

(案) 評価書 鉛

【事務局より】

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

※本評価書案において、収集した知見の概要は、＜別添＞に記載しております。

2020年7月
食品安全委員会
鉛ワーキンググループ

目次

頁

○審議の経緯	3
○食品安全委員会名簿	4
○食品安全委員会鉛ワーキンググループ専門委員名簿	4
○要約	5
I. 評価要請の経緯	6
II. 食品健康影響評価	6
1. 体内動態	7
2. 実験動物等における影響	9
3. ヒトにおける影響	12
4. ばく露	12
5. 用量-影響評価	12
6. まとめ	12
＜別添 1：鉛に関する食品健康影響評価について 一次報告＞	14
<u>一次報告の目次</u>	
＜別添 2＞	16
I. 評価対象物質の概要	17
1. 名称等	17
2. 物理化学的性状	17
3. 現行規制等	19
(1) 国内	19
(2) 国際機関等	22
II. ばく露状況	22
III. 安全性に係る知見の概要	23
1. 体内動態	23
(1) 吸収	23
(2) 分布	29
(3) 代謝・排泄	30

1	(4) バイオキネティックモデルによる血中鉛濃度推定.....	32
2	2. 実験動物等における影響.....	38
3	(1) 急性毒性.....	39
4	(2) 神経系への影響.....	39
5	(3) 心血管系への影響.....	45
6	(4) 血液／造血系への影響.....	46
7	(5) 生殖・発生への影響.....	47
8	(6) 遺伝毒性.....	52
9	(7) その他.....	54
10	3. ヒトにおける影響.....	57
11		
12	IV. 国際機関等の評価	57
13	1. 世界保健機関 (WHO)	57
14	2. 国際がん研究機関 (IARC)	57
15	3. 米国疾病管理予防センター (CDC)	58
16	4. 米国食品医薬品庁 (FDA)	58
17	5. 米国国家毒性プログラム (NTP)	59
18	6. カナダ保健省 (Health Canada)	60
19	7. フランス食品環境労働衛生安全庁 (ANSES)	60
20	8. ドイツ連邦リスク評価研究所 (BfR)	61
21	9. オランダ国立公衆衛生環境研究所 (RIVM)	61
22	10. オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ)	63
23	11. 日本産業衛生学会 (JSOH)	64
24		
25	<別紙：略称>	65
26	<参照>	66
27	<付録>	75
28		
29		
30		

1 <審議の経緯>

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

2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

1 <食品安全委員会名簿>

(2018年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)

山本茂貴 (委員長代理)

川西 徹

吉田 緑

香西みどり

堀口逸子

吉田 充

2

3

4 <食品安全委員会鉛ワーキンググループ専門委員名簿>

(2019年9月30日まで)

(2019年10月1日から)

松井 徹 (座長)

松井 徹 (座長)

荻田 香苗 (座長代理)

荻田 香苗 (座長代理)

浅見 真理

浅見 真理

香山 不二雄

香山 不二雄

宮川 宗之

宮川 宗之

吉永 淳

5

6 <鉛ワーキンググループ専門参考人>

7 吉永 淳

8

9

1
2
3
4
5

要約

I. 評価要請の経緯

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

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

食品安全委員会は、鉛のばく露実態や国内外の情勢を踏まえ、清涼飲料水及び器具・容器包装の個別基準に係る食品健康影響評価ではなく、食品全般における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条第1項第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。

2008年7月から2010年3月まで、化学物質・汚染物質専門調査会に設置された鉛ワーキンググループにおいて調査審議が行われ、2012年3月22日の第9回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会において、鉛ワーキンググループによる一次報告の概要について報告されたが、知見が不十分であることから継続審議することとされた。

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

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

II. 食品健康影響評価

鉛は、青みを帯びた灰色の腐食されにくい重金属である。地殻に比較的豊富に存在し、自然由来の鉛が環境中に広く分布するほか、現在までに有鉛ガソリンの使用による大気汚染、鉛鉱山や製錬所からの排出、鉛管、蓄電池、ハンダ、含鉛塗料等の利用によって人為由来の鉛も環境中に拡散した。したがって、ヒトの生活環境には自然及び人為由来の鉛が混在し、大気や飲料水及び器具・容器包装に

よって汚染された食品を含む食物の摂取を介してヒトは鉛のばく露を受けている。

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

なお、評価にあたり参照した知見を＜別添 1＞及び＜別添 2＞に示す。

1. 体内動態（＜別添 1＞Ⅵ.、＜別添 2＞Ⅲ. 1. 参照）

【事務局より】

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

経口ばく露された鉛は消化管から吸収されるが、その吸収量と速度はばく露されたヒトの生理状態（年齢、摂食状態、鉄及びカルシウムの摂取状態等）やバイオアクセシビリティ¹⁾によって変化する。バイオアクセシビリティを予測する方法には、胃及び腸管での消化を模した人工消化後の溶解性等で示される *in vitro* バイオアクセシビリティ²⁾ があり、複数報告されている。*in vitro* バイオアクセシビリティについては、食品では胃で 16～42%、腸で 0.7～26%、土壌では胃で 1.9～106%、腸では 0.2～78.6%、ハウスダストでは約 20～80%と、用いる方法や測定対象によって大きな差がみられている。*in vitro* バイオアクセシブルな鉛のばく露量と血中鉛濃度には相関がみられることから、バイオアベイラビリティ³⁾ を推定（算出又は予測）するための *in vitro* バイオアクセシビリティデータはリスクの正確さを改善することができると考えられるが、測定法によって大きく異なる等の問題がある。また、*in vitro* バイオアクセシビリティからバイオアベイラビリティを予測するための換算式があるが、その係数も一貫した値となっていない。

消化管では、成人で 10～15%程度、生後 2 週～8 歳の小児で約 40%の鉛が吸収される。成人の水溶性鉛化合物の吸収率は空腹時で 20～70%、摂食時又は後

¹⁾ 経口的に摂取された化学物質の総量に対する、消化液中への遊離量（消化管内において吸収可能な形態）の割合。摂取した化学物質の物理化学的性状（粒子サイズ、溶解度等）やばく露源の種類（食品、土壌等）等により大きな影響を受ける。

²⁾ バイオアクセシビリティを予測するため、胃液等の消化管液を模した溶液で可溶化した鉛の量を測定する *in vitro* 試験法。（EPA 2007、山野 2009）（参照 108, 109）

³⁾ ここでは、経口的に摂取された化学物質の総量に対する、実際に消化管から吸収され循環系に移行した量の割合。

で3～15%とされている。また、大気中から吸入された鉛は、肺で速やかに吸収されるが、粒子サイズが小さいほど肺内の沈着率や吸収率が高くなる。小児における鉛粒子の沈着率は、体重等を調整し算出すると、成人の1.6～2.7倍となる。

吸収された鉛は、血液、軟組織（肝臓、肺、脾臓、腎臓及び骨髄）並びに骨に蓄積される。定常状態では血中鉛の約96%は赤血球中に存在している。吸収された鉛は骨に最も多く蓄積され、成人では体内負荷量の約94%、小児では体内負荷量の73%が骨に存在する。骨中鉛は血液に容易に移動し、成人及び妊婦の血中鉛のそれぞれ約40～70%、9～65%は骨由来とされている。

妊娠中の母体の血中鉛濃度は妊娠前期に比べて中期にやや低下するが、後期に上昇する。妊娠中にカルシウムサプリメントを摂取することによって骨からの鉛の移動と母体血中鉛濃度が上昇する時期を遅らせたり、減少させる可能性がある。妊婦の骨から血中に移行した鉛は胎盤から胎児に移行するため、胎児の発育期間中の鉛ばく露源となる。臍帯血中鉛濃度は母体血中鉛濃度の80～100%に相当する。胎児の血中鉛濃度は母体血中鉛濃度とほぼ同じ濃度を示し、胎児の骨、脳、肝臓及び腎臓でも鉛が検出されている。授乳期に鉛は母乳へ移行し、母乳中鉛濃度は母体血中鉛濃度の10～30%とされている。

新生児では、生後1週間のうちに溶血が促進され、遊離血漿鉛が増加し、尿排泄のために腎臓に運ばれる鉛が増えるため、血中鉛濃度が減少し、尿中鉛濃度が増加する。血中鉛濃度は、生後10日以内の乳児では母親の約83%であったが、生後1～2か月で約47%まで減少し、その後、2～3か月頃から12か月頃まで増加した後、一時的にプラトーになり、18か月頃から減少したと報告されている。

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

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

IEUBK⁴⁾のように体内動態を考慮に入れているモデルでも、体内動態に関するパラメータの根拠文献が環境中鉛濃度の比較的高い時期のものであるといった問題がある。また、IEUBKモデルのもう一つの大きな制約は、適用が7歳以

⁴⁾ IEUBK (Integrated Exposure Uptake Biokinetic) モデル：ばく露量から血液中や排泄物中の鉛の濃度を推定することのできる生理学的体内動態モデルであり、鉛ばく露に対する感受性の高い7歳までの期間について、臓器や組織における鉛の分布や動態を考慮に入れて血中鉛濃度を推定できる多重コンパートメントモデルである。

1 下の子どもに制限されるという点である。

2 さらに、IEUBK モデルには対数正規分布のテンプレートが組み込まれており、
3 高濃度側に裾野が広い分布の場合には、高濃度側の予測が過大評価される可能
4 性があるという問題がある。

6 2. 実験動物等における影響

【事務局より】

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

7 (1) 急性毒性（＜別添 1＞Ⅷ. 1.、＜別添 2＞Ⅲ. 2.（1）参照）

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

12 (2) 神経系への影響

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

14 げっ歯類を用いた試験において、出生後からの酢酸鉛の経口投与や交配前か
15 ら授乳期間までを通して鉛ばく露を受けた児に反射の発達遅延、学習の遅延、学
16 習能力の低下等がみられた。また、鉛が神経毒性を引き起こす機序を調べた報告
17 では、大量投与で大脳皮質の神経細胞の変性の増加、小脳や海馬における一酸化
18 窒素⁵⁾ 合成酵素活性やアセチルコリン・エステラーゼ活性の著しい低下等が認め
19 られ、このような変化が鉛の神経毒性を引き起こす機序であるとする知見が報
20 告されている。

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

23 その他、げっ歯類やカニクイザル、ヒト神経細胞を用いた試験において、アル
24 ツハイマー病に関連する神経タンパク質や遺伝子の発現に影響するとの知見が
25 報告されている。

27 (3) 心血管系への影響

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

29 EPA（2006）では、これまで多くの毒性試験で、心血管系機能への鉛の影響

⁵⁾ 一酸化窒素は、脳の成長に関与する情報伝達物質であることが知られ、発達中の神経系
における長期増強（シナプスにおいてシナプス前細胞から受け取るシグナルに対するシ
ナプス後細胞の感受性の増加をいい、長期の情報蓄積や記憶に関与）やその他の神経生
理学的現象を調整する作用がある。

が確認されており、長期間の鉛ばく露では鉛ばく露を中止したのちも動脈性高
血圧が長期間持続することが示されている。また、一次報告以降においても、げ
っ歯類を用いた試験において血圧上昇が認められたとする知見が報告されてい
る。

(4) 血液／造血系への影響

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

EPA (2006) では、鉛中毒が赤血球の寿命を短縮し、赤血球の流動性を変化
させることが示唆されており、また、鉛ばく露により、血液学的パラメータ (平
均血球容積、平均血球ヘモグロビン、平均血球ヘモグロビン濃度等) が有意に減
少していたことから、これらの影響は赤血球による鉛の吸収に起因していると
されている。また、一次報告以降においても、げっ歯類を用いた試験において貧
血が認められたとする知見が報告されている。

(5) 腎臓への影響 (＜別添 1＞Ⅷ. 5. 及び X. (4) 参照)

EPA (2006) では、低用量及び高用量でばく露された動物の両方において、
鉛ばく露の最初の 3 か月間に糸球体過剰ろ過⁶⁾ 現象が示されている、としてい
る。なお、一次報告以降の新たな知見は得られなかった。

(6) 内分泌系⁷⁾／免疫系への影響

内分泌系／免疫系への影響に関する取り上げるべき知見は得られなかった。

(7) 生殖・発生への影響

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

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

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

⁶⁾ 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)、一酸化窒
素 (NO)、インスリン様成長因子 (IGF-1) 等が関与していると考えられている。

⁷⁾ 本評価書における内分泌系の知見とは、それぞれの毒性の発現に関連する可能性があ
る体内でのホルモン等の作用に関するものと位置付けている。

1 (8) 遺伝毒性

2 (＜別添 1＞Ⅷ. 7. 及び X. (7)、＜別添 2＞Ⅲ. 2. (6) 参照)

【宮川先生コメント】

一次報告では p.66 の 29 行目から「核小体（小核とすべきところの誤訳・誤記）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」とありますが、40 行目からの結論では「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。」となっています。この結論については、実験条件などで解釈が難しく判断困難の可能性があります。専門家に相談したいところです。

【事務局より】

本年 3 月まで汚染物質等専門調査会の専門委員でおられた増村先生に、一次報告の遺伝毒性の項目で引用されている EPA（2006）及び ATSDR（1999）の試験結果と、一次報告以降に新たに得られた知見 2 報（いずれも陽性結果）について、どのように考えたらよいかご相談した結果、以下のようなご意見をいただきました。

- 一次報告以降に得られた新たな知見 2 報を追加することで、一次報告の書きぶり「染色体損傷、DNA 損傷あるいは小核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。」は修正した方がよい。
- EPA（2006）の記載内容から、鉛に変異原性はなく、間接的な影響と考えられるので、「鉛の遺伝毒性の機序は、DNA 修復酵素等による間接的なものであると考えられた。」と評価することでよいと思う。
- しかし、一次報告での引用には Ames 試験結果や in vivo での遺伝子突然変異試験結果がないので、遺伝毒性を総合的に判断することは難しい。
- また、遺伝毒性に関連することとして、一次報告では鉛には実験動物で発がん性ありの結果が示されていることから、発がん性の評価も必要ではないか。

ご意見を踏まえまして、一次報告に引用されている知見のみでは遺伝毒性の総合的な評価は困難であると考えられたため、Ames 試験結果等も引用している JECFA(2011) 及び EFSA（2010）の記載を評価書別添 2 に追記したうえで、発がん性の評価も含め食品健康影響評価を行うことといたしました。具体的な記載案は増村先生にご確認いただいております。

3
4 *in vitro* の試験系においては、哺乳動物細胞を用いた染色体異常試験では相反
5 する結果が得られている。チャイニーズハムスター細胞を用いた遺伝子突然変
6 異試験は陽性及び陰性の結果が得られたが、同試験において姉妹染色分体交換

や DNA 鎖切断がみられなかったことから、鉛の遺伝毒性は DNA 修復酵素の阻害や活性酸素種 (ROS) 生成等による間接的なものであると考えられた。ヒト細胞を用いた遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及び DNA 損傷試験ではほぼ陰性の結果が得られているが、結論を導くにはデータが不十分であった。*in vivo* の試験系においては、動物を用いた小核試験及び姉妹染色分体交換試験において陽性の結果が得られているが、染色体異常及び DNA 損傷は弱い又は全くないことが示唆されている。職業性ばく露されたヒトの細胞を用いた小核試験、姉妹染色分体交換試験、DNA 損傷試験は陽性の結果が得られているが、他の重金属の影響を排除できないため、鉛のみの評価は困難である。また、EFSA (2010) 及び JECFA (2011b) では、IARC (2006) を引用して、細菌を用いた復帰突然変異試験でほぼ陰性の結果が得られているとしている。これらの結果から鉛は直接的な遺伝毒性物質ではなく、間接的な影響によるものであると考えられた。

(9) 発がん性 (<別添 1>Ⅷ. 8. 及び X. (8) 参照)

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

遺伝毒性試験の結果から、鉛は直接的な遺伝毒性物質ではないと考えられること、また、実験動物に用いられた鉛のばく露量はヒトの摂取量と比較して非常に高いことから、食物を介した鉛のばく露によるヒトへの発がん性は重大なリスクではないと考えられた。

3. ヒトにおける影響

今後のご審議を踏まえ記載予定

4. ばく露

今後のご審議を踏まえ記載予定

5. 用量-影響評価

今後のご審議を踏まえ記載予定

6. まとめ

今後のご審議を踏まえ記載予定

1

2

<別添 1>

鉛に関する食品健康影響について

一次報告

2012年3月

食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会
鉛ワーキンググループ

1

2

<別添 2>

一次報告以降に公表又は更新
された情報

I. 評価対象物質の概要

1. 名称等

和名：鉛

英名：Lead

CAS 登録番号：7439-92-1 (ICSC) (参照 1)

2. 物理化学的性状

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

表 1 鉛及び鉛化合物の物理化学的性状

名称	鉛	酢酸鉛	酸化鉛	炭酸鉛	硝酸鉛
CAS 登録番号	7439-92-1	301-04-2 (無水物) 6080-56-4* (三水和物)	1317-36-8	598-63-0	10099-74-8
化学式	Pb	C ₄ H ₆ O ₄ Pb (無水物) C ₄ H ₆ O ₄ Pb · 3H ₂ O* (三水和物)	PbO	PbCO ₃	Pb(NO ₃) ₂
分子量	207.2 (原子量)	325.3 (無水物) 379.33* (三水和物)	223.2	267.2	331.2
外観	青白色又は 銀灰色金属、 空気にさらす と変色する	無色結晶、 白色結晶性粉末 (無水物) 無色結晶、白色 顆粒又は粉末* (三水和物)	赤色～黄色 結晶	無色結晶	白色又は無 色 結晶
融点 (°C)	327.5	280 (無水物) 75* (三水和物)	888	315 (分解)	290 (分解)
沸点 (°C)	1,740	—	1,470	—	—

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

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

2

3

表 1 鉛及び鉛化合物の物理化学的性状 (続き)

名称	塩化鉛*	硫酸鉛*	硫化鉛*	クロム酸鉛
CAS 登録番号	7758-95-4	7446-14-2	1314-87-0	7758-97-6
化学式	PbCl ₂	PbSO ₄	PbS	PbCrO ₄
分子量	278.10	303.26	239.26	323.2
外観	白色 結晶性粉末	白色 結晶性粉末	黒色粉末	黄色～橙黄色 結晶性粉末
融点 (°C)	501	1,170	1,114**	844
沸点 (°C)	950	—	—	—
密度 (g/cm ³)	5.85	6.2	7.5**	6.3
溶解性 (水)	1.08 g/100 g** (25°C) 3.34 g/100 g** (100°C)	4.25 mg/100 g** (25°C) 5.6 mg/100 g** (40°C)	不溶	不溶

溶解性* (その他)	熱湯：可溶 塩化アンモニウム：可溶 硝酸アンモニウム：可溶 水酸化アルカリ：可溶 グリセロール：可溶 希塩酸：難溶** 濃塩酸：可溶**	希塩酸：可溶 硝酸：可溶 希硫酸：僅かに可溶 水酸化ナトリウム：可溶 酢酸アンモニウム：可溶 酒石酸アンモニウム：可溶 ヨウ化水素酸：可溶 アルコール：不溶	硝酸：可溶 希塩酸：可溶 アルカリ：不溶**	水酸化アルカリ：可溶 希硝酸：可溶 酢酸：不溶
---------------	--	---	------------------------------	-------------------------------

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

表 1 鉛及び鉛化合物の物理化学的性状 (続き)

名称	テトラメチル鉛	テトラエチル鉛
CAS 登録番号	75-74-1	78-00-2
化学式	$\text{Pb}(\text{CH}_3)_4$	$\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_5)_4$
分子量	267.4	323.45
外観	無色液体	無色粘稠性液体
融点 (°C)	-27.5	-136.8
沸点 (°C)	110 (1.33 kPa)	110 以上で分解
密度 (g/cm ³)	2.0 (比重)	1.7 (比重)
溶解性 (水)	不溶	非常に溶けにくい
溶解性* (その他)	有機溶媒：可溶**	ベンゼン：可溶 石油エーテル：可溶 ガソリン：可溶 アルコール：僅かに可溶

