、ND=1/2LOQとした場合の平均値を脚注に記載いたしました。

1

【松井先生コメント】

Table 5 では Number of samples detected that exceeded the lower limit of quantification となっています。濃度は定量値でしょう。ご担当の先生とご相談ください。

【事務局より】

当日のご議論をお願いいたします。

2

3

4

（3）摂水量調査

5

6

7

8

9

夏期及び冬期の日本人の摂水量について、2012年にインターネット調査により平日2日、休日1日の摂水量アンケート調査が実施されている。成人男女1,278名の平日1日目の調査の結果、水道水由来の摂取量は、平均値で夏1,159 mL、冬1,124 mL、中央値で夏1,055 mL、冬1,020 mL、95パーセンタイル値で夏2,400 mL、冬2,200 mLであった。

10

結果を表12に示す。（松井ら 2013）（参照41）

11

12

13

**表12 夏期及び冬期の摂水量調査結果
（平日1日目の調査結果に基づく統計値）**

名目	中央値			算術平均			95パーセンタイル値		
	夏 (mL)	冬 (mL)	夏/冬	夏 (mL)	冬 (mL)	夏/冬	夏 (mL)	冬 (mL)	夏/冬
(非加熱) 水道水	390	100	390%	542	255	213%	1,676	950	176%
(加熱) 水道水	300	500	60%	424	606	70%	1,500	1,500	100%
水道水/小計	870	800	109%	966	860	112%	2,170	1,800	121%
スープ・汁物	200	200	100%	193	264	73%	500	600	83%
水道水由来/小計	1,055	1,020	103%	1,159	1,124	103%	2,400	2,200	109%
ボトル水	0	0	—	142	77	186%	800	500	160%
市販飲料	540	350	154%	635	437	145%	2,500	1,200	208%

液体の全摂水量	1,798	1,530	118%	1,936	1,638	118%	3,570	2,900	123%
---------	-------	-------	------	-------	-------	------	-------	-------	------

1

【吉永先生コメント】

(松井ら 2013 について)

とても貴重なデータですが、摂水量データを示すならば、土壌やハウスダストの摂取量デフォルト値についても同様のデータを示す必要が出てきてしまいませんか。それにこの評価書の中でばく露源（水、ダスト、土壌）の鉛濃度とデフォルト値を掛け合わせて独自に鉛一日摂取量を推定してみるわけでもないと思うので、この情報は必要でしょうか？

提案としては

- ① 摂水量、ハウスダスト、土壌摂取量それぞれについてデータを載せる。ただしセクションはここではなく、他に設ける。（が、どこにするかは難しい）
- ② この評価書からは削除する。

【事務局より】

飲料水からの鉛一日摂取量推定を行う可能性を想定して記載いたしました。吉永先生のご意見を踏まえ、個別に飲料水からの鉛一日摂取量推定を行わないこととし、本文の記載を削除することでよろしいでしょうか。

【浅見先生コメント】

摂取量の推定を行わないのであれば、賛同いたします。

【吉永先生コメント】

それでもいいですが、土壌、ハウスダストも同じようにデフォルト摂取量を推定して、各媒体中濃度と掛け合わせ、摂取量と内訳を算出する事務局案を提示する手もあると思います。

【事務局より】

当日のご議論をお願いいたします。

2

3

4

3. 環境等からのばく露

5

(1) 環境等からのばく露量推定

【吉永先生コメント】

書く順番としては、環境中濃度が先で、そのあと摂取量ではないでしょうか？

【事務局より】

当日のご議論をお願いいたします。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26

①ハウスダスト

Yoshinaga ら (2014) は、2006～2012 年に、19 都道府県の一般家庭から収集した掃除機ごみから調製したハウスダストを酸分解後、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)。鉛濃度の中央値は 49.1 mg/kg、幾何平均値 (幾何標準偏差) は 57.9 (2.50) mg/kg であった。また、中央値とハウスダスト摂取率 (100 mg/日) から算出されたハウスダスト由来の推定鉛摂取量は 4.9 μ g/日であった。(Yoshinaga et al. 2014) (参照 42)

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 (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 (bioaccessibility¹⁹⁾) 及び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 μ g/日と推定された。(小栗ら 2017) (参照 43)

【松井先生コメント】

(小栗ら 2017 について)

本文献では、生活用品に加え、玩具についても鉛含有量を測定しており、玩具からは鉛

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 45)

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¹⁾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 45)

が検出されなかったとされているので、その旨を評価書に記載したほうが良い。

一次報告では玩具からのばく露が多いという記載があり、ばく露量を推定している。この小栗らは検出されなかったということなので、「玩具については検出されなかった」ということを再掲しておいた方が良い。

【浅見先生コメント】

(小栗ら 2017 について)

サンプルの種類によっては鉛濃度が高いものがあるとすれば、幾つか例示していただいたほうが良いのでは。

【事務局より】

松井先生のご指摘を踏まえまして、原著を確認し、玩具について修正いたしました。また、項目名を「②生活用品、おもちゃ」に修正いたしました。さらに、「3. (2) 環境中等の鉛濃度 ④生活用品、おもちゃ等」にも再掲いたしました。

浅見先生のご指摘を踏まえまして、分析対象にした検体及び鉛が検出された検体を例示しました。

1

2

3 (2) 環境中等の鉛濃度

4 ①大気

5 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
6 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
7 れ 14 及び 13 ng/m³、住宅地で 14 ng/m³であった。著者は、交差点と住宅地の
8 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
9 ことを示唆しているとしている。(Yoshinaga 2012a) (参照 44)

10

11 環境省 (2019d) は、平成 29 年度有害大気汚染物質モニタリング調査におい
12 て、全国 23 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
13 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
14 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
15 濃度の平均値が最も高い地点は東京都で 9.7 ng Pb/m³、最も低い地点は沖縄県
16 で 0.82 ng Pb/m³であった。(環境省 2019e) (参照 45)

17

18 ②土壌

19 Takeda et al. (2004) は、日本 78 か所の森林及び農地から採取した土壌試料
20 514 個を酸分解後、ICP 質量分析法により鉛濃度を測定した (LOD/LOQ 及び

1 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
2 値は 24 mg/kg、範囲は 1.0~1,100 mg/kg であった。(Takeda et al. 2004) (参
3 照 46)

4 5 ③ハウスダスト

6 日本の計 108 か所の住宅で収集された掃除機ゴミから得られたハウスダスト
7 について、粒径 250 μm 未満の試料を酸分解後、ICP 質量分析法により鉛濃度
8 が測定された (LOD/LOQ については記載なし)。その結果、鉛濃度の最小値、
9 中央値、最大値はそれぞれ 18.0、83.2、1,800 mg/kg であり、鉛濃度の幾何平均
10 値は 97.8 mg/kg であった。

11 著者は、日本の住宅におけるハウスダストの多元素分析を行い、因子分析を行
12 った結果から、ハウスダスト中鉛源の 1 つとして塗料が考えられるが、日本で
13 は住居を塗装する習慣がないため、米国やその他の国でハウスダストの汚染物
14 質としてよく知られている住宅用塗料ではなく、家具、おもちゃ、アクセサリ、
15 装飾品等の様々な塗装製品によるものであると推測している。(Yoshinaga
16 2012a) (参照 44) (再掲)

17 18 ④生活用品、おもちゃ

19 伊佐間ら (2011) は、2010 年 5 月から 11 月までに、都内の複数の小売店で、
20 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
21 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、
22 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
23 飾り、鉛筆、クリップ及びピン類、アクセサリ類、その他用品) を購入し、製
24 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
25 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
26 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
27 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
28 脂製デコパーツの 2 製品が ISO 規格の溶出限度値 (90 mg/kg) を超えており
29 (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
30 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)。

31 (伊佐間ら 2011) (参照 47)

32 【松井先生コメント】

(伊佐間ら 2011 について)

本文献の調査対象は生活用品であり、玩具は対象に含まれていない。項目名を変更した
ほうが良いのでは。

【浅見先生コメント】

(伊佐間ら 2011 について)

サンプルの種類を幾つか例示していただいたほうが良いのでは。

【事務局より】

松井先生のご指摘を踏まえ、項目名を「④生活用品、おもちゃ」に修正しております。

浅見先生のご指摘を踏まえ、分析対象にした検体を例示しました。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28

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 (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 43) (再掲)

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 (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 48)

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子ども用おもちゃ 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 49)

1 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
 2 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
 3 IEUBK モデル⁵⁾（子ども）及び Adult Lead Model (ALM) モデル²¹⁾（成人）
 4 を用いて予測した。断続的（12回/年）に使用している子ども及び成人では化粧
 5 品使用による健康リスクはないと考えられたが、職業的に使用している成人で
 6 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
 7 濃度を超過していたことから、ばく露を予防するさらなる評価が必要であると
 8 考えられた。（Perez et al. 2017）（参照 50）

9
 10 <参考>

11 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（2008～2017年
 12 度）（表 13-1、表 13-2）によると、現在の環境基準（0.01 mg/L）を超える検体
 13 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 2018b）（参照 51）
 14

15 表 13-1 鉛の健康項目の環境基準達成状況（非達成率）（2017 年度）

	調査地点数	超過地点数	割合 (%)
河川	3,226	4 ^{※1}	/
湖沼	262	2 ^{※2}	
海域	850	0	
全体	4,338	6	0.14

16 ※1 最大値は 0.045 mg/L

17 ※2 最大値は 0.021 mg/L

18
 19 表 13-2 鉛の健康項目に係る環境基準値超過検体数
 20 （2008～2017 年度）

	測定検体数	環境基準値を 超える検体数	割合 (%)
2008 年度	14,249	54	0.38
2009 年度	13,843	56	0.40
2010 年度	13,215	45	0.34
2011 年度	12,383	45	0.36
2012 年度	11,969	43	0.36

21) 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。

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

1
2 国及び地方公共団体が実施した地下水の水質測定結果（2008～2017年度）（表
3 14）によると、2017年度において、鉛が検出された地点の割合は4.2%であり、
4 このうち現在の環境基準（0.01mg/L）を超える地点の割合は0.1%であった。（環
5 境省 2018c）（参照 52）

6
7 **表 14 鉛の年度別地下水質測定結果（概要調査）（2008～2017年度）**

	調査数（本）	超過数（本）	超過率（%）
2008年度	3,193	10	0.3
2009年度	3,219	11	0.3
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

8 ※ 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、
9 調査数に対する超過数の割合である。

10 **【浅見先生コメント】**

（環境省 2018b、2018cについて）

ヒトに直接影響を及ぼさないため、参考情報として「3. 環境等からのばく露」の一番後ろに移動したらどうか。

【事務局より】

ご指摘を踏まえて、「3. 環境等からのばく露」の一番後ろに移動し、〈参考〉として記載しました。

11
12

4. 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

吉永 (2011) は、2009 年度、2010 年度に、静岡県の小児のいる家庭 11 戸から小児の潜在的鉛源となる環境試料 (食物 (陰膳)、家庭・学校の土壌、ハウスダスト (掃除機ゴミ)、室外ダスト (外向きの窓枠に蓄積したダスト) 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)。食物摂取重量は実測値 (陰膳の重量)、土壌摂取量・ハウスダスト摂取量・換気率・はそれぞれ既往の文献に基づくデフォルト値 (具体的な数値は記載なし) を用い、 $\Sigma ([濃度] \times [摂取量])$ により一日鉛総摂取量を推定した。対象小児 11 名 (1~14 歳) の一日鉛総摂取量推定値の平均値±標準偏差は $5.4 \pm 4.0 \mu\text{g}/\text{日}$ (範囲 $2.4 \sim 13.9 \mu\text{g}/\text{日}$) であった。そのうち食物からは $3.4 \pm 3.5 \mu\text{g}/\text{日}$ 、土壌からは $0.18 \pm 0.13 \mu\text{g}/\text{日}$ 、ハウスダストからは $1.8 \pm 1.2 \mu\text{g}/\text{日}$ 、大気からは $0.027 \pm 0.028 \mu\text{g}/\text{日}$ であり、寄与率は平均値ベースで食物 (約 63%) 及びハウスダスト (約 33%) の二つで 95% を占めた。土壌の寄与は約 3% と極めて少ない見積もりとなった。

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 ($^{207}\text{Pb}/^{206}\text{Pb}$ 、 $^{208}\text{Pb}/^{206}\text{Pb}$) 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なかった 1 名を除く 10 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 (0.04 mol/L グリシン水溶液、pH 1.5) を用いて抽出した可給態鉛を分析対象とした。結果的に解が得られたのは 4 戸であった (表 15)。4 戸ともハウスダスト、食物、土壌がそれぞれほぼ同等な寄与をしており、2 戸はハウスダストの寄与が 50%、2 戸は 30% という結果であった。残り 6 戸は解が得られなかった。著者は、これはサンプリングした試料以外の鉛摂取源があるか、サンプリングした試料の鉛濃度・同位体比の代表性が乏しかった可能性があるとしている。(吉永 2011) (参照 53)

表 15 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	摂取源、寄与率
女兒、8 歳	食物、19% 土壌、34-39% ハウスダスト、42-47%
女兒、7 歳	食物、18% 土壌 (庭)、0-9%

	土壌（学校）、26-34% ハウスダスト、42-57%
男児、7歳	食物、30% 土壌、32-48% ハウスダスト、22-38%
女児、9歳	食物、38% 土壌、32-33% ハウスダスト、29-30%

1
2 Ohtsu ら (2019) は、2014 年 1 月から 2015 年 10 月まで、栃木県下野市の
3 すでに 1~3 歳半の子どもがいる妊婦とその子ども 89 組（うち全ての試料とデ
4 ータが得られたのは妊婦 86 名及び子ども 87 名）を対象に 3 日間の陰膳調査を
5 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
6 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
7 間に対象者の住宅から収集したハウスダスト（掃除機ゴミ）中鉛濃度をエネルギ
8 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、
9 LOD の 1/2 として算出。ND 数については記載なし）、ハウスダスト摂食率（妊
10 婦：0.03 g/日、子ども：0.06 g/日）を用いて鉛摂取量を算出した。さらに、子
11 どもの末梢血、妊婦の末梢血、出産時に臍帯血を採血し、血中鉛濃度を測定した
12 (LOD 0.001 ng/mL)。

13 妊婦及び子どもの食物（飲料水以外の飲料を含む）、飲料水（水道水及びミネ
14 ラルウォーター）及びハウスダスト由来の鉛摂取量、鉛総摂取量並びに末梢血/
15 臍帯血中鉛濃度の算術平均値±標準偏差を表 16 に示す。経口鉛ばく露のうちハ
16 ウスダストの寄与率の平均値（範囲）は、妊婦が 16.1% (0.35~55.5%)、子
17 どもが 38.4% (0.6~81.3%) であった。妊婦においては、喫煙/受動喫煙の有無及
18 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。子
19 どもにおいては、ハウスダスト由来の鉛摂取量と末梢血中鉛濃度に弱い相関が
20 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
21 物とハウスダスト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、
22 試料間で寄与率の変動は大きいものの、子どもではハウスダストの寄与が大き
23 いことが示されたとしている。(Ohtsu et al. 2019) (参照 54)

24
25

表 16 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±標準偏差 (µg/kg 体重/週)				血中鉛濃度 (µg/dL)
	食物	飲料水	ハウスダスト	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
子ども	3.28±0.26	0.03±0.01	1.90±0.13	5.21±0.30	末梢血： 1.30±0.07

1
2
3
4
5
6
7
8
9

Pizzol ら (2010) は、文献調査により収集した大気及び土壌、食品、飲料水の鉛濃度、並びに 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子ども及び成人女性の鉛摂取量を推定した (表 17)。主な摂取源は、生後 6 か月未満の乳幼児においては飲水あるいは母乳であったが、生後 6 か月以降の子ども及び成人女性においては食品であった。(Pizzol et al. 2010) (参照 55)

表 17 鉛摂取量の推定結果 (µg/kg 体重/日)

対象集団	吸入	食事	飲水 ²²⁾	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

10

【松井先生コメント】

(P.66、L.5 「生後 6 か月未満の乳幼児においては飲水あるいは母乳であったが」について)

表 7 では 飲水に母乳は含まれていると思います。脚注に示すべきでしょう。

“Mothers’ milk is included indirectly by assuming the water intake during lactation as close to zero (Dorea, 2004). Mothers’ milk lead concentrations

²²⁾ 飲水量の推定には母乳も含まれていると考えられる。

measured in Sweden are the same level as those in drinking water (Larsson et al., 1981; Oskarsson et al., 1995).”

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、脚注を追記いたしました。

1
2
3 Oulhote ら (2013) は、2008～2009 年にフランスで実施した Saturn-Inf 2008-
4 2009 Survey の対象者から抽出した子ども 484 名 (6 か月～6 歳) の環境媒体
5 (飲料水、ハウスダスト (室内及びアパート共用部分)、土壌) からの鉛ばく露
6 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
7 した (LOQ: 1 µg/L (飲料水)、1 µg/m² (ハウスダスト及び硬い土壌 (hard soil)
8 の溶出 (leachable) 鉛濃度)、2 µg/m² (ハウスダスト及び硬い土壌の総 (total)
9 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
10 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)。
11 フランスの子ども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
12 を考慮した。血中鉛濃度の幾何平均値 (範囲) は 14 (2.6～308) µg/L (1.4 (0.26
13 ～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
14 ～74 µg/L、室内ハウスダストは LOQ 未満～3,204 µg/m²、アパート共用部分の
15 ハウスダストは 2～5,968 µg/m²、硬い質の土壌は 5～3,172 µg/m²、緩い質の土
16 壌は LOQ 未満～3,075 mg/kg であった。ハウスダスト、緩い質の土壌、硬い質
17 の土壌及び飲料水中の鉛含有量がそれぞれ 25 パーセントから 95 パーセン
18 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
19 たことから、ハウスダストが血中鉛濃度に対する主な要因であると考えられた。
20 ハウスダスト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。
21 (Oulhote et al. 2013) (参照 56)

22
23 Glorennec ら (2016) は、2007 年 6 月から 2009 年 1 月におけるフランスの
24 3～6 歳の子どもを対象としたマーケットバスケット方式による調査、“Plomb-
25 Habitat” 全国調査等の結果から、食事、水道水、大気、土壌及び室内ダストか
26 らの鉛摂取量を推定した。LOD 又は LOQ (具体的な数値は記載なし) を下回っ
27 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)。
28 粉塵や土壌も含めた鉛の推定総摂取量の中央値 (95 パーセント値) は 0.71
29 (2.52) µg/kg 体重/日、食事由来の摂取量は 0.37 (0.42) µg/kg 体重/日であっ
30 た。食事由来の鉛摂取のうち、牛乳及び清涼飲料、野菜、パンの順に寄与率が大き
31 く、それぞれ 15%及び 11%、6%、6%であった。平均的なばく露における食

1 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
2 内ダストが主要なばく露経路であった。なお、大気と水の寄与は極小であった。
3 (Glorennec et al. 2016) (参照 57)

4 5 (2) モデル等を用いたばく露量推定

6 Ikeda ら (2011) は、1980 年から 2008 年の間に実施された日本及び韓国、
7 東南アジアの調査に係る公表文献における血中鉛濃度、尿中鉛濃度、陰膳デー
8 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うととも
9 に、血中、尿中鉛濃度から食事中鉛濃度を推定した。その結果、食事中鉛濃度と
10 血中鉛濃度に相関がみられたことから、得られた回帰式を用いて、2003 年から
11 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
12 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
13 et al. 2011) (参照 58)

14
15 Dong 及び Hu (2012) は、China National Knowledge Infrastructure (CNKI)
16 及び Science Citation Index (SCI) データベースから中国におけるばく露に関
17 するパラメータ (1~6 歳の子どもの血中鉛濃度、食物及び塗料、土壌、大気、
18 飲料水中の鉛濃度) を収集し、ベイジアン階層モデル (Bayesian hierarchical
19 Model) により事後分布 (posterior distribution) の各種パラメータを推定後、
20 IEUBK モデルを用いて食事及び塗料、土壌、大気、飲料水からの鉛摂取量及び
21 寄与率を推定した。鉛の総摂取量は 18.84 µg/日、食事及び塗料、土壌、大気、
22 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±
23 3.28、2.57±1.08、0.57±0.17、0.034±0.017 µg/日であった。また、食事及び
24 塗料、土壌、大気、飲料水の寄与率は、それぞれ 65.8±7.92 及び 17.0±7.88、
25 13.7±5.05、3.36±1.75、0.20±0.14%であった。(Dong and Hu 2012) (参照
26 59)

27
28 Fierens ら (2016) は、ベルギーにおける 2~6 歳の子どものばく露経路別の
29 寄与率を工業地域及びその周辺地域、対照地域の 3 つに分けて、MERLIN-Expo
30 tool²³⁾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
31 2006 年に実施された環境モニタリング調査の結果から、外国産食物中の鉛濃度
32 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物の鉛
33 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

²³⁾ 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。

1 地域において、主要なばく露源は粉塵と外国産の食物であり、粉塵からの寄与率
2 は 24（対照地域）～72%（工業地域）、外国産の食物からの寄与率は 12（工業
3 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
4 は、工業地域では $4.55 \pm 2.67 \mu\text{g/dL}$ 、周辺地域では $3.68 \pm 1.80 \mu\text{g/dL}$ 、対照地
5 域では $2.93 \pm 1.02 \mu\text{g/dL}$ と推定された。（Fierens et al. 2016）（参照 60）

6
7 Zartarian ら（2017）は、EPA の Stochastic Human Exposure and Dose
8 Simulation (SHEDS) -マルチメディアモデルと IEUBK [win v1.1 build 11]モ
9 デルを組み合わせて、米国の子どもの鉛ばく露の血中鉛濃度への寄与率を予測
10 した。NHANES（2009-2014）の血中鉛濃度の実測値と比較して、モデルでの
11 予測値の相対誤差は 0～23%であった。1～2 歳の子どもでは飲料水よりも食事
12 及び土壌/ダストからの寄与が大きかった（血中鉛濃度の 90 パーセンタイル以
13 上で土壌/ダスト：77%、食事：16%、飲料水：7%）。0～6 か月児では、土壌/ダ
14 ストからの寄与が最も大きく、次に飲料水からの寄与が大きかった（血中鉛濃度
15 の 90 パーセンタイル以上で土壌/ダスト：～52%、飲料水：～39%）。水道水中
16 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
17 児の血中鉛濃度の 97.5 パーセンタイル値が $3.5^{24)}$ 及び $5 \mu\text{g/dL}$ を超過しない飲
18 料水濃度は 20 及び 30 ppb と予測された。（Zartarian et al. 2017）（参照 61）

19 20 5. 血中濃度

21 (1) 国内

22 ①子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）

23 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
24 名（募集期間 2011 年 1 月から 2014 年 3 月まで）を対象に、生まれた子どもが
25 13 歳になるまで追跡し、母体及び子どもへの影響を調査する出生コホート調査
26 である。（Kawamoto et al. 2014、Michikawa et al. 2018）（参照 62, 63）この
27 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
28 定データ（妊婦約 2 万人に関する血中濃度）²⁵⁾ の血中鉛濃度を表 18 に示す。

29 なお、Nakayama ら（2019）において、著者らは、血中鉛濃度に影響を及ぼ
30 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
31 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
32 察している。また、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
33 る。（Nakayama et al. 2019）（参照 64）

24) 原著において、ATSDR（2016）で CDC が血中鉛濃度の参照値を $3.5 \mu\text{g/dL}$ にするこ
とを検討しているという記載がある。

25) エコチル調査ホームページ (<https://www.env.go.jp/chemi/ceh/index.html>)

1
2

表 18 エコチル調査での妊婦の血中鉛濃度

対象者数*	平均年齢±標準偏差	採血時期	血中鉛濃度	参照文献
16,955 名	非妊娠糖尿病群 31.1±5.0 歳 妊娠糖尿病群 33.2±5.0 歳	妊娠 22～28 週	幾何平均値 (幾何標準誤差) 6.05 (1.42) (範囲 1.50～70.9) ng/g	Oguri et al. 2019(参照 65)
14,847 名	31.4±4.9 歳	妊娠中/後期 (妊娠 14～39 週)	中央値 5.96 (25 th ～75 th : 4.80～7.44) ng/g	Tsuji et al. 2018(参照 66)
14,408 名	30.9±4.9 歳	妊娠中/後期 (中央値 妊娠 26 週)	平均値±標準偏差 6.44±2.86 ng/g	Tsuji et al. 2019a(参照 67)
16,019 名	31.3±5.0 歳	妊娠中/後期	中央値 5.96 (25 th ～75 th : 4.80～7.45) ng/g	Tsuji et al. 2019b(参照 68)
17,997 名	31.2±5.0 歳 (平均出産年齢)	妊娠中/後期	平均値±標準偏差 0.68±0.30 (範囲 0.16～7.45) μg/dL	Nakayama et al. 2019(参照 64)
17,267 名	31.0±5.0 歳	妊娠中/後期 (平均値±標準偏差 妊娠 27±3 週)	幾何平均値 0.58 (範囲 0.14～6.75) μg/dL	Ishitsuka et al. 2020(参照 69)

3 ※ 各文献の対象者の重複は不明である。

4

5 ②東北コホート調査

6 東北コホート調査は東北都市部及び沿岸部に住む妊娠 22 週の単胎妊娠の妊婦
7 749 名 (募集期間: 都市部 2001 年 1 月から 2003 年 9 月、沿岸部 2002 年 12 月
8 から 2006 年 3 月まで) を対象に、生まれた子どもを追跡し、母体及び子どもへ
9 の影響を調査する出生コホート調査である。

10 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)
11 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
12 こと、生まれた子どもの出生時体重が 2,400 g 以上であること、生まれた子ども
13 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、

1 Tatsuta et al. 2020) (参照 70, 71)

2
3 東北都市部の妊婦 594~649 名の妊娠中の母体血中鉛濃度(妊娠 28 週に採血)
4 (n=649) は中央値 10.83 (範囲 3.10~70.24) ng/mL、臍帯血中鉛濃度 (n=594)
5 は中央値 9.89 (範囲 3.66~61.61) ng/mL、胎盤中鉛濃度 (n=617) は中央値 11.21
6 (2.14~125.00) ng/g-wet であった。母体血中鉛濃度と臍帯血中鉛濃度に中等
7 度の相関がみられた。(Iwai-Shimada et al. 2019) (参照 72)

8
9 東北沿岸部の母親及び 12 歳の子ども 289 ペアの血中鉛濃度を測定した。臍帯
10 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)
11 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
12 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 :
13 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
14 った。男児及び女児いずれも、臍帯血中鉛濃度と子どもの血中鉛濃度に有意では
15 あるが弱い相関がみられた。(Tatsuta et al. 2020) (参照 70)

16 17 ③その他

18 東京、静岡及び大阪で収集 (2005~2006 年 : 静岡、2008~2010 : 東京、静岡
19 及び大阪) した 1~14 歳の子どもの血液 352 検体の鉛濃度幾何平均値は 1.07
20 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
21 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)
22 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
23 がみられた。子どもの前で喫煙する家族がいる家庭の子どもの血中鉛濃度は、そ
24 のような家族がいない家庭の子どもの血中鉛濃度よりも高く (それぞれ 1.21
25 µg/dL 及び 1.07 µg/dL)、著者らは、受動喫煙が子どもの鉛ばく露源となる可能
26 性が示されたとしている。(Yoshinaga et al. 2012b) (参照 73)

27
28 福岡の妊婦 16 名 (平均年齢±標準偏差 : 30.4±4.3 (範囲 22~36 歳)) (調査
29 参加時期不明) の赤血球中濃度 (出産後 1 日目の朝食前に採血)、臍帯血の赤血
30 球中鉛濃度と生まれた子どもの 3 か月時の赤血球中鉛濃度を測定した結果、鉛
31 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
32 中鉛濃度は中央値 0.29 (範囲 0.18~4.20) ng/mL であった。母体赤血球中鉛濃
33 度と臍帯血赤血球中鉛濃度、臍帯血赤血球中鉛濃度と子どもの赤血球中鉛濃
34 度に相関がみられた。(Sakamoto et al. 2012) (参照 74)

【吉永先生コメント】

(P.71、L.30「鉛濃度(中央値(25~75パーセンタイル値))はそれぞれ24.5(16.7~32.4) ng/g、14.8(9.9~18.0) ng/g、15.3(13.4~17.4) ng/gであった。」について)

16名の対象者のデータでパーセンタイル値に意味があるでしょうか。でも掲載するしかないのでしょうか。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、パーセンタイル値の記載を削除いたしました。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

北海道旭川の子ども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) $\mu\text{g/dL}$ であった。(Ilmiawati et al. 2015)(参照75)

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)の血中鉛濃度は、平均値14 ng/mL、中央値12 ng/mL、データの範囲は6.0~54 ng/mLであった(検出下限値0.8 ng/mL)。過年度調査との比較を表19に示す。(環境省2017b)(参照26)(再掲)

表19 過年度調査との比較 (ng/mL)

	対象者数	平均値	標準偏差	中央値	範囲
平成24年度	84名	12	4.4	12	5.0~28
平成25年度	83名	11	4.4	10	4.8~31
平成26年度	81名	14	0.6	13	5.2~37
平成27年度	76名	11	4.3	11	4.3~25
平成28年度	80名	14	7.8	12	6.0~54

13
14
15
16
17
18
19
20
21

Ohtsuら(2019)は、2014年1月から2015年10月まで、栃木県下野市のすでに1~3歳半の子どもがいる妊婦とその子ども89組(うち全ての試料とデータが得られたのは妊婦86名及び子ども87名)を対象に、子どもの末梢血、妊婦の末梢血、出産時に臍帯血を採血し、血中鉛濃度を測定した。

妊婦及び子どもの末梢血中鉛濃度の算術平均値±標準偏差は、それぞれ 0.69 ± 0.04 $\mu\text{g/dL}$ 及び 1.30 ± 0.07 $\mu\text{g/dL}$ 、臍帯血中鉛濃度の算術平均値±標準偏差は 0.542 ± 0.05 $\mu\text{g/dL}$ であった。(Ohtsu et al. 2019)(参照54)(再掲)

1 静岡県の子ども 188 名 (1~15 歳) (1993 年に調査に参加) の血中鉛濃度の
2 平均値±標準偏差は 3.16 ± 1.50 (範囲 0.80~9.51) $\mu\text{g/dL}$ であった。(Kaji et al.
3 1997) (参照 76)

4
5 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
6 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
7 ~25.3) $\mu\text{g/dL}$ 及び 8.4 ± 7.7 (範囲 0.9~51.9) $\mu\text{g/dL}$ であった。(Tsuchiya et
8 al. 1984) (参照 77)

9
10 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
11 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
12 0.7~4.7) $\mu\text{g/dL}$ 、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~
13 7.3) $\mu\text{g/dL}$ であった。(大原ら 1988) (参照 78)

14 (2) 海外

15
16 米国ノースカロライナ州において、6 歳以下の子どもの血中鉛濃度を測定し
17 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
18 System (WWS) は消毒剤として塩素を使用しており、Goldsboro Water System
19 (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
20 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。
21 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
22 $\mu\text{g/dL}$) より GWS を使用している家庭 (4.93 $\mu\text{g/dL}$) で高くなっていた
23 ($p < 0.00001$)。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
24 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
25 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 79)

26 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
27 ンス (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
28 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
29 明らかになったとしている。(Switzer et al. 2006) (参照 80)

30 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
31 飲料水源としてフリント川からの取水に切り替えた。2015 年 4 月に家庭の台所
32 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
33 2,393 及び 1,747 $\mu\text{g/L}$ であり、5,000 $\mu\text{g/L}$ 以上となる試料もあった。小児で血
34 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
35 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
36 不安定化であることが明らかになった。(Pieper et al. 2017) (参照 81)

1 その後、2015 年後半に配水システムが回復したことから、EPA は 2016 年 1
2 月から 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
3 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
4 水中総鉛質量が平均 86%減少していた。著者らは、これは水道水からの鉛ばく
5 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している
6 としている。(Lytle et al. 2019) (参照 82)

7

【吉永先生コメント】

(Miranda et al. 2007 について)

引用の要ありですか。

【浅見先生コメント】

(上記吉永先生コメントに対するコメント)

建築年数と血中鉛濃度の関連について述べている文献であり、こういったファクターもあるという情報を提供するとの意味で、記載しても良いのではないかと。

【事務局より】

浅見先生のご指摘を踏まえまして、記載を残しております。

【浅見先生コメント】

(P.73、L.19「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」について)

試料数が不明です。水道水中の pH、鉛濃度、血中濃度の有意差に関する記述はないでしょうか。水道について記載されるのであれば、添付した新しい事件等にも触れていただければと思います。

【事務局より】

原著を確認したところ、水道中の pH、鉛濃度に関する記述はありませんでした。試料数については以下のとおり記載されており、年度毎の試料数については記載がありませんでした。

<Miranda et al. 2007 (P.222) から抜粋>

Table 2. Use of chloramines by drinking water source for geocoded blood lead surveillance data.

Period	Chloramine use (no. of screens)	
	WWS	GWS
Jan 1999–Feb 2000	No (849)	No (651)
Mar 2000–Dec 2003	No (3,215)	Yes (2,555)

ご指摘を踏まえまして、血中濃度の P 値を記載いたしました。また、Miranda et al.2007 の直後に、浅見先生からご提供いただいたクロラミン消毒に関する補足 (Switzer et al. 2006) や水道に関する文献 (Pieper et al. 2017、Lytle et al. 2019) を追記いたしました。

【浅見先生コメント】

(上記事務局に対するコメント)

最後に「このように水道で鉛への曝露濃度が高い集団が生じる可能性もあり、注意が必要である。」を追記してはどうでしょうか。

【事務局より】

いただいた案は WG としての考察となるため、食品健康影響評価のばく露パート (P.14、L.9) に修文して記載しております。

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

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 83)

Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

(1) 吸収

東ヨーロッパからオーストラリアに移住してきた 9 組の母子ペア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、子ども (6~11 歳) で 2.1~3.9 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、母親 (29~37 歳) で 1.8~4.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 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、子どもの体重当たりの平均鉛摂取量は母親の約 2 倍であった (子ども : 0.218 $\mu\text{g Pb}/\text{kg}$ 体重/日、母親 : 0.113 $\mu\text{g Pb}/\text{kg}$ 体重/日)。血中鉛濃度に対する骨

1 (skeletal) から松井先生修正の寄与は子どもで 26~64%、母親で 16~70%で
2 あり有意差はみられなかった。子どもの体重当たりの平均食事摂取量が母親の
3 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
4 ーンが類似していたこと、また、成人の女性と比較して子どもは骨中鉛濃度が少
5 なく、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
6 の寄与において母親と子どもに違いがみられなかったことは、鉛の吸収率が成
7 人と 6 歳以上の子どもで類似していることを示唆している。~~(2~3 歳の子どもで~~
8 ~~吸収率が 10~15%という報告がある)。~~すなわち、6 歳以上の子どもにおける鉛
9 吸収率は 10~15%程度であるとしている。松井先生修正 (Gulson et al. 1997)
10 (参照 84)
11

【松井先生コメント】

(P.76、L.5「血中鉛濃度への寄与において母親と子どもに違いがみられなかったことは、鉛の吸収率が成人と 6 歳以上の子どもで類似していることを示唆している (2~3 歳の子どもの吸収率が 10~15%という報告がある)。」について)

The above data indicate that the lead absorption from the gastrointestinal tract in these children is essentially the same as for the adult females. That is, the absorption rate is around 10-15% rather than 40-50%. Our interpretations are supported by data of Angle et al. (33) in which they suggested that absorption of ingested lead among 2- to 3-year-old children was 10-15%.

