

<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  | 目次                                        |    |
| 2  | <審議の経緯> .....                             | 4  |
| 3  | <食品安全委員会委員名簿> .....                       | 4  |
| 4  | <食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会幹事会専門委員名簿> .....    | 4  |
| 5  | <食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会鉛ワーキンググループ名簿> ..... | 5  |
| 6  | 要 約 .....                                 | 6  |
| 7  | 評価実施の背景 .....                             | 7  |
| 8  | Ⅱ. 鉛の生産と用途 .....                          | 8  |
| 9  | Ⅲ. 日本の現行規制の概要 .....                       | 8  |
| 10 | Ⅳ. 環境中の分布、動態 .....                        | 10 |
| 11 | 1. 大気中の鉛 .....                            | 10 |
| 12 | 2. 土壌中の鉛 .....                            | 11 |
| 13 | 3. 水域・底質中の鉛 .....                         | 13 |
| 14 | Ⅴ. ヒトにおける曝露 .....                         | 13 |
| 15 | 1. 吸入曝露 .....                             | 13 |
| 16 | 2. 経口曝露 .....                             | 15 |
| 17 | (1) 食物からの曝露 .....                         | 15 |
| 18 | (2) 飲料水からの曝露 .....                        | 20 |
| 19 | (3) 器具・容器包装からの曝露 .....                    | 21 |
| 20 | ①陶磁器 .....                                | 21 |
| 21 | ②ガラス製品 .....                              | 22 |
| 22 | ③金属製品 .....                               | 22 |
| 23 | ④合成樹脂製品 .....                             | 22 |
| 24 | (4) 室内塵からの曝露 .....                        | 23 |
| 25 | (5) 土壌からの曝露 .....                         | 23 |
| 26 | (6) 玩具からの曝露 .....                         | 24 |
| 27 | (7) 経口曝露量の推定 .....                        | 24 |
| 28 | 3. 経皮曝露 .....                             | 26 |
| 29 | Ⅵ. 体内動態 .....                             | 26 |
| 30 | 1. 吸収 .....                               | 26 |
| 31 | 2. 分布 .....                               | 27 |
| 32 | 3. 代謝 .....                               | 29 |
| 33 | 4. 排泄 .....                               | 29 |
| 34 | 5. 生物学的半減期 .....                          | 30 |
| 35 | Ⅶ. ヒトへの影響 .....                           | 30 |
| 36 | 1. 急性影響 .....                             | 30 |
| 37 | 2. 慢性影響 .....                             | 31 |
| 38 | (1) 神経系への影響 .....                         | 31 |
| 39 | ①小児への影響 .....                             | 31 |
| 40 | a. 神経行動学的発達への影響 .....                     | 31 |
| 41 | b. 末梢神経機能への影響 .....                       | 47 |
| 42 | ②成人への影響 .....                             | 47 |
| 43 | a. 中枢神経機能への影響 .....                       | 47 |
| 44 | ③神経系への作用機構 .....                          | 49 |

|    |                                               |    |
|----|-----------------------------------------------|----|
| 1  | (2) 心血管系への影響 .....                            | 49 |
| 2  | (3) 血液／造血系への影響 .....                          | 52 |
| 3  | (4) 腎臓への影響 .....                              | 54 |
| 4  | (5) 内分泌系／免疫系への影響 .....                        | 56 |
| 5  | (6) 生殖への影響 .....                              | 57 |
| 6  | ① 性における生殖・発達への影響 .....                        | 57 |
| 7  | ②女性における生殖・発達への影響 .....                        | 57 |
| 8  | (7) 遺伝毒性 .....                                | 58 |
| 9  | (8) 発がん性 .....                                | 58 |
| 10 | VII. 実験動物等への影響 .....                          | 58 |
| 11 | 1. 急性毒性 .....                                 | 59 |
| 12 | 2. 神経系への影響 .....                              | 59 |
| 13 | 3. 心血管系への影響 .....                             | 64 |
| 14 | 4. 血液／造血系への影響 .....                           | 64 |
| 15 | 5. 腎臓への影響 .....                               | 64 |
| 16 | 6. 生殖・発生への影響 .....                            | 65 |
| 17 | 7. 遺伝毒性 .....                                 | 66 |
| 18 | 8. 発がん性 .....                                 | 67 |
| 19 | VIII. 国際機関等での評価 .....                         | 68 |
| 20 | 1. JECFA .....                                | 68 |
| 21 | 2. WHO 飲料水水質ガイドライン .....                      | 68 |
| 22 | 3. 国際がん研究機関 (IARC) .....                      | 69 |
| 23 | 4. 欧州食品安全機関 (EFSA) .....                      | 69 |
| 24 | 5. 米国環境保護庁 (US EPA) と米国疾病予防管理センター (CDC) ..... | 70 |
| 25 | 6. 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) .....                  | 71 |
| 26 | 7. 日本産業衛生学会 .....                             | 72 |
| 27 | IX. 鉛による健康影響の一次報告 .....                       | 72 |
| 28 | 1. 有害性の整理 .....                               | 73 |
| 29 | (1) 神経系への影響 .....                             | 73 |
| 30 | (2) 心血管系への影響 .....                            | 73 |
| 31 | (3) 血液／造血系への影響 .....                          | 73 |
| 32 | (4) 腎臓への影響 .....                              | 73 |
| 33 | (5) 内分泌系／免疫系への影響 .....                        | 74 |
| 34 | (6) 生殖への影響 .....                              | 74 |
| 35 | (7) 遺伝毒性 .....                                | 74 |
| 36 | (8) 発がん性 .....                                | 74 |
| 37 | 2. 用量-影響評価 .....                              | 74 |
| 38 | (1) 曝露指標 .....                                | 74 |
| 39 | (2) 影響指標 .....                                | 76 |
| 40 | (3) 疫学的知見 .....                               | 79 |
| 41 | ① 小児に有害影響を及ぼさない血中鉛濃度の推定 .....                 | 79 |
| 42 | ② 成人に有害影響を及ぼさない血中鉛濃度の推定 .....                 | 81 |
| 43 | (4) 血中鉛濃度と鉛摂取量との関係 .....                      | 83 |
| 44 | 3. ハイリスクグループ .....                            | 88 |

|    |                      |    |
|----|----------------------|----|
| 1  | 4. 結論 .....          | 89 |
| 2  | XI. まとめ及び今後の課題.....  | 89 |
| 3  | <本評価書中で使用した略号> ..... | 92 |
| 4  | <引用文献> .....         | 94 |
| 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 |                      |    |
| 37 |                      |    |
| 38 |                      |    |
| 39 |                      |    |
| 40 |                      |    |
| 41 |                      |    |
| 42 |                      |    |
| 43 |                      |    |
| 44 |                      |    |
| 45 |                      |    |
| 46 |                      |    |
| 47 |                      |    |

# 1 <審議の経緯>

|       |     |     |                                |
|-------|-----|-----|--------------------------------|
| 2008年 | 4月  | 17日 | 食品安全委員会第234回会合（自ら評価の決定）        |
| 2008年 | 5月  | 13日 | 第3回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会（審議体制の決定等） |
| 2008年 | 7月  | 30日 | 第1回鉛ワーキンググループ                  |
| 2008年 | 9月  | 29日 | 第2回鉛ワーキンググループ                  |
| 2008年 | 10月 | 24日 | 第3回鉛ワーキンググループ                  |
| 2008年 | 11月 | 26日 | 第4回鉛ワーキンググループ                  |
| 2009年 | 2月  | 10日 | 第5回鉛ワーキンググループ                  |
| 2009年 | 4月  | 7日  | 第6回鉛ワーキンググループ                  |
| 2009年 | 6月  | 17日 | 第7回鉛ワーキンググループ                  |
| 2009年 | 9月  | 8日  | 第8回鉛ワーキンググループ                  |
| 2010年 | 1月  | 13日 | 第9回鉛ワーキンググループ                  |
| 2010年 | 3月  | 9日  | 第10回鉛ワーキンググループ                 |

## 2

### 3 <食品安全委員会委員名簿>

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

## 4

### 5 <食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会幹事会専門委員名簿>

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

## 6

1  
2  
  
3  
  
4  
  
5  
6  
7

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

【専門委員】

井口 弘  
河村葉子  
佐藤 洋  
千葉百子 (座長)  
寺本敬子  
広瀬明彦  
山添 康

【専門参考人】

池田正之  
加治正行  
大六一志 (第 6 回 WG)  
堀口俊一  
水口 雅 (第 6 回 WG)  
村田勝敬  
吉永 淳

(2009 年 10 月 1 日から)

【専門委員】

河村葉子  
佐藤 洋 (座長)  
寺本敬子  
広瀬明彦  
村田勝敬  
山添 康  
吉永 淳

【専門参考人】

池田正之  
加治正行  
千葉百子  
堀口俊一

(2011 年 10 月 1 日から)

【専門委員】

佐藤 洋 (座長)  
寺本敬子  
広瀬明彦  
村田勝敬  
山添 康  
吉永 淳

## 1 要 約

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

5 鉛は、青みを帯びた灰色の腐食されにくい重金属である。地殻に比較的豊富に存  
6 在し、自然由来の鉛が環境中に広く分布するほか、現在までに有鉛ガソリンの使用に  
7 による大気汚染、鉛鉱山や製錬所からの排出、鉛管、蓄電池、ハンダ、含鉛塗料等の利  
8 用によって人為由来の鉛も環境中に拡散した。したがって、ヒトの生活環境には自然  
9 及び人為由来の鉛が混在し、大気や飲料水及び器具・容器包装によって汚染された食  
10 品を含む食物の摂取を介してヒトは鉛の曝露を受けている。

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

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

19 ハイリスクグループについては、低い血中鉛濃度と知能指数（IQ）等の神経行動  
20 学的発達への影響との関連を調べたコホート研究及び横断的研究に基づき、有害影響  
21 を及ぼさない血中鉛濃度を  $4\text{ }\mu\text{g/dL}$  以下とした。ハイリスクグループを除く一般の成  
22 人については、職業曝露における疫学研究のデータを基に、ベンチマークドース  
23 （BMD）法を用いて神経系の BMD の 95 %信頼下限値（BMDL）を算出し、有害影  
24 響を及ぼさない血中鉛濃度を  $10\text{ }\mu\text{g/dL}$  以下とした。近年の我が国における小児の血  
25 中鉛濃度は、 $4\text{ }\mu\text{g/dL}$  と比べて低いレベルを維持している。血中鉛濃度は変動しやす  
26 いものであり、 $4\text{ }\mu\text{g/dL}$  という値はあくまで目安であるが、可能な限り血中鉛濃度が  
27  $4\text{ }\mu\text{g/dL}$  を超過しないようにすることが重要である。

28 血中鉛濃度から摂取量への変換については、これまで多くのモデル式が提唱され  
29 ているものの、鉛の体内動態における不確実性が必ずしも十分に考慮されていないと  
30 いう問題や、環境中の鉛濃度が比較的高い時期に開発されたため、モデル式に用いら  
31 れているパラメータが必ずしも現状にそぐわない可能性があるといった問題がある。  
32 また、体内動態を考慮に入れているモデルでも、体内動態に関するパラメータの根拠  
33 文献が環境中の鉛濃度が比較的高い時期のものであるという問題がある。さらに、モ  
34 デル式を使った解析に必要な食物、飲料水、大気、土壌、室内塵など各媒体からの鉛  
35 曝露量に関して、日本国内において現時点でコンセンサスの得られたデータがなく、  
36 データ間のばらつきが大きいという問題があった。このため、モデル式を用いての血  
37 中鉛濃度から鉛摂取量への変換は困難であると考えられた。今後、我が国において、  
38 各媒体の鉛濃度や摂取量、これらのデータに基づいた寄与率に関するデータを蓄積し  
39 ていくことが必要である。

40 以上のことから、血中鉛濃度と鉛摂取量との関係を示すデータが不十分であるた  
41 め、鉛の耐容摂取量に換算することは困難であると判断し、有害影響を及ぼさない血  
42 中鉛濃度の設定をもって今回の結論とした。

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

## 1 評価実施の背景

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

鉛に関する基準の国際的な動向については、1986 年の JECFA (FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議) 第 30 回会議で、乳児及び小児に対する暫定耐容週間摂取量 (PTWI) 25 µg/kg 体重/週が設定され、その後、PTWI の対象範囲が全ての年齢層に拡大された。しかし、2010 年 6 月に開催された第 73 回 JECFA において、最近の曝露データから現行の PTWI (25 µg/kg 体重/週) は適当でないとして取り下げられた。また、実際の曝露量と PTWI との差が小さいことから、2004 年の CODEX (FAO/WHO 合同食品規格委員会) において「食品の鉛汚染防止及び低減化に関する行動規範」が出されている。

一方、米国では、米国の安全基準を超える鉛が塗料に含まれる中国製おもちゃの自主回収・交換を発表したり、我が国でも、2007 年に中国製の土鍋から鉛が溶出して輸入業者が自主回収するといった事態が相次いで起こった。これらの事件をきっかけに、厚生労働省は食品衛生法の器具・容器包装及びおもちゃの規格基準の鉛に係る規格を見直し、2008 年 7 月に食品安全基本法第 11 条 1 項 3 号の「人の健康に悪影響が及ぶことを防止し、又は抑制するために緊急を要する場合で、あらかじめ食品健康影響評価を行ういとまがないとき」に該当すると判断した。

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



## I. 物理、化学的特性

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

## II. 鉛の生産と用途

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

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

## III. 日本の現行規制の概要

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

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

<sup>2</sup> メチル基 ( $\text{CH}_3$ )、エチル基 ( $\text{C}_2\text{H}_5$ ) などのアルキル基を 1-4 個結合した有機鉛化合物の総称で、テトラエチル鉛 ( $(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{Pb}$ ; 四エチル鉛) やテトラメチル鉛 ( $(\text{CH}_3)_4\text{Pb}$ ; 四メチル鉛) をさすことが多い。アルキル鉛は無色透明、油状の重い液体 (可燃性) で、かつてはアンチノック剤として自動車用燃料に添加されていた。特にテトラエチル鉛は肺や皮膚から容易に吸収され、毒性も強い。

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

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

表 1 日本の現行規制

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

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

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

#### IV. 環境中の分布、動態

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

##### 1. 大気中の鉛

人為活動によって様々な発生源から鉛が放出された結果、大気中の有機鉛及び無機鉛の地球規模の拡散が生じた。1970 年代以降有鉛ガソリンが各国で禁止されるようになるまで、世界の主要都市の鉛による大気汚染の 95%はアルキル鉛燃料添加剤由来であると推測された (US EPA 2002)。Nriagu 及び Pacyna (1988) は、毎年、33 万 t の鉛が直接的に大気中へ放出されていると推定している。産業革命以前の自然由来 (火山からの放出、岩石の風化、ラドンガスの崩壊、波しぶきによる海からの飛散等) の大気中鉛濃度は、 $0.01-0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  の範囲内と推定されている。1975 年以降報告されている最低濃度は、南極で測定されたもので  $0.076 \text{ ng}/\text{m}^3$  であった (US EPA 1986)。

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

る鉛粒子は、主に鉛-硫黄化合物 ( $\text{PbSO}_4$ 、 $\text{PbO} \cdot \text{PbSO}_4$ 、 $\text{PbS}$ ) である (US EPA 1986)。

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

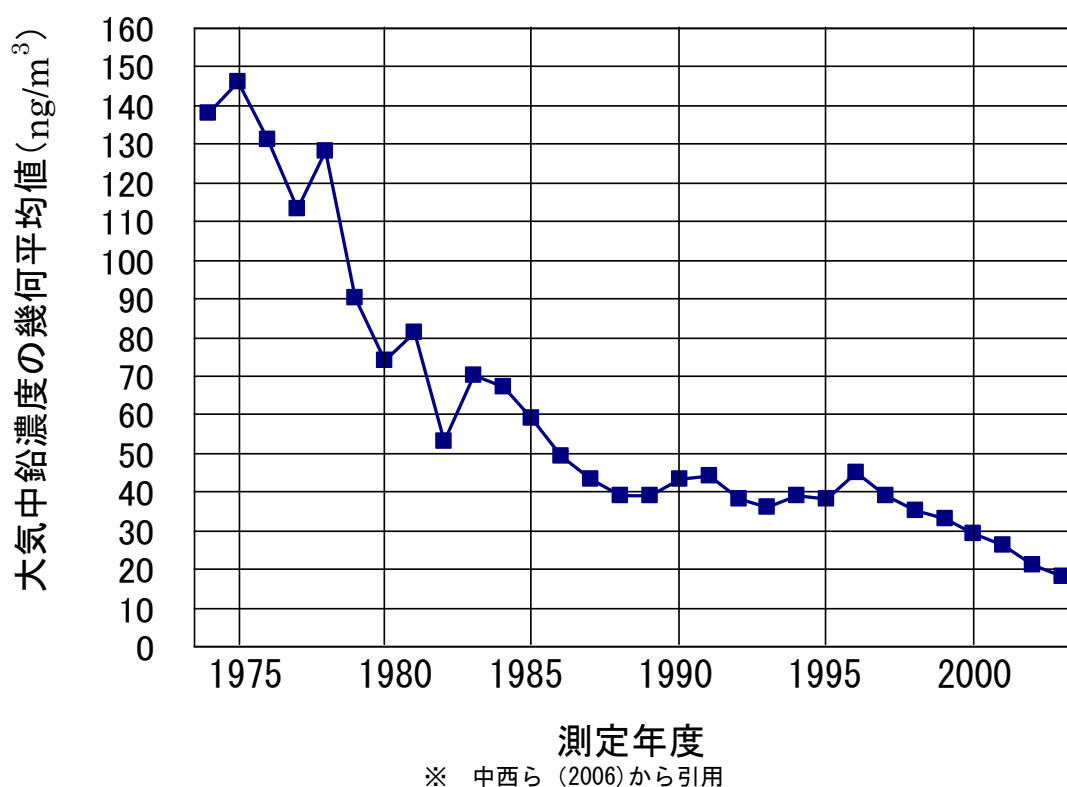


図 1 日本全国における大気中鉛濃度の幾何平均値の推移

## 2. 土壌中の鉛

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

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

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

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

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

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

表 2 日本の農用地等の非汚染土壤中の鉛濃度

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

1) 農用地では概ね 0-15 cm、森林では 0-10 cm

2) 地表下概ね 30-60 cm のうち主要な層位 15 cm

※ 浅見 (2001) から引用

### 3. 水域・底質中の鉛

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

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

## V. ヒトにおける曝露

### 1. 吸入曝露

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

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

また、受動喫煙により小児の血中鉛濃度が上昇することが複数の研究により示されており、日本の就学前の小児を対象に行われた研究においても、非喫煙家庭の小児に比べて、喫煙家庭の小児の血中鉛濃度は高かった (加治ら 1997、Kaji 2007)。

表 3 小児と成人の吸入曝露量の推定結果

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

\* 0-6 歳児の平均

※ 中西ら (2006) から引用

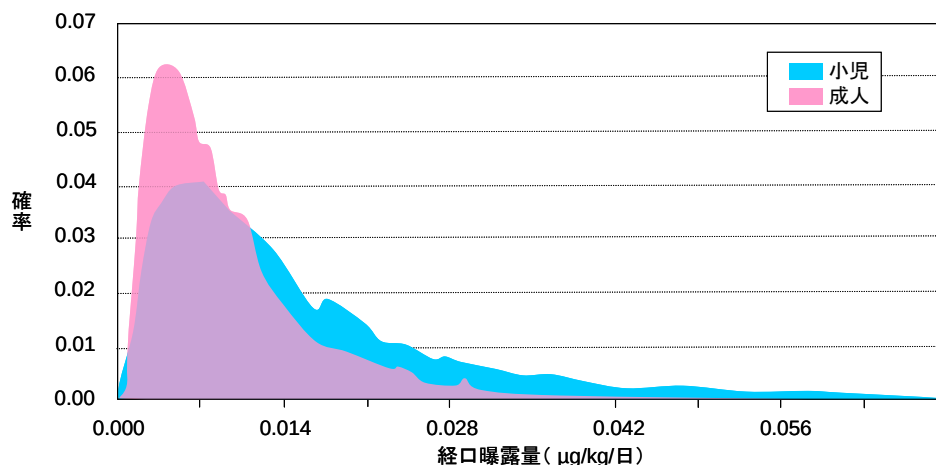


図 2 小児と成人の吸入曝露量の確率分布

※ 中西ら (2006) から引用

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

## 2. 経口曝露

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

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

### （1）食物からの曝露

#### ①食事からの曝露

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

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

<sup>8</sup> マウシング（mouthing）：口に入れて確かめる乳幼児特有の習慣。

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

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



1 表 4 各国の食事由来の鉛週間摂取量

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

2 注：報告年や測定年が記載されていないものは 1980 年代の測定値  
3 ( ) は推定に用いた体重  
4

5 ※ WHO FOOD ADDITIVES SERIES 44 Safety evaluation of certain food additives and contaminants, IPCS  
6 (2000) 及び我が国の結果は TDS (国立医薬品食品衛生研究所、2006) から引用  
7

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

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

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

量 (PTWI) 25  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週の約14%であり、2008年は30.6  $\mu\text{g}/\text{日}$  (体重53.3 kgで4.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週) である。

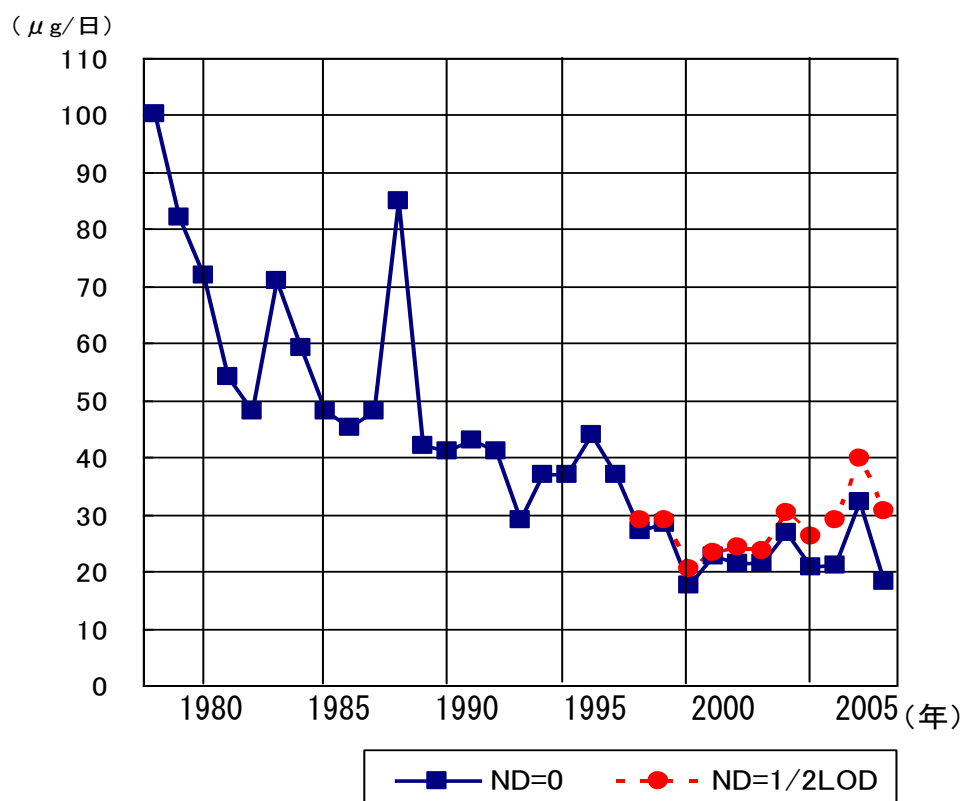


図3 食事からの鉛摂取量の推移

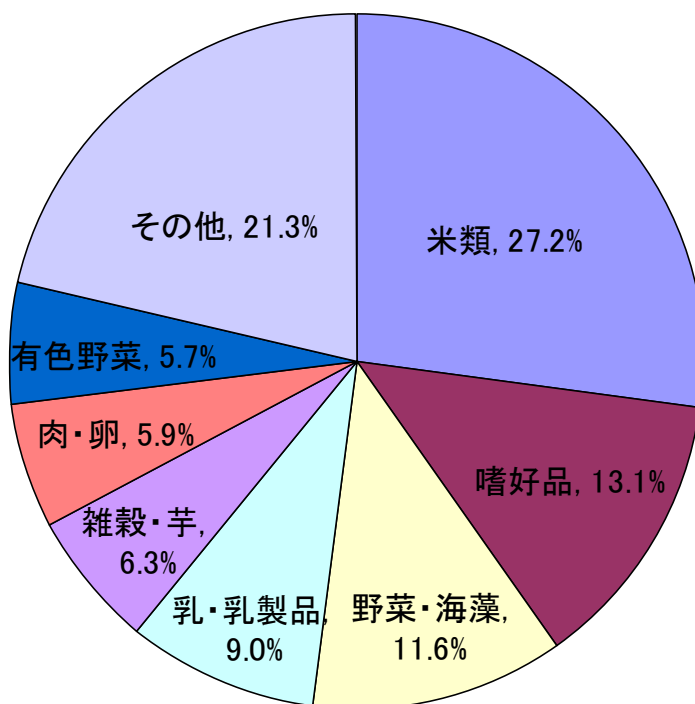


図4 2008年の食事由来の鉛曝露量 (ND=1/2 LOD) に対する14食品群の寄与率

## ②各食品からの曝露

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

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

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

<sup>13</sup> 酒類、茶、コーヒー、その他嗜好飲料

1 表5 国内産農産物の鉛含有量実態調査結果（平成16年産）

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

2 注）平均値はGEMS/Foodが示す方法に従い以下により算出した。

3 a. さといも（皮付き）を除く品目については定量限界未満の分析点数が全分析点数の60%を超えてい

4 たことから、以下により平均値（１）及び平均値（２）を算出した。

5 平均値（１）：定量限界未満の濃度を「0」として算出

6 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

7 「定量限界」として算出

8 b. さといも（皮付き）については定量限界未満の分析点数が全分析点数の60%未満であったことから、

9 定量限界未満の濃度を「定量限界の1/2」として平均値（３）を算出した。

10 ※ 農林水産省（2008）から引用

表6 牛乳と乳児用調製乳製品の鉛濃度

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

a 出典：Dabeka & McKenzie (1987)

b 出典：Albert & Badillo (1991) データは 1982 年に得られた。

c 出典：Bolger 他 (1991) データは 1980 年代後半に得られた。

d 乳児が飲むミルクの鉛レベルは粉ミルクを溶かすための水に含まれていた鉛レベルの影響が大きい。

## (2) 飲料水からの曝露

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

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

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

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

<sup>14</sup> 水道水は配水管によって各需要者の給水管と接続している。配水管から分水栓を取り付けて給水栓（蛇口）までは、土地及び建物の所有者または使用者の所有物であり、給水管等の維持管理は需要者の負担となるもの。

