

内閣府食品安全委員会  
平成 19 年度食品安全確保総合調査

# 「無機鉛の食品健康影響評価に関する調査」

## 報 告 書

平成 20 年 3 月

財団法人 京都工場保健会

目次	頁
1. 一般情報	1
2. 代謝	2
1) 代謝および曝露の指標	2
2) 鉛の負荷量および食事中鉛・血中鉛・尿中鉛の関連	4
3) 飲料水中の鉛濃度と血中鉛濃度の関係	5
3. ヒトへの影響	6
1) ヒトにおける鉛中毒像概観	6
2) 成人における中枢神経機能障害	6
3) 小児で観察された神経行動学的変化	7
4) 末梢神経障害	8
5) 血圧上昇を中心とした心血管系への影響	9
6) 腎機能障害	9
7) 内分泌系および免疫系に対する影響	10
8) 男子における生殖毒性	10
9) 女子における生殖・発達毒性	10
10) 歯科領域疾患への影響	11
11) がん およびその他の死因の変化	12
4. 実験動物等に対する毒性	13
1) 発がん性	13
2) 内分泌への影響および生殖・発達毒性	13
3) 心理行動学的所見その他	14
4) 変異原性	14
5) その他	14

5. 国際機関等の評価	16
6. 引用文献	18
付表	
表 1. 血中鉛濃度および食事(飲料水を含む)由来の鉛摂取量	38
表 2. 成人における鉛曝露と中枢神経系所見	40
表 3. 血中鉛と子供の発育ことに神経行動平均発達	41
表 4. 血中鉛以外の鉛曝露指標と子供の神経行動学的発達	44
表 5. 血中鉛と血圧上昇の関係	45
表 6. 骨中鉛と血圧上昇の関係	46
表 7. 鉛曝露と腎機能障害	47

## 1. 一般情報

金属鉛は原子量 207.21、比重 11.34、融点 327°C、沸点 1,740°C、帯青色の軟らかい金属、希酸には一般に侵されにくいですが硝酸のように酸化性のある酸には溶解する。鉛管、鉛板、蓄電池の電極、電線被覆、ハンダ(鉛-錫合金)、リサージ(PbO)、鉛丹、鉛白等の製造に用いられる。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。かつてアルキル鉛が自動車ガソリンのアンチノッキング剤として添加されていたことがあり、自動車排気ガスを介して一般大気中鉛濃度を高めていた。国内では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、乳幼児の脳エンセファロパシーの症状が記録されている。欧米ことにアメリカではかつて鉛を含む白色塗料が室内の壁面に用いられ、壁面の剥落とともに部屋の隅にゴミとして溜り、幼児の摂取に伴って鉛負荷の原因の一つとなった。

鉛の無機化合物の水溶性は化合物によって著しく異なり、例えば二酸化鉛(PbO<sub>2</sub>)はほとんど水に溶けないが、醋酸鉛[Pb(H<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>]は 1gが 1.6 mlの水に溶ける。分析には古くは比色法(ジチゾン法)が用いられたが、現在は(有炎)原子吸光法、次いで無炎(黒鉛炉)原子吸光法が繁用されている。これらの方法については従来から定量法の改良(例えばJacobson et al. 1991)や測定結果の互換性の検討(例えばWatanabe et al. 1977)などが行われている。さらにstripping voltanmetry(SVA)(ATSDR 2007)、ICP-MS(ことにHR-ICP-MS)等の分析法が開発されている。無炎原子吸光法が最も広く用いられているか、定量下限値が例えば血中鉛の場合 5 µg/100 ml付近にあり、鉛負荷の軽減とともに感度上の問題が議論されている(EPA 2007b)。

## 2. 代謝

### 1) 代謝および曝露の指標

呼吸に伴って肺に吸入された空気中の鉛は肺から吸収される(Rabinowitz et al. 1974)。ヒトの場合吸収率は約 25%(Morrow et al. 1980)で肺からの消失の半減期は 22.6 時間である(Morrow et al. 1980)。一部は唾液・喀痰とともに嚥下される(King et al. 1979)。食品中の鉛を含めて経口的に摂取された鉛は腸管で十二指腸その他の部位から吸収される。純吸収率は 41.5%、保持率は摂取量の 31.7%との報告がある(Ziegler et al. 1978)。腸管での吸収は腸管内容物によって強く影響される(Mushak 1991)。経皮吸収は極めて小さいか又は無い(Bress and Bidanset 1991)。

吸収された鉛は、血液を主とする第 1 のコンパートメント(1.7~2.0 mg)、軟部組織を主とする第 2 のコンパートメント(0.3~0.9 mg)および骨を主とする第 3 のコンパートメント(200 mg 以上)に分布する(Rabinowitz et al. 1976)。この第 3 のコンパートメントは鉛の代謝を考える上で極めて重要であり(Marcus 1985)、かつ第 3 のコンパートメントからの半減期は 20~30 年と極めて長い(Rabinowitz et al. 1976)。全身の鉛量は職業的曝露のない男子で 165 mg、女子で 104 mg、ことに高密度の骨に沈着している。職業的曝露のあった男子では 566 mg に及びその 97%が骨にあった(Barry 1975)。

血中鉛の半減期は 619 日(Hryhorczuk et al. 1985)あるいは速期 29 日遅期 5.6 年と報告されている(Schutz et al. 1987)。またキレート剤投与時の血中鉛濃度は 7 日で半減した(Hryhorczuk et al. 1985)。骨からの半減期は 20-30 年と極めて長いとする報告がある(Rabinowitz et al. 1976)が、それより速いとする考え(Schutz et al. 1987)も提出されており、7~8 年とする報告(Christoffersson et al. 1986)もある。

従来一般に血中鉛が曝露の指標とされて来たが、骨の半減期が長く、かつ X 線蛍光法により骨中鉛を非侵襲的に測定出来るようになったため、長期間にわたる曝露の指標として脛骨あ

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(例えば Christoffersson et al. 1986, Glenn et al. 2003, Hu et al. 1996, Korrnick et al. 1999, Sanín et al. 2001, Wright et al. 2003, Bellinger et al. 1994, Hernández-Avila et al. 2002)。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(例えば Bellinger et al. 1994, McMichael et al. 1994, Needleman et al. 1979, Leviton et al. 1993、瓜生 務 ほか、2004)。毛髪や爪中の鉛濃度は変動が著しく、曝露の指標としては適しない(Barry 1975)。

出産に際して母体血中と胎盤血中の鉛濃度はほぼ等しいか少なくとも有意に相関している(Gershanik et al. 1974, Zarembski et al. 1983, Lacey et al. 1985, Korpela et al. 1986, Milman et al. 1988, Koren et al. 1990)。このことは母体の吸収した鉛が胎盤を通過して胎児に到達し得ることを意味する。妊娠中の母体の血中鉛濃度は変動し、妊娠期間を3分すると初期に比べて中期にやや低下、後期には上昇する。この変化は血液稀釈では説明し得ない(Rothenberg et al. 1994)。出産後には母体の血中鉛濃度は有意に上昇する(Ernhart and Greene 1992)。妊娠中に鉛中毒の症状が悪化した症例があり、妊娠に伴って骨中の鉛が動員されたためと考えられている(Riess and Halm 2007)。マウスを用いた実験によれば哺乳中にも仔マウスへの鉛曝露は増加し、おそらく乳汁を通じて鉛負荷が高まると思われる(Draski and Donovan 1989)。

鉛曝露に伴って、 $\delta$  アミノレブリン酸脱水酵素(ALAD)活性は低下し(Selander and Cramer 1970, Secchi et al. 1974, Meredith et al. 1978, Telišman et al. 1982, Jin et al. 2006)、プロトポルフィリン濃度は上昇する(Grandjean and Lintrup 1978)。ALAD<sub>1</sub> 2型あるいは ALAD<sub>2</sub> 2型の人には相対的に鉛の毒性に対する感受性が高いと考えられている(Wetmur et al. 1991)。しかしグルコース-6-リン酸脱水酵素の多型性と鉛の毒性に対する感受性との関連は認められていない。

同じ環境で鉛曝露を受けた場合、感受性は男子成人<女子成人 小児と考えられている(Roels and Lauwerys 1987, Roels et al. 1975)。例えば赤血球プロトポルフィリンの有意な

上昇は成人男子では血中鉛が 30-40  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  以上で始るのに対し、成人女子では 20-30  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  で始り (Roels and Lauwerys 1987)、11-12 歳の学童でも成人女子と同じ傾向が認められている (Roels et al. 1975)。一般住民の場合、環境要因を調整しても血中鉛濃度は黒人の方が白人よりも高値であり、鉛暴露・鉛吸収に人種差があるためと推定されている (Mahaffey et al. 1982)。鉛の毒性に対する感受性を修飾する栄養学的要因として鉄・亜鉛の摂取量が挙げられている (Mahaffey 1981)。ビタミン D 欠乏の場合鉛吸収が高まっている可能性が指摘されている (Rosen et al. 1980)。

## 2) 鉛の負荷量および食事中鉛・血中鉛・尿中鉛の関連

鉛職場での鉛負荷は職場空气中に浮遊する鉛粉塵が主なる負荷源であるが気中鉛の経気道吸収は作業者の作業方法の他に粉塵の粒度等も関連し、さらに粉塵の嚥下 (King et al. 1979) や汚れた手からの経口摂取など種々の経路があるため、気中鉛濃度と血中鉛濃度の相関は必ずしもに高くない (Gartside et al. 1982、Williams et al. 1969)。

一般住民の負荷源は、ことに子供の負荷源としては大気中の鉛 (空気道摂取)・食事 (飲料水を含めて)・土壌・ハウスダスト (経口摂取) が考えられ、東京都内での調査では平均 0.4、4.8、4.6、11.7  $\mu\text{g}/\text{日}$  と推定された (Aung et al. 2004)。吸収量を比較した別の研究では日本の都市の場合経気道吸収と経口吸収量はほぼ等しい (Ikeda et al. 2000a、Ikeda et al. 2000b)。両者の比率は大気の鉛汚染が強い場合、大気の側に著しく偏る (Ikeda et al. 2000a)。食事由来の鉛負荷のうち米穀由来の鉛は我が国の場合 14% (Zhang et al. 2000)、あるいは 33% (豊田ほか 1998) と報告されているが、同じく米飯を主食としていても他の地域では 1.4% (Ikeda et al. 1996)、あるいは米穀以外の穀類 (Watanabe et al. 2000、Zhang et al. 1998) の占める位置が大きい場合もある。我が国の場合には例えば小麦由来の負荷も考慮しなければならない (Shimbo et al. 2001)。表 1 に日本国内および諸外国、ことにアジア地域での食事由来の鉛摂取量を要約する。日本での摂取量は他の国に比して小さく、かつ経