血中鉛濃度への寄与において母親と子どもに違いがみられなかったことは、鉛の吸収率が成人と 6 歳以上の子どもで類似していることを示唆している。~~(2~3 歳の子どもの吸収率が 10~15%という報告がある)。~~すなわち、6 歳以上の子どもにおける鉛吸収率は 10-15%程度であるとしている。

「このデータは、2~3 歳の子どもの鉛の吸収率が 10~15%という報告と一致している。」←これは不要？

【事務局より】

ご指摘のとおり、修正いたしました。ご確認をお願いいたします。

12
13 C57BL6 マウス (各群 6 匹) に鉄欠乏 (6 mg/kg 飼料)、鉄充足 (180 mg/kg
14 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
15 態における影響は小さかったことから、鉛の吸収には二価金属トランスポー
16 ー1 (DMT1) に依存しない経路があると考えられた。(Elsenhans et al. 2011)
17 (参照 85)

1
2 <バイオアクセシビリティ試験>

3 ~~*in vitro*バイオアクセシビリティ試験法を用いて、松井先生修正~~鉛のばく露源
4 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
5 れている (表 20～表 24)。
6

7 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
8 種類によって大きく異なっていた。(Hu et al. 2013、Crew et al. 1985) (参照
9 86, 87) 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
10 ティを考慮の上行われるべきであるとしている。(Hu et al. 2013) (参照 86) ま
11 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
12 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
13 る。(Crews et al. 1985) (参照 87)
14

15 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
16 る鉛化合物の種類 (Yang and Cattle 2015) (参照 88)、測定方法の違いによって
17 大きく異なっていた。Lu ら (2011) は、土壌における鉛の *in vitro* バイオアク
18 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
19 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
20 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。

21 (Lu et al. 2011) (参照 89) また、Bradham ら (2017) は、土壌中鉛濃度及
22 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
23 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。
24 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
25 あり、バイオアベイラビリティを測定推定松井先生修正するための *in vitro* 松
26 井先生修正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
27 できると考えられたとしている。(Bradham et al. 2017) (参照 90)
28

29 ハウスダストの *in vitro* バイオアクセシビリティは、粒子の大きさ
30 (Beauchemin et al. 2011) (参照 91)、ハウスダスト中鉛濃度 (Rasmussen et
31 al. 2011) (参照 92) の違いによって大きく異なっていた。
32

33 EPA Method 9200.2-86 を用いて、野菜、米、ハウスダスト及び土壌の *in vitro*
34 松井先生修正バイオアクセシビリティを測定した結果、土壌及びハウスダスト
35 では各媒体によるバイオアクセシビリティに松井先生修正大きな違いはみられ
36 なかった。(Li et al. 2015) (参照 93)

1

【事務局より】

松井先生より様々な媒体中のバイオアクセシビリティを同じ方法で測定した文献をご提供いただきましたので本文及び表に追記しております。ご確認をお願いいたします。

【松井先生コメント】

下に記述のようにバイオアクセシビリティ (%) は
ハウスダスト 81.4 ± 5.8、土 70.7 ± 8.8、野菜 69.6 ± 9.2、米 65.0 ± 3.6
です。

本文中では、ハウスダストと土壌の差は少なかったとされていますが、食品と比べると高いと思います。大きな違いはみられなかったとは言えないと思います。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、修正いたしました。ご確認をお願いいたします。

2

【吉永先生コメント】

せっかくのデータなのに、表 20 以降は媒体ごとの表になってしまっているのも、同じ方法で媒体ごとにアクセシビリティがどう違うかが分かりにくくなっているのが惜しいと思います。同じような媒体に全く異なるテスト法を使ったデータを一覧するよりも、Li et al.のほうがずっと大事なデータだと思うのですが。

【事務局より】

バイオアクセシビリティの記載については、当日のご議論をお願いいたします。

3

4

5

表 20 食品

対象地域	対象食品	測定数	試験法	<i>in vitro</i> 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 87)
香港	葉菜 アブラナ属野菜 茎菜	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	Hu et al. 2013(参照 86)

	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)			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	
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	U.S. EPA Method 9200.2-86	野菜 69.6±9.2 米 65.0±3.6	Li et al. 2015(参照 93)

1

2

表 21 土壌

対象地域	対象土壌	測定数	試験法	<i>in vitro</i> バイオアクセシビリティ (%)	参考文献
カナダ (オタワ)	庭	1	欧州規格の EN-71 法 (模擬胃酸)	1.7	Beauchemin et al. 2011(参照 91)
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) ²⁶⁾	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 89)
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) ²⁶⁾	37 (12~58)	Argyra ki 2014(参照 94)

26) *in vitro* バイオアクセシビリティの方法

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、UBM: the unified BioAccessability Research Group Europe (BARGE) method

中国(江蘇省)	子どもが遊ぶ場所の表層土(0~5 cm)	22	U.S. EPA Method 9200.2-86	70.7±8.8	Li et al. 2015(参照93)(再掲)
オーストラリア(ブローケンヒル)	鉛-亜鉛-銀鉱山があった付近の居住地の表層土(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 <i>in vitro</i> bioaccessibility assay (IVBA) 法(模擬胃液)	表層土: 61.2±14.0 (23.7~89.3) 下層土: 50.0±22.7 (15.7~100)	Yang and Cattle 2015(参照88)
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) 26	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95)
オーストラリア(シドニー)	都市部	18	IVBA 法(模擬胃液)	77±11 (57~98)	Laidlaw et al. 2017(参照96)
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)	93 (66~100)	Bradham et al. 2017(参照90)
中国(遼寧省瀋陽市及び河南省済源市)	鉛汚染土壌 ※ <i>in vitro</i> 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) 26	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97)

1

2

表 22 ハウスダスト

対象地域	対象ハウスダスト	測定数	試験法	<i>in vitro</i> バイオアクセシビリティ (%)	参照文献
カナダ(オタワ)	掃除機ゴミ(大きさ<36 µm、大きさ80~150 µm(1998~2000年に採取)) 表面ダスト(子どもの寝室、予備の寝室(2002年に採取))	各ハウスダスト1	欧州規格のEN-71 法(模擬胃酸)	大きさ<36 µm: 80 大きさ80~150 µm: 34 子どもの寝室: 42 予備の寝室: 49	Beauchemin et al. 2011(参照91)(再掲)

カナダ (オタワ)	掃除機ゴミ (大きさ<80 μm (2007~2010 に採取))	1,025	欧州規格の EN-71 法(模 擬胃酸)	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 92)
ギリシャ (ストラトニ)	硫化鉍の採掘及び加工を行う 村の居住地家庭の掃除機ゴ ミ (大きさ<75 μm)	10	RBAL 法(模 擬胃液) ²⁶⁾	43 (22~74)	Argyra ki 2014(参照 94)(再掲)
<u>中国(江蘇省)</u>	<u>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</u>	<u>24</u>	<u>U.S. EPA Method 9200.2-86</u>	<u>81.4±5.8</u>	<u>Li et al. 2015(参照 93)(再掲)</u>

1

2

表 23 塗料

対象地域	対象塗料	測定数	試験法	<i>in vitro</i> バイオアクセシビリティ (%)	参考文献
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)	1965 年以前 2 点: 38~64 1970 年以降: 61	Beauchemin et al. 2011(参照 91) (再掲)

3

4

表 24 生活用品

対象地域	対象生活用品	測定数	試験法	<i>in vitro</i> バイオアクセシビリティ (%)	参考文献
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	ブックエンド (表面塗料): 0.74 電気ポットの電源ケーブル (PVC 被覆) 4 点: 0.43~4.6 延長コード (PVC 被覆) 2 点: 0.77~0.83 ダンベル (PVC 被覆): 2.3 突っ張り棒 (PVC 被覆): 0.66	小栗ら 2017(参照 43) (再掲)

5

6

7

8

9

9 文献の 252 の組み合わせの相対バイオアベイラビリティ²⁷⁾ - *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。3 種類の土壌と 1 種類のハウスダストの相対バイオアベ

²⁷⁾ 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。

1 イラビリティは、全体で $49 \pm 25\%$ 、居住地の土壌で $58 \pm 19\%$ 、ハウスダストで
2 $46 \pm 20\%$ 、炭鉱/製錬所の土壌で $45 \pm 31\%$ 、その他の土壌で $45 \pm 24\%$ であった。

3 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 **Integrated**
4 **Exposure Uptake Biokinetic (IEUBK)** モデル⁵⁾の値 (60%) と異なっていた
5 ことから、IEUBK モデルの値は保守的である可能性があり、今回の推定値に更
6 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え
7 ている。(Dong et al. 2016) (参照 98)

8
9 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レビ
10 ューされている。*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
11 して、投与量、空腹/摂食状態、投与頻度、種差及び個体差、実験動物からヒト
12 への外挿が考えられた。ブタを用いた *in vivo* 試験が鉛にばく露された子どもの
13 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
14 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
15 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、6つの
16 方法 (PBET、UBM、RIVM、IVG、RBALP 及び SBRC) の中でも RBALP 及
17 び UBM を使用することを推奨している。また、土壌のタイプ、粘土、有機物や
18 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
19 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
20 はみられなかった。(Yan et al. 2017) (参照 99)

21
22 子どもの食事の陰膳 6 検体、子どもがいる住居のハウスダスト 20 検体及び公
23 園の土壌 44 検体のバイオアクセシビリティを SBRC 法で測定した。バイオア
24 クセシビリティの平均値 (範囲) は陰膳、ハウスダスト及び土壌でそれぞれ 52
25 (43~62) %、57 (44~67) %、43 (8~73) %であった。(Aung et al. 2004)
26 (参照 100)

27
【事務局より】

7月30日に吉永先生からご発言がありました Aung et al. 2004 について追記いた
しました。ご確認をお願いいたします。

【吉永先生コメント】

Li et al. 2015 という文献でのサンプル数が多いならば、Aung を引用する必要はない
と思います。が、Li et al.同様、土壌やハウスダストも食物とほぼ同じアクセシビリ
ティであることを指摘することは重要かもしれません。

【事務局より】

Li et al. 2015 のサンプル数は、食事（野菜 25、米 9）、土壌 22、ハウスダスト 24 であり、Aung et al. 2004 とあまり変わりませんでした。

なお、松井先生のご指摘により、Li et al. 2015 では、土壌及びハウスダストの *in vitro* バイオアクセシビリティに差はなかったことは記載がありましたが、食事との差は記載がなかったため、その旨修正しております。

1
2
3 **(2) 分布**

4 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、
5 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
6 の後鉛の安定同位体（ $[^{204}\text{Pb}]$ 、 $[^{206}\text{Pb}]$ 及び $[^{207}\text{Pb}]$ 酢酸鉛(II)三水和物（1,072～
7 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）、②
8 10 歳頃に $[^{204}\text{Pb}]$ 酢酸鉛(II)三水和物（1,500 µg Pb/kg 体重/日）を 4 か月経口摂
9 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
10 を測定した。

11 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
12 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
13 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
14 び腎臓でも鉛が検出された。（Franklin et al. 1997）（参照 101）

15
16 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
17 形態を X 線吸収端近傍構造（µ-XANES）で調査した。14 の参照鉛化合物と比較
18 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
19 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ことから、鉛がヒドロ
20 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。（Meirer et al. 2011）
21 （参照 102）

22
23 <メカニズム>

24 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
25 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
26 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。Z310 細胞ベ
27 ースの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
28 クリンは Cx43 レベルの増加に伴って、鉛の取り込みを 3 倍増加させた。血清濃
29 度を低下させることによって Cx43 ヘミチャネル活性が上昇し鉛濃度を増加さ
30 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

1 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
2 し、プロテインキナーゼ Erk も活性化された。Erk 阻害剤によって鉛による Cx43
3 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
4 要であると考えられた。鉛の細胞生物学の観点から、脈絡膜上皮細胞は、過剰な
5 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。(Song et al.
6 2016) (参照 103)

7 8 (3) 代謝・排泄

9 東ヨーロッパからオーストラリアに移住してきた 9 組の母子ペアを対象に鉛
10 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
11 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)
12 が推定できる。血中鉛濃度は、子ども(6~11 歳)で 2.1~3.9 µg/dL、母親(29
13 ~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
14 タから、子どもの体重当たりの平均鉛摂取量は母親の約 2 倍であった(子ども:
15 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
16 (skeletal) からの寄与は子どもで 26~64%、母親で 16~70%であり有意差は
17 みられなかった。子どもの体重当たりの平均食事摂取量が母親の約 2 倍である
18 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
19 ていたこと、また、成人の女性と比較して子どもは骨中鉛濃度が少なく、骨のリ
20 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
21 いて母親と子ども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
22 上の子どもの類似していることを示唆している(~~2~3 歳の子どもの吸収率が 10~~
23 ~~~15%という報告がある~~)。すなわち、6 歳以上の子どもの鉛吸収率は 10
24 ~15%程度であるとしている。松井先生修正 (Gulson et al. 1997) (参照 84) (再
25 掲)

26 【松井先生コメント】

(P.84、L.20「血中鉛濃度への寄与において母親と子どもに違いがみられなかったこと
は、鉛の吸収率が成人と 6 歳以上の子どもの類似していることを示唆している(2~3
歳の子どもの吸収率が 10~15%という報告がある)。」について)

P.76 と同様。

【事務局より】

ご指摘のとおり、P.76 と同様の修正をいたしました。ご確認をお願いいたします。

27

28

1 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
2 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
3 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）
4 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、オーストラリア出身の女性で 3.1（範囲 1.9～4.3） $\mu\text{g}/\text{dL}$ であった。6 日
5 間の陰膳データから、食事中鉛濃度の平均値±標準偏差は $5.8 \pm 3 \mu\text{g Pb}/\text{kg}$ 、平
6 均食事摂取量の平均値は 8.5（範囲 2.7～39） $\mu\text{g Pb}/\text{日}$ であった。妊娠中及び出
7 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サンプルの分析結果
8 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
9 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からの寄与
10 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。

11 (Gulson et al. 1999) (参照 104)

12
13 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
14 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
15 ミノ酸カルシウム混合物 920 mg/日）を摂取させ、血中鉛濃度と同位体比の変化
16 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） $\mu\text{g}/\text{dL}$ であった
17 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
18 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。
19 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
20 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
21 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
22 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
23 濃度が増加したことから、カルシウムサプリメントによって骨から鉛が移行さ
24 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
25 ることができる可能性がある。(Gulson et al. 2004) (参照 105)

26
27 メキシコシティの The Mexico City Diabetes Study に参加した女性 903 名
28 （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
29 関係を調査した。血中鉛濃度の平均値（11.0（範囲 1.0～43.8） $\mu\text{g}/\text{dL}$ ）は加齢と
30 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
31 鉛濃度は閉経前の女性と比較して平均 0.76 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 高かった。また、未経産、鉛
32 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。閉
33 経によって血中鉛濃度が増加した原因として、骨のターンオーバーが速くなり、
34 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。(Hernandez-Avila et
35 al. 2000) (参照 106)

1 159名の母子ペアの母体血及び臍帯血中鉛濃度、6～12か月の乳児15名の血
2 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
3 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
4 血中鉛濃度の平均値±標準偏差が高かった（乳児： $2.24 \pm 0.54 \mu\text{g/dL}$ 、新生児：
5 $4.87 \pm 3.60 \mu\text{g/dL}$ ）。新生児では、生後1週間以内に血中鉛濃度が減少し、尿中
6 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
7 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
8 と考えられた。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
9 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
10 腎不全が非常に頻繁であるため、急速な鉛除去のメカニズムが損なわれ、遊離
11 血漿鉛濃度が持続的に上昇したままであり、鉛に対する親和性が高い骨等の組
12 織に沈着する可能性がある。（Carbone et al. 1998）（参照 107）

13
14 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
15 時から36か月まで追跡した。血中鉛濃度は、生後10日以内の乳児は母親の血
16 中鉛濃度（ $4.7 \mu\text{g/dL}$ ）の約83%であったが、生後1～2か月で約47%まで減少
17 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
18 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
19 域の乳幼児で $17.2 (10 \sim 43) \mu\text{g/dL}$ （12.4か月）、低リスク地域の乳幼児で 10.8
20 $(7 \sim 15) \mu\text{g/dL}$ （18.0か月）であった（ポートピーリーでは子どもの血中鉛濃
21 度 $15 \mu\text{g/dL}$ 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
22 et al. 2007）（参照 83）（再掲）

23
24 カナダの the Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals
25 (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
26 の母体血、臍帯血及び胎便中鉛濃度を測定した。食物摂取頻度調査（FFQ）及び
27 サプリメント摂取調査（dietary supplement questionnaire）でビタミンD、鉄
28 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
29 の母体血で 0.6009 （範囲 $0.1554 \sim 5.1803$ ） $\mu\text{g/dL}$ 及び 0.5595 （範囲ND～
30 4.1442 ） $\mu\text{g/dL}$ （LOD $0.1036 \mu\text{g/dL}$ ）、臍帯血で 0.7667 （範囲ND～ 5.1803 ）
31 $\mu\text{g/dL}$ （LOD $0.2072 \mu\text{g/dL}$ ）、胎便でND（ND～ 0.48 ） $\mu\text{g/dL}$ （LOD $0.004 \mu\text{g/dL}$ ）
32 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
33 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
34 の鉛濃度を減少させると考えられた。

35 著者らは、以下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
36 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

1 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
2 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
3 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
4 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
5 を促進する可能性があることが示唆されているため、さらなる研究が必要であ
6 る。(Arbuckle et al. 2016) (参照 108)

7 8 (4) バイオキネティックモデルによる血中鉛濃度推定

9 ①UBK モデル

10 EPA が開発した Uptake Biokinetic Model (UBK) は大気、食事、飲料水、
11 ダスト/土壌及び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
12 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
13 予測するモデルとされている。子どもの血中鉛濃度の実測値と比較して、このモ
14 デルを用いた予測値は、塗料、ダスト/土壌等のパラメータの値を変更しても概
15 ね実測値に近い値を示した。(Choudhury et al. 1992) (参照 109)

16 17 ②ADBM モデル

18 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
19 れの低、中及び高濃度を算出)、並びに EPA (1997、2008) で示された摂取率
20 (Intake rates) 及び体重を用い、デンマークにおける子ども及び成人女性の血
21 中鉛濃度を Age-dependent biokinetic Model (ADBM)²⁸⁾を用いて推定した。
22 推定には、子どもは生後から 5 歳まで、成人女性は 25 歳から 10 年間鉛ばく露
23 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 (子
24 どものみ) 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
25 の結果、2 年ばく露されたシナリオでの血中鉛濃度は子どもで約 2.2 µg/dL、成
26 人女性で約 1 µg/dL であった (表 25)。ADBM モデルの有効性を確認するため
27 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
28 したところ、結果は同様であったが、730 及び 1,825 日目の子どもの血中鉛濃度
29 は、ADBM モデルの推定値の方が高い値となり、より保守的であると考えられ
30 た。(Pizzol et al. 2010) (参照 55) (再掲)

31
32
33

28) 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。

1

表 25 血中鉛濃度の推定結果 (µg/dL)

ばく露日数		ADBМ			IEUBK
		低	中	高	中
子ども	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
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

2

3 ③IEUBK モデル

4 ポーランドのカトヴィツェの 3 地域の子どもの血中鉛濃度を IEUBK[0.99d]
5 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
6 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
7 (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
8 った。10 µg/dL を超えた子どもの割合は予測値で 41%、実測値で 14.8% と大き
9 く異なったが、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
10 込まれており、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
11 が過大評価されたためであると考えられた。(Biesiada and Hubicki 1999) (参
12 照 110)

13

14 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た。鉛管
15 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、子どもの
16 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
17 た。それぞれの水道水中鉛濃度 15 を比較した結果、鉛管のない住宅よりも鉛管
18 のある住宅の方が鉛濃度が高く、鉛管のある住宅では、5 分間水を流してから採
19 取したサンプルよりも 30 分間水を流さず放置した後に採取したサンプルの方が
20 鉛濃度が高かった。また、1970 年以前の住宅及びその他の住宅よりも 1940~
21 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
22 季節変動が大きく、冬よりも夏の方が高かった。IEUBK モデルで予測した子
23 も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。
24 (Deshommes et al. 2013) (参照 35) (再掲)

25

26 上述の Deshommes ら (2013) の 2009~2010 年に水道水を採取した住居か

1 ら 2011 年にも水道水を採取し、同じ住居から採取したサンプルで季節変動を検
2 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、
3 5 分間水を流してから採取したサンプルで 6 $\mu\text{g/L}$ 、30 分間水を流さず放置した
4 後に採取したサンプルで 10.55 $\mu\text{g/L}$ であった。鉛管のない住宅では季節変動は
5 大きくなかった。IEUBK [win v1.1 build 11]モデルで予測した子どもの血中鉛
6 濃度は、冬よりも夏で高く、また、水を流してから採取したサンプルを用いて予
7 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
8 度の上昇を抑える効果があると考えられた。(Ngueta et al. 2014) (参照 36) (再
9 掲)

10
11 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
12 周辺に住む 61～84 か月の子どもの血中鉛濃度を測定し、IEUBK [win v1.1 build
13 11]モデルの予測値と比較した。屋内/屋外での活動時間、換気率（ventilation
14 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
15 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
16 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
17 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
18 ～93.84）%、土壌/ダストが 15.18（範囲 3.25～41.60）%と大半を占めており、
19 大気（0.32（範囲 0.24～0.65）%）及び飲料水（1.07（範囲 0.13～2.85）%）は
20 わずかであった。(Li et al. 2016) (参照 111)

21
22 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
23 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
24 IEUBK モデル（子ども）及び ~~Adult Lead Model (ALM) モデル~~²¹（成人）を
25 用いて予測した。断続的（12 回/年）に使用している子ども及び成人では化粧品
26 使用による健康リスクはないと考えられたが、職業的に使用している成人では
27 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
28 度を超過していたことから、ばく露を予防するさらなる評価が必要であると考
29 えられた。(Perez et al. 2017) (参照 50) (再掲)

30
31 EPA の Stochastic Human Exposure and Dose Simulation (SHEDS) -マル
32 チメディアモデルと IEUBK [win v1.1 build 11]モデルを組み合わせ、米国の
33 子どもの鉛ばく露の血中鉛濃度への寄与率を予測した。NHANES (2009-2014)
34 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
35 った。1～2 歳の子どものみでは飲料水よりも食事及び土壌/ダストからの寄与が大き
36 かった（血中鉛濃度の 90 パーセントイル以上で土壌/ダスト：77%、食事：16%、

1 飲料水：7%)。0～6 か月児では、土壌/ダストからの寄与が最も大きく、飲料水
2 からの寄与が次に大きかった（血中鉛濃度の 90 パーセント以上で土壌/ダ
3 スト：～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
4 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 パーセント
5 ール値が 3.5²⁴ 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
6 た。（Zartarian et al. 2017）（参照 61）（再掲）

7
8 オーストラリアのシドニーの子どもを 5 年以上モニターし、土壌サンプルの
9 代替として家の周りを掃いて集めたダスト、ハウスダストの代替として 30 日間
10 ペトリ皿の上に堆積させたダスト又は外遊びをした子どもの手をふき取って得
11 たダストを用いて、IEUBK [win v1.1 build 11]モデルで血中鉛濃度を予測した。
12 代替サンプル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
13 な差ではなかった。土壌/ダストのバイオアベイラビリティをデフォルト値の
14 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、
15 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～
16 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～
17 92）%、土壌/ダスト 42（範囲 7～89）%、飲料水 5.3%、大気 0.09%であった。
18 （Gulson et al. 2018）（参照 112）

19
20 東ヨーロッパからオーストラリアに移住してきた 9 組の母子ペアを対象に鉛
21 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
22 （skeletal）からの寄与は子どもで 26～64%、母親で 16～70%であり有意差は
23 みられなかった。

24 著者らは、骨の血中鉛濃度への寄与において母親と子どもに違いがみられな
25 かったことは、鉛の吸収率が成人と 6 歳以上の子どもで類似していることを示
26 唆している（~~2～3 歳の子どもの吸収率が 10～15%という報告がある~~）。す
27 なわち、6 歳以上の子どもにおける鉛吸収率は 10～15%程度であるとしている。
28 松井先生修正 IEUBK モデル等の薬物動態モデルは 7 歳の子どもの吸収率 40～
29 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
30 さらに若齢の幼児（特に 1～3 歳）が摂取したの鉛の吸収に関するしてさらなる
31 研究は特にが松井先生修正必要であると考察している。（Gulson et al. 1997）
32 （参照 84）（再掲）

33
【松井先生コメント】

（P.90、L.24「血中鉛濃度への寄与において母親と子どもに違いがみられなかったこと
は、鉛の吸収率が成人と 6 歳以上の子どもで類似していることを示唆している（2～3

歳の子どもで吸収率が 10~15%という報告がある。) について)

P.76 と同様。

【事務局より】

ご指摘のとおり、P.76 と同様の修正をいたしました。ご確認をお願いいたします。

【松井先生コメント】

(P.90、L.28「IEUBK モデル等の薬物動態モデルは 7 歳の子どもに吸収率 40~50% を適用しているため、幼児（特に 1~3 歳）が摂取した鉛の吸収に関してさらなる研究が必要であると考察している。」について)

Because pharmacokinetic models apply a 40-50% absorption even for 7-year-old children, further investigation on fractional absorption of ingested lead by young children are warranted. Further investigations are particularly needed in younger children than those who were subjects in the current study,

IEUBK モデル等の薬物動態モデルは 7 歳の子どもに吸収率 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さらに若齢の幼児（特に 1~3 歳）が摂取したの鉛の吸収に関してさらなる研究が特に必要であると考察している。

【事務局より】

ご指摘のとおり、修正いたしました。ご確認をお願いいたします。

④その他

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。松井先生修正このモデルは、Rabinowitz ら (1976) による良く制御された対照松井先生修正研究の血中鉛濃度の測定値と非常に松井先生修正よく一致していた。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。(Bert et

1 al. 1989) (参照 113)

2

【松井先生コメント】

(P.91、L.8「Rabinowitz ら (1976) による対照研究」について)

“a controlled study” は「良く制御された」くらいでしょう。

【事務局より】

ご指摘のとおり、修正いたしました。ご確認をお願いいたします。

3
4
5 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
6 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
7 て血中への取り込み、血中と骨中の交換、血中からの放出 (release) を予測し
8 た。~~キネティクス~~ キネティックス 松井先生修正 パラメータの推定にはグリッド
9 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
10 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.
11 2005) (参照 114)

12
13 2. 実験動物等における影響²⁹⁾

14 (1) 急性毒性

15 健康影響は単回ばく露では通常観察されず、鉛塩の経口半数致死量 (LD₅₀)
16 は 2,000 mg/kg 体重以上であると報告されている。(JECFA 2011b) (参照 115)

17
18 (2) 神経系への影響

19 生後 7 日 (PND7) 及び 14 日 (PND14) の C57BL/6 マウス (観察項目ごと
20 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
21 Pb/kg³⁰⁾) (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
22 Pb/kg³⁰⁾) し、24 時間後に脳の状態を観察した。

23 投与群でみられた所見³¹⁾を表 26 に示す。

24 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
25 を有意に増加させ、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
26 解明の基礎となるとしている。(Dribben et al. 2011) (参照 116)

27

²⁹⁾ 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。

³⁰⁾ 原著に記載の鉛化合物濃度に基づき、換算した値。

³¹⁾ 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 26 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	—

【松井先生コメント】

(P.92、L.24「神経変性を有意に増加させ」について)

まとめの文章なので、特にここでは「有意に」は不要？

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、「有意に」を削除いたしました。

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³⁰⁾）を出産後 1 日から 20 日の授乳期に飲水投与し、雄の児動物（各群 3 匹）に経授乳ばく露し、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³¹⁾を表 27 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 は晩年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 117)

表 27 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 (<u>AβPPAβPP</u>) mRNA に関与)、miR-29b (DNA メチル化酵素 3a,b (<u>DNMT3a,b-DNMT3a,b</u>) 及び特異性タンパク質 1 (<u>SP1SP1</u>) mRNA に関与)、miR-132 (メチル化 CpG 結合タンパク質 2 (<u>MECP2MECP2</u>) 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 MAPT) mRNA に関与) の発現減少
生後 700 日	miR-106b 及び miR-124 (SP1 mRNA SP1 mRNA に関与) の発現減少

1

【松井先生コメント】 7月30日ご発言

タンパク質の表記として遺伝子を示している(斜体になっている)のはおかしいので、修正案をあとで送ります。

【松井先生コメント】

(表 27 の遺伝子の表記について)

ヒト：

一般に、遺伝子シンボルは全て大文字のイタリック(斜体)(sonic hedgehog なら SHH)で表す。遺伝子カタログではイタリックにしないこともある。タンパク質名は遺伝子名と同じだが、斜体にせず、全ての文字は大文字である(SHH)。mRNA と cDNA は遺伝子と同じ形式である。

マウスとラット：

遺伝子シンボルはイタリック体で、語頭のみ大文字、残りを小文字で表す(Shh)。ウェブページではイタリック体でなくて良い。タンパク質名は遺伝子名と同じだがイタリック体にせず、全て大文字で表す(SHH)。

遺伝子シンボル表記例 (sonic hedgehog 遺伝子)

種	遺伝子シンボル	タンパク質シンボル
<i>Homo sapiens</i>	SHH	SHH
<i>Mus musculus</i> , <i>Rattus norvegicus</i>	Shh	SHH
<i>Xenopus laevis</i> , <i>X. tropicalis</i>	shh	Shh
<i>Danio rerio</i>	shh	Shh

Masoud et al. 2016 では以下の表記になっていました。

mRNA for amyloid- β protein precursor ($A\beta$ PP) → $A\beta$ PP(タンパク質)の mRNA

microtubule-associated protein tau (MAPT) → MAPT(タンパク質)

$A\beta$ PP mRNA → $A\beta$ PP(遺伝子)の mRNA

amyloid- β ($A\beta$) → $A\beta$ (タンパク質)

Mapt mRNA → *Mapt*(遺伝子)の mRNA

Transcription factor specificity protein 1 (SP1) → SP1(タンパク質)

SP1 mRNA → *SP1*(遺伝子)の mRNA

AβPP や SP1 の遺伝子は原則に従うと Aβpp、Sp1 のはずですが、AβPP、SP1 表記です。これらは例外かもしれません。

案としては、遺伝子表記はやめる。タンパク質の mRNA とする。(意味は同じでしょう)

【事務局より】

ご指摘を踏まえまして、斜体を修正いたしました。ご確認をお願いいたします。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

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³²⁾) を出産後 1 日から 20 日の授乳期に飲水投与し、児動物 (各群 3 匹) に経授乳ばく露し、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³¹⁾を表 28 に示す。

著者らは、出生後初期のばく露による 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 118)

表 28 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。

16
17
18

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)³³⁾から

³²⁾ 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 ³⁰⁶⁾)

³³⁾ (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

1 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
2 mg Pb/kg 体重/日³⁰⁾）を生後 5 日から 15 日まで強制経口投与し、生後 50、90
3 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。

4 投与群でみられた所見³¹⁾を表 29 に示す。

5 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
6 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
7 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
8 期ばく露が晩年の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
9 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、
10 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
11 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）
12（参照 119）

13
14 表 29 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

15 ※ 小膠細胞/マクロファージ活性化のマーカー。

16 **【松井先生コメント】**

(P.95、L.18「トリプルトランスジェニックマウス (3×TgAD)」について)

3×TgAD では分かりにくいかもしれません。

以下を脚注に入れてもよいでしょう。

(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

【事務局より】

ご指摘のとおり脚注を追記いたしました。ご確認をお願いいたします。

17

18

19 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

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。

Pb/kg 体重/日 ³²⁾) 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質量^{松井先生修正}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 ³¹⁾ を表 30 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 120)

表 30 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

【松井先生コメント】

(P.97、L.3「ミトコンドリア質量」について)

実際は染色された部分の面積でしょう。mitochondrial mass はミトコンドリア量で良いと思います。ご担当の先生にご相談ください。

【事務局より】

ご指摘のとおり修正いたしました。ご確認をお願いいたします。

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 ³⁰⁾) を生後 400 日間、離乳まで

1 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
 2 後、アメリカ国立衛生研究所 (National Institutes of Health) で 23 歳になる
 3 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
 4 ($A\beta$ PP) 及び神経生物学に関連するヒト遺伝子発現、DNA メチル化及びヒス
 5 トン修飾に関するタンパク質レベルを調べた。

6 投与群でみられた所見³¹⁾を表 31 に示す。

7 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する遺伝子発
 8 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 121)

9
 10 表 31 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)	$A\beta$ PP 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)、ヒストン修飾関連タンパク質 (H3K9ac、H4K8ac、H4K12ac 及び H3K4me2) の減少

11
 12 ヒト胚性幹細胞に酢酸鉛 (0、0.4、0.8、1.2、1.5 又は 1.9 μ M (0、8.3、16.6、
 13 24.9、31.1 又は 39.4 μ g Pb/dL³⁰⁾) をばく露し、鉛ばく露によるヒト胚性幹細胞
 14 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
 15 は、Paradigm A (分化開始 1 日前から 24 時間ばく露)、Paradigm B (分化開
 16 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
 17 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
 18 パターンに分けて行った。

19 各濃度でみられた所見³¹⁾を表 32 に示す。

20 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
 21 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
 22 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
 23 たとしている。(Senut et al. 2014) (参照 122)

1

表 32 *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 (TUJI) ^{※1} 陽性神経細胞増加	<i>Musashi1</i> (<i>MSI1</i>) ^{※2} 及び <i>PAX6</i> ^{※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)	<i>SOX2</i> ^{※2} 発現減少	ヒト胚性幹細胞生存率低下	—	<i>MSI1</i> 発現減少
1.2 (24.9)	—	—	—	<i>MSI1</i> 発現減少
0.8 (16.6)	—	—	—	<i>MSI1</i> 発現減少
0.4 (8.3)	—	—	—	—

2 ※1 初期神経マーカー。

3 ※2 神経マーカー遺伝子の一種。

4

5 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
6 Pb (0、0.1、1 又は 2 mg Pb/dL³⁰⁾) を 48 時間ばく露し、24、48、72 又は 144
7 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、タウの部位特異
8 的な高リン酸化への影響を調べた。

9 各濃度でみられた所見³¹を表 33 に示す。

10 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高リン
11 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。(Bihaghi et al. 2017)
12 (参照 123)

13

14

表 33 *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	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	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³²⁾) 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³¹⁾を表 34 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有意な増加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有意な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有意な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ーリン酸 (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 124)

表 34 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。

【松井先生コメント】

(Tsao et al. 2000 について)

表 34 に血圧に関する表記は不要ですか？

【事務局より】

本文献でみられた血圧に関する所見はいずれも投与群全体の増加又は減少傾向をみたものであり、個々の投与群間の有意差 (0.01%や0.1%以上の用量で有意な変化があったか) に関する記載がありませんでしたので、表には記載せず、本文中のみ記載しております。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13

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 ³⁰))) 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 ³¹ を表 35 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 125)

表 35 30 日間筋肉内投与試験 (ラット)

投与条件 (µg/100g 体重/日 (µg Pb/100g 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

14
15
16
17
18
19

(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 Pb²⁺) 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 ³¹ を表 36-1 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 $\mu\text{M Pb}^{2+}$) 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貪食しているマクロファージ分化細胞数を測定した。各濃度でみられた所見 ³¹⁾を表 36-2 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 $\mu\text{M Pb}^{2+}$) 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 ³¹⁾を表 36-3 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 ³¹⁾を表 36-4 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 ³²⁾)) 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 ³¹⁾を表 36-5 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 126)

表 36-1 *in vitro* 試験

濃度 $\mu\text{M Pb}^{2+}$	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 36-2 *in vitro* 試験

濃度 $\mu\text{M Pb}^{2+}$	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 36-3 *in vitro* 試験

濃度 $\mu\text{M Pb}^{2+}$	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 36-4 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 36-5 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³²⁾) 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³¹⁾を表 37 に示す。

著者らは、雌マウスにおいて、米国の子ども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、と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 127)

表 37 二世世代混餌投与試験（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)	—
0.11 (0.012) 以下	1.58 (0.09)	性成熟（膾開口、発情、膾栓形成、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 ※1 各投与群での血中鉛濃度を示す。

2 ※2 0.2ppm 投与群の血中鉛濃度は米国の子どもにおける平均血中鉛濃度（2 µg/dL）に
3 相当することから、これを対照群とした。

4

【宮川先生コメント】

- 血中濃度の上昇とか低下とかいう書きぶりは健康影響ではないので書くのはやめたほうが良い。
- この論文（lavicoli et al. 2004）は、鉛の非常に低い濃度から投与を行い、その結果、一番低いところと比べると、バックグラウンドレベルの血中鉛濃度でも、有意な性成熟の遅延が起きているというのが趣旨で、F2 だけではなく F3 にも同様の試験を行い、三代にわたって同じ結果が確認されたものが次の論文（lavicoli et al. 2006）である。そのことがわかるように lavicoli et al. 2004 の Figure.1 や Table.1 を入れていただきたい。

【事務局より】

宮川先生のご指摘を踏まえ、以下2点を修正しております。

- 「血中鉛濃度上昇/低下」の記載を削除いたしました。
- 宮川先生から図表を載せるようご指摘がございましたが、宮川先生とご相談した結果、やはり図表は載せず、本文中に著者らの考察を引用する形で低用量から用量相関がみられている旨を追記するというにいたしました。

<参考>

（原著 p.39、4.Discussion、2パラ）

「Despite the above interpretation of a significant acceleration of the onset of puberty at below background PbB, alternative interpretations are possible since the data display a notably monotonic concentration response curve for PbB versus puberty onset. That is, there was a progressive delay in the onset of puberty as the exposure to Pb increased. Within this dose-response contextual framework, the dose-response for the four inter-related

parameters (i.e., time of aginal opening, time to estrus, time to vaginal plug, and time to first parturition) displayed a striking delay in onset from 0.7 to 2.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$ and a much more modest delay in their onset as the PbB exceeded the 2.0-3.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ range increasing to 13.2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (Fig. 1). The quantitative features of the response in the 8-13 $\mu\text{g}/\text{dl}$ range is typical of many dose-response relationships observed in toxicological investigations.]