表7 鉛給水管使用延長別の水道水中鉛濃度の分布

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

※ 東京都水道局（2001）から引用

### （３）器具・容器包装からの曝露

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

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

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

#### ①陶磁器

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

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

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

## ②ガラス製品

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

## ③金属製品

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

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

## ④合成樹脂製品

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

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

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

#### (4) 室内塵からの曝露

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

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

#### (5) 土壌からの曝露

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

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

環境省では小児が摂取する土壌の量を最大で 1 日  $200 \text{ mg}$  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  $13.2 \mu\text{g/g}$  (環境庁 2000) とすると、曝露量は  $2.64 \mu\text{g}$  となる。小児の食事からの鉛摂取量約  $6 \mu\text{g}$  と比較すると、小児の土壌摂食による鉛摂取量は食事由来の曝露量のおよそ  $1/2$  となり、小児における鉛曝露のうち土壌からの寄与が大きいことが推定される。

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



## (6) 玩具からの曝露

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

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

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

## (7) 経口曝露量の推定

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

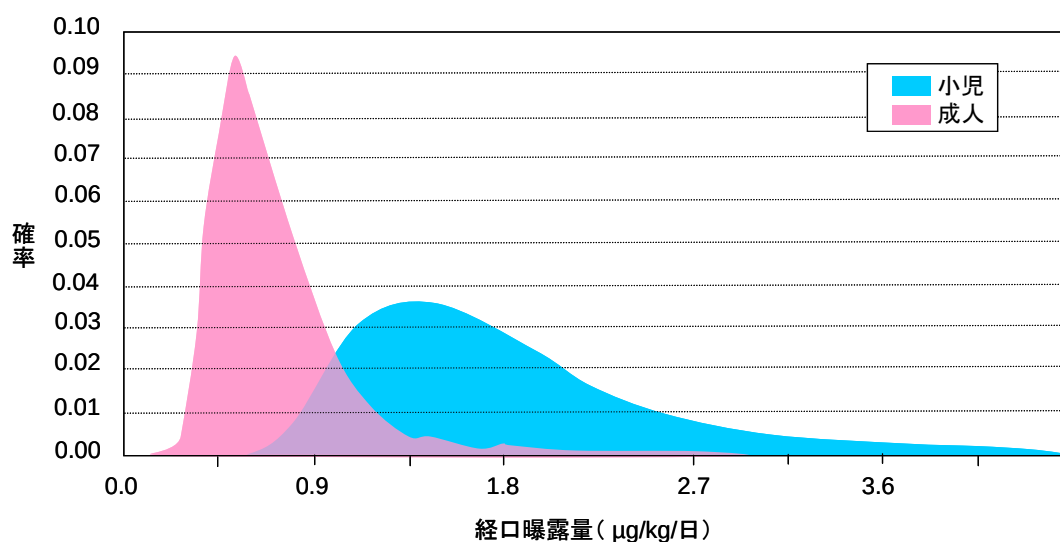
<sup>16</sup> 検体の濃度は、塗膜については塗膜 1g あたりの鉛重量（µg）を、玩具本体については塗装部分と本体部分を合わせた玩具 1g あたりの鉛重量（µg）を記載している。

表 8 経口曝露量の推定結果

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

\* 0-6 歳児の平均

※ 中西ら (2006) から引用



※ 中西ら (2006) から引用

図 5 小児と成人の経口曝露量の確率分布

表 9 経口曝露量に対する土壌、食品、飲料水からの寄与率<sup>1)</sup>

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

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

2) 0-6 歳児の平均

※ 中西ら (2006) から引用

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

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

表 10 都内の小児の曝露経路別鉛曝露量

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

※ Aung ら（2004）から引用

### 3. 経皮曝露

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

## VI. 体内動態

### 1. 吸収

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

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

## 2. 分布

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

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

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

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

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

18 妊婦や子育て中の母親では、母体骨中鉛からの移行は重要である (Silbergeld  
19 1991)。妊娠期間を初期、中期、後期の 3 期に分けると、妊娠中の母体の血中鉛  
20 濃度は、初期に比べて中期にやや低下するが、後期に上昇する。初期から中期に  
21 かけての母体の血中鉛濃度低下は、妊娠中の血液希釈や母体と胎児の双方におけ  
22 る臓器の重量増加と関連していると考えられるが、中期から後期にかけての母体  
23 の血中鉛濃度上昇の原因は骨中鉛の血液への移行、消化器官での鉛の吸収増加な  
24 どによるものだろうと推察している (Rothenberg et al. 1994)。出産後に母体の  
25 血中鉛濃度が有意に上昇するという報告 (Ernhart & Greene 1992)、妊娠に伴  
26 って骨中鉛が血中へ移行したために妊娠中に鉛中毒の症状が悪化した症例  
27 (Riess & Halm 2007) がある。Gulson ら (1998) は、オーストラリア在住の  
28 女性 22 名（血中鉛濃度幾何平均値約 3 µg/dL、範囲 1.9-20 µg/dL）を対象に妊  
29 娠期及び出産後の母体骨から血中への鉛の移行を調べ、妊娠期における鉛の移行  
30 の直線的な増加や出産後 1 週間から 6 か月まで一定量の鉛の移行が継続的に示  
31 されたと報告している。

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

ことが示されている (US EPA 2006)。

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

### 3. 代謝

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

### 4. 排泄

消化管で吸収されなかった食品中の鉛は主に糞便中に排泄される。一方、体内に吸収されて蓄積されなかった鉛は主に腎臓を通して尿から排泄される (ATSDR 2007)。

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

## 5. 生物学的半減期

軟組織ではターンオーバー速度は速く、骨でははるかに遅い。血中と軟組織での鉛の生物学的半減期は成人でおよそ36-40日である。骨から血中に移行する鉛による寄与も大きい。3-5週間前に摂取した鉛量が血中鉛濃度に反映される。骨での鉛の生物学的半減期は約17-27年である。骨中鉛の生物学的半減期は、成人よりも石灰化の活発な小児の方がはるかに長い可能性も示唆されている

(Succop et al. 1987)。Christofferssonら(1986)は、退職後の作業員14名の指骨中の鉛レベルを*in vivo*の蛍光X線法を用いて観察した。14名の作業員のうち8名を退職直後から2.5年追跡したところ、8名全員で鉛濃度の低下が認められ、生物学的半減期の平均値は7年(範囲3-15年)と推定された。残りの6名では、鉛作業場を離れて7年後から13年目まで追跡した。6例のうち5例で骨中鉛の低下がみられ、その生物学的半減期の平均値は8年(範囲2年-無限大)であった。これらの結果から、曝露が終了すると骨中鉛は低下すること、及び骨中鉛の低下速度は種々のデータから従来推測されていたよりも速いと報告された。

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

## VII. ヒトへの影響

### 1. 急性影響

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

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

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

## 2. 慢性影響

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

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

### （1）神経系への影響

#### ①小児への影響

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

#### a. 神経行動学的発達への影響

1980年代以降、鉛曝露が小児の神経行動学的発達を抑制する可能性を調べるため、多くの疫学研究が主に米国において行われている。これらの疫学研究の多くは、鉛の曝露指標として対象児の血中鉛濃度（臍帯血中鉛濃度を含む）を採用している。一部の研究では、骨中鉛・脱落歯中鉛などを用いたり、あるいはそれらを併用したりしている。神経行動学的発達への影響測定のためのテスト項目は一樣ではないが、知能検査による知能指数（Intelligence Quotient : IQ）が影響指標として幅広く用いられている。疫学研究には、対象集団の出生前から生後数年にわたって曝露指標（母体血や臍帯血）と影響指標の経時変化を追跡調査したコホート研究のほか、特定の時期に曝露・影響両指標を測定した横断的研究がある。コホート研究については、米国（ボストン、シンシナティ、クリーブランド、ロチェスター、デトロイト）、メキシコ（メキシコシティ）、オーストラリア（ポートペリー、シドニー）、ニュージーランド（クライストチャーチ）等で行われている（表12）。代表的なコホート研究の事例を以下に示す。

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

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



1 Infant Development : BSID) (発達検査) の精神発達指標 (Mental Development  
2 Index : MDI) を用いて生後6か月以降6か月ごとに24か月まで検査した。同時に  
3 採血も行われ、血中鉛濃度を測定した。血中鉛濃度とMDIの関係を、各種交絡  
4 因子を調整して解析した。全年齢を通じて臍帯血中鉛濃度が高濃度群の成績は他  
5 の2群よりも劣り、低濃度群と高濃度群との差は4.8ポイント (95%信頼区間 :  
6 2.3-7.3) 、中濃度群と高濃度群の差は3.8ポイント (95%信頼区間 : 1.3-6.3) で  
7 あった。このことから、臍帯血中鉛濃度が25  $\mu\text{g}/\text{dL}$  以下でも胎児に有害な影響  
8 を及ぼす可能性が示唆された。なお、出生後の血中鉛濃度とMDIとは関連しな  
9 かった。Bellingerら (1991a) が、生後57か月になった小児169名を対象に  
10 McCarthy Scales of Children's Abilitiesを行った結果、2歳時の血中鉛濃度 (平  
11 均6.8  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) は生後57か月時のGeneral Cognitive Index (GCI) スコアと関連  
12 したが、交絡因子調整後、57か月時に10  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上の血中鉛濃度をもつ小児を  
13 除くと、出生後の高濃度曝露とスコアの低下とは関連しなかったことから、臍帯  
14 血中鉛濃度が10  $\mu\text{g}/\text{dL}$ を超えていた子どもでも、生後の血中鉛濃度が10  $\mu\text{g}/\text{dL}$   
15 を下回れば出生前の影響は持続しない可能性を示唆した (Bellinger et al.  
16 1991a)。10歳になった小児148名を対象に改訂版ウェクスラー児童知能検査  
17 (Wechsler Intelligence Scale for Children -Revised : WISC-R、知能検査)  
18 及びカウフマン学習到達度検査 (Kaufman Test of Educational Achievement :  
19 K-TEA、学力検査) を行った結果、2歳時の血中鉛濃度がWISC-RとK-TEAのス  
20 コアの低下と有意に関連したが、他の時点の血中鉛濃度とは関連しなかった。血  
21 中鉛濃度が0-25  $\mu\text{g}/\text{dL}$ の範囲で血中鉛濃度が10  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 上昇すると、WISC-Rの  
22 Full-Scale IQスコアが5.8ポイント (95%信頼区間 : 1.7-9.9、 $p=0.007$ ) 低下し、  
23 K-TEAのBattery Compositeスコアが8.9ポイント (95%信頼区間 : 4.2-13.6、 $p$   
24  $<0.001$ ) 低下したことから、2歳頃の血中鉛濃度のわずかな上昇が10歳時の知  
25 能や学業成績の低下と関連すると報告した (Bellinger et al. 1992)。

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

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

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

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

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

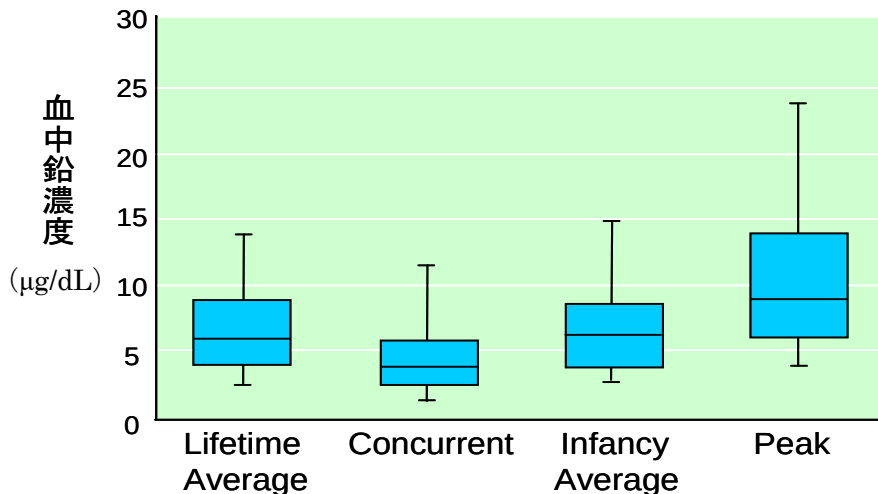
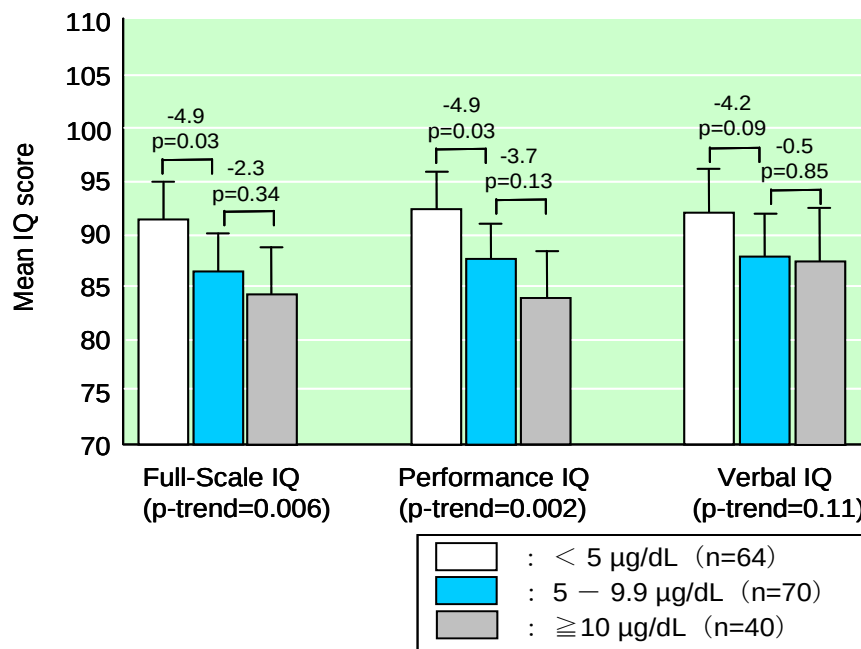


図6 各種血中鉛濃度の分布

※ Jusko et al. (2008)から引用



※ Jusko et al. (2008)から引用

図7 Lifetime average 血中鉛濃度と平均IQスコアとの関係

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

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

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

1 表 11 小児における神経系への影響と血中鉛濃度との関係を示した知見

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

| 番号 | 文献                      | 曝露指標                                          |                                                            | 影響測定年齢                | 影響テスト項目                                                                                     | 交絡因子調整 | 影響箇所 | 影響の有無 | 結果・結論                                                                                                                                                                                                                                                          | 引用状況 |              |            |              |
|----|-------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------|------------|--------------|
|    |                         | 血中鉛濃度 (μg/dL)                                 | 採血年齢                                                       |                       |                                                                                             |        |      |       |                                                                                                                                                                                                                                                                | WHO  | JECFA (2000) | CDC (1991) | ATSDR (2007) |
| 32 | Bellinger et al.(1991)  | <3-≧10<br>6.9<br>6.4                          | 臍帯血<br>24ヶ月<br>57ヶ月                                        | 57ヶ月                  | McCarthy General Cognitive Index等                                                           | ○      | 中枢   | 有     | 中流・中流上位の家庭の小児を対象。<br>生後24ヶ月の血中鉛濃度と生後57ヶ月目のテストの成績は負の相関。<br>臍帯血中鉛とは相関せず。                                                                                                                                                                                         | ●    | ○            | ○          | ○            |
| 33 | Baghurst et al.(1992)   | 6.2-14.3<br>4.3-15.0<br>7.2-34.4<br>6.6-20.0  | 母体血<br>臍帯血<br>6ヶ月-6歳<br>7歳                                 | 7歳                    | WISC-R IQ                                                                                   | ○      | 中枢   | 有     | 鉛製錬所所在地域の2歳及び4歳時点の血中鉛上昇と知能発達遅延の認められた7歳児を対象。<br>出生前及び生後の血中鉛濃度と7歳時のIQとの間に負の相関。                                                                                                                                                                                   |      | ○            |            | ○            |
| 34 | Bellinger et al.(1992)  | 6.3-7.8                                       | 6-57ヶ月                                                     | 10歳                   | WISC-R IQ<br>K-TEA                                                                          | ○      | 中枢   | 有     | 生後24ヶ月で血中鉛濃度の上昇が10歳時の知能と学業成績に悪影響。                                                                                                                                                                                                                              | ●    |              |            | ○            |
| 35 | Ruff et al.(1993)       | 31.2(25-55)<br>26.9<br>23.9                   | 13-87ヶ月<br>上記より7週後<br>6ヶ月後                                 | 13-87ヶ月<br>から7週後と9ヶ月後 | Bayley Mental Development Index<br>Stanford-Binet IQ                                        | ○      | 中枢   | 有     | キレート剤投与により血中鉛濃度の低下とともに、6ヶ月後においては、認知力に改善効果。                                                                                                                                                                                                                     |      |              |            | ○            |
| 36 | Leviton et al.(1993)    | <4.7-≧8.5                                     | 臍帯血                                                        | 8歳                    | 学習上の問題                                                                                      | ○      | 中枢   | 有     | 脱落歯中の鉛濃度も併せて測定。<br>女子の場合、臍帯血及び脱落歯中の鉛濃度と学習上の問題と相関。                                                                                                                                                                                                              |      |              |            |              |
| 37 | Dietrich et al.(1993a)  | 10-16                                         | 3-60ヶ月                                                     | 6.5歳                  | WISC-R IQ                                                                                   | ○      | 中枢   | 有     | 低中程度鉛曝露、253例。血中鉛濃度とIQとの間に負の相関。                                                                                                                                                                                                                                 |      | ○            |            |              |
| 38 | Dietrich et al.(1993b)  | 8.4<br>4.8-17.1                               | 妊婦第1三半期<br>生後-6歳                                           | 6歳                    | 上肢を動かすスピードや器用性などの運動能力                                                                       | ○      | 中枢   | 有     | 都心部在住の小児を対象。<br>出生時及び生後血中鉛濃度と運動能力失点に相関。                                                                                                                                                                                                                        | ●    |              |            |              |
| 39 | Wasserman et al.(1994)  | 9.6 (非汚染地域)<br>39.9 (汚染地域)                    | 4歳                                                         | 4歳                    | McCarthy Scale General Cognitive Index                                                      | ○      | 中枢   | 有     | 鉛製錬所と鉛電池工場の近郊に住む小児のGCI低下                                                                                                                                                                                                                                       |      |              |            | ○            |
| 40 | Pocock et al.(1994)     | 6.8-23.7【19歳】<br>5.1-12.7(μg/g)【歯7歳】          | 生後-10歳                                                     | ≧5歳                   | WISC-R IQ、WPPSI IQ等                                                                         | ○      | 中枢   | 有     | 26歳の総括(19歳が血中鉛濃度との関係、7歳が歯牙鉛との関係)<br>血中鉛濃度が10~20 μg/dL、あるいは歯牙鉛5~10 μg/g変化すると、IQは1-2ポイント低下したが、他の要因についての考察が必要。<br>5歳の前向き研究で臍帯血及び出生前の母親の血中鉛濃度とIQとの間に相関はなかったが、2歳時点の血中鉛濃度とIQはわずかに負の相関(幼稚園児以上では強く相関)。<br>14歳で血中鉛濃度とIQとの間に負の相関(他の交絡要因の影響が大きい)。<br>7歳で歯牙鉛とIQとの間に強い負の相関。 |      |              |            | ○            |
| 41 | Schwartz(1994)          | 6.5-23                                        | 小学生                                                        | 小学生                   | WISC-R IQ等                                                                                  | ○      | 中枢   | 有     | 鉛曝露と子供のIQには強い相関。<br>血中鉛濃度10~20 μg/dL上昇すると、IQは2.6ポイント低下。<br>10 μg/dLを閾値とする判断は妥当ではない。                                                                                                                                                                            |      | ○            |            | ○            |
| 42 | Wasserman et al.(1997)  | 13<br>15                                      | 妊婦中期母体血<br>臍帯血                                             | 7歳                    | WISC-R IQ                                                                                   | ○      | 中枢   | 有     | 他の社会要因の影響が大きい。                                                                                                                                                                                                                                                 |      |              |            | ○            |
| 43 | Lanphear et al.(2000)   | 1.9                                           | 6-16歳                                                      | 6-16歳                 | 4種の認識力・学習力テスト                                                                               | ○      | 中枢   | 有     | 5 μg/dL以下でも認識力・学習力が低下。                                                                                                                                                                                                                                         |      |              |            | ○            |
| 44 | Sanin et al.(2001)      | 9.7<br>6.8<br>15.2(μg/g)<br>5.7               | 母体血<br>臍帯血<br>母親膝蓋骨<br>1ヶ月                                 | 1ヶ月                   | 出生後の体重増加                                                                                    |        | 中枢   | 無     | 母親膝蓋骨中鉛と乳児の体重増加が負の相関。                                                                                                                                                                                                                                          |      |              |            | ○            |
| 45 | Canfield et al.(2003)   | 7.4                                           | 6-60ヶ月                                                     | 3-5歳                  | Stanford-Binet IQ                                                                           | ○      | 中枢   | 有     | 血中鉛濃度とIQとの間に負の相関。<br>血中鉛濃度が低い方(10 μg/dL以下の子ども)がIQの低下が大きい。                                                                                                                                                                                                      |      |              |            | ○            |
| 46 | Canfield et al.(2004)   | 7.2<br>(1.4-19.9)                             | 6-60ヶ月                                                     | 5.5歳                  | CANTAB (Cambridge Neuropsychological Testing<br>Automated Battery)                          | ○      | 中枢   | 有     | 血中鉛濃度とCANTABテストスコアとの間に負の相関。<br>小児における鉛曝露は実行機能に影響を与える可能性。                                                                                                                                                                                                       |      |              |            | ○            |
| 47 | Chiodo et al.(2004)     | 5.4                                           | 7.5歳                                                       | 7.5歳                  | 知能・視覚・運動・集中力等                                                                               | ○      | 中枢   | 有     | 出生後の鉛曝露の影響について低値での閾値はない。                                                                                                                                                                                                                                       |      |              |            | ○            |
| 48 | Chen et al.(2005)       | 26.2(20-44)<br>12.0<br>8.0                    | 2歳<br>5歳<br>7歳                                             | 2、5、7歳                | Bayley Mental Development Index(2歳)<br>WISC-R IQ(5、7歳)                                      |        | 中枢   | 有     | キレート剤治療の小児を対象。<br>IQとその時点で測定した血中鉛との相関は年齢が進むとともに強くなったが、最初の血中鉛とIQとの関係は弱くなった。                                                                                                                                                                                     |      |              |            | ○            |
| 49 | Lanphear et al.(2005a)  | 17.8<br>9.4(4.0-15.9)                         | 6-60ヶ月<br>5-7歳                                             | 4-7歳、10歳(別群)          | WISC-R IQ、WPPSI IQ                                                                          | ○      | 中枢   | 有     | 7.5 μg/dL未満の小児の知能低下は7.5 μg/dL以上より顕著。                                                                                                                                                                                                                           |      |              |            |              |
| 50 | Hu et al.(2006)         | 7.1<br>6.1<br>6.9<br>7.3<br>6.2<br>5.2<br>4.8 | 妊婦第1三半期<br>妊婦第2三半期<br>妊婦第3三半期<br>分娩<br>臍帯血<br>12ヶ月<br>24ヶ月 | 12ヶ月、24ヶ月             | Bayley Mental Development Index                                                             | ○      | 中枢   | 有     | 第1三半期のみMDIと負の相関。                                                                                                                                                                                                                                               |      |              |            | ○            |
| 51 | Télez-Rojo et al.(2006) | 4.85<br>4.27-4.28                             | 臍帯血<br>12-24ヶ月                                             | 12-24ヶ月               | Bayley Mental Development Index<br>Bayley Psychomotor Development Index                     | ○      | 中枢   | 有     | 24ヶ月目のテストでは血中鉛濃度とMDI・PDIとも負の相関。<br>12ヶ月目のテストでは血中鉛濃度とMDI・PDIとも相関なし。                                                                                                                                                                                             |      |              |            | ○            |
| 52 | Chiodo et al.(2007)     | 5(1-20)                                       | 7歳                                                         | 7歳                    | WISC-R IQ等                                                                                  | ○      | 中枢   | 有     | 高鉛濃度の児ではIQスコアが有意に低下。 閾値なし。                                                                                                                                                                                                                                     |      |              |            |              |
| 53 | Surkan et al.(2007)     | 1-2<br>3-4<br>5-10                            | 6-10歳                                                      | 6-10歳                 | WISC-R IQ等                                                                                  | ○      | 中枢   | 有     | 血中鉛濃度5-10 μg/dLは1-2 μg/dLと比較してIQが5ポイント低い。<br>学業成績以外の実行機能でも明白な欠陥。                                                                                                                                                                                               |      |              |            |              |
| 54 | Jusko et al.(2008)      | 7.2                                           | 6-72ヶ月                                                     | 72ヶ月                  | WISC-R IQ                                                                                   | ○      | 中枢   | 有     | 血中鉛濃度とIQとの間に負の相関。                                                                                                                                                                                                                                              |      |              |            |              |
| 55 | Wang et al.(2008)       | <10                                           | 4-12歳                                                      | 4-12歳                 | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., revised criteria (DSM-IV-R) | ○      | 中枢   | 有     | ADHD患者と対照群との間で血中鉛濃度に有意差。<br>血中鉛濃度10 μg/dL以下でもADHDの可能性が示唆。                                                                                                                                                                                                      |      |              |            |              |
| 56 | Yorifuji et al.(2011)   | 1.7                                           | 臍帯血                                                        | 7、14歳                 | WISC-R、Boston Naming Test等                                                                  | ○      | 中枢   | 有     | 回帰モデルに鉛とメタル水銀の交互作用の項を加えると、WISC-Rのスコアが有意に低下。                                                                                                                                                                                                                    |      |              |            |              |