年的に徐々になお低下する傾向にある。これに対応して血中鉛濃度も低値と言える。米穀中の鉛濃度(幾何平均値 5.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ )はオーストラリア産米(2.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )を除けば他の国々の産米より低い(Zhang et al. 1996)。尿中鉛濃度(幾何平均値、比重 1.016に補正)は男子 1.8、女子 2.1  $\mu\text{g}/\text{l}$ (性差は有意でない)で、この値は西ヨーロッパおよび北米の値より小さい。日本国内(Shimbo et al. 2000)や韓国(Moon et al. 2003)の曝露レベルでは血中鉛・尿中鉛は食事中鉛と必ずしも対応しない(Shimbo et al. 2000)。これは鉛の半減期が長く、血中濃度・尿中濃度は骨に沈着した鉛の影響を受け(Manton 1985)、その日の負荷を反映しないためと思われる。曝露の高い東南アジアを含めて解析すると三指標は相互に相関する(Higashikawa et al. 2000)。職業的な鉛曝露の例でも血中鉛と尿中鉛の相関が認められている(Selander and Cramer 1970)。血中鉛濃度は飲酒・喫煙(Hense et al. 1992、Berode et al. 1991、Watanabe et al. 1985、Watanabe et al. 1987)などの社会習慣によっても追加の負荷を生じ血中鉛濃度影響を与える(Hense et al. 1992)。

### 3) 飲料水中の鉛濃度と血中鉛濃度の関係

この課題については 1980 年代に解析が行われている(Marcus 1986)。飲料水中の鉛濃度が高い(中央値 300  $\mu\text{g}/\text{l}$  前後)の地域での疫学調査によれば、食事(飲料水を含む)由来の鉛負荷が血中鉛を決定する主たる要因で、血中鉛の立方根、飲料水中鉛の立方根および週間食事由来鉛摂取量の立方根の間には有意な相関を認めた(Sherlock et al. 1982)。この地域ではその後給水系の改善が行われ、改善前後の比較から鉛濃度が < 40  $\mu\text{g}/\text{l}$  以下の飲料水でも血中鉛を有意に上昇させると判断された(Sherlock et al. 1984)。飲料水中鉛濃度が高い(> 100  $\mu\text{g}/\text{l}$ )他の地域での調査でも食事由来の鉛摂取量の立方根と血中鉛濃度との相関が確認されている(Sherlock and Quinn 1986)。この地域で生まれた子供を対象とした調査から子供の血中鉛( $Y$ ;  $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ )と飲料水中鉛( $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ )の間に回帰式  $Y = 0.14 + 0.62X$  が得られた(Lacey et al. 1985)。



### 3. ヒトへの影響

#### 1) ヒトにおける中毒像概観

曝露が著しくない場合、血中鉛の上昇について種々のヘム代謝関連の生化学的指標の変動が観察され、やがて臨床症状の発現に到る。慢性中毒では神経系の障害と内分泌系への影響が特徴的で非特異的自覚症状が多発する (Cullen et al. 1983、Zimmerman-Tanselia et al. 1983)。高濃度の鉛曝露を受けた人では血中鉛の上昇とともに疝痛(強い腹痛)、便秘、伸筋麻痺を発症し (Seto and Freeman 1964、Baker et al. 1979、Mendola et al. 2002、Shiri et al. 2007)、臨床検査では血中鉛・尿中鉛・赤血球亜鉛プロトポルフィリンの上昇 (Wada et al. 1973、Wang et al. 1985) とともに小球性貧血 (Kutbi et al. 1989、Solliway et al. 1996、Schwartz et al. 1990)、好塩基性斑点赤血球、X線蛍光法による骨中鉛の上昇 (Shiri et al. 2007) などを見る。診断(尿中鉛の増加)および治療(除鉛)の目的で CaEDTA などのキレート剤 (Seto and Freeman 1964) ・ $\alpha$ -ペニシラミン (Chisolm 1968) の投与が行われる。

#### 2) 成人における中枢神経機能障害

鉛に対する高濃度曝露で急性エンセファロパシーを見ることは以前から知られている。成人の中枢神経機能に対する影響を要約する。主要所見を表 2 に示す。子供の精神発達に鉛が影響を与える可能性については次項で述べる。かつて鉛作業者に見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 (Mantere et al. 1984、Campara et al. 1984、Stollery 1996、Hogstedt et al. 1983、Stollery et al. 1989、Stollery et al. 1991) ことが明らかにされており、血中鉛の閾値としては 60  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  を下廻る値 (Campara et al. 1984)、あるいは 30  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  (Mantere et al. 1984) が提出されている。障害部位として脳の灰白質とともに白質に対する注意が喚起されている (Rowland and McKinstry 2006)。

### 3) 子供で観察された神経行動学的変化

鉛曝露が子供の神経行動学的発達を抑制する可能性についての検討は 1980 年代から始められている (Needleman 1987、Needleman and Gatsonis 1990、Dietrich 1991)。この目的で行われた研究は極めて多数に上る。表 3 にはその一部を要約する。表より明らかなように鉛曝露の指標として多くの研究では被検児の血中鉛 (臍帯血中鉛を含めて) を採用している。ただし一部の研究では骨中鉛・脱落歯中鉛などを用い、あるいはそれらを併用している場合がある。発達を測定するために用いられたテスト項目は一樣ではない。[一部の研究では生後の体重増 (Sanín et al. 2001) や頭部周囲長 (Hernández-Avila et al. 2002) を観察しているがこれも表中に含めた]。さらに、ある時期に曝露・影響両指標を測定した横断的研究の他に、被検児を対象に出生前 (母体血や臍帯血) から生後数年にわたって曝露指標・曝露影響の経時変化を観察した追跡調査も行われている。後者の場合は曝露指標を測定した時期と影響を観察した時期とがそれぞれ複数あって、評価は多様な組合せについて行われている。従って或る組合せについては影響が確認されるが同じ被検児でも他の組み合わせについては否定的な結果が得られる場合がある (例えば Bellinger et al. 1991b、Téllez-Rojo et al. 2006)。作表にあたっては、いずれかの組合せで曝露指標と影響指標の間に (有意な) 相関が認められたと報告されている場合、影響アリと要約した。被検児の血中鉛平均値 (多くは算術平均値) を指標に曝露濃度順に並べても影響アリとナシの例は分離されずに混在しているが、全体としては影響アリと結論している場合が多い。血中鉛増加と神経行動学的指標の低下の間の用量-反応関係について閾値を認めずとする報告 (Chiodo et al. 2004) があり、複数の研究のメタアナリシスでも同様の結論 (Needleman and Gatsonis 1990、Schwartz 1994) が得られている点が注目される。しかし同時に鉛は神経行動学的発達を抑制する要因の一つにすぎず、他の要因の影響も考慮しなければならない (Fulton et al. 1987、McMicheal et al. 1988) ことも指摘されている。鉛曝露との相関は成長とともに弱まる

(Dietrich et al 1990)との指摘もあり、鉛曝露抑制が子供の健康状態を改善することの確認はなお今後の研究に待たねばならない(Rischitelli et al. 2006)。

表 4 には血中鉛以外の曝露指標との関連を要約する。6 報すべて影響アリと判断されている。

#### 4) 末梢神経障害

末梢神経伝導速度は中枢神経系の聴覚系路よりも鉛の影響を受けやすい(Hirata and Kosaka 1993)。鉛一次製錬所に近傍に住む子供の場合、製錬所に近いほど血中鉛は高値( $\geq 40 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ )で運動神経伝導速度は低下し、両者は有意な負の相関を示した(Landrigan et al. 1976)。鉛作業員(血中鉛  $6\text{-}34 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ )では正中神経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(Araki et al. 1980)。故鉛回収作業員(血中鉛  $66 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ )では神経伝導速度は低下していなかったが、鉛電池作業に従事し血中鉛が  $30 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  を超えていた作業員では、超えていない作業員に比べて正中神経知覚神経伝導速度が低下していた(Seppalainen et al. 1983)。

Ehle (1986)は血中鉛  $70 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  以下では血中鉛と伝導速度の間に関連は見出されないとし、Davis and Svendsgaard (1990)は伝導速度は鉛の曝露の結果低下するが数値的な関係は明らかでないとした。Schwartz et al. (1988)は伝導速度低下をもたらす血中鉛濃度の閾値として  $20\text{-}30 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  と推定している。

鎌形赤血球症の子供は正常血の子供に比べてニューロパシーを生じやすい可能性がある(Erenberg et al. 1974)。

6-19 歳の子供(Schwartz and Otto 1991)あるいは成人(Chuang et al. 2007、血中鉛  $10.7 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ )の場合、いずれも聴力閾値の上昇は血中鉛濃度の上昇と有意に関連したと報告されている。

#### 5) 血圧上昇を中心とした心血管系への影響

血中鉛および骨中鉛と血圧の関連を検討した研究は多数ある。血中鉛との相関(表 5)は鉛作業者のように血中鉛が高値(Kirkby and Gyntelberg 1985、Cardozo dos Santos et al. 1994)である場合には一定の結果が得られているが、Harlan et al. 1985、Schwartz 1988、Gartside 1988、Den Hond et al. 2002 のように一般人口(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。骨中鉛は血中鉛よりもさらに長時間の曝露の指標となるが、この場合には表 6 のすべての事例で相関が認められている(Hu et al. 1996、Korrick et al. 1999、Cheng et al. 2001、Gerr et al. 2002、Rothenberg et al. 2002)。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 and Eisenhauer 1963、Freeman 1965)。9.5 歳の子供(出生時臍帯血中鉛 4.6  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ 、幼若期の血中鉛 4.6  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ )についての調査によれば臍帯血中鉛が高いほど収縮期血圧が高く、幼若期血中鉛が高いほど総末梢血管抵抗が高かった。この傾向は血中鉛 10  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  以下でも認められた(Gump et al. 2005)。

#### 6) 腎機能障害

鉛曝露によって小児では Fanconi 症候群様の腎障害を見ること(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。表 7 に鉛曝露と腎機能障害との関係を述べた文献を要約する。論文間で行われた腎機能検査項目が異り一様な比較は困難であるが、血中鉛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が報告され(例えば Baker et al. 1979、Staessen et al. 1992、Kim et al. 1996、Payton et al. 1994、Tsaih et al. 2004)、高度曝露では NAG の上昇(例えば Cardozo dos Santos et al. 1994、Verberk et al. 1996)が報告されている。腎の変化は尿細管に限局され糸球体には変化をみないとする報告がある(Cramer 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(Muntner et al. 2003、Weaver et al. 2003、Weaver et al. 2005)ことが注目される。

#### 7) 内分泌系および免疫系に対する影響

血中鉛が平均 25  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  の子供(Siegel et al. 1989)および 51  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  の電池作業  
者(Gennart et al. 1992a)でチロキシン、TSHを測定した研究ではいずれも鉛の影響を認め  
ていない。また血中鉛 52  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  の作業員では脳下垂体からの TSH 放出は高まってい  
たがチロキシンレベルには変化がなかった(Singh et al. 2000)。しかし他の研究(血中鉛 51  
 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ )では TSH は変化せず、チロキシンの上昇が認められている(López et al. 2000)。  
血中鉛が 10  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  以上である就学前児童の血清 IgG、IgM、IgE と 10  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  以  
下の子供の値を比べると女子でのみ IgE は血中鉛と関連した(Sun et al. 2003)。また生後 9  
ヶ月～6 歳の子供(血中鉛 1～45  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ )では血中鉛と血清 IgE は血中鉛と関連した  
(Lutz et al. 1999)。