1

【宮川先生コメント】 7月30日ご発言

(P.106、L.4 (lavicoli et al. 2006)「血中鉛濃度の上昇は性成熟を遅らせる可能性があることが示唆された」について)

2 通りの解釈 (①血中鉛濃度がコントロール群より低ければ性成熟早期化、高ければ性成熟遅延、②血中鉛濃度の上昇により性成熟遅延) の 1 通りしか記載がないので両方の解釈が分かるような書きぶりにしたほうが良い。

【事務局より】

lavicoli et al. 2006 には、lavicoli et al. 2004 と調査結果が一致していた旨の記載しかありませんでしたので、ご指摘の文言を削除いたしました。また、2 通りの解釈が分かるように、lavicoli et al. 2004 に①の解釈がわかるような修文をいたしました。ご確認をお願いいたします。

<参考>

(原著 p.39、4.Discussion、1パラ後半)

• • • . Secondly, but even more unexpected was the observation that below background, PbB were associated with a marked and highly significant acceleration of the onset of puberty. These opposite responses (i.e., acceleration and delay of puberty onset) on either side of the normal background Pb also provides further insight into the nature of the dose-response in the low-dose zone and suggests the occurrence of a linear dose-response model on the Ln (PbB).

2

3

4 上述の Iavicoli ら (2004) で産生した F1 マウス (Swiss マウス (雌、各投与
5 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
6 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
7 32)) 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
8 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

1 度の酢酸鉛三水和物を混餌投与した。
 2 各投与群でみられた所見 31) を表 38 に示す。
 3 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
 4 ~~おり、血中鉛濃度の上昇は性成熟を遅らせる可能性があることが示唆され~~いた
 5 としている。(Iavicoli et al. 2006) (参照 128)

7 表 38 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 ($\mu\text{g/dL}$) ※1 平均 (標準偏 差)	影響	血中鉛濃度 ($\mu\text{g/dL}$) ※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 (膈開口、 発情、膈栓形成、 出産) 早期化	1.57 (0.08)	性成熟早期化
0.06 (0.007)	1.31 (0.12)	—	1.29 (0.14)	—
0.02 (0.002)	0.69 (0.13)	—	0.70 (0.13)	—

8 ※1 各投与群での血中鉛濃度を示す。

9 ※2 0.2ppm 投与群の血中鉛濃度は米国の子どもにおける平均血中鉛濃度 (2 $\mu\text{g/dL}$) に
 10 相当することから、これを対照群とした。

11 **【宮川先生コメント】**

上述の論文 (Iavicoli et al. 2004) と同様。

【事務局より】

宮川先生のご指摘を踏まえ、以下2点を修正しております。

- 「血中鉛濃度上昇/低下」の記載を削除いたしました。
- 宮川先生から図表を載せるようご指摘がございましたが、宮川先生とご相談した結果、やはり図表は載せず、本文中に Iavicoli et al. 2004 と同様の結果が得られた旨を追記するという事にいたしました。

<参考>

原著では、lavicoliら（2004）のように「低用量から用量相関がみられた」と記載されていないため、「lavicoliら（2004）と調査結果が一致していた」旨記載しています。（原著 p.589、4.Discussion、1パラ）

「The findings reported here for both generations are in striking agreement not only with each other but also with the findings of our earlier paper [lavicoli et al. 2004].」

もし、用量依存的な影響がみられたと明記する必要があるれば、脚注にて、「原著では明記されていないが、図表からは血中鉛濃度と性成熟との間に用量反応関係がみられた。」と記載するのも1つの方法かと思えます。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14

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³²⁾）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³¹⁾を表 39 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 129）

表 39 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

	<p>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</p>
--	---

1 Bcl2 : B-cell leukemia/lymphoma 2、Akt1 : Thymoma viral proto-oncogene 1、Traf2 : Tnf
2 receptor-associated factor 2、Fadd : Fas (TNFRSF6)-associated via death domain、Trail :
3 tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 10、Bcl10 : B-cell
4 leukemia/lymphoma 10、MHC : major histocompatibility complex、Igh-6 :
5 Immunoglobulin heavy chain 6、Notch2 : Notch gene homolog 2 (Drosophila)、CD27 :
6 CD antigen 27、Bcl6 : B-cell leukemia/lymphoma 6、Rag2 : Recombination activating
7 gene 2

8

9 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³²⁾))
10 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
11 (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
12 連タンパク質レベル) を調べた。

13 投与群でみられた所見³¹⁾を表 40 に示す。

14 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
15 殺した生後 20 日の児動物には有意差はみられなかった。

16 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/
17 後マーカータンパク質や脳発達/認知関連タンパク質レベルの低下を引き起こす
18 ことが示唆されたとしている。(Hossain et al. 2016) (参照 130)

19

20

表 40 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}

21 ※1 児動物の結果は記載されていない。

22 ※2 母動物の結果は記載されていない。

1 SNAP-25 : presynaptic synapto-some-associated protein-25、PSD-95 : postsynaptic
2 density protein-95、BDNF : brain-derived neurotropic factor、TrkB : tyrosine receptor-
3 kinase protein B、VACHT : vesicular acetylcholine transporter、TNF- α : tumor necrosis
4 factor alpha

6 (6) 遺伝毒性

7 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
8 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
9 Pb/kg 体重/日 ³²⁾) を 125 日間飲水投与し、骨髄の赤血球中の小核発生頻度を
10 調べた。なお、計数基準は、Mac Gregor et al. (1987) 及び OECD TG474 (哺乳
11 乳類赤血球小核試験) によった。

12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 している。(Alghazal et al. 2008) (参照 131)

18
19 ヒト骨髄性白血病細胞 (HL-60 細胞) に硝酸鉛 (0、10、20 又は 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (0、
20 6、13 又は 19 $\mu\text{g Pb}/\text{mL}$ ³⁰⁾) を 24 時間ばく露し、鉛ばく露による毒性メカニ
21 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
22 トアッセイにより調べた。

23 各濃度でみられた所見 ³¹⁾ を表 41 に示す。

24 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
25 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
26 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
27 断の割合の有意な増加を示した。

28 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
29 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)
30 (参照 132)

31
32 表 41 *in vitro* 試験 (ヒト骨髄性白血病細胞)

濃度 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ($\mu\text{g Pb}/\text{mL}$)	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

33
34 <参考>

1 ~~—発がん性については、IARC (2006) 等の多くの動物実験の結果から、高用量~~
2 ~~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、~~
3 ~~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~~
4 ~~ん物質/プロモーターであることが示されたとしている。~~

5 ~~EFSA は、遺伝毒性については、IARC (2006) 等においてでは、in vitro の~~
6 ~~試験系においてでは、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~~
7 ~~み陽性の結果が得られたているが、クロム酸及び臭化物が原因であると考えら~~
8 ~~れるとしている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~~
9 ~~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~~
10 ~~及び陽性の結果が得られているたことを報告している。また、in vivo の試験系~~
11 ~~においてでは、マウスを用いた優性致死試験では陰性の結果が得られており、い~~
12 ~~る。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は陽~~
13 ~~性の結果、サルを用いた染色体異常試験では陽性及び陰性の結果が得られてい~~
14 ~~るたことを報告している。CONTAM パネルはこれらのデータから、鉛の遺伝毒~~
15 ~~性は間接的なものであるだろうと結論している。~~

16 ~~—以上から、CONTAM パネルは、鉛は直接的な遺伝毒性物質ではないとして~~
17 ~~いる。く、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~~
18 ~~と比較して非常に高いことから、食物を介した鉛のヒトへのばく露が重大な発~~
19 ~~がんリスクになるとは考えにくいとしている。(EFSA 2010) (参照 133)~~

20 ~~発がん性については、IARC (2006) の知見から、無機鉛化合物の発がん性を~~
21 ~~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~~
22 ~~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してい~~
23 ~~るであろうと考えられたとしている。~~

24 ~~JECFA は、遺伝毒性については、IARC (2006) では、等において、in vitro~~
25 ~~の試験系においてでは、細菌を用いた復帰突然変異試験ではほぼ陰性の結果が得~~
26 ~~られているたこと、動物細胞を用いた試験では、遺伝子突然変異試験の結果で~~
27 ~~は相反する結果が得られ疑陽性であり、UV や X 線との共ばく露では DNA 修復~~
28 ~~阻害等がみられているたこと、染色体異常試験はほぼ陰性の結果が得られてお~~
29 ~~り、DNA 損傷試験及び、姉妹染色分体交換試験は疑陽性、及び小核試験は化合~~
30 ~~物によって陰性又は陽性の結果が得られているたことを報告している。これら~~
31 ~~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~~
32 ~~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~~
33 ~~ろうとしている。in vivo の試験系においてでは、ラットを用いた DNA 損傷試~~
34 ~~験及び小核試験でにおいて陽性結果が得られているたが、マウス及びサルの試~~
35 ~~験においてでは一貫した結果は得られなかったこと、ていない。職業性ばく露さ~~
36 ~~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~~

1 果を示したことを報告している。~~が、~~JECFA は、ヒトの *in vivo* の試験は他の
2 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
3 難であるとしている。(JECFA 2011b) (参照 115)

【佐藤委員長コメント】7月30日ご発言

(＜参考＞EFSA 2010、JECFA 2011b の記載について)

遺伝毒性のところに発がん性のことが書いてあるのはわかりにくいので整理した方が
良い。IARC の所見を書いたうえで EFSA や JECFA が言っていることを書いた方が良
い。

【吉田委員コメント】7月30日ご発言

(＜参考＞EFSA 2010、JECFA 2011b の記載について)

＜参考＞とはどういう意味か。遺伝毒性の次に発がん性が来て、また遺伝毒性に戻る
のがわかりにくい。P.105、L.23「考えられたとしている」のは誰か、EFSA や JECFA
の引用ならば「EFSA は」又は「JECFA は」で書き始めないと読みにくい。

【事務局より】

EFSA (2010) 及び JECFA (2011b) は一次報告にも結果の概要が記載されてお
り、新しい知見ではないので＜参考＞としております。

ご指摘を踏まえ、新たに発がん性の項目を作り、EFSA(2010)及び JECFA(2011b)
の発がん性の部分を移動し修文いたしました。ご確認をお願いいたします。

【松井先生コメント】

(P.110、L.26「**遺伝子突然変異試験の結果は疑陽性であり、**」について)

食品健康影響評価の P.30、L.1 II. 2. (8) 遺伝毒性では、「遺伝子突然変異試験は
陽性及び陰性の結果が得られた」となっており、ここも「相反する結果が得られている」
だと思います。JECFA (2011b) では“equivocal”(曖昧)となっています。ある試
験で疑陽性とすることはあると思いますが、異なる試験をまとめて、疑陽性と表現する
ことは適切でしょうか？

【事務局より】

ご指摘を踏まえまして「疑陽性であり」を「相反する結果が得られ」に修正いたしまし
た。ご確認をお願いいたします。

5

6

1 (7) 発がん性

2 EFSA は、IARC (2006) 等の多くの動物実験の結果から、高用量の様々な鉛
3 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
4 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/
5 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
6 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
7 いことから、食物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
8 は考えにくいとしている。(EFSA 2010) (参照 133)

9 また、JECFA は、IARC (2006) の知見から、無機鉛化合物の発がん性を示
10 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
11 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
12 るうと考えられたとしている。(JECFA 2011b) (参照 115)

14 (8-7) その他

15 イエネコ (*Felis sylvestris catus*) (雌雄、5 匹) に酢酸鉛 (50~150 mg/kg/
16 日 (32~96 mg Pb/kg/日³⁰⁾) を、血中鉛濃度が 20~80 µg/dL で 2~3 週間維
17 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
18 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
19 酸鉛 (50~150 mg/kg/日 (32~96 mg Pb/kg/日³⁰⁾) を混餌投与し (Pb2 期間)、
20 その後休止期間を設けた (POST-Pb2 期間)。視床下部外側野松井先生修正への
21 電気刺激を行い、捕食性の攻撃性を調べた。

22 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
23 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
24 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
25 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
26 外側野電気刺激閾値との間に負の関連があった。

27 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
28 なる可能性があるとしている。(Li et al. 2003) (参照 134)

【松井先生コメント】

(P.112、L.20「視床下部への電気刺激を行い」について)

“lateral hypothalamus” なので視床下部外側野。

【事務局より】

ご指摘のとおり、修正いたしました。ご確認をお願いいたします。

1
2 C57BL/6 マウス (雌) に酢酸鉛三水和物³⁴⁾ (0、27、55 又は 109 ppm Pb (0、
3 4.9、9.9、20 mg Pb/kg 体重/日 ³²⁾)) を交尾 2 週間前から授乳 10 日まで飲水投
4 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關与する神経細
5 胞への影響を調べた。

6 各投与群の児動物でみられた所見 ³¹⁾ を表 42 に示す。

7 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
8 例的增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
9 いる。(Giddabasappa et al. 2011) (参照 135)

10
11 表 42 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

12
13 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
14 mg Pb/kg 体重/日 ³²⁾)) を 6 週間飲水投与し、鉛ばく露による網膜及び血液網膜
15 関門透過性への影響、並びに血液網膜関門透過性に關与する タイト結合膜貫通
16 松井先生修正 タンパク質である Claudin-5 及び Occludin 発現、血液網膜関門透
17 過性上昇のメカニズムとしての phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) -Akt シ
18 グナル伝達経路の寄与について調べた。

19 各投与群でみられた所見 ³¹⁾ を表 43 に示す。

20 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
21 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
22 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、
23 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.
24 2016) (参照 136)

25
26 表 43 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

³⁴⁾ 本試験の投与条件は、Leasure et al.(2008)と同様。(参照 ³⁰⁷⁾)

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
---------------	--

1 anti-Phospho-Akt (pAkt (Ser473))

2

【松井先生コメント】
(P.113、L.15「膜貫通タンパク質」について)
これはタイト結合タンパク質とした方が分かりやすいのでは？ご担当の先生とご相談ください。

【事務局より】
ご指摘のとおり修正いたしました。ご確認をお願いいたします。

3

4

5 ヒト大動脈血管平滑筋細胞に硝酸鉛(Ⅱ) (1 μM Pb²⁺) をばく露し、鉛ばく露
6 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 E₂ (PGE₂) 分泌、
7 細胞質性ホスホリパーゼ A₂ (cPLA₂) 及びシクロオキシゲナーゼ 2 (COX-2) 遺
8 伝子発現等) を調べた。

9 濃度でみられた所見 [31](#) を表 44 に示す。

10 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
11 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 PGE₂
12 分泌や cPLA₂ 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。
13 (Chang et al. 2011) (参照 137)

14

15

表 44 *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

16

17 3. ヒトにおける影響

18 一次報告で有害影響を及ぼさないとされた血中鉛濃度 (小児においては 4
19 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
20 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。

21 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
22 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
23 した文献は選定対象とした。

24

【事務局より】

ヒトにおける影響について、全体的にどのような疫学文献を選定したのかについて記載しております。

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も高い濃度での影響を検討している文献が表 45～54 に複数あることを踏まえ、これらについては評価への有用性を選定理由としています。選定理由の例示について、その記載の要否も含めてご意見をよろしくお願いたします。

【吉永先生コメント】

文献ごとにそれが引用されている理由が異なるでしょうから、最初に〇〇の理由で、とまとめないで個別に触れたらよいと思います。

【事務局より】

当日のご議論をお願いいたします。

1

2

3

(1) 国内

【吉永先生コメント】

国内・国外という分け方がよいのか、エンドポイントごとに国内外混ぜてしまうのがいいのか考えどころだと思います。私個人的にはエンドポイントごとがよいと思いますが、皆さんのご意見に従います。

【事務局より】

当日のご議論をお願いいたします。

4

5

6

① 子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）

7

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。

8

9

10

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

11

12

13

14

15

1 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
2 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
3 照 65) (再掲)

4
5 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
6 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、
7 血中鉛濃度は中央値 5.96 (25~75 パーセンタイル値: $4.80 \sim 7.44$) ng/g であっ
8 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
9 交絡因子 (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、
10 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
11 び子どもの性別) で調整) を行ったところ、第 1 四分位 (≤ 4.79 ng/g) に対する
12 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)
13 (参照 66) (再掲)

14
15 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
16 血中鉛濃度と免疫グロブリン E (IgE) との関連を調査した。総 IgE 及びアレ
17 ゲン特異的 IgE の測定は妊娠前期 (中央値 15 週) に採血した血液サンプルで行
18 い、鉛の測定は妊娠中/後期 (中央値 26 週) に採血した血液サンプルで行った。
19 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
20 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
21 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
22 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 (\geq
23 7.43 ng/g) のオッズ比は有意ではなかった。(Tsuji et al. 2019a) (参照 67) (再
24 掲)

25
26 単胎妊娠 (singleton pregnancies) の妊婦 16,019 名 (平均年齢±標準偏差:
27 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
28 連を調査した。採血は妊娠中/後期に行い、血中鉛濃度は中央値 5.96 (25~75 パ
29 ーセンタイル値: $4.80 \sim 7.45$) ng/g であった。血中鉛濃度により四分位群に分
30 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
31 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
32 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
33 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
34 ng/g) に対する第 2 四分位 ($4.80 \sim 5.95$ ng/g) のオッズ比 (2.59 (95%CI: 1.40
35 ~ 4.80 , $P=0.003$)) は有意であったが、第 3 (1.32 (95%CI: $0.66 \sim 2.64$, $P=0.436$))
36 及び第 4 四分位 (1.34 (95%CI: $0.67 \sim 2.67$, $P=0.411$)) は有意ではなかった。

1 傾向性検定は有意であった ($P_{\text{trend}}=0.007$)。癒着胎盤との関連はみられなかった。
2 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
3 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
4 et al. 2019b) (参照 68) (再掲)

5
【松井先生コメント】

(P.116、L.27「癒着胎盤との関連」について)

癒着胎盤との関連はなかったと明示する方が良いでしょう。ご担当の先生にご相談く
ださい

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、癒着胎盤との関連はみられなかったことについて追記いたしました。

6
7
8 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
9 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
10 ルヘルスを計測する質問票である K6³⁵⁾ を用いた。K6 のカットオフ値としてス
11 コアの合計が 13 個以上³⁶⁾ 又は 5 個以上³⁷⁾ を用いた。採血は妊娠中/後期 (平均
12 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~
13 6.75) $\mu\text{g}/\text{dL}$ 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
14 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
15 煙及び飲酒で調整) を行ったところ、第 1 四分位 (0.143~0.433 $\mu\text{g}/\text{dL}$) に対す
16 る第 4 四分位 (0.754~6.752 $\mu\text{g}/\text{dL}$) のオッズ比は有意ではなかった。血中鉛濃
17 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)
18 (参照 69) (再掲)

19
20 **② 東北コホート調査**

21 幼児 387 名 (生後 42 か月) を対象に K-ABC³⁸⁾ (Kaufman Assessment Battery

35) K6 (Kessler Psychological Distress Scale): Kessler 心理的ストレス尺度とも呼ばれ
ている。6 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。

36) Kessler らがカットオフ値に最適としているスコア数。

37) 日本人のカットオフ値に最適と考えられるスコア数。

38) 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)。

1 for Children) を行った。重回帰分析 (交絡因子 (子どもの性別、出生順、妊娠
2 中の飲酒/喫煙習慣、授乳期間、家族の年収及び母親の IQ) で調整) を行ったと
3 ころ、臍帯血中鉛濃度 (中央値 1.0 (範囲 0.4~4.8) $\mu\text{g}/\text{dL}$) と K-ABC スコアに
4 関連はみられなかった。(Tatsuta et al. 2014) (参照 138)

5
6 東北沿岸部の 12 歳の子ども 289 名を対象に児童向けウェクスラー式知能検
7 査第 4 版 (WISC-IV) 及び Boston Naming Test (BNT) ³⁹⁾ を行い、母親の臍
8 帯血中鉛濃度及び子どもの血中鉛濃度と知能との関連が調査された。臍帯血中
9 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) $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、
10 女児の母親で 0.8 (5~95 パーセンタイル値: 0.4~1.5) $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、血中鉛濃度 (2015
11 ~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)
12 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、女児で 0.6 (5~95 パーセンタイル値: 0.3~1.0) $\mu\text{g}/\text{dL}$ であった。重回
13 帰分析 (出生時体重、妊娠中の飲酒/喫煙、子どもの受動喫煙状況、家族の年収、
14 子どもが生後 18 か月時点の母親の Raven スコア⁴⁰⁾、検査実施者及び臍帯血中
15 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
16 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
17 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
18 たところ、第 1~3 四分位 (0.33~0.89 $\mu\text{g}/\text{dL}$) と比較して第 4 四分位 (0.90~
19 1.71 $\mu\text{g}/\text{dL}$) の WISC-IV スコア及び BNT スコア (cues あり) が低下した。著
20 者らは、出生前及び出生後の低濃度の鉛ばく露が子どもの神経発達に有害影響
21 (negative effects on child neurodevelopment) を及ぼすことが示唆され、また、
22 影響は男児のみにみられたことから、男児は女児よりも鉛ばく露に対してよ
23 り脆弱であるとしている。(Tatsuta et al. 2020) (参照 70) (再掲)

24 25 (2) 海外

【事務局より】

- 香山先生、苅田先生、吉永先生にご確認いただいた知見のうち、お二人以上の先生が必要と判断された知見について本文及び表 45~54 に記載しております。お二人の先生のうちお一人でも必要と判断された知見について表 45~54 に記載しております。

39) 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。

40) 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。

【苅田先生コメント】

疫学①小児神経系 a.コホート研究6報、b.横断研究7報、②胎児期ばく露5報についての掲載順序は何か意識されていますか？

できれば1) 影響・アウトカム指標が近いもの→2) 国・地域(同じコホート)→3) 論文発行年で並び替えるとより読みやすい(比較がしやすい)かと思います。

【事務局より】

現時点の評価書案の掲載順は、血中鉛濃度の低い順としております。最終的には、項目ごとにご指摘のような掲載順にする予定でございます。

1

2 ①小児の神経系への影響

3 a. コホート研究

4 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
5 表45に示す。

6

7 英国ブリストルのコホート調査(Avon Longitudinal Study of Parents and
8 Children(ALSPAC))に参加した子ども488名を対象に幼少期の血中鉛濃度と
9 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
10 Strengths and Difficulties Questionnaire(SDQ)、Development And Well-
11 being Assessment(DAWBA)、Anti-social Behaviour Interview、注意
12 (attention)の評価指標としてTest of Everyday Attention for Children
13 (TEACH)、及び学力(educational performance)の指標として national
14 Standard Assessment Tests(SATs)を用いた。採血は生後30か月時に行い、
15 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%、
16 >10 µg/dLが6%であった。回帰分析(regression analysis)(潜在的交絡因子
17 (子どもの性別、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、
18 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
19 困難、partner relationships、母親の精神状態、犯罪性、過剰アルコール/薬物)
20 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
21 て、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~
22 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:
23 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、
24 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
25 ~7.35、P=0.034)、問題行動 2.69(95%CI:1.06~6.81、P=0.037)及び反社
26 会行動 2.90(95%CI:1.05~8.03、P=0.040))。親が報告した過活動及び問題行
27 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

1 オッズ比は有意ではなかった。(Chandramouli et al. 2009) (参照 139) [No.1](#)
2

【吉永先生コメント】

(Chandramouli et al. 2009 について)

4 ug/dL 以上での影響を取り上げる必要なしではないですか？

【苅田先生コメント】

(上記吉永先生コメントに対するコメント)

この論文は大きなコホートで、アウトカムが重要視されるようなもののに関して、2~5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ では影響がみられなかったが、5~10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ではみられた、リスクが高くなったという情報を削除して良いものか。

【事務局より】

苅田先生のご指摘を踏まえまして、血中鉛濃度の低い集団も含めて解析していることから記載を残しています。

【吉永先生コメント】

(Chandramouli et al. 2009 の文献について)

4 より高いのに引用する特段の理由を挙げるべき。

【事務局より】

当日のご議論をお願いいたします。

3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16

米国ノースカロライナ州の鉛中毒予防プログラム(North Carolina Childhood Lead Poisoning Prevention Program (NCCLPPP)) のスクリーニング結果に該当した子ども 57,678 名を対象に幼少期の血中鉛濃度と 4 年生の学年末テスト (EOG test) 結果との関連を調査した。採血は生後 9~36 か月時に行い、血中鉛濃度の平均値は 4.8 (範囲 1~16) $\mu\text{g}/\text{dL}$ であった。多変量線形回帰分析 (multivariate linear regression) (共変量 (人種、家族の収入、親の教育歴及び学校の種類) で調整) したところ、血中鉛濃度 $>2 \mu\text{g}/\text{dL}$ の群に reading EOG score 低下がみられた (回帰係数 $-0.300\sim-1.750$ 、全て $P<0.0001$)。分位回帰分析 (quantile regression analysis) においても血中鉛濃度 $3 \mu\text{g}/\text{dL}$ 以上で reading EOG score の低下がみられた。(Miranda et al. 2009) (参照 140) [No.3](#)

シカゴ イリノイ州の公立学校に通う子ども 47,168 名を対象に幼少期の血中

1 鉛濃度と 3 年生 (9~10 歳) の学力テスト (3rd grade Illinois Standard
2 Achievement Test (ISAT)) 結果との関連を調査した。採血年齢の平均値は生後
3 45 か月時であり、血中鉛濃度の平均値±標準偏差は $4.81 \pm 2.22 \mu\text{g/dL}$ であった。
4 多変量線形回帰分析 (multivariable linear regression) (子どもの性別、採血年
5 齢、母親の教育歴、超低出生時体重/早産かどうか、人種、低収入かどうか及び
6 ISAT vs Iowa で調整) したところ、血中鉛濃度と学力テスト (読解 (Reading)
7 及び数学) スコアの低下に関連がみられた (標準偏回帰係数 β : 読解-0.60
8 (SE0.03、 $P < 0.0001$) 及び数学 -0.50 (SE0.03、 $P < 0.0001$))。また、血中鉛濃
9 度 0~4 $\mu\text{g/dL}$ と 5~9 $\mu\text{g/dL}$ の 2 群に分けると、高濃度群が読解テストで 13.0%、
10 及び数学テストで 14.8% 不合格したことが鉛ばく露に起因するものと考えられ
11 た。(Evens et al. 2015) (参照 141) [No.4](#)
12

【吉永先生コメント】

(P.121、L.9「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
起因するものと考えられた。」について)

?

【事務局より】

修正いたしました。

<Evens et al. 2015>

P.1、Abstract 「We estimated that 13% of reading failure and 14.8% of math failure can be attributed to exposure to blood lead concentrations of 5 to 9 vs. 0 to 4 $\mu\text{g/dL}$ in Chicago school children.」

P.7、左1パラ 「Finally, we calculated the adjusted population attributable risk percent and found that 13.0% of reading failure and 14.8% of math failure can be attributed to exposure to blood lead concentrations of 5 to 9 $\mu\text{g/dL}$ vs. 0-4 $\mu\text{g/dL}$.」

13

14

15 台湾 台中市の妊婦 119 名 (平均年齢 29.2 (範囲 20~40) 歳) を対象に妊娠
16 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
17 影響 (neurodevelopmental effect) 及び認知機能との関連を調査した。採血は
18 妊娠後期 (妊娠 28 週以降)、出産時 (臍帯血)、子どもの 2~3 歳、5~6 歳及び
19 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
20 (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

1 0.9~5.3) $\mu\text{g/dL}$ であった。IQ の指標として 5~6 歳の測定には Chinese version
2 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 ~3 歳の測定に BSID-II の MDI 及び精神運動発達指標 (PDI) を用いた。IQ の
4 平均値 \pm 標準偏差は 5~6 歳で言語性 IQ (VIQ) 103.7 ± 13.2 (範囲 73~140)、
5 動作性 IQ (PIQ) 106.9 ± 14.1 (範囲 69~141) 及び全検査 IQ (FSIQ) 105.9
6 ± 13.7 (範囲 78~136)、8~9 歳で VIQ 110.8 ± 12.3 (範囲 75~137)、PIQ 108.2
7 ± 12.4 (範囲 82~136) 及び FSIQ 110.2 ± 11.9 (範囲 86~138) であった。ピ
8 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~
9 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
10 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
11 ~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、
12 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
13 析 (multivariate multiple regression analysis) (子どもの性別、母親の血中鉛
14 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
15 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 : -
16 17.1~-2.16、 $P=0.012$))。 (Huang et al. 2012) (参照 142) [No.6](#)

17
18 英国ブリストル州のコホート調査 (Avon Longitudinal Study of Parents and
19 Children (ALSPAC)) に参加した妊婦 4,285 名 (年齢不明) を対象に妊娠中の
20 母体血中鉛濃度及び幼少期の血中鉛濃度と 7 及び 10 歳時のバランス能力との関
21 連を調査した。生まれた子ども 582 名の生後 30 か月時の血中鉛濃度の平均値 \pm
22 標準偏差は $4.22\pm 3.12 \mu\text{g/dL}$ であった。バランス能力テストとして 7 歳時は
23 heel-to-toe walking test、10 歳時は Beam walking (dynamic balance) 及び
24 Static balance eyes closed score (static balance) を用いた。ロジスティック回
25 帰分析 (logistic regression models) (子どもの性別、受動喫煙、カルシウム摂
26 取量及び鉄摂取量で調整) を行ったところ、幼少期の血中鉛濃度とバランス能力
27 に関連はみられなかった。 (Taylor et al. 2015a) (参照 143) [No.8](#)

28
29 米国マサチューセッツ州ボストンの乳幼児 170 名を対象に臍帯血中鉛濃度及
30 び乳幼児期の血中鉛濃度と認知機能との関連を調査した。認知機能はベイリー
31 乳幼児発達検査 (BSID) の精神発達指標 (MDI) 及びマッカーシー知能発達検
32 査の全般的認知指数 (GCI) を用いた。採血は臍帯血のほか、生後 6、12、18、
33 24 及び 57 か月に行い、認知機能テストは生後 24 及び 57 か月に行った。生後
34 24 か月から 57 か月の発達曲線の指標 (z 値=GCI スコア (生後 57 か月) -MDI
35 スコア (生後 24 か月)) の解析を行ったところ、生後 18、24 及び 57 か月時の

- 1 血中鉛濃度⁴¹⁾とz値の低下に関連がみられた(回帰係数:生後18か月 -0.21
 2 (SE0.08、P=0.007)、生後24か月 -0.22 (SE0.08、P=0.005)及び生後57か
 3 月 -0.23 (SE0.10、P=0.028))。(Bellinger et al. 1990) (参照144) [No.11](#)
 4

【吉永先生コメント】

(Bellinger et al. 1990 について)

血中鉛濃度の高い時代の話では? いずれにしても血中鉛濃度の情報がない。

【苅田先生コメント】

(上記吉永先生コメントに対するコメント)

同じコホートを用いた論文に血中鉛濃度や調整因子の記載があればそれを引用するのも良いのではないか。

【事務局より】

一次報告で引用されている原著を確認したところ、Bellinger et al. 1987、1991a、1992 に生後18、24、57か月時の血中鉛濃度、Bellinger et al. 1984、1987 には臍帯血の三分位それぞれの平均血中鉛濃度、Bellinger et al. 1984 には6か月時の平均血中鉛濃度の記載がありました。下の表のように幼児の血中鉛濃度は文献によって異なっており、本文献での解析対象となった乳幼児の血中鉛濃度を特定することができませんでしたが、Bellinger et al. 1987 に18及び24か月時の平均血中鉛濃度が記載されていることを以下の脚注に追記し、②胎児期ばく露による影響で再掲した本論文の脚注に、臍帯血中鉛濃度が記載されていることを追記しております。

<幼児の血中鉛濃度>

18か月時 (μg/dL)	24か月時 (μg/dL)	57か月時 (μg/dL)	参照文献
6.7±5.5(臍帯血低濃度群) 8.3±5.8(臍帯血中濃度群) 7.6±5.8(臍帯血高濃度群)	5.4±4.8(臍帯血低濃度群) 7.2±5.0(臍帯血中濃度群) 7.7±8.5(臍帯血高濃度群)		Bellinger et al. 1987
	6.8±6.3	6.4±4.1	Bellinger et al. 1991a
7.8±5.7	6.5±4.9	6.3±3.8	Bellinger et al. 1992

<臍帯血中鉛濃度>

(μg/dL)	参照文献
低濃度群: 1.8±0.6 中濃度群: 6.5±0.3	Bellinger et al. 1984、

41) 同じコホートを用いた研究について報告されている文献 (Bellinger et al. 1987) に、18か月時及び24か月時の血中鉛濃度が記載されている。(一次報告 P.39 表13 参照)

高濃度群：14.6±3.0	1987	
---------------	------	--

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

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 46 に示す。

米国 NHANES 2003～2004 のデータを用いて、1,411 名の子ども(6～15 歳)の血中鉛濃度と学習障害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 145) [No.14](#)

【吉永先生コメント】
(P.124、L.8「血中鉛濃度と学習障害との関連が調査された。」について)
この論文での学習障害の基準は？診断は誰が

【事務局より】
Geier et al. 2017 には以下の記載がございました。
P.3 「2.2. Outcomes
The medical conditions NHANES dataset was examined for diagnosis status of LDs (variable: MCQ060 [Yes = 1, No = 2], survey question, “Has a representative from a school or a health professional ever told {you/SP} that {s/he/SP} had a learning disability”). In addition, the medical conditions NHANES dataset was examined for the diagnosis status of hay fever within the last year (variable: MCQ120A [Yes = 1, No = 2], survey question, “During the past 12 months, {have you/has SP} had . . . hay fever”). This outcome was selected a priori as an outcome not plausibly biologically related to blood Pb levels.]

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26

米国 NHANES 2001～2004 のデータを用いて、2,588 名の子ども (8～15 歳) の血中鉛濃度と注意欠陥多動性障害 (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、子どもの性別、年齢、人種/民族性、出産年齢、出生後受動喫煙、貧困度、NICU に入っていたかどうか及び幼稚園/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 $\mu\text{g}/\text{dL}$) に対する第 3 三分位 ($>1.3 \mu\text{g}/\text{dL}$) のオッズ比が上昇した (2.3 (95%CI: 1.5～3.8, $P=0.001$))。また、女兒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 146) [No.15](#)

米国国民健康栄養調査 (NHANES) 1999～2002 のデータを用いて、4,704 名の子ども (4～15 歳) の血中鉛濃度と ADHD との関連が調査された。対象者の 4.2% は ADHD 児であり、薬物治療 (中枢刺激薬) が行われていた。ADHD は親からの報告及び治療薬物の使用で診断した。血中鉛濃度により五分位群に分けてロジスティック回帰分析 (子どもの年齢、性別、血清フェリチン濃度、出生前受動喫煙、家内での喫煙者、人種/民族性、幼稚園に通っていたかどうか及び健康保険加入の有無で調整) を行ったところ、第 1 五分位 (ND～0.7 $\mu\text{g}/\text{dL}$) に対する第 5 五分位 ($>2 \mu\text{g}/\text{dL}$) のオッズ比が上昇した (4.1 (95%CI: 1.2～14.0, $P=0.026$))。また、女兒よりも男児のオッズ比が高く (3.7 (95%CI: 2.1～6.6, $P<0.001$))、出生前受動喫煙や健康保険加入等によってもオッズ比が上昇した。(Braun et al. 2006) (参照 147) [No.16](#)

【荻田先生コメント】

血中鉛濃度分位を従属変数としたロジスティック回帰分析にもかかわらず、血中鉛濃度が調整因子の 1 つに入っているのはおかしいです。調整変数について各元論文をご確認ください。Figure には血中鉛濃度がないようです。

【事務局より】

原著を確認したところ、Table2 に「Model adjusted for age, sex, race, prenatal ETS exposure, postnatal ETS exposure, blood lead levels, preschool or child care attendance, health insurance coverage, and ferritin levels.」、Figure1 に「The model was adjusted for child' s age, sex, race/ethnicity, preschool

attendance, serum ferritin, prenatal ETS exposure, smoker in the household, and insurance status.」と記載がありました。ご指摘を踏まえまして、Figure1.1に記載されている調整変数に修正しております。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13

米国 NHANES 2001～2004 のデータを用いて、3,081 名の子ども（8～15 歳）の血中鉛濃度と行為障害との関連が調査された。対象者の 2.06%に行為障害がみられた。行為障害は 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（子どもの年齢、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 148） [No.17](#)

【荻田先生コメント】

血中鉛濃度分位を従属変数としたロジスティック回帰分析にもかかわらず、血中鉛濃度が調整因子の 1 つに入っているのはおかしいです。調整変数について各元論文をご確認ください。

【事務局より】

原著を確認したところ、Table に「Adjusted for child' s age in years, PIR, maternal age at child' s birth, child' s sex, child' s race, prenatal tobacco smoke exposure, cotinine levels, and blood lead levels.」と記載がありました。Braun ら（2006）のように Figure での記載がないため、原著からは用いられている調整変数は Table の記載からしか把握できませんでしたが、血中鉛濃度のみを削除しております。

14

【吉永先生コメント】

（P.126、L.5「行為障害は精神障害の診断と統計マニュアル第 4 版（DSM-IV）で診断した。」について）

- ・「診断と統計マニュアル」は正しい訳ですか？むしろ DSM-IV としたほうが通りがいかいかも。
- ・3081 人全員を DSM で診断して 2.06%に行為障害をみいだしたのなら信頼できる研究だが。いつだれが診断したのかが気になります。

【事務局より】

- ご指摘を踏まえ、「精神障害の診断と統計マニュアル 第4版」を削除いたしました。
- Braun et al. 2008 には以下の記載がございました。

P.957 「Assessment of CD.