● WHO (1995)Environmental Health Criteria 165

○ WHO (2003)飲料水水質ガイドライン

1 表 12 コホート研究別知見

| コホート名                                                    | 国名       | 調査期間    | 追跡期間   | 人数(年齢)                               | 曝露指標 | 採血時期                                                | 影響指標       | IQ(年齢)                         | 主な論文                                                                     | 概要                                                  | 結論                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------|----------|---------|--------|--------------------------------------|------|-----------------------------------------------------|------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ボストン<br>(Boston Birth Cohort)                            | 米国       | 1979-81 | —      | 249(臍帯血, 小児)<br>149(10歳時)            | 血中鉛  | 小児: 0, 6, 12, 18,<br>24, 57か月                       | 知能<br>学業成績 | 116(10)                        | Bellinger et al.(1984, 1987,<br>1991b, 1992)                             | ボストンの病院で生まれた中流家庭の小児の血中鉛とBayley Scaleとの関係を調査         | ・高値群は12か月以降のどの時期でも低・中間値群に比べて発達スコアが低い<br>・臍帯血中鉛25μg/dL以下でも生後の知能発達に悪影響<br>・生後24か月で血中鉛濃度の上昇が10歳時の知能と学業成績に悪影響 |
| シンシナティ<br>(Cincinnati Lead Study Cohort)                 | 米国       | 1979-84 | —      | 305(妊婦)<br>253(6.5歳時)                | 血中鉛  | 母体血<br>臍帯血<br>出生時<br>生後-6歳                          | IQ         | 87(7)                          | Dietrich et al.(1987a, 1990,<br>1991, 1993a, 1993b)                      | 鉛曝露が大きい地域で社会経済的階層の低い家庭の小児の血中鉛とIQとの関係を調査             | ・血中鉛濃度が高い群ほどIQが低い<br>・血中鉛濃度とIQとの間に負の相関                                                                    |
| クリーブランド<br>(Cleveland Cohort)                            | 米国       | 1980-81 | —      | 160(母体血・臍帯血, 出生-3歳時)                 | 血中鉛  | 小児: 0, 6, 24, 36<br>か月                              | 言語発達       | 87(5)                          | Ernhart et al.(1987)<br>Ernhart & Greene(1990)<br>Greene & Ernhart(1991) | クリーブランド市内の社会経済的階層の低い女性から生まれた小児の血中鉛と言語能力との関係を調査      | 血中鉛濃度と言語発達との間に相関は見られない                                                                                    |
| メキシコシティ<br>(Mexico City Prospective Lead Study)          | メキシコ     | 1987-92 | 10歳時まで | 157(妊婦, 臍帯血, 小児)<br>146(妊婦, 臍帯血, 小児) | 血中鉛  | 母親: 8週おき,<br>小児: 6か月おき<br><br>母親<br>小児: 0, 12, 24か月 | 知能         | 105-109<br>(6-10)<br><br>92(2) | Schnaas et al.(2006)<br><br>Hu et al.(2006)<br>Téllez-Rojo et al. (2006) | メキシコシティでの出生児を対象に血中鉛と知能との関係を調査                       | 妊娠28週目の母体血中鉛濃度のみ6~10歳児の認知能力低下と関連<br><br>・胎児期(特に妊娠第1三半期)の鉛曝露は小児の神経発達に悪影響<br>・それ以外の時期では鉛曝露との相関は見られない        |
| ポートピリー<br>(Port Pirie Cohort)                            | オーストラリア  | 1979-82 | 成人以降まで | 831(妊婦)<br>537(4歳時)<br>372(11-13歳時)  | 血中鉛  | 母体血<br>臍帯血<br>6か月-13歳                               | IQ         | 106(7)                         | McMichael et al.(1988)<br>Baghurst et al. (1992)<br>Tong(1996)           | 鉛製錬所のある都市での小児の血中鉛とIQとの関係を調査                         | ・高曝露群でIQ低下<br>・11-13歳時で10から20μg/dlに上昇するとIQが3ポイント低下                                                        |
| ロチェスター<br>(Rochester Longitudinal Lead Study)            | 米国       | 1994-95 | 5歳まで   | 172(6-60ヶ月)                          | 血中鉛  | 小児: 6, 12, 18,<br>24, 36, 48, 60, 72<br>か月          | IQ         | 90(5)                          | Canfield et al.(2003)                                                    | ロチェスター在住の小児の血中鉛とIQとの関係を調査                           | ・血中鉛濃度とIQとの間に負の相関<br>・血中鉛濃度10μg/dL以下でも3歳又は5歳のIQと負の相関を示し、血中鉛濃度が高い場合よりもIQ低下の程度が大きい                          |
|                                                          |          |         | 6歳まで   | 194(6-72ヶ月)                          |      |                                                     |            |                                | Jusko et al.(2008)                                                       |                                                     | ・血中鉛濃度とIQとの間に負の相関<br>・6歳児の血中鉛濃度が10μg/dL以下でも知能に障害を受ける                                                      |
|                                                          |          |         | 2歳まで   | 205(12-31ヶ月)<br>276(6-24ヶ月)          |      |                                                     |            |                                | Lanphear et al.(2005b)                                                   | ロチェスター在住の小児の血中鉛と室内塵中鉛との関係を調査                        | ・小児の約20%が血中鉛濃度10μg/dL以上<br>・小児の鉛曝露のリスクを抑制するため、住宅の室内塵中鉛量を検査する必要がある                                         |
| デトロイト                                                    | 米国       | 1989-91 | —      | 246(7.5歳)                            | 血中鉛  | 7, 7.5歳                                             | IQ         | 7, 7.5歳                        | Chiodo et al.(2004, 2007)                                                | 都市部に住む小児の血中鉛と神経発達との関係を調査                            | ・コホートであるが、鉛はcross-sectional<br>・出生後の小児の血中鉛濃度と神経発達指標との間に用量-反応関係に閾値がない                                      |
| ユーゴスラビア                                                  | ユーゴスラビア  | 1985-86 | 7.5歳まで | 1,502(母親)<br>577(7.5歳時)              | 血中鉛  | 母親<br>小児: 0, 6か月おき<br>7歳まで                          | 知能         | 74(7)                          | Wasserman et al.(1994, 97)                                               | 鉛製錬所のある町(K.Mitrovica)と対照(Pristina)の小児の血中鉛と知能との関係を調査 | ・血中鉛濃度の上昇と知能低下との間に相関                                                                                      |
| クライストチャーチ<br>(Christchurch Health and Development Study) | ニュージーランド | 1977-   | 21歳時まで | 1,265                                | 歯中鉛  | —                                                   | 認知力        | —                              | Fergusson et al.(1997, 2001)                                             | クライストチャーチ在住者の乳歯の鉛含有量と認知力スコアとの関係を調査                  | ・乳歯の鉛含有量と認知力スコアとの間に負の相関<br>・認知力スコアの低下は18歳時でも確認                                                            |
| シドニー                                                     | オーストラリア  | 1982-83 | 4歳まで   | 318                                  | 血中鉛  | 母親<br>小児: 0, 6, 12, 18,<br>24, 30, 36,<br>42, 48か月  | —          | —                              | Cooney et al.(1989)                                                      | 市内の病院生まれの小児の血中鉛と神経行動発達との関係を調査                       | ・回帰分析の結果、コホートの血中鉛濃度の範囲で小学校入学以前の年齢では知能あるいは運動能力の欠陥と関係しない。<br>・母体血と臍帯血中鉛濃度と3歳児の発達と関連しない。                     |

1 表 13 ポストン及びロチェスターのコホート研究

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



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

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

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

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

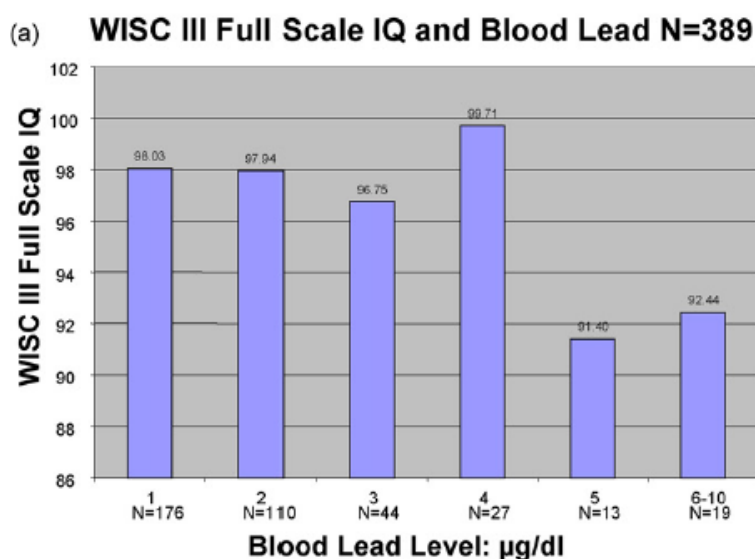
Wangら（2008）は、中国の4-12歳のADHD群630名と年齢、性別、社会経済的環境が同じになるように対応させた対照群630名を対象にADHDと血中鉛濃度との関連について多変量ロジスティック回帰分析を行った。ADHDのリスク要因と潜在的交絡因子を調整し、精神障害診断及び統計マニュアル（DMS-IV-R）の基準に基づいて体系的に診断するための問診を調査対象の小児及び保護者に実施した。その結果、既知のリスク要因を調整した後も、ADHD群の血中鉛濃度（幾何平均 $\pm$ 標準誤差 8.77 $\pm$ 3.89  $\mu\text{g/dL}$ ）と対照群の血中鉛濃度（幾何平均 $\pm$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

1 表 14 小児の横断的研究

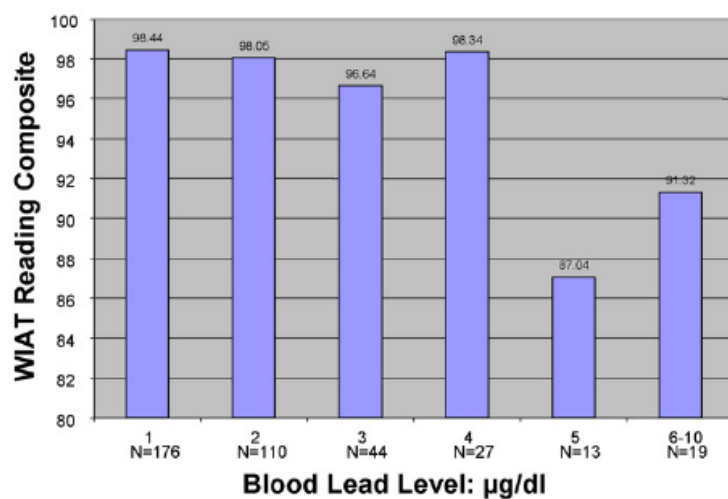
| 国                 | 対象 *<br>者数      | 年齢    | 影響指標                            |                               | 平均<br>血中鉛濃度<br>( $\mu\text{g/dL}$ ) | 交絡因子                                              | 主な知見                                                                                            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

\* 対象者数カッコ内はアフリカ系アメリカ人の割合

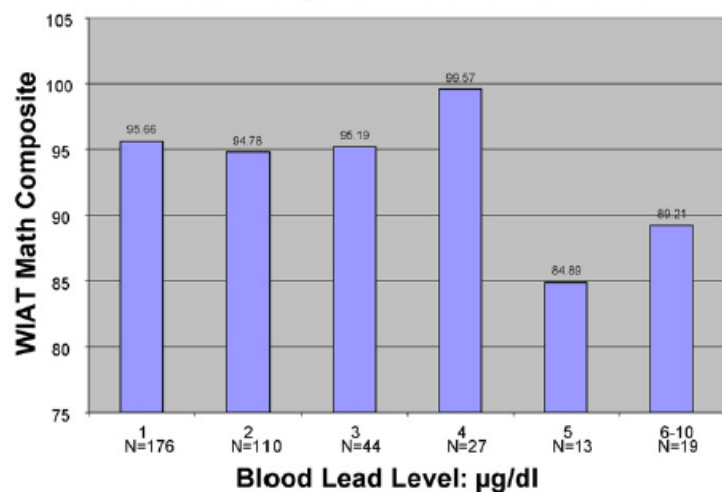
1 最近の横断的研究において、血中鉛濃度10  $\mu\text{g/dL}$ 以下でも神経行動学的発達に  
 2 悪影響を及ぼすとの報告がある。Surkanら（2007）は、米国マサチューセツ  
 3 州ボストンの市街地やメイン州ファーミントン地方で、ニューイングランド・小  
 4 児アマルガム・トライアルに登録した6-10歳の534名の小児（アマルガムによる  
 5 歯科修復治療を受けていない者）を対象に、10  $\mu\text{g/dL}$ 未満の血中鉛濃度と認知能  
 6 力との関連を評価した。多変量モデルを用いて、年齢、人種、社会的経済的地位  
 7 （Socio Economic Status : SES）、養育者のIQ、出生体重による交絡の影響を調  
 8 整して分析を行った。血中鉛濃度に対するfull-scale Wechsler Intelligence Scale  
 9 for Children- Third Edition （WISC-III）IQ、ウェクスラー個別学力検査  
 10 （Wechsler Individual Achievement Test : WIAT）のReading及びMathematics、  
 11 ウィスコンシンカード分類課題（Wisconsin Card Sorting Test : WCST）の  
 12 perseveration errors（固執誤り）の平均値のプロットを図8に示す。WISC-IIIの  
 13 知能検査では、血中鉛濃度5-10  $\mu\text{g/dL}$ の小児は1-2  $\mu\text{g/dL}$ の小児と比較して、  
 14 Full-Scale IQスコアが6.0ポイント（標準誤差2.4）低かった（ $P=0.012$ ）。また、  
 15 血中鉛濃度5-10  $\mu\text{g/dL}$ の小児は1-2  $\mu\text{g/dL}$ の小児と比べて、WIATの認知検査では、  
 16 ReadingとMathematicsのスコアでそれぞれ8.7ポイント（標準誤差2.6）の低下  
 17 （ $P=0.001$ ）、7.9ポイント（標準誤差2.4）の低下（ $P=0.001$ ）を示し、Wide Range  
 18 Assessment of Memory and Learning（WRAML）の記憶検査においても、  
 19 General memory（ $P=0.017$ ）、Visual memory（ $P=0.019$ ）、Verbal memory  
 20 （ $P=0.032$ ）の三つのindexスコアで5ポイント以上低く、WCSTの実行機能検査  
 21 でも、固執誤りスコアで9.2ポイント（標準誤差2.7）低かった（ $P=0.001$ ）。一方、  
 22 血中鉛濃度3-4  $\mu\text{g/dL}$ の小児は1-2  $\mu\text{g/dL}$ の小児と比較して、上記いずれの試験に  
 23 おいても有意な差はなかった。以上のとおり、1-2  $\mu\text{g/dL}$ の小児と比較して、血  
 24 中鉛濃度3-4  $\mu\text{g/dL}$ 以下の小児においてはIQ低下が認められない一方で、5-10  
 25  $\mu\text{g/dL}$ で鉛による神経行動学的発達への有害影響が確認された。  
 26



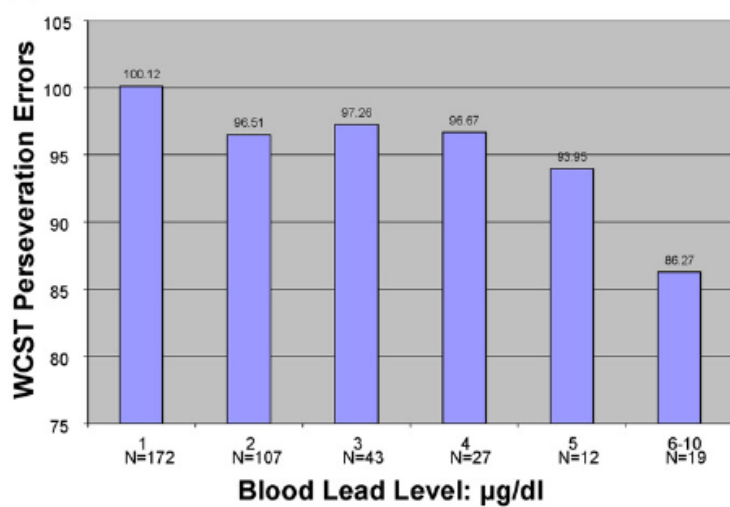
(b) WIAT Reading Composite and Blood Lead N=389



(c) WIAT Math Composite and Blood Lead N=389



(d) WCST Perseveration Errors and Blood Lead N=380



※ Surkan et al. (2007)から引用

図 8 神経心理学テストと血中鉛濃度

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

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

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

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

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

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

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

1 表 15 胎児期曝露による神経行動学的発達への影響を調べた研究

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

MDI: Mental Development Index  
GCI: General Cognitive Index  
FTII: Fagan Test of Infant Intelligence

S-BIQ: Stanford-Binet IQ  
SICD: Sequenced Inventory of Communication Development

表 16 血中鉛濃度以外の曝露指標と小児の神経行動学的発達

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

## b. 末梢神経機能への影響

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

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

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

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

## ②成人への影響

### a. 中枢神経機能への影響

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

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



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

表 17 成人の中枢神経機能に対する影響

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

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

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

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

## b. 末梢神経機能への影響

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

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

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

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

## ③神経系への作用機構

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

## (2) 心血管系への影響

血中鉛及び骨中鉛濃度と血圧との関連を検討した研究を表 18 に示す。血中鉛

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

濃度との相関は鉛作業者のように血中鉛濃度が高値である場合には一定の結果が得られている (Kirkby & Gyntelberg 1985、Cardozo dos Santos et al. 1994)。また、鉛中毒の症状とともに心電図上に異常を認め、キレート剤投与後に正常に復した症例が報告されている (Myerson & Eisenhauer 1963、Freeman 1965)。血圧上昇をエンドポイントとするような場合には、長期間の曝露を測ることのできる指標である骨中鉛濃度の方が血中鉛濃度よりも適切であるとされている (Hu et al. 1996、Cheng et al. 2001、Gerr et al. 2002)。

表 18 血中鉛及び骨中鉛濃度と血圧上昇の関係

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

\* 算術平均値、幾何平均値又は中央値

血中鉛濃度が低値である場合でも血圧との関連を示唆する報告がある。Glenn ら (2003) は、現在又は過去に化学工場で無機鉛又は有機鉛に曝露を受けた男性鉛作業者 496 名 (調査開始時  $55.8 \pm 7.4$  歳、最後の鉛曝露から平均 18 年経過) を対象に 1994-1998 年に血中鉛及び脛骨中鉛濃度と血圧を 3-4 回測定し、血圧変化との関連を評価した。調査開始時の血中鉛濃度 (算術平均  $\pm$  標準誤差) は  $4.6 \pm 2.6 \mu\text{g/dL}$ 、3 年目の脛骨中鉛濃度は  $14.7 \pm 9.4 \mu\text{g/g}$  であった。平均追跡期間 2 年間で、一年あたり血中鉛濃度  $2.6 \mu\text{g/dL}$  の増加に対して、収縮期血圧は  $0.64$  (95%信頼区間:  $0.14-1.14$ )  $\text{mgHg/年}$  の上昇、一年あたり脛骨中鉛濃度  $9.4 \mu$

g/g の増加に対して、収縮期血圧は 0.73 (95%信頼区間 : 0.23-1.23) mgHg/年上昇、脛骨中鉛の最高濃度 18.1  $\mu$ g/g/年の増加に対して、収縮期血圧は 0.61 (95%信頼区間 : 0.09-1.13) mgHg/年上昇した。この結果から、成人男性で鉛曝露による収縮期血圧の上昇が裏付けられ、血圧における急性及び慢性影響が一致すると報告した。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### (3) 血液／造血系への影響