#### 8) 男子における生殖毒性

男子作業員が職業的鉛曝露を受けていると、その精液中の精子数等に変化があり(血中鉛平  
均 46.3  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ 、Assennato et al. 1986;血中鉛 < 40  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ 、Telišman et al.  
2000;血中鉛平均 74.5  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ 、Lancranjan et al. 1975)、その夫人の妊娠が遅れ(夫  
の血中鉛最高  $\geq 51\text{ }\mu\text{g}/100\text{ ml}$ 、Sallmén et al. 2000)、自然流産のリスクが高まり(夫の血中  
鉛  $\geq 31\text{ }\mu\text{g}/100\text{ ml}$ 、Lindbohm et al. 1991)、出生率が低下(血中鉛平均 46.3  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ 、  
Gennart et al. 1992b)、また出生した児のうちの男児の標準化死亡比が上昇した(血中鉛濃  
度不明、Kristensen et al. 1993)との報告がある。

#### 9) 女子における生殖・発達毒性

低体重児と正常体重児の臍帯血中鉛濃度を比較した研究では鉛濃度に差がなく(Bogden et al. 1978)その他の諸研究の解析でも出生前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 と 5.6  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  の妊婦群を比較しても胎児の成長・妊娠期間に差を認めなかった(Factor-Litvak et al. 1991)。また臍帯血中鉛濃度 5.6  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  の集団(162 例)で子供の生後 6 ヶ月の体格と血中鉛濃度との相関をみた研究でも関連性は検出されなかった(Greene and Ernhart 1991)。別の研究では臍帯血中鉛が < 15  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  以下であれば鉛の有害性を認めないが、 $\geq 15\text{ }\mu\text{g}/100\text{ ml}$  では弱い影響はあるとしている(Bellinger et al. 1991a)。出産時母体血中鉛が 11.2 と 7.5  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  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  $\geq 5.1\text{ }\mu\text{g}/100\text{ ml}$  の初産婦は < 5.1  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  の初産婦に比べて早産の危険性が高い(但し経産婦では差がない)(Torres-Sánchez et al. 1999)と報告されている。

アメリカ人少女(血中鉛 0.7-21.7  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ )の解析によれば血中鉛の高値は初潮遅延・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)。アフリカ系およびヒスパニック系の少女では血中鉛濃度が 3  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  の群では 1  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  群比べて乳房・恥毛の発達が遅れていたが、白人系少女の場合には差を認めなかった(Selevan et al. 2003)。

#### 10) 歯科領域疾患への影響

都市と農村の学童(血中鉛平均 2.9 と 1.7  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ )についての研究では都市学童では血中鉛と齲歯発生の相関を認めたが農村部では認められなかった(Gemmel et al. 2002)。しかし全米 12 歳以上の約 2500 人を対象にした解析では齲歯罹患と血中鉛濃度の間に有意な相関が認められた(Moss et al. 1999)。また 10,000 人余を対象にした解析では歯根分岐(骨消失の指標)は血中鉛(平均 2.5  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ )と高い相関を示した(Dye et al. 2002)。

## 11) がん およびその他の死因の変化

疫学調査は主として鉛電池、鉛精錬所、あるいはこれらの作業から引退した人々(男子)について行われている。Gerhardsson et al. (1986b)では肺がん・胃がん・虚血性心疾患、脳血管疾患の過剰死亡、Fanning (1988)では脳血管疾患の過剰死亡、Anttila et al. (1995)では全がんと肺がんの発生率上昇、Anttila et al. (1996)ではグリオーマ発生のオッズ比上昇、Cocco et al. (1997)では腎がんのリスク上昇、Lundstrom et al. (1997)では肺がんの標準化死亡比(SMR)上昇、Wong and Harris (2000)では肺がんと胃がんの SMR 上昇、Englyst et al. (2001)では肺がんの SMR 上昇が報告されている。しかし例えば Lundstrom et al. (1997)、Englyst et al. (2001)の場合は他物質ことに砒素(肺がんを発生させる)との混合曝露があり、また喫煙は肺がんを発生させることが知られている。これらよりも以前(従って曝露もより高度であった時期、但し曝露期間は相対的に短い)に行われた Dingwall-Fordyce and Lane (1963)、Malcolm and Barnett (1982)、Selevan et al. (1985)の研究の場合 Malcolm and Barnett (1982)では脳血管死亡率が上昇していたが、それ以外には 3 研究とも全がんの死亡率は上昇していなかった。IARC ではこれらの所見を鉛のヒトにおける発がん性を示す limited evidence (限定的な証拠)と評価している(IARC 2004)。

#### 4. 実験動物等に対する毒性

鉛の毒性についてはヒトについての詳細な観察があるため、ヒトで確認には到っていない発がん性についての所見の要約を示すこととし、他の毒性については若干の例を示すのみにとどめる。

##### 1) 発がん性

動物実験レベルでは鉛の発がん性が反復確認されている。例えばWistar系ラットに醋酸鉛を60-162 日間反復投与した実験では腎腺腫を含む多種の腫瘍が発生した(Zawirska 1981)。また醋酸鉛を飼料に添加してWistar系ラットに 24 週投与した実験では腎がんの発生を認めたと(Nogueria 1987)、Fischer344 系ラットへの反復投与でも腎がんの発生が確認されている(Fears et al. 1989)。さらにB<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub>マウスに醋酸鉛を添加した飲み水を長期間投与した実験でも腎がんが発生した(Waalkes et al. 1995)。これらの所見の他、多くの実験成績に基づいてIARC(2004)は鉛の実験動物に対する発がん性についてsufficient evidence(十分な証拠)があると結論している。

##### 2) 内分泌への影響および生殖・発達毒性

母親ラットの妊娠中から仔ラットの生後 85 日まで醋酸鉛を投与すると成長阻害が観察されるが、その成長阻害は成長ホルモンの分泌の障害による(Ronis et al. 1996、Ronis et al. 1998a)。雄仔ラットでは前立腺重量低下、雌仔ラットでは膣開口遅延が認められるがこれに対応して性ホルモンレベルの変化を生じていた(Ronis et al. 1998b、Sokol et al. 2002)。さらに反復投与すると精巢のセルトリ細胞機能を低下(Foster et al. 1993、Singh et al. 1993)させるが、ラットを用いた実験によれば性成熟期以前のラットは成熟期のラットよりも鉛の精巢毒性に対する感受性は小さい(Sokol and Berman 1991)。雌ラットに投与した場合、卵



巢機能への影響が観察された(Hilderbrand et al. 1973)が、催奇形性は見出されなかった(Miller et al. 1982)。

### 3) 心理行動学的所見その他

鉛(実験条件としては醋酸鉛の場合が多い)の反復投与によって実験動物に心理行動学的障害を生じることがサル(例えば Bushnell and Bowman 1979a、Bushnell and Bowman 1979b、Levin and Bowman 1983、Rice 1985、Gilbert and Rice 1987、Ferguson and Bowman 1990、Ferguson et al. 1996、Newland et al. 1996)やラット(例えば Kimmel et al. 1980、Taylor et al. 1982、Kishi et al. 1983、Cory-Slechta et al. 1985、Rabe et al. 1985、Cory-Slechta et al. 1992、Rodrigues et al. 1993、Cory-Slechta 1995、Jett et al. 1997)などを用いた極めて多数の実験で立証されている。研究の焦点の一つは母親の子宮内で受けた曝露の影響は出生後も長時間持続するか(例えば Levin and Bowman 1983、Newland et al. 1996)、あるいは成熟に伴って減少するか(例えば Ferguson et al. 1996)にある。感受性の高い障害部位としては海馬が注目されている(Fox et al. 1997)。感覚系に関する特殊な実験では網膜は鉛毒性に対する感受性が高いこと(Fox et al. 1997)および聴覚機能にも影響を与えること(Lilienthal and Winneke 1996)が検討されている。

### 4) 変異原性

鉛は細菌を用いた変異原性試験で陰性(IARC 2004)であり、変異原性を示さない(ACGIH 2007a)と考えられている。

### 5) その他

鉛投与により実験動物に貧血を生じることが確認されている(Azar et al. 1973)。

旧ソ連邦でも鉛の長期毒性について研究が行われていた(Krasovskii et al. 1979)がその

詳細は不明がある。

## 5. 国際機関等の評価

### 1) ACGIH (2007a,b)

ACGIH (American Conferences of Governmental Industrial Hygienists) は政府機関でなく任意団体であるが、その提出する許容濃度および生物学的許容値は国際的に重視されている。生物学的許容値(従って健康な成人作業員)として血中鉛  $30 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  を提示するとともに、子供を生む可能性のある女性の場合血中鉛が  $10 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  以上である場合には出生児の血中鉛が  $10 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  (認識力低下の危険を伴う) を超す可能性があることを警告している。許容濃度(従って作業環境中の個人曝露濃度)は血中鉛  $30 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  に対応する気中濃度として  $0.05 \text{ mg}/\text{m}^3$  に設定されている。あわせて発がん性については鉛とその無機化合物を A<sub>3</sub> (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) に分類している。

### 2) EPA (2007a)

EPA は子供の身体・知能発達遅延、注意集中時間および学習能力のごく僅かな低下、成人の腎障害と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 Action Level として  $0.015 \text{ mg}/\text{L}$  を定めている。

### 3) EPA (2007b)

EPA は 1991 年に子供の血中鉛  $10 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  を level of concern とし、2004 年時点でも 1) 血中鉛  $10 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  以下で子供の発達に有意な影響があったことを示す明らかな報告がない。2) 分析の限界から子供を血中鉛  $10 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  の線でわけることは出来ない。3) 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 の 3 点をあげてこの値を変更していない。また鉛とその化合物と B<sub>2</sub>; possible human carcinogen に分類している。

#### 4) IARC (2004)

IARC は鉛とその無機化合物についてヒトに対する発がん性を示す証拠は限定的 (limited evidence)、動物実験での発がん性は十分な証拠 (sufficient evidence) ありとし、Group 2A (probably carcinogenic to humans) に分類している。

#### 5) JECFA (2000)

1986 年に乳児と小児対して暫定耐容週間摂取量 (PTWI; provisional tolerable weekly intake) として  $25 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/週を定め 1993 年には適用を全年齢層に拡大した。

#### 6) WHO (2004)

JECFA の PTWI  $25 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/週を基礎として体重  $5 \text{ kg}$  の人工栄養児で飲料水に対して 50% を割り当て水摂取量を  $0.75\text{L}/\text{日}$  と想定して指針値 (guidance value)  $0.01 \text{ mg}/\text{L}$  を示している。幼児は最も感受性が高いのでこの値は他の年齢層に対しても安全を保証すると考えられる。

## 6. 引用文献

(文献原本は原則「引用文献」にファイルされているが、\*印の文献は「リスク評価書等」にファイルされている)

\*ACGIH 2007a. BEI document for lead, 2007

\*ACGIH 2007b. TLV document for lead, 2007

Alexander FW, Delves HT. 1981. Blood lead levels during pregnancy. *Int Arch Occup Environ Health* 48:35-39.

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

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

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

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

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

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

\*ATSDR 2007. Toxicology profile for lead

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

Azar A, Trochimowicz HJ, Maxfield ME. 1973. Review of lead studies in animals carried out at Haskell Laboratory: Two year feeding study and response to hemorrhage study. In: Barth D, Berlin A, Engel R, et al., eds. *Environmental health aspects of lead: Proceedings, International Symposium, October 1972, Amsterdam, The Netherlands. Luxembourg: Commission of the European Communities, 199-210.*

Baghurst PA, McMichael AJ, Wigg NR, et al. 1992. Environmental exposure to lead and children's intelligence at the age of seven years. *New Engl J Med* 327:1279-1284.