The National Institute of Mental Health’s Diagnostic Interview Schedule for Children–Caregiver Module (DISC) was used to assess for the presence of mental health disorders based on DSM-IV criteria. The DISC is a structured diagnostic interview instrument designed for use by lay interviewers in clinical and epidemiologic studies. Reliable versions are available in English and Spanish (Bravo et al. 2001; Shaffer et al. 2000). Caregivers of children 8-15 years of age completed the CD DISC module in English or Spanish by phone 2-4 weeks after the child’s NHANES Mobile Examination Center (MEC) visit, providing information about the child’s CD symptoms over the preceding 4 weeks, 12 months, and lifetime. DISC algorithms were used to determine whether the child met the criteria for CD diagnosis within the last 4 weeks, 12 months, and lifetime. For this analysis, our primary outcomes were meeting DSM-IV CD criteria (dichotomous) and CD symptom count in the preceding 12 months. Children met DSM-IV CD criteria if they had three or more symptoms in the preceding 12 months, with at least one symptom in the preceding 6 months. Symptom counts during the preceding 12 months for children 8-15 years of age ranged from 0 to 12 symptoms.

<参考：一次報告>

P.92 <本評価書中で使用した略号>

DSM	精神障害の診断と統計マニュアル
-----	-----------------

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

米国の子ども 140 名（9～11 歳）を対象に血中鉛濃度と急性ストレスによる心血管応答との関連が調査された。対象者の親又は祖父母の 76.43%に心血管疾患（CVD）の既往歴があった。血中鉛濃度は 0.14～3.76 μg/dL であった。急性ストレス負荷の分析には、Mirror Tracing、Reaction Time 及び Continuous Performance Task を用いた。潜在的交絡因子（性別、年齢、人種、BMI、血中水銀濃度、社会経済的地位（親の教育、職業及び収入）及び親/祖父母の心血管疾患（高血圧、脳卒中及び心臓疾患）の既往歴）で調整し一般化線形モデルを用いて解析したところ、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、

1 心拍出量及び1回拍出量の減少がみられた。また、血中鉛濃度増加(>1.21 µg/dL)
2 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)
3 低下がみられた。(Gump et al. 2011) (参照 149) [No.18](#)

4
【吉永先生コメント】

(Gump et al. 2011 について)

これは神経系とはいっても自律神経の話で、認知や発達にかかるものではないので、別のセクションに入れるか、神経系の影響のセクション内でも後にまとめるとかが必要。

【事務局より】

項目立て、記載順につきましては、当日のご議論をお願いいたします。

5
6
7 米国ニューヨーク州の低～中所得者家庭の子ども 203 名 (10.58±0.88 (9.05
8 ~11.99 歳)) (57.2%がアフリカ系アメリカ人) を対象に血中鉛濃度と精神及び
9 行動の問題との関連が調査された。血中鉛濃度の平均値±標準偏差は 0.98±
10 0.61 (範囲 0.19~3.25) µg/dL であった。反抗指標及びその他の破壊的行動指標
11 として Cook-Medley Hostility Index - Youth Version 及び Disruptive
12 Behavioral Disorders (DBD) scale、感情制御の指標として Difficulties in
13 Emotion Regulation Scale (DERS)、自閉症スペクトラム障害の指標として
14 Autism Spectrum Quotient (ASQ) - Adolescent Version、心拍変動(急性ス
15 トレスによる迷走神経応答)を評価する急性ストレス負荷として reaction time、
16 mirror image tracing 及び signal detection を用いた。共変量(性別、年齢、人
17 種及び社会経済的地位)で調整し混合モデル(連続変数)と一般化線形モデル(名
18 義変数)を用いて解析したところ、血中鉛濃度増加で反抗指標の総スコア、猜疑
19 性敵意度(シニシズム・スケール)、破壊的行動指標の反抗的行為障害スコア、感
20 情制御指標の感情の認識及び明確さ(clarity)の欠如と関連がみられた
21 (Standardized estimates: 反抗指標総スコア 0.17 (95%CI: 0.02~0.31、
22 P<0.05)、猜疑性敵意スケール 0.22 (95%CI: 0.08~0.36、P<0.01)、反抗的行
23 為障害スコア 0.18 (95%CI: 0.02~0.33、P<0.05)、感情認識 0.17 (95%CI:
24 0.02~0.32 及び P<0.05) 及び明確さ欠如 0.18 (95%CI: 0.02~0.33、P<0.05))。
25 (Gump et al. 2017) (参照 150) [No.24](#)

26
27 イタリア ブレシアの子ども 299 名 (11~14 歳) を対象に血中鉛濃度と認知
28 機能(IQ)及び行動との関連が調査された。IQの指標として児童向けウェクス
29 ラー式知能検査第3版(WISC-III)、行動の指標として Conners-Wells'

1 Adolescent Self-Report Scale Long Form (CASS:L) を用いた。血中鉛濃度の
2 平均値±標準偏差は 1.71 ± 0.99 (範囲 0.44~10.2) $\mu\text{g/dL}$ であった。IQ の平均
3 値は言語性 IQ 102.0 (範囲 69~135)、動作性 IQ 109.2 (範囲 66~136) 及び全
4 IQ 106.3 (範囲 71~138) であった。重回帰分析 (multiple regression model)
5 (潜在的交絡因子 (子どもの性別、年齢、BMI、家族構成、居住地域、出生順、
6 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、喫煙及び社会
7 経済的地位) で調整) を行ったところ、血中鉛濃度と IQ 低下に関連がみられた
8 (血中鉛濃度 2 倍で IQ 約 2.4 ポイント低下)。IQ が 1 ポイント低下する BMD_{01}
9 は $0.19 \mu\text{g/dL}$ 、 BMDL_{01} は $0.11 \mu\text{g/dL}$ と算出された。ADHD 様行動との弱い関
10 連傾向がみられた ($P=0.069$)。 δ -アミノレブリン酸脱水素酵素 (ALAD) の遺
11 伝子型の違いによる関連はみられなかった。(Lucchini et al. 2012) (参照 151)
12 [No.25](#)

13
14

②胎児期ばく露による影響

【吉永先生コメント】

(「②胎児期ばく露による影響」について)

①は「小児の神経系への影響」というエンドポイントによる項目だてなのに、②はばく露時期による項目だてに見える。内容的には胎児期ばく露の、小児期の神経系への影響、ということか？

【事務局より】

胎児期ばく露による小児期への影響ではあるのですが、神経系への影響以外に、小児の体格への影響をみた知見も含まれております。

タイトルにつきましては、当日のご議論をお願いいたします。

15
16
17

胎児期鉛ばく露による鉛の影響を調査した知見を表 47 に示す。

18 中国阜陽市の妊婦 107 名 (鉛四分位群の平均年齢 : 26.00~27.39 歳) を対象
19 に臍帯血中鉛濃度と子どもの聴覚認識記憶との関連を調査した。生後 2 か月の
20 乳児に聴覚認識記憶タスクによる事象関連電位を測定した。臍帯血中鉛濃度
21 により四分位群に分けて解析 (潜在的な交絡因子 (出生時体重、子どもの性別、年
22 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
23 分娩かどうか、家族の人数、家に父親/祖父母がいるか、親の教育歴、父親の喫
24 煙及び母親/他人による有効な検査試行数) から有意な群間差 ($p<0.01$) がみら
25 れた因子を抽出し、共分散分析で調整) を行ったところ、臍帯血中鉛濃度第 1 四
26 分位群 ($<2.00 \mu\text{g/dL}$) では母親及び他人の声を聞き分ける通常反応を見せた

1 が、第 2 四分位群 (2.00 $\mu\text{g/dL}$) 以上では母親及び他人の声を明確に聞き分ける
2 ことができなかった。(Geng et al. 2014) (参照 152) [No.38](#)

3
4 台湾 台中市の妊婦 119 名 (平均年齢 29.2 (範囲 20~40) 歳) を対象に妊娠
5 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
6 影響 (neurodevelopmental effect) 及び認知機能との関連を調査した。採血は
7 妊娠後期 (妊娠 28 週以降)、出産時 (臍帯血)、子どもの 2~3 歳、5~6 歳及び
8 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
9 (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
10 0.9~5.3) $\mu\text{g/dL}$ であった。IQ の指標として 5~6 歳の測定には Chinese version
11 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
12 ~3 歳の測定に BSID-II の MDI 及び精神運動発達指標 (PDI) を用いた。IQ の
13 平均値±標準偏差は 5~6 歳で言語性 IQ (VIQ) 103.7±13.2 (範囲 73~140)、
14 動作性 IQ (PIQ) 106.9±14.1 (範囲 69~141) 及び全検査 IQ (FSIQ) 105.9
15 ±13.7 (範囲 78~136)、8~9 歳で VIQ 110.8±12.3 (範囲 75~137)、PIQ 108.2
16 ±12.4 (範囲 82~136) 及び FSIQ 110.2±11.9 (範囲 86~138) であった。多
17 変量重回帰分析 (multivariate multiple regression analysis) (子どもの性別、
18 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
19 及び臍帯血中鉛濃度と子どもの神経発達及び認知機能に関連はみられなかった。
20 (Huang et al. 2012) (参照 142) (再掲) [No.6](#)

21
22 英国ブリストル州のコホート調査 (ALSPAC) に参加した妊婦 4,190 名 (年齢
23 不明) を対象に妊娠中の母体血中鉛濃度と子どもの出生時体重、頭囲及び身長
24 (頂踵長) との関連を調査した。採血した時期の中央値は妊娠 11 週 (範囲 1~
25 42 週) であり、血中鉛濃度の中央値は 3.40 (範囲 0.20~19.14) $\mu\text{g/dL}$ であっ
26 た。多変量解析 (multivariable fractional polynomial models) (子どもの性別、
27 母親の教育歴、喫煙、妊娠期間、身長及び妊娠前の体重で調整) を行ったところ、
28 母体血中鉛濃度と出生時体重、頭囲及び身長 (頂踵長) に関連はみられなかった。
29 (Taylor et al. 2016) (参照 153) [No.51](#)

30
31 英国ブリストル州のコホート調査 (ALSPAC) に参加した妊婦 4,285 名 (年齢
32 不明) を対象に妊娠中の母体血中鉛濃度及び幼少期の血中鉛濃度と 7 及び 10 歳
33 時のバランス能力との関連を調査した。採血は妊婦の 93% が妊娠 18 週以前 (中
34 央値: 妊娠 11 週) に行い、血中鉛濃度の平均値±標準偏差は 3.67±1.47 $\mu\text{g/dL}$
35 であった。バランス能力テストとして 7 歳時は heel-to-toe walking test、10 歳
36 時は Beam walking (dynamic balance) 及び Static balance eyes closed score

1 (static balance) を用いた。ロジスティック回帰分析 (logistic regression
2 models) (子どもの性別、受動喫煙、カルシウム摂取量及び鉄摂取量で調整) を
3 行ったところ、母体血中鉛濃度とバランス能力に関連はみられなかった。

4 (Taylor et al. 2015a) (参照 143) (再掲) [No.8](#)

5
【吉永先生コメント】

(Taylor et al. 2015a について)

発達関係とは別にしては？

【事務局より】

項目立て、記載順につきましては、当日のご議論をお願いいたします。

6
7
8 米国マサチューセッツ州ボストンの乳幼児 170 名を対象に臍帯血中鉛濃度及
9 び乳幼児期の血中鉛濃度と認知機能との関連を調査した。認知機能はベイリー
10 乳幼児発達検査 (BSID) の精神発達指標 (MDI) 及びマッカーシー知能発達検
11 査の全般的認知指数 (GCI) を用いた。採血は臍帯血のほか、生後 6、12、18、
12 24 及び 57 か月に行い、認知機能テストは生後 24 及び 57 か月に行った。生後
13 24 か月から 57 か月の発達曲線の指標 (z 値=GCI スコア (生後 57 か月) - MDI
14 スコア (生後 24 か月)) の解析を行ったところ、臍帯血中鉛濃度と z 値の増加
15 に関連がみられた。また、臍帯血中鉛濃度で 3 群 (低: <3、中: 3~10 及び高:
16 $\geq 10 \mu\text{g/dL}$)⁴²⁾ に分けて z 値の解析を行ったところ、高濃度群では社会階級が上
17 の群では下の群より 13.3 ポイント、及び女兒では男児より 7.7 ポイントスコア
18 が高かった。(Bellinger et al. 1990) (参照 144) (再掲) [No.11](#)

19
20 **③成人の神経への影響**

21 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 48 に示す。

22
23 米国 NHANES 1999~2004 のデータを用いて、3,698 名の成人 (加重平均年
24 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。
25 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
26 均値 (PTA) $\geq 25 \text{ dB}$) がみられた。血中鉛濃度の年齢で調整した幾何平均値は
27 1.54 (範囲 0.20~54.00) $\mu\text{g/dL}$ であった。

42) 同じコホートを用いた研究について報告されている文献 (Bellinger et al. 1987) に、
臍帯血中鉛濃度の三分位それぞれの平均血中鉛濃度が記載されている。(一次報告 P.46
表 15 参照)

1 血中鉛濃度により五分位群に分けてロジスティック回帰分析 (logistic
2 regression) (年齢、性別、人種/民族性、教育歴、BMI、耳毒性薬物使用の有無、
3 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
4 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
5 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 154)
6 [No.69](#)

7 8 ④成人(妊婦を含む)の血圧への影響

9 成人及び妊婦における鉛ばく露による血圧への影響を調査した知見を表 49、
10 表 50 に示す。

11
12 米国 NHANES 1999～2008 のデータを用いて、8,194 名の成人(40～65 歳)
13 (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
14 均値(幾何標準誤差)は 1.69 (0.02) $\mu\text{g}/\text{dL}$ であった。血中鉛濃度により五分
15 位群に分けてロジスティック回帰分析(logistic regression models) (性別、年
16 齢、人種/民族性、教育歴、婚姻状態、喫煙、飲酒及び降圧剤使用の有無で調整)
17 を行ったところ、第 1 五分位 (<1.05 $\mu\text{g}/\text{dL}$) に対する第 3 五分位 (1.45～1.90
18 $\mu\text{g}/\text{dL}$)、第 4 五分位 (1.91～2.69 $\mu\text{g}/\text{dL}$) 及び第 5 五分位 (>2.70 $\mu\text{g}/\text{dL}$) の拡
19 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:
20 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
21 (95%CI: 1.25～2.50))。対象者をアロスタティック負荷(AL)⁴³⁾ のスコアで
22 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
23 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
24 ヅズ比は傾向性検定のみ有意であった。(Zota et al. 2013) (参照 155) [No.84](#)

25
26 米国 NHANES 1988～1994 のデータを用いて、6,016 名の成人(平均年齢 44
27 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
28 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
29 鉛濃度の平均値 \pm 標準誤差は 2.99 \pm 0.09 $\mu\text{g}/\text{dL}$ であった。血中鉛濃度により四
30 分位群に分けたところ、第 1 四分位 (0.7～1.4 $\mu\text{g}/\text{dL}$) に対する第 4 四分位 (3.8
31 ～52.9 $\mu\text{g}/\text{dL}$) の拡張期/収縮期血圧、高血圧の割合が高く、傾向性検定も有意で
32 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

43) 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 7 つのスコアから計算している。

1 人及びアフリカ系アメリカ人に分けて多変量ロジスティック回帰分析
2 (multivariable logistic regression) (性別、年齢、BMI、教育年数、喫煙、飲
3 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
4 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
5 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)
6 及び第 4 四分位の高血圧のオッズ比が上昇した (第 2 四分位 1.83 (95%CI :
7 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
8 (95%CI : 1.58~5.41))。この解析では *ALAD1-1* と *ALAD1-2/2-2* の違いによ
9 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
10 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
11 (95%CI : 1.12~3.55))。(Scinicariello et al. 2010) (参照 156) [No.85](#)

12
13 米国 NHANES 1999~2006 のデータを用いて、16,222 名の成人(20 歳以上)
14 (妊婦及び授乳婦を除外) の血中鉛濃度と血圧との関連が調査された。血中鉛濃
15 度の幾何平均値は 1.75 µg/dL(NHANES 1999-2000)から 1.41 µg/dL(NHANES
16 2005-2006) に減少した。対象者を非ヒスパニック系白人、非ヒスパニック系黒
17 人及びアフリカ系アメリカ人に分けて多変量ロジスティック回帰分析
18 (multivariable logistic regression) (年齢、BMI、糖尿病、飲酒、教育、喫煙、
19 教育歴、血清クレアチニン濃度、血清カルシウム濃度、血清ナトリウム濃度、ヘ
20 マトクリット及び血中カドミウム濃度で調整) を行ったところ、第 1 四分位 (<
21 1.00 µg/dL) に対する第 4 四分位 (2.40~10 µg/dL) のオッズ比には影響はみら
22 れなかったが、非ヒスパニック系黒人のみで 10 パーセントイルまでの人 (<0.7
23 µg/dL) に対する 90 パーセントイル以上の人 (3.50~10.00 µg/dL) の高血圧の
24 オッズ比が上昇した (2.69 (95%CI : 1.08~6.72))。(Scinicariello et al. 2011)
25 (参照 157) [No.87](#)

26
27 スウェーデン ストックホルムのコホート調査 (Kungsholmen project) に参
28 加した成人 762 名 (75 歳以上 (平均年齢 88.4 歳)) を対象に血中鉛濃度と血圧
29 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
30 ±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
31 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
32 (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。
33 (Nordberg et al. 2000) (参照 158) [No.89](#)

34

【吉永先生コメント】

(Nordberg et al. 2000 について)

重回帰で調整変数の情報がないのであれば、引用に値しないのではないか。

【苅田先生コメント】

(上記吉永先生コメントに対するコメント)

同じコホートをを用いた論文に血中鉛濃度や調整因子の記載があればそれを引用するのも良いのではないか。

【事務局より】

事務局で確認したところ、一次報告では Nordberg の他の文献は引用されておらず、原著の References のタイトルからは血圧を解析した文献はないようでした。

また、Results (P.292) に「There was a contribution of gender ($\beta = -0.20$; $P = 0.000001$) but not of smoking habits ($\beta = 0.07$; $P = 0.08$) when these variables were entered into a multiple regression model with lead as dependent variable ($R = 0.22$; $P < 0.000001$). Different multiple regression models were tested with lead as dependent variable, but no relation was found between lead concentrations and age, BMI, systolic BP, diastolic BP, or MMSE.」とあり、吉永先生から、「ここに記載されていることをそのまま記載しておいては。」とのご意見をいただきましたので修正しております。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18

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/拡張期血圧 (SBP/DBP)、最大 (Maximum) の収縮期血圧及びこれに付随する (corresponding) 拡張期血圧及び最小 (Minimum) の収縮期血圧及びこれに付随する (corresponding) 拡張期血圧の 3 種類で解析を行った。臍帯血中鉛濃度の幾何平均値は 0.66 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 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 (multivariable regression models) (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 ($\leq 0.46 \mu\text{g}/\text{dL}$) に対する第 4 四分位 ($\geq 0.96 \mu\text{g}/\text{dL}$) の入院時の収縮期/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

1 び DBP 8.33 mmHg (95%CI : 1.14~15.53、P<0.05) (p-trend=0.086))。収縮
2 期/拡張期血圧の標準偏差値を 1mmHg 上昇させる BMDL_{1sd}は 1.41~1.43 µg/dL
3 と算出された。(Wells et al. 2011) (参照 159) [No.94](#)

4
5 フランス ポワチエ及びナンシーのコホート調査 (Etude des Déterminants
6 pré et post natals du développement et de la santé de l' Enfant (EDEN)
7 mother-child cohort study) に参加した妊婦 971 名 (平均年齢±標準偏差 : 29.3
8 ±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
9 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
10 濃度の平均値±標準偏差は妊娠高血圧群及び正常血圧群でそれぞれ 2.2±1.4 (範
11 囲 0.2~8.5) 及び 1.9±1.2 (範囲 0.2~6.9) µg/dL であった。血中鉛濃度により
12 四分位群に分けて多変量ロジスティック回帰分析 (multivariable logistic
13 regression analysis) (母親の年齢、血中カドミウム濃度、血中マンガン濃度、
14 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
15 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
16 (<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≥
17 140 mmHg 及び/又は DBP≥90 mmHg) のオッズ比が上昇した (2.56 (95%CI :
18 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
19 ッズ比は 3.29 (95%CI : 1.11~9.74、P=0.03) であった。(Yazbeck et al. 2009)
20 (参照 160) [No.95](#)

21
22 米国ニュージャージー州の妊婦 705 名 (12~34 歳) (アフリカ系アメリカ人
23 42%、ヒスパニック 38%、白人 19%) を対象に妊娠中の母体血中鉛濃度と妊娠
24 高血圧罹患との関連を調査した。採血は妊娠前期、中期及び後期の各期 (12、20
25 及び 28 週)、出産時に行い、血中鉛濃度の平均値±標準誤差はそれぞれ 1.22±
26 0.04、1.08±0.05、1.10±0.03 及び 1.32±0.03 µg/dL であった。縦断データの
27 回帰分析 (longitudinal regression analyses) (年齢、民族性及び妊娠中のカル
28 シウム摂取量で調整) を行ったところ、妊娠中の血中鉛濃度の変化のパターンは
29 妊娠高血圧群 (カットオフ値 : SBP 140 mmHg、DBP 90 mmHg) と対照群で
30 異なっていた (P=0.03)。(Sowers et al. 2002) (参照 161) [No.96](#)

31 ⑤成人の心血管系への影響

32 成人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 51 に示
33 す。
34

35
36 韓国国民健康栄養調査 (KNHANES) 2008~2010 のデータを用いて、5,361

1 名（男性 2,574 名、女性 2,787 名）の成人（20～79 歳、平均年齢±標準誤差：
2 男性 39.3±0.3 歳、女性 40.9±0.3 歳）の血中鉛濃度と冠動脈心疾患リスクとの
3 関連が調査された。指標として、心筋梗塞等の冠動脈疾患を 10 年以内に発症す
4 る危険度の予測指標となるフラミンガムリスクスコア（FRS）を用いた。血中鉛
5 濃度の平均値±標準誤差は男性で 2.81±0.32 μg/dL、女性で 2.04±0.02 μg/dL
6 であった。血中鉛濃度により四分位群に分けて、男女別にロジスティック回帰分
7 析（logistic regression analyses）（BMI、中性脂肪及び LDL コレステロールで
8 調整）を行ったところ、男性のみで第 1 四分位（0.711～2.129 μg/dL）に対する
9 第 2 四分位（2.130～2.700 μg/dL）、第 3 四分位（2.701～3.517 μg/dL）及び第
10 4 四分位（3.519～26.507 μg/dL）の冠動脈疾患発症リスクのオッズ比が高かつ
11 た（第 2 四分位 1.594（95%CI：1.032～2.463）、第 3 四分位 2.306（95%CI：
12 1.518～3.502）及び第 4 四分位 3.127（95%CI：2.085～4.689））。（Cho et al.
13 2015）（参照 162） [No.99](#)

14 15 ⑥成人の腎臓への影響

16 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。

17
18 米国 NHANES 2007～2012 のデータを用いて、4,875 名の成人（幾何平均年
19 齢（標準誤差）：44.10（0.49）歳）（妊婦及び授乳婦を除外）の血中鉛濃度と糸
20 球体ろ過量（推算 GFR（血清クレアチニン濃度を用いて算出））及び尿中アルブ
21 ミンとの関連が調査された。対象者の 6.13%は慢性腎疾患があり、8.79%は潜在
22 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）
23 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
24 により四分位群に分けて多変量線形回帰分析（multivariate linear regression）
25 （年齢、人種/民族性、性別、糖尿病、飲酒、教育歴、喫煙、体重、高血圧、腎機
26 能低下/腎不全及び血清コチニン濃度で調整）を行ったところ、第 1 四分位（≤
27 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
28 μg/dL）の推算 GFR が低下し、傾向性検定も有意であった（β：第 3 四分位 -
29 2.02（95%CI：-4.00～-0.05）及び第 4 四分位 -3.27（95%CI：-5.39～-1.16））
30 （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
31 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
32 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
33 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
34 位（0.47～0.79 μg/L）及び第 4 四分位（>0.79 μg/L）の推算 GFR が上昇し、傾
35 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
36 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

1 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 163)
2 [No.104](#)

3

【吉永先生コメント】

(P.136、L.26「第 1 四分位 ($\leq 0.79 \mu\text{g/dL}$) に対する第 3 四分位 ($1.21\sim 1.82 \mu\text{g/dL}$) 及び第 4 四分位 ($> 1.82 \mu\text{g/dL}$) の推算 GFR が低下し、」について)
いくつ低下?

(P.154、L.8「推算 GFR」について)

GFR の上昇、低下が有意だとしても、変化後の値が正常値範囲内なら少なくとも adverse とは言えないわけで、その辺の情報も必要ではないか。以下同様

【事務局より】

Buser et al. 2016 には、 β -coefficient の記載のみで、具体的に推算 GFR がいくつに低下したかの記載はありませんでした。

4

5

6 米国 NHANES 1999～2006 のデータを用いて、14,778 名の成人(20 歳以上)
7 (妊婦を除外) の血中鉛濃度とアルブミン尿及び推算 GFR (血清クレアチニン
8 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 1.58
9 $\mu\text{g/dL}$ ($0.076 \mu\text{mol/L}$)、中央値は 1.60 (25～75 パーセンタイル値: $1.00\sim 2.40$)
10 $\mu\text{g/dL}$ 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
11 (logistic regression) (調査年、性別、年齢、人種/民族性、BMI、教育歴、喫煙、
12 対数変換した血清コチニン濃度、飲酒、高血圧、糖尿病、月経の有無及び対数変
13 換した血中カドミウム濃度で調整) を行ったところ、第 1 四分位 ($\leq 1.1 \mu\text{g/dL}$)
14 に対する第 4 四分位 ($> 2.4 \mu\text{g/dL}$) の推算 GFR 低下のオッズ比が上昇し、傾向
15 性検定でも有意であった (1.56 (95%CI: $1.17\sim 2.08$)) ($p\text{-trend} < 0.001$)。アル
16 ブミン尿も第 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
17 した血中カドミウム濃度で調整すると影響はみられなくなった (傾向性は有意
18 であった)。(Navas-Acien et al. 2009) (参照 164) [No.106](#)

19

【吉永先生コメント】

(P.137、L.13「第 1 四分位 ($\leq 1.1 \mu\text{g/dL}$) に対する第 4 四分位 ($> 2.4 \mu\text{g/dL}$) の推算 GFR 低下のオッズ比が上昇し、」について)

いくつ低下?

(GFR の上昇、低下が有意だとしても、変化後の値が正常値範囲内なら少なくとも

adverse とは言えないわけで、その辺の情報も必要ではないか。）

【事務局より】

Navas-Acien et al. 2009 には、オッズ比の記載のみで、具体的に推算 GFR がいくつに低下したかの記載はありませんでした。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

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)の血中鉛濃度と推算 GFR(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) $\mu\text{g/dL}$ 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 ($\leq 1.734 \mu\text{g/dL}$) に対する第 4 四分位 ($> 3.010 \mu\text{g/dL}$) の推算 GFR 低下のオッズ比が上昇した (1.631 (95%CI: 1.246～2.136))。 (Kim and Lee 2012) (参照 165) [No.108](#)

【吉永先生コメント】

(P.138、L.9「第 1 四分位 ($\leq 1.734 \mu\text{g/dL}$) に対する第 4 四分位 ($> 3.010 \mu\text{g/dL}$) の推算 GFR 低下のオッズ比が上昇した」について)

いくつ低下?

(GFR の上昇、低下が有意だとしても、変化後の値が正常値範囲内なら少なくとも adverse とは言えないわけで、その辺の情報も必要ではないか。)

【事務局より】

Kim and Lee 2012 には、変化量の記載はありましたが、具体的に推算 GFR がいくつに低下したかの記載はありませんでした。

<参考>

P.126、Table 1 arithmetic mean (AM) and 95%CI of eGFR

Blood lead quartiles	AM (95%CI)
≤ 1.734	95.26 (95.26-95.26)
$> 1.734-2.305$	94.26 (94.26-94.26)
$> 2.305-3.010$	92.57 (92.57-92.57)
> 3.010	90.90 (90.90-90.90)

P.127、Table 2 Differences (95%CI) in eGFR levels (mL/min per 1.73m²) by blood lead, cadmium and mercury level aft ercovariates adjustment

Blood lead quartiles	AM (95%CI)
≤1.734	0(Reference)
>1.734-2.305	-0.491 (-2.048 to 1.0651)
>2.305-3.010	-2.341 (-4.013 to -0.669)
>3.010	-3.835 (-5.730 to -1.939)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

米国マサチューセッツ州ボストンのコホート調査 (Normative Aging Study (NAS)) に参加した成人男性 709 名 (平均年齢±標準偏差: 67.0±7.4 (範囲 48.0~93.0) 歳) を対象に血中鉛濃度、骨中鉛濃度と尿酸血症及び腎機能との関連が調査された。血清尿酸値、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を指標とした。ALAD の遺伝子型の違いによる影響も調査された。血中鉛濃度の平均値±標準偏差は 6.2±4.1 (範囲 0~35) µg/dL であった。脛骨及び膝蓋骨中鉛推計値±標準偏差は 22.0±13.4 (範囲 3~126) 及び 32.1±19.5 (範囲 10~165) µg/g であった。多変量線形回帰分析 (multivariate linear regression) を行ったところ、未調整では膝蓋骨中鉛推計値と血清尿酸値に関連がみられたが (回帰係数 0.005 (P=0.048))、年齢、BMI、飲酒、拡張期血圧及び血清クレアチニン濃度で調整すると関連はみられなくなった (回帰係数 0.005 (P=0.078))。異なる調整項目 (年齢、BMI、飲酒、高血圧、現在/過去の喫煙及び鎮痛剤服用) で調整し、同様の解析を行ったところ、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がみられた (回帰係数 -0.069 (P=0.024))。骨中鉛推計値と ALAD の遺伝子型の相互作用を考慮すると、脛骨中鉛推計値と血清尿酸値 (未調整モデル) 及び血清クレアチニン濃度 (年齢、BMI、飲酒、高血圧、現在/過去の喫煙及び鎮痛剤服用で調整) に関連がみられた (回帰係数: 血清尿酸値 0.012 (P=0.028) 及び血清クレアチニン濃度 0.002 (P=0.025))。ALAD 1-2/2-2 遺伝子型キャリアでは膝蓋骨中鉛推計値 (>15 µg/g (breakpoint)) と血清尿酸値に関連がみられた (parameter estimate 0.016 (P=0.040))。 (Wu et al. 2003) (参照 166) [No.109](#)

【吉永先生コメント】

(Wu et al. 2003 について)

ここに挙げている回帰係数は調整済みですか？

【事務局より】

未調整モデルでの解析か、調整モデルでの解析かわかるように修正いたしました。ご確認をお願いいたします。

P.139、L.11～20「未調整では膝蓋骨中鉛推計値と血清尿酸値に有意な関連がみられたが（回帰係数 0.005 (P=0.048))、年齢、BMI、飲酒、拡張期血圧及び血清クレアチニン濃度で調整すると有意な関連はみられなくなった（回帰係数 0.005 (P=0.078))。異なる調整項目（年齢、BMI、飲酒、高血圧、現在/過去の喫煙及び鎮痛剤服用）で調整し、同様の解析を行ったところ、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がみられた（回帰係数-0.069 (P=0.024))。骨中鉛推計値とALADの遺伝子型の相互作用を考慮すると、脛骨中鉛推計値と血清尿酸値（未調整モデル）及び血清クレアチニン濃度（年齢、BMI、飲酒、高血圧、現在/過去の喫煙及び鎮痛剤服用で調整）に関連がみられた（回帰係数：血清尿酸値 0.012 (P=0.028) 及び血清クレアチニン濃度 0.002 (P=0.025))。」

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23

フランスのノイエール＝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）及び子ども 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（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） $\mu\text{g/dL}$ 、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） $\mu\text{g/dL}$ 、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） $\mu\text{g/dL}$ 、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） $\mu\text{g/dL}$ であった。重回帰分析（stepwise multiple regression analysis）（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/クレアチニン濃度、年齢、性別、BMI、居住地域、喫煙（成人のみ）及び飲酒（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。成人及び子ども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 167） [No.114](#)

【吉永先生コメント】

(P.140、L.9「血中鉛濃度の平均値±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)・・・であった。」について)

範囲に比べてSDが小さいように見える。標準誤差?要確認

【事務局より】

de Burbure et al. 2003 には「Geometric mean and SD for all parameters」との記載がありましたので修正いたしました。

1

2

3 ⑦小児及び成人のその他の影響

4 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(その他の所見)を
5 表 53、表 54 に示す。

6

7 中国長江デルタ地域(浙江省及び上海)の調査(The 2014 Survey on
8 Prevalence in East China for Metabolic Diseases and Risk Factors (SPECT-
9 China, 2014))に参加した非アルコール性脂肪性肝疾患(non-alcoholic fatty
10 liver disease: NAFLD)患者824名(年齢中央値(25~75パーセントイル値):
11 男性57(44~66)歳、女性59(51~64)歳)及び対照群1,187名(年齢中央
12 値(25~75パーセントイル値):男性56(44~64)歳、女性51(41~61)歳)
13 を対象に血中鉛濃度とNAFLDとの関連を調査した。血中鉛濃度の中央値(25
14 ~75パーセントイル値)は患者群及び対照群でそれぞれ、男性で5.65(4.00~
15 7.76)及び5.12(3.30~6.90) $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、女性で4.80(3.20~6.94)及び4.24(2.80
16 ~6.24) $\mu\text{g}/\text{dL}$ であった。血中鉛濃度により四分位群に分けて、男女別にロジ
17 スティック回帰分析(logistic regression analysis)(Model 2:年齢、居住地域、
18 教育歴、喫煙、飲酒及びALT、Model 3: Model 2に糖尿病、胴囲、BMI、総
19 /LDL/HDL コレステロール、中性脂肪及び血中カドミウム濃度を追加で調整)
20 を行ったところ、男性ではModel 2での調整で第1四分位($\leq 3.60 \mu\text{g}/\text{dL}$)に対
21 する第4四分位($\geq 7.29 \mu\text{g}/\text{dL}$)のNAFLD有病のオッズ比が上昇し、傾向性検
22 定も有意であったが(1.858(95%CI:1.007~3.429, $P < 0.05$))(p-trend=0.048)、
23 Model 3での調整では影響はみられなくなった(2.168(95%CI:0.989~4.750)
24 (p-trend=0.063)。女性ではModel 2及びModel 3での調整で第1四分位(≤ 2.97
25 $\mu\text{g}/\text{dL}$)に対する第3四分位(4.50~6.59 $\mu\text{g}/\text{dL}$)及び第4四分位($\geq 6.60 \mu\text{g}/\text{dL}$)
26 のオッズ比が上昇し、傾向性検定も有意であった(Model 2:第3四分位 1.585
27 (95%CI:1.140~2.204, $P < 0.01$)及び第4四分位 1.686(95%CI:1.211~2.348,
28 $P < 0.01$))(p-trend=0.001)、Model 3:第3四分位 1.495(95%CI:1.024~2.181、