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

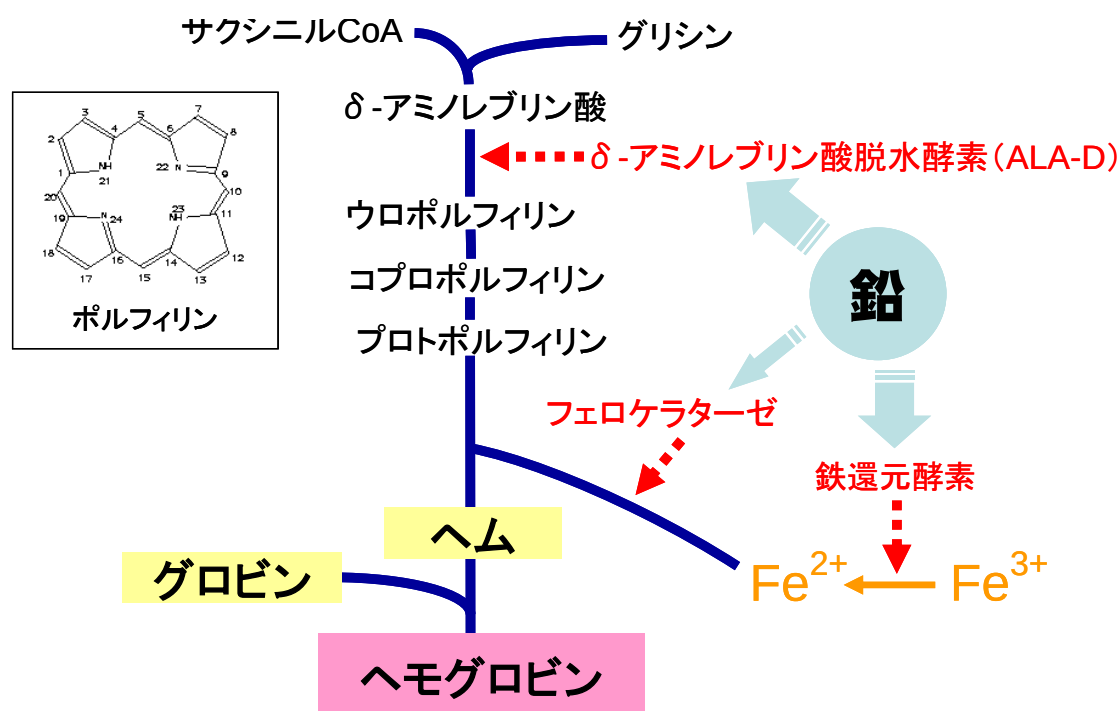


図 9 鉛中毒によるヘム合成阻害のフロー

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

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

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

<sup>24</sup> Free Erythrocyte Protoporphyrin



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

#### （４）腎臓への影響

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

表 19 鉛曝露と腎機能障害との関係

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

\* 算術平均値、幾何平均値又は中央値

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

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

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

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

29 Muntnerら (2003) は、NHANESⅢに参加した20歳以上の高血圧及び非高  
30 血圧者15,211名を対象に血中鉛濃度と慢性腎疾患との関連を調べた。血清クレア  
31 チニン上昇は健康な若年成人の人種・性別分布の99パーセンタイル以上と定義  
32 され、慢性腎疾患はModification of Diet in Renal Disease (MDRD) 食の摂取  
33 時に推定された糸球体濾過率 (GFR) が60 mL/分より低い場合と定義された。  
34 高血圧者及び非高血圧者の血中鉛濃度の算術平均は4.21  $\mu\text{g/dL}$ 及び3.30  $\mu\text{g/dL}$ 、  
35 血清クレアチニン上昇の有病率は11.5%及び1.8%、慢性腎疾患の有病率は10.0%  
36 及び1.1%であった。高血圧者では、血中鉛濃度上位25%において血清クレアチ  
37 ニン上昇と慢性腎疾患のオッズ比高値の間には関連が認められた。血中鉛濃度の  
38 上位25%と下位25%を比較すると血清クレアチニン上昇と慢性腎疾患のオッズ  
39 比 (95%信頼区間) はそれぞれ2.41 (1.46-3.97) と2.60 (1.52-4.45) で、非高  
40 血圧者でそれぞれ1.09 (0.53-2.22) と1.09 (0.41-2.89) あった。血中鉛濃度と  
41 慢性腎疾患との関連は喫煙者を除きすべての対象者で一致し、高血圧者では低い  
42 血中鉛濃度でも慢性腎疾患と関連したと報告した。また、Muntnerら (2005)  
43 は、NHANES (1999-2002: 血中鉛濃度の幾何平均は1.64  $\mu\text{g/dL}$ ) 及びNHANES  
44 (1988-1994: 血中鉛濃度の幾何平均は2.76  $\mu\text{g/dL}$ ) を多変量解析したところ、



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

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

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

#### (5) 内分泌系／免疫系への影響

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

(Singh et al. 2000)。しかし、他の研究 (平均血中鉛濃度51 µg/dL) では、TSH濃度は変化せず、チロキシン濃度の上昇が認められた (López et al. 2000)。

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

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

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

の増大と血清IgE濃度との間に有意な関連性が一貫して認められているとした。

## (6) 生殖への影響

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

### ① 性における生殖・発達への影響

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

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

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

### ②女性における生殖・発達への影響

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

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

## 1 (7) 遺伝毒性

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

5 染色体損傷については鉛との関連性が一貫しておらず、四つの調査が鉛との関  
6 連性を認めている (Huang et al. 1988、De at al. 1995、Bilban 1998、Pinto et  
7 al. 2000) もの、二つの調査ではその関連はみられていない (Anwar & Kamal  
8 1988、Rajah & Ahuja 1996)。一方、核小体形成に関する文献 (Bilban 1998、  
9 Vaglenov et al. 1998、Pinto et al. 2000、Palus et al. 2003、Minozzo et al. 2004)、  
10 SCE に関する文献 (Huang et al. 1988、Bilban 1998、Pinto et al. 2000、Duydu  
11 et al. 2001、Palus et al. 2003)、DNA 鎖切断に関する文献 (Restrepo et al. 2000、  
12 Fracasso et al. 2002、Hengstler et al. 2003、Danadevi et al. 2003、Palus et al.  
13 2003) では、鉛の遺伝毒性を確認している。ただし、これらの影響を認めた文  
14 献は、調査の対象者が電池工場などで働く職業的な高濃度の鉛曝露を受けている  
15 集団で影響が確認されたのはいずれの文献でも 30-100 µg/dL という非常に高い  
16 血中鉛濃度であることや、鉛以外の重金属による影響を排除することができてい  
17 ない等の制約があった。血中鉛濃度とヒポキサンチン・グアニンホスホリボシル  
18 トランスフェラーゼ (HPRT) 変異率の関係については調査が少なく、ベルギー  
19 人女性を対象とした調査では両者の間に相関を見出しているが (Van Larebeke et  
20 al. 2004)、HPRT 変異に関しては今後さらなる調査が必要である。

## 21 (8) 発がん性

22 主として鉛電池、鉛製錬所、あるいはこれらの鉛作業から引退した人々 (男性)  
23 を対象に疫学調査が行われた。Gerhardsson ら (1986) の研究では肺がん (標  
24 準化死亡比 (SMR) =218;  $p<0.05$ )・胃がん (SMR=143;  $p<0.05$ ) の上昇、Anttila  
25 ら (1995) の研究では発生率上昇が全がん (RR=1.4, 95%信頼区間: 1.1-1.8)  
26 と肺がん (RR=2.0, 95%信頼区間: 1.2-3.2) で、Anttila ら (1996) の研究では  
27 グリオーマ発生のオッズ比上昇 (RR=11, 95%信頼区間: 1.0-630)、Cocco ら  
28 (1997) の研究では腎がんのリスク上昇 (SMR=142; 95%信頼区間: 46-333)、  
29 Lundstrom ら (1997) の研究では肺がんの標準化罹患比 (SIR) 上昇 (SIR=3.1,  
30 95%信頼区間: 2.0-4.6)、Wong & Harris (2000) の研究では肺がん (SMR=116.4,  
31 95% 信頼区間: 103.9-129.9) と胃がん (SMR=147.4, 95%信頼区間: 112.  
32 5-189.8) の SMR 上昇、Englyst ら (2001) の研究では肺がんの SMR 上昇  
33 (SIR=2.4, 95%信頼区間: 1.2-4.5) が報告された。しかし、Lundstrom ら (1997)  
34 や Englyst ら (2001) の研究では、他の発がん物質 (特にヒ素は肺がんの原因  
35 物質と考えられる) との混合曝露があると報告されている。これらの研究より以  
36 前に行われた Dingwall-Fordyce & Lane (1963)、Malcolm & Barnett (1982)、  
37 Selevan ら (1985) の研究では、より高濃度の鉛曝露 (短期間曝露) を受けた  
38 人々が対象であると考えられるが、全がんの死亡率は上昇していなかった。

## 40 VIII. 実験動物等への影響

41 実験動物等を用いた研究は、種間における感受性や体内動態などの違いはある  
42 が、鉛曝露と有害影響との間における因果関係を立証することができるから、曝  
43  
44

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

## 1. 急性毒性

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

## 2. 神経系への影響

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

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

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

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

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

1 表 20 動物実験における鉛の神経系への影響

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

2  
3  
4

| 番号 | 動物種<br>(系統) | 試験種                                                    | 用量 (単位無記載は<br>mgPb/kg 体重/日)<br>血中鉛 (µg/dL)                                                                                   | エンドポイント                                                                               | NOAEL<br>mgPb/kg 体<br>重/ 日 | LOAEL<br>mgPb/kg 体<br>重/日 | 著者                                                      |
|----|-------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------|
| 12 | アカゲザル       | 出生後1年間<br>経口投与 (ミルク<br>混合)                             | 酢酸鉛: 0, 0.29, 0.88<br>血中鉛: 4.2, 32, 65<br>血中鉛 (平均):<br>対照群 4.6 (4.2)<br>低用量群 25-42<br>(32)<br>高用量群 55-69<br>(65)<br>投与中止後: 5 | 弁別逆転学習の<br>習得の遅れ<br>49-55 か月齢時<br>まで学習障害が<br>持続<br>投与群に社会行<br>動の悪化<br>投与中止後も障<br>害が持続 | —                          | 0.287[評]                  | Bushnell &<br>Bowman<br>1979a, 1979b                    |
| 13 | アカゲザル       | 生後1年間                                                  | 酢酸鉛: 0, 0.29, 0.88<br>血中鉛: 5, 40, 80                                                                                         | 空間認識能力テ<br>ストで出生前曝<br>露群に障害なし、<br>出生後曝露群に<br>明らかな障害<br>鉛曝露終了後3<br>年以上経過して<br>も障害      | —                          | —                         | Levin &<br>Bowman<br>1983                               |
|    |             | 交配前・妊娠<br>期間経口投与                                       | 酢酸鉛: 0, 3.0, 6.0,<br>9.0<br>血中鉛: 5, 40, 54                                                                                   |                                                                                       |                            |                           |                                                         |
| 14 | カニクイザル      | 出生後、出生<br>後400日間、<br>出生後300<br>日間の経口<br>投与 (ミルク混<br>合) | 鉛: 0, 1.5<br>血中鉛: 対照群 3-6<br>投与群 32-36<br>離乳後 19-26                                                                          | 6-7 歳時の空間<br>的な遅延交代課<br>題で投与群は同<br>程度の障害                                              |                            | 1.5                       | Rice &<br>Gilbert<br>1990                               |
| 15 | カニクイザル      | 出生後経口<br>投与 (ミルク混<br>合)                                | 酢酸鉛: 0, 2<br>血中鉛: 100 日で 115<br>離乳後 33                                                                                       | 5-6 か月齢時と<br>2.5-3 歳時に非<br>空間的な弁別反<br>転パタイル試験<br>で投与群にわず<br>かな障害                      | —                          | 2                         | Rice 1992                                               |
| 16 | カニクイザル      | 出生後29週<br>間 (週5日)<br>経口投与                              | 酢酸鉛: 0, 0.05, 0.10<br>血中鉛: 7-13<br>3,<br>15.4, 25.4,<br>定常 3, 10.9,<br>13.1                                                  | 弁別逆転学習・<br>遅延交代課題の<br>著しい劣り<br>(9-10 歳まで<br>継続)                                       | 0.05 [評]                   | 0.1[評]                    | Rice 1985<br>Gilbert &<br>Rice 1987,                    |
| 17 | カニクイザル      | 出生後経口<br>投与 (ミルク混<br>合)                                | 酢酸鉛: 0, 0.05, 0.10<br>血中鉛: 対照群 3<br>投与群 15, 25<br>100-150 日超<br>で 11, 13                                                     | 7-8 歳時に遅延<br>交代課題で投与<br>群に障害                                                          | —                          | 0.05                      | Rice &<br>Karpinski<br>1988                             |
| 18 | アカゲザル       | 出生前、出生<br>後9.75 歳経<br>口投与 (飼<br>料)                     | 酢酸鉛: 0, 350,<br>600mg Pb/kg 体重<br>血中鉛: 5, 35, 55                                                                             | 生後8-9.5 歳時<br>に脳幹部聴覚誘<br>発電位を測定し、<br>投与群に異常、<br>投与終了後も異<br>常が継続                       | —                          | 350                       | Lilienthal<br>& Winneke<br>1996                         |
| 19 | アカゲザル       | 生後8-365日<br>までパリス的<br>長期経口投与                           | 酢酸鉛: 30 日までに<br>10mg Pb/kg<br>体重を2回、<br>以後0.7-3<br>血中鉛: 最高55,<br>平均36<br>曝露終了後3<br>年時5以下                                     | 4 歳時検査で神<br>経行動学的異常<br>の継続 (7 歳時<br>では認められ<br>ず)                                      | 0.7                        | —                         | Ferguson &<br>Bowman<br>1990<br>Ferguson<br>et al. 1996 |
| 20 | リスザル        | 妊娠期間飲<br>水・混餌投与                                        | 母体血中鉛: 21-70<br>対照群 4-9                                                                                                      | 3-7 歳時に学<br>習・運動機能に<br>継続的な障害                                                         | —                          | —                         | Newland et<br>al. 1996                                  |
| 21 | アカゲザル       | 生後8日-1、<br>2 歳経口投与<br>(ミルク混合)                          | 血中鉛: 35-40                                                                                                                   | 4 歳時に触覚防<br>衛反応で投与群<br>に高い拒否反応                                                        | —                          | —                         | Moore et<br>al. 2008                                    |

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

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

<sup>27</sup> 一酸化窒素は、脳の成長に関与する情報伝達物質であることが知られ、発達中の神経系における長期電位 (長期の情報蓄積と記憶に関与) やその他の神経生理学的事象を調整する作用がある。

<sup>28</sup> ヘムオキシゲナーゼは、ヘムを分解して一酸化炭素 (CO) を生成する酵素。

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

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

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

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

<sup>29</sup> 例えば、遅延時間をはさんで左右のボタンを交互に押す課題で、最初の試行ではサルがどちらか好きな方のボタンを選択することができるが、次からは前の試行を記憶して正しく交互にボタンを押すと餌が得られるという課題。

<sup>30</sup> 例えば、一定間隔の終わりに 1 回反応すると餌を得ることができると設定し、一定間隔を待てない場合は時間がリセットされ、再度、一定間隔待って反応した場合に餌が得られるという課題。



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

### 3. 心血管系への影響

これまで多くの毒性試験で、心血管系機能への鉛の影響が確認されており、血中鉛濃度が長期間 20-30  $\mu\text{g}/\text{dL}$  になるような鉛曝露では、遺伝的に正常な動物で鉛曝露を中止した後も動脈性高血圧が長期間持続することが示されている。多くの *in vivo* と *in vitro* 試験では、鉛によって引き起こされた高血圧の病因として酸化ストレスの役割が有力な証拠として示されているが、実験動物における鉛の心血管系への影響を調べた試験では、どのレベルの鉛曝露が実験動物の高血圧を引き起こすか不明確である (US EPA 2006)。

### 4. 血液／造血系への影響

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

### 5. 腎臓への影響

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

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

## 6. 生殖・発生への影響

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

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

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

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

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

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

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

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

## 7. 遺伝毒性

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

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

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

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

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

18 *in vitro* でのヒトの細胞を使った鉛の変異原性及び染色体構造異常誘発性に関  
19 しては、概して影響はないという結果が得られているものの、現時点では明確な  
20 結論を導くのに十分なデータが得られていない。また、DNA 損傷に関しても、  
21 現時点で得られているデータからは鉛による DNA 損傷は確認されていないが、  
22 これについてもさらなるデータの蓄積が必要である (US EPA 2006)。  
23

## 24 8. 発がん性

25 実験動物レベルでは、鉛の発がん性が繰り返し確認されているが、ほとんどの  
26 試験で高用量のみの投与であったり、投与量の設定に問題があったり、雌雄い  
27 ずれかの試験であったり、試験動物数や観察項目が不十分であったりする等、試験  
28 方法に問題があるため定量的な評価を行うことができないとされている (WHO  
29 1995)。定量的な評価に問題がないと考えられている試験としては Azar ら  
30 (1973) の実験がある。Azar ら (1973) は、雌雄各 50 匹のラットと対照群に雌  
31 雄各 100 匹を使用し、0、10、50、100、500、1,000、2,000 ppm となるように  
32 酢酸鉛を混合した飼料を 2 年間投与した結果、雄では 500 ppm (血中鉛濃度 77.8  
33 µg/dL) 以上の群で腎腫瘍が認められているが、雌では 2,000 ppm 以上 (血中鉛  
34 濃度 98.4 µg/dL) の群でのみ認められた。腫瘍の大部分は尿細管上皮由来の腺腫  
35 (良性腫瘍) であり、100 ppm 以下の濃度では腫瘍は認められなかったと報告さ  
36 れている。

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

## IX. 国際機関等での評価

### 1. JECFA

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

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

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

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

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

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

### 2. WHO 飲料水水質ガイドライン

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

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

### 3. 国際がん研究機関 (IARC)

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

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

一方、動物実験では、酢酸鉛投与によるラット腎がん、ラット脳グリオーマ、ラット副腎がん、ラット複数臓器がん、亜酢酸鉛 ( $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{Pb}(\text{OH})_2$ 、lead subacetate) 投与によるラット・マウスの腎がん、ラット脳グリオーマなどの陽性所見があるという知見から、鉛の実験動物に対する発がん性は十分な証拠 (sufficient evidence) があると評価された (IARC 1976、1980、US NCI 1979)。

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

### 4. 欧州食品安全機関 (EFSA)

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

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

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

## 5. 米国環境保護庁 (US EPA) と米国疾病予防管理センター (CDC)

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

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

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

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

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

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

## 6. 米国産業衛生専門家会議（ACGIH）

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

また、鉛作業員に対するBEI血中鉛濃度30 µg/dLに対応する大気中の許容濃度（作業環境中の個人曝露濃度）は、0.05 mg/m<sup>3</sup>に設定されている。発がん性は、鉛とその無機化合物をグループA3「動物実験では発がん性が確認されているがヒトでの発がん性との関連については明らかでない物質」に分類されている



(ACGIH 2007a,b)

## 7. 日本産業衛生学会

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

表 21 鉛の職業曝露許容濃度 (OEL)

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

表 22 鉛の生物学的モニタリングに基づく職業曝露許容濃度 (OEL-B)

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

## X. 鉛による健康影響の一次報告

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

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

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

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

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

## 1. 有害性の整理

### (1) 神経系への影響

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

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

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

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

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

### (2) 心血管系への影響

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

### (3) 血液／造血系への影響

鉛曝露により貧血や鉛蒼白が観察されることやヘム合成阻害（ALA-D 及びフェロケラターゼ等の酵素活性阻害）から、血液・造血系への影響は明らかである。

### (4) 腎臓への影響

疫学研究では、鉛曝露による腎障害が観察されていることから、腎臓への影響は明らかであるが、鉛に特異的な影響指標がないことや他の有害物質の混合曝露による影響の可能性も考えられている。

## (5) 内分泌系／免疫系への影響

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

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

## (6) 生殖への影響

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

## (7) 遺伝毒性

染色体異常、SCE、核小体形成、DNA 鎖切断などをエンドポイントとして、ヒト集団を対象に調査されており、鉛はヒトに対して遺伝毒性を有することが明らかとなっているが、いずれも高濃度曝露を受けた集団での調査であることや、鉛以外の重金属の影響を排除できないこと等の制約がある。

## (8) 発がん性

ヒトの疫学研究で肺がんや胃がんの発生率の増加の可能性が示唆されていることやラット・マウスの陽性所見から、IARC（2004）ではグループ 2 A（ヒトに対しておそらく発がん性がある）に分類されている。しかし、評価に用いられたヒトのデータが高濃度の職業曝露の知見であり、ヒ素などとの混合曝露や喫煙の影響などによる交絡の可能性が指摘され、ヒトに対して発がん性を示す証拠は限定的であると考えられている。

# 2. 用量-影響評価

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

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

## (1) 曝露指標

血中鉛は、生物学的半減期が成人で 36-40 日間と比較的短いため、血中鉛濃度は一般に最近の曝露量だけを反映していると考えられている。鉛の体内動態は血液、骨及び軟組織間を循環していることから、一回のみの採血による血中鉛濃度に基づいて慢性的な低濃度曝露と急性的な高濃度曝露とを区別することは難しい。しかし、慢性的な曝露条件下のみでは、異なる器官・組織等の間における鉛分布は定常状態にあることやサンプル採取の容易さとサンプルの均一性から、血

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

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

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

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

本報告においては、慢性的な曝露条件のみによる影響を調べた疫学研究に着目していることから、多くの知見で幅広く使用されている血中鉛濃度を曝露指標として用量-影響評価を行った。

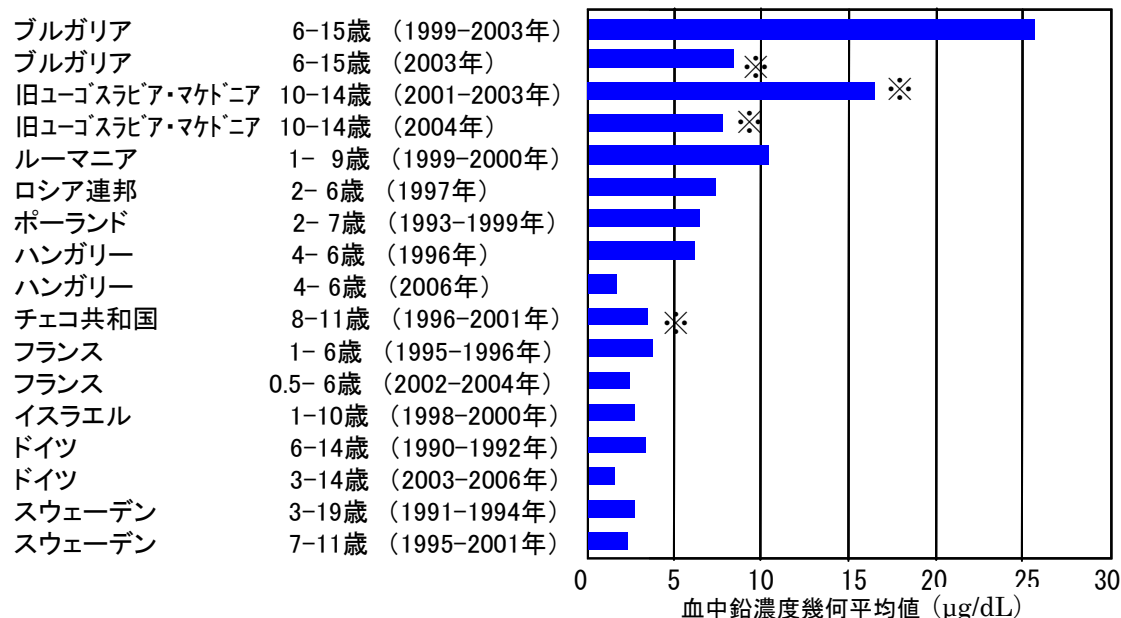
近年の日本における鉛曝露については、1970 年代頃以降の有鉛ガソリンの使用規制により急激に減少していることから、日本の小児の平均的な血中鉛濃度は低いレベルにあると考えられている。2004 年 7 月-2005 年 9 月の期間に静岡県立こども病院を受診した生後 3 か月-15 歳の小児 282 人を対象に測定した血中鉛濃度の算術平均値は 1.5 µg/dL（標準偏差 0.85 µg/dL、中央値 1.4 µg/dL、範囲 0.19-7.7 µg/dL）であった（Kaji 2007、中西ら 2006）（表 23）。