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

3. 現行規制等

(1) 国内

国内の基準値等を表 2 に示す。

表 2 国内の基準値、その他のリスク管理措置

法律名	項目	規格又は基準値
食品衛生法	食品、添加物等の規格基準 (厚生労働省 2019a) (参照 4)	○食品一般の成分規格 ①ばれいしょ、トマト、きゅうり、な つみかん、もも、いちご、ぶどう： 1.0 ppm (1.0 mg/kg) ②ほうれんそう、なつみかんの外果 皮、りんご、日本なし：5.0 ppm (5.0 mg/kg)
	1. 食品 (残留農薬)	
	2. 食品 (清涼飲料水)	○各条 ・ミネラルウォーター類 (殺菌・除菌 有) 製品：0.05mg/L 以下 ・ミネラルウォーター類 (殺菌・除菌 無) 製品：0.05 mg/L 以下 ・ミネラルウォーター類以外の清涼飲 料水 成分規格：不検出
	3. 器具・容器包装	○器具・容器包装又はこれらの原材料一 般の規格 (含有量規格) ①器具は鉛又はその合金が削り取られ るおそれのある構造であってはなら ない ②食品接触部分のメッキ用スズ、器具・ 容器包装の製造・修理用金属：0.1%以 下 ③器具・容器包装の製造・修理用ハンダ： 0.2%以下 ○器具・容器包装又はこれらの原材料の 材質別規格 ①ガラス製、陶磁器又はホウロウ引き 溶出試験 深さ < 2.5 cm：1～8 µg/cm ² 以下 深さ ≥ 2.5 cm：0.4～2 µg/cm ² 以下 ②合成樹脂又は一般用ゴム製器具・容器 包装 材質試験：100 µg/g 以下

		溶出試験：1 µg/mL 以下 ③ゴム製ほ乳器具 材質試験：10 µg/g 以下 溶出試験：1 µg/mL 以下 ④金属缶 溶出試験：0.4 µg/mL 以下
	4. おもちゃ	○おもちゃ又はその原材料の規格 ①うつし絵、折り紙、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン 溶出試験：1µg/mL 以下 ②ゴム製おしゃぶり 材質試験：10µg/g 以下 溶出試験：1µg/mL 以下 ③塗膜、金属製アクセサリ玩具 溶出試験：90 µg/g 以下
水道法	水道水質基準（厚生労働省 2015）（参照 5）	鉛及びその化合物：鉛の量に関して、0.01 mg/L 以下
環境基本法	公共用水域の水質汚濁に係る環境基準（環境省 2019a）（参照 6）	0.01 mg/L 以下
	地下水の水質汚濁に係る環境基準（環境省 2019b）（参照 7）	0.01 mg/L 以下
	土壌汚染に係る環境基準（環境省 2019c）（参照 8）	検液 1L につき 0.01 mg 以下
大気汚染防止法	ばい煙排出基準（環境省 2017a）（参照 9）	鉛及び鉛化合物：10～30 mg/Nm ³ （施設ごと）
水質汚濁防止法	一律排水基準（健康項目）（環境省 2018a）（参照 10）	鉛及びその化合物：0.1 mg/L（許容限度）
下水道法	健康に係る有害物質についての排出基準	鉛及びその化合物：0.1 mg/L（水質汚濁防止法の基準と同様）
土壌汚染対策法	指定基準（環境省 2019d）（参照 11）	土壌溶出量 ⁸⁾ ：0.01 mg/L 以下 土壌含有量 ⁹⁾ ：150 mg/kg

⁸⁾ 土壌溶出量とは土壌と水とを混合した場合に溶出する物質の量をいう。

⁹⁾ 土壌含有量とは土壌と 1mol/L 塩酸とを混合した場合に溶出する物質の量をいう。

特定化学物質の環境への排出量の把握及び管理 の改善の促進に関する法律（経済産業省・環境 省 2019）（参照 12）	第一種に指定
--	--------

（２）国際機関等

①食品

食品中の鉛について、Codex、EU、米国、オーストラリア・ニュージーランド等が基準値を設定している。（詳細は付録に記載）

②飲料水

WHO：飲料水について、0.01 mg/L（暫定値）（WHO 2017）（参照 13）

EU：ナチュラルミネラルウォーターについて、0.010 mg/L（EU 2003）（参照 14）

飲料水（ナチュラルミネラルウォーターを除く。）について、10 µg/L（EU 1998）（参照 15）

EPA：飲料水について、アクションレベル¹⁰⁾ 0.015 mg/L（Treatment Technique）（EPA 2018）（参照 16）

Codex：ナチュラルミネラルウォーターについて、0.010 mg/L（Codex 2011）（参照 17）

カナダ：飲料水について、0.005 mg/L（Health Canada 2019）（参照 18）

オーストラリア：飲料水について、0.01 mg/L（NHMRC 2018）（参照 19）

③器具・容器

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

Ⅱ．ばく露状況

※作業中

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

Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

【事務局より】

松井先生にご確認いただいた知見のうち、必要と判断された知見について記載しております。

(1) 吸収

東ヨーロッパからオーストラリアに移住してきた 9 組の母子ペアを対象に鉛の吸収について調査した。これらの地域における鉛同位体比には差があり、移住後の血中鉛同位体比の変化から、血液中の内因性鉛量（骨から放出される鉛の量）が推定できる。血中鉛濃度は、子ども（6～11 歳）で 2.1～3.9 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、母親（29～37 歳）で 1.8～4.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ であり有意差はみられなかった。6 日間の陰膳データから、子どもの体重当たりの平均鉛摂取量は母親の約 2 倍であった（子ども：0.218 $\mu\text{g Pb}/\text{kg}$ 体重/日、母親：0.113 $\mu\text{g Pb}/\text{kg}$ 体重/日）。血中鉛濃度に対する骨（skeletal）からの寄与は子どもで 26～64%、母親で 16～70%であり有意差はみられなかった。子どもの体重当たりの平均食事摂取量が母親の約 2 倍であるにもかかわらず、母子の血中の鉛同位体比及び血中鉛濃度のパターンが類似していたこと、また、成人の女性と比較して子どもは骨中鉛濃度が少なく、骨のリモデリング及び再利用の速度が速いにもかかわらず、血中鉛濃度への寄与において母親と子どもに違いがみられなかったことは、鉛の吸収率が成人と 6 歳以上の子どもで類似していることを示唆している（2～3 歳の子どもで吸収率が 10～15%という報告がある）。（Gulson et al. 1997）（参照 20）

【松井先生コメント】

（Gulson et al. 1997 について）

（3）代謝・排泄に再掲しては？

【事務局より】

（3）代謝・排泄に再掲いたしました。

C57BL6 マウス（各群 6 匹）に鉄欠乏（6 mg/kg 飼料）、鉄充足（180 mg/kg 飼料）の餌を与え、十二指腸及び回腸での鉛の吸収を調査した結果、鉄の栄養状態における影響は小さかったことから、鉛の吸収には二価金属トランスポーター1（DMT1）に依存しない経路があると考えられた。（Elsenhans et al. 2011）（参照 21）

＜バイオアクセシビリティ試験＞

【吉永先生コメント】

（バイオアクセシビリティの項目について）

このセクションはばく露で扱うべきではないでしょうか？ ばく露媒体側の情報だと思います。消化管で溶出した baiaccessibile な鉛を消化管で吸収するところからがヒト側の情報ではないでしょうか。

【事務局より】

体内動態ご担当の松井先生にお伺いしたところ、「バイオアクセシビリティを消化管における代謝、消化という側面で捉えると、代謝のところに入れたほうがいいと思います。」とのご意見をいただきましたので、バイオアクセシビリティの項目は体内動態に記載したままにしております。また、記載内容をコンパクトにするため、松井先生が必要と判断された文献を表形式でまとめ、代表的なものや著者の考察を本文記載する形に修正いたしました。なお、メタアナリシスやレビューを行った文献は表への組み込みが困難であったため、表の後ろに原案のまま記載しております。

in vitro バイオアクセシビリティ試験法を用いて、鉛のばく露源である食品や土壌等に含まれる鉛の *in vitro* バイオアクセシビリティが調査されている（表 3-7）。

食品中の鉛の *in vitro* バイオアクセシビリティは、模擬消化液や pH、食品の種類によって大きく異なっていた。（Hu J et al. 2013、Crew et al. 1985）（参照 22, 23）Hu J ら（2013）は、食品中の重金属のリスク評価はバイオアクセシビリティを考慮の上行われるべきであるとしている。（Hu J et al. 2013）（参照 22）また、Crews ら（1985）は、食品の化学的性質（フィチン酸、食物繊維又は金属酵素の存在）、pH 等が食品中の鉛の溶解度に影響を与える要因であるとしている。（Crews et al. 1985）（参照 23）

土壌の *in vitro* バイオアクセシビリティは、採取場所、土壌中に含有されている鉛化合物の種類（Yang and Cattle 2015）（参照 24）、測定方法の違いによって大きく異なっていた。Lu ら（2011）は、土壌における鉛の *in vitro* バイオアクセシビリティは様々な土壌パラメータ（pH、有機物、粒度分布、鉛濃度等）に依存しているとし、土壌に含まれる鉛の 100%がバイオアベイラブルであると仮定することは、鉛の潜在的なリスクを過大評価することになるとしている。

（Lu Y et al. 2011）（参照 25）また、Bradham ら（2017）は、土壌中鉛濃度及

1 びバイオアクセシブルな鉛濃度のいずれも血中鉛濃度と相関がみられたが、バ
2 イオアクセシブルな鉛濃度の方が血中鉛濃度を予測する精度がより高かった。
3 よって、土壌中鉛濃度を土壌からのばく露量とすると過大評価となる可能性が
4 あり、バイオアベイラビリティを測定するためのバイオアクセシビリティデー
5 タはリスクの正確さを改善することができると考えられたとしている。
6 (Bradham et al. 2017) (参照 26)

8 ハウスダストの *in vitro* バイオアクセシビリティは、粒子の大きさ
9 (Beauchemin et al. 2011) (参照 27)、ハウスダスト中鉛濃度 (Rasmussen et
10 al. 2011) (参照 28) の違いによって大きく異なっていた。

表 3 食品

対象地域	対象食品	測定数	試験法	<i>in vitro</i> バイオアクセシビリティ (%)	参考文献
英国	カニの身 コーンビーフ缶 (塊又は缶に接 着している部 分) 全粒パン トマト缶 ほうれん草	各食品 1	①模擬胃液 (酸性 (pH2.5))、②模擬胃液及び腸液混合物 (中性 (pH7.2~7.4))、③模擬胃液及び腸液混合物 (酸性 (pH2.5) に調整)	カニの身: ①70 ②0 ③120 コーンビーフ缶: ・塊 ①30 ②30 ③60 ・缶に接着している部分 ①20 ②0 ③20 全粒パン: ①70 ②0 ③100 トマト缶: ①10 ②40 ③10 ほうれん草: ①0 ②0 ③0	Crews et al. 1985(参照 23)
香港	葉菜 アブラナ属野菜 茎菜 鱗茎菜 マメ科野菜 塊根菜 果菜 (ウリ科、きのこ、その他) (2011 年購入)	各食品 3	模擬胃液及び腸液	葉菜: 胃 38±22 腸 18±13 アブラナ属野菜: 胃 23±17 腸 0.9±1.0 茎菜: 胃 16±8.5 腸 4.2±3.4 鱗茎菜: 胃 22±7.4 腸 0.7±0.6 マメ科野菜: 胃 24±7.7 腸 5.7±8.4 塊根菜: 胃 42±32 腸 26±22 果菜: ・ウリ科 胃 26±27 腸 18±15 ・きのこ 胃 30±16 腸 15±4.2 ・その他 胃 21±11 腸 18±23	Hu J et al. 2013(参照 22)

表 4 土壌

対象地域	対象土壌	測定数	試験法	<i>in vitro</i> バイオアクセシビリティ (%)	参考文献
カナダ (オタワ)	庭	1	欧州規格の EN-71 法 (模擬胃酸)	1.7	Beauchemin et al. 2011(参照 27)
中国 (広州市)	居住地域 工業地帯 都市公園	各土壌 6~7	IVG 法 (模擬胃液)	居住地域: 胃 42.3±17.1 (16.4~64.9) 腸 2.13±2.22 (0.63~7.02)	Lu Y et al. 2011(参照 25)

	沿道		及び腸液) ¹¹⁾	工業地帯： 胃 39.5 ± 2.56 (36.9～42.9) 腸 1.39 ± 1.08 (0.25～2.98) 都市公園： 胃 38.7 ± 11.6 (21.3～52.0) 腸 1.35 ± 0.92 (0.42～2.94) 沿道： 胃 35.3 ± 5.55 (27.6～44.5) 腸 2.56 ± 2.23 (0.63～6.56)	
ギリシャ(ストラトニ)	硫化鉱の採掘及び加工を行う村の居住地域 (大きさ <100 μm)	10	RBALP 法 (模擬胃液) ¹¹⁾	37 (12～58)	Argyra ki 2014(参照 29)
オーストラリア(ブローケンヒル)	鉛・亜鉛・銀鉱山があった付近の居住地域の表層土 (0～10 cm) 及び下層土 (30～50 cm) (2013 年に採取)	表層土 53 下層土 50	US EPA's <i>in vitro</i> bioaccessibility assay (IVBA) 法 (模擬胃液)	表層土： 61.2 ± 14.0 (23.7～89.3) 下層土： 50.0 ± 22.7 (15.7～100)	Yang and Cattle 2015(参照 24)
オーストラリア	炭鉱及び製錬所のある汚染土壌 (大きさ <250 μm)	10	RBALP 法 (模擬胃液)、SBRC 法 (模擬胃液及び腸液)、PBET 法 (模擬唾液及び腸液)、UBM 法 (模擬胃液、十二指腸液及び胆汁)、RIVM 法 (模擬唾液、胃液、十二指腸液及び胆汁) ¹¹⁾	胃：RBALP 14.5～104 SBRC 21.9～106 PBET 0.4～67.0 UBM 10.8～82.9 RIVM 15.6～101 腸：SBRC 0.6～34.5 PBET 0.2～6.5 UBM 0.02～23.7 RIVM 8.3～78.6	Yan et al. 2016(参照 30)
オーストラリア(シドニー)	都市部	18	IVBA 法 (模擬胃液)	77 ± 11 (57～98)	Laidlaw et al. 2017(参照 31)
米国(フィラデルフィア)	庭 (多くの家が 1900 年以前に建築)	38	IVBA 法 (模擬胃液)	93 (66～100)	Bradham et al. 2017(参照 26)

¹¹⁾ *in vitro* バイオアクセシビリティの方法

IVG: *in Vitro* Gastrointestinal Method、PBET: Physiologically Based Extraction Test、RBALP: Relative Bioavailability Leaching Procedure、RIVM: the *in vitro* Digestion Model of RIVM (The Netherlands)、SBRC: the Solubility Bioaccessibility Research Consortium assay、UBM: the unified BioAccessability Research Group Europe (BARGE) method

中国（遼寧省瀋陽市及び河南省済源市）	鉛汚染土壌 ※ <i>in vitro</i> バイオアクセシビリティが蒸しパンへの添加によってどのように変化するかを検討（土壌以外に、炭酸鉛(II)、硝酸鉛(III)についても検討）	2	PBET 法（模擬胃液及び腸液） ¹¹⁾	蒸しパン量の増加に伴って、胃では低下（特に炭酸鉛(II)：95.03%から 85.40%）、腸では上昇（硝酸鉛(III)：1.85%から 5.66%、炭酸鉛(II)：0.89%から 1.80%）。炭酸鉛(II)汚染土壌は炭酸鉛(II)と同様傾向。	Kan et al. 2017(参照 32)
--------------------	---	---	---------------------------------	---	------------------------

1

2

表 5 ハウスダスト

対象地域	対象ハウスダスト	測定数	試験法	<i>in vitro</i> バイオアクセシビリティ (%)	参考文献
カナダ（オタワ）	掃除機ゴミ（大きさ<36 μm、大きさ 80～150 μm（1998～2000 年に採取）） 表面ダスト（子どもの寝室、予備の寝室（2002 年に採取））	各ハウスダスト 1	欧州規格の EN-71 法（模擬胃酸）	大きさ<36 μm：80 大きさ 80～150 μm：34 子どもの寝室：42 予備の寝室：49	Beauchemin et al. 2011(参照 27)
ギリシャ（ストラトニ）	硫化鉱の採掘及び加工を行う村の居住地家庭の掃除機ゴミ（大きさ<75 μm）	10	RBAL 法（模擬胃液） ¹¹⁾	43（22～74）	Argyra ki 2014(参照 29)
カナダ（オタワ）	掃除機ゴミ（大きさ<80 μm（2007～2010 に採取））	1,025	欧州規格の EN-71 法（模擬胃酸）	64±18 鉛濃度によって差あり <250 μg/g：63±18 ≥250～<975 μg/g：75±18 ≥975 μg/g：81±8	Rasmussen et al. 2011(参照 28)

3

4

表 6 塗料

対象地域	対象塗料	測定数	試験法	<i>in vitro</i> バイオアクセシビリティ (%)	参考文献
カナダ（オタワ）	1965 年以前に使用された塗料 1970 年以降に使用された塗料	3	欧州規格の EN-71 法（模擬胃酸）	1965 年以前 2 点：38～64 1970 年以降：61	Beauchemin et al. 2011(参照 27)

5

6

表 7 生活用品

対象地域	対象生活用品	測定数	試験法	<i>in vitro</i> バイオアクセシビリティ (%)	参考文献
日本（千葉県、茨城県）	ブックエンド 電気ポットの電源ケーブル 延長コード ダンベル 突っ張り棒 （2014 年、2015 年購入）	合計 9	模擬胃液	ブックエンド（表面塗料）：0.74 電気ポットの電源ケーブル（PVC 被覆） 4 点：0.43～4.6 延長コード（PVC 被覆）2 点：0.77～0.83 ダンベル（PVC 被覆）：2.3 突っ張り棒（PVC 被覆）：0.66	小栗ら 2017(参照 33)（再掲）

9 文献の 252 の組み合わせの相対バイオアベイラビリティ¹²⁾ - *in vitro* バイオアクセシビリティデータを用いてメタアナリシスを行い、*in vitro* バイオアクセシビリティから *in vivo* の相対バイオアベイラビリティを予測する一般的な線形モデル式を特定した。3 種類の土壌と 1 種類のハウスダストの相対バイオアベイラビリティは、全体で $49 \pm 25\%$ 、居住地の土壌で $58 \pm 19\%$ 、ハウスダストで $46 \pm 20\%$ 、炭鉱/製錬所の土壌で $45 \pm 31\%$ 、その他の土壌で $45 \pm 24\%$ であった。

著者らは、今回の相対バイオアベイラビリティの推定値 (49%) は Integrated Exposure Uptake Biokinetic (IEUBK) モデルの値 (60%) と異なっていたことから、IEUBK モデルの値は保守的である可能性があり、今回の推定値に更新することで、鉛ばく露量がより許容できるものになる可能性があると考えしている。(Dong et al. 2016) (参照 34)

【松井先生コメント】

（「相対バイオアベイラビリティ」について）

「相対バイオアベイラビリティ」は、基準物質との比較で示されます。9 文献の対象物質を調べました。Wragg et al. (2011) は過去のいくつかの論文で測定されている RBV を用いていますので、基準物質は不明でしたが、他の 8 文献はすべて酢酸鉛を用いました。