1 P<0.05) 及び第 4 四分位 1.613 (95%CI : 1.082 ~ 2.405、P<0.05)) (p-
2 trend=0.019)。 (Zhai et al. 2017) (参照 168) [No.118](#)

3
4 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
5 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
6 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
7 (標準誤差) はそれぞれ 1.71 (0.04) µg/dL 及び 1.23 (0.02) µg/dL であつ
8 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
9 regression models) (年齢、人種/民族性、ホルモン補充療法の有無、喫煙及び貧
10 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
11 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~
12 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
13 ~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
14 ~7.2))。 (Mendola et al. 2013) (参照 169) [No.119](#)

15

1 表 45 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）

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			影響指標				交絡因子	結果・結論	参照文 献
						臍帯血中鉛 濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	影響測定年齢	影響	テスト名	IQ			
1	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 子どもの性別、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 ($>5 \mu\text{g}/\text{dL}$) で学 力(書き)パフォー マンズのオッズ 比低下、血中鉛濃 度増加 (>10 $\mu\text{g}/\text{dL}$) 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	Chandr amouli et al. 2009 (参照 139)
3	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	4.8 (1-16) 1 2 5 9 10+	4 年生	学年末試 験	E0G 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 3μ g/dL 以上で reading E0G score 低下	Mirand a et al. 2009 (参照 140)
4	— 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)	4.81 \pm 2.22 0-4 5-9	3 年生 (9-10 歳)	学業成績	3rd grade ISAT score	—	子どもの性別、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 $\mu\text{g}/\text{dL}$ と 5~9 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 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 141)

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			影響指標					参照文 献	
						臍帯血中鉛 濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	影響測定年齢	影響	テスト名	IQ	交絡因子		結果・結論
5	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、 ポートビリ 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 ポートビリ 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	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) ポートビリ 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) ※5th-95th	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 ポートビリ 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 \pm 14.6 シンシナテ ィ：87.0 \pm 11.4 クリーブラン ド：88.7 \pm 16.2 メキシコ： 108.1 \pm 10.9 ポートビリ ー：105.9 \pm 13.6 ロチェスタ ー：85.2 \pm 14.4 ユーゴスラ ビア：74.3 \pm 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 子どもの血中鉛濃 度5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下で IQ低下と関連	Crump et al. 2013 (参照 170)
6	—	台湾 (台中市)	—	119 (平均29.2 (20-40)歳)	2001-2002 (follow up 2003-2009)	1.30 (0.26- 2.92)	2-3歳 5-6歳 8-9歳	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 \pm 13.2 (73-140) PIQ：106.9 \pm 14.1 (69-141) FSIQ：105.9 \pm 13.7 (78-136) 8-9歳： VIQ：110.8 \pm 12.3 (75-137) PIQ：108.2 \pm 12.4 (82-136) FSIQ：110.2 \pm 11.9 (86-138)	子どもの性別、母 親の血中鉛濃度、 年齢、教育年数、 妊娠中の飲酒	子どもの血中鉛濃 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 142)
7	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)	4.8 \pm 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 \pm 0.6 (9.8-12.9 歳)	2.6 \pm 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 \pm 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： 子どもの性別、 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))	Bouche r et al. 2012 (参照 171)
8	Avon Longitudin al Study of Parents and Children (ALSPAC)	英国 (ブリストル 州)	—	4,285	1991-1992	—	30か月	4.22 \pm 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	—	子どもの性別、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 143)

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			影響指標					結果・結論	参照文 献
						臍帯血中鉛 濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	影響測定年齢	影響	テスト名	IQ	交絡因子		
9	Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)	英国 (ブリストル州)	—	4,285	1991-1992	—	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±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	子どもの性別、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172)
10	—	メキシコ (メキシコシティ)	母親のIQ: 88.0	455	1997-2000	4.7±3.1	12、24か月	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 (neurodevelopment)	BSID-II S (MDI、 PDI)	—	子どもの性別、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173)
11	—	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144)
12	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)	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174)

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			影響指標				交絡因子	結果・結論	参照文 献
						臍帯血中鉛 濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	影響測定年齢	影響	テスト名	IQ			
13	Mexico City Prospective Lead Study	メキシコ (メキシコシ ティ)	—	妊婦 128 子ども 133	—	8.7 (+8.4/- 4.3)	6-60 か月 (6 か月ご と)	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 子どもの血中鉛濃 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	Rothen berg et al. 2000 (参照 175)

1 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。
2 BSID-II S : 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
3 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,
4 TEACH : Test of Everyday Attention for Children, VIQ : Verbal IQ, WPPSI-R : Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - Revised

5

6 表 46 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)

No.	国名 (地域名)	対象者	人数	ばく露指標			影響指標				交絡因子	結果・結論	参照文 献
				採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	影響測定年齢	影響	テスト名または診断基準	IQ				
14	米国 (NHANES 2003-2004)	—	1,411	6-15 歳	1.32±0.95 0-50 th : 0.2-1.007 50-75 th : 1.007-1.53 75-100 th : 1.530-13.50	6-15 歳	学習障害	diagnosis status of LDs (variable: MC0060 [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 $\mu\text{g}/\text{dL}$)で 有病率比(prevalence ratio)上昇	Geier et al. 2017 (参照 145)	
15	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	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、子どもの性別、年齢、人種 /民族性、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 $\mu\text{g}/\text{dL}$)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	Froehl ich et al. 2009 (参照 146)	
16	米国 (NHANES 1999-2002)	4.2%は ADHD 児 (治療薬(中 枢刺激薬)使 用)	4,704	4-15 歳	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	—	子どもの年齢、性別、血清フェリチン濃 度、出生前 ETS、家内での喫煙者、人種/ 民族性、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 $\mu\text{g}/\text{dL}$)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 147)	
17	米国 (NHANES 2001-2004)	2.06%は行為障害 の DSM-IV の診断 基準を満たして いた	3,081	8-15 歳	0.2-10 0.2-0.7 0.8-1.0 1.1-1.4 1.5-10.0	8-15 歳	行為障害	DSM-IV	—	子どもの年齢、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(>0.8 $\mu\text{g}/\text{dL}$)で行 為障害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 148)	

No.	国名 (地域名)	対象者	人数	ばく露指標		影響指標				交絡因子	結果・結論	参考文献
				採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g/dL}$)	影響測定年齢	影響	テスト名または診断基準	IQ			
18	米国	親又は祖父母の 76.43%に CVD の 既往歴あり	140	9-11 歳	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 子どもの性別、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 ($>1.21 \mu\text{g/dL}$) 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 149)
19	韓国 (ソウル特別 市、城南市、 蔚山広域市、 漣川郡)	—	275	8-10 歳	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)	—	子どもの性別、受動喫煙、母親/父親の 教育年数、妊娠中の喫煙、社会経済的の地 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 $\mu\text{g/dL}$) 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つ た	Kim et al. 2010a (参照 176)
20	韓国 (大邱広域 市、慶州市、 安養市)	—	302	3 年生、 6 年生	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：110.0 ± 14.9 低濃度群：106.4 ± 13.7	母親の教育歴、居住地域	2 群に分けた高濃度群 (>3.74 $\mu\text{g/dL}$) で IQ の低下、多動性及び 自閉スコアの増加 ($p < 0.05$) その他の認知能力 (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 病) に関連はみられなかつた	Kim et al. 2010b (参照 177)
21	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	7.0 \pm 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 \pm 13 (4 歳) 86 \pm 13 (9、11 歳)	出生時頭囲、子どもの性別、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 $\mu\text{g/dL}$) を 2 群 (<5、 $\geq 5 \mu\text{g/dL}$) 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つた	Min et al. 2009 (参照 178)

No.	国名 (地域名)	対象者	人数	ばく露指標		影響指標				交絡因子	結果・結論	参考文献
				採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	影響測定年齢	影響	テスト名または診断基準	IQ			
22	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	ばく露群： 6.589 (95%CI： 6.298-6.891) 対照群： 3.721 (95%CI： 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 \pm 10.76 対照群： 106.23 \pm 12.84	子どもの年齢、母親の教育歴、収入	血中鉛濃度(>6.753 $\mu\text{g}/\text{dL}$)と IQ 低下に関連 (P<0.001)	Pan et al. 2018 (参照 179)
23	米国	1075 以上を対象 精神疾患のある 人等を除外	236	6-17 歳	0.73 \pm 0.04 (0.3-2.20)	6-17 歳	ADHD	IQ：WISC-IV ADHD：DSM-IV	平均 102.2 \pm 15- 107.9 \pm 12	※covariate 子どもの性別、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 180)
24	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 \pm 0.88 (9.05-11.99) 歳	0.98 \pm 0.61 (0.19-3.25)	10.58 \pm 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行為障害スコ 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 150)
25	イタリア (ブレシア)	—	299	11-14 歳	1.71 \pm 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 子どもの性別、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	Lucchi ni et al. 2012 (参照 151)
26	韓国 (ソウル特別 市、城南市、蔚 山広域市、漣 川郡)	—	261	9.7 \pm 0.6 (8-11) 歳	1.73 \pm 0.8 (0.42-4.91) 0-1.18 1.18-1.54 1.55-2.17 2.18-4.19	9.7 \pm 0.6 (8-11) 歳	IQ	認知機能：KEDI-WISC IQ：WISC fullscale IQ test	FSIQ： 105.2 \pm 13.8 (60-137) VIQ： 21.1 \pm 5.1 (9-35) PIQ： 22.3 \pm 4.9 (7-32)	出生時体重、子どもの性別、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 181)
27	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	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	—	子どもの性別、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 182)

No.	国名 (地域名)	対象者	人数	ばく露指標		影響指標				交絡因子	結果・結論	参考文献
				採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	影響測定年齢	影響	テスト名または診断基準	IQ			
28	米国 (NHANES III)	—	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	12-16 歳 : 1.95 \pm 0.16 (0.7-39.8) 20-59 歳 : 2.85 \pm 0.16 (0.7-28.1) 60 歳以上 : 4.02 \pm 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/ 民族性、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 183)
29	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 \pm 1.9 女児 : 8.0 \pm 1.8	男児 : 2.7 \pm 1.5 女児 : 2.4 \pm 1.0	5.1-11.8 歳 男児 : 8.2 \pm 1.9 女児 : 8.0 \pm 1.8	神経行動機能	motor dexterity, working memory, visual attention, short-term memory	—	子どもの性別、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 -アミノレブリン酸脱水素酵素 (ALAD) ー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 184)
30	ルーマニア (ブカレスト、バンテリモン)	—	83	中央値 9.9 (8-12) 歳	ブカレスト : 3.2 バンテリモン : 5.1 (1.1-14.2) ※1%-99%iles	中央値 9.9 (8-12) 歳	ADHD	Test performance : German "Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung für Kinder-KITAP" (Test battery for attention performance of children) Questionnaire-based behavior ratings : ICD-10 (hyperactivity), DSM-IV (attentiondeficit)	—	調査地域、子どもの性別、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	Nicolasou et al. 2010 (参照 185)
31	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	4.2 (0.9-22.0)	平均 7.6 (5-13) 歳	姿勢 (ふらつき)	姿勢動揺検査 (posturographic method)	—	子どもの身長、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 186)
32	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 \pm 2.34 歳 (3-12 歳) 対照群 : 7.2 \pm 2.14 歳	赤血球中鉛濃度 : ASD 群 : 6.04 \pm 1.11 (4.63-8.16) 対照群 : 3.89 \pm 0.88 (2.84-6.06)	ASD 群 : 7.0 \pm 2.34 歳 (3-12 歳) 対照群 : 7.2 \pm 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 の子ども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 187)
33	米国 (ニューヨーク州ロチェスター)	—	170	6、12、18、24、36、48 か月	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、子どもの性別、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 188)

No.	国名 (地域名)	対象者	人数	ばく露指標			影響指標			交絡因子	結果・結論	参照文 献
				採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)		影響測定年齢	影響	テスト名または診断基準			
34	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	ADHD 群: 0.116 \pm 0.08 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 対照群: 0.113 \pm 0.04 $\mu\text{mol}/\text{L}$	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	Viktor inova et al. 2016 (参照 189)

1
2
3
4
5
6
7
8
9

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。

ADHD: Attention-deficit hyperactivity disorder, ALAD: δ -aminolevulinic acid dehydratase、ASQ: Autism Spectrum Quotient、CAP: Child Attention Problems、CAR: cardiac autonomic regulation、CASS:L: Conners-Wells' Adolescent Self-Report Scale Long Form、CCIT: 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

10 表 47 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				影響指標				交絡因子	結果・結論	参照文 献	
						血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)			臍帯血中 鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	影響測定 年齢	影響	テスト名ま たは診断基 準				IQ
						前期	中期	後期									
35	Newborn Epigenetic Study (NEST)	米国 (ノース カロライ ナ州)	—	321 (18 歳以 上)	2009- 2011	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	—	—	子どもの性別、母 親の年齢、人種/民 族性、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 $\mu\text{g}/\text{dL}$) と出生時 体重に負の関連	Nye et al. 2016 (参照 190)
38	—	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、子 どもの性別、年齢、 年齢別標準体重又 は頭圍 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 $\mu\text{g}/\text{dL}$) で聴覚認 識記憶への影響 に関連	Geng et al. 2014 (参照 152)

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			影響指標					交絡因子	結果・結論	参照文 献	
						血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)			臍帯血中 鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	影響測定 年齢	影響	テスト名ま たは診断基 準				IQ
						前期	中期	後期									
39	Health Outcomes and Measures of Environment (HOME) Study	米国 (オハイオ州シンナティ)	—	272 (18歳以上)	2003–2006	—	0.7(1.4) (0.5–0.8) ※25th–75th ※約16、26週	—	—	—	—	出生時体重	—	—	※covariate 子どもの性別、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191)
40	Newborn Epigenetic Study (NEST)	米国 (ノースカロライナ州)	—	275 (18歳以上)	2009–2011	≤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) ※25th–75th ※中央値12 (8–14)週 ※25th–75th	—	—	—	—	—	出生時体重	—	—	子どもの性別、母親の年齢、民族性、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192)
41	Conditions Affecting Neurocognitive Development and Learning in Early Childhood (GANDLE) 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)	2008–2011	—	0.43 (0.19–1.22) ※16–26週	0.43 (0.19–2.10) ※27–42週	0.37 (0.09–1.80)	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193)
42	Project Viva	米国 (マサチューセッツ州)	—	949 (平均32.4歳)	1999–2002	—	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	—	—	子どもの性別、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 $\mu\text{g}/\text{dL}$)と早産のオッズ比上昇 (男児のみ)	Perkins et al. 2014 (参照194)

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			影響指標								
						血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)			臍帯血中 鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	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									
43	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	1.36 (0.26-9.10) 妊娠20週以前	—	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、子どもの性別、母親の年齢、教育歴、収入、授乳期間、居住地、出産前の血中鉛又はカドミウム濃度	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195)
44	—	ポーランド (クラクフ)	—	224 (18-35歳)	2001- 2004	1.6 (95%CI : 1.52-1.67)			1.16 (95%CI : 0.12- 1.22)	—	5歳	アトピー体質 ※3歳時にハウスダストを採取、5歳時にアレルギー検査	—	—	子どもの性別、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196)
45	—	ネパール (チトワン)	—	100 (平均 22.9± 3.7 (18-37) 歳)	—	—	—	—	2.06 (0.683- 22.08)	—	生後1日	神経発達 (neurodevelopment)	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197)
46	—	ネパール (チトワン)	—	100 (平均 22.9± 3.7 (18-37) 歳)	—	—	—	—	2.06 (0.683- 22.08)	—	6か月	神経発達 (neurodevelopment)	BSID II (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198)
47	—	米国 (ニュー ヨーク 州)	—	43,228 (平均 27.6 (15-49) 歳)	2003- 2005	2.1 (0-9.9) ≤1.0 1.1-2.0 2.1-3.0 3.1-9.9			—	—	—	出生時体重、胎内発育遅延(SGA)、早産	—	—	子どもの性別、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199)

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				影響指標							
						血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)			臍帯血中 鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	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									
6	—	台湾 (台中市)	—	119 (平均 29.2 (20-40) 歳)	2001- 2002 (follow up 2003- 2009)	—	—	2.21 (0.4-7.2)	1.30 (0.26- 2.92)	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 (neurode velopmen t) 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 \pm 13.2 (73-140) PIQ: 106.9 \pm 14.1 (69-141) FSIQ: 105.9 \pm 13.7 (78-136) 8-9歳: VIQ: 110.8 \pm 12.3 (75-137) PIQ: 108.2 \pm 12.4 (82-136) FSIQ: 110.2 \pm 11.9 (86-138)	子どもの性別、母 親の血中鉛濃度、 年齢、教育年数、 妊娠中の飲酒	子どもの血中鉛 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 142) (再 掲)
48	—	オースト リア (ウィー ン)	—	53 (平均 30 (16-42) 歳)	2005	—	—	2.49 (1.04- 8.40) ※34-38週	1.34 (0.02- 6.52)	胎盤: 2.58 (1.07-7.54) $\mu\text{g}/\text{kg}$ 胎便: 1.55 (0.19-10.3) $\mu\text{g}/\text{kg}$	—	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	Gundac ker et al. 2010 (参照 200)
7	Cord Blood Monitoring Program (CBMP)	カナダ (ケベック 州ヌナ ビク)	イヌイト	196 (平均 23.9 \pm 5.8 (15-42 歳))	1993- 1998	—	—	—	4.8 \pm 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 \pm 0.6 (9.8-12.9)歳: 2.6 \pm 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 \pm 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: 子どもの性別、 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))	Bouche r et al. 2012 (参照 171) (再 掲)
49	—	中国 (山東省 萊州市)	—	252 (平均 28.35 \pm 4.68(20- 41)歳)	2010- 2011	—	—	3.20 (1.00- 11.90) ※出産前 3 日以内	2.52 (0.41- 10.40)	—	—	出生時体 重、 身長、 頭囲	—	—	子どもの性別、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 201)
51	Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)	英国 (ブリス トル州)	—	4,190 (年齢不 明)	1991- 1992	3.40 (0.20-19.14) ※中央値 11(1-42)週 (9-13) ※25th-75th	—	—	—	—	—	出生時体 重、 頭囲、 身長 (頂踵長)	—	—	子どもの性別、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 153)
8	Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)	英国 (ブリス トル州)	—	4,285 (年齢不 明)	1991- 1992	3.67 \pm 1.47 ※中央値 11(9-13)週 ※25th-75th	—	—	—	30か月: 4.22 (582名)	7、10歳	バランス 能力	7歳: heel- to-toe walking test 10歳: static and dynamic balance	—	子どもの性別、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 143) (再 掲)

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				影響指標							
						血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)			臍帯血中 鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	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									
9	Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)	英国 (ブリストル州)	—	4,285 (年齢不明)	1991-1992	3.67±1.46 (0.20-19.14) ※中央値 11(9-13)週 ※25th-75th	—	—	—	30か月： 4.22±3.12 (582名)	4,8歳	IQ	4歳：WPPSI 8歳：WISC-III [®]	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	子どもの性別、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172) (再掲)
52	Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)	英国 (ブリストル州)	—	4,285 (年齢不明)	1991-1992	3.67±1.47 (0.41-19.14) ※中央値 11(1-42)週 (9-13) ※25th-75th	—	—	—	—	—	出生時体重、頭囲、身長(頂踵長)、早産、低出生体重児	—	—	子どもの性別、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202)
53	—	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	—	患者群：3.81 (3.13-4.84) 対照群：2.61 (2.02-3.40) ※25th-75th※17-40週	—	—	—	—	先天性心疾患	—	—	子どもの性別、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203)
54	—	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	高濃度群： 6.49±0.62 低濃度群： 1.22±0.28 ※10-14週 3.98±1.15 (0.38-15.86)	高濃度群： 5.63±0.43 低濃度群： 1.01±0.19 ※20-24週	高濃度群： 6.31±0.51 低濃度群： 1.19±0.23 ※30-34週	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、子どもの性別、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204)
55	—	イラン (テヘラン)	—	174 (平均 25.5± 4.3(16-35)歳)	2006-2011	4.15±2.43 (1.6-20.5) ※8-12週	3.44±1.28 (1.1-7.5)	3.78±1.40 (1.5-8.0)	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205)
56	—	メキシコ (メキシコシティ)	—	235 (平均 27.1± 5.4歳)	1997-1999	7.2±5.2 (血漿中： 0.17±0.16) ※<13週	6.3±4.3 (血漿中： 0.13± 0.10) ※13-27週	6.8±4.5 (血漿中： 0.16± 0.26) ※>27週	5.9±3.8	—	—	早産	—	—	子どもの性別、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206)

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			影響指標					交絡因子	結果・結論	参照文 献	
						血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)			臍帯血中 鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	影響測定 年齢	影響	テスト名ま たは診断基 準				IQ
						前期	中期	後期									
13	Mexico City Prospective Lead Study	メキシコ (メキシ コシテ イ)	—	妊婦 128 (平均 27.6± 5.8 歳) 子ども 133	—	8.1 (+8.1/- 4.0) (1-30.5) (20 週)	—	8.7 (+8.4/- 4.3)	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 月の子どもの血中 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	Rothen berg et al. 2000 (参照 175) (再 掲)	
57	Cincinnati Lead Study (CLS)	米国 (オハイ オ州シン シナテ イ)	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) 子ども 376 (1979- 1984 年 生まれ)	1979- 1984	8.3±3.8 (1-26) (0.40 μ mol/L)	—	—	子どもの平均 13.4±6.1(4-37) (0.65 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 6 歳時： 8.3±4.8(2-33) (0.40 $\mu\text{mol}/\text{L}$) ※子どもの採血 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	—	—	子どもの性別、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 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 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 207)	
11	—	米国 (マサチ ューセツ ツ州ボス トン)	—	170	—	—	—	低：<3 中：3-10 高：≥10	6、12、18、24、 57 か月時 (濃度不明)	24、57 か 月	認知機能	MDI、GCI	—	※covariate 子どもの性別、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 群及び女兒でス コアが高かった	Bellin ger et al. 1990 (参照 144) (再 掲)	
58	Spanish Environment and Childhood (INMA) Project	スペイン (アスト ゥリア ス、ギブ スコア、 グラナ ダ、サバ デル、バ レンシ ア)	—	302 (平均 32 歳)	2000- 2008	—	—	—	胎盤：<6.50 ng/g	4、5 歳	認知機 能、運動 機能	A validated Spanish adaptation of MSCA	—	子どもの性別、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 all 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 208)	

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			影響指標								
						血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)			臍帯血中 鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	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									
59	—	メキシコ (メキシ コシテ イ)	—	1,000 (平均 25.7± 5.3歳)	1994- 2005	—	—	—	—	母体脛骨: 8.7±9.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ 母体膝蓋骨: 10.4±11.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ 0-5歳児: 3.8±2.9	0-5歳	体重	—	—	子どもの身長、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 までの子どもの 体重に負の関連 (女兒のみ)	Afeich e et al. 2011 (参照 209)
60	Early Life Exposures in Mexico to Environmenta l Toxicants (ELEMENT) project	メキシコ (メキシ コシテ イ)	—	457 (平均 25.6± 5.4歳)	1994- 2003 (follow up 2008- 2010)	—	—	—	5.51± 3.45	母体脛骨: 9.3(3.3-16.1) $\mu\text{g}/\text{g}$ 母体膝蓋骨: 11.6(4.5-19.9) $\mu\text{g}/\text{g}$ 7-15歳児: 2.96±1.72	7-15歳	血圧	—	—	出生時体重、子ども 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 濃度と子どもの 収縮期及び拡張 期血圧上昇に関 連(女兒のみ)	Zhang et al. 2012 (参照 210)
61	Rhode Island Child Health Study	米国 (ロード アイラン ド州)	—	222 (平均 31.5± 4.4歳)	—	—	—	—	—	乳児の足指爪: 0.94±2.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ 0.008-0.21 (平均0.10) 0.21-0.60 (平均0.40) 0.60-17.7 (平均2.3) $\mu\text{g}/\text{g}$	平均2.8 か月 (0.3-7.1 か月)	胎盤グル コルチ コイド受 容体メチ ル化	—	—	出生時体重、子ど もの性別、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 ($>0.21 \mu\text{g}/\text{g}$)で 胎盤グルコルチ コイド受容体 メチル化の増加	Applet on et al. 2017 (参照 211)

1 2 3 4 5
 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。
 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

5 表 48 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

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			影響指標				交絡因子	結果・結論	参照文 献
						採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	影響測定 年齢	影響	テスト名または 診断基準	IQ			
62	—	米国 (NHANES 2005-2008)	—	2,535	—	12-19歳	男性: 1.08 (95%CI: 1.00- 1.17) 女性: 0.75 (95%CI: 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 $\mu\text{g}/\text{dL}$)で聴力低下 のオッズ比上昇	Shargo rodsky et al. 2011 (参照 212)

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			影響指標				交絡因子	結果・結論	参考文献
						採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	影響測定 年齢	影響	テスト名または 診断基準	IQ			
63	—	米国 (NHANES 1999-2004)	—	1,987	—	20-39 歳	1.61 \pm 1.72 (0.3-37.3) 0.2-0.7 0.71-1.0 1.01-1.4 1.41-2.1 \geq 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/民族性、教育歴、PIR	血中鉛濃度増加 (\geq 2.11 $\mu\text{g}/\text{dL}$) 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 213)
64	—	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 $\mu\text{g}/\text{g}$ 膝蓋骨 : -4-9 10-20 21-107 $\mu\text{g}/\text{g}$	—	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 $\mu\text{g}/\text{dL}$) で ALS のオッズ比上昇	Kamel et al. 2002 (参照 214)
65	—	韓国 (KNHANES 2010-2013)	—	6,409	—	20 歳以上 (平均 47.1 \pm 0.3 歳)	男性 : <25th : 1.56 \pm 0.01 25th-<50th : 2.22 \pm 0.01 50th-<75th : 2.82 \pm 0.01 \geq 75th : 4.22 \pm 0.08 女性 : <25th : 1.12 \pm 0.01 25th-<50th : 1.61 \pm 0.01 50th-<75th : 2.11 \pm 0.01 \geq 75th : 3.03 \pm 0.03 ※数値は加重平均	—	20 歳以上 (平均 47.1 \pm 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 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、女性 $>$ 3.03 $\mu\text{g}/\text{dL}$) 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 215)

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			影響指標				交絡因子	結果・結論	参照文 献
						採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	影響測定 年齢	影響	テスト名または 診断基準	IQ			
66	—	米国 (ボルチモア、モノン ガヒラ地 域)	—	530 ※女性	(1990)	平均 70.5 \pm 4.4 歳 (65-87 歳)	4.8 \pm 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 Sensor motor tests : Grooved Pegboard、 Reaction Time	—	Cognitive tests : 年齢、教育年数、喫煙、飲 酒 Sensor motor tests : 年齢、糖尿病又は関節炎 の既往歴	血中鉛濃度 (>7 $\mu\text{g}/\text{dL}$) 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	Muldoo n et al. 1996 (参照 216)
67	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 \pm 6.0 歳 (46-74 歳)	—	脛骨 : 10.3 \pm 9.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ 膝蓋骨 : 12.5 \pm 11.2 $\mu\text{g}/\text{g}$ 脛骨 : <7.0 7.0-11.5 ≥ 11.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ 膝蓋骨 : <8.5 8.5-14.5 ≥ 14.5 $\mu\text{g}/\text{g}$	平均 60.9 \pm 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 $\mu\text{g}/\text{g}$) で恐怖症性 不安障害のオッズ 比上昇、>7.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ 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 217)
68	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 \pm 7.0 歳	5.8 \pm 3.6(3.9-7.0) ※25th-75th <4 4-6 >6	脛骨 : 21.6 \pm 12.0 (13.5-27) $\mu\text{g}/\text{g}$ 膝蓋骨 : 30.3 \pm 17.7 (18-37) $\mu\text{g}/\text{g}$ ※25th-75th 脛骨 : <16 16.0-23 >23 $\mu\text{g}/\text{g}$ 膝蓋骨 : <22 22-33 >33 $\mu\text{g}/\text{g}$	平均 66.7 \pm 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 $\mu\text{g}/\text{g}$) 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 218)

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			影響指標				交絡因子	結果・結論	参考文献
						採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	影響測定 年齢	影響	テスト名または 診断基準	IQ			
69	—	米国 (NHANES 1999-2004)	—	3,698	—	加重平均 42.06 \pm 0.28 歳 (20-69 歳)	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 \pm 0.28 歳 (20-69 歳)	聴力機能	純音聴力検査	—	年齢、性別、人種/民族 性、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 154)
28	—	米国 (NHANES III)	—	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	12-16 歳 : 1.95 \pm 0.16 (0.7-39.8) 20-59 歳 : 2.85 \pm 0.16 (0.7-28.1) 60 歳以上 : 4.02 \pm 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/民族性、 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 183) (再 掲)
70	—	ブラジル (サンパウ ロ)	—	125	—	平均 66.0 \pm 8.0 (50-82) 歳	2.1 \pm 0.970 (0.626-6.135)	—	平均 66.0 \pm 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- Talar co et al. 2017a (参照 219)
71	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	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 1 unit 増加で ALS のオッ ズ比上昇	Fang et al. 2010 (参照 220)
72	—	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 \pm 10 歳 対照群 : 平均 65 \pm 11 歳 ※Bocca et al. 2015 より	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	Oggian o et al. 2018 (参照 221)

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			影響指標				交絡因子	結果・結論	参照文 献
						採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	影響測定 年齢	影響	テスト名または 診断基準	IQ			
73	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	2.9 \pm 1.9	脛骨： 10.5 \pm 9.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ 膝蓋骨： 12.6 \pm 11.6 $\mu\text{g}/\text{g}$	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 222)
74	—	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 \pm 18.6 歳 対照群：平均 50.7 \pm 13.7 歳	患者群： 3.2 \pm 1.9 (0.8-9.4) 対照群： 1.6 \pm 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 223)
75	—	米国 (NHANES III)	—	4,937	(1988-1994)	20-59 歳	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/民族性、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 224)
76	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 \pm 5.96 (50-70) 歳	3.46 \pm 2.23	脛骨：18.72 \pm 11.24 $\mu\text{g}/\text{g}$	平均 59.39 \pm 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- ϵ 4 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 225)
77	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 \pm 6.6 歳	4 (3-7) ※25th-75th	脛骨： 19 (12-26) $\mu\text{g}/\text{g}$ 膝蓋骨： 23 (15-35) $\mu\text{g}/\text{g}$ ※25th-75th	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 226)
78	—	米国 (8 コホート)	—	800	(2007) ※ control sample 1995 年	平均 30.0 \pm 6.7 (20-44) 歳	中央値：4.6-19.3	—	平均 30.0 \pm 6.7 (20-44) 歳	IQ	WAIS-IV	FSIQ：100.1 \pm 15.0	年齢、性別、民族性、居住地域	血中鉛濃度 20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ から 4 $\mu\text{g}/\text{dL}$ に減少で IQ3.8 ポイント増加	Kaufman et al. 2014 (参照 227)

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			影響指標				交絡因子	結果・結論	参照文 献
						採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	影響測定 年齢	影響	テスト名または 診断基準	IQ			
79	—	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)	—	患者群 : 5.2 \pm 0.4 対照群 : 3.4 \pm 0.4	脛骨 : 患者群 : 14.9 \pm 1.6 対照群 : 11.1 \pm 1.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ 膝蓋骨 : 患者群 : 20.3 \pm 2.1 対照群 : 16.7 \pm 2.0 $\mu\text{g}/\text{g}$	—	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 228)
80	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	ALAD 1-1 キャリ ア : 5.3 \pm 2.9 ALAD 1-2/2-2 キャ リア : 4.8 \pm 2.7	ALAD 1-1 キャリ ア 脛骨 : 21.9 \pm 13.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ 膝蓋骨 : 29.3 \pm 19.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ ALAD 1-2/2-2 キ ャリア 脛骨 : 21.2 \pm 11.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ 膝蓋骨 : 27.9 \pm 17.3 $\mu\text{g}/\text{g}$	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 229)
12	Boston prospecti ve 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 \pm 19.3	43	1979-1981 (2009)	6、12、18、24、57 か月、10 歳	6 か月 : 8.0 \pm 5.3 12 か月 : 10.0 \pm 6.7 24 か月 : 7.7 \pm 4.0 4 歳 : 6.7 \pm 3.6 10 歳 : 3.0 \pm 2.7	臍帯血 : 6.5 \pm 5.3	29.0 \pm 0.5 (28-30) 歳	IQ	WASI	4 歳 : 117.7 \pm 15.3 10 歳 : 117.7 \pm 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)	Mazum dar et al. 2011 (参照 174) (再 掲)
81	Cincinnati Lead Study (CLS)	米国 (オハイオ 州シンシナ ティ)	母親の IQ 75.3 \pm 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	1 歳 : 10.6 \pm 5.4 (3.1-35) 2 歳 : 17.2 \pm 8.5 (5.7-49.3) 3 歳 : 16.3 \pm 7.7 (4.3-50.3) 4 歳 : 14 \pm 6.8 (3.1-45.2) 5 歳 : 11.8 \pm 5.9 (3.3-38.3) 6 歳 : 9.6 \pm 5.2 (2.4-32.7)	—	平均 20.8 \pm 0.9 歳 (19.7- 24.3 歳)	灰白質	—	FSIQ : 86.7 \pm 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)	Brubak er et al. 2010 (参照 230)

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			影響指標				交絡因子	結果・結論	参照文 献
						採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	影響測定 年齢	影響	テスト名または 診断基準	IQ			
82	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	13.3 \pm 6.1 (4.65-37.2)	—	平均 20.8 \pm 0.91 歳 (19.7- 22.9 歳)	脳内化学物質 濃度 (<i>N</i> -アセチル アスパラギン 酸、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 \pm 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 <i>N</i> -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 231)
83	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 \pm 6.82 歳	—	脛骨 : 21.62 \pm 13.33 $\mu\text{g}/\text{g}$ 膝蓋骨 : 30.64 \pm 19.44 $\mu\text{g}/\text{g}$	平均 67.77 \pm 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	Farooq ui et al. 2017 (参照 232)

1 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。
2 ALAD : δ -aminolevulinic acid dehydratase、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
3 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 :
4 Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence

5

6 表 49 成人における鉛ばく露による血圧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 (参加時年齢)	調査時期	ばく露指標		影響指標		交絡因子	結果・結論	参照文 献
						血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	影響	テスト名			
84	—	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)	—	1.69 (0.02)	—	血圧	—	性別、年齢、人種/民族性、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 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 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 155)
85	—	米国 (NHANES 1988-1994)	—	6,016 (17 歳以上)	—	2.99 \pm 0.09 (0.7-52.9)	—	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 (\geq 1.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$) 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	Scinic ariell o et al. 2010 (参照 156)

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		影響指標		交絡因子	結果・結論	参考文献
						血中鉛濃度 ($\mu\text{g/dL}$)	その他	影響	テスト名			
86	—	米国 (NHANES 1999-2006)	妊婦、授乳婦を除外	16,222 (20歳以上)	—	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^{th} : ≤ 0.7 90^{th} : 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 90th 以上の人(3.50-10.00 $\mu\text{g/dL}$)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 157)
87	Electric Generating Authority of Thailand (EGAT) Study	タイ	—	924 (平均 42.55 ± 3.15 歳)	2009	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 $\mu\text{g/dL}$)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	Sirivrasai et al. 2013 (参照 233)
88	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	3.5 ± 2.3	脛骨: 18.8 ± 12.4 $\mu\text{g/g}$	血圧	—	性別、年齢、BMI、人種/民族性、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 234)
89	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	3.7 ± 2.3 (0.2-29.2) (0.18 ± 0.11 (0.01-1.41) $\mu\text{mol/L}$)	—	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 158)
90	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	6.12 ± 4.03 (<1-35) 2.3 ± 0.8 3.9 ± 0.3 5.4 ± 0.5 7.4 ± 0.6 12.4 ± 4.4	脛骨中: -3-11 12-16 17-21 22-29 30-126 $\mu\text{g/g}$	血圧	—	年齢、身長、人種、心拍数、教育歴、閉経、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 235)