表 23 日本の小児における血中鉛濃度（2004-2005 年）

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

※ 中西ら（2006）から引用

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



(注意)

- ・ブルガリア (1999-2003) は工業地域を代表するデータ
- ・ブルガリア (2003) は道路沿いに住む小児のデータ
- ・旧ユーゴ・マケドニアは工業地域を代表するデータ
- ※ブルガリア (2003)、チェコ共和国、旧ユーゴ・マケドニアは算術平均値のデータ

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

## (2) 影響指標

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

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

発達検査では、基本的に幼児の行動観察を行うものであるが、親の質問票への

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

表 24 影響指標の種類

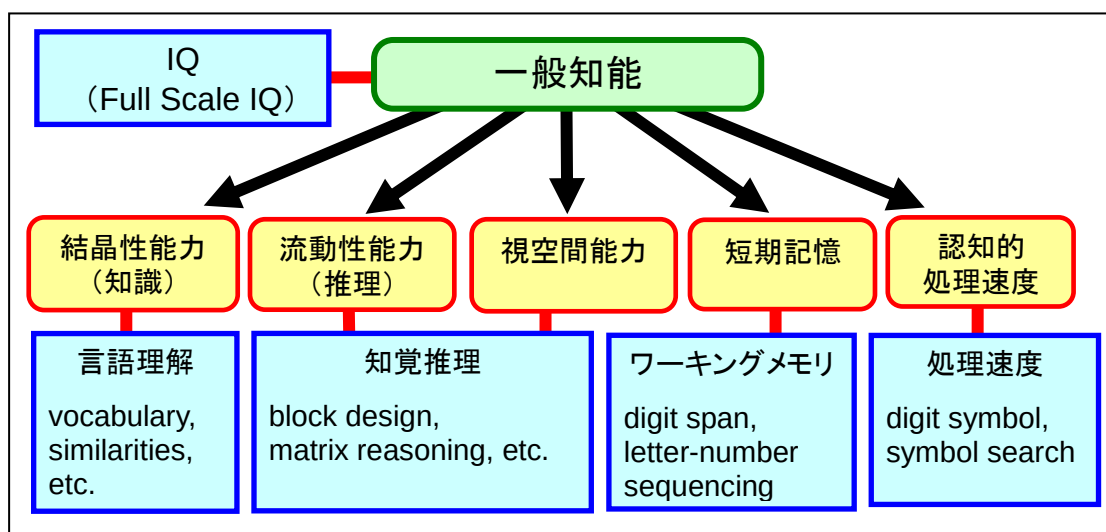
| 標的器官   |                        | 影響指標                                                                  |
|--------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 心血管系   |                        | 血圧、心電図、総末梢血管抵抗                                                        |
| 血液・造血系 |                        | ALA-D 活性、血漿・血液中 ALA 濃度、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、赤血球プロトポルフィリン濃度、好塩基斑点赤血球 |
| 神経系    | 中枢神経                   | 知能 (IQ)・記憶・視覚運動機能・注意力・人格・心理学などのテスト、事象関連電位                             |
|        | 末梢神経<br>・自律神経<br>・知覚神経 | 運動神経伝導速度<br>心電図 RR 間隔変動<br>振動感覚、聴覚                                    |
|        | 中枢・末梢神経                | 身体重心動揺 (平衡感覚)                                                         |
| 腎臓     |                        | 尿中総蛋白・ $\beta 2$ -MG・NAG 濃度                                           |
| 内分泌系   |                        | チロキシン濃度、甲状腺刺激ホルモン濃度、唾液コルチゾール濃度、血清プロラクチン濃度、下垂体ホルモン濃度                   |
| 免疫系    |                        | 血清イムノグロブリン濃度                                                          |
| 生殖系    |                        | 精子濃度、受胎能力、流産率                                                         |

表 25 知能検査及び関連する認知機能検査の種類

| 検査名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・カウフマン学習到達度検査<br/>(Kaufman Test of Educational Achievement : K-TEA)</li> <li>・ウッドコック・ジョンソン心理教育的学力検査<br/>(Woodcock-Johnson Psycho-educational Battery)</li> <li>・ウェクスラー児童知能検査<br/>(Wechsler Intelligence Scale for Children : WISC)</li> <li>・ウェクスラー就学前幼児用知能検査<br/>(Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence : WPPSI)</li> <li>・ウェクスラー成人知能検査<br/>(Wechsler Adult Intelligence Scale : WAIS)</li> <li>・スタンフォードビネー知能検査<br/>(Stanford Binet Intelligence Scale)</li> <li>・マッカーシー検査<br/>(McCarthy Scales of Children's Abilities)</li> <li>・英国知能検査<br/>(British Ability Scales : BAS)</li> <li>・ベイリー乳幼児発達検査<br/>(Bayley Scales of Infant Development : BSID)</li> </ul> |

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

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



Carroll (1993) を参考に作成

図 11 WISC 第 4 版における IQ を構成する五つの能力及び課題

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

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

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

### （3）疫学的知見

#### ① 小児に有害影響を及ぼさない血中鉛濃度の推定

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

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



Jusko ら (2008) は、米国ロチェスターにおいて、交絡因子などの完全なデータを持つ小児 174 名を対象に 6 か月-6 歳まで追跡し、Lifetime average、Concurrent、Infancy average、Peak の四種類の血中鉛濃度と 6 歳時点の WPPSI による平均 IQ スコアとの関連について調査した。Lifetime average の血中鉛濃度 5-9.9  $\mu\text{g/dL}$  の小児の IQ スコアは 5  $\mu\text{g/dL}$  未満の小児と比較して明らかな低下 (4.9 ポイント低下) が認められており (図 7)、Concurrent の血中鉛濃度を用いた場合も、血中鉛濃度 5-9.9  $\mu\text{g/dL}$  の小児と 5  $\mu\text{g/dL}$  未満の小児との間に同様の結果が得られた (5.5 ポイント低下)。以上のことから、5-9.9  $\mu\text{g/dL}$  という 10  $\mu\text{g/dL}$  以下の血中鉛濃度においても 6 歳児の知能に障害を及ぼすという証拠が示されたとともに、コホート研究の結果を補完するものとして、横断的研究を用いることは妥当であると考えられた。

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

血中鉛濃度 4  $\mu\text{g/dL}$  以下でも IQ 以外の神経行動学的発達への影響を示唆する報告 (Lanphear et al. 2000、Miranda et al. 2007、Nigg et al. 2008) があるが、これらの報告は、対象集団の母親の IQ や HOME スコアが測定されておらず、交絡因子の調整が不十分であること、対象集団の社会経済的な環境が日本と大きく掛け離れていることなどから、これらのデータより血中鉛濃度の閾値レベルを推定することは困難であると考えられる。

胎児期曝露による影響を調べた報告については、鉛曝露が高い地域や高い時期のコホート研究 (Bellinger et al. 1984, 1987, 1991a,b, 1992、Dietrich et al. 1990、Leviton et al. 1993、McMichael et al. 1988、Cooney et al. 1989a,b、Wasserman et al. 1994、Ernhart et al. 1987, 1990、Schnaas et al. 2006、Hu et al. 2006) のデータがある。母体中鉛濃度は比較的高くないが、出生後に小児の血中鉛濃度が上昇していることから、出生後の血中鉛濃度上昇の影響を取り除いた胎児期の鉛曝露の影響をみることができず、これらのデータからは胎児期曝露による影響に関する結論を導き出すことは難しい。

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

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

## ② 成人に有害影響を及ぼさない血中鉛濃度の推定

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

表26 成人における所見と血中鉛濃度

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

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

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

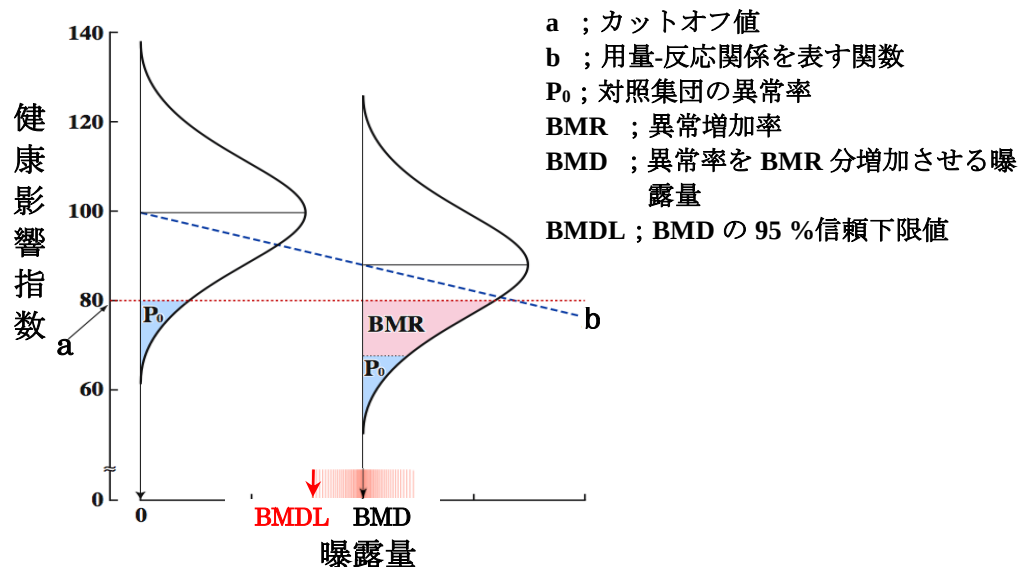


図 12 ベンチマークドースの考え方

Murata ら（2009）が BMD 法を用いて推定した主な標的器官毎の血中鉛濃度の BMDL (BMD) を表 27 に示す。BMDL が最も低い血液・造血系については、影響指標の ALA-D 活性や血漿及び血液中 ALA 濃度の変化があるが、一般集団でもみられる変化であること（Morita et al. 1996、ATSDR 2007）や鉛による ALA-D 活性の抑制はヒト *in vitro* (Chiba & Kikuchi 1984) 及びラット（Gürer et al. 1998）において可逆的であることから、これらの影響指標の変化が必ずしも鉛の有害影響であるとみなすことはできないと考えられている。BMDL が次に低い神経系については、鉛作業者の末梢神経伝導速度や視覚誘発電位潜時で可逆的であることが示されている（Araki et al. 1980, 1987）が、中枢神経の認知機能は過去の職業曝露により進行性に低下すると考えられている（Schwartz et al. 2000; Caffo et al. 2008）。これらのことから、神経系を臨界臓器（鉛の影響が最初に現れる臓器）に位置づけ、神経系のサンプル全体を加重平均して BMDL (BMD) として 10.7 (17.5)  $\mu\text{g/dL}$  を算出している。

10  $\mu\text{g/dL}$ 以下の血中鉛濃度による神経系（Wright et al. 2003、O’Neil et al. 2006b）、腎臓（Muntner et al. 2003、Payton et al. 1994、Tsaih et al. 2004、Kim et al. 1996、Ekong et al. 2006）、心血管系（Rothenberg et al. 2002、Korrick et al. 1999、Glenn et al. 2003、Vigeh et al. 2004, 2006、Menke et al. 2006）への影響や、骨中鉛と長期鉛曝露におけるこれらの影響との関連を示唆する知見が報告されている。これらの知見における問題点として、高齢者集団、鉛作業者集団、1970年代までの鉛の大気汚染による高濃度吸入曝露を受けていると考えられる一般集団を対象としていること、交絡因子の調整や血中鉛濃度と臨床上的の疾患との因果関係を推定するための証拠が不十分であることなどが挙げられ、血中鉛濃度の閾値の推定や10  $\mu\text{g/dL}$ 以下で有害影響が明らかに認められるようなデータではないと考えられる。特に腎臓への影響については、糸球体ではなく尿

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

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

表 27 成人における主な標的器官毎の血中鉛濃度の BMDL (BMD)

| 標的器官                                                                                                                     | 影響指標               | BMDL (BMD) µg/dL |                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------|-----------------------|
| 血液・造血系                                                                                                                   | ALA-D 活性           | 2.3              | (2.7)                 |
|                                                                                                                          | 血漿中 ALA 濃度         | 2.9              | (3.3)                 |
|                                                                                                                          | 血液中 ALA 濃度         | 3.5              | (4.2)                 |
|                                                                                                                          | ヘモグロビン濃度           | 19.5             | (28.7)                |
|                                                                                                                          | ヘマトクリット値           | 29.6             | (44.2)                |
|                                                                                                                          | 赤血球数               | 19.4             | (29.0)                |
| 神経系                                                                                                                      |                    | 10.7             | (17.5) * <sup>1</sup> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 中枢神経</li> <li>・ 末梢神経</li> <li>・ 自律神経</li> <li>・ 平衡感覚</li> <li>・ 知覚神経</li> </ul> | 事象関連電位             | 7.5-8.4          | (11.6-12.0)           |
|                                                                                                                          | 正中神経の神経伝導速度        | 8.2              | (13.1)                |
|                                                                                                                          | 後脛骨神経の神経伝導速度       | 10.3-15.4        | (15.2-27.8)           |
|                                                                                                                          | 心電図 RR 間隔変動        | 6.1              | (11.3)                |
|                                                                                                                          | 身体重心動揺             | 12.1-16.9        | (18.3-30.7)           |
|                                                                                                                          | 振動感覚               | -                | (31) * <sup>2</sup>   |
| 内分泌系                                                                                                                     | 血清プロラクチン濃度         | 11.2             | (21.7)                |
| 腎臓                                                                                                                       | 尿中総蛋白・β2-MG・NAG 濃度 | 25.3-40.2        | (29.9-58.9)           |
| 生殖器                                                                                                                      | 精子濃度               | -                | (44) * <sup>3</sup>   |

※Murata ら (2009) から引用

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

\*<sup>2</sup> Hockey Stick 回帰モデルを用いて算出

\*<sup>3</sup> 最小二乗回帰法を用いて算出

#### (4) 血中鉛濃度と鉛摂取量との関係

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

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

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

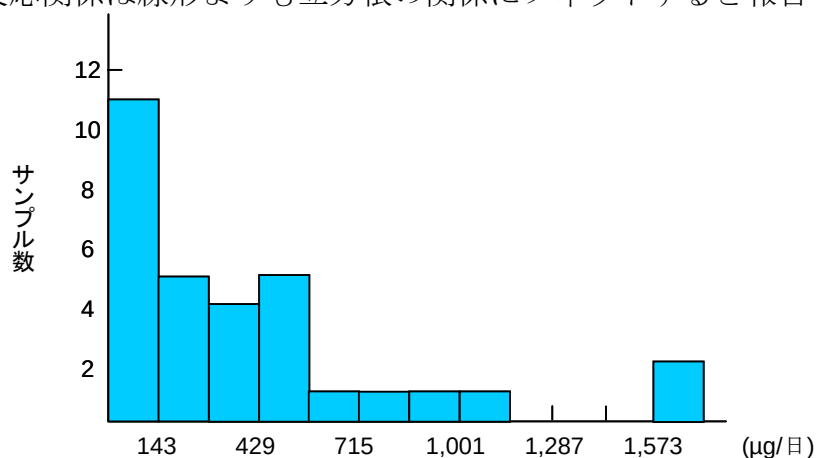
$\mu\text{g/dL}$ ）、母乳栄養児の鉛摂取量の平均値は約  $20 \mu\text{g/日}$ 、人工栄養児（ガラス又は紙パック入り）の鉛摂取量は約  $16\text{-}17 \mu\text{g/日}$ 、生後 196 日の血中鉛濃度は  $7.2 \pm 2.7 \mu\text{g/dL}$ 、人工栄養児（缶入り）の鉛摂取量は  $61 \pm 15.4 \mu\text{g/日}$ 、生後 196 日の血中鉛濃度は  $14.4 \pm 4.4 \mu\text{g/dL}$  であった。生後 8-196 日までの人工栄養児の摂取形態別血中鉛濃度の推移を表 28 に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

表 28 生後 8-196 日までの人工栄養児の摂取形態別血中鉛濃度の推移

| 生後    | 人工栄養の摂取形態                                | 血中鉛 ( $\mu\text{g/dL}$ ) | 人工栄養の摂取形態                                   | 血中鉛 ( $\mu\text{g/dL}$ ) |
|-------|------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------|--------------------------|
| 8 日   | ガラス入り<br>(平均 $17 \mu\text{g/日}$ )        | $8.9 \pm 3.2$            |                                             |                          |
| 28 日  |                                          | $5.8 \pm 2.2$            |                                             |                          |
| 56 日  |                                          | $5.1 \pm 1.7$            |                                             |                          |
| 84 日  |                                          | $5.4 \pm 2.8$            |                                             |                          |
| 112 日 | 紙パック入り<br>牛乳<br>(平均 $16 \mu\text{g/日}$ ) | $6.1 \pm 1.7$            | 缶入り<br>人工栄養又は牛乳<br>(平均 $61 \mu\text{g/日}$ ) | $9.3 \pm 4.0$            |
| 140 日 |                                          | $6.8 \pm 2.7$            |                                             | $12.1 \pm 4.0$           |
| 168 日 |                                          | $7.0 \pm 2.8$            |                                             |                          |
| 196 日 |                                          | $7.2 \pm 2.7$            |                                             | $14.4 \pm 4.4$           |

※ Ryu ら（1983）から引用

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



※ Sherlock et al.（1982）から引用

図 13 成人女性における食事からの鉛摂取量分布

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

#### ●US EPA (1986)の乳児のモデル式

$$\text{血中鉛濃度 } (\mu\text{g/dL}) = A^* + 0.16 \times \text{鉛摂取量 } (\mu\text{g/日})$$

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

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

①紙パック入り人工栄養を摂取した場合の平均鉛摂取量  $16 \mu\text{g/日}$

②紙パック入り人工栄養を摂取した場合の生後 196 日の平均血中鉛濃度  $7.2 \mu\text{g/dL}$

③缶入り人工栄養を摂取した場合の平均鉛摂取量  $61 \mu\text{g/日}$

④缶入り人工栄養を摂取した場合の生後 196 日の平均血中鉛濃度  $14.4 \mu\text{g/dL}$

#### ●Sherlock ら (1982)の成人のモデル式

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

#### ●Carlisle & Wade (1992) のモデル式

$$\begin{aligned} \text{血中鉛濃度 } (\mu\text{g/dL}) = & [\text{食物中鉛} \times \text{摂食量} \times \text{食物定数 (小児 0.16、成人 0.04)}] + \\ & [\text{飲料水中鉛} \times \text{飲水量} \times \text{水定数 (小児 0.16、成人 0.04)}] + [\text{土壌中鉛} \times \text{摂食量} \times \text{土壌定数 (小児 0.07、成人 0.018)}] + \\ & [\text{大気中鉛} \times \text{吸入定数 (小児 1.92、成人 1.64)}] + [\text{土壌中鉛} \times \text{接触量} \times \text{皮膚定数 (0.0001)}] \end{aligned}$$

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

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

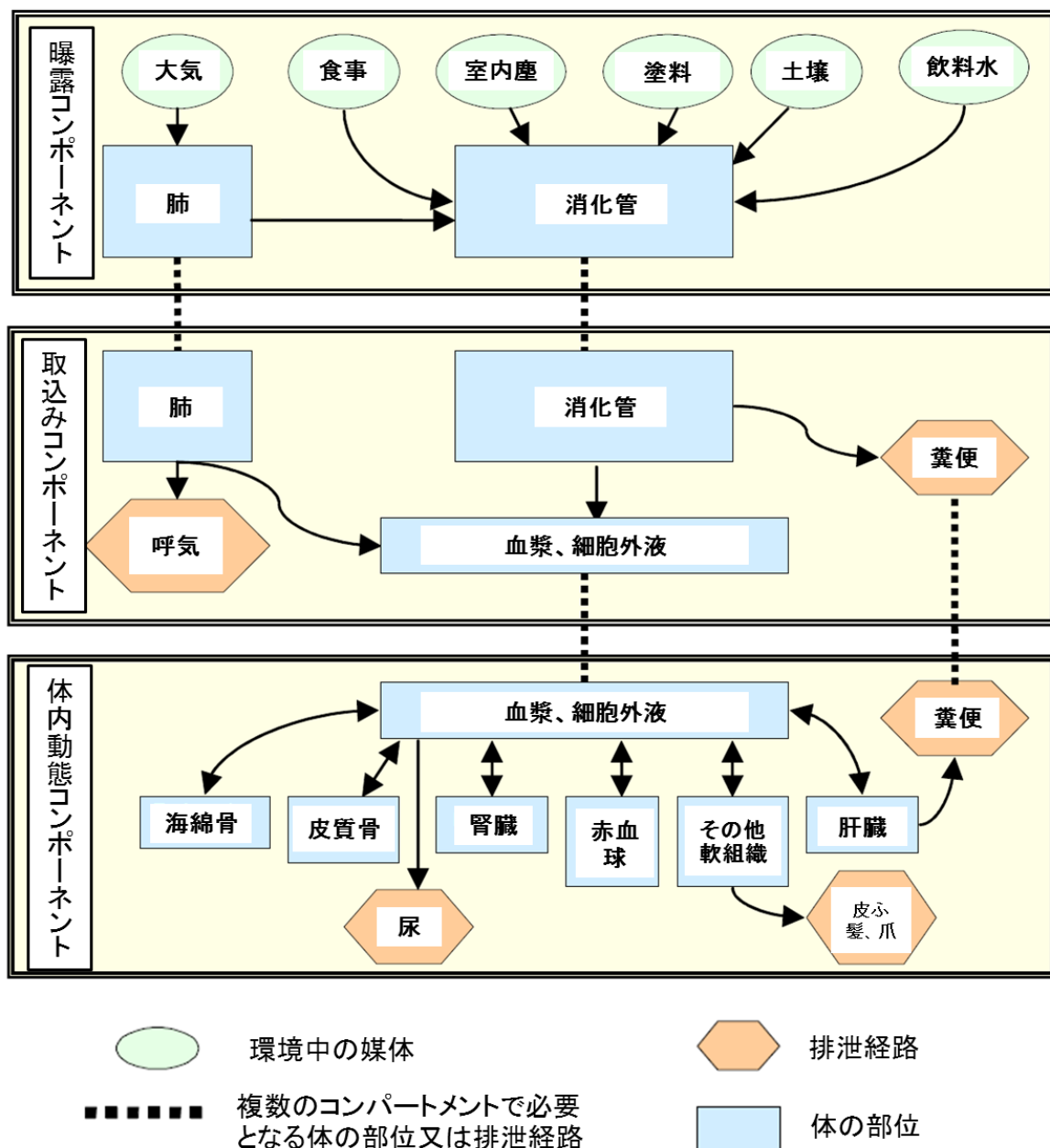


図 14 IEUBK win v1.1 モデル

※ US EPA (2010)から作成



1  
2 以上のように、これまで多くのモデル式が提唱されているものの、US EPA  
3 (1986) の乳児のモデル式、Sherlock ら (1982) の成人モデル式、Carlisle &  
4 Wade (1992) のモデル式に関しては、鉛の体内動態における不確実性が必ずし  
5 も十分に考慮されていない点、環境中の鉛濃度が比較的高い時期に開発された  
6 もので、モデル式に用いられているパラメータには必ずしも現状にそぐわない  
7 可能性がある等の問題がある。また、IEUBK のように体内動態を考慮に入れて  
8 いるモデルでも、体内動態に関するパラメータの根拠文献が環境中鉛濃度の比  
9 較的高い時期のものであるといった問題がある。また、IEUBK モデルのもう一  
10 つの大きな制約は、適用が 7 歳以下の子どもに制限されるという点である。

11 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  
12 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、  
13 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。  
14 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  
15 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  
16 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  
17 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  
18 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  
19 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  
20 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  
21 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  
22 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。

23 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  
24 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  
25 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  
26 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、  
27 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  
28 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  
29 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  
30 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  
31 ることは困難であると考えられた。また、鉛摂取量と血中鉛濃度の関係につい  
32 ても調査が行われているが、調査間で一貫性がみられなかった (Watanabe et al  
33 1996、表 29)。