【事務局より】

脚注に基準物質について記載いたしました。

土壌中の鉛のバイオアベイラビリティ測定に影響を及ぼす影響についてレビューされている。*in vivo* でバイオアベイラビリティを測定する時の不確実性として、投与量、空腹/摂食状態、投与頻度、種差及び個体差、実験動物からヒトへの外挿が考えられた。ブタを用いた *in vivo* 試験が鉛にばく露された子どもの鉛の相対バイオアベイラビリティをよく推定していたが、ラット、マウス及びサルよりも費用がかかるという点がある。*in vitro* でのバイオアクセシビリティの予測には、pH、混合法及び固体/液体比が影響を及ぼすことが考えられ、6 つの方法 (PBET、UBM、RIVM、IVG、RBALP 及び SBRC) の中でも RBALP 及び UBM を使用することを推奨している。また、土壌のタイプ、粘土、有機物や

¹²⁾ 本文で引用している 9 文献では、相対バイオアベイラビリティは基準物質との比較で示されている。基準物質として、8 文献は酢酸鉛を用いており、1 文献は過去のいくつかの論文で測定されている相対バイオアベイラビリティを用いているため不明であった。

酸化物含量等の土壌の特性、鉛含有量も鉛のバイオアベイラビリティに影響を及ぼすことが考えられたが、土壌中鉛濃度とバイオアベイラビリティには相関はみられなかった。(Yan et al. 2017) (参照 35)

(2) 分布

雌カニクイザル (①継続投与群 5 匹、②短期投与群 1 匹、③対照群 2 匹) に、①生後 300 日から酢酸鉛(II)三水和物 (1,500 µg/kg 体重/日) を約 12 年間、その後鉛の安定同位体 ($[^{204}\text{Pb}]$ 、 $[^{206}\text{Pb}]$ 及び $[^{207}\text{Pb}]$ 酢酸鉛(II)三水和物 (1,072 ~ 1,261 µg/kg 体重/日)) を 1 種類ずつ 1~2 年間経口摂取 (合計約 14 年間)、②10 歳頃に $[^{204}\text{Pb}]$ 酢酸鉛(II)三水和物 (1,500 µg Pb/kg 体重/日) を 4 か月経口摂取させた。その間 13~14 歳頃に鉛未投与の雄と交配させ、胎児の組織中鉛濃度を測定した。

妊娠中に骨から血中への鉛の移行が起こり、ほとんどの継続投与群では妊娠前よりも血中鉛濃度が増加した。鉛が胎盤を通過し胎児に移行したことから、胎児の血中鉛濃度は母体血中鉛濃度とほぼ同じ濃度を示し、胎児の骨、脳、肝臓及び腎臓でも鉛が検出された。(Franklin et al. 1997) (参照 36)

鉛にばく露されていないヒトの膝蓋骨及び大腿骨頭の骨軟骨領域の鉛の化学形態を X 線吸収端近傍構造 (µ-XANES) で調査した。14 の参照鉛化合物と比較した結果、非石灰化と石灰化の関節軟骨間の移行帯及び骨梁の鉛の形態は、鉛を含む炭酸ヒドロキシアパタイトとスペクトルが一致したことから、鉛がヒドロキシアパタイト構造に組み込まれていることが示唆された。(Meirer et al. 2011) (参照 37)

<メカニズム>

鉛は血液脳脊髄液関門の構造基礎である脈絡叢に蓄積することが知られている。脈絡叢で最も遍在的に発現されるギャップ結合タンパク質であるコネキシン 43 (Cx43) が上皮細胞へ鉛を取り込む役割について検討した。Z310 細胞ベースのドキシサイクリン誘導性 Cx43 発現細胞株 (iZCx43) では、ドキシサイクリンは Cx43 レベルの増加に伴って、鉛の取り込みを 3 倍増加させた。血清濃度を低下させることによって Cx43 ヘミチャネル活性が上昇し鉛濃度を増加させた。Cx43 による鉛の取り込みは、その阻害剤であるカルベノキソロンによる Cx43 ヘミチャネルの遮断によって低下した。鉛ばく露により Cx43 発現が減少し、プロテインキナーゼ Erk も活性化された。Erk 阻害剤によって鉛による Cx43 発現変化が逆転したことから、Erk 活性が鉛ばく露による Cx43 発現低下に必要であると考えられた。鉛の細胞生物学の観点から、脈絡膜上皮細胞は、過剰な

鉛の蓄積を抑制する固有のメカニズムを持っていると考えられた。(Song et al. 2016) (参照 38)

(3) 代謝・排泄

東ヨーロッパからオーストラリアに移住してきた 9 組の母子ペアを対象に鉛の吸収について調査した。これら地域における鉛同位体比には差があり、移住後の血中鉛同位体比の変化から、血液中の内因性鉛量(骨から放出される鉛の量)が推定できる。血中鉛濃度は、子ども(6~11 歳)で $2.1\sim 3.9\ \mu\text{g/dL}$ 、母親(29~37 歳)で $1.8\sim 4.5\ \mu\text{g/dL}$ であり有意差はみられなかった。6 日間の陰膳データから、子どもの体重当たりの平均鉛摂取量は母親の約 2 倍であった(子ども: $0.218\ \mu\text{g Pb/kg}$ 体重/日、母親: $0.113\ \mu\text{g Pb/kg}$ 体重/日)。血中鉛濃度に対する骨(skeletal)からの寄与は子どもで 26~64%、母親で 16~70%であり有意差はみられなかった。子どもの体重当たりの平均食事摂取量が母親の約 2 倍であるにもかかわらず、母子の血中の鉛同位体比及び血中鉛濃度のパターンが類似していたこと、また、成人の女性と比較して子どもは骨中鉛濃度が少なく、骨のリモデリング及び再利用の速度が速いにもかかわらず、血中鉛濃度への寄与において母親と子どもに違いがみられなかったことは、鉛の吸収率が成人と 6 歳以上の子どもで類似していることを示唆している(2~3 歳の子どもで吸収率が 10~15%という報告がある。)(Gulson et al. 1997) (参照 20) (再掲)

オーストラリアへの移民女性 23 名(うち妊婦 15 名)及びオーストラリア出身の女性 5 名を対象に食事からの鉛摂取量と血中鉛濃度、同位体比の変化について関連を調査した。血中鉛濃度の幾何平均値は移民女性で 3.0 (範囲 $1.5\sim 20$) $\mu\text{g/dL}$ 、オーストラリア出身の女性で 3.1 (範囲 $1.9\sim 4.3$) $\mu\text{g/dL}$ であった。6 日間の陰膳データから、食事中鉛濃度の平均値±標準偏差は $5.8\pm 3\ \mu\text{g Pb/kg}$ 、平均食事摂取量の平均値は 8.5 (範囲 $2.7\sim 39$) $\mu\text{g Pb/日}$ であった。妊娠中及び出産後に観察された血中鉛濃度及び鉛同位体比の変化は食事サンプルの分析結果と一致していなかったことから、環境中鉛ばく露及び食事からの鉛摂取量が低い場合には、妊娠中及び出産後にみられた血中鉛濃度の増加は食事からの寄与は少なく、血中への骨格(skeleton)からの移行が主要因であると考えられた。(Gulson et al. 1999) (参照 39)

オーストラリアへの移民女性 10 名(19~32 歳)に妊娠中及び産後 6 か月間カルシウムサプリメント(炭酸カルシウム $1,200\ \text{mg/日}$ 又はクエン酸/リン酸/アミノ酸カルシウム混合物 $920\ \text{mg/日}$)を摂取させ、血中鉛濃度と同位体比の変化を調査した。初めの採血での血中鉛濃度は 2.4 (範囲 $1.4\sim 6.5$) $\mu\text{g/dL}$ であった

が、妊娠後期には 25（範囲 10～50）%増加した（ヘマトクリットで補正）。この増加率はカルシウム摂取量の少ない妊婦で行った試験と同様の結果であった。また、鉛同位体比は同様に増加しており、カルシウムのサプリメントを摂取しても骨格（skeleton）からの鉛の移行は増加することを示している。しかし、カルシウム摂取量が少ない妊婦では妊娠 3～6 か月目から血中鉛濃度が増加したのに対し、カルシウムサプリメントを摂取した妊婦では妊娠 6～8 か月目から血中鉛濃度が増加したことから、カルシウムサプリメントによって骨から鉛が移行される時期を遅らせ、発達中の胎児及び新生児への鉛ばく露をある程度少なくすることができる可能性がある。（Gulson et al. 2004）（参照 40）

メキシコシティの The Mexico City Diabetes Study に参加した女性 903 名（平均年齢±標準偏差：46.8±8.2（範囲 36～70）歳）の血中鉛濃度と閉経との関係を調査した。血中鉛濃度の平均値（11.0（範囲 1.0～43.8） $\mu\text{g/dL}$ ）は加齢とともに逆 U 字カーブを描き、49～50 歳がピークであった。閉経した女性の血中鉛濃度は閉経前の女性と比較して平均 0.76 $\mu\text{g/dL}$ 高かった。また、未経産、鉛コーティングされたセラミック調理器具の使用は血中鉛濃度を増加させた。閉経によって血中鉛濃度が増加した原因として、骨のターンオーバーが速くなり、骨からの鉛の移行が促進されたためであると考えられた。（Hernandez-Avila et al. 2000）（参照 41）

159 名の母子ペアの母体血及び臍帯血中鉛濃度、6～12 か月の乳児 15 名の血中鉛濃度、生後 1、3 及び 7 日目の新生児 3 名の血中及び 24 時間蓄尿中鉛濃度を測定した。母体血及び臍帯血中鉛濃度に相関がみられた。乳児よりも新生児の血中鉛濃度の平均値±標準偏差が高かった（乳児：2.24±0.54 $\mu\text{g/dL}$ 、新生児：4.87±3.60 $\mu\text{g/dL}$ ）。新生児では、生後 1 週間の間に血中鉛濃度が減少し、尿中鉛濃度が増加したが、これは、生後 1 週間のうちに溶血が促進され、遊離血漿鉛が増加し、尿排泄のために腎臓に運ばれる鉛が増えるメカニズムのためであると考えられた。出生後に大量の鉛ばく露がない場合、腎臓の鉛排泄により妊娠中に移行した鉛を除去することができる。一方、新生児では、最初の数日間の機能的腎不全が非常に頻繁であるため、急速な鉛除去のメカニズムが損なわれ、遊離血漿鉛濃度が持続的に上昇したままであり、鉛に対する親和性が高い骨等の組織に沈着する可能性がある。（Carbone et al. 1998）（参照 42）

かつて鉛製錬所があったオーストラリアのポートピーリーの乳児 13 名を出生時から 36 か月まで追跡した。血中鉛濃度は、生後 10 日以内の乳児は母親の血中鉛濃度（4.7 $\mu\text{g/dL}$ ）の約 83%であったが、生後 1～2 か月で約 47%まで減少

した。その後、2～3 か月頃から 12 か月頃まで増加した後、一時的にプラトーになり、18 か月頃から減少した。血中鉛濃度の幾何平均値のピークは高リスク地域の乳幼児で 17.2 (10～43) $\mu\text{g/dL}$ (12.4 か月)、低リスク地域の乳幼児で 10.8 (7～15) $\mu\text{g/dL}$ (18.0 か月) であった (ポートペリーでは子どもの血中鉛濃度 15 $\mu\text{g/dL}$ を基準として高リスク地域と低リスク地域に分けている。)(Simon et al. 2007) (参照 43) (再掲)

カナダの the Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC) Study に参加した 妊婦 2,001 名 (18 歳以上) の妊娠前期及び後期の母体血、臍帯血及び胎便中鉛濃度を測定した。食物摂取頻度調査 (FFQ) 及びサプリメント摂取調査 (dietary supplement questionnaire) でビタミン D、鉄及びカルシウムの摂取量を調査した。血中鉛濃度の中央値は、妊娠前期及び後期の母体血で 0.6009 (範囲 0.1554～5.1803) $\mu\text{g/dL}$ 及び 0.5595 (範囲 ND～4.1442) $\mu\text{g/dL}$ (LOD 0.1036 $\mu\text{g/dL}$)、臍帯血で 0.7667 (範囲 ND～5.1803) $\mu\text{g/dL}$ (LOD 0.2072 $\mu\text{g/dL}$)、胎便で ND (ND～0.48) $\mu\text{g/dL}$ (LOD 0.004 $\mu\text{g/dL}$) であった。カルシウム及びビタミン D と血中鉛濃度に負の関連がみられたことから、妊娠中のカルシウム及びビタミン D の摂取量増加が母体血及び臍帯血中の鉛濃度を減少させると考えられた。

著者らは、以下のように考察している。妊娠中のカルシウム摂取量が少ないと骨からのカルシウムの移行が増えるため鉛の骨からの移行も同様に多くなるという報告、また、妊娠中のカルシウムサプリメント摂取で血中鉛濃度の減少がみられたという報告がある。カルシウム及びビタミン D は食事から同じように摂取され、また、強力な相互依存があることから、血中鉛濃度に同様の影響を及ぼしても不思議ではないと考えられた。ビタミン D の過剰摂取が有害金属の吸収を促進する可能性があることが示唆されているため、さらなる研究が必要である。(Arbuckle et al. 2016) (参照 44)

(4) バイオキネティックモデルによる血中鉛濃度推定

①UBK モデル

EPA が開発した Uptake Biokinetic Model (UBK) は大気、食事、飲料水、ダスト/土壌及び塗料からの鉛ばく露と、行動及び生理学的パラメータ (屋内/屋外にいる時間、睡眠時間、呼吸器及び消化管の吸収効率等) から、血中鉛濃度を予測するモデルとされている。子どもの血中鉛濃度の実測値と比較して、このモデルを用いた予測値は、塗料、ダスト/土壌等のパラメータの値を変更しても概ね実測値に近い値を示した。(Choudhury et al. 1992) (参照 45)

②ADBM モデル

文献調査から得られた大気、土壌、食品及び飲料水の鉛濃度（文献からそれぞれの低、中及び高濃度を算出）、並びに EPA（1997、2008）で示された摂取率（Intake rates）及び体重を用い、デンマークにおける子ども及び成人女性の血中鉛濃度を Age-dependent biokinetic Model（ADBM）¹³⁾を用いて推定した。推定には、子どもは生後から 5 歳まで、成人女性は 25 歳から 10 年間鉛ばく露を受けたというシナリオを想定し、鉛ばく露開始後 100、365、730、1,825（子どものみ）及び 3,650（成人女性のみ）日目における血中鉛濃度を推定した。その結果、2 年ばく露されたシナリオでの血中鉛濃度は子どもで約 2.2 µg/dL、成人女性で約 1 µg/dL であった（表 8）。ADBM モデルの有効性を確認するために、同様のデータを用いて IEUBK モデルで推定した血中鉛濃度の結果と比較したところ、結果は同様であったが、730 及び 1,825 日目の子どもの血中鉛濃度は、ADBM モデルの推定値の方が高い値となり、より保守的であると考えられた。（Pizzol et al. 2010）（参照 46）（再掲）

表 8 血中鉛濃度の推定結果（µg/dL）

ばく露日数		ADBM			IEUBK
		低	中	高	中
子ども	100	0.55	0.55	0.55	1.10
	365	1.53	1.86	2.12	1.30
	730	1.78	2.18	2.49	1.20
	1,825	2.08	2.49	2.80	1.20
成人女性	100	0.48	0.54	0.58	0.58
	365	0.68	0.75	0.81	0.81
	730	0.75	0.83	0.90	0.90
	3,650	0.87	0.96	1.04	1.04

③IEUBK モデル

ポーランドのカトヴィツェの 3 地域の子どもの血中鉛濃度を IEUBK[0.99d] モデルで予測し、実測値と比較した。大気、土壌、飲料水、食事中鉛濃度はポーランドの測定値を使用した。血中鉛濃度の予測幾何平均値（幾何標準偏差）は 9.3（1.51） µg/dL、実測幾何平均値（幾何標準偏差）は 6.66（1.51） µg/dL であ

¹³⁾ 国際放射能防護委員会（International Commission for Radiation Protection : ICRP）が開発した、経口及び経気道鉛ばく露から臓器や組織における鉛の分布や蓄積、排泄を考慮して、子ども及び成人の血中鉛濃度を推定する多重コンパートメントモデル。

1 った。10 µg/dL を超えた子どもの割合は予測値で 41%、実測値で 14.8%と大き
2 く異なったが、これは、IEUBK モデルには対数正規分布のテンプレートが組み
3 込まれており、実測値は高濃度側に裾野が広い分布であったため、高濃度の予測
4 が過大評価されたためであると考えられた。(Biesiada and Hubicki 1999) (参
5 照 47)

6
7 カナダのモントリオールで 2006～2010 年にかけて水道水を採取した。鉛管
8 の有無、サンプリングの季節、住居の建築時期による水道水中鉛濃度、子どもの
9 血中鉛濃度 (IEUBK [win v1.1 build 11]モデルを用いて予測) の違いを検討し
10 た。それぞれの水道水中鉛濃度¹⁴⁾を比較した結果、鉛管のない住宅よりも鉛管
11 のある住宅の方が鉛濃度が高く、鉛管のある住宅では、5 分間水を流してから採
12 取したサンプルよりも 30 分間水を流さず放置した後に採取したサンプルの方が
13 鉛濃度が高かった。また、1970 年以前の住宅及びその他の住宅よりも 1940～
14 1950 年の戦時中に建築された住居で鉛濃度が最も高かった。さらに、鉛濃度は
15 季節変動が大きく、冬よりも夏の方が高かった。IEUBK モデルで予測した子ど
16 もの血中鉛濃度は水道水中鉛濃度の季節変動と同じ傾向を示した。
17 (Deshommes et al. 2013) (参照 48)

18
19 **【松井先生コメント】**

20 (Deshommes et al. 2013 について)

21 ばく露評価? またはばく露評価に再掲しては?