- Baker EL Jr, Landrigan PJ, Barbour AG, et al. 1979. Occupational lead poisoning in the United States: Clinical and biochemical findings related to blood lead levels. *Br J Ind Med* 36:314-322.
- Ballew C, Khan LK, Kaufmann R, et al. 1999. Blood lead concentration and children's anthropometric dimensions in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. *J Pediatr* 134:623-630.
- Barry PSI. 1975. A comparison of concentrations of lead in human tissues. *Br J Ind Med* 32:119-139.
- Bellinger DC, Needleman HL, Leviton A, et al. 1984. Early sensory-motor development and prenatal exposure to lead. *Neurobehav Toxicol Teratol* 6:387-402.
- Bellinger D, Leviton A, Wateraux C, et al. 1987. Longitudinal analyses of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development. *N Engl J Med* 316:1037-1043.
- Bellinger D, Leviton A, Rabinowitz M, et al. 1991a. Weight gain and maturity in fetuses exposed to low levels of lead. *Environ Res* 54:151-158.
- Bellinger DC, Sloman J, Leviton A, et al. 1991b. Low-level lead exposure and children's cognitive function in the preschool years. *Pediatrics* 87:219-227.
- Bellinger DC, Stiles KM, Needleman HL. 1992. Low-level lead exposure, intelligence and academic achievement: A long-term follow-up study. *Pediatrics* 90:855-861.
- Bellinger D, Leviton A, Allred E, et al. 1994. Pre- and postnatal lead exposure and behavior problems in school-aged children. *Environ Res* 66:12-30.
- Berode M, Wietlisbach V, Rickenbach M, et al. 1991. Lifestyle and environmental factors as determinants of blood lead levels in a Swiss population. *Environ Res* 55:1-17.
- Bogden JD, Thind IS, Louria DG, et al. 1978. Maternal and cord blood metal concentrations and low birth weight: A case control study. *Am J Clin Nutr* 31:1181-1187.
- Bress WC, Bidanset JH. 1991. Percutaneous in vivo and in vitro absorption of lead. *Vet Hum Toxicol* 33:212-214.
- Brody DJ, Pirkle JL, Kramer RA, et al. 1994. Blood lead levels in the U.S. population: Phase 1 of the Third National Health and Nutrition

- Examination Survey (NHANESIII, 1988 to 1991). *J Am Med Ass* 272:277-283.
- Bushnell PJ, Bowman RE. 1979. Persistence of impaired reversal learning in young monkeys exposed to low levels of dietary lead. *J Toxicol Environ Health* 5:1015-1023.
- Bushnell PJ, Bowman RE.. 1979. Effects of chronic lead ingestion on social development in infant Rhesus monkeys. *Neurobehav Toxicol* 1:207-219.
- Campara P, D'Andrea F, Micciolo R, et al. 1984. Psychological performance of workers with blood-lead concentration below the current threshold limit value. *Int Arch Occup Environ Health* 53:233-246.
- Canfield RL, Henderson CR, Cory-Slechta DA, et al. 2003. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microgram per deciliter. *N Engl J Med* 348:1517-1526.
- Cardozo dos Santos A, Colacciopo S, Dal Bo CMR, et al. 1994. Occupational exposure to lead, kidney function tests, and blood pressure. *Am J Ind Med* 26:635-643.
- Chen A, Dietrich KN, Ware JH, et al. 2005. 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* 113:597-601.
- Cheng Y, Schwartz J, Sparrow D, et al. 2001. Bone lead and blood lead levels in relation to baseline blood pressure and the prospective development of hypertension. *Am J Epidemiol* 153:164-171.
- Chiodo LM, Jacobson SW, Jacobson JL. 2004. Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. *Neurotoxicol Teratol* 26:359-371.
- Chisolm JJ Jr. 1962. Aminoaciduria as a manifestation of renal tubular injury in lead intoxication and a comparison with patterns of aminoaciduria seen in other diseases. *J Pediatr* 60:1-17.
- Chisolm JJ Jr. 1968. The use of chelating agents in the treatment of acute and chronic lead intoxication in childhood. *J Pediatr* 73:1-38.
- Christoffersson JO, Ahlgren L, Schutz A, et al. 1986. Decrease of skeletal lead levels in man after end of occupational exposure. *Arch Environ Health* 41:312-318.
- Chuang HY, Kuo CH, Chiu YW, et al. 2007. A case-control study on the relationship of hearing function and blood lead concentrations of lead, manganese, arsenic, and selenium. *Sci Total Environ.* 387, 79-85.

- Cocco P, Hua F, Boffetta P, et al. 1997. Mortality of Italian lead smelter workers. *Scand J Work Environ Health* 23:15-23.
- Cocco P, Fadda D, Atzeri., et al. 2007. Causes of death among lead smelters in relation to the glucose-6-phosphate dehydrogenase polymorphism. *Occup. Environ. Med.* 64, 414-416.
- Cooney GH, Bell A, McBride W, et al. 1989a. Low-level exposures to lead: The Sydney lead study. *Dev Med Child Neurol* 31:640-649.
- Cooney GH, Bell A., McBride W, et al. 1989b. Neurobehavioural consequences of prenatal low level exposure to lead. *Neurotoxicol Teratol* 11:95-104.
- Cooper WC, Wong O, Kheifets L. 1985. Mortality among employees of lead battery plants and lead producing plants, 1947-1980. *Scand J Work Environ Health* 11:331-345.
- Cory-Slechta DA, Weiss B, Cox D. 1985. Performance and exposure indices of rats exposed to low concentrations of lead. *Toxicol Appl Pharmacol* 78:291-299.
- Cory-Slechta DA. 1995. Relationships between lead-induced learning impairments and changes in dopaminergic, cholinergic, and glutamatergic neurotransmitter system functions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 35:391-415.
- Cory-Slechta DA, Pokora MJ, Widzowski DV. 1992. Postnatal lead exposure induces supersensitivity to the stimulus properties of a D2-D3 agonist. *Brain Res* 598:162-172.
- Cramer K, Goyer RA, Jagenburg R, Wilson MH. 1974. Renal ultrastructure, renal function, and parameters of lead toxicity in workers with different periods of lead exposure. *Br J Ind Med* 31:113-127.
- Cullen MR, Robins JM, Eskenazi B. 1983. Adult inorganic lead intoxication: Presentation of 31 new cases and a review of recent advances in the literature. *Medicine* 62:221-247.
- Davis JM, Svendsgaard DJ. 1990. Nerve conduction velocity and lead: A critical review and meta-analysis. In: Johnson BL, et al., eds. *Advances in neurobehavioral toxicology*. Chelsea, MI: Lewis Publishers, 353-376.
- de la Burde B, Choate MS Jr. 1972. Does asymptomatic lead exposure in children have latent sequelae? *J Pediatr* 81:1088-1091.
- Den Hond E, Nawrot T, Staessen JA. 2002. The relationship between blood pressure and blood lead in NHANES III. *J Hum Hypertens* 16:563-568.



- Dietrich KN, Krafft KM, Bornschein RL, et al. 1987a. Low-level fetal lead exposure effect on neurobehavioral development in early infancy. *Pediatrics* 80:721-730.
- Dietrich KN, Krafft KM, Shukla R, et al. 1987b. The neurobehavioral effects of early lead exposure. *Monogr Am Assoc Ment Defic* 8: 71-95.
- Dietrich KN, Succop PA, Bornschein RL, et al 1990. Lead exposure and neurobehavioural development in later infancy. *Environ Health Perspect* 89:13-19.
- Dietrich KN. 1991. Human fetal lead exposure: Intrauterine growth, maturation, and postnatal neurobehavioral development. *Fund Appl Toxicol* 16:17-19.
- Dietrich KN, Succop PA, Berger OG, et al. 1991. Lead exposure and the cognitive development of urban preschool children: The Cincinnati cohort lead study at age 4 years. *Neurotoxicol Teratol* 13:203-211.
- Dietrich KN, Berger OG, Succop PA. 1993a. The developmental consequences of low to moderate prenatal and postnatal lead exposure: Intellectual attainment in the Cincinnati lead study cohort following school entry. *Neurotoxicol Teratol* 15:37-44.
- Dietrich KN, Berger OG, Succop PA. 1993b. Lead exposure and the motor development status of urban six-year-old children in the Cincinnati Prospective study. *Pediatrics* 91:301-307.
- Dingwall-Fordyce I, Lane RE. 1963. A follow-up study of lead workers. *Br J Ind Med* 20:313-315.
- Draski LJ, Burright RG, Donovick PJ. 1989. The influence of prenatal and/or postnatal exposure to lead on behavior of preweanling mice. *Physiol Behav* 45:711-715.
- Dye BA, Hirsch R, Brody DJ. 2002. The relationship between blood lead levels and periodontal bone loss in the United States, 1988-1994. *Environ Health Perspect* 110:997-1002.
- Ehle AL. 1986. Lead neuropathy and electrophysiological studies in low level lead exposure: A critical review. *Neurotoxicology* 7:203-216.
- Englyst V, Lundström N-G, Gerhardsson L, et al. 2001. Lung cancer risks among lead smelter workers also exposed to arsenic. *Sci Total Environ* 273:77-82.
- \*EPA 2007a. Action level for lead in drinking water
- \*EPA 2007b. Lead compounds (inorganic), IRIS

- Erenberg G, Rinsler SS, Fish BG. 1974. Lead neuropathy and sickle cell disease. *Pediatrics* 54:438-441.
- Ernhart CB, Morrow-Tlucak M, Marbler MR, et al. 1987. Low level lead exposure in the prenatal and early preschool periods: Early preschool development. *Neurotoxicol Teratol* 9:259-270.
- Ernhart CB, Greene T. 1990. Low-level lead exposure in the prenatal and early preschool periods: Language development. *Arch Environ Health* 45:342-354.
- Ernhart CB, Greene T. 1992. Postpartum changes in maternal blood lead concentrations. *Br J Ind Med* 49:11-13.
- Factor-Litvak P, Kline JK, Popovac D, et al. 1996. Blood lead and blood pressure in young children. *Epidemiology* 7:633-637.
- Factor-Litvak P, Graziano JH, Kline JK, et al. 1991. A prospective study of birthweight and length of gestation in a population surrounding a lead smelter in Kosovo, Yugoslavia. *Int J Epidemiol* 20:722-728.
- Fanning D. 1988. A mortality study of lead workers, 1926-1985. *Arch Environ Health* 43:247-251.
- Fears TR, Elashoff RM, Schneiderman MA. 1989. The statistical analysis of carcinogen mixture experiment. III Carcinogens with different target systems, aflatoxins B1, N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine, lead acetate, and thiouracil. *Toxicol Ind Health* 5:1-23.
- Ferguson SA, Bowman RE. 1990. Effects of postnatal lead exposure on open field behavior in monkeys. *Neurotoxicol Teratol* 12:91-97.
- Ferguson SA, Felipa HN, Bowman 1996. Effects of acute treatment with dopaminergic drugs on open field behavior of adult monkeys treated with lead during the first year postpartum. *Neurotoxicol Teratol* 18:181-188.
- Foster WG, McMahon A, YoungLai EV, et al. 1993. Reproductive endocrine effects of chronic lead exposure in the male cynomolgus monkey. *Reprod Toxicol* 7:203-209.
- Fox DA, Campbell ML, Blocker YS. 1997. Functional alterations and apoptotic cell death in the retina following developmental or adult lead exposure. *Neurotoxicology* 18:645-664.
- Freeman R. 1965. Reversible myocarditis due to chronic lead poisoning in childhood. *Arch Dis Child* 40:389-393.
- Fulton M, Raab G, Thomson G, et al. 1987. Influence of blood lead on the ability and attainment of children in Edinburgh. *Lancet* 1:1221-1226.