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



1 表 29 日本における食物からの鉛摂取量と血中鉛濃度との関係

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

### 3. ハイリスクグループ

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

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

## 4. 結論

有害影響を及ぼさない血中鉛濃度

ハイリスクグループ

4 µg/dL 以下

胎児、小児<sup>33</sup>、妊婦、授乳中の女性  
妊娠可能な年齢層の女性

ハイリスクグループを除く一般の成人

10 µg/dL 以下

### 根拠

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

今回の報告では、小児と成人を区別して有害影響を及ぼさない血中鉛濃度を設定した。小児では、コホート研究及び横断的研究で血中鉛濃度と IQ との関係を調べた二つの報告から、有害影響を及ぼさない血中鉛濃度 4 µg/dL 以下を導き出した。また、成人では、神経系を臨界臓器に位置づけ、BMD 法から算出された神経系の BMDL を用い、有害影響を及ぼさない血中鉛濃度 10 µg/dL 以下を導き出した。

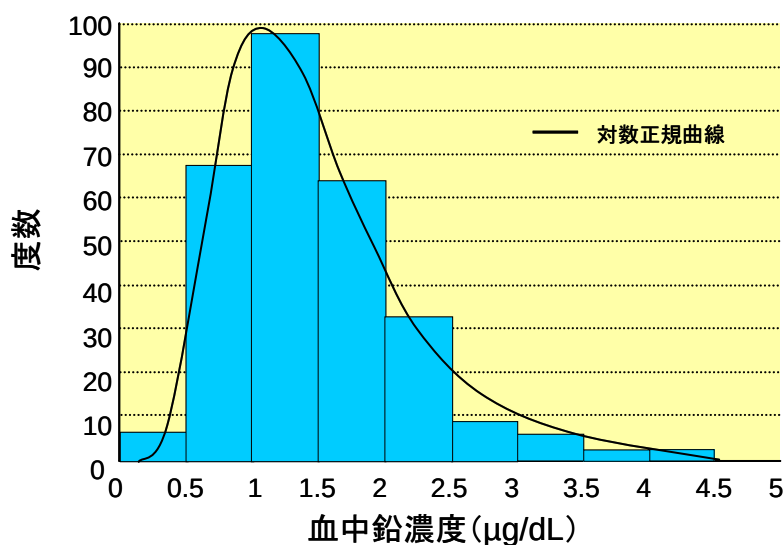
## XI. まとめ及び今後の課題

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

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

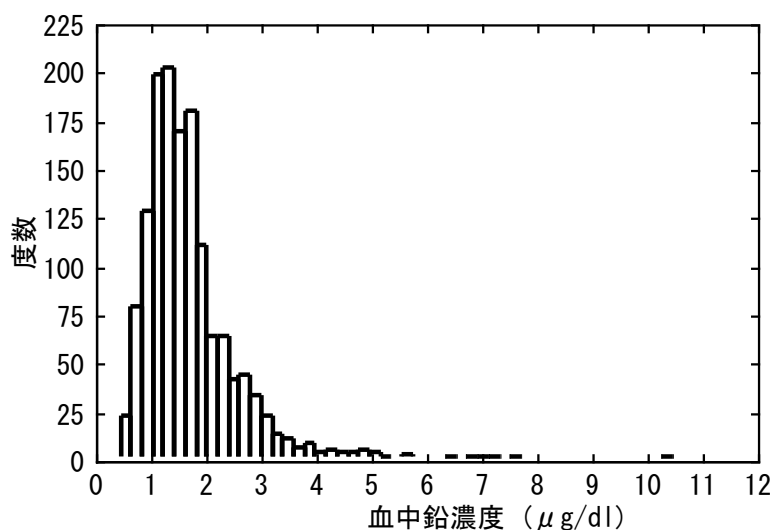
<sup>33</sup> 生後 7 日未満の児が早期新生児、生後 28 日未満の児が新生児、0 歳児を乳児、小学校入学前までを幼児、小学生を学童、中学生を生徒、生後 15 歳までを小児と定義される。

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



※ Kaji (2007) の結果をもとに中西ら (2006) が作成

図 15 小児の血中鉛濃度分布 (全対象者)



※ 池田ら (2010) から作成

図 16 成人の血中鉛濃度分布

血中鉛濃度から摂取量への変換については、これまで多くのモデル式が提唱されているものの、鉛の体内動態における不確実性が必ずしも十分に考慮されていないという問題や、環境中の鉛濃度が比較的高い時期に開発されたため、モデル式に用いられているパラメータが必ずしも現状にそぐわない可能性があるとい

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

9 以上のことから、本報告では、血中鉛濃度と経口による鉛摂取量との用量・反  
10 応関係を示すデータが不十分であるため、鉛の耐容摂取量に換算することは困難  
11 であると判断し、有害影響を及ぼさない血中鉛濃度の設定をもって今回の結論と  
12 した。

13 今後、血中鉛濃度から摂取量への変換に関する新たな知見が蓄積された場合に  
14 は、耐容摂取量の設定を検討する。  
15

1 <本評価書中で使用した略号>  
2

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

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

1  
2  
3

1 <引用文献>

- 2
- 3 Aboul-Ela, E. I. (2002) The protective effect of calcium against genotoxicity  
4 of lead acetate administration on bone marrow and spermatocyte cells  
5 of mice in vivo. *Mutat. Res.* 516: 1-9.
- 6 ACGIH, BEI document for lead. American Conferences of Governmental  
7 Industrial Hygienists. 2007a.
- 8 ACGIH, TLV document for lead. American Conferences of Governmnetal  
9 Industrial Hygienists. 2007b
- 10 Al-Saleh I, Nester M, DeVol E, Shinwari N, Munchari L, al-Shahria S.  
11 Relationships between blood lead concentrations, intelligence, and  
12 academic achievement of Saudi Arabian schoolgirls. *Int J Hyg Environ*  
13 *Health.* 2001;Nov;204 (2-3):165-174.
- 14 Altmann L, Weinsberg F, Sveinsson K, Lilienthal H, Wiegand H, Winneke G.  
15 Impairment of long-term potentiation and learning following chronic  
16 lead exposure. *Toxicology letters* 1993; 66:105-112.
- 17 Andrews KW, Savitz DA, Hertz-Picciotto I. Prenatal lead exposure in relation  
18 to gestational age and birth weight: A review of epidemiologic studies.  
19 *Am J Ind Med* 1994; 26:13-32.
- 20 Anttila A, Heikkilä P, Pukkala E, et al. Excess lung cancer among workers  
21 exposed to lead. *Scand J Work Environ Health* 1995; 21:460-469.
- 22 Anttila A, Heikkilä P, Nykyri E, et al. Risk of nervous system cancer among  
23 workers exposed to lead. *J Occup Environ Med* 1996 ; 38:131-136.
- 24 Anwar, W. A.; Kamal, A. A. M. (1988) Cytogenetic effects in a group of  
25 traffic policemen in Cairo. *Mutat Res.* 208: 225-231.
- 26 Apostoli P, Maranelli G, Micciolo R. Is hypertension a confounding factor in  
27 the assessment of blood lead reference values? *Sci Total Environ*  
28 1992 ; 120:127-134.
- 29 Araki S, Honma T, Yanagihara S, et al. Recovery of slowed nerve conduction  
30 velocity in lead-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health*  
31 1980; 46:151-157.
- 32 Araki S, Murata K, Aono H. Central and peripheral nervous system  
33 dysfunction in workers exposed to lead, zinc and copper. A follow-up  
34 study of visual and somatosensory evoked potentials. *Int Arch Occup*  
35 *Environ Health* 1987; 59(2):177-187.
- 36 Assennato G, Paci C, Molinini R, et al. Sperm count suppression without  
37 endocrine dysfunction in lead-exposed men. *Arch Enviro. Health* 1986;  
38 4:387-390.
- 39 Aung NN, Yoshinaga J, Takahashi J. Exposure assessment of lead among  
40 Japanese children. *Env Health Prev Med* 2004; 9: 257-261.
- 41 Aungst BJ, Docle JA, & Fung H. The effect of dose on the disposition of lead in  
42 rats after intravenous and oral administration. *Toxicol Appl*  
43 *Pharmacol* 1981; 61:48-57.
- 44 Azar A, Trochimowicz HJ, Maxfield ME. Review of lead studies in animals  
45 carried out at Haskell Laboratory: Two year feeding study and  
46 response to hemorrhage study. In: Barth D, Berlin A, Engel R, et al.,  
47 eds. *Environmental health aspects of lead; Proceedings, International*

- Symposium, October 1972, Amsterdam, The Netherlands.  
Luxembourg: Commission of the European Communities, 1973;  
199-210.
- Baghurst PA, McMichael AJ, Wigg NR, et al. Environmental exposure to lead and children's intelligence at the age of seven years. *New Engl J Med* 1992; 327:1279-1284.
- Baker EL Jr, Landrigan PJ, Barbour AG, et al. Occupational lead poisoning in the United States: Clinical and biochemical findings related to blood lead levels. *Br J Ind Med* 1979; 36:314-322.
- Barry PSI. A comparison of concentrations of lead in human tissues. *Br J Ind Med* 1975; 32:119-139.
- Barry PSI. Concentrations of lead in the tissues of children. *Br J Ind Med* 1981; 32:119-139.
- Beckett PH, Davis RD, & Brindley P. The disposal of sewage sludge onto farmland: the scope of the problem of toxic elements. *Water pollut Control* 1979; 78:419-436.
- Bellinger DC, Needleman HL, Leviton A, Waternaux C, Rabinowitz MR, Nichols ML. Early sensory-motor development and prenatal exposure to lead. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1984; 6:387-402.
- Bellinger D, Leviton A, Waternaux C, et al. Longitudinal analyses of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development. *N Engl J Med* 1987; 316:1037-1043.
- Bellinger DC, Sloman J, Leviton A, et al. Low-level lead exposure and children's cognitive function in the preschool years. *Pediatrics* 1991a; 87:219-227.
- Bellinger D, Leviton A, Rabinowitz M, et al. Weight gain and maturity in fetuses exposed to low levels of lead. *Environ Res* 1991b ; 54:151-158.
- Bellinger DC, Stiles KM, Needleman HL. Low-level lead exposure, intelligence and academic achievement: A long-term follow-up study. *Pediatrics* 1992; 90:855-861.
- Bellinger D, Leviton A, Allred E, et al. Pre- and postnatal lead exposure and behavior problems in school-aged children. *Environ Res* 1994; 66:12-30.
- Bellinger DC, Hu H, Kalaniti K, Thomas N, Rajan P, Sambandam S, Ramaswamy P, Balakrishnan K. A pilot study of blood lead levels and neurobehavioral function in children living in Chennai, India. *Int J Occup Environ Health*; 2005 Apr-Jun; 11 (2):138-143.
- Bilban, M. (1998) Influence of the work environment in a Pb-Zn mine on the incidence of cytogenetic damage in miners. *Am. J. Ind. Med.* 34: 455-463.
- Bogden JD, Thind IS, Louria DG, et al. Maternal and cord blood metal concentrations and low birth weight: A case control study. *Am J Clin Nutr* 1978 ; 31:1181-1187.
- Bressler JP, Goldstein GW. Mechanisms of lead neurotoxicity. *Biochem Pharmacol* 1991; Feb 15; 41 (4):479-484.
- Brooks B. Gump, Paul Stewart, Jacki Reihman, Ed Lonky, Tom Darvill, Patrick J. Parsons, Douglas A. Granger. Low-level Prenatal and Postnatal Blood Lead Exposure and Adrenocortical Responses to



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 1 Cory-Slechta DA, Pokora MJ, Widzowski DV. Postnatal lead exposure induces  
2 supersensitivity to the stimulus properties of a D2-D3 agonist. *Brain*  
3 *Res* 1992; 598:162-172.
- 4 Cory-Slechta DA. Relationships between lead-induced learning impairments  
5 and changes in dopaminergic, cholinergic, and glutamatergic  
6 neurotransmitter system functions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*  
7 1995a; 35:391-415.
- 8 Cory-Slechta DA, Garcia-Osuna M, Greenamyre JT. Lead-induced changes in  
9 NMDA receptor complex binding: correlations with learning accuracy  
10 and with sensitivity to learning impairments caused by MK-801 and  
11 NMDA administration. *Behavioural Brain Research* 1997; 85: 161-174.
- 12 Cramér K, Goyer RA, Jagenburg R, Wilson MH. Renal ultrastructure, renal  
13 function, and parameters of lead toxicity in workers with different  
14 periods of lead exposure. *Br J Ind Med* 1974; 31:113-127.
- 15 Crump K. A new method for determining allowable daily intakes. *Fund Appl*  
16 *Toxicol* 1984;4:854-871.
- 17 Cullen MR, Robins JM, Eskenazi B. Adult inorganic lead intoxication:  
18 Presentation of 31 new cases and a review of recent advances in the  
19 literature. *Medicine* 1983; 62:221-247.
- 20 Dakeishi M, Murata K, Tamura A, Iwata T. Relation between benchmark  
21 dose and no-observed-adverse-effect level in clinical research: effects of  
22 daily alcohol intake on blood pressure in Japanese salesmen. *Risk*  
23 *Anal.* 2006 Feb;26(1):115-123.
- 24 Danadevi, K.; Rozati, R.; Saleha Banu, B.; Hanumanth R. P.; Grover, P.  
25 (2003) DNA damage in workers exposed to lead using comet assay.  
26 *Toxicology* 187: 183-193.
- 27 Davis JM, Svendsgaard DJ. Nerve conduction velocity and lead: A critical  
28 review and meta-analysis. In: Johnson BL, et al., eds. *Advances in*  
29 *neurobehavioral toxicology*. Chelsea, MI: Lewis Publishers 1990 ;  
30 353-376.
- 31 De, M.; Ghosh, S.; Palit, S.; Ghosh, A.; Talukder, G.; Sharma, A. (1995)  
32 Clastogenic effects in human samples following prolonged exposure in  
33 metal industry. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 54: 357-362.
- 34 de la Burdè B, Choate MS Jr. Does asymptomatic lead exposure in children  
35 have latent sequelae? *J Pediatr* 1972; 81:1088-1091.
- 36 Den Hond E, Nawrot T, Staessen JA. The relationship between blood  
37 pressure and blood lead in NHANES III. *J Hum Hypertens* 2002;  
38 16:563-568.
- 39 Devi CB, Reddy GH, Prasanthi RP, Chetty CS, Reddy GR. Developmental  
40 lead exposure alters mitochondrial monoamine oxidase and  
41 synaptosomal catecholamine levels in rat brain. *Int J Dev Neurosci*  
42 2005; 23:375-381
- 43 Devi, K. D.; Banu, B. S.; Grover, P.; Jamil, K. (2000) Genotoxic effect of lead  
44 nitrate on mice using SCGE (comet assay). *Toxicology* 145: 195-201.
- 45 Dhir, H.; Roy, A. K.; Sharma, A.; Talukder, G. (1990) Modification of  
46 clastogenicity of lead and aluminium in mouse bone marrow cells by

- 1 dietary ingestion of *Phyllanthus emblica* fruit extract. *Mutat. Res.*  
2 241: 305-312.
- 3 Dhir, H.; Sharma, A.; Talukder, G. (1992) Modifying effect of iron on  
4 lead-induced clastogenicity in mouse bone marrow cells. *Biol. Trace*  
5 *Elem. Res.* 34: 279-286.
- 6 Dhir, H.; Roy, A. K.; Sharma, A. (1993) Relative efficiency of *Phyllanthus*  
7 *emblica* fruit extract and ascorbic acid in modifying lead and  
8 aluminium-induced sister-chromatid exchanges in mouse bone  
9 marrow. *Environ. Mol. Mutagen.* 21: 229-236.
- 10 Dietrich KN, Krafft KM, Bornschein RL, et al. Low-level fetal lead exposure  
11 effect on neurobehavioral development in early infancy. *Pediatrics*  
12 1987a; 80:721-730.
- 13 Dietrich KN, Krafft KM, Shukla R, et al. The neurobehavioral effects of early  
14 lead exposure. *Monogr Am Assoc Ment Defic* 1987b; 8: 71-95.
- 15 Dietrich KN, Succop PA, Bornschein RL, et al. Lead exposure and  
16 neurobehavioural development in later infancy. *Environ Health*  
17 *Perspect* 1990; 89:13-19.
- 18 Dietrich KN. Human fetal lead exposure: Intrauterine growth, maturation,  
19 and postnatal neurobehavioral development. *Fund Appl Toxicol* 1991;  
20 16:17-19.
- 21 Dietrich KN, Berger OG, Succop PA. The developmental consequences of low  
22 to moderate prenatal and postnatal lead exposure: Intellectual  
23 attainment in the Cincinnati lead study cohort following school entry.  
24 *Neurotoxicol Teratol* 1993a; 15:37-44.
- 25 Dietrich KN, Berger OG, Succop PA. Lead exposure and the motor  
26 development status of urban six-year-old children in the Cincinnati  
27 Prospective study. *Pediatrics* 1993b; 91:301-307.
- 28 Dingwall-Fordyce I, Lane RE. A follow-up study of lead workers. *Br J Ind Med*  
29 1963; 20:313-315.
- 30 Draski LJ, Burright RG, Donovan PJ. The influence of prenatal and/or  
31 postnatal exposure to lead on behavior of preweanling mice. *Physiol*  
32 *Behav* 1989; 45:711-715.
- 33 Drill S, konz J, Mahar H, & Morse M. The environmental lead problem: An  
34 assessment of lead in drinking water from a multi-media perspective.  
35 Washington, DC, US Environmental Protection Agency. 1979;  
36 (EPA-570/9-79-003, NTIS-PB-296556).
- 37 Duydu, Y.; Süzen, H. S.; Aydin, A.; Cander, O.; Uysal, H.; Isimer, A.; Vural, N.  
38 (2001) Correlation between lead exposure indicators and sister  
39 chromatid exchange (SCE) frequencies in lymphocytes from  
40 inorganic lead exposed workers. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 41:  
41 241-246.
- 42 Ehle AL. Lead neuropathy and electrophysiological studies in low level lead  
43 exposure: a critical review. *Neurotoxicology* 1986; Fall;7 (3) 203-216.
- 44 Ekong EB, Jaar BG, Weaver VM. Lead-related nephrotoxicity: a review of the  
45 epidemiologic evidence. *Kidner Int* 2006; Dec;70(12):2074-2084.

- 1 Emory E, Ansari Z, Pattillo R, Archibold E, Chevalier J. Maternal blood lead  
2 effects on infant intelligence at age 7 months. *Am J Obstet Gynecol*  
3 2003; Apr;188(4):S26-32.
- 4 Englyst V, Lundström N-G, Gerhardsson L, et al. Lung cancer risks among  
5 lead smelter workers also exposed to arsenic. *Sci Total Environ* 2001;  
6 273:77-82.
- 7 ENHIS, Blood lead levels in children. Environment and Health Information  
8 System. Date of entry:8 May 2007.
- 9 Erenberg G, Rinsler SS, Fish BG. Lead neuropahty and sickle cell disease.  
10 *Pediatrics* 1974; 54:438-441.
- 11 Ernhart CB, Morrow-Tlucak M, Marbler MR, et al. Low level lead exposure in  
12 the prenatal and early preschool periods: Early preschool development.  
13 *Neurotoxicol Teratol* 1987; 9:259-270.
- 14 Ernhart CB, Greene T. Low-level lead exposure in the prenatal and early  
15 preschool periods: Language development. *Arch Environ Health* 1990;  
16 45:342-354.
- 17 Ernhart CB, Greene T. Postpartum changes in maternal blood lead  
18 concentrations. *Br J Ind Med* 1992; 49:11-13.
- 19 Ettinger AS, Téllez-Rojo MM, Amarasiriwardena C, Bellinger D, Peterson K,  
20 Schwartz J, et al. 2004. Effect of Breast Milk Lead on Infant Blood  
21 Lead Levels at 1 Month of Age. *Environ Health Perspect*  
22 112:1381-1385.
- 23 Factor-Litvak P, Graziano JH, Kline JK, et al. A prospective study of  
24 birthweight and length of gestation in a population surrounding a lead  
25 smelter in Kosovo, Yugoslavia. *Int J Epidemiol* 1991; 20:722-728.
- 26 Factor-Litvak P, Kline JK, Popovac D, et al. Blood lead and blood pressure in  
27 young children. *Epidemiology* 1996; 7:633-637.
- 28 Fahmy, M. A. (1999) Lead acetate genotoxicity in mice. *Cytologia* 64:  
29 357-365.
- 30 Fanning D. A mortality study of lead workers, 1926-1985. *Arch Environ*  
31 *Health* 1988; 43:247-251.
- 32 Fels, L. M.; Wunsch, M.; Baranowski, J.; Norska-Borówka, I.; Price, R. G.;  
33 Taylor, S. A.; Patel, S.; De Broe, M.; Elsevier, M. M.; Lauwerys, R.;  
34 Roels, H.; Bernard, A.; Mutti, A.; Gelpi, E.; Roselló, J.; Stolte, H.  
35 (1998) Adverse effects of chronic low level lead exposure on kidney  
36 function—a risk group study in children. *Nephrol. Dial. Transplant* 13:  
37 2248-2256.
- 38 Ferguson SA, Bowman RE. Effects of postnatal lead exposure on open field  
39 behavior in monkeys. *Neurotoxicol Teratol* 1990; 12:91-97.
- 40 Ferguson SA, Felipa HN, Bowman RE. Effects of acute treatment with  
41 dopaminergic drugs on open field behavior of adult monkeys treated  
42 with lead during the first year postpartum. *Neurotoxicol Teratol* 1996;  
43 18:181-188.
- 44 Fergusson DM, Horwood LJ. The Christchurch Health and Development  
45 Study: review of findings on child and adolescent mental health. *Aust*  
46 *N Z J Psychiatry* 2001; Jun;35(3):287-296.

- 1 Fergusson JA, Malecky G, Simpson E. Lead foreign body ingestion in children.  
2 J Paediatr Child Health 1997; Dec;33 (6):542-544. Review.
- 3 Fergusson JE. The heavy elects: chemistry, environmental impact and health  
4 effects. Pergamon Press, Oxford. 1990
- 5 Flegal AR, Rosman KJR, & Stephenson MD. Isotope systematics of  
6 contaminant leads in Monterey Bay. Environ Sci Technol 1987; 21:  
7 1075-1079.
- 8 Foster WS, Reproductive toxicity of chronic lead-exposure in the female  
9 cynomolgus monkeys. Reproductive Toxicology 1992; 6 : 123-131.
- 10 Foster WG, McMahon A, YoungLai EV, Hughes EG, Rice DC. Reproductive  
11 endocrine effects of chronic lead exposure in the male cynomolgus  
12 monkey. Reprod Toxicol 1993; 7: 203-209.
- 13 Fox DA, Campbell ML, Blocker YS. Functional alterations and apoptotic cell  
14 death in the retina following developmental or adult lead exposure.  
15 Neurotoxicology 1997; 18 (3):645-664.
- 16 Fracasso, M. E.; Perbellini, L.; Solda, S.; Talamini, G.; Franceschetti, P.  
17 (2002) Lead induced DNA strand breaks in lymphocytes of exposed  
18 workers: role of reactive oxygen species and protein kinase C. Mutat.  
19 Res. 515: 159-169.
- 20 Freeman R. Reversible myocarditis due to chronic lead poisoning in childhood.  
21 Arch Dis Childn 1965; 40:389-393.
- 22 Fulton M, Raab G, Thomson G, et al. Influence of blood lead on the ability and  
23 attainment of children in Edinburgh. Lancet 1987; 1:1221-1225.
- 24 Gartside PS. The relationship of blood lead levels and blood presure in  
25 NHANES II: Additional calculations. Environ Health Perspect 1988;  
26 78:31-34.
- 27 GEMS, Assessment of human exposure to lead: Comparison between Belgium,  
28 Malta, Mexico, and Sweden Stockholm, Karolinska Institute. Global  
29 Environmental Monitoring System. 1985.
- 30 Gennart JP, Bernard A, Lauwerys RA. Assessment of thyroid, testes, kidney  
31 and autonomic nervous system function in lead-exposed workers. Int  
32 Arch Occup Environ Health 1992a; 64:49-57.
- 33 Gennart JP, Buchet JP, Roels H, et al. Fertility of male workers exposed to  
34 cadmium, lead, or manganese. Am J Epidemiol 1992b; 135:1208-1219.
- 35 Gerhardsson L, Lundström NG, Nordberg G, et al. Mortality and lead  
36 exposure: A retrospective cohort study of Swedish smelter workers. Br  
37 J Ind Med 1986; 43:707-712.
- 38 Gerr F, Letz R, Stokes L, et al. Association between bone lead concentration  
39 and blood pressure among young adults. Am J Ind Med 2002;  
40 42:98-106.
- 41 Gershanik JJ, Brooks GG, Little JA. Blood lead values in pregnant women  
42 and their offspring. Am J Obstet Gynecol 1974; 119:508-511.
- 43 Getz LL, Haney AW, Larimore RW, McNurney JW, Leland HV, Price PW,  
44 Rolfe GL, Wortman RL, Hudson JL, Soloman RL, Reinbold KA,  
45 Transport and distribution in a watershed ecosystem. In: Boggess WR  
46 (ed.) Lead in the environment. Springfield, Virginia, National  
47 Technical Information Service 1977; 105-133.