22 **【事務局より】**

23 II. ばく露状況にも再掲いたします。

24 上述の Deshommes ら (2013) の 2009～2010 年に水道水を採取した住居か
25 ら 2011 年にも水道水を採取し、同じ住居から採取したサンプルで季節変動を検
26 討した。鉛管のある住宅では、冬に比べて夏の水道水中鉛濃度が高く、その差は、
27 5 分間水を流してから採取したサンプルで 6 µg/L、30 分間水を流さず放置した
28 後に採取したサンプルで 10.55 µg/L であった。鉛管のない住宅では季節変動は
大きくなかった。IEUBK [win v1.1 build 11]モデルで予測した子どもの血中鉛
濃度は、冬よりも夏で高く、また、水を流してから採取したサンプルを用いて予
測した方が低かったことから、水道水を摂取する前に水を流すことは血中鉛濃

14) 同じ住居から経時的に摂取したサンプルではない。

1 度の上昇を抑える効果があると考えられた。(Ngueta et al. 2014) (参照 49)

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

【松井先生コメント】

(Ngueta et al. 2014 について)

ばく露評価？ またはばく露評価に再掲しては？

【事務局より】

Ⅱ. ばく露状況にも再掲いたします。

中国中央部（湖北省襄陽市、湖南省郴州市）のバッテリー工場及び鉛亜鉛鉱山
周辺に住む61～84か月の子どもの血中鉛濃度を測定し、IEUBK [win v1.1 build
11]モデルの予測値と比較した。屋内/屋外での活動時間、換気率（ventilation
rate）、飲水量は IEUBK モデルのデフォルト値と異なっていた。バイオアベイ
ラビリティのみデフォルト値を用いて予測した血中鉛濃度と実測値の血中鉛濃
度とに大きな差はみられず、IEUBK モデルは中国の様々な状況で使用できると
された。鉛ばく露の血中鉛濃度への寄与率の中央値は食事が 83.39（範囲 57.40
～93.84）%、土壌/ダストが 15.18（範囲 3.25～41.60）%と大半を占めており、
大気（0.32（範囲 0.24～0.65）%）及び飲料水（1.07（範囲 0.13～2.85）%）は
わずかであった。(Li Y et al. 2016) (参照 50)

米国サンフランシスコで販売されているコスチューム化粧品（リップスティ
ック、ボディペイント、アイシャドウ）からの鉛ばく露による血中鉛濃度を
IEUBK モデル（子ども）及び Adult Lead Model (ALM) ¹⁵⁾（成人）を用いて
予測した。断続的（12 回/年）に使用している子ども及び成人では化粧品使用に
よる健康リスクはないと考えられたが、職業的に使用している成人ではカリフ
ォルニアプロポジション 65 で定められた影響を及ぼさない鉛のリスク濃度を超
過していたことから、ばく露を予防するさらなる評価が必要であると考えられ
た。(Perez et al. 2017) (参照 51)

¹⁵⁾ 非居住地域の汚染された土壌にばく露された妊娠可能年齢の女性及びその胎児の血中鉛濃度を予測するモデル。汚染土壌にばく露されていない妊娠可能年齢の女性の基準血中鉛濃度（typical PbB concentrations）に、土壌中鉛濃度や吸収率等を考慮して算出される土壌からのばく露分の血中鉛濃度を加算することにより算出する。パラメータに食事及び飲料水の項目は含まれていない。

【松井先生コメント】

(Perez et al. 2017 について)

ばく露評価？ またはばく露評価に再掲しては？

【事務局より】

Ⅱ. ばく露状況にも再掲いたします。

EPA の Stochastic Human Exposure and Dose Simulation (SHEDS) -マルチメディアモデルと IEUBK [win v1.1 build 11]モデルを組み合わせ、米国の子どもの鉛ばく露の血中鉛濃度への寄与率を予測した。NHANES (2009-2014) の血中鉛濃度の実測値と比較して、モデルでの予測値の相対誤差は 0~23%であった。1~2 歳の子どもでは飲料水よりも食事及び土壌/ダストからの寄与が大きかった(血中鉛濃度の 90 パーセンタイル以上で土壌/ダスト:77%、食事:16%、飲料水:7%)。0~6 か月児では、土壌/ダストからの寄与が最も大きく、飲料水からの寄与が次に大きかった(血中鉛濃度の 90 パーセンタイル以上で土壌/ダスト:~52%、飲料水:~39%)。水道水中鉛濃度の増加に伴って血中鉛濃度が増加することが予測された。また、0~7 歳児の血中鉛濃度の 97.5 パーセンタイル値が 3.5¹⁶⁾及び 5 µg/dL を超過しない飲料水濃度は 20 及び 30 ppb と予測された。(Zartarian et al. 2017) (参照 52)

【松井先生コメント】

(Zartarian et al. 2017 について)

ばく露評価？ またはばく露評価に再掲しては？

【事務局より】

Ⅱ. ばく露状況にも再掲いたします。

オーストラリアのシドニーの子どもを 5 年以上モニターし、土壌サンプルの代替として家の周りを掃いて集めたダスト、ハウスダストの代替として 30 日間ペトリ皿の上に堆積させたダスト又は外遊びをした子どもの手をふき取って得たダストを用いて、IEUBK [win v1.1 build 11]モデルで血中鉛濃度を予測した。

¹⁶⁾ 原著において、ATSDR (2012) で CDC が血中鉛濃度の参照値を 3.5 µg/dL にすることを検討しているという記載がある。

代替サンプルを用いた予測血中鉛濃度はいずれも実測値よりも低かったが有意な差ではなかった。土壌/ダストのバイオアベイラビリティをデフォルト値の30%から50%に変更しても値は大きく変わらなかった。年齢での層別解析では、5歳以上のグループで血中鉛濃度の実測値と予測値の差が最も大きかった。1～2歳児の鉛ばく露の血中鉛濃度への寄与率の幾何平均値は、食事42（範囲10～92）%、土壌/ダスト42（範囲7～89）%、飲料水5.3%、大気0.09%であった。（Gulson et al. 2018）（参照53）

東ヨーロッパからオーストラリアに移住してきた9組の母子ペアを対象に鉛の吸収について調査した。鉛同位体比の分析から、血中鉛濃度に対する骨格（skeletal）からの寄与は子どもで26～64%、母親で16～70%であり有意差はみられなかった。

著者らは、骨の血中鉛濃度への寄与において母親と子どもに違いがみられなかったことは、鉛の吸収率が成人と6歳以上の子どもで類似していることを示唆しており（2～3歳の子どもで吸収率が10～15%という報告がある）、IEUBKモデル等の薬物動態モデルは7歳の子どもに吸収率40～50%を適用しているため、幼児（特に1～3歳）が摂取した鉛の吸収に関してさらなる研究が必要であると考察している。（Gulson et al. 1997）（参照20）（再掲）

④その他

典型的な70 kgの男性の鉛の摂取、分布及び輸送のコンパートメントモデルを、Rabinowitzら（1976）やBatscheletら（1979）等の薬物動態モデルや鉛の実験結果に基づいて開発した。大気や食事から取り込まれた鉛が、血液、骨及び他のコンパートメントに到達したときの鉛濃度を予測する。このモデルは、Rabinowitzら（1976）による対照研究の血中鉛濃度の測定値と非常によく一致していた。喫煙やスナック等に由来する鉛が測定されていないことを許容すれば、Griffinら（1975）によって報告された血液及び尿の結果とも良好な一致がみられた。新しく開発したモデルをBernard（1977）のモデルと比較した結果、短期（数か月）の血中鉛濃度の予測は、新しく開発したモデルの方がより適合しており、さらにどちらのモデルも長期（5年以上）で同様の挙動を予測すると考えられた。（Bert et al. 1989）（参照54）

カナダの鉛バッテリー再生工場及び鉛製錬所の男性労働者の脛骨及び踵骨の皮質骨及び骨梁中鉛濃度、血中鉛濃度を測定し、コンパートメントモデルを用いて血中への取り込み、血中と骨中の交換、血中からの放出（release）を予測した。キネティクスパラメータの推定にはグリッドサーチ法を用いた。鉛の取り込

み及び放出はばく露期間に依存しており、皮質骨及び骨梁から血中への移動はばく露期間が増加するほど減少した。(Brito et al. 2005) (参照 55)

2. 実験動物等における影響¹⁷⁾

【事務局より】

宮川先生にご確認いただいた知見のうち、必要と判断された知見について記載しております。

【宮川先生コメント】

- ・脚注に、有意差のある結果は表に、ないものは本文にとありますが、有意差のない結果は本来記載不要と思います。表には有意差のある結果を、本文にはそれら有意な結果にもとづいて原著者らがどう結論づけているか、著者らの判断に合わせた記載とするのが良いと思います。有意でない結果にもとづいた著者らの見解を引用することには抵抗があります。
- ・特に結果の表の中で、遺伝子・たんぱく・サイトカイン等記号ではわかりにくいものが多いのでもう少し読みやすくする工夫があるといいのですが、むずかしいでしょうか。
- ・全体を通して「投与群でみられた毒性所見」としているが、遺伝子発現の変化をみた試験を、あからさまに毒性があったという言い方ではない記載にしたほうがいいのではないか。

【事務局より】

宮川先生のご指摘を踏まえ、全ての知見において、以下3点を修正しております。

- ・対照群との有意差がみられた結果を表に、それらに基づく著者らの考察を本文に記載し、また、「2. 実験動物等における影響」の脚注に「有意差がみられた結果及びそれらに基づく著者らの考察のみを記載した」旨追記をしております。
- ・遺伝子・たんぱく・サイトカイン等、記号の記載については、文献中に記号の説明のあったものはそれに基づき、説明を本文又は表脚注に追記しております。
- ・事務局で確認したところ、ほとんどの知見が遺伝子発現の変化等の、毒性所見とただちに言えないと思われる所見を見たものであったため、全ての知見において、一律に「投与群でみられた毒性所見」から「投与群でみられた所見」の言葉に修正しております。

¹⁷⁾ 有意差がみられた結果及びそれらに基づく著者らの考察のみを記載した。

（１）急性毒性

健康影響は単回ばく露では通常観察されず、鉛塩の経口半数致死量（LD₅₀）は 2,000 mg/kg 体重以上であると報告されている。（JECFA 2011b）（参照 56）

（２）神経系への影響

生後 7 日（PND7）及び 14 日（PND14）の C57BL/6 マウス（観察項目ごとに各群 4～9 匹）に酢酸鉛を腹腔内投与（0 又は 700 mg/kg（0 又は 446 mg Pb/kg¹⁸⁾）（投与群は実験開始時及び 4 時間後にそれぞれ 350 mg/kg（223 mg Pb/kg¹⁸⁾）し、24 時間後に脳の状態を観察した。

投与群でみられた所見¹⁹⁾を表 9 に示す。

著者らは、急性の鉛ばく露は神経発達期においてアポトーシス性の神経変性を有意に増加させ、この結果は鉛ばく露の未成熟な神経系への作用メカニズム解明の基礎となるとしている。（Dribben et al. 2011）（参照 57）

表 9 腹腔内投与試験（マウス）

投与条件	影響
PND7 350 mg/kg (223 mg Pb/kg) × 2 回	大脳皮質領域の表層及び深層、尾状核被殻、視床核における細胞死増加
PND14 350 mg/kg (223 mg Pb/kg) × 2 回	—

【宮川先生コメント】

（表について）

この文献（Dribben et al. 2011）に限らず、全体を通して *In vivo* 実験では、本文とダブルかもしれませんが、投与に関する情報をもう少し詳細に記載してはどうでしょうか。用量のみならず、単回か反復か、反復なら投与期間、投与経路が表中にないと表のデータが理解しづらくなっています。

【事務局より】

各文献の記載の見出し及び表のタイトルに、投与に関する情報を追記いたしました。

妊娠 Wistar ラット（雌、各群 6 匹）に酢酸鉛（0 又は 0.1%（0 又は 76.4 mg

¹⁸⁾ 原著に記載の鉛化合物濃度に基づき、換算した値。

¹⁹⁾ 原著において、有意差の記載のある所見を表中に記載した。

Pb/kg 体重/日²⁰⁾)) を妊娠期から児動物が離乳するまで飲水投与し、生後 8 日の児動物の血中及び小脳鉛濃度を測定した。あわせて、児動物の小脳顆粒細胞を 5～7 日間培養し、培養小脳顆粒細胞中のミトコンドリア質量及び膜電位、細胞内及びミトコンドリア中活性酸素種 (ROS) の生成を蛍光法 (Fluorescence study) により画像化し、評価した。さらに、神経細胞のエネルギー状態への影響を調べるために、小脳顆粒細胞内のアデノシン三リン酸 (ATP)、アデノシン二リン酸 (ADP) 及びアデノシン一リン酸 (AMP) 及びアデノシン濃度を測定した。

投与群の児動物でみられた所見¹⁹⁾を表 10 に示す。

著者らは、低濃度の鉛ばく露による神経細胞のエネルギー状態への影響を示唆する結果が得られ、神経変性に関与するニューロン機能の重要な変化を引き起こす可能性が示唆されたとしている。(Baranowska-Bosiacka et al. 2011) (参照 58)

表 10 妊娠期及び授乳期飲水投与試験 (ラット)

投与群 % (mg Pb/kg 体重/日)	影響 (児動物)
0.1 (76.4)	血中鉛濃度及び小脳鉛濃度上昇 培養小脳顆粒ニューロン中ミトコンドリア膜電位差の低下、培養小脳顆粒細胞内及びミトコンドリア中 ROS 濃度上昇、Na ⁺ /K ⁺ アデノシン三リン酸分解酵素 (ATP アーゼ) 活性阻害、培養小脳顆粒細胞内アデニル酸エネルギー電荷値、ATP 及び ADP 減少、培養小脳顆粒細胞内 AMP 及び総アデニンヌクレオチド (TAN) 増加

C57BL/6J マウス (雌、各群 9 匹) に酢酸鉛 (0 又は 0.2% (0 又は 229.3 mg Pb/kg 体重/日¹⁸⁾)) を出産後 1 日から 20 日の授乳期に飲水投与し、雄の児動物 (各群 3 匹) に経授乳ばく露し、生後 20 日、180 日又は 700 日の脳への影響 (アルツハイマー病に関連する神経毒性タンパク質を標的とするマイクロ RNA (miRNA) 発現量) を調べた。

投与群の児動物でみられた所見¹⁹⁾を表 11 に示す。

著者らは、鉛ばく露直後に増加がみられた miRNA やこれに類似する miRNA は鉛ばく露後の遺伝子発現の正常化に関与し、鉛ばく露後に経時的に減少がみられた miRNA やそれらに関連する miRNA は晩年の神経毒性タンパク質の過

²⁰⁾ 原著に記載の鉛化合物濃度に基づき、換算係数 (EFSA 2012) を用いて換算した値。
(参照 110)

剰発現に寄与する可能性が示唆されたとしている。(Masoud et al. 2016) (参照 59)

表 11 授乳期飲水投与試験 (マウス)

投与群 0.2% (229.3 mg Pb/kg 体重/日)	影響 (児動物 (雄))
生後 20 日	miR-106b (アミロイド β 前駆体タンパク質 ($A\beta PP$) mRNA に関与)、miR-29b (DNA メチル化酵素 3a,b ($DNMT3a,b$) 及び特異性タンパク質 1 ($SP1$) mRNA に関与)、miR-132 (メチル化 CpG 結合タンパク質 2 ($MECP2$) mRNA に関与) の発現増加
生後 180 日	miR-34c (微小管結合タンパク質 ($MAPT$) mRNA に関与) の発現減少
生後 700 日	miR-106b 及び miR-124 ($SP1$ mRNA に関与) の発現減少

マウスタウ遺伝子をノックアウトし、ヒトタウ遺伝子を導入したトランスジェニックマウス (系統名: B6.Cg-Mapt^{tm1(GFP)Klt Tg(MAPT)8cPdav/J}) (雌、各群 15 匹) に酢酸鉛 (0 又は 0.2% (0 又は 229.3 mg Pb/kg 体重/日 ²⁰⁾)) を出産後 1 日から 20 日の授乳期に飲水投与し、児動物 (各群 3 匹) に経授乳ばく露し、生後 20、30、40、50 又は 60 日のアルツハイマー病に関連するタウタンパク質及び遺伝子の発現への影響を調べた。

投与群の児動物でみられた所見 ¹⁹⁾ を表 12 に示す。

著者らは、出生後初期のばく露による miR-34c 発現増加がばく露後のタウタンパク質発現の正常化と一致することから、miR-34c を含む miRNA は鉛ばく露によって引き起こされる一時的なタウタンパク質の過剰発現の正常化に重要な役割を果たすことが示唆されたとしている。(Dash et al. 2016) (参照 60)

表 12 授乳期飲水投与試験 (マウス)

投与群 0.2% (229.3 mg Pb/kg 体重/日)	影響 (児動物)
生後 30 日以前	大脳皮質中総タウタンパク質及びリン酸化タウ Ser396 タンパク質の発現量増加
生後 40 日以降	サイクリン依存性キナーゼ (CDK) 5 タンパク質発現量増加
生後 50 日	miR-34c の発現増加*

* 生後 20 日及び 50 日のみ測定。

アルツハイマー病のトリプルトランスジェニックマウス（3×TgAD）から生まれた児動物（雌雄、各群 3～6 匹）に酢酸鉛（0 又は 100 ppm（0 又は 0.6 mg Pb/kg 体重/日¹⁸⁾）を生後 5 日から 15 日まで強制経口投与し、生後 50、90 又は 180 日の児動物の鉛ばく露とアルツハイマー病との関連を調べた。

投与群でみられた所見¹⁹⁾を表 13 に示す。

著者らは、雄では、生後 50 日に小膠細胞活性化がみられたが、アミロイド密度の増加がみられなかったことから、小膠細胞の活性化はアルツハイマー病の初期病変であるアミロイド蓄積に対する神経保護作用があること、また、鉛の早期ばく露が晩年の神経変性に対する感受性を高める可能性が示唆されたとしている。一方、雌では、生後 50 日に海馬中のアミロイド密度の増加及び早期発生、小膠細胞活性化マーカーの減少がみられたことから、若年期の小膠細胞損傷の感受性が雄よりも高いことが示唆されたとしている。（vonderEmbse et al. 2017）（参照 61）

表 13 生後 10 日間強制経口投与試験（マウス）

投与群 100 ppm (0.6 mg Pb/kg 体重/日)	影響	
	雄	雌
生後 50 日	CD11b*発現増加、海馬中の小膠細胞密度の増加	海馬中のアミロイド密度増加
生後 90 日以降	海馬中のアミロイド密度増加	海馬中のアミロイド密度増加

※ 小膠細胞/マクロファージ活性化のマーカー。

カニクイザル（*Macaca fascicularis*）（雌、各群 3～5 匹）に酢酸鉛（0 又は 1.5 mg/kg 体重/日（0 又は 0.96 mg Pb/kg 体重/日¹⁸⁾）を生後 400 日間、離乳までは乳児用調整粉乳、離乳後はその他の飲み物（vehicle）に混ぜて投与した。その後、アメリカ国立衛生研究所（National Institutes of Health）で 23 歳になるまで飼育し、23 歳時の大脳皮質におけるアミロイド β タンパク質前駆体（A β PP）及び神経生物学に関連するヒト遺伝子発現、DNA メチル化及びヒストン修飾に関与するタンパク質レベルを調べた。

投与群でみられた所見¹⁹⁾を表 14 に示す。

著者らは、幼少期の鉛ばく露は高齢期の神経変性の促進に関与する遺伝子発現に影響することが示唆されたとしている。（Bihaqi et al. 2011）（参照 62）

1

表 14 生後 400 日間経口投与試験（カニクイザル）

投与群 mg/kg 体重/日 (mg Pb/kg 体重/日)	影響（雌）
1.5 (0.96)	AβPP 増加、 神経由来オーファン受容体 1 (NOR1)、ヘム酸素添加酵素 2 (HO2)、フラボタンパク質合成物 II 及び分泌型ホスホリパーゼ A2 (sPLA2) 増加、 5-ヒドロキシトリプタミン受容体 1B (5HT1B)、ダイナミン 2、δ オピオイド受容体 1 (DOR-1) 及び Ras 関連タンパク質 Rab 5c (RAB-5C)減少、 DNA メチル化酵素 (Dnmt) 1、Dnmt3a、メチル化 CpG 結合タンパク質 2 (MeCP2)、ヒストン修飾関与タンパク質 (H3K9ac、H4K8ac、H4K12ac 及び H3K4me2) の減少

2

3 ヒト胚性幹細胞に酢酸鉛（0、0.4、0.8、1.2、1.5 又は 1.9 μM（0、8.3、16.6、
4 24.9、31.1 又は 39.4 μg Pb/dL¹⁸⁾）をばく露し、鉛ばく露によるヒト胚性幹細胞の神経前駆細胞及び神経細胞への分化に関わる遺伝子発現を調べた。ばく露
5 は、Paradigm A（分化開始 1 日前から 24 時間ばく露）、Paradigm B（分化開始 5 日目から 24 時間ばく露）、Paradigm C（分化開始直後から 19 日目まで長期ばく露）、Paradigm D（分化開始 11 日目から 19 日目まで長期ばく露）の 4
6 パターンに分けて行った。

7 各濃度でみられた所見¹⁹⁾を表 15 に示す。

8 著者らは、ヒト胚性幹細胞の神経前駆細胞及び神経細胞への分化中に受けた鉛ばく露は、生成されるニューロン数と形態を変化させ、これは脳の発達に関わる遺伝子 DNA のメチル化状態の変化を誘発したことによる可能性が示唆されたとしている。（Senut et al. 2014）（参照 63）