- Gartside PS. 1988. The relationship of blood lead levels and blood pressure in NHANES II: Additional calculations. *Environ Health Perspect* 78:31-34.
- Gartside PS, Buncher CR, Lerner S. 1982. Relationship of air lead and blood lead for workers at an automobile battery factory. *Int Arch Occup Environ Health* 50:1-10.
- Gemmel A, Tavares M, Alperin S, et al. 2002. Blood lead level and dental caries in school-age children. *Environ Health Perspect* 110:625-630.
- Gennart JP, Bernard A, Lauwerys RA. 1992a. Assessment of thyroid, testes, kidney and autonomic nervous system function in lead-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 64:49-57.
- Gennart JP, Buchet JP, Roels H, et al. 1992b. Fertility of male workers exposed to cadmium, lead, or manganese. *Am J Epidemiol* 135:1208-1219.
- Gerhardsson L, Lundstrom NG, Nordberg G, et al. 1986b. Mortality and lead exposure: A retrospective cohort study of Swedish smelter workers. *Br J Ind Med* 43:707-712.
- Gerhardsson L, Chettle DR, Englyns V, et al. 1992. Kidney effects in long-term exposed lead smelter workers. *Br J Ind Med* 49:186-192.
- Gerr F, Letz R, Stokes L, et al. 2002. Association between bone lead concentration and blood pressure among young adults. *Am J Ind Med* 42:98-106.
- Gershanik JJ, Brooks GG, Little JA. 1974. Blood lead values in pregnant women and their offspring. *Am J Obstet Gynecol* 119:508-511.
- Gilbert SG, Rice DC. 1987. Low-level lifetime lead exposure produces behavioral toxicity (spatial discrimination reversal) in adult monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol* 91:484-490.
- Glenn BS, Stewart WF, Links JM, et al. 2003. The longitudinal association of lead with blood pressure. *Epidemiology* 14:30-36.
- Grandjean P, Lintrup J. 1978. Erythrocyte-Zn-protoporphyrin as an indicator of lead exposure. *Scand J Clin Lab Invest* 38:669-675.
- Greene T, Ernhart CB. 1991. Prenatal and preschool age lead exposure: Relationship with size. *Neurotox Teratol* 13:417-427.
- Gump BB, Stewart P, Reihman J, et al. 2005. Prenatal and early childhood blood lead levels and cardiovascular functioning in 9 1/2 year old children. *Neurotoxicol Teratol* 27:655-665.
- Harlan WR, Landis JR, Schmouder RL, et al. 1985. Blood lead and blood pressure: Relationship in the adolescent and adult US population. *J Am Med Ass* 253:530-534.

- Hawk BA, Schroeder SR, Robinson G. et al. 1986. Relation of lead and social factors to IQ of low-SES children: A parital replication. *Am J Ment Defic* 91:178-183.
- Hense H-W, Filipiak B, Novak L, et al. 1992. Nonoccupational determinants of blood lead concentrations in a general population. *Int J Epidemiol* 21:753-762.
- Hernández-Avila M, Peterson KE, Gonzalez-Cossio T, et al. 2002. Effect of maternal bone lead on length and head circumference of newborns and 1-month-old infants. *Arch Environ Health* 57:482-488.
- Higashikawa K, Zhang Z-W, Shimbo S, et al. 2000. Correlation between concentration in urine and in blood of cadmium and lead among women in Asia. *Sci Total Environ* 246:97-107.
- Hilderbrand DC, Der R. Griffin VWT, et al. 1973. Effect of lead acetate on reproduction. *AM J Obstet Gynecol* 115:1058-1065.
- Hirata M, Kosaka H. 1993. Effects of lead exposure on neurophysiological parameters. *Environ Res* 63:60-69.
- Hogstedt, C, Han, M, Agrel A, et al. 1983. Neuropsychological test results and symptoms among workers with well-defined long-term exposure to lead. *Br J Ind Med* 40:99-105.
- Hryhorczuk DO, Rabinowitz MB, Hessel SM et al. 1985. Elimination kinetics of blood lead in workers with chronic lead intoxication. *Am J Ind Med* 8:33-42.
- Hu H, Aro A, Payton M, et al. 1996. The relationship of bone and blood lead to hypertension. The Normative Aging Study. *J Am Med Ass* 275:1171-1176.
- Hu H, Tellez-Rojo MM, Bellinger D, et al. 2006. Fetal lead exposure at each stage of pregnancy as a predictor of infant mental health. *Environ Health Perspect* 114:1730-1735.
- \*IARC 2004. IARC Monogr Carc Risk hum, Vol 87, Inorganic and organic lead compounds
- Ikeda M, Zhang Z-W, Moon C-S, et al. 1996. Background exposure of general population to cadmium and lead in Tainan City, Taiwan. *Arch Environ Contam Toxicol* 30:121-126.
- Ikeda M, Zhang Z-W, Shimbo S, et al. 2000a. Exposure of women in general populations to lead via food and air in east and southeast Asia. *Am J Ind Med* 38:271-280.

- Ikeda M, Zhang Z-W, Shimbo S, et al. 2000b. Urban population exposure to lead and cadmium in east and south-east Asia. *Sci Total Environ* 249:373-384.
- Jacobson BE., Lockitch G, Quigley G. 1991. Improved sample preparation for accurate determination of low concentrations of lead in whole blood by graphite furnace analysis. *Clin Chem* 37:515-519.
- \*JECFA 2000. Evaluation of lead etc., JECFA (WHO/FAO) Food Additive Series No. 44
- Jett DA, Kuhlmann AC, Farmer SJ, et al. 1997. Age-dependent effects of developmental lead exposure on performance in the Morris water maze. *Pharmacol Biochem Behav* 57:271-279.
- 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.* 63, 313-317.
- Kim R, Rotnitzky A, Sparrow D, et al. 1996. A longitudinal study of low-level lead exposure and impairment of renal function. The Normative Aging Study. *J Am Med Ass* 275:1177-1181.
- Kimmel CA, Grant LD, Sloan CS, et al. 1980. Chronic low-level lead toxicity in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 56:28-41.
- King E, Conchie A, Hiett D, et al. 1979. Industrial lead absorption. *Ann Occup Hyg* 22:213-239.
- Kirkby, H., Gyntelberg, F. 1985. Blood pressure and other cardiovascular risk factors of long-term exposure to lead. *Scand J Work Environ Health* 11:15-19.
- Kishi R, Ikeda T, Miyake H, et al. 1983. Effects of low lead exposure on neurobehavioral function in the rat. *Arch Environ Health* 38:25-33.
- Koren G, Chang N, Gonen R, et al. 1990. Lead exposure among mothers and their newborns in Toronto. *Can Med Ass J.* 142:1241-1244.
- Korpela H, Loueniva R, Yrjanheikki E, et al. 1986. Lead and cadmium concentrations in maternal and umbilical cord blood, amniotic fluid, placenta, and amniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol* 155:1086-1089.
- Korrick SA, Hunter DJ, Rotnitzky A, et al. 1999. Lead and hypertension in a sample of middle-aged women. *Am J Public Health* 89:330-335.
- Krasovskii GN, Vasukovich LY, Chariev OG. 1979. Experimental study of biological effects of lead and aluminum following oral administration. *Environ Health Perspect* 30:47-51.
- Kristensen P, Irgens LM, Daltveit AK, et al. 1993. Perinatal outcome among children of men exposed to lead and organic solvents in the printing

- industry. *Am J Epidemiol* 137:134-144.
- Kurono, T. 1983. Lead content in food in Japan in the early 1980's with estimation of its daily intake. *Osaka City Med. J.* 29, 15-41.
- Kutbi II, Ahmed M, Saber A. et al. 1989. Measurement of blood-lead levels in school children of Jeddah Saudi Arabia and assessment of sub-toxic levels of lead on some sensitive hematological parameters. *J Environ Sci Health A24:943-955.*
- Lacey RF, More MR, Richards WN. 1985. Lead in water, infant diet and blood. *Sci Total Environ* 41:235-247.
- Lancranjan I, Popescu HI, Gavanescu O, et al. 1975. Reproductive ability of workmen occupationally exposed to lead. *Arch Environ Health* 30:396-401.
- Landrigan PJ, Baker EL Jr, Feldman RG, et al. 1976. Increased lead absorption with anemia and slowed nerve conduction in children near a lead smelter. *J Pediatr* 89:904-910.
- Lanphear BP, Dietrich K, Auinger P, et al. 2000. Cognitive deficits associated with blood lead concentrations <10 µg/dL in US children and adolescents. *Public Health Rep* 115:521-529.
- Levin ED, Bowman RE. 1983. The effect of pre-or postal lead exposure on Hamilton search task in monkeys. *Neurobehav Toxicol Teratol* 5:391-394.
- Leviton A, Bellinger D, Allred EN, et al. 1993. Pre- and postnatal low-level lead exposure and children's dysfunction in school. *Environ Res* 60:30-43.
- Lilienthal H, Winneke G. 1996. Lead effects on the brain stem auditory evoked potential in monkeys during and after the treatment phase. *Nuerotoxicol Teratol* 18:17-32.
- Lillis R, Covrilescu N, Nestorescu B, et al. 1968. Nephropathy in chronic lead poisoning. *Br J Ind Med* 25:196-202.
- Lindbohm M-L, Sallmen M, Anttila A, et al. 1991. Paternal occupational lead exposure and spontaneous abortion. *Scand J Work Environ Health* 17:95-103.
- López CM, Pineiro AE, Nunez N, et al. 2000. Thyroid hormone changes in males exposed to lead in the Buenos Aires area (Argentina). *Pharmacol Res Commun* 42:599-602.
- Lundstrom NG, Nordberg G, Englyst V, et al. 1997. Cumulative lead exposure in relation to mortality and lung cancer morbidity in a cohort of primary smelter workers. *Scand J Work Environ Health* 23:24-30.