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		影響指標		交絡因子	結果・結論	参考文献
						血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	影響	テスト名			
91	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	低 Ca 摂取量群: 6.6 \pm 4.0 高 Ca 摂取量群: 6.6 \pm 4.6	脛骨: 低 Ca 摂取量群: 22.4 \pm 13.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ 高 Ca 摂取量群: 20.6 \pm 10.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ 膝蓋骨: 低 Ca 摂取量群: 33.0 \pm 19.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ 高 Ca 摂取量群: 30.1 \pm 16.6 $\mu\text{g}/\text{g}$	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	Elmars afawy et al. 2006 (参照 236)
92	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	1.7-72.5 (0.08-3.50 $\mu\text{mol}/\text{L}$)	—	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 237)
93	First Nations food, nutrition and environment study (FNFNES)	カナダ (オンタリオ)	カナダの先住民	1,429	(2011-2012)	—	食事からの鉛摂取量: 0.21 \pm 0.024 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ 95 th : 1.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$	収縮期血圧	—	—	伝統食品(鉛含有弾薬で狩猟した食物)を摂取している先住民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 238)

1 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。

- 2
- 3
- 4
- 5

1 表 50 成人（妊婦）における鉛ばく露による血圧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 (参加時年齢)	調査時期	ばく露指標			胎帯血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	交絡因子	結果・結論	参考文献
						血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)							
						前期	中期	後期					
94	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	—	—	—	0.66 (95%CI : 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	胎帯血中鉛濃度増加 ($\geq 0.96 \mu\text{g}/\text{dL}$) で血圧上昇に関連	Wells et al. 2011 (参照 159)
95	EDEN (Etude des Déterminants pré et post natus du développement et de la santé de l'Enfant) mother-child cohort study	フランス (ボワチエ、ナンシー)	—	971 (平均 29.3 \pm 4.9 (18-45 歳))	2003- 2005	—	PIH 群 : 2.2 \pm 1.4 (0.2-8.5) 正常血圧群 : 1.9 \pm 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 $\mu\text{g}/\text{dL}$) で PIH 罹患のオッズ比上昇	Yazbeck et al. 2009 (参照 160)	
96	—	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)	—	1.22 \pm 0.04	1.08 \pm 0.05	1.10 \pm 0.03	—	出産時 : 1.32 \pm 0.03	年齢、民族性、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 161)
97	—	米国 (ペンシルベニア州ピッツバーグ)	—	159 (18 歳以上)	1992- 1995	—	—	—	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 239)
98	—	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	—	—	移民 : 2.3 (+0.04/- 0.04) (0.9-6.2) ※5th-95th 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 240)

2 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。
3 PIH : pregnancy-induced hypertension

4
5
6

1 表 51 成人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

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		影響指標		交絡因子	結果・結論	参考文献
						血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	影響	テスト名			
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 \pm 0.3 歳 女性平均 40.9 \pm 0.3 歳)	—	男性 : 2.81 \pm 0.32 女性 : 2.04 \pm 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 $\mu\text{g}/\text{dL}$) 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 162)
100	—	米国 (NHANES 1999-2000)	—	2,125 (40 歳以上)	—	0.10 (0.07-0.14) $\mu\text{mol}/\text{L}$ ※25th-75th <0.07 0.07-0.10 0.10-0.14 >0.14 $\mu\text{mol}/\text{L}$	—	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、推算 GFR、 C-reactive protein	血中鉛濃度増加 (>0.14 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (>2.9 $\mu\text{g}/\text{dL}$)) 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 241)
102	—	韓国 (ソウル)	—	331 (平均 37.9 \pm 17.3 歳)	—	2.34 \pm 0.86 (1.39-3.45) ※10th-90th	—	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 242)
103	—	米国 (NHANES 2007-2008)	—	1,857 (20 歳以上)	—	—	尿中鉛濃度 : 0.59 $\mu\text{g}/\text{g}$ creatinine (95%CI : 0.57- 0.61)	狭心症	—	※potential confounder 性別、年齢、人種/民族性、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 243)

2 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。
3 ABI : ankle-brachial blood pressure index、ALAD : δ -aminolevulinic acid dehydratase

4
5
6
7
8
9

1 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			影響指標		交絡因子	結果・結論	参考文献
						採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g/dL}$)	その他	影響				
104	—	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	1.23 (0.02) ≤ 0.79 0.80-1.20 1.21-1.82 > 1.82	尿中鉛濃度 : 0.45 (0.01) $\mu\text{g/L}$	尿中アルブミン 糸球体ろ過量 (推算 GFR) (血清クレアチニン濃度を用いて算出)	年齢、人種/民族性、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 ($\geq 1.82 \mu\text{g/dL}$) と推算 GFR 低下に関連 尿中鉛濃度と GFR 上昇に関連	Buser et al. 2016 (参照 163)	
105	—	米国 (NHANES 1999-2002)	妊婦を除外	3,941	—	20 歳以上	1.7 (1.1-2.5) ※25th-75th ≤ 1.3 $> 1.3-2.2$ > 2.2	—	推算 GFR (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/民族性、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 ($> 2.2 \mu\text{g/dL}$) と推算 GFR 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)	Specto r et al. 2011 (参照 244)	
106	—	米国 (NHANES 1999-2006)	妊婦を除外	14,778	—	20 歳以上	1.58 (1.00-2.40) (0.076 $\mu\text{mol/L}$) ※25th-75th ≤ 1.1 $> 1.1-1.6$ $> 1.6-2.4$ > 2.4	—	アルブミン尿 推算 GFR (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/民族性、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 ($> 2.4 \mu\text{g/dL}$) でアルブミン尿、推算 GFR 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 164)	
107	—	米国 (NHANES 1988-1994)	—	769	—	12~20 歳	1.5 (0.7-2.9) (0.0483 $\mu\text{mol/L}$) ※25th-75th < 1.0 1.0-1.5 1.6-2.9 > 2.9	—	推算 GFR (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/民族性、居住地域、収入、喫煙、肥満、family reference person の教育歴	血中鉛濃度 ($> 2.9 \mu\text{g/dL}$) と推算 GFR 低下に関連 (血清シスタチン C で推定した GFR のみ) 血清クレアチニン濃度で推定した GFR は関連なし	Fadrowski et al. 2010 (参照 245)	
108	—	韓国 (KNHANES 2008-2010)	—	5,924	—	20 歳以上	2.289 (95%CI : 2.258-2.319) ≤ 1.734 $> 1.734-2.305$ $> 2.305-3.010$ > 3.010	—	推算 GFR (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 ($> 3.010 \mu\text{g/dL}$) で推算 GFR 低下のオッズ比上昇	Kim and Lee 2012 (参照 165)	

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			影響指標			参考文献
						採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g/dL}$)	その他	影響	交絡因子	結果・結論	
109	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)	6.2 ± 4.1 (0-35)	脛骨中 : 22.0 ± 13.4 (-3-126) $\mu\text{g/g}$ 膝蓋骨中 : 32.1 ± 19.5 (-10-165) $\mu\text{g/g}$	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、脛骨はさらに 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 $\mu\text{g/g}$ と血清尿酸値に関連 (P=0.040)	Wu et al. 2003 (参照 166)
110	—	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)、ペアー (対照地域))	—	200	1999	17 歳	ペアー : 72.0 (95%CI : 65.0-79.0) nmol/L ウィルレイク : 87.0 (95%CI : 75.0-101) nmol/L ホーボーケン : 132 (95%CI : 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 246)
111	—	韓国 (KNHANES 2007-2009)	—	2,005	—	平均 46 (20~ 87) 歳	2.5 Q1 : 1.38 Q2 : 2.10 Q3 : 2.74 Q4 : 4.13	—	推算 GFR (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 $\mu\text{g/dL}$) で推算 GFR 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 247)
112	—	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	2.9 ± 1.4 (0.8-10.3)	体内鉛負荷量 40.2 ± 21.2 (1.7-78) μg	推算 GFR (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	プラセボ群で推算 GFR 低下に関連 EDTA キレーション治療群は GFR 低下が改善	Lin et al. 2006 (参照 248)
113	—	台湾 (台北)	慢性腎不全患者	121	48 か月 追跡	25-82 歳	4.2 ± 2.2 (1.0-13.4) (0.18 ± 0.09 (0.04-0.57) $\mu\text{mol/L}$)	体内鉛負荷量 99.1 ± 83.4 (2.5-530) μg (0.43 ± 0.36 (0.01-2.27) μmol)	推算 GFR (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推算 GFR 低下に関連	Yu et al. 2004 (参照 249)

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			影響指標			参考文献
						採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g/dL}$)	その他	影響	交絡因子	結果・結論	
114	—	フランス (ノイエール=ゴドー、 オービー)	非鉄製錬所 近辺の成人、子ども と非汚染地 域の成人、 子ども	成人：600 (18-54歳) 子ども：400 (8.5-12.3歳)	—	18-54歳 8.5-12.3歳	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、 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、 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 Burbur e et al. 2003 (参照 167)

2 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。
ALAD: δ -aminolevulinic acid dehydratase、CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration、GFR: glomerular filtration rate、MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

3

4 表 53 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		影響指標		交絡因子	結果・結論	参考文献
						採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g/dL}$)	影響測定年齢	影響			
115	—	米国 (NHANES III)	—	705 ※女児	(1988- 1994)	6-11歳	2.5 (0.07-29.4) <1 1-4.9 ≥5	6-11歳	生殖ホルモンイン ヒピンB、黄体形成 ホルモン(LH)	年齢、人種/民族、BMI、PIR、調査地 域	血中鉛濃度増加(≥5 $\mu\text{g/dL}$)で生殖ホル モンインヒピン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	Gollen berg et al. 2010 (参照 250)
116	Russian Children's Study	ロシア (チャバ エフス ク)	—	481 ※男児	2003-2005 (~2008)	平均 8.4±0.5 (8-9)歳	3 (5 $\mu\text{g/dL}$ 以上 28%、10 $\mu\text{g/dL}$ 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 $\mu\text{g/dL}$ と比較して≥5 $\mu\text{g/dL}$ 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	Willia ms et al. 2010 (参照 251)
117	—	韓国 (ソウル)	—	210	2014-2016	平均 11.4 か月 (8.7-22.0 か月)	0.83 (0.12-1.82) ※10th-90th	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つ た	Choi et al. 2017 (参照 252)

5 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
6 Scales of Intelligence Full Scale IQ、WP-R: Wechsler Preschool and Primary Scales of Intelligence Full Scale IQ- Revised

7

8

9

10

1 表 54 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）

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			影響指標		交絡因子	結果・結論	参照文 献
						採血・影響測定年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	影響				
118	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	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 ※25th-75th	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) ※25th-75th 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 : $\geq 7.29 \mu\text{g}/\text{dL}$ 女性 : $\geq 4.50 \mu\text{g}/\text{dL}$ 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 168)	
119	—	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	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/民族性、ホル モン補充療法の有無、喫 煙、貧困度	血中鉛濃度増加 ($1.0 \mu\text{g}/\text{dL}$ 以上) で自然閉経のオ ッズ比上昇	Mendol a et al. 2013 (参照 169)	
120	—	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	0.18~26.80 (0.009-1.294 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 痛風群 : 2.64 (95%CI : 2.33-2.95) (0.128 (95%CI : 0.113- 0.142) $\mu\text{mol}/\text{L}$) 非痛風群 : 1.95 (95%CI : 1.88-2.03) (0.094 (95%CI : 0.091- 0.098) $\mu\text{mol}/\text{L}$) 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 ($\geq 1.21 \mu\text{g}/\text{dL}$) で痛風、高尿酸血 症のオッズ比上昇	Krishn an et al. 2012 (参照 253)	
121	Korean Association REsource (KARE) cohort	韓国 (安城市、 安山市)	—	443	2001-2002	40-69 歳	喫煙 : Never : 0.408 \pm 0.179 Ever : 0.500 \pm 0.169 Current : 0.518 \pm 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 254)	

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			影響指標				
						採血・影響測定年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g/dL}$)	その他	影響	交絡因子	結果・結論	参照文献	
122	BioCycle Study	米国 (ニューヨーク州)	閉経前の女性	252	2005-2007	18-44 歳	0.87 (0.68-1.20) ※25th-75th	—	性ホルモン (FSH、E ₂ 、LH、プロゲステロン)、月経周期	年齢、人種/民族性、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 255)	
123	—	米国 (NHANES 2007-2008)	—	4,652	—	20 歳以上 (平均 51±18 歳)	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/民族性、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 256)	
124	—	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	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 257)	
125	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	男性：2.2 (0.5-25.1) 女性：1.9 (0.5-25.4)	—	間接組織代謝のバイオマーカー (尿中 uNTX-I、uCTX-II、血清 COMP、C2C、CP II、[C2C:CP II]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 258)	
126	—	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	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 259)	
127	—	韓国 (ソウル)	—	523	—	平均 39.78±9.59 (19-58) 歳	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 260)	
128	—	クロアチア (ザグレブ)	※男性	240	2002-2005	中央値 31.9 (19.3-52.8) 歳	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ロジオールの増加、血清プロラクチンの減少に関連	Telisman et al. 2007 (参照 261)	

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			影響指標				
						採血・影響測定年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	影響	交絡因子	結果・結論	参照文 献	
129	—	ブラジル (サンパウ ロ)	—	126	—	平均 65.9 \pm 8.1 (50-82) 歳	2.1 \pm 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、社会経済的位 位、PSS、GDS	血中鉛濃度とコルチゾール 分泌量、AL index に関連	Souza- Talar i co et al. 2017b (参照 262)	
130	—	ポーランド (シュチェ チン)	※男性	313	2013-2014	平均 61 \pm 8 (50-75) 歳	31.04 \pm 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 263)	
131	—	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 \pm 8.6 歳 対照群: 平均 30.1 \pm 9.3 歳	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	Pinker ton et al. 1998 (参照 264)	
132	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(鉛垂鉛 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 \pm 8.6 (20-62) 歳 対照群: 平均 35.0 \pm 10.4 (19-61) 歳	ばく露群: 39.2 \pm 10.3 対照群: 3.03 \pm 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 265)	
133	—	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 \pm 8.70 歳	<10: 7.24 \pm 1.78 10-40: 22.92 \pm 7.94 >40: 50.43 \pm 8.96 累積濃度: <10: 129.91 \pm 110.86 10-40: 501.89 \pm 394.42 >40: 733.66 \pm 414.02 $\mu\text{g year}/\text{dL}$	—	血清インヒピン 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 インヒピン B の増加	Hsieh et al. 2009 (参照 266)	
134	—	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/民族性、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 267)	
135	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 27(19-35) 歳 ※10th-90th	赤血球: 79 (48-150) $\mu\text{g}/\text{kg}$ ※10th-90th	尿中: 3.6 (1.9-7.3) $\mu\text{g}/\text{L}$ ※10th-90th	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	Engstr öm et al. 2010 (参照 268)	

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			影響指標			参照文献
						採血・影響測定年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g/dL}$)	その他	影響	交絡因子	結果・結論	
136	Normative Aging Study (NAS)	米国 (ボストン)	※男性	517	1963 (1991-1999)	72.4 \pm 6.5歳	4.1 \pm 2.4 2.0 >2.0-4.0 >4.0	脛骨：20.5 \pm 14.8 g/g 膝蓋骨：27.4 \pm 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 269)
137	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	—	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、膵臓(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 270)

1 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。
2 ALT: alanine aminotransferase, COMP: cartilage oligomeric matrix protein, C2C: cleavage neoepitope of type II collagen, CP II: type II procollagen synthesis C-propeptide, [C2C:CP II]: ratio of C2C to CP II, DHEAS: dehydroepiandrosterone sulfate, E₂: estradiol, FAI: free androgen index, FEV₁: forced expiratory volume % in one second, FSH: follicle stimulating hormone, FT: free testosterone, FT3: free triiodothyronine, FT4: free thyroxine,
3
4 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 rate ratio, SHBG: sex hormone-binding globulin, Tg: thyroglobulin, TSH: thyroid stimulating hormone, TSST: Trier Social Stress Task, TT: total testosterone, TTE: testosterone,
5
6 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
7
8
9

1 IV. 国際機関等の評価

2 1. 世界保健機関 (WHO)

3 (1) WHO

4 WHO は、子どもの鉛中毒 (childhood lead poisoning) について、血中鉛濃
5 度が 5 µg/dL 及びさらに低い濃度において神経行動学的な障害との関連が示さ
6 れているとし、発達中のヒトの脳に障害を引き起こさない鉛の閾値レベルは存
7 在しないようであるとしている。(WHO 2010) (参照 271)

9 (2) WHO 飲料水水質ガイドライン

10 2017 年に公表された飲料水水質ガイドライン第 4 版 (incorporating the 1st
11 addendum) 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
12 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)
13 (参照 13)

16 2. 国際がん研究機関 (IARC)

17 IARC は、鉛について、無機鉛化合物を Group 2A (probably carcinogenic to
18 humans)、有機鉛化合物を Group 3 (not classifiable as to their carcinogenicity
19 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
20 れている。

- 21 ・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。
- 22 ・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。
- 23 ・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。
- 24 ・酢酸鉛、塩基性酢酸鉛 (lead subacetate)、クロム酸鉛、リン酸鉛の実験動
25 物に対する発がん性の証拠が十分ある。
- 26 ・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。
- 27 ・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。
- 28 ・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。
- 29 ・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。

30 (IARC 2006) (参照 272)

32 3. 米国疾病管理予防センター (CDC)

33 CDC は、1985 年に設定した鉛中毒を予防する血中鉛濃度 25µg/dL 未満であ
34 っても有害影響がみられていることから、1991 年に鉛中毒を予防する血中鉛濃
35 度の下限値を 25 µg/dL から 10 µg/dL に低減した。(FDA 1993) (参照 273)

1 CDC は、血中鉛濃度 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満であっても認知機能等に有害影響がみら
2 れていることから、有害影響を及ぼさない血中鉛濃度はなく、NHANES 調査で
3 の 1～5 歳の血中鉛濃度の 97.5 パーセンタイル値 (currently 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$) を参照
4 値とするよう勧告している。(CDC 2012) (参照 274)

5
6 また、CDC は、2009～2014 年における血中鉛濃度が $\geq 10 \mu\text{g}/\text{dL}$ 及び $\geq 70 \mu\text{g}/\text{dL}$
7 の 5 歳未満の子どもの数を報告している。BLL については安全な量はなく、5
8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下で神経や行動の障害と関連するとしている。(CDC 2017) (参照 275)

9
10 ※CDC は Childhood Lead Poisoning Prevention Program のホームページ
11 で、子どもについて安全な血中鉛濃度はないとしている。(CDC 2020) (参
12 照 276)

13 14 15 4. 米国食品医薬品庁 (FDA)

16 ~~—CDC は 1991 年、FDA は、乳児及び子どもの有害影響 (知能の低下、神経行
17 動発達の遅れに関連) の LOEL が血中鉛濃度 10～15 $\mu\text{g}/\text{dL}$ であること、血中鉛
18 濃度 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満で γ -アミノレブリン酸脱水素酵素が阻害されること、臍帯血
19 中鉛濃度 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満で胎児の神経行動発達機能が有害な影響を及ぼすこと等
20 をレビューしている。から、子どもの参照血中鉛濃度を 25 $\mu\text{g}/\text{dL}$ から 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$
21 に低減した。この CDC の参照血中鉛濃度に相当する鉛摂取量は 7 歳以下の子
22 もで 60 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、妊娠可能年齢の女性で 250 $\mu\text{g}/\text{日}$ である。~~

23 ~~FDA は CDC が 1991 年に低減した血中鉛濃度 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ に相当する鉛摂取量
24 は 7 歳以下の子どもで 60 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、妊娠可能年齢の女性で 250 $\mu\text{g}/\text{日}$ であり、この
25 値に不確実係数 10⁴⁴⁾ を適用して、鉛の暫定耐容摂取量 (provisional total
26 tolerable intake level (PTTIL)) を乳児及び子どもで 6 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、妊娠可能年齢の
27 女性で 25 $\mu\text{g}/\text{日}$ に設定した。(FDA 1993) (参照 273)~~

28 【佐藤委員長コメント】7月30日ご発言

FDA の項目なのに CDC の記載から始まっているのは書き方に工夫が必要。FDA から始めるようにすべき。CDC の記載は別個に書けば良い。

【事務局より】

ご指摘を踏まえまして、FDA に記載されている CDC の部分を、CDC の項目に移動

44) 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.

し修正致しました。ご確認をお願いいたします。

1
2
3 FDA は 2018 年、CDC が参照値としている推奨している血中鉛濃度 5 µg/dL
4 を基に、鉛の暫定参照値 (Interim Reference Level (IRL))⁴⁵⁾ を子どもで 6 µg/
5 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/日に低減
6 した。この値は個体差を考慮して、CDC の参照血中濃度に到達するために必要
7 な食品摂取量の約 10 倍低い値に設定されている。(FDA 2018) (参照 277)
8

【吉永先生コメント】

P.176、L.3 (「CDC が推奨している血中鉛濃度」について)

「CDC が推奨している」のではないのでしょうか？

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、修正いたしました。ご確認をお願いいたします。

9
10
11 <参考>

12 FDA は、子どもの鉛の影響に安全レベルがないことから、2012 年に CDC
13 が推奨した参照血中鉛濃度 5 µg/dL (米国の子どもの血中鉛濃度の 97.5 パー
14 センタイル値) を基に IRL を設定した。

15 換算係数として、子どもには Ryu ら (1983)⁴⁶⁾ の 0.16 µg/dL per 1 µg
16 Pb/day、妊娠可能年齢の女性には EPA (1986)⁴⁷⁾ の 0.04 µg/dL per 1 µg
17 Pb/day を適用し、食事のみから鉛を摂取して血中鉛濃度 5 µg/dL に到達する
18 鉛摂取量は子どもで 30 µg/日、妊娠可能年齢の女性で 125 µg/日と算出された。
19 不確実係数 10 (個体差) を適用し、子どもの IRL を 3 µg/日、妊娠可能年齢の
20 女性の IRL を 12.5 µg/日とした。この値はいずれも血中鉛濃度 0.5 µg/dL に相
21 当する。

22 また、神経発達への影響 (**neurodevelopmental effect**) には安全レベルがない
23 ことから、それ以外の影響 (性発達、生まれた子どもの身長、体重、成長ホ
24 ルモン、出産への影響、血圧、骨、等) についてレビューを行い、IRL (血中

45) FDA には maximum daily intake のことを IRL と呼んでいると記載されている。

46) 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。

47) 酢酸鉛又は硝酸鉛を用いた動物実験。

1 鉛濃度 0.5 µg/dL) レベルでは神経発達影響以外に関連する有害影響がないこ
2 とを確認している。(Flannery et al. 2019)。(参照 278)

3 **【事務局より】**

Flannery et al. 2019 は、FDA の IRL 設定について記載されていたことから、<参
考>として、FDA の項目に記載しております。

4 **【川西委員コメント】 7月30日ご発言**

(P.176、L.22「神経発達への影響」について)

「発達神経毒性」と「神経発達への影響」の記載が混在している。読む人が混乱するか
もしれない。

【宮川先生コメント】 7月30日ご発言

(上記川西委員コメントに対するコメント)

この部分は各機関の記載なので、元の用語に従って訳すのが良いと思う。

【事務局より】

ご指摘を踏まえまして、評価書(案)に記載のある「発達神経」または「神経発達」の
用語の原文を確認し、そのまま訳しております。ご参考までに原文での英語をカッコ書
きで記載しております。(最終的にはカッコ内の英語は削除いたします。)ご確認をお願
いいたします。

5
6
7 **5. 米国国家毒性プログラム (NTP)**

8 NTP は、低用量鉛の健康影響についてモノグラフを公表している。子ども及
9 び成人において血中鉛濃度 5 µg/dL 未満及び 10 µg/dL 未満で各種健康への有害
10 影響に「十分な根拠がある (sufficient)」としている。(NTP 2012) (参照 279)

11 ・子どもでは血中鉛濃度 5 µg/dL 未満で学業成績・IQ・特定の認知測定結果の
12 低下で示されるように、認知機能及び行動上の問題があるという根拠は十分
13 である。

14 ・成人では血中鉛濃度 5 µg/dL 未満で糸球体ろ過量の低下、母体血中鉛が胎児
15 成長の低下に関連するという根拠は十分である。10 µg/dL 未満で血圧上昇、
16 高血圧リスクの増加(妊婦を含む)、本態性振戦の発生増加という根拠は十分
17 である。

1
2 **6. 米国毒性物質疾病登録機関 (ATSDR)**

3 ATSDR は、疫学研究でのエンドポイント（神経、腎、心血管、血液、免疫、
4 生殖及び発達）が 5 µg/dL 未満の低濃度の血中鉛濃度において影響がみられて
5 おり、低濃度の血中鉛濃度と重篤な有害影響（子どもにおける認知機能の低下等）
6 との関連がみられていることから最小リスクレベル (MRL: minimal risk level)
7 を設定することはできないとしている。(ATSDR 2020) (参照 280)

8
9 **7-6. カナダ保健省 (Health Canada)**

10 Health Canada は、子どもにおいて、血中鉛濃度 5 µg/dL 未満で神経発達へ
11 の影響 (neurodevelopmental effect) (IQ 低下及び注意行動) と関連があると
12 という根拠は十分であるとしている。発達神経毒性 (developmental neurotoxicity)
13 は観察研究で得られた 1~2 µg/dL より低い血中鉛濃度でも関連があるとされて
14 いるが、この濃度と影響との関連には不確実性がある。また、研究の多くは血中
15 鉛濃度の LOQ 定量限界値が約 3 µg/dL であり、用量反応曲線の下端を解釈する
16 ことは困難である。

17 観察研究を基に行われた用量反応モデリングは現段階では発達神経毒性
18 (developmental neurotoxicity) の閾値を示していない。(Health Canada
19 2013a、2013b) (参照 281, 282)

20
21 また、Health Canada は、飲料水中の鉛の最大許容濃度 (maximum acceptable
22 concentration (MAC) for total lead in drinking water) を 0.01 mg/L から 0.005
23 mg/L に引き下げている。処理及び分析上の実行可能性と健康リスクを考慮して、
24 水道水における総鉛として MAC を設定している。

25 神経発達に有害な影響 (adverse neurodevelopmental effect) を及ぼさない閾
26 値はもはや特定できず、MAC は子どもの神経発達影響 (neurodevelopmental
27 effect) に関連する飲料水濃度を超過しているため、飲料水中の鉛濃度を“無理
28 なく到達可能な範囲でできるだけ低く -(ALARA)”する努力を続けるべきであ
29 る。また、無機鉛は発がんのリスクがあるが (IARC: グループ 2A)、IQ 低下に
30 基づいたガイドラインは保守的であり、神経発達影響 (neurodevelopmental
31 effect) は発がん影響よりも低濃度の飲料水中鉛濃度と関連があることから、鉛
32 ばく露によるすべての発がん/非発がん影響から保護する。(Health Canada
33 2019) (参照 18)

34
【吉永先生コメント】

P.178、L.21 (「最大許容濃度」について)

飲料水の？

【事務局より】

報告書を確認し、ご指摘のとおり修正いたしました。

8-7. フランス食品環境労働衛生安全庁 (ANSES)

ANSES は、血中鉛濃度 100 µg/L (10 µg/dL) 未満での健康影響について報告書を公表している。Valeurs toxicologiques de référence (VTR) ワーキンググループは、成人の血圧及び腎機能、小児の中樞神経系や生殖・発達に影響を及ぼすことを報告している研究が、血中鉛濃度 10 µg/dL 未満で有害影響があるという十分に有力な科学的根拠を構成すると結論している。

慢性鉛ばく露に関連して最もセンシティブな影響は成人では腎毒性であり、小児では神経毒性である。

VTR グループの専門家は、EFSA (2010) が重篤 (critical) な血中鉛濃度として定めた値を採用しなかった。具体的には、専門家は IQ ポイントの低下が健康リスクの定量評価には使用不可能であると評価した。たとえ小児において血中鉛濃度 5 µg/dL 未満で腎臓への影響が観察されなかったとしても、成人において観察される影響が、(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る。したがって、腎毒性が集団全体にとっての重篤な影響とみなされる。

重篤な成人の腎臓影響によって設定された VTR が、現時点で確認されている鉛の有害影響全体から小児を含めた集団全体を保護するとし、重篤な血中鉛濃度を、Navas-Acien ら (2009) の研究⁴⁸⁾ から 1.5 µg/dL としている。

ANSES は、フランスにおいて、1~6 歳の子どもの 50%及び 18~74 歳の成人の 75%が血中鉛濃度 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提言している。

(ANSES 2013) (参照 283)

9-8. ドイツ連邦リスク評価研究所 (BfR)

BfR は、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

⁴⁸⁾ ANSES は Navas-Acien ら (2009) の研究は、慢性腎臓病 (maladie chronique rénale) に罹患した被験者の数について血中鉛濃度中央値を提供しており、それによって用量反応関係をモデリングすることができるという長所があるとしている。

1 foods in powder form” “ready-to-eat cereal-based foods”) の鉛について評価し
2 た。

3 EFSA (2010) で算出された発達神経毒性 (developmental neurotoxicity) の
4 BMDL₀₁ 0.5 µg/kg 体重/日と、最も寄与率の高かった 0.5～1 歳の “ready-to-eat
5 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
6 体重/日) を用いてばく露マージン (MOE) をそれぞれ 10.4、5.4 と算出した。

7 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
8 な限り低くすべきであるとしている。(BfR 2018) (参照 284)

11 1.0.9. オランダ国立公衆衛生環境研究所 (RIVM)

12 RIVM は、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。
13 Medium bound scenario⁴⁹⁾ (MB) で推定した 2～6 歳の子どものばく露量の中
14 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。
15 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
16 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
17 BMDL を用いて、2～6 歳及び 7 歳の子どもの発達神経毒性 (developmental
18 neurotoxicity) の MOE⁵⁰⁾ を平均的ばく露で 0.57 及び 0.66、95 パーセンタイ
19 ル値で 0.38 及び 0.38、成人の心血管及び腎毒性への影響の MOE を平均的ばく
20 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
21 ～40 歳) の女性の発達神経毒性 (developmental neurotoxicity) の MOE を平
22 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
23 露の健康リスクは、成人の心血管への影響では非常に低い、高ばく露集団の腎
24 臓への影響は排除できないとしている。また、7 歳までの子ども及び高ばく露集
25 団の母親の発達段階の胎児の認知能力 (少なくとも IQ1 ポイント) の低下は排
26 除できないとしている。

27 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
28 が LOD/LOQ を下回るサンプルが多く、ばく露シナリオによってばく露量に大
29 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

49) サンプルの鉛濃度測定値が LOD 検出限界/LOQ 定量下限 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 検出限界/LOQ 定量下限値 の
1/2 とした場合 (medium bound scenario (MB))、それぞれの LOD 検出限界/LOQ 定量
下限値 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。

50) 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、心血管への影響及び腎毒性への懸念は非常に低く、発達神経発達
への影響 (neurodevelopmental effects) 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。

1 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。
 2 (RIVM 2017) (参照 285)

3
 4 また、RIVM は、2つのシナリオ (Basic シナリオ (オランダの平均的な水道
 5 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
 6 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、EFSA (2010)
 7 で算出された BMDL を用いて MOE を算出している (表 55)。RIVM は、水道
 8 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
 9 る成人の慢性腎疾患及び高収縮期血圧のリスクは非常に低いが、子どもの中枢
 10 神経系発達への臨床的な影響 (effect op de ontwikkeling van het centraal
 11 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、
 12 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
 13 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
 14 35 µg/L の High シナリオでは、子ども及び成人に対する臨床的な影響は排除で
 15 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
 16 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
 17 せることに重要な意味があるとしている。(RIVM 2019) (参照 286)

18
 19 表 55 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)	
P50	0.34 (0.32~0.36)	0.94 (0.90~0.97)	1.59	0.57
P95	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)	
P50	1.4	6.5	0.36	0.08
P95	1.8	8.0	0.28	0.06
寄与率 (%) *2	10	80	/	
2~6 歳			(IQ 低下)	
P50	0.85 (0.80~1.00)	1.44 (1.39~1.55)	0.59	0.35
P95	1.25 (1.15~1.64)	2.57 (2.43~2.74)	0.40	0.19
寄与率 (%) *2	2	45	/	
18~69 歳			(慢性腎疾患進行)	
P50	0.35 (0.34~0.37)	0.89 (0.87~0.92)	1.80	0.71

P95	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)	
P50	0.35 (0.34~0.37)	0.89 (0.87~0.92)	4.28	1.68
P95	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。

1.1.1.0. オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ)

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0.016~0.048⁵¹⁾ 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 (子ども) 及び血圧増加に関連するばく露量 (成人) を用いて、子ども (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。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さら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 287)

⁵¹⁾ 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。

1 12-1-1. 日本産業衛生学会

2 日本産業衛生学会は、鉛に関するして職業ばく露許容濃度⁵²⁾及び生物学的許容
3 値⁵³⁾を勧告している（表 56、表 57）。（産業衛生学雑誌 2019JSOH 2018）（参
4 照 288）

6 表 56 鉛の職業曝露許容濃度（Occupational exposure limit(OEL)）

物質名 [CAS No.]	許容濃度 OEL		皮膚 吸収	発がん 性分類 ⁵⁴⁾	感作性分類クラス		生殖 毒性 分類 ⁵⁵⁾	提案 年度
	ppm	mg/m ³			経気道	皮膚 経皮道		
鉛・鉛化合物（アルキ ル鉛化合物を除く鉛） [7439-92-1]	—	0.03		2B			1*	2016

7 ※ 最大許容濃度。常時この濃度いかに保つこと。Occupational exposure limit-
8 mean(OEL-M)又は Occupational exposure limit based on biological monitoring
9 (OEL-B)よりもばく露量が低くなるように予防措置をとるべきである。一般的に妊娠中
10 等のセンシティブな時期に物質に対する影響があるとされている。

12 表 57 鉛の生物学的許容値モニタリングに基づく職業ばく露許容濃度（OEL-
13 B）

物質	測定対象	生物学的	試料採取時期	提案

52) 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。

53) 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。

54) 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。JSOH の職業ばく露による発がん性分類は原則として IARC
の分類に準拠している。発がん性分類 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。

55) 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および動物実
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。

	分析 試料	物質パ ラメー ター	許容値 OEL-B	サンプリング時間	年度
鉛・鉛化合物（アルキ ル鉛化合物を除く鉛）	血液	鉛	15 µg/ 100 mL	<u>特定せず</u> <u>重要ではない</u>	<u>2013</u> <u>2007</u>

【宮川先生コメント】 7月30日ご発言

表の脚注が日本産業衛生学会の日本語と違っているの、直した方が良い。

【事務局より】

ご指摘を踏まえまして、日本産業衛生学会の日本語の文献からの引用とし、修正しました。ご確認をお願いいたします。

1.3. 米国産業衛生専門家会議（ACGIH）

ACGIH は、鉛及び無機鉛化合物の生物学的ばく露指標（BEI : Biological Exposure Indices）を勧告している（表 58）。（ACGIH 2017）（参照 289）

なお、許容濃度（TLV : Threshold Limited Values）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 58 鉛及び無機鉛化合物の生物学的ばく露指標（BEI）

<u>決定要因</u> <u>(determinant)</u>	<u>試料採取時期</u>	<u>BEI</u>	<u>注</u>
<u>血中鉛濃度</u>	<u>重要ではない</u>	<u>20 µg/dL</u>	<u>二</u>

注：この BEI を適用する人は、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子ども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助言することを勧めている。

1.4. ドイツ研究振興協会（DFG）

DFG は、2019 年に許容ばく露限界値（MAK : “Maximale Arbeitsplatz-Konzentration”（maximum workplace concentration））及び生物学的ばく露指標（BAT : “Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte”（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/m³ であったが、2019 年のリストでは値は示されていない。

1 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。
2 BAT は、BLW (“Biologische Leitwerte” (Biological guiding values)) につい
3 て、45 歳以上の女性及び男性で 200 µg/L、BAR (“Biologische Arbeitsstoff -
4 Referenzwerte” (Biological agent reference values)) について、女性で 30 µg/L
5 及び男性で 40 µg/L としている。(DFG 2019) (参照 290)