15

16

表 15 *in vitro* 試験（ヒト胚性幹細胞）

濃度 μM (μg Pb/dL)	影響			
	Paradigm A (分化開始 1 日前から 24 時間ばく露)	Paradigm B (分化開始 5 日目から 24 時間ばく露)	Paradigm C (分化開始直後から 19 日目まで長期ばく露)	Paradigm D (分化開始 11 日目から 19 日目まで長期ばく露)

1.9 (39.4)	—	ヒト胚性幹細胞生存率低下	β III -tubulin (<i>TUJ1</i>) ※ ¹ 陽性神経細胞増加	<i>Musashi1</i> (<i>MSI1</i>) ※ ² 及び <i>PAX6</i> ※ ² 発現減少、神経突起長 (neuritic length)、交差数及び分枝数減少
1.5 (31.1)	<i>SOX2</i> ※ ² 発現減少	ヒト胚性幹細胞生存率低下	—	<i>MSI1</i> 発現減少
1.2 (24.9)	—	—		<i>MSI1</i> 発現減少
0.8 (16.6)				<i>MSI1</i> 発現減少
0.4 (8.3)				—

※¹ 初期神経マーカー。

※² 神経マーカー遺伝子の一種。

分化したヒト神経芽細胞由来 SH-SY5Y 細胞に酢酸鉛 (0、5、50 又は 100 μ M Pb (0、0.1、1 又は 2 mg Pb/dL¹⁸⁾)) を 48 時間ばく露し、24、48、72 又は 144 時間後のアルツハイマー病に関連するタウタンパク質の発現、タウの部位特異的な高リン酸化への影響を調べた。

各濃度でみられた所見¹⁹⁾を表 16 に示す。

著者らは、鉛ばく露はタウタンパク質の発現増加やタウタンパク質の高リン酸化を誘導する可能性があることが示されたとしている。(Bihaqi et al. 2017) (参照 64)

表 16 *in vitro* 試験 (ヒト神経芽細胞由来 SH-SY5Y 細胞)

濃度 μ M Pb (mg Pb/dL)	影響	
	72 時間後	144 時間後
100 (2)	タウタンパク質発現増加、スレオニン (Thr) -212 リン酸化増加、セリン (Ser) -396 リン酸化増加	タウタンパク質発現増加、Thr-181 及び Thr-212 リン酸化増加、Ser-235 及び Ser-396 リン酸化増加、サイクリン依存性キナーゼ (CDK) 5 タンパク質発現増加、p35※発現減少、p25※発現増加
50 (1)	Ser-396 リン酸化増加	タウタンパク質発現増加、Ser-396 リン酸化増加
5 (0.1)	—	—

※ CDK5 活性化因子の一種。

(3) 心血管系への影響

Wistar ラット（各群 10 匹）に酢酸鉛（0、0.01、0.05、0.1、0.5、1 又は 2%（0、7.6、38.2、76.4、382.2、764.3 又は mg Pb/kg 体重/日²⁰⁾）を 60 日間飲水投与し、心血管組織におけるカテコールアミン濃度への影響、アドレナリン β 受容体密度及び反応性への影響を調べた。

各投与群でみられた所見¹⁹⁾を表 17 に示す。

一元配置分散分析及び傾向検定の結果、腎臓でのアドレナリン β 受容体密度、拡張期及び収縮期血圧については、対照群から 0.5%までの投与群の間で有意な増加又は上昇傾向がみられた。血漿中ノルアドレナリン濃度、血液、心臓、大動脈及び腎臓中鉛濃度、赤血球中 zinc protoporphyrin (ZPP) 濃度については、対照群から 2%までの投与群の間で有意な上昇傾向がみられた。心臓及び大動脈アドレナリン β 受容体密度については、対照群から 2%までの投与群の間で有意な減少傾向がみられた。

著者らは、血漿中ノルアドレナリン濃度の上昇、大動脈中アドレナリン β 受容体及び環状アデノシンーリン酸 (cAMP) の減少、腎臓中アドレナリン β 受容体及び cAMP の増加が鉛によって引き起こされる高血圧に寄与することが示唆されたとしている。(Tsao et al. 2000) (参照 65)

表 17 60 日間飲水投与試験（ラット）

投与群 % (mg Pb/mL)	影響
0.1 以上 (76.4 以上)	心臓及び大動脈中 cAMP 減少、腎臓中 cAMP 増加※
0.05 (38.2)	—
0.01 (7.6)	—

※ 投与群の心臓、大動脈及び腎臓に 10 μM のイソプロテノールで刺激作用を与えた結果。

Wistar ラット（雄、対照群 21 匹、投与群 19 匹）に酢酸鉛（0（対照群）、投与群（初日 4 μg/100g 体重/日、その後 0.05 μg/100g 体重/日（3、0.03 μg Pb/100g 体重/日¹⁸⁾）を 30 日間筋肉内注射し、長期鉛ばく露による心血管系への影響（心拍変動、自律神経反射及び交感神経迷走神経バランス）を調べた。

各投与群でみられた所見¹⁹⁾を表 18 に示す。

著者らは、低濃度の鉛の慢性的なばく露による動脈性高血圧のような心血管変化は、圧反射感受性の低下、交感神経迷走神経がアンバランスになることによる心血管系の自律神経調整の障害に伴って起こることが示されたとしている。

(Simoes et al. 2017) (参照 66)

表 18 30 日間筋肉内投与試験 (ラット)

投与条件 (μg/100g 体重/日 (μg Pb/100g 体重/日))	影響
初日 4 (3)、 その後 29 日間 0.05 (0.03)	収縮期動脈圧、拡張期動脈圧及び平均動脈圧上昇、 圧反射 (フェニレフリン誘発性の高血圧及びニトロプルシ ド誘発性の低血圧) の感受性低下、心拍変動 (低頻度帯 (LF band) の上昇、高頻度帯 (HF band) の低下、LF/HF 比の 上昇)、メチルアトロピン誘発性心拍上昇の減少、内因性心 拍の減少

(4) 血液／造血系への影響

ヒト赤血球細胞を酢酸鉛 (0、0.1、0.25 又は 0.5 μM Pb²⁺) で 24 時間培養後、フローサイトメーターでホスファチジルセリン (Phosphatidylserine (PS)) 露出量及び微小胞 (microvesicle (MV)) 生成を測定し、鉛ばく露が引き起こす貧血と PS 露出の関連性を調べた。各濃度でみられた所見 [19](#) を表 19-1 に示す。

鉛ばく露による赤血球貪食への影響を調べるために、ヒト赤血球細胞を酢酸鉛 (0、0.1、0.25 又は 0.5 μM Pb²⁺) で 24 時間培養後、マクロファージに分化した THP-1 細胞と共培養し、フローサイトメーターで赤血球貪食しているマクロファージ分化細胞数を測定した。各濃度でみられた所見 [19](#) を表 19-2 に示す。

ヒト赤血球細胞と同様にラットの赤血球細胞を酢酸鉛 (0、0.1、0.25 又は 0.5 μM Pb²⁺) で 24 時間培養し、フローサイトメーターで PS 露出量及び MV 生成を測定した。各濃度でみられた所見 [19](#) を表 19-3 に示す。

鉛ばく露による PS 露出への影響を調べるために、Sprague-Dawley (SD) ラット (雄) に酢酸鉛 (0、10 又は 50mg Pb²⁺/kg) を単回経口投与し、投与 4 時間後の採血により得られた赤血球の PS 露出量を測定した。各投与群でみられた所見 [19](#) を表 19-4 に示す。

鉛の長期ばく露による赤血球クリアランスの影響を調べるために、SD ラット (雄) に酢酸鉛 (0、50、250 又は 1000 ppm (0、3.8、19.1 又は 76.4 mg Pb/kg 体重/日 [20](#))) を 4 週間飲水投与する試験が行われた。各投与群でみられた所見 [19](#) を表 19-5 に示す。

著者らは、鉛ばく露により引き起こされる貧血は、赤血球の PS 露出と赤血球貪食による脾臓の赤血球捕捉の増加が関連している可能性が示されたとしている。(Jang et al. 2011) (参照 67)

表 19-1 *in vitro* 試験

濃度 $\mu\text{M Pb}^{2+}$	影響（ヒト赤血球細胞）
0.25 以上	アデノシン三リン酸（ATP）濃度低下
0.1 以上	PS 露出量増加、MV 生成促進

表 19-2 *in vitro* 試験

濃度 $\mu\text{M Pb}^{2+}$	影響（ヒト赤血球細胞）
0.5	マクロファージ分化細胞による赤血球貪食増加
0.25	—
0.1	—

表 19-3 *in vitro* 試験

濃度 $\mu\text{M Pb}^{2+}$	影響（ラット赤血球細胞）
0.5	PS 露出量増加、MV 生成促進、ATP 濃度低下
0.25	—
0.1	—

表 19-4 単回経口投与試験（ラット）

投与群 $\text{mg Pb}^{2+}/\text{kg}$	影響（SD ラット（雄））
10 以上	PS 露出量増加

表 19-5 4 週間飲水投与試験（ラット）

投与群 ppm ($\text{mg Pb}/\text{kg}$ 体重/日)	影響（SD ラット（雄））
1000 (76.4)	ヘマトクリット値減少、ヘモグロビン濃度低下、腎臓及び肝臓相対重量増加
250 (19.1)	—
50 (3.8)	—

（５）生殖・発生への影響

妊娠 Swiss マウス（F0 マウス）（雌、各群 3 匹）に酢酸鉛三水和物（0.02、0.06、0.11、0.2（対照群）、2、4、20 又は 40 ppm（0.002、0.007、0.012、0.02、0.2、0.4、2 又は 4 $\text{mg Pb}/\text{kg}$ 体重/日²⁰⁾）を混餌投与した。産生した F1 マウスを離乳まで母動物に哺育させた後、母動物 1 匹に対し雌の F1 マウス 4 匹を無作為に選択、隔離した。F0 マウスには離乳まで投与を継続し、離乳後は F1 マ

ウス（雌、各投与群 12 匹）に F0 マウスと同濃度の酢酸鉛三水和物を混餌投与した。この F1 マウスと F0 世代の雄と交配させ、F2 世代を産生した。

F1 マウスでみられた所見 19) を表 20 に示す。

著者らは、雌マウスにおいて、米国の子どもにおける平均血中鉛濃度 (2 µg/dL) に相当する血中鉛濃度より高い濃度と低い濃度で異なる影響がみられている。一方、本結果では血中鉛濃度と性成熟との間に単調な用量反応関係がみられることから、鉛ばく露の増加に伴い性成熟が漸進的に遅延したと解釈することが可能だとしている。また、この用量反応関係から、以前は影響がないと考えられていた低い血中鉛濃度においても、鉛は生物学的に有意な変化を引き起こす可能性が示唆されたとしている。(Iavicoli et al. 2004) (参照 68)

表 20 二世世代混餌投与試験（マウス）

投与群 ppm (mg Pb/kg 体重/日)	血中鉛濃度 (µg/dL) ※1 平均 (標準偏差)	影響 (F1)
40 (4)	13.20 (1.70)	性成熟遅延
20 (2)	8.35 (0.72)	性成熟遅延
4 (0.4)	3.80 (0.34)	—
2 (0.2)	3.46 (0.28)	—
0.2 (0.02) (対照群※2)	1.94 (0.13)	—
0.11 (0.012) 以下	1.58 (0.09)	性成熟 (膣開口、発情、膣栓形成、出産) 早期化
0.06 (0.007) 以下	1.32 (0.10)	生後 21 及び 28 日における体重増加
0.02 (0.002)	0.69 (0.14)	生後 14 日及び 35 日における体重増加

※1 各投与群での血中鉛濃度を示す。

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

【宮川先生コメント】

- ・血中濃度の上昇や低下は健康影響ではないので書かなくてもいいのではないのでしょうか。
- ・この論文 (Iavicoli et al. 2004) は、鉛の非常に低い濃度から投与を行い、その結果、一番低いところと比べると、バックグラウンドレベルの血中鉛濃度でも、有意な性成熟の遅延が起きているというのが趣旨で、F2 だけではなく F3 にも同様の試験を行い、三代にわたって同じ結果が確認されたものが次の論文 (Iavicoli et al. 2006) である。そのことがわかるように Iavicoli et al. 2004 の Figure.1 や

Table.1 を入れていただきたい。

【事務局より】

宮川先生のご指摘を踏まえ、以下2点を修正しております。

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

<参考>

(原著 p.39、4.Discussion、2パラ)

「Despite the above interpretation of a significant acceleration of the onset of puberty at below background PbB, alternative interpretations are possible since the data display a notably monotonic concentration response curve for PbB versus puberty onset. That is, there was a progressive delay in the onset of puberty as the exposure to Pb increased. Within this dose-response contextual framework, the dose-response for the four inter-related parameters (i.e., time of vaginal opening, time to estrus, time to vaginal plug, and time to first parturition) displayed a striking delay in onset from 0.7 to 2.0 µg/dl and a much more modest delay in their onset as the PbB exceeded the 2.0-3.8 µg/dl range increasing to 13.2 µg/dl (Fig. 1). The quantitative features of the response in the 8-13 µg/dl range is typical of many dose-response relationships observed in toxicological investigations.」

1
2
3 上述の Iavicoli ら (2004) で産生した F1 マウス (Swiss マウス (雌、各投与
4 群 15 匹)) に酢酸鉛三水和物 (0.02、0.06、0.11、0.2 (対照群)、2、4、20 又
5 は 40 ppm (0.002、0.007、0.012、0.02、0.2、0.4、2 又は 4 mg Pb/kg 体重/日
6 20)) を混餌投与した。また、Iavicoli ら (2004) で産生した F2 マウスを離乳ま
7 で母動物に哺育させた後、F2 マウス (雌、各投与群 15 匹) に F1 マウスと同濃
8 度の酢酸鉛三水和物を混餌投与した。

9 各投与群でみられた所見 19 を表 21 に示す。

10 著者らは、本調査にて得られた結果は上述の Iavicoli ら (2004) と一致して
11 おり、血中鉛濃度の上昇は性成熟を遅らせる可能性があることが示唆されたと
12 している。(Iavicoli et al. 2006) (参照 69)

1

表 21 三世代混餌投与試験（マウス）

投 与 群 (mg Pb/kg 体重/ 日)	F1		F2	
	血中鉛濃度 ($\mu\text{g/dL}$) ※ ₁ 平均 (標準偏 差)	影響	血中鉛濃度 ($\mu\text{g/dL}$) ※ ₁ 平均 (標準偏 差)	影響
40 (4)	12.69 (1.57)	性成熟遅延	12.89 (1.71)	性成熟遅延
20 (2)	8.09 (0.78)	性成熟遅延	8.05 (0.80)	性成熟遅延
4 (0.4)	3.86 (0.36)	—	3.75 (0.33)	—
2 (0.2)	3.46 (0.26)	—	3.41 (0.27)	—
0.2 (0.02) (対照 群※ ₂)	1.94 (0.11)	—	1.92 (0.10)	—
0.11 (0.012) 以下	1.59 (0.08)	性成熟 (膈開口、 発情、膈栓形成、 出産) 早期化	1.57 (0.08)	性成熟早期化
0.06 (0.007)	1.31 (0.12)	—	1.29 (0.14)	—
0.02 (0.002)	0.69 (0.13)	—	0.70 (0.13)	—

2

※₁ 各投与群での血中鉛濃度を示す。

3

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

4

5

【宮川先生コメント】

上述の論文 (lavicoli et al. 2004) と同様。

【事務局より】

宮川先生のご指摘を踏まえ、以下2点を修正しております。

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

<参考>

(原著 p.589、4.Discussion、1パラ)

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

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

Wistar ラット（雌）に酢酸鉛（0 又は 0.1%（0 又は 76.4 mg Pb/kg 体重/日 20））を妊娠期、授乳期に飲水投与し、母動物の鉛ばく露が児動物の脳に与える影響（脳重量、活動性、酸化ストレス、炎症反応、アポトーシス及び脳発達/認知関連タンパク質レベル）を調べた。

投与群でみられた所見 19 を表 22 に示す。

投与群の児動物の体重は生後 1 日及び 10 日のみ対照群よりも低かったが、と殺した生後 20 日の児動物には有意差はみられなかった。

著者らは、母親の妊娠期及び授乳期における鉛ばく露は、乳児のシナプス前/後マーカータンパク質や脳発達/認知関連タンパク質レベルの低下を引き起こすことが示唆されたとしている。（Hossain et al. 2016）（参照 70）

表 22 妊娠期及び授乳期飲水投与試験（ラット）

投与群 % (mg Pb/kg 体重/ 日)	影響	
	母動物	児動物
0.1 (76.4)	母乳中鉛濃度上昇※1、母乳及び乳腺中過酸化脂質（LPO）及び TNF- α 濃度上昇※1	脳重量減少※2、運動行動距離減少※2、脳中心鉛濃度上昇※2、脳中心 LPO 及び TNF- α 濃度上昇※2、脳でのアポトーシス増加※2、 脳中心 SNAP-25、PSDN-95、BDNF、TrkB 及び VACHT 濃度低下※2

※1 児動物の結果は記載されていない。

※2 母動物の結果は記載されていない。

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

発達期の鉛ばく露による造血及び免疫系への影響をみるために、BALB/c マウス（雌）に酢酸鉛（0 又は 0.1 mM（0 又は 3.7 mg/kg 体重/日 20））を妊娠 8 日から授乳 21 日まで飲水投与し、児動物（各群 3 匹）における脾臓の遺伝子発現への影響を調べた。

投与群の児動物でみられた所見 19 を表 23 に示す。

著者らは、鉛による異化酵素発現、アポトーシス及び細胞ストレスの増加は自己免疫疾患の遺伝的浸透率を高めること、これまでに明らかとされている中枢神経系や心血管系、生殖器系を含む複数の臓器に対する鉛の影響は、鉛により誘発された異化作用に起因する全身炎症反応に関連する可能性があることが示唆されたとしている。(Kasten-Jolly et al. 2010) (参照 71)

表 23 妊娠期及び授乳期飲水投与試験 (マウス)

投与群 mM (mg/kg 体重/日)	影響 (児動物)
0.1 (3.7)	脾臓中鉛濃度上昇、 アミラーゼ、タンパク質分解酵素 (カルボキシペプチダーゼ、キモトリプシン、トリプシン及びエラスターゼ)、リパーゼ及びリボヌクレアーゼ A (RNaseA) 遺伝子発現増加、 アミラーゼ及びトリプシン活性増加、 アポトーシス阻害関連遺伝子 (Bcl2 及び Akt1) 及びカスパーゼ 6 遺伝子発現減少、アポトーシス促進関連遺伝子 (カスパーゼ 7、Traf2、Fadd 及び Trail) 及び Bcl10 遺伝子発現増加、 B 細胞関連遺伝子 (インターロイキン (IL) -7、MHC class II、Igh-6、Notch2、CD27、IL-7 受容体及び Bcl6) 発現増加、DNA 組み換え (Rag2) 及び転写制御 (ヒストン脱アセチル化酵素 7A) 関連遺伝子発現増加、 IL-4 遺伝子発現増加、インターフェロン (IFN) - γ 遺伝子発現減少

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

(6) 遺伝毒性

長期的な鉛ばく露による遺伝毒性を評価するために、Wistar ラット (雄 : 各群 5~6 匹、雌 : 各群 8 匹) に酢酸鉛三水和物 (0 又は 100 mg/L (0 又は 5 mg Pb/kg 体重/日²⁰⁾) を 125 日間飲水投与し、骨髓の赤血球中の小核発生頻度を調べた。なお、計数基準は、Mac Gregor et al. (1987) 及び OECD TG474 (哺乳類赤血球小核試験) によった。