- Lutz PM, Wilson TJ, Ireland J, et al. 1999. Elevated immunoglobulin E (IgE) levels in children with exposure to environmental lead. *Toxicology* 134:63-78.
- Mahaffey R. 1981. Nutritional factors in lead poisoning. *Nutr Rev* 39:353-365.
- Mahaffey KR, Annest JL, Roberts J, et al. 1982. National estimates of blood lead levels: United States, 1976-1980. association with selected demographic and socioeconomic factors. *N Engl J Med* 307:573-579.
- Malcolm D, Barnett HAR. 1982. A mortality study of lead workers:1925-76. *Br J Ind Med* 39:404-410.
- Mantere P, Hanninen H, Hernberg S, et al. 1984. A prospective follow-up study on psychological effects in workers exposed to low levels of lead. *Scand J Work Environ Health* 10:43-50.
- Manton WI. 1985. Total contribution of airborne lead to blood lead. *Br J Ind Med* 42:168-172.
- Marcus AH. 1985. Multicompartment kinetic models for lead: I. Bone diffusion models for long-term retention. *Environ Res* 6:441-489.
- Marcus WL. 1986. Lead health effects in drinking water. *Toxicol Ind Health* 2:363-407.
- McMichael AJ, Vimpani GV, Robertson EF, et al. 1986. The Port Pirie cohort study: maternal blood lead and pregnancy outcome. *J Epidemiol Commun Health* 40:18-25.
- McMicheal AJ, Baghurst PA, Wigg NR, et al. 1988b. Port Pirie cohort study: Environmental exposure to lead and children's abilities at the age of four years. *N Engl J Med* 319:468-475.
- McMicheal AJ, Baghurst PA, Vimpani GV, et al. 1994. Tooth lead levels and IQ in school-age children: The Port Pirie cohort study. *Am J Epidemiol* 140:489-499.
- Mendola P, Selevan SG, Gutter S, et al. 2002. Environmental factors associated with a spectrum of neurodevelopmental deficits. *MRDD Research Reviews* 8:188-197.
- Meredith PA, Moore MR, Campbell BC, et al. 1978.  $\delta$ -Aminolaevulinic acid metabolism in normal and lead-exposed humans. *Toxicology* 9:1-9.
- Miller CD, Buck WB, Hembrough FB, et al. 1982. Fetal rat development as influenced by maternal lead exposure. *Vet hum Toxicol* 24:163-166.
- Milman N, Christensen JM, Ibsen KK. 1988. Blood lead and erythrocyte-Zinc-protoporphyrin in mothers and newborn infants. *Eur J Pediatr* 147:71-73.

- Moon C-S, Zhang Z-W, Shimbo S, et al. 1995. Dietary intake of cadmium and lead among the general population in Korea. *Environ Res* 71:46-54.
- Moon C-S, Zhang Z-W, Shimbo S, et al. 1999. Evaluation of urinary cadmium and lead as markers of background exposure of middle-aged women in Korea: dietary intake as an influential factor. *Toxicol Lett* 108:173-178.
- Moon C-S, Paik J-M, Choi C-S, et al. 2003. Lead and cadmium levels in daily foods, blood and urine in children and their mothers in Korea. *Int Arch Occup Environ Health* 76:282-288.
- Morisi G, Menditto A, Spagnolo A, et al. 1992. Association of selected social, environmental and constitutional factors to blood lead levels in men aged 55–75 years. *Sci Total Environ* 126:209-229.
- Morrow PE, Beiter H, Amato F, et al. 1980. Pulmonary retention of lead: An experimental study in man. *Environ Res* 21:373-384.
- Moss ME, Lanphear BP, Auinger P. 1999. Association of dental caries and blood lead levels. *J Am Med Ass* 281:2294-2298.
- Muntner P, He J, Vupputuri S, et al. 2003. Blood lead and chronic kidney disease in the general United States population: Results from NHANES III. *Kidney Int* 63:1044-1050.
- Mushak P. 1991. Gastro-intestinal absorption of lead in children and adults: Overview of biological and biophysico-chemical aspects. *Chem Speciat Bioavail* 3:87-104.
- Myerson RM, Eisenhauer JH. 1963. Atrioventricular conduction defects in lead poisoning. *Am J Cardiol* 11:409-412.
- Nash D, Magder L, Lustberg M, et al. 2003. Blood lead, blood pressure, and hypertension in perimenopausal and postmenopausal women. *J Am Med Ass* 289:1523-1532.
- Needleman HL. 1987. Low-level lead exposure and children's intelligence: A quantitative and critical review of modern studies. In: Lindberg SE, Hutchinson TC, eds. *International conference on Heavy Metals in the Environment, Vol. 1*. New Orleans, LA. September, Edinburgh, UK: CEP Consultants, Ltd., 1-8.
- Needleman HL, Gatsonis CA. 1990. Low-level lead exposure and the IQ of children: A meta-analysis of modern studies. *J Am Med Assoc* 263:673-678.
- Needleman HL, Gunnoe C, Leviton A, et al. 1979. Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *N Engl J Med* 300:689-695.



- Newland C, Yezhou S, Logdberg B, et al. 1996. In utero lead exposure in squirrel monkeys: Motor effects seen with schedule-controlled behavior. *Neurotoxicol Teratol* 18:33-40.
- Nogueria E. 1987. Rat renal carcinogenesis after chronic simultaneous exposure to lead acetate and N-nitrosodiethylamine. *Virchows Arch B*53:365-374.
- O'Neil J, Steele G, McNair CS, et al. 2006. Blood lead levels in NASCAR Nextel Cup teams. *J. Occup. Environ. Hyg.* 3, 67-71.
- Park SK, Schwartz J, Weisskopf M, et al. 2006. Low-level lead exposure, metabolic syndrome, and heart rate variability: The VA Normative Aging Study. *Environ. Health Perspect.* 114, 1718-1724.
- Payton M, Hu H, Sparrow D, et al. 1994. Low-level lead exposure and renal function in the normative aging study. *Am J Epidemiol* 140:821-829.
- Pocock SJ, Smith M, Baghurst P. 1994. Environmental lead and children's intelligence: a systematic review of the epidemiological evidence. *Br Med J* 309:1189-1198.
- Rabe A, French JH, Sinha et al. 1985. Functional consequences of prenatal exposure of lead in immature rats. *Neurotoxicology* 6:43-54.
- Rabinowitz MB, Wetherill GW, Kopple JD. 1974. Studies of human lead metabolism by use of stable isotope tracers. *Environ Health Perspect Exp. Issue* 7:145-153.
- Rabinowitz MB, Wetherill GW, Kopple JD. 1976. Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. *J Clin Invest* 58:260-270.
- Rice DC. 1985. Chronic low-lead exposure from birth produces deficits in discrimination reversal in monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol* 77:201-210.
- Riess, M.L., Halm, J.K. 2007. Lead poisoning in an adult: Lead mobilization by pregnancy? *J. Gen. Intern. Med.* 22, 1212-1215.
- Rischitelli G, Nygren P, Bougatsos C, et al. 2006. Screening for elevated lead levels in childhood and pregnancy: An updated summary of evidence for the US Preventive Service Task Force. *Pediatrics* 118, 2548-2551.
- Rodrigues ALS, Rubin MA, Souza DO, et al. 1993. Lead exposure and latent learning ability of adult female rats. *Behav Neural Biol* 60:274-279.
- Roels HA, Lauwerys R. 1987. Evaluation of dose-effect and dose-response relationships for lead exposure in different Belgian population groups (fetus, child, adult men and women). *Trace Elem Med* 4:80-87.

- Roels HA, Lauwerys RR, Buchet JP, Vreelust MT. 1975. Response of free erythrocyte porphyrin and urinary-aminolevulinic acid in men and women moderately exposed to lead. *Int Arch Arbeitsmed* 34:97-108.
- Ronis MJJ, Badger TM, Shema SJ, et al. 1996. Reproductive toxicity and growth effects in rats exposed to lead at different periods during development. *Toxicol Appl Pharmacol* 136:361-371.
- Ronis MJJ, Badger TM, Shema SJ, et al. 1998a. Endocrine mechanisms underlying the growth effects of developmental lead exposure in the rat. *J Toxicol Environ Health* 54:101-120.
- Ronis MJJ, Gandy J, Badger T. 1998b. Endocrine mechanisms underlying reproductive toxicity in the developing rat chronically exposed to dietary lead. *J Toxicol Environ Health* 54:77-99.
- Rosen JF, Chesney RW, Hamstra AJ, et al. 1980. Reduction in 1,25-dihydroxyvitamin D in children with increased lead absorption. *N Engl J Med* 302:1128-1131.
- Rothenberg SJ, Karchmer S, Schnaas L, et al. 1994. Changes in serial blood lead levels during pregnancy. *Environ Health Persp* 102:876-880.
- Rothenberg SJ, Kondrashov V, Manalo M, et al. 2002. Increases in hypertension and blood pressure during pregnancy with increased bone lead levels. *Am J Epidemiol* 156:1079-1087.
- Rowland AS, McKinstry RC. 2006. Lead toxicity, white matter lesions, and aging. *Neurology* 66, 1464-1465.
- Ruff HA, Bijur PE, Markowitz M, et al. 1993. Declining blood lead levels and cognitive changes in moderately lead-poisoned children. *J Am Med Ass* 269:1641-1646.
- Rummo JH, Routh DK, Rummo NJ, et al. 1979. Behavioral and neurological effects of symptomatic and asymptomatic lead exposure in children. *Arch Environ Health* 34:120-124.
- Ryu JE, Ziegler EE, Nelson SE, et al. 1983. Dietary intake of lead and blood lead concentration in early infancy. *Am J Dis Child* 137:886-891.
- Sallmén M, Lindbohm ML, Nurminen M. 2000. Paternal exposure to lead and infertility. *Epidemiology* 11:148-152.
- Sanín LH, González-Cossio T, Romieu I, et al. 2001. Effect of maternal lead burden on infant weight and weight gain at one month of age among breastfed infants. *Pediatrics* 107:1016-1023.

- Schroeder SR, Hawk B. 1987. Psycho-social factors, lead exposure and IQ. *Monoger Am Assoc Ment Defic* 5:97-137.
- Schutz A, Skerfving S, Ranstam J, et al. 1987. Kinetics of lead in blood after the end of occupational exposure. *Scand J Work Environ Health* 13:221-231.
- Schwartz J. 1988. The relationship between blood lead and blood pressure in the NHANES II survey. *Environ Health Perspect* 78:15-22.
- Schwartz J. 1994. Low-level lead exposure and children's IQ: A meta-analysis and search for a threshold. *Environ Res* 65:42-55.
- Schwartz J, Otto D. 1991. Lead and minor hear impairment. *Arch Environ Health* 46:300-305.
- Schwartz J, Landrigan PJ, Feldman RG, et al. 1988. Threshold effect in lead induced peripheral neuropathy. *J Pediatr* 112:12-17.
- Schwartz J, Landrigan PJ, Baker EL Jr. 1990. Lead-induced anemia: Dose-response relationships and evidence for threshold. *Am J Public Health* 80:165-168.
- Secchi GC, Erba L, Cambiagli G. 1974.  $\delta$ -Aminolevulinic acid dehydratase activity of erythrocytes and liver tissue in man: Relationship to lead exposure. *Arch Environ Health* 28:130-132.
- Selander S, Cramer K. 1970. Interrelationships between lead in blood, lead in urine, and ALA in urine during lead work. *Br J Ind Med* 27:28-39.
- Selevan SG, Landrigan PJ, Stern FB, et al. 1985. Mortality of lead smelter workers. *Am J Epidemiol* 122:673-683.
- Selevan SG, Rice DC, Hogan KA, et al. 2003. Blood lead concentration and delayed puberty in girls. *N Engl J Med* 348:1527-1536.
- Seppalainen AM, Hernberg S, Vesanto R, et al. 1983. Early neurotoxic effects of occupational lead exposure: A prospective study. *Neurotoxicology* 4:181-192.
- Seto DSY, Freeman JM. 1964. Lead neuropathy in childhood. *Am J Dis Child* 107:337-342.
- Sherlock JC, Quinn MJ. 1986. Relationship between blood and lead concentrations and dietary lead intake in infants: The Glasgow Duplicate Diet Study 1979-1980. *Food Addit Contam* 3:167-176.
- Sherlock JC, Smart G, Forbes GI, et al. 1982. Assessment of lead intakes and dose-response for a population in Ayr exposed to a plumbosolvent water supply. *Hum Toxicol* 1:115-122.
- Sherlock JC, Ashby D, Delves HT, et al. 1984. Reduction in exposure to lead from drinking water and its effect on blood lead concentrations. *Hum Toxicol*

3:383-392.