6

7

8

9

- 1 <略称>
- 2 ※作業中
- 3

1 <参照>

- 2 1. ICSC: (International Chemical Safety Cards). 国際化学物質安全性カード
- 3 2. Merck Index: The Merck Index fifteenth edition, Merck & Co. Inc. Whitehouse Station,
4 NJ 2013
- 5 3. 化学大辞典: 東京化学同人 1989
- 6 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)
7 最終改正:令和元年 6 月 6 日厚生労働省告示第 26 号 2019a
- 8 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
9 改正: 平成 27 年 3 月 2 日厚生労働省令第 29 号 2015
- 10 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)
11 最終改正: 平成 31 年 3 月 20 日環境省告示 46 号 2019a
- 12 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
13 10 号) 最終改正: 平成 31 年 3 月 20 日環境省告示 54 号 2019b
- 14 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)
15 最終改正: 平成 31 年 3 月 20 日環境省告示第 48 号 2019c
- 16 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)
17 最終改正: 平成 29 年 1 月 6 日環境省令 1 号 2017a
- 18 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: 平成
19 30 年 8 月 28 日環境省令第 18 号 2018a
- 20 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:
21 平成 31 年 1 月 28 日号外環境省令第 3 号 2019d
- 22 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
23 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 6 月 28 日
24 号外政令第 44 号 2019
- 25 13. WHO: (World Health Organization). Guidelines for Drinking-water Quality. Fourth
26 edition - Incorporating the first addendum 2017
- 27 14. EU: (European Union). Commission Directive 2003/40/EC of 16 May 2003 establishing
28 the list, concentration limits and labelling requirements for the constituents of natural
29 mineral waters and the conditions for using ozone-enriched air for the treatment of natural
30 mineral waters and spring waters. 2003
- 31 15. EU: (European Union). Council Directive 98/83/EC of 3 November 1998 on the quality
32 of water intended for human consumption. 1998
- 33 16. EPA: (Environmental Protection Agency). 2018 Edition of the Drinking Water Standards
34 and Health Advisories Tables. The 2012 Drinking Water Standards and Health Advisories
35 (DWSHA) Tables were amended March 2018 to fix typographical errors and add health
36 advisories published after 2012. 2018

- 1 17. Codex: (Codex Alimentarius Commission). Codex standard for natural mineral waters.
2 Codex Standard 108-1981. Adopted 1981. Amendment 2001, 2011. 2011
- 3 18. Health Canada: Guidelines for Canadian Drinking Water Quality. Guideline Technical
4 Document. Lead 2019
- 5 19. NHMRC: (Australian Government / National Health and Medical Research Council /
6 Natural Resource Management Ministerial Council). National Water Quality
7 Management Strategy. Australian Drinking Water Guidelines 6. 2011. Version 3.5
8 Updated August 2018. 2018
- 9 20. 穂山 浩, 堤 智昭, 渡邊 敬浩, 井之上 浩一, 岡 明, 畝山 智香子: 食品を介したダイオ
10 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。厚生労働省行政推進調
11 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
12 2018
- 13 21. 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
- 14 22. 吉永 淳, Amin M H A, 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
15 日曝露量の推計。環境化学 2017; 27: 171-75
- 16 23. Ohno K, Ishikawa K, Kurosawa Y, Matsui Y, Matsushita T, and Magara Y: Exposure
17 assessment of metal intakes from drinking water relative to those from total diet in Japan.
18 Water Sci Technol 2010; 62: 2694-701
- 19 24. Watanabe T, Nakatsuka H, Shimbo S, Yaginuma-Sakurai K, and Ikeda M: High cadmium
20 and low lead exposure of children in Japan. Int Arch Occup Environ Health 2013; 86: 865-
21 73
- 22 25. Hayashi A, Sato F, Imai T, and Yoshinaga J: Daily intake of total and inorganic arsenic,
23 lead, and aluminum of the Japanese: Duplicate diet study. J Food Composition and
24 Analysis 2019; 77: 77-83
- 25 26. 環境省: 日本人における化学物質のばく露量についてー化学物質の人へのばく露量モニ
26 タリング調査 (2011～) ー。環境省環境保健部環境リスク評価室 2017b
- 27 27. 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
- 28 28. 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
- 29 29. 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
- 30 30. 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
- 31 31. JECFA: (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical
32 Report Series. Evaluation of certain food additives and contaminants. 73rd report of the
33 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 2011a
- 34 32. Schneider K, Schwarz M A, Lindtner O, Blume K, and Heinemeyer G: Lead exposure from
35 food: the German LExUKon project. Food Addit Contam: Part A 2014; 31: 1052-63
- 36 33. Marin S, Pardo O, Baguena R, Font G, and Yusa V: Dietary exposure to trace elements

- 1 and health risk assessment in the region of Valencia, Spain: a total diet study. *Food Addit*
2 *Contam Part A* 2017; 34: 228-40
- 3 34. (公益社団法人)日本水道協会: 水道水質データベース。平成 29 年度水道統計水質分布
4 表(給水栓水)最高値 (<http://www.jwwa.or.jp/mozu/pdf/2017-b-03Kyu-01max.pdf>)
5 (2020 年 1 月 31 日時点) .
- 6 35. Deshommes E, Prevost M, Levallois P, Lemieux F, and Nour S: Application of lead
7 monitoring results to predict 0-7 year old children's exposure at the tap. *Water Res* 2013;
8 47: 2409-20
- 9 36. Ngueta G, Prevost M, Deshommes E, Abdous B, Gauvin D, and Levallois P: Exposure of
10 young children to household water lead in the Montreal area (Canada): the potential
11 influence of winter-to-summer changes in water lead levels on children's blood lead
12 concentration. *Environ Int* 2014; 73: 57-65
- 13 37. Wu J, Man Y, Sun G, and Shang L: Occurrence and Health-Risk Assessment of Trace
14 Metals in Raw and Boiled Drinking Water from Rural Areas of China. *Water* 2018; 10:
15 641
- 16 38. 厚生労働省: 令和元年度全国水道関係担当者会議資料 2020
- 17 39. 佐々木 弘子, 原 千晶, 菅原 龍幸: 日本の市場にみられるミネラルウォーター類の性状
18 について (2) . *日本食生活学会誌* 2011; 21: 26-37
- 19 40. 片岡 洋平, 渡邊 敬浩, 松田 りえ子, 林 智子, 穂山 浩, 手島 玲子: ミネラルウォーター
20 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
- 21 41. 松井 佳彦, 浅見 真理, 伊藤 禎彦, 広瀬 明彦, 平田 睦子, 西村 哲治 他.: 水道におけ
22 る水質リスク評価及び管理に関する総合研究. 飲料水の水質リスク管理に関する総合的
23 研究－寄与率分科会－. 平成 24 年度総括・分担研究報告書. 厚生労働科学研究費補助金
24 健康安全・危機管理対策総合研究事業 2013
- 25 42. Yoshinaga J, Yamasaki K, Yonemura A, Ishibashi Y, Kaido T, Mizuno K et al.: Lead and
26 other elements in house dust of Japanese residences – Source of lead and health risks due
27 to metal exposure. *Environmental Pollution* 2014; 189: 223-28
- 28 43. 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*
29 2017; 27: 9-15
- 30 44. Yoshinaga J: Lead in the Japanese living environment. *Environ Health Prev Med* 2012a;
31 17: 433-43
- 32 45. 環境省: 平成 29 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
33 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) 2019e
- 34 46. Takeda A, Kimura K, and Yamasaki S: Analysis of 57 elements in Japanese soils, with
35 special reference to soil group and agricultural use. *Geoderma* 2004; 119: 291-307
- 36 47. 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

- 1 からの有害 8 元素の溶出. YAKUGAKU ZASSHI 2011; 131: 1135-40
- 2 48. Greenway J A and Gerstenberger S: An evaluation of lead contamination in plastic toys
3 collected from day care centers in the Las Vegas Valley, Nevada, USA. Bull Environ
4 Contam Toxicol 2010; 85: 363-6
- 5 49. Shen Z, Hou D, Zhang P, Wang Y, Zhang Y, Shi P et al.: Lead-based paint in children's
6 toys sold on China's major online shopping platforms. Environ Pollut 2018; 241: 311-18
- 7 50. Perez A L, Nembhard M, Monnot A, Bator D, Madonick E, and Gaffney S H: Child and
8 adult exposure and health risk evaluation following the use of metal- and metalloid-
9 containing costume cosmetics sold in the United States. Regul Toxicol Pharmacol 2017;
10 84: 54-63
- 11 51. 環境省: 平成 29 年度公共用水域水質測定結果。平成 30 年 12 月 環境省 水・大気環境
12 局 2018b
- 13 52. 環境省: 平成 29 年度地下水質測定結果。平成 30 年 12 月 環境省 水・大気環境局 2018c
- 14 53. 吉永 淳: 内閣府食品安全委員会 食品健康影響評価技術研究「日本人小児の鉛曝露とそ
15 の健康リスクに関する研究 (研究期間: 平成 20 年度~平成 22 年度)」 2011
- 16 54. Ohtsu M, Mise N, Ikegami A, Mizuno A, Kobayashi Y, Nakagi Y et al.: Oral exposure to
17 lead for Japanese children and pregnant women, estimated using duplicate food portions
18 and house dust analyses. Environmental Health and Preventive Medicine 2019; 24: 72
- 19 55. Pizzol M, Thomsen M, and Andersen M S: Long-term human exposure to lead from
20 different media and intake pathways. Sci Total Environ 2010; 408: 5478-88
- 21 56. Oulhote Y, LeTertre A, Etchevers A, Le Bot B, Lucas J P, Mandin C et al.: Implications of
22 different residential lead standards on children's blood lead levels in France: predictions
23 based on a national cross-sectional survey. Int J Hyg Environ Health 2013; 216: 743-50
- 24 57. Glorennec P, Lucas J P, Mercat A C, Roudot A C, and Le Bot B: Environmental and
25 dietary exposure of young children to inorganic trace elements. Environ Int 2016; 97: 28-
26 36
- 27 58. Ikeda M, Shimbo S, Watanabe T, Ohashi F, Fukui Y, Sakuragi S et al.: Estimation of
28 dietary Pb and Cd intake from Pb and Cd in blood or urine. Biol Trace Elem Res 2011;
29 139: 269-86
- 30 59. Dong Z and Hu J: Development of lead source-specific exposure standards based on
31 aggregate exposure assessment: Bayesian inversion from biomonitoring information to
32 multipathway exposure. Environ Sci Technol 2012; 46: 1144-52
- 33 60. Fierens T, Van Holderbeke M, Standaert A, Cornelis C, Brochot C, Ciffroy P et al.:
34 Multimedia & PBPK modelling with MERLIN-Expo versus biomonitoring for assessing
35 Pb exposure of pre-school children in a residential setting. Sci Total Environ 2016; 568:
36 785-93

- 1 61. Zartarian V, Xue J, Tornero-Velez R, and Brown J: Children's Lead Exposure: A
2 Multimedia Modeling Analysis to Guide Public Health Decision-Making. *Environ Health*
3 *Perspect* 2017; 125: 097009
- 4 62. Kawamoto T, Nitta H, Murata K, Toda E, Tsukamoto N, Hasegawa M et al.: Rationale
5 and study design of the Japan environment and children's study (JECS). *BMC Public*
6 *Health* 2014; 14: 25
- 7 63. Michikawa T, Nitta H, Nakayama S F, Yamazaki S, Isobe T, Tamura K et al.: Baseline
8 Profile of Participants in the Japan Environment and Children's Study (JECS). *J Epidemiol*
9 2018; 28: 99-104
- 10 64. Nakayama S F, Iwai-Shimada M, Oguri T, Isobe T, Takeuchi A, Kobayashi Y et al.: Blood
11 mercury, lead, cadmium, manganese and selenium levels in pregnant women and their
12 determinants: the Japan Environment and Children's Study (JECS). *J Expo Sci Environ*
13 *Epidemiol* 2019; 29: 633-47
- 14 65. Oguri T, Ebara T, Nakayama S F, Sugiura-Ogasawara M, and Kamijima M: Association
15 between maternal blood cadmium and lead concentrations and gestational diabetes
16 mellitus in the Japan Environment and Children's Study. *Int Arch Occup Environ Health*
17 2019; 92: 209-17
- 18 66. Tsuji M, Shibata E, Morokuma S, Tanaka R, Senju A, Araki S et al.: The association
19 between whole blood concentrations of heavy metals in pregnant women and premature
20 births: The Japan Environment and Children's Study (JECS). *Environ Res* 2018; 166: 562-
21 69
- 22 67. Tsuji M, Koriyama C, Ishihara Y, Yamamoto M, Yamamoto-Hanada K, Kanatani K et al.:
23 Associations Between Metal Levels in Whole Blood and IgE Concentrations in Pregnant
24 Women Based on Data From the Japan Environment and Children's Study. *J Epidemiol*
25 2019a
- 26 68. Tsuji M, Shibata E, Askew D J, Morokuma S, Aiko Y, Senju A et al.: Associations between
27 metal concentrations in whole blood and placenta previa and placenta accreta: the Japan
28 Environment and Children's Study (JECS). *Environ Health Prev Med* 2019b; 24: 40
- 29 69. Ishitsuka K, Yamamoto-Hanada K, Yang L, Mezawa H, Konishi M, Saito-Abe M et al.:
30 Association between blood lead exposure and mental health in pregnant women: Results
31 from the Japan environment and children's study. *Neurotoxicology* 2020; 79: 191-99
- 32 70. Tatsuta N, Nakai K, Kasanuma Y, Iwai-Shimada M, Sakamoto M, Murata K et al.: Prenatal
33 and postnatal lead exposures and intellectual development among 12-year-old Japanese
34 children. *Environ Res* 2020; 189: 109844
- 35 71. Nakai K, Suzuki K, Oka T, Murata K, Sakamoto M, Okamura K et al.: The Tohoku Study
36 of Child Development: A cohort study of effects of perinatal exposures to methylmercury

- 1 and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in
2 Japanese children. *Tohoku J Exp Med* 2004; 202: 227-37
- 3 72. Iwai-Shimada M, Kameo S, Nakai K, Yaginuma-Sakurai K, Tatsuta N, Kurokawa N et al.:
4 Exposure profile of mercury, lead, cadmium, arsenic, antimony, copper, selenium and zinc
5 in maternal blood, cord blood and placenta: the Tohoku Study of Child Development in
6 Japan. *Environ Health Prev Med* 2019; 24
- 7 73. Yoshinaga J, Takagi M, Yamasaki K, Tamiya S, Watanabe C, and Kaji M: Blood lead levels
8 of contemporary Japanese children. *Environ Health Prev Med* 2012b; 17: 27-33
- 9 74. Sakamoto M, Chan H M, Domingo J L, Kubota M, and Murata K: Changes in body burden
10 of mercury, lead, arsenic, cadmium and selenium in infants during early lactation in
11 comparison with placental transfer. *Ecotoxicol Environ Saf* 2012; 84: 179-84
- 12 75. Ilmiawati C, Yoshida T, Itoh T, Nakagi Y, Saijo Y, Sugioka Y et al.: Biomonitoring of
13 mercury, cadmium, and lead exposure in Japanese children: a cross-sectional study.
14 *Environ Health Prev Med* 2015; 20: 18-27
- 15 76. Kaji M, Gotoh M, Takagi Y, and Masuda H: Blood lead levels in Japanese children: Effects
16 of passive smoking. *Environ Health Prev Med* 1997; 2: 79-81
- 17 77. Tsuchiya H, Mitani K, Kodama K, and Nakata T: Placental transfer of heavy metals in
18 normal pregnant Japanese women. *Arch Environ Health* 1984; 39: 11-7
- 19 78. 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.
20 *産業医学* 1988; 30: 396-97
- 21 79. Miranda M L, Kim D, Hull A P, Paul C J, and Galeano M A: Changes in blood lead levels
22 associated with use of chloramines in water treatment systems. *Environ Health Perspect*
23 2007; 115: 221-25
- 24 80. Switzer J A, Rajasekharan V V, Boonsalee S, Kulp E A, and Bohannon E W: Evidence that
25 monochloramine disinfectant could lead to elevated Pb levels in drinking water. *Environ*
26 *Sci Technol* 2006; 40: 3384-7
- 27 81. Pieper K J, Tang M, and Edwards M A: Flint Water Crisis Caused By Interrupted
28 Corrosion Control: Investigating "Ground Zero" Home. *Environ Sci Technol* 2017; 51:
29 2007-14
- 30 82. Lytle D A, Schock M R, Wait K, Cahalan K, Bosscher V, Porter A et al.: Sequential
31 drinking water sampling as a tool for evaluating lead in flint, Michigan. *Water Research*
32 2019; 157: 40-54
- 33 83. Simon D L, Maynard E J, and Thomas K D: Living in a sea of lead--changes in blood- and
34 hand-lead of infants living near a smelter. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2007; 17: 248-59
- 35 84. Gulson B L, Mahaffey K R, Jameson C W, Vidal M, Law A J, Mizon K J et al.: Dietary lead
36 intakes for mother/child pairs and relevance to pharmacokinetic models. *Environ Health*

- 1 Perspect 1997; 105: 1334-42
- 2 85. Elsenhans B, Janser H, Windisch W, and Schumann K: Does lead use the intestinal
3 absorptive pathways of iron? Impact of iron status on murine ²¹⁰Pb and ⁵⁹Fe absorption in
4 duodenum and ileum in vivo. Toxicology 2011; 284: 7-11
- 5 86. Hu J, Wu F, Wu S, Cao Z, Lin X, and Wong M H: Bioaccessibility, dietary exposure and
6 human risk assessment of heavy metals from market vegetables in Hong Kong revealed
7 with an in vitro gastrointestinal model. Chemosphere 2013; 91: 455-61
- 8 87. Crews H M, Burrell J A, and McWeeny D J: Trace element solubility from food following
9 enzymolysis. Z Lebensm Unters Forsch 1985; 180: 221-6
- 10 88. Yang K and Cattle S R: Bioaccessibility of lead in urban soil of Broken Hill, Australia: A
11 study based on in vitro digestion and the IEUBK model. Sci Total Environ 2015; 538: 922-
12 33
- 13 89. Lu Y, Yin W, Huang L, Zhang G, and Zhao Y: Assessment of bioaccessibility and exposure
14 risk of arsenic and lead in urban soils of Guangzhou City, China. Environ Geochem Health
15 2011; 33: 93-102
- 16 90. Bradham K D, Nelson C M, Kelly J, Pomales A, Scruton K, Dignam T et al.: Relationship
17 Between Total and Bioaccessible Lead on Children's Blood Lead Levels in Urban
18 Residential Philadelphia Soils. Environ Sci Technol 2017; 51: 10005-11
- 19 91. Beauchemin S, MacLean L C W, and Rasmussen P E: Lead speciation in indoor dust: a
20 case study to assess old paint contribution in a Canadian urban house. Environ Geochem
21 Health 2011; 33: 343-52
- 22 92. Rasmussen P E, Beauchemin S, Chenier M, Levesque C, MacLean L C, Marro L et al.:
23 Canadian house dust study: lead bioaccessibility and speciation. Environ Sci Technol
24 2011; 45: 4959-65
- 25 93. Li H B, Chen K, Juhasz A L, Huang L, and Ma L Q: Childhood lead exposure in an
26 industrial town in China: coupling stable isotope ratios with bioaccessible lead. Environ
27 Sci Technol 2015; 49: 5080-7
- 28 94. Argyrazi A: Garden soil and house dust as exposure media for lead uptake in the mining
29 village of Stratoni, Greece. Environ Geochem Health 2014; 36: 677-92
- 30 95. Yan K, Dong Z, Liu Y, and Naidu R: Quantifying statistical relationships between
31 commonly used in vitro models for estimating lead bioaccessibility. Environ Sci Pollut Res
32 Int 2016; 23: 6873-82
- 33 96. Laidlaw M A S, Mohmmad S M, Gulson B L, Taylor M P, Kristensen L J, and Birch G:
34 Estimates of potential childhood lead exposure from contaminated soil using the US EPA
35 IEUBK model in Sydney, Australia. Environ Res 2017; 156: 781-90
- 36 97. Kan J, Sima J, and Cao X: Transformation and bioaccessibility of lead induced by steamed

- 1 bread feed in the gastrointestinal tract. *Ecotoxicol Environ Saf* 2017; 137: 158-64
- 2 98. Dong Z, Yan K, Liu Y, Naidu R, Duan L, Wijayawardena A et al.: A meta-analysis to
3 correlate lead bioavailability and bioaccessibility and predict lead bioavailability. *Environ*
4 *Int* 2016; 92-93: 139-45
- 5 99. Yan K, Dong Z, Wijayawardena M A A, Liu Y, Naidu R, and Semple K: Measurement of
6 soil lead bioavailability and influence of soil types and properties: A review. *Chemosphere*
7 2017; 184: 27-42
- 8 100. Aung N N, Yoshinaga J, and Takahashi J: Exposure assessment of lead among Japanese
9 children. *Environ Health Prev Med* 2004; 9: 257-61
- 10 101. Franklin C A, Inskip M J, Bacchanale C L, Edwards C M, Manton W I, Edwards E et al.:
11 Use of sequentially administered stable lead isotopes to investigate changes in blood lead
12 during pregnancy in a nonhuman primate (*Macaca fascicularis*). *Fundam Appl Toxicol*
13 1997; 39: 109-19
- 14 102. Meirer F, Pemmer B, Pepponi G, Zoeger N, Wobrauschek P, Sprio S et al.: Assessment of
15 chemical species of lead accumulated in tidemarks of human articular cartilage by X-ray
16 absorption near-edge structure analysis. *J Synchrotron Radiat* 2011; 18: 238-44
- 17 103. Song H, Zheng G, Liu Y, Shen X F, Zhao Z H, Aschner M et al.: Cellular uptake of lead in
18 the blood-cerebrospinal fluid barrier: Novel roles of Connexin 43 hemichannel and its
19 down-regulations via Erk phosphorylation. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016; 297: 1-11
- 20 104. Gulson B L, Mahaffey K R, Jameson C W, Patison N, Law A J, Mizon K J et al.: Impact of
21 diet on lead in blood and urine in female adults and relevance to mobilization of lead from
22 bone stores. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 257-63
- 23 105. Gulson B L, Mizon K J, Palmer J M, Korsch M J, Taylor A J, and Mahaffey K R: Blood lead
24 changes during pregnancy and postpartum with calcium supplementation. *Environ Health*
25 *Perspect* 2004; 112: 1499-507
- 26 106. Hernandez-Avila M, Villalpando C G, Palazuelos E, Hu H, Villalpando M E G, and
27 Martinez D R: Determinants of blood lead levels across the menopausal transition. *Arch*
28 *Environ Health* 2000; 55: 355-60
- 29 107. Carbone R, Laforgia N, Crollo E, Mautone A, and Iolascon A: Maternal and neonatal lead
30 exposure in southern Italy. *Biol Neonate* 1998; 73: 362-6
- 31 108. Arbuckle T E, Liang C L, Morisset A S, Fisher M, Weiler H, Cirtiu C M et al.: Maternal
32 and fetal exposure to cadmium, lead, manganese and mercury: The MIREC study.
33 *Chemosphere* 2016; 163: 270-82
- 34 109. Choudhury H, Peirano W B, Marcus A, Elias R, Griffin S, and DeRosa C T. Utilization of
35 Uptake Biokinetic (UBK) Lead Model to Assess Risk in Contaminated Sites. ASTM
36 International, West Conshohocken, PA. 1992.

- 1 110. Biesiada M and Hubicki L: Blood lead levels in children: Epidemiology vs. simulations.
2 Eur J Epidemiol 1999; 15: 485-91
- 3 111. Li Y, Hu J, Wu W, Liu S, Li M, Yao N et al.: Application of IEUBK model in lead risk
4 assessment of children aged 61-84 months old in central China. Sci Total Environ 2016;
5 541: 673-82
- 6 112. Gulson B, Taylor A, and Stifelman M: Lead exposure in young children over a 5-year
7 period from urban environments using alternative exposure measures with the US EPA
8 IEUBK model - A trial. Environ Res 2018; 161: 87-96
- 9 113. Bert J L, van Dusen L J, and Grace J R: A generalized model for the prediction of lead
10 body burdens. Environ Res 1989; 48: 117-27
- 11 114. Brito J A, McNeill F E, Webber C E, and Chettle D R: Grid search: an innovative method
12 for the estimation of the rates of lead exchange between body compartments. J Environ
13 Monit 2005; 7: 241-7
- 14 115. JECFA: (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Food Additives
15 Series 64. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Prepared by the
16 73rd meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).
17 2011b
- 18 116. Dribben W H, Creeley C E, and Farber N: Low-level lead exposure triggers neuronal
19 apoptosis in the developing mouse brain. Neurotoxicol Teratol 2011; 33: 473-80
- 20 117. Masoud A M, Bihaqi S W, Machan J T, Zawia N H, and Renehan W E: Early-Life Exposure
21 to Lead (Pb) Alters the Expression of microRNA that Target Proteins Associated with
22 Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis 2016; 51: 1257-64
- 23 118. Dash M, Eid A, Subaiea G, Chang J, Deeb R, Masoud A et al.: Developmental exposure
24 to lead (Pb) alters the expression of the human tau gene and its products in a transgenic
25 animal model. Neurotoxicology 2016; 55: 154-59
- 26 119. vonderEmbse A N, Hu Q, and DeWitt J C: Developmental toxicant exposure in a mouse
27 model of Alzheimer's disease induces differential sex-associated microglial activation and
28 increased susceptibility to amyloid accumulation. J Dev Orig Health Dis 2017; 8: 493-501
- 29 120. Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, Marchetti C, Rutkowska M, Marchlewicz M, Kolasa
30 A et al.: Altered energy status of primary cerebellar granule neuronal cultures from rats
31 exposed to lead in the pre- and neonatal period. Toxicology 2011; 280: 24-32
- 32 121. Bihaqi S W, Huang H, Wu J, and Zawia N H: Infant exposure to lead (Pb) and epigenetic
33 modifications in the aging primate brain: implications for Alzheimer's disease. J
34 Alzheimers Dis 2011; 27: 819-33
- 35 122. Senut M C, Sen A, Cingolani P, Shaik A, Land S J, and Ruden D M: Lead exposure disrupts
36 global DNA methylation in human embryonic stem cells and alters their neuronal

1 differentiation. *Toxicol Sci* 2014; 139: 142-61

2 123. Bihaqi S W, Eid A, and Zawia N H: Lead exposure and tau hyperphosphorylation: An in
3 vitro study. *Neurotoxicology* 2017; 62: 218-23

4 124. Tsao D A, Yu H S, Cheng J T, Ho C K, and Chang H R: The change of beta-adrenergic
5 system in lead-induced hypertension. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000; 164: 127-33

6 125. Simoes M R, Preti S C, Azevedo B F, Fiorim J, Freire D D, Jr., Covre E P et al.: Low-level
7 Chronic Lead Exposure Impairs Neural Control of Blood Pressure and Heart Rate in Rats.
8 *Cardiovasc Toxicol* 2017; 17: 190-99

9 126. Jang W H, Lim K M, Kim K, Noh J Y, Kang S, Chang Y K et al.: Low level of lead can
10 induce phosphatidylserine exposure and erythrophagocytosis: a new mechanism
11 underlying lead-associated anemia. *Toxicol Sci* 2011; 122: 177-84

12 127. Iavicoli I, Carelli G, Stanek E J, 3rd, Castellino N, and Calabrese E J: Effects of low doses
13 of dietary lead on puberty onset in female mice. *Reprod Toxicol* 2004; 19: 35-41

14 128. Iavicoli I, Carelli G, Stanek E J, Castellino N, Li Z, and Calabrese E J: Low doses of dietary
15 lead are associated with a profound reduction in the time to the onset of puberty in female
16 mice. *Reprod Toxicol* 2006; 22: 586-90

17 129. Kasten-Jolly J, Heo Y, and Lawrence D A: Impact of developmental lead exposure on
18 splenic factors. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010; 247: 105-15

19 130. Hossain S, Bhowmick S, Jahan S, Rozario L, Sarkar M, Islam S et al.: Maternal lead
20 exposure decreases the levels of brain development and cognition-related proteins with
21 concomitant upsurges of oxidative stress, inflammatory response and apoptosis in the
22 offspring rats. *Neurotoxicology* 2016; 56: 150-58

23 131. Alghazal M A, Sutiakova I, Kovalkovicova N, Legath J, Falis M, Pisl J et al.: Induction of
24 micronuclei in rat bone marrow after chronic exposure to lead acetate trihydrate. *Toxicol
25 Ind Health* 2008; 24: 587-93

26 132. Yedjou C G, Tchounwou H M, and Tchounwou P B: DNA Damage, Cell Cycle Arrest,
27 and Apoptosis Induction Caused by Lead in Human Leukemia Cells. *Int J Environ Res
28 Public Health* 2016; 13: ijerph13010056

29 133. EFSA: (European Food Safety Authority). SCIENTIFIC OPINION Scientific Opinion on
30 Lead in Food EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). 2010; 8: 1570

31 134. Li W, Han S, Gregg T R, Kemp F W, Davidow A L, Louria D B et al.: Lead exposure
32 potentiates predatory attack behavior in the cat. *Environ Res* 2003; 92: 197-206

33 135. Giddabasappa A, Hamilton W R, Chaney S, Xiao W, Johnson J E, Mukherjee S et al.: Low-
34 level gestational lead exposure increases retinal progenitor cell proliferation and rod
35 photoreceptor and bipolar cell neurogenesis in mice. *Environ Health Perspect* 2011; 119:
36 71-7

- 1 136. Shen X F, Huang P, Fox D A, Lin Y, Zhao Z H, Wang W et al.: Adult lead exposure
2 increases blood-retinal permeability: A risk factor for retinal vascular disease.
3 *Neurotoxicology* 2016; 57: 145-52
- 4 137. Chang W C, Chang C C, Wang Y S, Wang Y S, Weng W T, Yoshioka T et al.: Involvement
5 of the epidermal growth factor receptor in Pb²⁺-induced activation of cPLA₂/COX-2
6 genes and PGE₂ production in vascular smooth muscle cells. *Toxicology* 2011; 279: 45-53
- 7 138. Tatsuta N, Nakai K, Murata K, Suzuki K, Iwai-Shimada M, Kurokawa N et al.: Impacts of
8 prenatal exposures to polychlorinated biphenyls, methylmercury, and lead on intellectual
9 ability of 42-month-old children in Japan. *Environ Res* 2014; 133: 321-6
- 10 139. Chandramouli K, Steer C D, Ellis M, and Emond A M: Effects of early childhood lead
11 exposure on academic performance and behaviour of school age children. *Arch Dis Child*
12 2009; 94: 844-8
- 13 140. Miranda M L, Kim D, Reiter J, Overstreet Galeano M A, and Maxson P: Environmental
14 contributors to the achievement gap. *Neurotoxicology* 2009; 30: 1019-24
- 15 141. Evens A, Hryhorczuk D, Lanphear B P, Rankin K M, Lewis D A, Forst L et al.: The impact
16 of low-level lead toxicity on school performance among children in the Chicago Public
17 Schools: a population-based retrospective cohort study. *Environ Health* 2015; 14
- 18 142. Huang P C, Su P H, Chen H Y, Huang H B, Tsai J L, Huang H I et al.: Childhood blood
19 lead levels and intellectual development after ban of leaded gasoline in Taiwan: a 9-year
20 prospective study. *Environ Int* 2012; 40: 88-96
- 21 143. Taylor C M, Humphriss R, Hall A, Golding J, and Emond A M: Balance ability in 7- and
22 10-year-old children: associations with prenatal lead and cadmium exposure and with
23 blood lead levels in childhood in a prospective birth cohort study. *BMJ Open* 2015a; 5:
24 e009635
- 25 144. Bellinger D, Leviton A, and Sloman J: Antecedents and correlates of improved cognitive
26 performance in children exposed in utero to low levels of lead. *Environ Health Perspect*
27 1990; 89: 5-11
- 28 145. Geier D A, Kern J K, and Geier M R: Blood Lead Levels and Learning Disabilities: A
29 Cross-Sectional Study of the 2003-2004 National Health and Nutrition Examination
30 Survey (NHANES). *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14
- 31 146. Froehlich T E, Lanphear B P, Auinger P, Hornung R, Epstein J N, Braun J et al.:
32 Association of tobacco and lead exposures with attention-deficit/hyperactivity disorder.
33 *Pediatrics* 2009; 124: e1054-63
- 34 147. Braun J M, Kahn R S, Froehlich T, Auinger P, and Lanphear B P: Exposures to
35 environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children.
36 *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1904-9

- 1 148. Braun J M, Froehlich T E, Daniels J L, Dietrich K N, Hornung R, Auinger P et al.:
2 Association of environmental toxicants and conduct disorder in U.S. children: NHANES
3 2001-2004. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 956-62
- 4 149. Gump B B, MacKenzie J A, Bendinskas K, Morgan R, Dumas A K, Palmer C D et al.: Low-
5 level Pb and cardiovascular responses to acute stress in children: the role of cardiac
6 autonomic regulation. *Neurotoxicol Teratol* 2011; 33: 212-9
- 7 150. Gump B B, Dykas M J, MacKenzie J A, Dumas A K, Hruska B, Ewart C K et al.: High
8 Normal lead and mercury exposures: Psychological and behavioral problems in children.
9 *Environ Res* 2017; 158: 576-82
- 10 151. Lucchini R G, Zoni S, Guazzetti S, Bontempi E, Micheletti S, Broberg K et al.: Inverse
11 association of intellectual function with very low blood lead but not with manganese
12 exposure in Italian adolescents. *Environ Res* 2012; 118: 65-71
- 13 152. Geng F, Mai X, Zhan J, Xu L, Shao J, Meeker J et al.: Low-level prenatal lead exposure
14 alters auditory recognition memory in 2-month-old infants: an event-related potentials
15 (ERPs) study. *Dev Neuropsychol* 2014; 39: 516-28
- 16 153. Taylor C M, Tilling K, Golding J, and Emond A M: Low level lead exposure and pregnancy
17 outcomes in an observational birth cohort study: dose-response relationships. *BMC Res*
18 *Notes* 2016; 9: 291
- 19 154. Choi Y H, Hu H, Mukherjee B, Miller J, and Park S K: Environmental cadmium and lead
20 exposures and hearing loss in U.S. adults: the National Health and Nutrition Examination
21 Survey, 1999 to 2004. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 1544-50
- 22 155. Zota A R, Shenassa E D, and Morello-Frosch R: Allostatic load amplifies the effect of blood
23 lead levels on elevated blood pressure among middle-aged U.S. adults: a cross-sectional
24 study. *Environ Health* 2013; 12: 64
- 25 156. Scinicariello F, Yesupriya A, Chang M H, and Fowler B A: Modification by ALAD of the
26 association between blood lead and blood pressure in the U.S. population: results from the
27 Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Health Perspect* 2010;
28 118: 259-64
- 29 157. Scinicariello F, Abadin H G, and Murray H E: Association of low-level blood lead and
30 blood pressure in NHANES 1999-2006. *Environ Res* 2011; 111: 1249-57
- 31 158. Nordberg M, Winblad B, Fratiglioni L, and Basun H: Lead concentrations in elderly urban
32 people related to blood pressure and mental performance: results from a population-based
33 study. *Am J Ind Med* 2000; 38: 290-94
- 34 159. Wells E M, Navas-Acien A, Herbstman J B, Apelberg B J, Silbergeld E K, Caldwell K L et
35 al.: Low-level lead exposure and elevations in blood pressure during pregnancy. *Environ*
36 *Health Perspect* 2011; 119: 664-9