著者らは、雌雄ともに、小核を有する多染性赤血球（MNPCes）の増加がみられ、遺伝毒性が示唆された（4 週以上の投与の場合には遺伝毒性の指標として使用される小核を有する正染性赤血球（MNNCEs）の増加は、雌雄ともにみられなかった）としている。また、雄ラットにおいて、多染性赤血球（PCEs）/正染性赤血球（NCEs）比の減少がみられ、細胞毒性を有することが示唆されたとしている。（Alghazal et al. 2008）（参照 72）

ヒト骨髓性白血病細胞（HL-60 細胞）に硝酸鉛（0、10、20 又は 30 µg/mL（0、6、13 又は 19 µg Pb/mL¹⁸⁾）を 24 時間ばく露し、鉛ばく露による毒性メカニズム（DNA 損傷、細胞周期及びアポトーシス等）を調べた。DNA 損傷はコメットアッセイにより調べた。

各濃度でみられた所見¹⁹⁾を表 24 に示す。

硝酸鉛のばく露量増加に伴い、ネクローシス性細胞死増加、G0/G1 チェックポイントでの細胞周期停止がみられた。また、コメットアッセイによる試験結果は、DNA 損傷の濃度依存的な増加を示し、コメットテールの長さ及び DNA 切断の割合の有意な増加を示した。

著者らは、硝酸鉛ばく露が HL-60 細胞に対して細胞毒性や遺伝毒性、アポトーシスの潜在的影響を与えることが示唆されたとしている。（Yedjou et al. 2016）（参照 73）

表 24 *in vitro* 試験（ヒト骨髓性白血病細胞）

濃度 µg/mL (µg Pb/mL)	影響
20 (13) 以上	アポトーシス増加
10 (6) 以上	細胞生存率低下

＜参考＞

発がん性については、IARC（2006）等の多くの動物実験の結果から、高用量の様々な鉛化合物がげっ歯類の様々な部位に腫瘍を誘発する可能性があること、鉛は他の腎臓発がん物質にばく露したラット及びマウスに対する腎腫瘍の発がん物質/プロモーターであることが示されたとしている。

遺伝毒性については、IARC（2006）では、*in vitro* の試験系においては、細菌を用いた復帰突然変異試験でクロム酸鉛と臭化鉛のみ陽性の結果が得られているが、クロム酸及び臭化物が原因であると考えられるとしている。哺乳類細胞を用いた染色体異常試験、小核試験、姉妹染色分体交換試験、DNA 損傷試験では化合物によって陰性及び陽性の結果が得られている。また、*in vivo* の試験系

1 においては、マウスを用いた優性致死試験では陰性の結果が得られている。マウ
2 ス及びラットを用いた DNA 損傷試験及び姉妹染色分体交換試験では陽性の結
3 果、サルを用いた染色体異常試験では陽性及び陰性の結果が得られている。
4 CONTAM パネルはこれらのデータから、鉛の遺伝毒性は間接的なものであるだ
5 ろうと結論している。

6 以上から、CONTAM パネルは、鉛は直接的な遺伝毒性物質ではなく、げっ歯
7 類を用いた試験で腫瘍を誘発した鉛のばく露量はヒトの摂取量と比較して非常
8 に高いことから、食物を介した鉛のヒトへのばく露が重大な発がんリスクにな
9 るとは考えにくいとしている。(EFSA 2010) (参照 74)

11 発がん性については、IARC (2006) の知見から、無機鉛化合物の発がん性を
12 示す十分な証拠があるとしている。また、鉛は実験動物において腎腫瘍及び脳腫
13 瘍を誘発するが、他の腎臓発がん物質のプロモーターとしても鉛が作用してい
14 るであろうと考えられたとしている。

15 遺伝毒性については、IARC (2006) では、*in vitro* の試験系においては、細
16 菌を用いた復帰突然変異試験ではほぼ陰性の結果が得られている。動物細胞を用
17 いた試験では、遺伝子突然変異試験の結果は疑陽性であり、UV や X 線との共
18 ばく露で DNA 修復阻害等がみられている。染色体異常試験はほぼ陰性の結果が
19 得られており、DNA 損傷試験及び姉妹染色分体交換試験は疑陽性、小核試験は
20 化合物によって陰性又は陽性の結果が得られている。これらの結果から鉛に直
21 接的な DNA 反応性はなく、鉛の遺伝毒性メカニズムは ROS 生成や DNA 修復
22 阻害等、複数の間接的な影響によるものであるだろうとしている。*in vivo* の試
23 験系においては、ラットを用いた DNA 損傷試験及び小核試験において陽性結果
24 が得られているが、マウス及びサルの試験においては一貫した結果は得られて
25 いない。職業性ばく露されたヒトの細胞を用いた DNA 損傷試験、染色体異常試
26 験、小核試験は陽性の結果を示したが、他の遺伝毒性金属の共ばく露や喫煙の影
27 響を排除できないため、鉛のみの評価は困難である。(JECFA 2011b) (参照 56)

29 (7) その他

30 イエネコ (*Felis sylvestris catus*) (雌雄、5 匹) に酢酸鉛 (50~150 mg/kg/
31 日 (32~96 mg Pb/kg/日 ¹⁸⁾) を、血中鉛濃度が 20~80 µg/dL で 2~3 週間維
32 持されるまで混餌投与した (Pb1 期間)。その後、2 週間酢酸鉛の混餌投与を一
33 旦止めた後 (POST-Pb1 期間)、2 匹のイエネコについては、さらに 2~3 週間酢
34 酸鉛 (50~150 mg/kg/日 (32~96 mg Pb/kg/日 ¹⁸⁾) を混餌投与し (Pb2 期間)、
35 その後休止期間を設けた (POST-Pb2 期間)。視床下部への電気刺激を行い、捕
36 食性の攻撃性を調べた。

Pb1 期間及び Pb2 期間では、血中鉛濃度の上昇、捕食性行動発現に必要な視床下部電気刺激の閾値の低下がみられた。POST-Pb1 期間及び POST-Pb2 期間では血中鉛濃度の低下、捕食性行動発現に必要な視床下部電気刺激の閾値の上昇がみられた。また、血中鉛濃度と捕食性攻撃誘発に必要な視床下部電気刺激閾値との間に負の関連があった。

著者らは、この結果から、低度の鉛中毒が反社会的及び攻撃的な行動の要因となる可能性があるとしている。(Li W et al. 2003) (参照 75)

C57BL/6 マウス (雌) に酢酸鉛三水和物²¹⁾ (0、27、55 又は 109 ppm Pb (0、4.9、9.9、20 mg Pb/kg 体重/日 ²⁰⁾)) を交尾 2 週間前から授乳 10 日まで飲水投与し、妊娠期の鉛ばく露による児動物での杆体シグナル経路に關与する神経細胞への影響を調べた。

各投与群の児動物でみられた所見 ¹⁹⁾ を表 25 に示す。

著者らは、妊娠期の低濃度の鉛ばく露は杆体と杆体双極細胞の神経発生の比例的増加を特徴とする持続的な網膜変化を引き起こすことが示唆されたとしている。(Giddabasappa et al. 2011) (参照 76)

表 25 交尾前-授乳期飲水投与試験 (マウス)

投与群 ppm Pb (mg Pb/kg 体重/日)	影響 (児動物)
27 以上 (4.9 以上)	網膜の外顆粒層、内顆粒層及び全層厚増大、杆体及び双極細胞増加

【宮川先生コメント】

(「神経発生の比例的増加」について)

「神経発生の比例的増加」の意味がよくわかりません。原文はどの部分でなんと記載されているのでしょうか。

【事務局より】

原著では以下のように記載されております。

<Giddabasappa et al.2011 (p.77) から抜粋>

Our results show that GLE in mice with [BPb] at the current low level of concern (CDC 1991) produced persistent retinal alterations characterized by proportional increases in rod and rod BC neurogenesis that likely underlie the

²¹⁾ 本試験の投与条件は、Leasure et al.(2008)と同様。(参照 ¹¹¹⁾)

observed scotopic ERG supernormality (Fox et al. 2008; Lilienthal et al. 1994; Nagpal and Brodie 2009; Rothenberg et al. 2002).

【宮川先生コメント】

「や」を「と」にするだけでも大分元の英語に近くなるかなという気はします。片方だけが増えるのではなくて、両方同じぐらいの比率で増えていくというだけのことのようにです。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、修正いたしました。

SD ラット（雄、各群 6 匹）に酢酸鉛（0、0.01 又は 0.02%（0、7.6 又は 15.3 mg Pb/kg 体重/日²⁰⁾）を 6 週間飲水投与し、鉛ばく露による網膜及び血液網膜関門透過性への影響、並びに血液網膜関門透過性に関与する膜貫通タンパク質である Claudin-5 及び Occludin 発現、血液網膜関門透過性上昇のメカニズムとしての phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) -Akt シグナル伝達経路の寄与について調べた。

各投与群でみられた所見¹⁹⁾を表 26 に示す。

著者らは、成人における環境鉛ばく露は、網膜層厚の減少、血液網膜関門の透過性上昇及びタイト結合タンパク質の発現減少を含む血液網膜関門への障害が網膜損傷を引き起こすこと、職業ばく露や高レベルの鉛ばく露は加齢黄斑変性、糖尿病及び脳卒中のリスクを高めることが示唆されたとしている。(Shen et al. 2016) (参照 77)

表 26 6 週間飲水投与試験（ラット）

投与群 % (mg Pb/kg 体重 /日)	影響
0.02 (15.3)	網膜の外顆粒層、内顆粒層及び全層厚の減少、Claudin-5 発現減少、Occludin 発現減少
0.01 (7.6) 以上	血中鉛濃度上昇、血液網膜関門透過性上昇、pAkt (Ser473) リン酸化増加

anti-Phospho-Akt (pAkt (Ser473))

ヒト大動脈血管平滑筋細胞に硝酸鉛（Ⅱ）（1 μ M Pb²⁺）をばく露し、鉛ばく露が引き起こす炎症反応の分子メカニズム（プロスタグランジン E₂ (PGE₂) 分泌、

細胞質性ホスホリパーゼ A₂ (cPLA₂) 及びシクロオキシゲナーゼ 2 (COX-2) 遺伝子発現等) を調べた。

濃度でみられた所見¹⁹⁾を表 27 に示す。

著者らは、鉛は血管平滑筋細胞の細胞外シグナル調節キナーゼ (ERK) 1/2 経路を通じて媒介される上皮成長因子受容体 (EGFR) のリン酸化を介した PGE₂ 分泌や cPLA₂ 及び COX-2 遺伝子発現を調節することが示されたとしている。
(Chang et al. 2011) (参照 78)

表 27 *in vitro* 試験 (ヒト大動脈血管平滑筋細胞)

濃度 $\mu\text{M Pb}^{2+}$	影響
1	PGE ₂ 増加、cPLA ₂ 及び COX-2 遺伝子発現増加、ERK1/2 リン酸化促進

3. ヒトにおける影響

※作業中

IV. 国際機関等の評価

1. 世界保健機関 (WHO)

(1) WHO

WHO は、子どもの鉛中毒 (childhood lead poisoning) について、血中鉛濃度が 5 $\mu\text{g/dL}$ 及びさらに低い濃度において神経行動学的な障害との関連が示されているとし、発達中のヒトの脳に障害を引き起こさない鉛の閾値レベルは存在しないようであるとしている。(WHO 2010) (参照 79)

(2) WHO 飲料水水質ガイドライン

2017 年に公表された飲料水水質ガイドライン第 4 版 (incorporating the 1st addendum) において、鉛に関して 2011 年に公表された内容に変更はなく、暫定的な基準としてガイドライン値 0.01 mg/L が維持されている。(WHO 2017) (参照 13)

2. 国際がん研究機関 (IARC)

IARC は、鉛について、無機鉛化合物を Group 2A (probably carcinogenic to humans)、有機鉛化合物を Group 3 (not classifiable as to their carcinogenicity to humans) に分類している。それぞれの化合物については以下のように報告されている。

- ・無機鉛化合物のヒトに対する発がん性の証拠は限定的である。
- ・有機鉛化合物のヒトに対する発がん性の証拠は不十分である。
- ・無機鉛化合物の実験動物に対する発がん性の証拠が十分ある。
- ・酢酸鉛、塩基性酢酸鉛 (lead subacetate)、クロム酸鉛、リン酸鉛の実験動物に対する発がん性の証拠が十分ある。
- ・一酸化鉛、ヒ酸鉛の実験動物に対する発がん性の証拠は不十分である。
- ・有機鉛化合物の実験動物に対する発がん性の証拠は不十分である。
- ・四エチル鉛の実験動物に対する発がん性の証拠は不十分である。
- ・鉛粉末の実験動物に対する発がん性の証拠は不十分である。

(IARC 2006) (参照 80)

3. 米国疾病管理予防センター (CDC)

CDC は、血中鉛濃度 10 $\mu\text{g/dL}$ 未満であっても認知機能等に有害影響がみられていることから、有害影響を及ぼさない血中鉛濃度はなく、NHANES 調査での 1～5 歳の血中鉛濃度の 97.5 パーセンタイル値 (currently 5 $\mu\text{g/dL}$) を参照値とするよう勧告している。(CDC 2012) (参照 81)

また、CDC は、2009～2014 年における血中鉛濃度が $\geq 10 \mu\text{g/dL}$ 及び $\geq 70 \mu\text{g/dL}$ の 5 歳未満の子どもの数を報告している。 BLL については安全な量はなく、5 $\mu\text{g/dL}$ 以下で神経や行動の障害と関連するとしている。(CDC 2017) (参照 82)

※CDC は Childhood Lead Poisoning Prevention Program のホームページで、子どもについて安全な血中鉛濃度はないとしている。(CDC 2019) (参照 83)

4. 米国食品医薬品庁 (FDA)

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

FDA はこの値に不確実係数 10²²⁾ を適用して、鉛の暫定耐容摂取量

²²⁾ FDA has tentatively decided that it is more appropriate to apply this usual uncertainty factor of 10 in the calculation of the PTTIL for lead.

(provisional total tolerable intake level (PTTIL)) を乳児及び子どもで 6 µg/日、妊娠可能年齢の女性で 25 µg/日に設定した (FDA 1993)。(参照 84)

FDA は 2018 年、CDC が推奨している血中鉛濃度 5 µg/dL を基に、鉛の暫定参照値 (Interim Reference Level (IRL)) ²³⁾ を子どもで 6 µg/日から 3 µg/日、成人 (妊娠可能年齢の女性) で 25 µg/日から 12.5 µg/日に低減した。この値は個体差を考慮して、CDC の参照血中濃度に到達するために必要な食品摂取量の約 10 倍低い値に設定されている (FDA 2018)。(参照 85)

< 参考 >

FDA は、子どもの鉛の影響に安全レベルがないことから、2012 年に CDC が推奨した参照血中鉛濃度 5 µg/dL (米国の子どもの血中鉛濃度の 95 パーセンタイル値) を基に IRL を設定した。

換算係数として、子どもには Ryu ら (1983) ²⁴⁾ の 0.16 µg/dL per 1 µg Pb/day、妊娠可能年齢の女性には EPA (1986) ²⁵⁾ の 0.04 µg/dL per 1 µg Pb/day を適用し、食事のみから鉛を摂取して血中鉛濃度 5 µg/dL に到達する鉛摂取量は子どもで 30 µg/日、妊娠可能年齢の女性で 125 µg/日と算出された。不確実係数 10 (個体差) を適用し、子どもの IRL を 3 µg/日、妊娠可能年齢の女性の IRL を 12.5 µg/日とした。この値はいずれも血中鉛濃度 0.5 µg/dL に相当する。

また、神経発達への影響には安全レベルがないことから、それ以外の影響 (性発達、生まれた子どもの身長、体重、成長ホルモン、出産への影響、血圧、骨、等) についてレビューを行い、IRL (血中鉛濃度 0.5 µg/dL) レベルでは神経発達影響以外に関連する有害影響がないことを確認している (Flannery et al. 2019)。(参照 86)

5. 米国国家毒性プログラム (NTP)

NTP は、低用量鉛の健康影響についてモノグラフを公表している。子ども及び成人において血中鉛濃度 5µg/dL 未満及び 10µg/dL 未満で各種健康への有害影響に「十分な根拠がある (sufficient)」としている。(NTP 2012) (参照 87)

・子どもでは血中鉛濃度 5 µg/dL 未満で学業成績・IQ・特定の認知測定結果の

²³⁾ FDA には maximum daily intake のことを IRL と呼んでいると記載されている。

²⁴⁾ 母乳栄養児と人工栄養児の鉛摂取量と血中鉛濃度を調べた研究。生後 196 日齢までの幼児の鉛摂取量 45 µg/日の増加に対する血中鉛濃度 7.2 µg/dL 増加から 0.16 が算出されている。

²⁵⁾ 酢酸鉛又は硝酸鉛を用いた動物実験。

低下で示されるように、認知機能及び行動上の問題があるという根拠は十分である。

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

6. カナダ保健省（Health Canada）

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

観察研究を基に行われた用量反応モデリングは現段階では発達神経毒性の閾値を示していない。（Health Canada 2013a、2013b）（参照 88, 89）

また、Health Canada は、最大許容濃度（maximum acceptable concentration（MAC））を 0.01 mg/L から 0.005 mg/L に引き下げている。処理及び分析上の実行可能性と健康リスクを考慮して、水道水における総鉛として MAC を設定している。

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

7. フランス食品環境労働衛生安全庁（ANSES）

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

慢性鉛ばく露に関連して最もセンシティブな影響は成人では腎毒性であり、

小児では神経毒性である。

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

重篤な成人の腎臓影響によって設定された VTR が、現時点で確認されている鉛の有害影響全体から小児を含めた集団全体を保護するとし、重篤な血中鉛濃度を、Navas-Acien ら (2009) の研究²⁶⁾ から 1.5 µg/dL としている。(ANSES 2013) (参照 90)

8. ドイツ連邦リスク評価研究所 (BfR)

BfR は、乳児及び幼児用食品中の鉛の基準値に関する意見書を公表している。

2015 年に行われたモニタリング調査の結果に基づき 0.5～3 歳に対する乳児及び幼児用食品中 (“powdered milk formula” “ready-to-eat milk” “cereal-based foods in powder form” “ready-to-eat cereal-based foods”) の鉛について評価した。

EFSA (2010) で算出された発達神経毒性の BMDL₀₁ 0.5 µg/kg 体重/日と、最も寄与率の高かった 0.5～1 歳の “ready-to-eat milk” の摂取量 (平均値 0.048 µg/kg 体重/日、95 パーセンタイル値 0.092 µg/kg 体重/日) を用いてばく露マージン (MOE) をそれぞれ 10.4、5.4 と算出した。

BfR は、安全な摂取レベルを提示することはできないため、ばく露を達成可能な限り低くすべきであるとしている。(BfR 2018) (参照 91)

9. オランダ国立公衆衛生環境研究所 (RIVM)

RIVM は、オランダにおける鉛のばく露量を推定している。Medium bound scenario²⁷⁾ (MB) で推定した 2～6 歳の子どものばく露量の中央値は 0.88 µg/kg 体重/日、95 パーセンタイル値は 1.3 µg/kg 体重/日であった。同様に、MB で推定した 7～69 歳のばく露量の中央値は 0.41 µg/kg 体重/日、95 パーセンタイル

²⁶⁾ ANSES は Navas-Acien ら (2009) の研究は、慢性腎臓病 (maladie chronique rénale) に罹患した被験者の数について血中鉛濃度中央値を提供しており、それによって用量反応関係をモデリングすることができるという長所があるとしている。