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

An international assessment. Dordrecht, London, Kluwer Academic Publishers; 1989, pp211-223.

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

Hemminki M, Kyyronen P, Lindbohm ML, Selevan SG. Pregnancy in health care personnel handling cancer medications. *Katilolehti* 1986; Jun; 91 (4):158-167.

Hengstler, J. G.; Bolm-Audorff, U.; Faldum, A.; Janssen, K.; Reifenrath, M.; Gotte, W.; Jung, D.; Mayer-Popken, O.; Fuchs, J.; Gebhard, S.; Bienfait, H. G.; Schlink, K.; Dietrich, C.; Faust, D.; Epe, B.; Oesch, F. (2003) Occupational exposure to heavy metals: DNA damage induction and DNA repair inhibition prove co-exposures to cadmium, cobalt and lead as more dangerous than hitherto expected. *Carcinogenesis* 24: 63-73.

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

Hilderbrand DC, Der R Griffin WT, Fahim MS, Effect of lead acetate on reproduction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 115: 1058-1065.1973.

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

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

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

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

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

Huang, X. P.; Feng, Z. Y.; Zhai, W. L.; Xu, J. H. (1988) Chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in workers exposed to lead. *Biomed. Environ. Sci.* 1: 382-387.

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

Indoor Environment 2008; Vol.11 No2, pp.93-101.

IARC, Monographs. International Agency for Reseach Cancer. 1976; 12, 131-135.



- 1 IARC, Monographs. International Agency for Research Cancer. 1980; 23,  
2 39-141, 325-415.
- 3 IARC, Monogr Carc Risk hum, Vol 87, Inorganic and organic lead compounds.  
4 International Agency for Research Cancer. 2004.
- 5 IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans,  
6 Volume 87, Inorganic and Organic Lead Compounds 2006.
- 7 Ichiba M, Tomokuni K. Studies on erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase  
8 (P5N) test and its evaluation in workers occupationally exposed to  
9 lead. *Int Arch Occup Environ Health* 1990; 62 (4):305-10.
- 10 IPCS, Environmental health criteria 85: lead - Environmental effects. The  
11 International Programme on Chemical Safety, Geneva, World Health  
12 Organization. 1989;106 pp.
- 13 Ishibashi Y, Yoshinaga J, Tanaka A, Seyama H, Shibata Y. Lead  
14 and cadmium in indoor dust in Japanese house - relationship with  
15 outdoor sources. *Indoor Environ.* 2008; 11 (2), 93-101.
- 16 Jagetia, G. C.; Aruna, R. (1998) Effect of various concentrations of lead  
17 nitrate on the induction of micronuclei in mouse bone marrow. *Mutat.*  
18 *Res.* 415: 131-137.
- 19 James AC. Lung deposition of submicron aerosols calculated as a function of  
20 age and breathing rate. In: National Radiological protection Board  
21 Annual Report. Harwell, UK, National Radiological protection Board  
22 1978; pp 71-75.
- 23 JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Thirtieth  
24 report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives,  
25 World Health Organization technical report series 751, Geneva 1987;  
26 35-38.
- 27 JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Forty-first  
28 report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives,  
29 World Health Organization technical report series 837, Geneva 1993;  
30 32-35.
- 31 JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Fifty-third  
32 report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives,  
33 World Health Organization technical report series 896, Geneva 2000;  
34 81-87.
- 35 Jedrychowski W, Perera FP, Maugeri U, Mróz E, Flak E, Mrozek-Budzyn D,  
36 Edwards S, Musial A. Length at birth and effect of prenatal and  
37 postnatal factors on early wheezing phenotypes. *Kraków epidemiologic*  
38 *cohort study.* *Int J Aci Occup Med Environ Health* 2008;21 (2): 111-  
39 119.
- 40 Jedrychowski W, Perera F, Jankowski J, Mrozek-Budzyn D, Mroz E, Flak E,  
41 Edwards S, Skarupa A, Lisowska-Miszczuk I. Gender specific  
42 differences in neurodevelopmental effects of prenatal exposure to very  
43 low-lead levels: the prospective cohort study in three-year olds. *Early*  
44 *Hum Dev* 2009a; Aug;85 (8):503-510.
- 45 Jedrychowski W, Perera FP, Jankowski J, Mrozek-Budzyn D, Mroz E, Flak E,  
46 Edwards S, Skarupa A, Lisowska-Miszczuk I. Very low prenatal  
47 exposure to lead and mental development of children in infancy and

- early childhood: Krakow prospective cohort study. *Neuroepidemiology* 2009b;32 (4) :270-278.
- Jett DA, Kuhlmann AC, Farmer SJ, et al. Age-dependent effects of developmental lead exposure on performance in the Morris water maze. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 57 (1-2) :271-279.
- Jin Y, Liao Y, Lu C, et al. 2006. Health effects in children aged 3-6 years induced by environmental lead exposure. *Ecotoxicol Environ Saf* 2006; 3: 313-317.
- Jusko TA, Henderson CR, Lanphear BP, Cory-Slechta DA, Parsons PJ, Canfield RL. Blood lead concentrations <10microg/dl and child intelligence at 6 years of age. *Environ Health Perspect* 2008; Feb; 116 (2) :243-248
- Kaji M. Blood lead in Japanese children: Effects of passive smoking. *Biomedical Research on Trace Elements* 2007; 18:199-203.
- Kim R, Rotnitzky A, Sparrow D, et al. A longitudinal study of low-level lead exposure and impairment of renal function. The Normative Aging Study. *J Am Med* 1996; Ass 275:1177-1181.
- Kimmel CA, Grant LD, Sloan CS, et al. Chronic low-level lead toxicity in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980; 56:28-41.
- Krasovskii GN, Vasukovich LY, Chariev OG. Experimental study of biological effects of lead and aluminum following oral administration. *Environ Health Perspect* 1979; 30:47-51.
- Kirkby H, Gyntelberg F. Blood pressure and other cardiovascular risk factors of long-term exposure to lead. *Scand J Work Environ Health* 1985; 11:15-19.
- Kishi R, Ikeda T, Miyake H, et al. Effects of low lead exposure on neurobehavioral function in the rat. *Arch Environ Health* 1983; 38:25-33.
- Kordas K, Canfield RL, López P, Rosado JL, Vargas GG, Cebrián ME, Rico JA, Ronquillo D, Stoltzfus RJ. Deficits in cognitive function and achievement in Mexican first-graders with low blood lead concentrations. *Environ Res* 2006; Mar;100 (3) :371-386.
- Koren G, Chang N, Gonen R, et al. Lead exposure among mothers and their newborns in Toronto. *Can Med Ass J* 1990; 142:1241-1244.
- Korpela H, Loueniva R, Yrjänheikki E, et al. Lead and cadmium concentrations in maternal and umbilical cord blood, amniotic fluid, placenta, and amniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:1086-1089.
- Korrick SA, Hunter DJ, Rotnitzky A, et al. Lead and hypertension in a sample of middle-aged women. *Am J Public Health* 1999; 89:330-335.
- Kostial K, Kello D, & Jugo S. Influence of age on metal metabolism and toxicity. *Environ Health Perspect* 1978; 25:81-86.
- Kristensen P, Irgens LM, Daltveit AK, et al. Perinatal outcome among children of men exposed to lead and organic solvents in the printing industry. *Am J Epidemiol* 1993; 137:134-144.
- Lacey RF, More MR, Richards WN. Lead in water, infant diet and blood: The Glasgow Duplicate Diet Study. *Sci Total Environ* 1985; 41:235-247.

- 1 Lancranjan I, Popescu HI, Găvanescu O, et al. Reproductive ability of  
2 workmen occupationally exposed to lead. Arch Environ Health 1975;  
3 30:396-401.
- 4 Landrigan PJ, Baker EL Jr, Feldman RG, et al. Increased lead absorption  
5 with anemia and slowed nerve conduction in children near a lead  
6 smelter. J Pediatr 1976; 89:904-910.
- 7 Lanphear BP, Dietrich K, Auinger P, et al. Cognitive deficits associated with  
8 blood lead concentrations <10 µg/dL in US children and adolescents.  
9 Public Health Rep 2000; 115:521-529.
- 10 Lanphear Bruce P., Richard Hornung, Jane Khoury, Kimberly Yolton, Peter  
11 Baghurst, David C. Bellinger, et al. Low-Level Environmental Lead  
12 Exposure and Children's Intellectual Function: An International  
13 Pooled Analysis. Environmental Health Perspectives 2005a; Volume  
14 113, Number 7, 894-899.
- 15 Lanphear BP, Hornung R, Ho M. Screening housing to prevent lead toxicity in  
16 children. Public Health Rep; 2005b May-Jun;120(3):305-310.
- 17 Lansdown R, Yule W, Urbanowicz MA, Hunter J. The relationship between  
18 blood-lead concentrations, intelligence, attainment and behaviour in a  
19 school population: the second London study. Int Arch Occup Environ  
20 Health; 1986;57(3):225-235.
- 21 Levin ED, Bowman RE. The effect of pre- or postnatal lead exposure on  
22 Hamilton search task in monkeys. Neurobehav Toxicol Teratol 1983;  
23 5:391-394.
- 24 Leviton A, Bellinger D, Allred EN, et al. Pre- and postnatal low-level lead  
25 exposure and children's dysfunction in school. Environ Res 1993 ;  
26 60:30-43.
- 27 Lilienthal H, Winneke G. Lead effects on the brain stem auditory evoked  
28 potentials in monkeys during and after the treatment phase.  
29 Neurotoxicol Teratol 1996; 18:17-32.
- 30 Lilley SG, Florence TM, Stauber JL, The use of sweat to monitor lead  
31 absorption through the skin. The Science of the Total Environment  
32 1988; 76:267-278.
- 33 Lilis R, Gavrilesco N, Nestoresco B, et al. Nephropathy in chronic lead  
34 poisoning. Br J Ind Med 1968; 25:196-202.
- 35 Lindbohm M-L, Sallmén M, Anttila A, et al. Paternal occupational lead  
36 exposure and spontaneous abortion. Scand J Work Environ Health  
37 1991; 17:95-103.
- 38 López CM, Piñeiro AE, Núñez N, et al. Thyroid hormone changes in males  
39 exposed to lead in the Buenos Aires area (Argentina). Pharmacol Res  
40 Commun 2000; 42:599-602.
- 41 Lundström NG, Nordberg G, Englyst V, et al. Cumulative lead exposure in  
42 relation to mortality and lung cancer morbidity in a cohort of primary  
43 smelter workers. Scand J Work Environ Health 1997; 23:24-30.
- 44 Lutz PM, Wilson TJ, Ireland J, et al. Elevated immunoglobulin E (IgE)  
45 levels in children with exposure to environmental lead. Toxicology  
46 1999; 134:63-78.

- 1 Malcolm D, Barnett HAR. A mortality study of lead workers 1925-76. Br J Ind  
2 Med 1982; 39:404-410.
- 3 Mantere P, Häsninen H, Hernberg S, et al. A prospective follow-up study on  
4 psychological effects in workers exposed to low levels of lead. Scand J  
5 Work Environ Health 1984; 10:43-50.
- 6 Manton WI. Total contribution of airborne lead to blood lead. BrJ Ind Med  
7 1985; 42:168-172.
- 8 Manton WI & Cook JD. High accuracy (stable isotope dilution)  
9 measurements of lead in serum and cerebrospinal fluid. Br J Ind Med  
10 1984; 41:313-319.
- 11 Marlowe M & Errrera J. Low lead levels and behaviour problems in children.  
12 Behav Disord 1982; 7:163-172.
- 13 Marcus WL. Lead health effects in drinking water. Toxicol Ind Health 1986;  
14 2:363-407.
- 15 McMichael AJ, Vimpani GV, Robertson EF, Baghurst PA, & Clark PD.  
16 The Port Pirie cohort study: maternal blood lead and pregnancy  
17 outcome. J Epidemiol Community Health 1986; 41:18-25.
- 18 McMichael AJ, Baghurst PA, Wigg NR, et al. Port Pirie cohort study:  
19 Environmental exposure to lead and children's abilities at the age of  
20 four years. N Engl J Med 1988; 319:468-475.
- 21 McMichael AJ, Baghurst PA, Vimpani GV, et al. Tooth lead levels and IQ in  
22 school-age children: The Port Pirie cohort study. Am J Epidemiol 1994;  
23 140:489-499.
- 24 Menke A, Muntner P, Batuman V, Silbergeld EK, Guallar E. Blood lead below  
25 0.48 micromol/L (10microg/dl) and mortality among US adults.  
26 Circulation 2006; Sep 26;114(13):1388-1394.
- 27 Meredith PA, Moore MR, Campbell BC, et al.  $\delta$ -Aminolaevulinic acid  
28 metabolism in normal and lead-exposed humans. Toxicology 1978;  
29 9:1-9.
- 30 Merian M, Anke M, Ihnat M, Stoeppler M, Elements and Their Compounds in  
31 the Environment-Occurrence, Analysis and Biological Relevance 2nd  
32 Edition, Volume2: Metals and Their Compounds. WILEY-VCH Verlag  
33 GmbH & CO. KGaA Weinheim, Germany. 2004.
- 34 Milford JB & Davidson CI, The size of particulate trace elements in the  
35 atmosphere-a review. Journal of the Air Pollution Control Association  
36 35: 1985; 1249-1260.
- 37 Milford JB & Davidson CI, The sizes of particulate sulfate and nitrate in the  
38 atmosphere-a review. Journal of the Air Pollution Control Association  
39 37: 1987; 125-134.
- 40 Miller CD, Buck WB, Hembrough FB, et al. Fetal rat development as  
41 influenced by maternal lead exposure. Vet Hum Toxicol 1982;  
42 24:163-166.
- 43 Milman N, Christensen JM, Ibsen KK. Blood lead and  
44 erythrocyte-Zinc-protoporphyrin in mothers and newborn infants. Eur  
45 J Pediatr 1988; 147:71-73.

- 1 Minozzo, R.; Deimling, L. I.; Gigante, L. P.; Santos-Mello, R. (2004)
- 2 Micronuclei in peripheral blood lymphocytes of workers exposed to
- 3 lead. *Mutat. Res.* 565: 53-60.
- 4 Miranda ML, Kim D, Galeano MA, Paul CJ, Hull AP, Morgan SP. The
- 5 relationship between early childhood blood lead levels and
- 6 performance on end-of-grade tests. *Environ Health Perspect*; 2007
- 7 Aug;115(8): 1242-1247.
- 8 Moore CF, Gajewski LL, Laughlin NK, Luck ML, Larson JA, Schneider ML.
- 9 Developmental lead exposure induces tactile defensiveness in rhesus
- 10 monkeys (*Macaca mulatta*). *Environ Health Perspect* 2008; Oct;116
- 11 (10):1322-1326.
- 12 Morgan A & Holmes A. The fate of lead in petrol-engine exhaust
- 13 particulates inhaled by the rat. *Environ Res* 1978; 15:44-56.
- 14 Morita Y, Sakai T, Araki T, Suzuki K, Oda K, Araki S, Masuyama Y. A
- 15 reference value for delta-aminolevulinic acid in plasma in the
- 16 population occupationally unexposed to lead. *Ind Health* 1996; 34(1):
- 17 57-60.
- 18 Morrow PE, Beiter H, Amato F, et al. 1980. Pulmonary retention of lead: An
- 19 experimental study in man. *Environ Res* 1980; 21:373-384.
- 20 Mundell JA, Hill KR, Weaver JW II, In situ case history: leachable lead
- 21 required precipitation immobilization. *Hazard Waste Manage* 1989;
- 22 12: 23-27.
- 23 Muntner P, He J, Vupputuri S, et al. Blood lead and chronic kidney disease in
- 24 the general United States population: Results from NHANES III.
- 25 *Kidney Int* 2003; 63:1044-1050.
- 26 Muntner P, Menke A, DeSalvo KB, Rabito FA, Batuman V. Continued decline
- 27 in blood lead levels among adults in the United States: the National
- 28 Health and Nutrition Examination Surveys. *Arch Intern Med.* 2005
- 29 Oct 10;165(18):2155-61.
- 30 Murata K, Iwata T, Dakeishi M, Karita K. Lead toxicity: dose the critical level
- 31 of lead resulting in adverse effects differ between adult and children? *J*
- 32 *Occup Health* 2009; 51(1) 1-12.
- 33 Mussalo-Rauhamaa H, Salmela SS, Leppanen A, & Pyysolo H.
- 34 Cigarettes as a source of some trace and heavy metals and pesticides
- 35 in man. *Arch Environ Health* 1986; 41:49-55.
- 36 Myerson RM, Eisenhauer JH. Atrioventricular conduction defects in lead
- 37 poisoning. *Am J Cardiol* 1963; 11:409-412.
- 38 Nash, D.; Magder, L.; Lustberg, M.; Sherwin, R. W.; Rubin, R. J.; Kaufmann,
- 39 R. B.; Silbergeld, E. K. (2003) Blood lead, blood pressure, and
- 40 hypertension in perimenopausal and postmenopausal women. *JAMA J.*
- 41 *Am. Med. Assoc.* 289: 1523-1532.
- 42 National Research Council. Toxicological effects of methylmercury.
- 43 Washington, DC: National Academic Press; 2000.
- 44 Nayak, B. N.; Ray, M.; Persaud, T. V. N.; Nigli, M. (1989a) Relationship of
- 45 embryotoxicity to genotoxicity of lead nitrate in mice. *Exp. Pathol.* 36:
- 46 65-73.

- Nayak, B. N.; Ray, M.; Persaud, T. V. N. (1989b) Maternal and fetal chromosomal aberrations in mice following prenatal exposure to subembryotoxic doses of lead nitrate. *Acta Anat.* 135: 185-188.
- Needleman HL, Gunnoe C, Leviton A, et al. Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *N Engl J Med* 1979; 300:689-695.
- Nehez, M.; Lorencz, R.; Desi, I. (2000) Simultaneous action of cypermethrin and two environmental pollutant metals, cadmium and lead, on bone marrow cell chromosomes of rats in subchronic administration. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 45: 55-60.
- Nigg JT, Knottnerus GM, Martel MM, Nikolas M, Cavanagh K, Kamaus W, Rapley MD. Low blood lead levels associated with clinically diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder and mediated by weak cognitive control. *Biol Psychiatry*; 2008 Feb;63 (3):325-331.
- Nriagu J. Global inventory of natural and anthropogenic emissions of trace metals to the atmosphere. *Nature (Lond)*, 1979; 279:409-411.
- Nriagu J & Pacyna JM. Quantitative assessment of worldwide contamination of air, water, and soils by trace metals. *Nature (Lond)*, 1988; 333:134-139.
- Nriagu J. A global assessment of natural sources of atmospheric trace metals. *Nature (Lond)*, 1989; 338:47-49.
- NSF, Transport and Distribution in a watershed ecosystem. In: Boggess WR (ed.), *Lead in the environment : Chapter 6*. Washington DC, National Science Foundation, Report No. NSFRA 770214: 1977; 105-133.
- Newland C, Yezhou S, Logdberg B, et al. In utero lead exposure in squirrel monkeys: Motor effects seen with schedule-controlled behavior. *Neurotoxicol Teratol* 1996; 18:33-40.
- OECD. Risk Reduction Monograph No.1: Lead background and national experience with reducing risk. Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development. 1993; 277pp (Report No. OCED/GD (93) 67).
- O'Neil MJ, Heckelman PE, Koch C, Roman KJ, editors. *The Merck Index*. 14th ed. Merck and Co; 2006a.
- O'Neil J, Steele G, McNair CS, et al. Blood lead levels in NASCAR Nextel Cup teams. *J Occup Environ Hyg* 2006b; 3: 67-71.
- Ong CN, Phoon WO, Law HY, Tye CY, Lim HH. Concentration of lead in maternal blood, cord blood, and breast milk. *Arch Dis Child* 1985; 60: 576-759.
- Palus, J.; Rydzynski, K.; Dziubaltowska, E.; Wyszynska, K.; Natarajan, A. T.; Nilsson, R. (2003) Genotoxic effects of occupational exposure to lead and cadmium. *Mutat. Res.* 540: 19-28.
- Park SK, Schwartz J, Weisskopf M, et al. Low-level lead exposure, metabolic syndrome, and heart rate variability: The VA Normative Aging Study. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1718-1724.
- Patterson CC. Criticism of "flow of metals into the global atmosphere". *Geochim Cosmochim Acta* 1983; 47:1163-1168.

- 1 Payton M, Hu H, Sparrow D, et al. Low-level lead exposure and renal function  
2 in the normative aging study. *Am J Epidemiol* 1994; 140:821-829.
- 3 Pilgrim W, Hughes RN, Lead, cadmium, arsenic and zinc in the ecosystem  
4 surrounding a lead smelter. *Environmental Monitoring and*  
5 *Assessment* 32: 1994; 1-20.
- 6 Pinto, D.; Ceballos, J. M.; Garcia, G.; Guzman, P.; Del Razo, L. M.; Vera, E.;  
7 Gomez, H.; Garcia, A.; Gonsebatt, M. E. (2000) Increased cytogenetic  
8 damage in outdoor painters. *Mutat. Res.* 467: 105-111. Rajah, T. T.;  
9 Ahuja, Y. R. (1996) In vivo genotoxicity of alcohol consumption and  
10 lead exposure in printing press workers. *Alcohol* 13: 65-68.
- 11 Pirrone N, Keeler GJ, Warner PO., Trends of ambient concentrations and  
12 deposition fluxes of particulate trace metals in Detroit from 1982 to  
13 1992. *Science of Total Environment* 1995; 162: 43-61.
- 14 Pocock SJ, Smith M, Baghurst P. Environmental lead and children's  
15 intelligence: a systematic review of the epidemiological evidence. *Br*  
16 *Med J* 1994; 309:1189-1197.
- 17 Rabe A, French JH, Sinha B, et al. Functional consequences of prenatal  
18 exposure to lead in immature rats. *Neurotoxicology* 1985; 6:43-54.
- 19 Rabinowitz MB, Wetherill GW, & Kopple JD. Magnitude of lead intake from  
20 respiration by normal man. *J Lab Clin Med* 1977; 90:238-248.
- 21 Reddy GR, Suresh A, Murthy KS, Chetty CS. Lead neurotoxicity: Heme  
22 oxygenase and nitric oxide synthase activities in developing rat brain.  
23 *Neurotoxicity Res* 2002; 4:33-39
- 24 Reddy GR, Basha MR, Devi CB, Suresh A, Baker JL, Shafeek A, Heinz J,  
25 Chetty CS. Lead induced effects on acetylcholinesterase activity in  
26 cerebellum and hippocampus of developing rat. *Int J Dev Neurosci*  
27 2003; 21:347-352
- 28 Reddy GR, Devi BC, Chetty CS. Developmental lead neurotoxicity:  
29 alterations in brain cholinergic system. *Neurotoxicology* 2007;  
30 28:402-407
- 31 Reddy KJ, Wang L, Gloss SP, Solubility and mobility of copper, zinc and lead  
32 in acidic environments. *Plant and Soil* 171: 1995; 53-58.
- 33 Reed BE, Moore RE, Cline SR, Soil flushing of a sandy loam contaminated  
34 with Pb(II), PbSO<sub>4</sub>(S) . PbCO<sub>3</sub>(3) or Pb-naphthalene: Column  
35 results. *Journal of Soil Contamination* 4: 1995; 243-267
- 36 Regina A. Shih, Howard Hu, Marc G. Weisskopf, Brian S. Schwartz,  
37 Cumulative lead dose and cognitive function in adults: a review of  
38 studies that measured both blood lead and bone lead. *Environmental*  
39 *Health Perspectives* VOLUME 115, NUMBER 3, 2007.
- 40 Restrepo, H. G.; Sicard, D.; Torres, M. M. (2000) DNA damage and repair in  
41 cells of lead exposed people. *Am. J. Ind. Med.* 38: 330-334.
- 42 Rice DC. Chronic low-lead exposure from birth produces deficits in  
43 discrimination reversal in monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985;  
44 77:201-210.
- 45 Rice DC, Karpinski KF. Lifetime low-level lead exposure produces deficits in  
46 delayed alternation in adult monkeys. *Neurotoxicol Teratol*; 1988  
47 May-Jun;10(3):207-214.