- 1 160. Yazbeck C, Thiebaugeorges O, Moreau T, Goua V, Debotte G, Sahuquillo J et al.:
2 Maternal blood lead levels and the risk of pregnancy-induced hypertension: the EDEN
3 cohort study. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 1526-30
- 4 161. Sowers M, Jannausch M, Scholl T, Li W, Kemp F W, and Bogden J D: Blood lead
5 concentrations and pregnancy outcomes. *Arch Environ Health* 2002; 57: 489-95
- 6 162. Cho H M, Cho D Y, Kim M Y, Yang S W, Seo Y S, and Kim K N: Combined Effect of
7 Blood Cadmium and Lead Levels on Coronary Heart Disease Prediction Risk in Korean
8 Men. *Angiology* 2015; 67: 582-6
- 9 163. Buser M C, Ingber S Z, Raines N, Fowler D A, and Scinicariello F: Urinary and blood
10 cadmium and lead and kidney function: NHANES 2007-2012. *Int J Hyg Environ Health*
11 2016; 219: 261-7
- 12 164. Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, Guallar E, Muntner P, Silbergeld E, Jaar B et al.: Blood
13 cadmium and lead and chronic kidney disease in US adults: a joint analysis. *Am J*
14 *Epidemiol* 2009; 170: 1156-64
- 15 165. Kim Y and Lee B K: Associations of blood lead, cadmium, and mercury with estimated
16 glomerular filtration rate in the Korean general population: analysis of 2008-2010 Korean
17 National Health and Nutrition Examination Survey data. *Environ Res* 2012; 118: 124-9
- 18 166. Wu M T, Kelsey K, Schwartz J, Sparrow D, Weiss S, and Hu H: A delta-aminolevulinic
19 acid dehydratase (ALAD) polymorphism may modify the relationship of low-level lead
20 exposure to uricemia and renal function: the normative aging study. *Environ Health*
21 *Perspect* 2003; 111: 335-40
- 22 167. de Burbure C, Buchet J P, Bernard A, Leroyer A, Nisse C, Haguenoer J M et al.:
23 Biomarkers of renal effects in children and adults with low environmental exposure to
24 heavy metals. *J Toxicol Environ Health A* 2003; 66: 783-98
- 25 168. Zhai H, Chen C, Wang N, Chen Y, Nie X, Han B et al.: Blood lead level is associated with
26 non-alcoholic fatty liver disease in the Yangtze River Delta region of China in the context
27 of rapid urbanization. *Environ Health* 2017; 16: 93
- 28 169. Mendola P, Brett K, DiBari J N, Pollack A Z, Tandon R, and Shenassa E D: Menopause
29 and lead body burden among US women aged 45-55, NHANES 1999-2010. *Environ Res*
30 2013; 121: 110-13
- 31 170. Crump K S, Van Landingham C, Bowers T S, Cahoy D, and Chandalia J K: A statistical
32 reevaluation of the data used in the Lanphear et al. (2005) pooled-analysis that related
33 low levels of blood lead to intellectual deficits in children. *Crit Rev Toxicol* 2013; 43: 785-
34 99
- 35 171. Boucher O, Burden M J, Muckle G, Saint-Amour D, Ayotte P, Dewailly E et al.: Response
36 inhibition and error monitoring during a visual go/no-go task in inuit children exposed to

- 1 lead, polychlorinated biphenyls, and methylmercury. *Environ Health Perspect* 2012; 120:
2 608-15
- 3 172. Taylor C M, Kordas K, Golding J, and Emond A M: Effects of low-level prenatal lead
4 exposure on child IQ at 4 and 8 years in a UK birth cohort study. *Neurotoxicology* 2017;
5 62: 162-69
- 6 173. Claus Henn B, Schnaas L, Ettinger A S, Schwartz J, Lamadrid-Figueroa H, Hernandez-
7 Avila M et al.: Associations of early childhood manganese and lead coexposure with
8 neurodevelopment. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 126-31
- 9 174. Mazumdar M, Bellinger D C, Gregas M, Abanilla K, Bacic J, and Needleman H L: Low-
10 level environmental lead exposure in childhood and adult intellectual function: a follow-
11 up study. *Environ Health* 2011; 10: 24
- 12 175. Rothenberg S J, Poblano A, and Schnaas L: Brainstem auditory evoked response at five
13 years and prenatal and postnatal blood lead. *Neurotoxicol Teratol* 2000; 22: 503-10
- 14 176. Kim Y, Cho S C, Kim B N, Hong Y C, Shin M S, Yoo H J et al.: Association between blood
15 lead levels (<5 µg/dL) and inattention-hyperactivity and neurocognitive profiles in
16 school-aged Korean children. *Sci Total Environ* 2010a; 408: 5737-43
- 17 177. Kim D-S, Yu S-D, and Lee E-H: Effects of blood lead concentration on intelligence and
18 personality in school children. *Mol Cell Toxicol* 2010b; 6: 19-23
- 19 178. Min M O, Singer L T, Kirchner H L, Minnes S, Short E, Hussain Z et al.: Cognitive
20 development and low-level lead exposure in poly-drug exposed children. *Neurotoxicol*
21 *Teratol* 2009; 31: 225-31
- 22 179. Pan S, Lin L, Zeng F, Zhang J, Dong G, Yang B et al.: Effects of lead, cadmium, arsenic,
23 and mercury co-exposure on children's intelligence quotient in an industrialized area of
24 southern China. *Environ Pollut* 2018; 235: 47-54
- 25 180. Nigg J T, Nikolas M, Mark Knottnerus G, Cavanagh K, and Friderici K: Confirmation and
26 extension of association of blood lead with attention-deficit/hyperactivity disorder
27 (ADHD) and ADHD symptom domains at population-typical exposure levels. *J Child*
28 *Psychol Psychiatry* 2010; 51: 58-65
- 29 181. Kim Y, Kim B N, Hong Y C, Shin M S, Yoo H J, Kim J W et al.: Co-exposure to
30 environmental lead and manganese affects the intelligence of school-aged children.
31 *Neurotoxicology* 2009; 30: 564-71
- 32 182. Ha M, Kwon H J, Lim M H, Jee Y K, Hong Y C, Leem J H et al.: Low blood levels of lead
33 and mercury and symptoms of attention deficit hyperactivity in children: a report of the
34 children's health and environment research (CHEER). *Neurotoxicology* 2009; 30: 31-6
- 35 183. Krieg E F, Jr., Butler M A, Chang M H, Liu T, Yesupriya A, Dowling N et al.: Lead and
36 cognitive function in VDR genotypes in the third National Health and Nutrition

- 1 Examination Survey. *Neurotoxicol Teratol* 2010; 32: 262-72
- 2 184. Sobin C, Flores-Montoya M G, Gutierrez M, Parisi N, and Schaub T: delta-
3 Aminolevulinic acid dehydratase single nucleotide polymorphism 2 (ALAD₂) and peptide
4 transporter 2*2 haplotype (hPEPT2*2) differently influence neurobehavior in low-level
5 lead exposed children. *Neurotoxicol Teratol* 2015; 47: 137-45
- 6 185. Nicolescu R, Petcu C, Cordeanu A, Fabritius K, Schlumpf M, Krebs R et al.:
7 Environmental exposure to lead, but not other neurotoxic metals, relates to core elements
8 of ADHD in Romanian children: performance and questionnaire data. *Environ Res* 2010;
9 110: 476-83
- 10 186. Pawlas N, Broberg K, Skerfving S, and Pawlas K: Disturbance of posture in children with
11 very low lead exposure, and modification by VDR FokI genotype. *Ann Agric Environ Med*
12 2014; 21: 739-44
- 13 187. El-Ansary A, Bjorklund G, Tinkov A A, Skalny A V, and Al Dera H: Relationship between
14 selenium, lead, and mercury in red blood cells of Saudi autistic children. *Metab Brain Dis*
15 2017; 32: 1073-80
- 16 188. Canfield R L, Kreher D A, Cornwell C, and Henderson C R, Jr.: Low-level lead exposure,
17 executive functioning, and learning in early childhood. *Child Neuropsychol* 2003; 9: 35-
18 53
- 19 189. Viktorinova A, Ursinyova M, Trebaticka J, Uhnakova I, Durackova Z, and Masanova V:
20 Changed Plasma Levels of Zinc and Copper to Zinc Ratio and Their Possible Associations
21 with Parent- and Teacher-Rated Symptoms in Children with Attention-Deficit
22 Hyperactivity Disorder. *Biol Trace Elem Res* 2016; 169: 1-7
- 23 190. Nye M D, King K E, Darrah T H, Maguire R, Jima D D, Huang Z et al.: Maternal blood
24 lead concentrations, DNA methylation of MEG3 DMR regulating the DLK1/MEG3
25 imprinted domain and early growth in a multiethnic cohort. *Environ Epigenet* 2016; 2
- 26 191. Woods M M, Lanphear B P, Braun J M, and McCandless L C: Gestational exposure to
27 endocrine disrupting chemicals in relation to infant birth weight: a Bayesian analysis of
28 the HOME Study. *Environ Health* 2017; 16: 115
- 29 192. Luo Y, McCullough L E, Tzeng J Y, Darrah T, Vengosh A, Maguire R L et al.: Maternal
30 blood cadmium, lead and arsenic levels, nutrient combinations, and offspring birthweight.
31 *BMC Public Health* 2017; 17: 354
- 32 193. Rabito F A, Kocak M, Werthmann D W, Tylavsky F A, Palmer C D, and Parsons P J:
33 Changes in low levels of lead over the course of pregnancy and the association with birth
34 outcomes. *Reprod Toxicol* 2014; 50: 138-44
- 35 194. Perkins M, Wright R O, Amarasiriwardena C J, Jayawardene I, Rifas-Shiman S L, and
36 Oken E: Very low maternal lead level in pregnancy and birth outcomes in an eastern

- 1 Massachusetts population. *Ann Epidemiol* 2014; 24: 915-19
- 2 195. Kim Y, Ha E H, Park H, Ha M, Kim Y, Hong Y C et al.: Prenatal lead and cadmium co-
3 exposure and infant neurodevelopment at 6 months of age: the Mothers and Children's
4 Environmental Health (MOCEH) study. *Neurotoxicology* 2013; 35: 15-22
- 5 196. Jedrychowski W, Perera F, Maugeri U, Miller R L, Rembiasz M, Flak E et al.: Intrauterine
6 exposure to lead may enhance sensitization to common inhalant allergens in early
7 childhood. A prospective prebirth cohort study. *Environ Res* 2011; 111: 119-24
- 8 197. Parajuli R P, Fujiwara T, Umezaki M, and Watanabe C: Association of cord blood levels
9 of lead, arsenic, and zinc with neurodevelopmental indicators in newborns: a birth cohort
10 study in Chitwan Valley, Nepal. *Environ Res* 2013; 121: 45-51
- 11 198. Parajuli R P, Fujiwara T, Umezaki M, Furusawa H, and Watanabe C: Home environment
12 and prenatal exposure to lead, arsenic and zinc on the neurodevelopment of six-month-
13 old infants living in Chitwan Valley, Nepal. *Neurotoxicol Teratol* 2014; 41: 89-95
- 14 199. Zhu M, Fitzgerald E F, Gelberg K H, Lin S, and Druschel C M: Maternal low-level lead
15 exposure and fetal growth. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 1471-5
- 16 200. Gundacker C, Frohlich S, Graf-Rohrmeister K, Eibenberger B, Jessenig V, Gicic D et al.:
17 Perinatal lead and mercury exposure in Austria. *Sci Total Environ* 2010; 408: 5744-9
- 18 201. Xie X, Ding G, Cui C, Chen L, Gao Y, Zhou Y et al.: The effects of low-level prenatal lead
19 exposure on birth outcomes. *Environ Pollut* 2013; 175: 30-4
- 20 202. Taylor C M, Golding J, and Emond A M: Adverse effects of maternal lead levels on birth
21 outcomes in the ALSPAC study: a prospective birth cohort study. *Bjog* 2015b; 122: 322-
22 8
- 23 203. Ou Y, Bloom M S, Nie Z, Han F, Mai J, Chen J et al.: Associations between toxic and
24 essential trace elements in maternal blood and fetal congenital heart defects. *Environ Int*
25 2017; 106: 127-34
- 26 204. Liu J, Gao D, Chen Y, Jing J, Hu Q, and Chen Y: Lead exposure at each stage of pregnancy
27 and neurobehavioral development of neonates. *Neurotoxicology* 2014; 44: 1-7
- 28 205. Vigeh M, Yokoyama K, Matsukawa T, Shinohara A, and Ohtani K: Low level prenatal
29 blood lead adversely affects early childhood mental development. *J Child Neurol* 2014; 29:
30 1305-11
- 31 206. Cantonwine D, Hu H, Sanchez B N, Lamadrid-Figueroa H, Smith D, Ettinger A S et al.:
32 Critical windows of fetal lead exposure: adverse impacts on length of gestation and risk of
33 premature delivery. *J Occup Environ Med* 2010; 52: 1106-11
- 34 207. Wright J P, Dietrich K N, Ris M D, Hornung R W, Wessel S D, Lanphear B P et al.:
35 Association of prenatal and childhood blood lead concentrations with criminal arrests in
36 early adulthood. *PLoS Med* 2008; 5: e101

- 1 208. Freire C, Amaya E, Gil F, Fernandez M F, Murcia M, Llop S et al.: Prenatal co-exposure
2 to neurotoxic metals and neurodevelopment in preschool children: The Environment and
3 Childhood (INMA) Project. *Sci Total Environ* 2018; 621: 340-51
- 4 209. Afeiche M, Peterson K E, Sanchez B N, Cantonwine D, Lamadrid-Figueroa H, Schnaas L
5 et al.: Prenatal lead exposure and weight of 0- to 5-year-old children in Mexico city.
6 *Environ Health Perspect* 2011; 119: 1436-41
- 7 210. Zhang A, Hu H, Sanchez B N, Ettinger A S, Park S K, Cantonwine D et al.: Association
8 between prenatal lead exposure and blood pressure in children. *Environ Health Perspect*
9 2012; 120: 445-50
- 10 211. Appleton A A, Jackson B P, and Karagas M: Prenatal exposure to neurotoxic metals is
11 associated with increased placental glucocorticoid receptor DNA methylation. *Epigenetics*
12 2017; 12: 607-15
- 13 212. Shargorodsky J, Curhan S G, Henderson E, Eavey R, and Curhan G C: Heavy metals
14 exposure and hearing loss in US adolescents. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;
15 137: 1183-9
- 16 213. Bouchard M, Bellinger D C, Weuve J, Matthews-Bellinger J, Gilman S E, Wright R O et
17 al.: Blood lead levels and major depressive disorder, panic disorder, and generalized
18 anxiety disorder in US young adults. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 1313-9
- 19 214. Kamel F, Umbach D M, Munsat T L, Shefner J M, Hu H, and Sandler D P: Lead exposure
20 and amyotrophic lateral sclerosis. *Epidemiology* 2002; 13: 311-9
- 21 215. Kang G H, Uhm J Y, Choi Y G, Kang E K, Kim S Y, Choo W O et al.: Environmental
22 exposure of heavy metal (lead and cadmium) and hearing loss: data from the Korea
23 National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES 2010-2013). *Ann Occup*
24 *Environ Med* 2018; 30
- 25 216. Muldoon S B, Cauley J A, Kuller L H, Morrow L, Needleman H L, Scott J et al.: Effects of
26 blood lead levels on cognitive function of older women. *Neuroepidemiology* 1996; 15: 62-
27 72
- 28 217. Eum K D, Korrick S A, Weuve J, Okereke O, Kubzansky L D, Hu H et al.: Relation of
29 cumulative low-level lead exposure to depressive and phobic anxiety symptom scores in
30 middle-age and elderly women. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 817-23
- 31 218. Eum K D, Nie L H, Schwartz J, Vokonas P S, Sparrow D, Hu H et al.: Prospective cohort
32 study of lead exposure and electrocardiographic conduction disturbances in the
33 Department of Veterans Affairs Normative Aging Study. *Environ Health Perspect* 2011;
34 119: 940-4
- 35 219. Souza-Talarico J N, Marcourakis T, Barbosa F, Jr., Moraes Barros S B, Rivelli D P,
36 Pompeia S et al.: Association between heavy metal exposure and poor working memory

- 1 and possible mediation effect of antioxidant defenses during aging. *Sci Total Environ*
2 2017a; 575: 750-57
- 3 220. Fang F, Kwee L C, Allen K D, Umbach D M, Ye W, Watson M et al.: Association between
4 blood lead and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 1126-
5 33
- 6 221. Oggiano R, Solinas G, Forte G, Bocca B, Farace C, Pisano A et al.: Trace elements in ALS
7 patients and their relationships with clinical severity. *Chemosphere* 2018; 197: 457-66
- 8 222. Weuve J, Korrick S A, Weisskopf M A, Ryan L M, Schwartz J, Nie H et al.: Cumulative
9 exposure to lead in relation to cognitive function in older women. *Environ Health Perspect*
10 2009; 117: 574-80
- 11 223. Dogu O, Louis E D, Tamer L, Unal O, Yilmaz A, and Kaleagasi H: Elevated blood lead
12 concentrations in essential tremor: a case-control study in Mersin, Turkey. *Environ Health*
13 *Perspect* 2007; 115: 1564-8
- 14 224. Krieg E F, Jr., Chrislip D W, Crespo C J, Brightwell W S, Ehrenberg R L, and Otto D A:
15 The relationship between blood lead levels and neurobehavioral test performance in
16 NHANES III and related occupational studies. *Public Health Rep* 2005; 120: 240-51
- 17 225. Shih R A, Glass T A, Bandeen-Roche K, Carlson M C, Bolla K I, Todd A C et al.:
18 Environmental lead exposure and cognitive function in community-dwelling older adults.
19 *Neurology* 2006; 67: 1556-62
- 20 226. Weisskopf M G, Wright R O, Schwartz J, Spiro A, 3rd, Sparrow D, Aro A et al.: Cumulative
21 lead exposure and prospective change in cognition among elderly men: the VA Normative
22 Aging Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 1184-93
- 23 227. Kaufman A S, Zhou X, Reynolds M R, Kaufman N L, Green G P, and Weiss L G: The
24 possible societal impact of the decrease in U.S. blood lead levels on adult IQ. *Environ Res*
25 2014; 132: 413-20
- 26 228. Kamel F, Umbach D M, Stallone L, Richards M, Hu H, and Sandler D P: Association of
27 lead exposure with survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Environ Health Perspect* 2008;
28 116: 943-7
- 29 229. Rajan P, Kelsey K T, Schwartz J D, Bellinger D C, Weuve J, Spiro A, 3rd et al.: Interaction
30 of the delta-aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) polymorphism and lead burden on
31 cognitive function: the VA normative aging study. *J Occup Environ Med* 2008; 50: 1053-
32 61
- 33 230. Brubaker C J, Dietrich K N, Lanphear B P, and Cecil K M: The influence of age of lead
34 exposure on adult gray matter volume. *Neurotoxicology* 2010; 31: 259-66
- 35 231. Cecil K M, Dietrich K N, Altaye M, Egelhoff J C, Lindquist D M, Brubaker C J et al.:
36 Proton magnetic resonance spectroscopy in adults with childhood lead exposure. *Environ*

- 1 Health Perspect 2011; 119: 403-8
- 2 232. Farooqui Z, Bakulski K M, Power M C, Weisskopf M G, Sparrow D, Spiro A, 3rd et al.:
3 Associations of cumulative Pb exposure and longitudinal changes in Mini-Mental Status
4 Exam scores, global cognition and domains of cognition: The VA Normative Aging Study.
5 Environ Res 2017; 152: 102-08
- 6 233. Sirivarasai J, Wananukul W, Kaojarern S, Chanprasertyothin S, Thongmung N,
7 Ratanachaiwong W et al.: Association between inflammatory marker, environmental lead
8 exposure, and glutathione S-transferase gene. Biomed Res Int 2013; 2013: 474963
- 9 234. Martin D, Glass T A, Bandeen-Roche K, Todd A C, Shi W, and Schwartz B S: Association
10 of blood lead and tibia lead with blood pressure and hypertension in a community sample
11 of older adults. Am J Epidemiol 2006; 163: 467-78
- 12 235. Perlstein T, Weuve J, Schwartz J, Sparrow D, Wright R, Litonjua A et al.: Cumulative
13 community-level lead exposure and pulse pressure: the normative aging study. Environ
14 Health Perspect 2007; 115: 1696-700
- 15 236. Elmarsafawy S F, Jain N B, Schwartz J, Sparrow D, Nie H, and Hu H: Dietary calcium as
16 a potential modifier of the relationship of lead burden to blood pressure. Epidemiology
17 2006; 17: 531-7
- 18 237. Staessen J A, Roels H, and Fagard R: Lead exposure and conventional and ambulatory
19 blood pressure: a prospective population study. PheeCad Investigators. Jama 1996; 275:
20 1563-70
- 21 238. Juric A K, Batal M, David W, Sharp D, Schwartz H, Ing A et al.: Risk assessment of dietary
22 lead exposure among First Nations people living on-reserve in Ontario, Canada using a
23 total diet study and a probabilistic approach. J Hazard Mater 2018; 344: 55-63
- 24 239. Harville E W, Hertz-Picciotto I, Schramm M, Watt-Morse M, Chantala K, Osterloh J et
25 al.: Factors influencing the difference between maternal and cord blood lead. Occup
26 Environ Med 2005; 62: 263-9
- 27 240. Rothenberg S J, Manalo M, Jiang J, Cuellar R, Reyes S, Sanchez M et al.: Blood lead level
28 and blood pressure during pregnancy in South Central Los Angeles. Arch Environ Health
29 1999; 54: 382-89
- 30 241. Navas-Acien A, Selvin E, Sharrett A R, Calderon-Aranda E, Silbergeld E, and Guallar E:
31 Lead, cadmium, smoking, and increased risk of peripheral arterial disease. Circulation
32 2004; 109: 3196-201
- 33 242. Jhun H J, Kim H, and Paek D M: The association between blood metal concentrations and
34 heart rate variability: a cross-sectional study. Int Arch Occup Environ Health 2005; 78:
35 243-7
- 36 243. Mendy A, Gasana J, and Vieira E R: Urinary heavy metals and associated medical

- 1 conditions in the US adult population. *Int J Environ Health Res* 2012; 22: 105-18
- 2 244. Spector J T, Navas-Acien A, Fadrowski J, Guallar E, Jaar B, and Weaver V M: Associations
3 of blood lead with estimated glomerular filtration rate using MDRD, CKD-EPI and serum
4 cystatin C-based equations. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2786-92
- 5 245. Fadrowski J J, Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, Guallar E, Weaver V M, and Furth S L:
6 Blood lead level and kidney function in US adolescents: The Third National Health and
7 Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2010; 170: 75-82
- 8 246. Staessen J A, Nawrot T, Hond E D, Thijs L, Fagard R, Hoppenbrouwers K et al.: Renal
9 function, cytogenetic measurements, and sexual development in adolescents in relation to
10 environmental pollutants: a feasibility study of biomarkers. *Lancet* 2001; 357: 1660-9
- 11 247. Chung S, Chung J H, Kim S J, Koh E S, Yoon H E, Park C W et al.: Blood lead and cadmium
12 levels and renal function in Korean adults. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 726-34
- 13 248. Lin J L, Lin-Tan D T, Li Y J, Chen K H, and Huang Y L: Low-level environmental
14 exposure to lead and progressive chronic kidney diseases. *Am J Med* 2006; 119: 707.e1-9
- 15 249. Yu C C, Lin J L, and Lin-Tan D T: Environmental exposure to lead and progression of
16 chronic renal diseases: a four-year prospective longitudinal study. *J Am Soc Nephrol* 2004;
17 15: 1016-22
- 18 250. Gollenberg A L, Hediger M L, Lee P A, Himes J H, and Louis G M: Association between
19 lead and cadmium and reproductive hormones in peripubertal U.S. girls. *Environ Health
20 Perspect* 2010; 118: 1782-7
- 21 251. Williams P L, Sergeev O, Lee M M, Korrick S A, Burns J S, Humblet O et al.: Blood lead
22 levels and delayed onset of puberty in a longitudinal study of Russian boys. *Pediatrics*
23 2010; 125: e1088-96
- 24 252. Choi J, Chang J Y, Hong J, Shin S, Park J S, and Oh S: Low-Level Toxic Metal Exposure
25 in Healthy Weaning-Age Infants: Association with Growth, Dietary Intake, and Iron
26 Deficiency. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14
- 27 253. Krishnan E, Lingala B, and Bhalla V: Low-level lead exposure and the prevalence of gout:
28 an observational study. *Ann Intern Med* 2012; 157: 233-41
- 29 254. Lee H S and Park T: Nuclear receptor and VEGF pathways for gene-blood lead
30 interactions, on bone mineral density, in Korean smokers. *PLoS One* 2018; 13: e0193323
- 31 255. Jackson L W, Howards P P, Wactawski-Wende J, and Schisterman E F: The association
32 between cadmium, lead and mercury blood levels and reproductive hormones among
33 healthy, premenopausal women. *Hum Reprod* 2011; 26: 2887-95
- 34 256. Mendy A, Gasana J, and Vieira E R: Low blood lead concentrations and thyroid function
35 of American adults. *Int J Environ Health Res* 2013; 23: 461-73
- 36 257. Lei H L, Wei H J, Ho H Y, Liao K W, and Chien L C: Relationship between risk factors

- 1 for infertility in women and lead, cadmium, and arsenic blood levels: a cross-sectional
2 study from Taiwan. *BMC Public Health* 2015; 15
- 3 258. Nelson A E, Chaudhary S, Kraus V B, Fang F, Chen J C, Schwartz T A et al.: Whole blood
4 lead levels are associated with biomarkers of joint tissue metabolism in African American
5 and white men and women: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Environ Res*
6 2011; 111: 1208-14
- 7 259. Ngueta G, Verner M A, Fiocco A J, Lupien S, and Plusquellec P: Blood lead levels and
8 hypothalamic-pituitary-adrenal function in middle-aged individuals. *Environ Res* 2018;
9 160: 554-61
- 10 260. Min J Y, Min K B, Kim R, Cho S I, and Paek D: Blood lead levels and increased bronchial
11 responsiveness. *Biol Trace Elem Res* 2008; 123: 41-46
- 12 261. Telisman S, Colak B, Pizent A, Jurasovic J, and Cvitkovic P: Reproductive toxicity of low-
13 level lead exposure in men. *Environ Res* 2007; 105: 256-66
- 14 262. Souza-Talarico J N, Suchecki D, Juster R P, Plusquellec P, Barbosa Junior F, Bunscheit V
15 et al.: Lead exposure is related to hypercortisolemic profiles and allostatic load in Brazilian
16 older adults. *Environ Res* 2017b; 154: 261-68
- 17 263. Rotter I, Kosik-Bogacka D I, Dolegowska B, Safranow K, Kuczynska M, and Laszczynska
18 M: Analysis of the relationship between the blood concentration of several metals, macro-
19 and micronutrients and endocrine disorders associated with male aging. *Environ*
20 *Geochem Health* 2016; 38: 749-61
- 21 264. Pinkerton L E, Biagini R E, Ward E M, Hull R D, Deddens J A, Boeniger M F et al.:
22 Immunologic findings among lead-exposed workers. *Am J Ind Med* 1998; 33: 400-08
- 23 265. Pawlas N, Olewinska E, Markiewicz-Gorka I, Kozłowska A, Januszewska L, Lundh T et
24 al.: Oxidative damage of DNA in subjects occupationally exposed to lead. *Adv Clin Exp*
25 *Med* 2017; 26: 939-45
- 26 266. Hsieh S J, Chiu Y W, Li W F, Wu C H, Chen H I, and Chuang H Y: Increased
27 concentrations of serum inhibin B among male workers with long-term moderate lead
28 exposure. *Sci Total Environ* 2009; 407: 2603-7
- 29 267. Jain R B and Choi Y S: Interacting effects of selected trace and toxic metals on thyroid
30 function. *Int J Environ Health Res* 2015; 26: 75-91
- 31 268. Engstrom K S, Vahter M, Johansson G, Lindh C H, Teichert F, Singh R et al.: Chronic
32 exposure to cadmium and arsenic strongly influences concentrations of 8-oxo-7,8-
33 dihydro-2'-deoxyguanosine in urine. *Free Radic Biol Med* 2010; 48: 1211-7
- 34 269. Wright R O, Schwartz J, Wright R J, Bollati V, Tarantini L, Park S K et al.: Biomarkers of
35 lead exposure and DNA methylation within retrotransposons. *Environ Health Perspect*
36 2010; 118: 790-5

- 1 270. Liao L M, Friesen M C, Xiang Y B, Cai H, Koh D H, Ji B T et al.: Occupational Lead
2 Exposure and Associations with Selected Cancers: The Shanghai Men's and Women's
3 Health Study Cohorts. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 97-103
- 4 271. WHO: (World Health Organization). *Childhood Lead Poisoning* 2010
- 5 272. IARC: (International Agency for Research on Cancer). *IARC Monographs on the*
6 *Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 87. Inorganic and Organic Lead*
7 *Compounds. 2006*
- 8 273. FDA: (Food and Drug Administration). *Federal Register. Vol.58. No. 117. 33860. Part II.*
9 *Department of Health and Human Services. 1993*
- 10 274. CDC: (Centers for Disease Control and Prevention). *Low Level Lead Exposure Harms*
11 *Children: A Renewed Call for Primary Prevention. Report of the Advisory Committee on*
12 *Childhood Lead Poisoning Prevention of the Centers for Disease Control and Prevention.*
13 *2012*
- 14 275. CDC: (Centers for Disease Control and Prevention). *Childhood Blood Lead Levels in*
15 *Children Aged <5 Years — United States, 2009–2014. Morbidity and Mortality Weekly*
16 *Report. Surveillance Summaries / Vol. 66 / No. 3. 2017*
- 17 276. CDC: (Centers for Disease Control and Prevention). *Childhood Lead Poisoning*
18 *Prevention Program. Lead Poisoning Prevention.*
19 *(<https://www.cdc.gov/nceh/lead/prevention/default.htm>) (ホームページ 2020年8月5*
20 *日時点). 2020*
- 21 277. FDA: (Food and Drug Administration). *Environmental Defense Fund. FDA reduces*
22 *maximum dairy limit for lead in children's food by half (ホームページ 2019.11.14 時点)*
23 *(<http://blogs.edf.org/health/2018/10/25/fda-reduces-limit-lead-childrens-food/>) 2018*
- 24 278. Flannery B M, Dolan L C, Hoffman-Pennesi D, Gavelek A, Jones O E, Kanwal R et al.:
25 *U.S. food & Drug Administration's interim reference levels for dietary lead exposure in*
26 *children and women of childbearing age. Regul Toxicol Pharmacol* 2019: 104516
- 27 279. NTP: (National Toxicology Program). *NTP Monograph on Health Effects of Low-level*
28 *Lead. June 13, 2012. 2012*
- 29 280. ATSDR: (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). *Toxicological Profile for*
30 *Lead. August 2020. 2020*
- 31 281. Health Canada: *Final Human Health State of the Science Report on Lead. 2013a*
- 32 282. Health Canada: *Risk Management Strategy for Lead 2013b*
- 33 283. ANSES: (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et
34 du travail). *Expositions au plomb : effets sur la santé associés à des plombémies inférieures*
35 *à 100 µg/L. Avis de l'Anses Rapport d'expertise collective 2013*
- 36 284. BfR: (Bundesinstitut für Risikobewertung). *EU-Höchstgehalte für Cadmium in*

- 1 Säuglings- und Kleinkindernahrung ausreichend - Exposition gegenüber Blei sollte
2 grundsätzlich auf das erreichbare Minimum reduziert werden. Stellungnahme Nr.
3 026/2018 des BfR vom 07. August 2018. 2018
- 4 285. RIVM: (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu). Dietary exposure to lead in the
5 Netherlands. RIVM Letter report 2016-0206. 2017
- 6 286. RIVM: (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu). Loodinname via kraanwater.
7 RIVM Letter report 2019-0090. 2019
- 8 287. FSANZ: (Food Standards Australia New Zealand). 25th Australian Total Diet Study. 2019
- 9 288. 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
- 10 289. ACGIH: (American Conference of Governmental Industrial Hygienist). Lead and
11 inorganic compounds BEI 2017
- 12 290. DFG: (Deutsche Forschungsgemeinschaft). List of MAK and BAT Values. Permanent
13 Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in
14 the Work Area. Report 55 2019
- 15 291. Codex: (Codex Alimentarius Commission). GENERAL STANDARD FOR
16 CONTAMINANTS AND TOXINS IN FOOD AND FEED. CXS 193-1995. Adopted in
17 1995. Revised in 1997, 2006, 2008, 2009. Amended in 2010, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016,
18 2017, 2018. 2018
- 19 292. EU: (European Union). Commission Regulation (EU) 2015/1005 of 25 June 2015
20 amending Regulation (EC) No 1881/2006 as regards maximum levels of lead in certain
21 foodstuffs. 2015
- 22 293. e-CFR: (Code of Federal Regulations). Electronic Code of Federal Regulations. Title 21:
23 Food and Drugs. Part 165-Beverages. Subpart B-Requirements for Specific Standardized
24 Beverages. 165.110 Bottled water.
25 ([https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-
26 idx?SID=2ace39abbf64e7753b3e81dc1520d649&mc=true&node=pt21.2.165&rgn=div5](https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=2ace39abbf64e7753b3e81dc1520d649&mc=true&node=pt21.2.165&rgn=div5)
27) (2019 年 7 月 16 日時点). 2019
- 28 294. FDA: (Food and Drug Administration). Guidance Document. Guidance for Industry:
29 Juice Hazard Analysis Critical Control Point Hazards and Controls Guidance, First
30 Edition. 2004
- 31 295. FDA: (Food and Drug Administration). Guidance Document. Guidance for Industry:
32 Lead in Candy Likely To Be Consumed Frequently by Small Children. 2006
- 33 296. Health Canada: List of contaminants and other adulterating substances in foods.
34 ([https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/food-
35 safety/chemical-contaminants/contaminants-adulterating-substances-foods.html](https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/food-safety/chemical-contaminants/contaminants-adulterating-substances-foods.html)) (ホー
36 ムページ 2020 年 8 月 11 日時点). 2020

- 1 297. FSANZ: (Food Standards Australia New Zealand). Food Standards Code. Standard 1.4.1
2 Contaminants and natural toxicants. Schedule 19 Maximum levels of contaminants and
3 natural toxicants. 2016
- 4 298. EU: (European Union). Council Directive of 15 October 1984 on the approximation of
5 the laws of the Member States relating to ceramic articles intended to come into contact
6 with foodstuffs. 1984
- 7 299. FDA: (Food and Drug Administration). Compliance Policy Guide (CPG) Sec. 545.450
8 Pottery (Ceramics); Import and Domestic - Lead Contamination. 2005
- 9 300. Canada: Consolidation. Glazed Ceramics and Glassware Regulations. SOR/2016-175.
10 Current to May 22, 2019. 2019
- 11 301. Danmark: Bekendtgørelse om fødevarekontaktmaterialer. BEK nr 1248 af 30/10/2018
12 (Gældende). 2019
- 13 302. Standards Australia: Australian Standard. Ceramic tableware. AS 4371—2012. First
14 published as AS/NZS 4371:1996.Revised and redesignated AS 4371—2012. 2012
- 15 303. Standards Australia: Standards New Zealand. Australian/New Zealand Standard. Ceramic
16 tableware. AS/NZS 4371:1996. 1996
- 17 304. EPA: (Environmental Protection Agency). Estimation of relative bioavailability of
18 lead in soil and soil-like materials using in vivo and in vitro methods. OSWER 9285.7-
19 77 May 2007. 2007
- 20 305. 山野 哲夫: 食品汚染物質の bioaccessibility と bioavailability. 生活衛生 2009; 53: 137-
21 144
- 22 306. EFSA: (European Food Safety Authority). SCIENTIFIC OPINION Guidance on
23 selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels
24 and Units in the absence of actual measured data. 2012; 10(3): 2579
- 25 307. Leasure, J. L, Giddabasappa, A, Chaney, S, Johnson, J. E., Jr., Pothakos, K and Lau,
26 Y. S et al.: Low-level human equivalent gestational lead exposure produces sex-
27 specific motor and coordination abnormalities and late-onset obesity in year-old mice.
28 Environ Health Perspect 2008; 116: 355-361
- 29
30
31
32

1 <付録>

2 1. 国際機関等が設定する食品中の鉛に関する基準値

3 (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
穀物類 (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 291)

1
2
3

(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

	ツシユルム、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 292)

1

2

3

(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 2019、FDA 2004*、2006**) (参照 293-295)

4

5

6

(4) カナダ

食品名	最大基準値 (ppm)
<u>Edible bone meal</u>	<u>10</u>
<u>トマトペースト、トマトソース</u>	<u>1.5</u>
<u>フィッシュプロテイン、ホールトマト</u>	<u>0.5</u>
<u>飲料 (消費される商品に適用)</u>	<u>0.2</u>
<u>無糖練乳、加糖練乳</u>	<u>0.15</u>

<u>乳児用調製乳（消費される商品に適用）</u>	<u>0.01</u>
<u>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）</u>	<u>0.05</u>
<u>密封容器に入った飲料水</u>	<u>0.01</u>

(Health Canada 2020) (参照 296)

(5-4) 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 297)

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 298)

(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 299)

(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 300)

(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 I 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 301)

(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)	全てのサンプルが基準値以下	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)	全てのサンプルが基準値以下	1.0 mg/L

深さのある貯蔵容器 (容量が 3L より大きいもの)	全てのサンプルが基準値以下	0.5 mg/L
カップ及びマグ	全てのサンプルが基準値以下	0.5 mg/L

(Standards Australia 2012) (参照 302)

1

2

3

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 303)

4

5

6