²⁷⁾ サンプルの鉛濃度測定値が検出限界/定量下限以下であった場合に値を 0 とした場合 (lower bound scenario (LB))、それぞれの検出限界/定量下限値の 1/2 とした場合 (medium bound scenario (MB))、それぞれの検出限界/定量下限値とした場合 (upper bound scenario (UB)) でそれぞればく露量を算出している。

値は 0.74 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日であった。EFSA (2010) で算出された BMDL を用いて、2～6 歳及び 7 歳の子どもの発達神経毒性の MOE²⁸⁾ を平均的ばく露で 0.57 及び 0.66、95 パーセンタイル値で 0.38 及び 0.38、成人の心血管及び腎毒性への影響の MOE を平均的ばく露で 3.7 及び 1.5、95 パーセンタイル値で 2.1 及び 0.90、妊娠可能な年齢 (20～40 歳) の女性の発達神経毒性の MOE を平均的ばく露で 1.3、95 パーセンタイル値で 0.71 とした。RIVM は、慢性鉛ばく露の健康リスクは、成人の心血管への影響では非常に低い、高ばく露集団の腎臓への影響は排除できないとしている。また、7 歳までの子ども及び高ばく露集団の母親の発達段階の胎児の認知能力 (少なくとも IQ1 ポイント) の低下は排除できないとしている。

なお、今回のばく露評価は限られた濃度データによって行われており、鉛濃度が LOD/LOQ を下回るサンプルが多く、ばく露シナリオによってばく露量に大きな差が生じることから、実際に消費されたものにできるだけ近く、すべての食品群を含む食品で分析された信頼できる濃度データが必要であるとしている。(RIVM 2017) (参照 92)

また、RIVM は、2 つのシナリオ (Basic シナリオ (オランダの平均的な水道水中鉛濃度 1 $\mu\text{g/L}$)、High シナリオ (鉛管が用いられている水道水中鉛濃度 35 $\mu\text{g/L}$) を用いて食事及び飲料水からの鉛のばく露量を推定し、EFSA (2010) で算出された BMDL を用いて MOE を算出している (表 28)。RIVM は、水道水中鉛濃度 1 $\mu\text{g/L}$ の Basic シナリオでは、食事及び飲料水からの鉛ばく露による成人の慢性腎疾患及び高収縮期血圧のリスクは非常に低い、子どもの中枢神経系発達への臨床的な影響は排除できないとしている。しかし、このシナリオにおいては、鉛ばく露量に対する水道水の寄与は非常に低いことから、水道水の鉛を低減しても、総鉛ばく露量の僅かな減少にしかならないとしている。水道水中鉛濃度 35 $\mu\text{g/L}$ の High シナリオでは、子ども及び成人に対する臨床的な影響は排除できないとしている。このシナリオにおいては、鉛ばく露量に対する水道水の寄与は非常に大きいことから、水道水の鉛を低減することは総鉛ばく露量を減少させることに重要な意味があるとしている。(RIVM 2019) (参照 93)

²⁸⁾ MOE が 10 以上であれば公衆衛生上の健康への懸念はない。MOE が 10 未満であっても 1 以上であれば、心血管への影響及び腎毒性への懸念は非常に低く、発達神経への影響は低い。しかし、それは潜在的な懸念がないと棄却できる可能性があるということではない。

1

表 28 食事及び飲料水からの鉛のばく露量及び MOE

	ばく露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)		MOE	
	1 $\mu\text{g}/\text{L}$	35 $\mu\text{g}/\text{L}$	1 $\mu\text{g}/\text{L}$	35 $\mu\text{g}/\text{L}$
胎児※1			(IQ 低下)	
P50	0.34 (0.32~0.36)	0.94 (0.90~0.97)	1.59	0.57
P95	0.57 (0.53~0.61)	1.94 (1.81~2.90)	0.95	0.28
寄与率 (%) ※2	6	68		
調製乳摂取乳児 (～生後 4 か月)			(IQ 低下)	
P50	1.4	6.5	0.36	0.08
P95	1.8	8.0	0.28	0.06
寄与率 (%) ※2	10	80		
2～6 歳			(IQ 低下)	
P50	0.85 (0.80~1.00)	1.44 (1.39~1.55)	0.59	0.35
P95	1.25 (1.15~1.64)	2.57 (2.43~2.74)	0.40	0.19
寄与率 (%) ※2	2	45		
18～69 歳			(慢性腎疾患進行)	
P50	0.35 (0.34~0.37)	0.89 (0.87~0.92)	1.80	0.71
P95	0.57 (0.54~0.61)	1.68 (1.63~1.76)	1.10	0.38
寄与率 (%) ※2	5	64		
18～69 歳			(収縮期血圧上昇)	
P50	0.35 (0.34~0.37)	0.89 (0.87~0.92)	4.28	1.68
P95	0.57 (0.54~0.61)	1.68 (1.63~1.76)	2.63	0.89
寄与率 (%) ※2	5	64		

2 ※1 妊娠可能年齢 (20～40 歳) 女性のデータを基に算出。

3 ※2 ばく露量に対する水道水の寄与率。

4

5 10. オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ)

6 FSANZ は、オーストラリアにおける鉛のばく露量を推定している。Lower
7 bound (nd=0) で推定した 2 歳以上のばく露量の平均値は 0.016～0.048²⁹⁾
8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、90 パーセンタイル値は 0.032～0.10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。
9 Upper bound (nd=LOR (Limit of Reporting)) で推定した 2 歳以上のばく
10 露量の平均値は 0.16～0.38 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、90 パーセンタイル値は 0.23～0.56
11 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。9 か月の乳児の Lower bound で推定したばく露量の

²⁹⁾ ばく露量の推定は 2～5 歳、6～12 歳、13～18 歳、19 歳以上に分けて行われており、
それぞれの値の最小値と最大値の幅を記載している。

平均値及び 90 パーセンタイル値、Upper bound で推定したばく露量の平均値及び 90 パーセンタイル値は、それぞれ 0.040、0.079、0.51、1.0 µg/kg 体重/日であった。JECFA（2011）で算出された IQ 低下に関連するばく露量（子ども）及び血圧増加に関連するばく露量（成人）を用いて、子ども（1～12 歳）の MOE を平均的ばく露で 6～10（nd=0）及び 0.8～1（nd=LOR）、90 パーセンタイル値で 3～5（nd=0）及び 0.5～0.8（nd=LOR）、成人の MOE を平均的ばく露で 70～80（nd=0）及び 8（nd=LOR）、90 パーセンタイル値で 30～40（nd=0）及び 5（nd=LOR）とした。FSANZ は、オーストラリアの消費者における鉛のばく露量は健康への有害影響が無視できるレベルよりもさらに低かったことから、リスクは許容できる程度に低いとしている。（FSANZ 2019）（参照 94）

11. 日本産業衛生学会（JSOH）

日本産業衛生学会は、鉛に関して職業ばく露許容濃度を勧告している（表 29、表 30）。（JSOH 2018）（参照 95）

表 29 鉛の職業曝露許容濃度（Occupational exposure limit(OEL)）

物質 [CAS No.]	OEL		皮膚 吸収	発がん 分類 ³⁰⁾	感作性クラス		生殖 毒性	提案年
	ppm	mg/m ³			経気道	経皮道		
鉛・鉛化合物（アルキル鉛化合物を除く鉛） [7439-92-1]	—	0.03		2B			1*	2016

※ Occupational exposure limit-mean(OEL-M)又は Occupational exposure limit based on biological monitoring (OEL-B)よりもばく露量が低くなるように予防措置をとるべきである。一般的に妊娠中等のセンシティブな時期に物質に対する影響があるとされている。

表 30 鉛の生物学的モニタリングに基づく職業ばく露許容濃度（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	15 µg/ 100 mL	重要ではない	2007

³⁰⁾ JSOH の職業ばく露による発がん性分類は原則として IARC の分類に準拠している。発がん性分類 2B は「ヒトに対して発がん性があるかもしれない」に該当する。

- 1 <別紙：略称>
- 2 ※作業中
- 3
- 4

＜参照＞

1. ICSC: (International Chemical Safety Cards). 国際化学物質安全性カード
2. Merck Index: The Merck Index fifteenth edition, Merck & Co. Inc. Whitehouse Station, NJ 2013
3. 化学大辞典: 東京化学同人 1989
4. 厚生労働省: 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年 12 月 28 日厚生省告示第 370 号) 最終改正:令和元年 6 月 6 日厚生労働省告示第 26 号 2019a
5. 厚生労働省: 水質基準に関する省令 (平成 15 年 5 月 30 日厚生労働省令第 101 号) 最終改正: 平成 27 年 3 月 2 日厚生労働省令第 29 号 2015
6. 環境省: 水質汚濁に係る環境基準について (昭和 46 年 12 月 28 日環境庁告示第 59 号) 最終改正: 平成 31 年 3 月 20 日環境省告示 46 号 2019a
7. 環境省: 地下水の水質汚濁に係る環境基準について (平成 9 年 3 月 13 日環境庁告示第 10 号) 最終改正: 平成 31 年 3 月 20 日環境省告示 54 号 2019b
8. 環境省: 土壌の汚染に係る環境基準について (平成 3 年 8 月 23 日環境庁告示第 46 号) 最終改正: 平成 31 年 3 月 20 日環境省告示第 48 号 2019c
9. 環境省: 大気汚染防止法施行規則 (昭和 46 年 6 月 22 日厚生省・通商産業省令第 1 号) 最終改正: 平成 29 年 1 月 6 日環境省令 1 号 2017a
10. 環境省: 排水基準を定める省令 (昭和 46 年 6 月 21 日総理府令第 35 号) 最終改正: 平成 30 年 8 月 28 日環境省令第 18 号 2018a
11. 環境省: 土壌汚染対策法施行規則 (平成 14 年 12 月 26 日環境省令第 29 号) 最終改正: 平成 31 年 1 月 28 日号外環境省令第 3 号 2019d
12. 経済産業省・環境省: 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律施行令 (平成 12 年 3 月 29 日政令第 138 号) 最終改正: 令和元年 6 月 28 日号外政令第 44 号 2019
13. WHO: (World Health Organization). Guidelines for Drinking-water Quality. Fourth edition - Incorporating the first addendum 2017
14. EU: (European Union). Commission Directive 2003/40/EC of 16 May 2003 establishing the list, concentration limits and labelling requirements for the constituents of natural mineral waters and the conditions for using ozone-enriched air for the treatment of natural mineral waters and spring waters. 2003
15. EU: (European Union). Council Directive 98/83/EC of 3 November 1998 on the quality of water intended for human consumption. 1998
16. EPA: (Environmental Protection Agency). 2018 Edition of the Drinking Water Standards and Health Advisories Tables. The 2012 Drinking Water Standards and Health Advisories (DWSHA) Tables were amended March 2018 to fix typographical errors and add health advisories published after 2012. 2018

- 1 17. Codex: (Codex Alimentarius Commission). Codex standard for natural mineral waters.
2 Codex Standard 108-1981. Adopted 1981. Amendment 2001, 2011. 2011
- 3 18. Health Canada: Guidelines for Canadian Drinking Water Quality. Guideline Technical
4 Document. Lead 2019
- 5 19. NHMRC: (Australian Government / National Health and Medical Research Council /
6 Natural Resource Management Ministerial Council). National Water Quality
7 Management Strategy. Australian Drinking Water Guidelines 6. 2011. Version 3.5
8 Updated August 2018. 2018
- 9 20. Gulson B L, Mahaffey K R, Jameson C W, Vidal M, Law A J, Mizon K J et al.: Dietary lead
10 intakes for mother/child pairs and relevance to pharmacokinetic models. Environ Health
11 Perspect 1997; 105: 1334-42
- 12 21. Elsenhans B, Janser H, Windisch W, and Schumann K: Does lead use the intestinal
13 absorptive pathways of iron? Impact of iron status on murine ²¹⁰Pb and ⁵⁹Fe absorption in
14 duodenum and ileum in vivo. Toxicology 2011; 284: 7-11
- 15 22. Hu J, Wu F, Wu S, Cao Z, Lin X, and Wong M H: Bioaccessibility, dietary exposure and
16 human risk assessment of heavy metals from market vegetables in Hong Kong revealed
17 with an in vitro gastrointestinal model. Chemosphere 2013; 91: 455-61
- 18 23. Crews H M, Burrell J A, and McWeeny D J: Trace element solubility from food following
19 enzymolysis. Z Lebensm Unters Forsch 1985; 180: 221-6
- 20 24. Yang K and Cattle S R: Bioaccessibility of lead in urban soil of Broken Hill, Australia: A
21 study based on in vitro digestion and the IEUBK model. Sci Total Environ 2015; 538: 922-
22 33
- 23 25. Lu Y, Yin W, Huang L, Zhang G, and Zhao Y: Assessment of bioaccessibility and exposure
24 risk of arsenic and lead in urban soils of Guangzhou City, China. Environ Geochem Health
25 2011; 33: 93-102
- 26 26. Bradham K D, Nelson C M, Kelly J, Pomales A, Scruton K, Dignam T et al.: Relationship
27 Between Total and Bioaccessible Lead on Children's Blood Lead Levels in Urban
28 Residential Philadelphia Soils. Environ Sci Technol 2017; 51: 10005-11
- 29 27. Beauchemin S, MacLean L C W, and Rasmussen P E: Lead speciation in indoor dust: a
30 case study to assess old paint contribution in a Canadian urban house. Environ Geochem
31 Health 2011; 33: 343-52
- 32 28. Rasmussen P E, Beauchemin S, Chenier M, Levesque C, MacLean L C, Marro L et al.:
33 Canadian house dust study: lead bioaccessibility and speciation. Environ Sci Technol
34 2011; 45: 4959-65
- 35 29. Argyraki A: Garden soil and house dust as exposure media for lead uptake in the mining
36 village of Stratoni, Greece. Environ Geochem Health 2014; 36: 677-92

- 1 30. Yan K, Dong Z, Liu Y, and Naidu R: Quantifying statistical relationships between
2 commonly used in vitro models for estimating lead bioaccessibility. *Environ Sci Pollut Res*
3 *Int* 2016; 23: 6873-82
- 4 31. Laidlaw M A S, Mohmmad S M, Gulson B L, Taylor M P, Kristensen L J, and Birch G:
5 Estimates of potential childhood lead exposure from contaminated soil using the US EPA
6 IEUBK model in Sydney, Australia. *Environ Res* 2017; 156: 781-90
- 7 32. Kan J, Sima J, and Cao X: Transformation and bioaccessibility of lead induced by steamed
8 bread feed in the gastrointestinal tract. *Ecotoxicol Environ Saf* 2017; 137: 158-64
- 9 33. 小栗 朋子, 片岡 修治, 鈴木 剛, and 吉永 淳: 生活用品の鉛含有量と可給態鉛量. *環境*
10 *化学* 2017; 27: 9-15
- 11 34. Dong Z, Yan K, Liu Y, Naidu R, Duan L, Wijayawardena A et al.: A meta-analysis to
12 correlate lead bioavailability and bioaccessibility and predict lead bioavailability. *Environ*
13 *Int* 2016; 92-93: 139-45
- 14 35. Yan K, Dong Z, Wijayawardena M A A, Liu Y, Naidu R, and Semple K: Measurement of
15 soil lead bioavailability and influence of soil types and properties: A review. *Chemosphere*
16 2017; 184: 27-42
- 17 36. Franklin C A, Inskip M J, Bacchanale C L, Edwards C M, Manton W I, Edwards E et al.:
18 Use of sequentially administered stable lead isotopes to investigate changes in blood lead
19 during pregnancy in a nonhuman primate (*Macaca fascicularis*). *Fundam Appl Toxicol*
20 1997; 39: 109-19
- 21 37. Meirer F, Pemmer B, Pepponi G, Zoeger N, Wobrauschek P, Sprio S et al.: Assessment of
22 chemical species of lead accumulated in tidemarks of human articular cartilage by X-ray
23 absorption near-edge structure analysis. *J Synchrotron Radiat* 2011; 18: 238-44
- 24 38. Song H, Zheng G, Liu Y, Shen X F, Zhao Z H, Aschner M et al.: Cellular uptake of lead in
25 the blood-cerebrospinal fluid barrier: Novel roles of Connexin 43 hemichannel and its
26 down-regulations via Erk phosphorylation. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016; 297: 1-11
- 27 39. Gulson B L, Mahaffey K R, Jameson C W, Patison N, Law A J, Mizon K J et al.: Impact of
28 diet on lead in blood and urine in female adults and relevance to mobilization of lead from
29 bone stores. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 257-63
- 30 40. Gulson B L, Mizon K J, Palmer J M, Korsch M J, Taylor A J, and Mahaffey K R: Blood lead
31 changes during pregnancy and postpartum with calcium supplementation. *Environ Health*
32 *Perspect* 2004; 112: 1499-507
- 33 41. Hernandez-Avila M, Villalpando C G, Palazuelos E, Hu H, Villalpando M E G, and
34 Martinez D R: Determinants of blood lead levels across the menopausal transition. *Arch*
35 *Environ Health* 2000; 55: 355-60
- 36 42. Carbone R, Laforgia N, Crollo E, Mautone A, and Iolascon A: Maternal and neonatal lead

- exposure in southern Italy. *Biol Neonate* 1998; 73: 362-6
43. Simon D L, Maynard E J, and Thomas K D: Living in a sea of lead--changes in blood- and hand-lead of infants living near a smelter. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2007; 17: 248-59
 44. Arbuckle T E, Liang C L, Morisset A S, Fisher M, Weiler H, Cirtiu C M et al.: Maternal and fetal exposure to cadmium, lead, manganese and mercury: The MIREC study. *Chemosphere* 2016; 163: 270-82
 45. Choudhury H, Peirano W B, Marcus A, Elias R, Griffin S, and DeRosa C T. Utilization of Uptake Biokinetic (UBK) Lead Model to Assess Risk in Contaminated Sites. ASTM International, West Conshohocken, PA. 1992.
 46. Pizzol M, Thomsen M, and Andersen M S: Long-term human exposure to lead from different media and intake pathways. *Sci Total Environ* 2010; 408: 5478-88
 47. Biesiada M and Hubicki L: Blood lead levels in children: Epidemiology vs. simulations. *Eur J Epidemiol* 1999; 15: 485-91
 48. Deshommes E, Prevost M, Levallois P, Lemieux F, and Nour S: Application of lead monitoring results to predict 0-7 year old children's exposure at the tap. *Water Res* 2013; 47: 2409-20
 49. Ngueta G, Prevost M, Deshommes E, Abdous B, Gauvin D, and Levallois P: Exposure of young children to household water lead in the Montreal area (Canada): the potential influence of winter-to-summer changes in water lead levels on children's blood lead concentration. *Environ Int* 2014; 73: 57-65
 50. Li Y, Hu J, Wu W, Liu S, Li M, Yao N et al.: Application of IEUBK model in lead risk assessment of children aged 61-84 months old in central China. *Sci Total Environ* 2016; 541: 673-82
 51. Perez A L, Nembhard M, Monnot A, Bator D, Madonick E, and Gaffney S H: Child and adult exposure and health risk evaluation following the use of metal- and metalloid-containing costume cosmetics sold in the United States. *Regul Toxicol Pharmacol* 2017; 84: 54-63
 52. Zartarian V, Xue J, Tornero-Velez R, and Brown J: Children's Lead Exposure: A Multimedia Modeling Analysis to Guide Public Health Decision-Making. *Environ Health Perspect* 2017; 125: 097009
 53. Gulson B, Taylor A, and Stifelman M: Lead exposure in young children over a 5-year period from urban environments using alternative exposure measures with the US EPA IEUBK model - A trial. *Environ Res* 2018; 161: 87-96
 54. Bert J L, van Dusen L J, and Grace J R: A generalized model for the prediction of lead body burdens. *Environ Res* 1989; 48: 117-27
 55. Brito J A, McNeill F E, Webber C E, and Chettle D R: Grid search: an innovative method

for the estimation of the rates of lead exchange between body compartments. *J Environ Monit* 2005; 7: 241-7