- Shimbo S, Zhang Z-W, Moon C-S, et al. 2000. Correlation between urine and blood concentrations, and dietary intake of cadmium and lead among women in the general population of Japan. *Int Arch Occup Environ Health* 73:163-170.
- Shimbo S, Zhang Z-W, Watanabe T, et al. 2001. Cadmium and lead contents in rice and other cereal products in Japan in 1998-2000. *Sci Total Environ* 281:165-175.
- Shiri R, Ansari M, Ranta M, et al. 2007. Lead poisoning and recurrent abdominal pain. *Ind. Health* 45, 494-496.
- Siegel M, Forsyth B, Siegel L, et al. 1989. The effect of lead on thyroid function in children. *Environ Res* 49:190-196.
- Silva PA, Hughes P, Williams S, et al. 1988. Blood lead, intelligence, reading attainment, and behavior in eleven year old children in Dunedin, New Zealand. *J Child Psychol Psychiatry* 29:43-52.
- Singh A, Cullen C, Dykeman A, et al. 1993. Chronic lead exposure induces ultrastructural alterations in the monkey testis. *J Submicrosc Cytol Pathol* 25:479-486.
- Singh B, Chandran V, Bandhu HK, et al. 2000. Impact of lead exposure on pituitary-thyroid axis in humans. *BioMetals* 13:187-192.
- Sokol RZ, Berman N. 1991. The effect of age of exposure on lead-induced testicular toxicity. *Toxicology* 69:269-278.
- Sokol RZ, Wang S, Wan Y-JY et al. 2002. Long-term, low dose, lead exposure alters the gonadotropin-releasing hormone system in the male rat. *Environ Health Perspect* 110:871-874.
- Solliway BM, Schaffer A, Pratt H, et al. 1996. Effects of exposure to lead on selected biochemical and hematological variables. *Pharmacol Toxicol* 78:18-22.
- Spivey GH, Baloh RW, Brown CP, et al. 1980. Subclinical effects of chronic increased lead absorption-a prospective study: III. Neurologic findings at follow-up examination. *J Occup Med* 22:607-612.
- Staessen JA, Lauwerys RR, Buchet JP, et al. 1992. Impairment of renal function with increasing blood lead concentrations in the general population. The cadmibel study group. *N Engl J Med* 327:151-156.
- Stollery BT. 1996. Reaction time changes in workers exposed to lead. *Neurotoxicol Teratol* 18:477-483.

- Stollery BT, Banks HA, Broadbent DE, et al. 1989. Cognitive functioning in lead workers. *Br J Ind Med* 46:698-707.
- Stollery BT, Broadbent DE, Banks HA, et al. 1991. Short term prospective study of cognitive functioning in lead workers. *Br J Ind Med* 48:739-749.
- Sun L, Hu J, Zhao Z, et al. 2003. Influence of exposure to environmental lead on serum immunoglobulin in preschool children. *Environ Res* 92:124-128.
- Taylor DH, Noland EA, Brubaker CM, et al. 1982. Low level lead (Pb) exposure produces learning deficits in young rat pups. *Neurobehav Toxicol Teratol* 4:311-314.
- Telišman S, Kersanc A, Prpic-Majic D. 1982. The relevance of arguments for excluding ALAD from the recommended biological limit values in occupational exposure to inorganic lead (WHO 1980). *Int Arch Occup Environ Health* 50:397-412.
- Telišman S, Cvitkovic P, Jurasovic J, et al. 2000. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. *Environ Health Perspect* 108:45-53.
- Télliez-Rojo MM, Bellinger DC, Arroyo-Quiroz C, et al. 2006. Longitudinal associations between blood lead concentrations lower than 10 µg/dl and neurobehavioral development in environmentally exposed children in Mexico City. *Pediatrics* 118:e323-e330.
- Torres-Sánchez LE, Berkowitz G, Lopez-Carrillo L, et al. 1999. Intrauterine lead exposure and preterm birth. *Environ Res* 81:297-301.
- Tsaih SW, Korrick S, Schwartz J, et al. 2004. Lead, diabetes, hypertension, and renal function: The normative aging study. *Environ Health Perspect* 112:1178-1182.
- Verberk MM, Willems TE, Verplanke AJ, et al. 1996. Environmental lead and renal effects in children. *Arch Environ Health* 51:83-87.
- Waalkes MP, Diwan BA, Ward JM, et al. 1995. Renal tubular tumors and atypical hyperplasias in B6C3F1 mice exposed to lead acetate during gestation and lactation occur with minimal chronic nephropathy. *Cancer Res* 55:5265-5271.
- Wada O, Yano Y, Ono T, et al. 1973. The diagnosis of different degrees of lead absorption in special references to choice and evaluation of various parameters indicative of an increased lead absorption. *Ind Health* 11:55-67.

- Wang YI, Lu PK., Che ZQ, et al. 1985. Effects of occupational lead eExposure. *Scand J Work Environ Health* 11(Suppl. 4):20-25.
- Wang L, Xu SE, Zhang GD, et al. 1989. Study of lead absorption and its effect on children's development. *Biomed Environ Sci* 2:325-330.
- Wasserman GA, Graziano JH, Factor-Litvack P, et al. 1994. Consequences of lead exposure and iron supplementation on childhood development at age 4 years. *Neurotoxicol Teratol* 16:233-240.
- Wasserman GA, Liu X, Lolacono NJ, et al. 1997. Lead exposure and intelligence in 7-year-old children: The Yugoslavia prospective study. *Environ Health perspect* 105:956-962.
- Watanabe T, Iwahana T, Ikeda M. 1977. Comparative study on determination of lead in blood by flame and flameless atomic absorption spectrophotometry with and without wet digestion. *Int Arch Occup Environ Health* 39:121-126.
- Watanabe T, Fujita H, Koizumi A, et al. 1985. Baseline level of blood lead concentration among Japanese farmers. *Arch Environ Health* 40:170-176.
- Watanabe T, Nakatsuka H, Kasahara M, et al. 1987. Urinary lead levels among farmers in non-polluted areas in Japan. *Toxicol Lett* 37:69-78.
- Watanabe T, Shimbo S, Yasumoto M, et al. 1994. Reduction to one half in dietary intake of cadmium and lead among Japanese populations. *Bull Environ Contam Toxicol* 52:196-202.
- Watanabe T, Nakatsuka H, Shimbo S, et al. 1996. Reduced cadmium and lead burden in Japan in the past 10 years. *Int Arch Occup Environ Health* 68:305-314.
- Watanabe T, Zhang Z-W, Qu J-B, et al. 2000. Background lead and cadmium exposure of adult women in Xian city and two farming villages in Shaanxi Province, China. *Sci Total Environ* 247:1-13.
- Weaver VM, Lee BK, Ahn KD, et al. 2003a. Associations of lead biomarkers with renal function in Korean lead workers. *Occup Environ Med* 60:551-562.
- Weaver VM, Jaar BG, Schwartz BS, et al. 2005. Associations among lead dose biomarkers, uric acid, and renal function in Korean lead workers. *Environ Health Perspect* 113:36-42.
- Wedeen RP, D'Haese P, Van de Vyver FL, et al. 1986. Lead nephropathy. *Am J. Kidney Dis* 8:380-383.

- Wetmur JG, Lehnert G, Desnich RJ. 1991. The delta-aminolevulinate dehydratase polymorphism: Higher blood lead levels in lead workers and environmentally exposed children with the 1-2 and 2-2 isozymes. *Environ Res* 56:109-119.
- \*WHO 2004. Lead in drinking water.
- Wigg NR, Vimpani GV, McMichael AJ, et al. 1988. Port Pirie Cohort Study: Childhood blood lead and neuropsychological development at age two years. *J Epidemiol Comm Health* 42:213-219.
- Williams MK, King E, Walford J. 1969. An investigation of lead absorption in an electric accumulator factory with the use of personal samplers. *Br J Ind Med* 26:202-216.
- Williamson AM, Teo RKC. 1986 Neurobehavioural effects of occupational exposure to lead. *Br J Ind Med* 43:374-380.
- Winneke G, Brockhous A, Ewers U, et al. 1990. Results from the European multicenter study on lead neurotoxicity in children: Implications for risk assessment. *Neurotoxicol Teratol* 12:553-559.
- Wong O, Harris F. 2000. Cancer mortality study of employees at lead battery plants and lead smelters, 1947-1995. *Am J Ind Med* 38:255-270.
- Wright RO, Tsaih SW, Schwartz J, et al. 2003. Lead exposure biomarkers and mini-mental status exam scores in older men. *Epidemiology* 14:713-718.
- Wu T, Buck GM, Mendola P. 2003. Blood lead levels and sexual maturation in U.S. girls: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Environ Health Perspect* 111:737-741.
- Zarembski PM, Griffiths PD, Walker J, et al. 1983. Lead in blood in neonates and mothers. *Clin Chim Acta* 134:35-49.
- Zawirska B. 1981. The role of the kidneys in disorders of porphyrin metabolism during carcinogenesis induced with lead acetate. *Environ Res* 24:391-408.
- Zhang Z-W, Moon C-S, Watanabe T, et al. 1996. Lead content of rice collected from various areas in the world. *Sci Total Environ* 191:169-175.
- Zhang Z-W, Moon C-S, Watanabe T, et al. 1997. Background exposure of urban populations to lead and cadmium: comparison between China and Japan. *Int Arch Occup Environ Health* 69:273-281.
- Zhang Z-W, Watanabe T, Shimbo S, et al. 1998. Lead and cadmium contents in cereals and pulses in north-eastern China. *Sci Total Environ* 220:137-145.