- 1 Rice DC, Gilbert SG. Lack of sensitive period for lead-induced behavioral  
2 impairment on a spatial delayed alternation task in monkeys. *Toxicol*  
3 *Appl Pharmacol* 1990; Apr;103(2):364-373.
- 4 Rice DC. Behavioral effects of lead in monkeys tested during infancy and  
5 adulthood. *Neurotoxicol Teratol* 1992; Jul-Aug;14(4):235-245.
- 6 Riess ML, Halm JK. Lead poisoning in an adult: Lead mobilization by  
7 pregnancy? *J Gen Intern Med* 2007; 22: 1212-1215.
- 8 Rodrigues ALS, Rubin MA, Souza DO, et al. Lead exposure and latent  
9 learning ability of adult female rats. *Behav Neural Biol* 1993;  
10 60:274-279.
- 11 Roels HA, Lauwerys RR, Buchet JP, Vreelust M-T. Response of free  
12 erythrocyte porphyrin and urinary  $\delta$ -aminolevulinic acid in men and  
13 women moderately exposed to lead. *Int Arch Arbeitsmed* 1975;  
14 34:97-108.
- 15 Roels HA, Lauwerys R. Evaluation of dose-effect and dose-response  
16 relationships for lead exposure in different Belgian population groups  
17 (fetus, child, adult men and women). *Trace Elem Med* 1987; 4:80-87.
- 18 Ronis MJJ, Badger TM, Shema SJ, et al. Reproductive toxicity and growth  
19 effects in rats exposed to lead at different periods during development.  
20 *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 136:361-371.
- 21 Ronis MJJ, Gandy J, Badger T. . Endocrine mechanisms underlying  
22 reproductive toxicity in the developing rat chronically exposed to  
23 dietary lead. *J Toxicol Environ Health* 1998a; 54:77-99.
- 24 Ronis MJJ, Badger TM, Shema SJ, et al. . Endocrine mechanisms underlying  
25 the growth effects of developmental lead exposure in the rat. *J Toxicol*  
26 *Environ Health* 1998b; 54:101-120.
- 27 Rothenberg SJ, Karchmer S, Schnaas L, et al. Changes in serial blood lead  
28 levels during pregnancy. *Environ Health Persp* 1994; 102:876-880.
- 29 Rothenberg SJ, Kondrashov V, Manalo M, et al. Increases in hypertension  
30 and blood pressure during pregnancy with increased bone lead levels.  
31 *Am J Epidemiol* 2002; 156:1079-1087.
- 32 Roy, A. K.; Dhir, H.; Sharma, A. (1992) Modification of metal-induced  
33 micronuclei formation in mouse bone marrow erythrocytes by  
34 *Phyllanthus* fruit extract and ascorbic acid. *Toxicol. Lett.* 62: 9-17.
- 35 Ruff HA, Bijur PE, Markowitz M, et al. Declining blood lead levels and  
36 cognitive changes in moderately lead-poisoned children. *J Am Med Ass*  
37 1993; 269:1641-1646.
- 38 Rummo JH, Routh DK, Rummo NJ, et al. Behavioral and neurological effects  
39 of symptomatic and asymptomatic lead exposure in children. *Arch*  
40 *Environ Health* 1979 ; 34:120-124.
- 41 Rundle SA & Duggan MJ. Lead pollution from the external redecoration of old  
42 buildings. *Sci Total Environ* 1986 ;57:181-190.
- 43 Ryu JE, Ziegler EE, Nelson SE, et al. Dietary intake of lead and blood lead  
44 concentration in early infancy. *Am J Dis Child* 1983; 137:886-891.
- 45 SAHC. Proceedings of the International Meeting on Non-Occupational  
46 Exposure to lead, Melbourne, Australia, 5 - 9 October 1992. Adelaide,  
47 South Australian Health Commission. 1993; 56, pp.



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

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

6 Schnaas L, Rothenberg SJ, Flores MF, Martinez S, Hernandez C, Osorio E,  
7 Velasco SR, Perroni E. Reduced intellectual development in children  
8 with prenatal lead exposure. *Environ Health Perspect* 2006; May;114  
9 (5):791-797.

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

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

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

18 Schütz A, Skerfving S, Ranstam J, et al. Kinetics of lead in blood after the end  
19 of occupational exposure. *Scand J Work Environ Health* 1987; 13: 221-  
20 231.

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

25 Schwartz J. The relationship between blood lead and blood pressure in the  
26 NHANESII survey. *Environ Health Perspect* 1988a; 78:15-22.

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

29 Schwartz J, Otto D. Lead and minor hear impairment. *Arch Environ Health*  
30 1991; 46:300-305.

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

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

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

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

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

42 Seppäläinen AM, Hernberg S, Vesanto R, et al. Early neurotoxic effects of  
43 occupational lead exposure: A prospective study. *Neurotoxicology*  
44 1983; 4:181-192.

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

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

Americans. *Science* 1980; 207:1167-1176.

Sherlock J, Smart G, Forbes GI, Moore MR, Patterson WJ, Richards WN, Wilson TS. Assessment of lead intakes and dose-response for a population in Ayr exposed to a plumb solvent water supply. *Hum Toxicol* 1982; 1:115-122.

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

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

Silbergeld EK. Lead in bone: implication for toxicology during pregnancy and lactation. *Environ Health Perspect* 1991; 91:63-70

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

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

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

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

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

Sokol RZ, Wang S, Wan Y-JY et al. Long-term, low dose, lead exposure alters the gonadotropin-releasing hormone system in the male rat. *Environ Health Perspect* 2000; 110: 871-874.

Solon O, Riddell TJ, Quimbo SA, Butrick E, Aylward GP, Lou Bacate M, Peabody JW. Associations between cognitive function, blood lead concentration, and nutrition among children in the central Philippines. *J Pediatr* 2008; Feb;152 (2):237-243

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

Stiles KM & Bellinger DC. Neuropsychological correlates of low-level lead Exposure in school-age children: A prospective study. *Neurotoxicol Teratol* 1993; 15(1):27-35.

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

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

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

Succop PA, O'Flaherty EJ, Bornschein RL. A kinetic model for estimating changes in the concentration of lead in the blood of young children. In: Lindberg SE, Hutchinson TC, eds. *Heavy metals in the environment*. Vol. 2. Edinburgh, CEP Consultants, 1987:289.

- 1 Sun L, Hu J, Zhao Z, et al. Influence of exposure to environmental lead on  
2 serum immunoglobulin in preschool children. *Environ Res* 2003;  
3 92:124-128.
- 4 Surkan PJ, Zhang A, Trachtenberg F, Daniel DB, McKinlay S, Bellinger DC.  
5 Neuropsychological function in children with blood lead levels <10  
6 microg/dl. *Neurotoxicology* 2007; Nov;28 (6):1170-1177.
- 7 Surkan PJ, Schnaas L, Wright RJ, Téllez-Rojo MM, Lamadrid-Figueroa H,  
8 Hu H, Hernández-Avila M, Bellinger DC, Schwartz J, Perroni E,  
9 Wright RO. Maternal self-esteem, exposure to lead, and child  
10 neurodevelopment. *Neurotoxicology* 2008; Mar;29 (2):278-285.
- 11 Takaoka M, Yoshinaga J, Tanaka A. Influence of paint chips on lead  
12 concentration in the soil of public playgrounds in Tokyo. *J. Environ.*  
13 *Monit* 2006; 8: 393-398.
- 14 Taketani S, Tanaka A, Tokunaga R. Reconstitution of heme-synthesizing  
15 activity from ferric ion and porphyrins, and the effect of lead on the  
16 activity. *Arch Biochem Biophys* 1985; Oct;242 (1):291-6.
- 17 Taylor DH, Noland EA, Brubaker CM, et al. Low level lead exposure produces  
18 learning deficits in young rat pups. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1982;  
19 4:311-314.
- 20 Telišman S, Keršanc A, Prpić-Majić D. The relevance of arguments for  
21 excluding ALAD from the recommended biological limit values in  
22 occupational exposure to inorganic lead (WHO 1980). *Int Arch Occup*  
23 *Environ Health* 1982; 50:397-412.
- 24 Telišman S, Cvitković P, Jurasović J, et al. Semen quality and reproductive  
25 endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc,  
26 and copper in men. *Environ Health Perspect* 2000; 108:45-53.
- 27 Téllez-Rojo MM, Bellinger DC, Arroyo-Quiroz C, et al. Longitudinal  
28 associations between blood lead concentrations lower than 10 µg/dL  
29 and neurobehavioral development in environmentally exposed  
30 children in Mexico City. *Pediatrics* 2006; 118:e323-e330.
- 31 The Japan Society for Occupational Health, Recommendation of Occupational  
32 Exposure Limits (2007-2008), *J Occup Health* 2007; 49: 328-344.
- 33 Thornton I, Culbard E, Moorcroft s, Watt J, Wheatley M, & Thompson M.  
34 Metals in urban dusts and soils *Environ Technol Lett* 1985; 6: 137-144.
- 35 Tong S, Baghurst P, McMichael A, Sawyer M, Mudge J. Lifetime exposure to  
36 environmental lead and children's intelligence at 11-13 years: the Port  
37 Pirie cohort study. *BMJ* 1996; Jun 22;312 (7046):1569-1575.
- 38 Torres-Sánchez LE, Berkowitz G, López-Carrillo L, et al. Intrauterine lead  
39 exposure and preterm birth. *Environ Res* 1999; 81:297-301.
- 40 Tsaih S-W, Korrick S, Schwartz J, et al. Lead, diabetes, hypertension, and  
41 renal function: The Normative Aging Study. *Environ Health Perspect*  
42 2004; 112:1178-1182.
- 43 US ATSDR, Toxicological Profile for Lead. U.S. Department of Health and  
44 Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances  
45 and Disease Registry. 1999. Atlanta, GA.

1 US ATSDR, Toxicological Profile for Lead (Draft for Public comment). U.S.  
 2 Department of Health and Human Services, Public Health Service,  
 3 Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2007;.Atlanta, GA.  
 4 US EPA, Air Quality Criteria for Lead. U.S. Environmental Protection  
 5 Agency ,Research Triangle Park, NC. 1986; Report  
 6 EPA-600/8-83/028dF.  
 7 US EPA, Supplement to the 1986 EPA air quality criteria for lead.  
 8 Volume 1, Addendum: Relationship of blood pressure to lead exposure.  
 9 U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC. 1990;  
 10 EPA/600/8-89/049F.  
 11 US EPA , Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC. 0277  
 12 Lead and compounds (inorganic); CASRN 7439-92-1; 07/08/2004  
 13 (discussion), 11/01/1993. Available online at <http://www.epa.gov/iris/>.  
 14 US EPA, PBT National Action Plan For Alkyl-lead. Persistent,  
 15 Bioaccumulative, and Toxic Pollutants (PBT) Program. June, 2002.  
 16 Available online at  
 17 [http://www.epa.gov/pbt/pubs/Alkyl\\_lead\\_action\\_plan\\_final.pdf](http://www.epa.gov/pbt/pubs/Alkyl_lead_action_plan_final.pdf)  
 18 US EPA, Air quality criteria for lead (second external review draft).U.S.  
 19 Environmental Protection Agency. 2006; EPA/600/R-05/144aB .  
 20 US EPA, Action level for lead in drinking water. U.S. Environmenta  
 21 Protection Agency, Washington, DC. 2007a.  
 22 US EPA, Lead compounds (inorganic), IRIS. U.S. Environmenta Protection  
 23 Agency, Washington, DC. 2007b.  
 24 US EPA, Lead Model Training: Slide Presentation. January, 2010.  
 25 Available online at  
 26 [http://www.epa.gov/superfund/health/contaminants/lead/products/trai](http://www.epa.gov/superfund/health/contaminants/lead/products/training.pdf)  
 27 [ning.pdf](http://www.epa.gov/superfund/health/contaminants/lead/products/training.pdf)  
 28 US NCI. Bioassay of lead dimethylditho-carbamate for possible  
 29 Carcinogenicity. National Cancer Institute, Carcinogenesis Testing  
 30 Program,Division of Cancer Cause and Prevention, Washington, DC.  
 31 1979; Technical Report Series No.151 - NTIS PB - 85 -134663.  
 32  
 33 Vaglenov, A.; Carbonell, E.; Marcos, R. (1998) Biomonitoring of workers  
 34 exposed to lead. Genotoxic effects, its modulation by polyvitamin  
 35 treatment and evaluation of the induced radioresistance. Mutat. Res.  
 36 418: 79-92.  
 37 Van Larebeke, N.; Koppen, G.; Nelen, V.; Schoeters, G.; Van Loon H, Albering  
 38 H, Riga L, Vlietinck, R.; Kleinjans, J.; Flemish Environment and  
 39 Health Study Group. (2004) Differences in HPRT mutant frequency  
 40 among middle-aged Flemish women in association with area of  
 41 residence and blood lead levels. Biomarkers 9: 71-84.  
 42 Verberk MM, Willems TEP, Verplanke AJW, et al. Environmental lead and  
 43 renal effects in children. Arch Environ Health 1996; 51:83-87.  
 44 Vigeh M, Yokoyama K, Mazaheri M, Beheshti S, Ghazizadeh S, Sakai T,  
 45 Morita Y, Kitamaura F, Araki S. Relationship between increased  
 46 blood lead and pregnancy hypertension in women without

- 1 occupational lead exposure in Tehran, Iran. Arch Environ Health
- 2 2004; Feb;59(2):70-75.
- 3 Vige M, Yokoyama K, Ramezanzadeh F, Dahaghin M, Sakai T, Morita Y,
- 4 Kitamura F, Sato H, Kobayashi Y. Lead and other trace metals in
- 5 preeclampsia: a case-control study in Tehran, Iran. Environ Res 2006;
- 6 Feb;100(2):268-275.
- 7 Vupputuri, S.; He, J.; Muntner, P.; Bazzano, L. A.; Whelton, P. K.; Batuman,
- 8 V. (2003) Blood lead level is associated with elevated blood pressure
- 9 in blacks. Hypertension 41: 463-468.
- 10 Waalkes, M. P.; Liu, J.; Goyer, R. A.; Diwan, B. A. (2004) Metallothionein-I/II
- 11 double knockout mice are hypersensitive to lead-induced kidney
- 12 carcinogenesis: role of inclusion body formation. Cancer Res. 64:
- 13 7766-7772.
- 14 Wang L, Xu S-E, Zhang G-D, et al. Study of lead absorption and its effect on
- 15 children's development. Biomed Environ Sci 1989; 2:325-330.
- 16 Wang CL, Chuang HY, Ho CK, Yang CY, Tsai JL, Wu TS, Wu TN.
- 17 Relationship between blood lead concentrations and learning
- 18 achievement among primary school children in Taiwan. Environ Res
- 19 2002; May;89(1):12- 18.
- 20 Wang HL, Chen XT, Yang B, Ma FL, Wang S, Tang ML, Hao MG, Ruan DY.
- 21 Case-control study of blood lead levels and attention deficit
- 22 hyperactivity disorder in Chinese children. Environ Health Perspect
- 23 2008; Oct;116(10):1401-1406.
- 24 Wasserman GA, Graziano JH, Factor-Litvak P, et al. Consequences of lead
- 25 exposure and iron supplementation on childhood development at age 4
- 26 years. Neurotoxicol Teratol 1994; 16:233-240.
- 27 Wasserman GA, Liu X, Lolacono NJ, et al. Lead exposure and intelligence in
- 28 7-year-old children: The Yugoslavia prospective study. Environ Health
- 29 Perspect 1997; 105:956-962.
- 30 Watanabe T, Nakatsuka H, Shimbo S, Iwami O, Imai Y, Moon CS, Zhang ZW,
- 31 Iguchi H, Ikeda M. Reduced cadmium and lead burden in Japan in the
- 32 past 10 years. Int Arch Occup Environ Health 1996; 68(5):305-314.
- 33 Weaver VM, Lee B-K, Ahn K-D, et al. Associations of lead biomarkers with
- 34 renal function in Korean lead workers. Occup Environ Med 2003;
- 35 60:551-562.
- 36 Weaver VM, Jaar BG, Schwartz BS, et al. Associations among lead dose
- 37 biomarkers, uric acid, and renal function in Korean lead workers.
- 38 Environ Health Perspect 2005; 113:36-42.
- 39 Wedeen RP, D'Haese P, Van de Vyver FL, et al. Lead nephropathy. Am J
- 40 Kidney Dis 1986; 8:380-383.
- 41 Weisskopf MG, Jain N, Nie H, Sparrow D, Vokonas P, Schwartz J, Hu H. A
- 42 Prospective Study of Bone Lead Concentration and Death From All
- 43 Causes, Cardiovascular Diseases, and Cancer in the Department of
- 44 Veterans Affairs Normative Aging Study. Circulation.
- 45 2009;120:1056-1064.
- 46 WHO, Environmental Health Criteria 165: Inorganic Lead. World Health
- 47 Organization, Geneva. 1995.

- 1 WHO, Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria  
2 and other supporting information. World Health Organization,  
3 Geneva, 1996.)
- 4 WHO, Safety evaluation of certain food and contaminants. Fifty-third  
5 meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives  
6 Series 44: 2000.
- 7 WHO, Air Quality Guidelines-Second Edition, Chapter 6.7 Lead. World  
8 Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen,  
9 Denmark. 2001.
- 10 WHO, Lead in drinking-water. Background document for development of  
11 WHO guidelines for drinking-water quality. World Health  
12 Organization, WHO/SDE/WSH/2003.04/09.
- 13 WHO, Guidelines for drinking-water quality. Third edition. Volume 1.  
14 Recommendations. World Health Organization, Geneva. 2004.
- 15 WHO, Guidelines for drinking-water quality. fourth edition. World Health  
16 Organization, Geneva. 2011. (ISBN: 978 92 4 154815 1)  
17 [http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/publications/2011/dwq\\_g](http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/dwq_guidelines/en/)  
18 [uidelines/en/](http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/dwq_guidelines/en/)Wilhelm M, Lombeck I, & Hafner D. Hair lead levels in  
19 young children from the FRG. J Trace Elem Electrolytes Health  
20 Dis1989; 3:165-170.
- 21 Williamson AM, Teo RKC. Neurobehavioural effects of occupational exposure  
22 to lead. Br J Ind Med 1986; 43:374-380.
- 23 Winneke G, Beginn U, Ewert T, Havestadt C, Kraemer U, Krause C, Thron  
24 HL, Wagner HM. Comparing the effects of perinatal and later  
25 childhood lead exposure on neuropsychological outcome. Environ Res  
26 1985; Oct;38(1):155-167.
- 27 Winneke G, Coollet W, Kramer U, Brockhaus A, Ewert T, & Krause C.  
28 Follow-Up studies in lead-exposed children. In: smith MA, Grant LD,  
29 & Sors AI ed. Lead exposure and child development: An international  
30 assessmet. Dordrecht, London, Kluwer Academic Publishers 1989;  
31 pp260-270.
- 32 Winneke G, Brockhous A, Ewers U, et al. Results from the European  
33 multicenter study on lead neurotoxicity in children: Implications for  
34 risk assessment. Neurotoxicol Teratol 1990; 12:553-559.
- 35 Wong O, Harris F. Cancer mortality study of employees at lead battery plants  
36 and lead smelters, 1947-1995. Am J Ind Med 2000; 38:255-270.
- 37 Wright RO, Tsaih SW, Schwartz J, et al. Lead exposure biomarkers and  
38 mini-mental status exam scores in older men. Epidemiology 2003;  
39 14:713-718.
- 40 Wu T, Buck GM, Mendola P. Blood lead levels and sexual maturation in U.S.  
41 girls: The Third National Health and Nutrition Examination Survey,  
42 1988-1994. Environ Health Perspect 2003; 111:737-741.
- 43 Yamamoto N, Takahashi Y, Yoshinaga J, Tanaka A, Shibata Y. Size  
44 distributions of soil particles adhered to children's hands. Arch  
45 Environ Contam Toxicol 2006; Aug;51(2):157-163.
- 46 Yorifuji T, Debes F, Weihe P, Grandjean P. Prenatal exposure to lead and  
47 cognitive deficit in 7- and 14-year-old children in the presence of

concomitant exposure to similar molar concentration of methylmercury. *Neurotoxicology and Teratology* 33 (2011) 205–211

Yule Q, Lansdown R, Millar IB, Urbanowicz MA. The relationship between blood lead concentrations, intelligence and attainment in a school population: a pilot study. *Dev Med Child Neurol* 1981; Oct;23 (5): 567-576.

Zarembski PM, Griffiths PD, Walker J, et al. Lead in neonates and mothers. *Clin Chim Acta* 1983; 134:35-49.

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

Zurich MG, Eskes C, Honegger P, Bérode M, Monnet-Tschudi F. Maturation-dependent neurotoxicity of lead acetate in vitro: implication of glial reactions. *J Neurosci Res* 2002; 70:108-116

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

池田正之, 森口次郎, 櫻木園子, 食品中の化学物質等の健康影響評価手法に関する研究領域 日本人の生体試料を用いた鉛・カドミウム等有害元素摂取量の全国レベルでの推定, 京都工場保健会, 2010.

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

瓜生 務, 北條祥子, 貴田晶子, ほか. 2004. 子宮内鉛曝露と出生時体重の関連. 日衛誌 59: 387-394.

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

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

加治 正行, 後藤 幹生, 高木 康子, 増田 裕行 (1997) わが国の小児の血中鉛濃度-受動喫煙の影響. 日本小児科学会雑誌, 101(11), pp. 1583-1587

河村葉子, 六鹿元雄, 平成 17 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査報告書 ガラス、陶磁器、ホウロウ引き製器具・容器包装の規格及び試験法の見直しに係る試験検査, 2005.

河村葉子, 川崎智恵, 峰 幸加, 六鹿元雄, 棚元憲一, 乳幼児用玩具中の有害 8 元素及びその溶出試験, 食品衛生学雑誌, 47: 51-57, 2006.

環境庁, 平成 11 年度環境庁委託業務結果報告書 含有量参考値再評価業務. (社) 土壌環境センター 平成 12 月 3 日, 2000.

給水衛生問題検討会, 給水管等に係る衛生対策について(開栓初期の水における鉛の溶出問題について), 1989.

(独)国立健康・栄養研究所 & (独)科学技術振興機構, データベースシステムホームページ.  
[http://nihn-jst.nih.go.jp:8888/nns/owa/nns\\_main.hm01](http://nihn-jst.nih.go.jp:8888/nns/owa/nns_main.hm01)

(独)国立環境研究所環境情報センター, 環境数値データベース 公共用水域水質データファイル, 2005.

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

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

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

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

11 (独)水道技術研究センター, 鉛給水管布設替え等の動向に関する調査報告書,  
12 2000.

13 東京水道局, 最近の話題 鉛製給水管の使用状況・水質調査結果. 水道ニュース  
14 2001 年 9 月号, 2001.

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

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

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

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

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

25 農林水産省, 国内産農産物の鉛含有実態調査結果(平成 16 年度), 2008.  
26 [http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk\\_analysis/priority/pdf/che](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/pdf/chem_pb.pdf)  
27 [m\\_pb.pdf](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/pdf/chem_pb.pdf).

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

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