56. JECFA: (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Food Additives Series 64. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Prepared by the 73rd meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). 2011b

57. Dribben W H, Creeley C E, and Farber N: Low-level lead exposure triggers neuronal apoptosis in the developing mouse brain. *Neurotoxicol Teratol* 2011; 33: 473-80

58. Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, Marchetti C, Rutkowska M, Marchlewicz M, Kolasa A et al.: Altered energy status of primary cerebellar granule neuronal cultures from rats exposed to lead in the pre- and neonatal period. *Toxicology* 2011; 280: 24-32

59. Masoud A M, Bihaqi S W, Machan J T, Zawia N H, and Renehan W E: Early-Life Exposure to Lead (Pb) Alters the Expression of microRNA that Target Proteins Associated with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2016; 51: 1257-64

60. Dash M, Eid A, Subaiea G, Chang J, Deeb R, Masoud A et al.: Developmental exposure to lead (Pb) alters the expression of the human tau gene and its products in a transgenic animal model. *Neurotoxicology* 2016; 55: 154-59

61. vonderEmbse A N, Hu Q, and DeWitt J C: Developmental toxicant exposure in a mouse model of Alzheimer's disease induces differential sex-associated microglial activation and increased susceptibility to amyloid accumulation. *J Dev Orig Health Dis* 2017; 8: 493-501

62. Bihaqi S W, Huang H, Wu J, and Zawia N H: Infant exposure to lead (Pb) and epigenetic modifications in the aging primate brain: implications for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011; 27: 819-33

63. Senut M C, Sen A, Cingolani P, Shaik A, Land S J, and Ruden D M: Lead exposure disrupts global DNA methylation in human embryonic stem cells and alters their neuronal differentiation. *Toxicol Sci* 2014; 139: 142-61

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

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

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

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

- 1 68. Iavicoli I, Carelli G, Stanek E J, 3rd, Castellino N, and Calabrese E J: Effects of low doses
2 of dietary lead on puberty onset in female mice. *Reprod Toxicol* 2004; 19: 35-41
- 3 69. Iavicoli I, Carelli G, Stanek E J, Castellino N, Li Z, and Calabrese E J: Low doses of dietary
4 lead are associated with a profound reduction in the time to the onset of puberty in female
5 mice. *Reprod Toxicol* 2006; 22: 586-90
- 6 70. Hossain S, Bhowmick S, Jahan S, Rozario L, Sarkar M, Islam S et al.: Maternal lead
7 exposure decreases the levels of brain development and cognition-related proteins with
8 concomitant upsurges of oxidative stress, inflammatory response and apoptosis in the
9 offspring rats. *Neurotoxicology* 2016; 56: 150-58
- 10 71. Kasten-Jolly J, Heo Y, and Lawrence D A: Impact of developmental lead exposure on
11 splenic factors. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010; 247: 105-15
- 12 72. Alghazal M A, Sutiakova I, Kovalkovicova N, Legath J, Falis M, Pistl J et al.: Induction of
13 micronuclei in rat bone marrow after chronic exposure to lead acetate trihydrate. *Toxicol*
14 *Ind Health* 2008; 24: 587-93
- 15 73. Yedjou C G, Tchounwou H M, and Tchounwou P B: DNA Damage, Cell Cycle Arrest,
16 and Apoptosis Induction Caused by Lead in Human Leukemia Cells. *Int J Environ Res*
17 *Public Health* 2016; 13: ijerph13010056
- 18 74. EFSA: (European Food Safety Authority). SCIENTIFIC OPINION Scientific Opinion on
19 Lead in Food EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). 2010; 8: 1570
- 20 75. Li W, Han S, Gregg T R, Kemp F W, Davidow A L, Louria D B et al.: Lead exposure
21 potentiates predatory attack behavior in the cat. *Environ Res* 2003; 92: 197-206
- 22 76. Giddabasappa A, Hamilton W R, Chaney S, Xiao W, Johnson J E, Mukherjee S et al.: Low-
23 level gestational lead exposure increases retinal progenitor cell proliferation and rod
24 photoreceptor and bipolar cell neurogenesis in mice. *Environ Health Perspect* 2011; 119:
25 71-7
- 26 77. Shen X F, Huang P, Fox D A, Lin Y, Zhao Z H, Wang W et al.: Adult lead exposure
27 increases blood-retinal permeability: A risk factor for retinal vascular disease.
28 *Neurotoxicology* 2016; 57: 145-52
- 29 78. Chang W C, Chang C C, Wang Y S, Wang Y S, Weng W T, Yoshioka T et al.: Involvement
30 of the epidermal growth factor receptor in Pb^{2+} -induced activation of cPLA₂/COX-2
31 genes and PGE₂ production in vascular smooth muscle cells. *Toxicology* 2011; 279: 45-53
- 32 79. WHO: (World Health Organization). Childhood Lead Poisoning 2010
- 33 80. IARC: (International Agency for Research on Cancer). IARC Monographs on the
34 Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 87. Inorganic and Organic Lead
35 Compounds. 2006
- 36 81. CDC: (Centers for Disease Control and Prevention). Low Level Lead Exposure Harms

- 1 Children: A Renewed Call for Primary Prevention. Report of the Advisory Committee on
2 Childhood Lead Poisoning Prevention of the Centers for Disease Control and Prevention.
3 2012
- 4 82. CDC: (Centers for Disease Control and Prevention). Childhood Blood Lead Levels in
5 Children Aged <5 Years — United States, 2009–2014. Morbidity and Mortality Weekly
6 Report. Surveillance Summaries / Vol. 66 / No. 3. 2017
- 7 83. CDC: (Centers for Disease Control and Prevention). Childhood Lead Poisoning
8 Prevention Program. Lead Poisoning Prevention.
9 (<https://www.cdc.gov/nceh/lead/prevention/default.htm>)(ホームページ 2019 年 10 月 25 日時
10 点). 2019
- 11 84. FDA: (Food and Drug Administration). Federal Register. Vol.58. No. 117. 33860. Part II.
12 Department of Health and Human Services. 1993
- 13 85. FDA: (Food and Drug Administration). Environmental Defense Fund. FDA reduces
14 maximum dairy limit for lead in children's food by half (ホームページ 2019.11.14 時点)
15 (<http://blogs.edf.org/health/2018/10/25/fda-reduces-limit-lead-childrens-food/>) 2018
- 16 86. Flannery B M, Dolan L C, Hoffman-Pennesi D, Gavelek A, Jones O E, Kanwal R et al.:
17 U.S. food & Drug Administration's interim reference levels for dietary lead exposure in
18 children and women of childbearing age. Regul Toxicol Pharmacol 2019: 104516
- 19 87. NTP: (National Toxicology Program). NTP Monograph on Health Effects of Low-level
20 Lead. June 13, 2012. 2012
- 21 88. Health Canada: Final Human Health State of the Science Report on Lead. 2013a
- 22 89. Health Canada: Risk Management Strategy for Lead 2013b
- 23 90. ANSES: (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et
24 du travail). Expositions au plomb : effets sur la santé associés à des plombémies inférieures
25 à 100 $\mu\text{g/L}$. Avis de l'Anses Rapport d'expertise collective 2013
- 26 91. BfR: (Bundesinstitut für Risikobewertung). EU-Höchstgehalte für Cadmium in
27 Säuglings- und Kleinkindernahrung ausreichend - Exposition gegenüber Blei sollte
28 grundsätzlich auf das erreichbare Minimum reduziert werden. Stellungnahme Nr.
29 026/2018 des BfR vom 07. August 2018. 2018
- 30 92. RIVM: (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu). Dietary exposure to lead in the
31 Netherlands. RIVM Letter report 2016-0206. 2017
- 32 93. RIVM: (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu). Loodinname via kraanwater.
33 RIVM Letter report 2019-0090. 2019
- 34 94. FSANZ: (Food Standards Australia New Zealand). 25th Australian Total Diet Study. 2019
- 35 95. JSOH: (The Japan Society for Occupational Health). Recommendation of Occupational
36 Exposure Limits (2018-2019). J Occup Health 2018; 60: 419-52

96. Codex: (Codex Alimentarius Commission). GENERAL STANDARD FOR CONTAMINANTS AND TOXINS IN FOOD AND FEED. CXS 193-1995. Adopted in 1995. Revised in 1997, 2006, 2008, 2009. Amended in 2010, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018. 2018
97. EU: (European Union). Commission Regulation (EU) 2015/1005 of 25 June 2015 amending Regulation (EC) No 1881/2006 as regards maximum levels of lead in certain foodstuffs. 2015
98. e-CFR: (Code of Federal Regulations). Electronic Code of Federal Regulations. Title 21: Food and Drugs. Part 165-Beverages. Subpart B-Requirements for Specific Standardized Beverages. 165.110 Bottled water.
(<https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=2ace39abbf64e7753b3e81dc1520d649&mc=true&node=pt21.2.165&rgn=div5>) (2019 年 7 月 16 日時点) . 2019
99. FDA: (Food and Drug Administration). Guidance Document. Guidance for Industry: Juice Hazard Analysis Critical Control Point Hazards and Controls Guidance, First Edition. 2004
100. FDA: (Food and Drug Administration). Guidance Document. Guidance for Industry: Lead in Candy Likely To Be Consumed Frequently by Small Children. 2006
101. FSANZ: (Food Standards Australia New Zealand). Food Standards Code. Standard 1.4.1 Contaminants and natural toxicants. Schedule 19 Maximum levels of contaminants and natural toxicants. 2016
102. EU: (European Union). Council Directive of 15 October 1984 on the approximation of the laws of the Member States relating to ceramic articles intended to come into contact with foodstuffs. 1984
103. FDA: (Food and Drug Administration). Compliance Policy Guide (CPG) Sec. 545.450 Pottery (Ceramics); Import and Domestic - Lead Contamination. 2005
104. Canada: Consolidation. Glazed Ceramics and Glassware Regulations. SOR/2016-175. Current to May 22, 2019. 2019
105. Danmark: Bekendtgørelse om fødevarerkontaktmaterialer. BEK nr 1248 af 30/10/2018 (Gældende). 2019
106. Standards Australia: Australian Standard. Ceramic tableware. AS 4371—2012. First published as AS/NZS 4371:1996.Revised and redesignated AS 4371—2012. 2012
107. Standards Australia: Standards New Zealand. Australian/New Zealand Standard. Ceramic tableware. AS/NZS 4371:1996. 1996
108. EPA: (Environmental Protection Agency). Estimation of relative bioavailability of lead in soil and soil-like materials using in vivo and in vitro methods. OSWER

9285.7-77 May 2007. 2007

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

110. EFSA: (European Food Safety Authority). SCIENTIFIC OPINION Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. 2012; 10(3): 2579

111. Leasure, J. L, Giddabasappa, A, Chaney, S, Johnson, J. E., Jr., Pothakos, K and Lau, Y. S et al.: Low-level human equivalent gestational lead exposure produces sex-specific motor and coordination abnormalities and late-onset obesity in year-old mice. Environ Health Perspect 2008; 116: 355-361

1 <付録>

2 1. 国際機関等が設定する食品中の鉛に関する基準値

3 (1) Codex

農作物／生産物 食品名	最大基準値 (mg/kg)
ベリー及びその他の小果樹類 (クランベリー、スグリ、エルダーベリーを除く)	0.1
クランベリー	0.2
スグリ	0.2
エルダーベリー	0.2
果実類 (クランベリー、スグリ、エルダーベリーを除く)	0.1
アブラナ属野菜類 (ケール、アブラナ属の葉菜を除く)	0.1
鱗茎野菜類	0.1
果菜類 (菌類、きのこ類を除く)	0.05
葉菜類 (アブラナ属の葉菜にも適用、ほうれんそうを除く)	0.3
マメ科野菜類	0.1
生鮮栽培きのこ類 (マッシュルーム、しいたけ、ヒラタケ)	0.3
豆類	0.1
根及び塊茎野菜類	0.1
果実缶詰	0.1
ジャム、ゼリー、マーマレード	0.4
マンゴーチャツネ	0.4
野菜缶詰	0.1
トマト缶瓶詰 (preserved tomatoes)	0.05
テーブルオリーブ	0.4
きゅうりのピクルス	0.1
栗の缶詰、栗ピューレの缶詰	0.05
果実ジュース (ベリー及びその他の小果樹類のみを原料としたものを除く)	0.03
ベリー及びその他の小果樹類のみを原料とした果実ジュース (グレープジュースを除く)	0.05
グレープジュース	0.04
穀物類 (ソバ、カニユア、キヌアを除く)	0.2
乳児用調製乳、乳児用特別医療用調製乳、フォローアップミルク	0.01
魚類	0.3
牛肉、豚肉、羊肉	0.1
家きんの肉及び脂	0.1

牛の食用内臓	0.5
豚の食用内臓	0.5
家さんの食用内臓	0.5
食用油脂類	0.08
ファットスプレッド、ブレンデッドスプレッド	0.04
乳	0.02
二次的乳製品	0.02
ナチュラルミネラルウォーター	0.01 (mg/L)
食塩（湿地帯からの塩を除く）	1
ワイン	0.2

(Codex 2018) (参照 96)

(2) EU

	食品名	最大基準値 (mg/kg)
3.1.1	生乳、加熱殺菌乳、乳製品用乳	0.020
3.1.2	乳児用調製乳、フォローアップミルク	
	粉末製品	0.050
	液体製品	0.010
3.1.3	穀類加工食品、乳幼児用食品（3.1.5 を除く）	0.050
3.1.4	乳幼児用特別医療用食品	
	粉末製品	0.050
	液体製品	0.010
3.1.5	乳幼児用と表示及び販売された飲料（3.1.2 及び 3.1.4 を除く）	
	液体製品、又は製造者の示す方法で戻す製品、果実ジュースを含む	0.030
	浸出又は煎じて調製する製品	1.50
3.1.6	牛、羊、豚、家さんの肉（内臓を除く）	0.10
3.1.7	牛、羊、豚、家さんの内臓	0.50
3.1.8	魚の筋肉	0.30
3.1.9	頭足動物	0.30
3.1.10	甲殻類	0.50
3.1.11	二枚貝軟体動物	1.50
3.1.12	穀類、豆類	0.20
3.1.13	野菜類（アブラナ属の葉菜、西洋ごぼう、葉菜類、生鮮ハーブ、菌類、海藻、果菜類を除く）	0.10
3.1.14	アブラナ属の葉菜、西洋ごぼう、葉菜類（生鮮ハーブ、菌類（マ	0.30

	ツシユルム、ヒラタケ、シイタケ)を除く)	
3.1.15	果菜類	
	スイートコーン	0.10
	スイートコーン以外	0.05
3.1.16	果実類 (クランベリー、スグリ、エルダーベリー、イチゴノキを除く)	0.10
3.1.17	クランベリー、スグリ、エルダーベリー、イチゴノキ	0.20
3.1.18	油脂類 (乳脂を含む)	0.10
3.1.19	果実ジュース戻した濃縮果実ジュース、フルーツネクター	
	ベリー及びその他の小果樹類のみを原料としたもの	0.05
	ベリー及びその他の小果樹類以外を原料としたもの	0.03
3.1.20	ワイン (スパークリングワインを含む、リキュールワインを除く)	
	2001～2015 年度産の果実を原料とした製品	0.20
	2016 年度産以降の果実を原料とした製品	0.15
3.1.21	香りづけしたワイン (aromatised wine)、香りづけしたワインを原料とした飲料、香りづけしたワインから作ったカクテル	
	2001～2015 年度産の果実を原料とした製品	0.20
	2016 年度産以降の果実を原料とした製品	0.15
3.1.22	サプリメント食品	3.0
3.1.23	はちみつ	0.10

(EU 2015) (参照 97)

(3) 米国

食品名	種類	値
飲料水 (密封されたもの)	許容基準値	0.005 mg/L
果実ジュース	ガイダンス値	50 ppb*
子供向けキャンディ	ガイダンス値	0.1 ppm**

(e-CFR 2019、FDA 2004*、2006**) (参照 98-100)

(4) オーストラリア・ニュージーランド

食品名	最大基準値 (mg/kg)
野菜類 (アブラナ属を除く)	0.1
アブラナ属	0.3
穀類、豆類、マメ科	0.2
牛、羊、豚、家きんの肉 (内臓を除く)	0.1
牛、羊、豚、家きんの内臓	0.5

軟体動物	2
魚類	0.5
果実類	0.1
乳児用調製乳	0.02
塩	2

(FSANZ 2016) (参照 101)

2. 国際機関等が設定する器具・容器中の鉛に関する溶出基準値

(1) EU

	セラミック製品の種類	基準値
カテゴリー1	深さが 25 mm を超えない製品	0.8 mg/dm ²
カテゴリー2	その他の製品	4.0 mg/L
カテゴリー3	調理用品：容量 3L 以上のパッケージ及び貯蔵容器	1.5 mg/L

(EU 1984) (参照 102)

(2) 米国

セラミック製品の種類	基準 (criteria)	基準値 (µg/mL)
平たい製品 (深さが 25 mm を超えないもの)	6 個の平均	3.0
カップ及びマグを除く小さな深さのある製品 (容量が 1.1L を超えないもの)	6 個のうち 1 つ	2.0
カップ/マグ	6 個のうち 1 つ	0.5
ピッチャーを除く大きな深さのある製品 (容量が 1.1L より大きいもの)	6 個のうち 1 つ	1.0
ピッチャー	6 個のうち 1 つ	0.5

(FDA 2005) (参照 103)

(3) カナダ

光沢のあるセラミック及びガラス製品の種類	基準値 (mg/L)
平たい製品 (深さが 25 mm を超えないもの)	3.0
カップ及びマグを除く小さな深さのある製品 (容量が 1.1L を超えないもの)	2.0
ピッチャーを除く大きな深さのある製品 (容量が 1.1L より大きいもの)	1.0
カップ又はマグ	0.5
ピッチャー	0.5

(Canada 2019) (参照 104)

(4) デンマーク

セラミック、エナメル、ガラス製品の種類	基準値
カテゴリー I	0.8 mg/dm ²
1. 満たすことができない製品 (Items that cannot be filled.)	0.8 mg/dm ²
2. 深さが 25 mm を超えないもの (平たい製品)	0.8 mg/dm ²
3. 飲料のための製品	0.8 mg/dm ²
カテゴリー II	4.0 mg/L
満たすことができる製品 (平たい製品 (カテゴリー I の 2) を除く) (Items that can be filled.)	4.0 mg/L
カテゴリー III	1.5 mg/L
1. 調理用品	1.5 mg/L
2. 容量が 3L より大きいパッケージ及び貯蔵容器	1.5 mg/L

(Danmark 2019) (参照 105)

(5) オーストラリア・ニュージーランド

①オーストラリア

セラミック製品の種類	許容基準 (permissible limit criterion)	基準値
平たい製品 (深さが 25 mm を超えないもの)	平均が基準値以下	0.8 mg/dm ²
小さな深さのある製品 (容量が 1.1L を超えないもの)	全てのサンプルが基準値以下	2.0 mg/L
大きな深さのある製品 (容量が 1.1L より大きいもの)	全てのサンプルが基準値以下	1.0 mg/L
深さのある貯蔵容器 (容量が 3L より大きいもの)	全てのサンプルが基準値以下	0.5 mg/L
カップ及びマグ	全てのサンプルが基準値以下	0.5 mg/L

(Standards Australia 2012) (参照 106)

②ニュージーランド

セラミック製品の種類	基準値
平たい製品 (深さが 25 mm を超えないもの)	0.8 mg/dm ²
深さのある製品 (深さが 25 mm より大きいもの)	4.0 mg/L

(Standards Australia/Standards New Zealand 1996) (参照 107)