- Zhang Z-W, Qu J-B, Watanabe T, et al. 1999. Exposure of citizens in China and in Japan to lead and cadmium: a comparative study. *Toxicol Lett* 108:167-172.
- Zhang Z-W, Moon C-S, Shimbo S, et al. 2000. Further reduction in lead exposure in women in general populations in Japan in the 1990s, and comparison with levels in east and south-east Asia. *Int Arch Occup Environ Health* 73:91-97.
- Ziegler EE, Edwards BB, Jensen RL, et al. 1978. Absorption and retention of lead by infants. *Pediatr Res* 12:29-34.
- Zimmerman-Tanselia C, Campara P, D'Andrea F, et al. 1983. Psychological and physical complaints of subjects with low exposure to lead. *Hum Toxicol* 2:615-623.
- 瓜生 務, 北條祥子, 貴田晶子, ほか. 2004. 子宮内鉛暴露と出生時体重の関連. *日衛誌* 59, 387-394.
- 小林憲弘, 吉田喜久雄. 2006. 血中鉛濃度に基づいた我が国の小児に対する鉛の健康リスク評価. *日衛誌* 61, 295.
- 豊田正武, 松田りえ子, 五十嵐敦子, 斉藤行生. 1998. 日本における環境汚染物の一日摂取量の推定およびその由来の解析. *食品衛生研究* 48, 43-65.
- 無記名. 2006. 食品安全に関するリスクプロファイルシート(検討会用), 2006. 鉛 平成 18 年 3 月 16 日作成
- 渡辺孝男, 櫻井梢, 中塚晴夫, ほか. 2006 陰膳実測法によるアジア地域の小児の鉛摂取量について. *日衛誌* 61, 252.
- 松田りえ子 平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金 分担研究 日常食の汚染物摂取量及び汚染物モニタリング調査研究



表1 血中鉛濃度および食事(飲料水を含む)由来の鉛摂取量

文献	調査年又は地域	血中鉛( $\mu\text{g}/100\text{m}$ )				食事中鉛( $\mu\text{g}/\text{日}$ )				コメント
		男子	女子	子供	全体	男子	女子	子供	全体	
<b>日本</b>										
Kurono 1983	1980年代前半								147	
Watanabe et al. 1994	1980					30.2	24.8			国内7ヶ所
Watanabe et al. 1996	1979-83		3.4				32.2			国内19ヶ所
Watanabe et al. 1994	1990-91					12.4	11.3			国内5ヶ所
Watanabe et al. 1996	1991-4		2.3				7.1			国内19ヶ所
豊田ほか 1998	1986								45	トータル・ダイエット研究
豊田ほか 1998	1997								37	トータル・ダイエット研究
渡辺孝男ほか 2006	2001-3							1.9-3.7		宮城県内4幼稚園での各平均値の範囲
Aung et al. 2004	2003							4.8		東京都
小林と吉田 2006	2004-5							1.4		静岡県
無記名 2006	2004								27	トータル・ダイエット研究
松田りえ子 2005	2005								17	トータル・ダイエット研究

(表1の続き)

文献	調査年又は地域	血中鉛( $\mu\text{g}/100\text{m}$ )				食事中鉛( $\mu\text{g}/\text{日}$ )				コメント
		男子	女子	子供	全体	男子	女子	子供	全体	
<b>東・東南アジア</b>										
Watanabe et al. 1996	東南アジア諸都市		6.8-9.2			29-80				
Ikeda et al. 2000b	日本を含むアジア諸都市		3.2-6.5			7-32				日本は最低値
Zhang et al. 1997	中国4都市		5.7			26				北京・上海・南寧・台南
Zhang et al. 1999	中国5都市		4.6			25				
Watanabe et al. 2000	西安		4.3			30				
Ikeda et al. 1996	台南		4.5			22				
Moon et al. 2003	釜山		3.7	3.8		18		8		
渡辺孝男ほか 2006	済州(韓国)							5		
渡辺孝男ほか 2006	中国3都市							13-15		北京・長沙・済南
Moon et al. 1995	韓国4箇所		4.4			21				ソウル・釜山・ハマン・チェナン
<b>欧米</b>										
Watanabe et al. 1996	既報文献値集約				1.2-9.6				17-125	
Ryu et al. 1983				6.1				16		生後8-11日の人工栄養児
<b>アメリカ</b>										
Brody et al. 1994	1988-1991				2.7-3.0					人種差あり
Ballew et al. 1999					3.1-5.7 <sup>a)</sup>					
<b>その他</b>										
Kutbi et al. 1989	ジエッダ(サウジアラビア)				6.9 <sup>a)</sup>					

注) 表中の数値は原則的に幾何平均値

a) 算術平均値

表2 成人における鉛曝露と中枢神経系所見

文献	血中鉛 ( $\mu\text{g}/100\text{m}$ )	対象者	主要所見
Wright et al 2003	4.5	高齢者 (平均68歳)	加齢に伴う認識力低下を加速
O'Neil et al 2006	9.4	一般人 + 鉛作業	血中鉛上昇に伴い自覚症状多発
Mantere et al 1984	14-45	鉛作業	血中鉛上昇に伴い視覚運動機能等低下 (閾値 血中鉛 $30\ \mu\text{g}/100\text{m}$ )
Stoerly 1996	14、31、52 (3群)	鉛作業	中枢性の機能低下
Hogstedt et al 1983	27-68 (範囲)	鉛作業	非言語テスト等の成績低下
Stoerly et al 1989	<20-80 (範囲)	鉛作業	高濃度群 (血中鉛 $41-80\ \mu\text{g}/100\text{m}$ ) で認識力低下
Stoerly et al 1991	<20-80 (範囲)	鉛作業	高濃度群 (血中鉛 $41-80\ \mu\text{g}/100\text{m}$ ) で認識力低下
Wamsley and Teo 1986	<25-81 (範囲)	鉛作業	神経行動学テストで劣る
Campara et al 1984	45-60	鉛作業	心理学的テスト成績低下 (閾値は血中鉛 $60\ \mu\text{g}/100\text{m}$ よりも低い)
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

表3 血中鉛と子供の発育ことに神経行動平均発達

文献	曝露指標		影響指標		影響の有無	コメント
	採血年齢	血中鉛 ( $\mu\text{g}/100\text{m}$ )	測定年齢	テスト項目		
Bellinger et al. 1984	臍帯血	1.8、6.5、14.6 (3群)	6ヶ月	Bayley Mental Development Index	アリ	6ヶ月時の血中鉛とは関連せず
Lanphear et al. 2000	6-16歳	1.9	6-歳	4種の認識力・学習力テスト	アリ	
Télez-Rojo et al. 2006	12ヶ月	4.9	24ヶ月	Mental Development Index Psychomotor Development Index	アリ	12ヶ月のテストとは関連なし
Leviton et al. 1993	臍帯血	<4.7->8.4	8歳	学習上の問題(女子)	アリ	
Schroeder and Hawk 1987	<30ヶ月	5-47	<30ヶ月	Stanford-Binet IQ	アリ	相関は一樣ではない
Winneke et al. 1990	6.5-9.5歳	5-60	6.5-9.5歳	Bender-gestalt test Vienna Reaction Dev. etc	アリ	ヨーロッパ8ヶ所の共同研究:相関は弱く、寄与率は0.8%
Chiodo et al. 2004	7.5歳	5.4	7.5歳	知能・視覚-運動、集中力等	アリ	閾値なし
Bellinger et al. 1992	24ヶ月	6.5	24ヶ月	KISC-R、K-TEA	アリ	
Sanín et al. 2001	1ヶ月	6.8	1ヶ月	出生後の体重増加	ナシ	母親の膝蓋骨中鉛と負の関係
Bellinger et al. 1991b	24ヶ月	6.8	57ヶ月	McCarthy Scale	アリ	臍帯血中鉛とは関連せず
Baghurst et al. 1992	7歳	7、10、14、20 (4群)	7歳	IQ	アリ	
Canfield et al. 2003	0-60ヶ月	7.4	3-5歳	IQ	アリ	

(表3の続き)

文献	曝露指標		影響指標		影響の有無	コメント
	採血年齢	血中鉛 ( $\mu\text{g}/100\text{m}$ )	測定年齢	テスト項目		
Cooney et al. 1989b	臍帯血	8.1	6-36ヶ月、 3歳	知能テスト、心理行動学的 McCarthy テスト	ナシ	
Dietrich et al. 1990	10日	8.1	3、6ヶ月	Bayley Mental Development Index Bayley Psychomotor Development Index	アリ	成長とともに回復
Dietrich et al. 1987b	6ヶ月	8.1	6ヶ月	Bayley Infant Development Index	アリ	
McMicheal et al. 1988	2歳	4.3、12.8	4歳	知能発達	アリ	交絡要因制御困難
Pocock et al. 1994	2歳	9-22(5群)	$\geq 5$ 歳	IQ	アリ	5報の総括;他の要因についての考察が必要と指摘
Greene and Ernhart 1991	6ヶ月	9.6	4歳	頭周囲長	弱い相関	臍帯血中鉛(9.6)、4年時血中鉛(14.2)と身長・体重・ 頭周囲長は相関せず
Wasserman et al. 1994	4歳	9.6、39.9(2群)	4歳	McCarthy Scale General Cognitive Index	アリ	
Bellinger et al. 1987	臍帯血	$\geq 10$		Bayley Mental Development Scale	アリ	生後の血中鉛とは相関せず
Dietrich et al. 1993a	3-60ヶ月	10-16	6.5歳	Performance IQ	アリ	
Dietrich et al. 1991	1歳	10	4歳	Kaufman Assessment Battery など	アリ	極貧家庭児に限局
Dietrich et al. 1993b	6歳	10	6歳	運動能力など	アリ	
Ernhart et al. 1987	6ヶ月	10.1	6ヶ月、2歳、 3歳	Bayley Infant Development Scale	弱い相関	哺育環境により異なる

(表3の続き)

文献	曝露指標		影響指標		影響の有無	コメント
	採血年齢	血中鉛 ( $\mu\text{g}/100\text{m}$ )	測定年齢	テスト項目		
Cooney et al. 1989a	42ヶ月、48ヶ月	10.1-10.7	5歳	神経行動学的発達	ナシ	
Fulton et al. 1987	6-9歳	10.4*	6-9歳	British Ability Scale等	アリ	閾値ナシ、影響は軽度
Silva et al. 1988	11歳	11.1	11歳	学校での問題行動	アリ	
Wasserman et al. 1997	妊娠中期母体血 臍帯血	13 15	7歳	Wechsler IQ	アリ	他の社会要因の方が影響大
Ernhart and Greene 1990	3歳	16.7	3歳	言語能力の発達	ナシ	
Wang et al. 1989	6-14歳	18.4、22.2 (2群)	6-14歳	Wechsler IQ	アリ	
Chen et al. 2005	2歳	20-40	2歳	IQ	アリ	キレート剤治療対象児
Hawk et al. 1986	3-7歳	22	3-7歳	IQ	アリ	
Dietrich et al. 1987a	3ヶ月	<30	3ヶ月、6ヶ月	Bayley Scale	アリ	臍帯血とも負の相関
Ruff et al. 1993	13-87ヶ月	31.2	13-87ヶ月	Bayley Mental Development Scale又は Stanford-Binet IQ	アリ	キレート剤投与による改善効果より判定
Rummo et al. 1979	4-8歳	45.9、51.2(2群)	4-8歳	知能発達遅延等	アリ	エンセファロパシー患児
de la Burde and Choate 1972	4歳	58	4歳	運動能力	アリ	IQは大部分の児で正常

\* 幾何平均値

表4 血中鉛以外の鉛曝露指標と子供の神経行動学的発達

文献	曝露指標	環境指標		影響の有無	コメント
		測定年齢	テスト項目		
Bellinger et al. 1994	脱落歯中鉛	8歳	学校での問題行動	アリ	歯中鉛は対数転換
McMicheal et al. 1994	脱落歯中鉛	8歳	Wechsler IQ	アリ	
Needleman et al. 1979	脱落歯中鉛	6-7歳	Wechsler IQ, 等教室内問題行動	アリ	
Leviton et al. 1993	脱落歯中鉛	6歳	学校での問題行動(女子)	アリ	
Hu et al. 2006	妊娠第一3ヶ月期の母体血 707	12ヶ月、24ヶ月	Bayley Infant Development Scale	アリ	第二、第三3ヶ月期の母体血、出生児の血中鉛は相関が弱い
Hernández-Avila et al. 2002	母親の骨中鉛	出生時	子供の頭部周囲長	アリ	

表5 血中鉛と血圧上昇の関係

文献	血中鉛*	被検者	主要所見
Rothenberg et al. 2002	2.9	40-59歳女性	収縮期血圧・拡張期血圧は相関 ことに閉経後の女性
Korrick et al. 1999	3.1	看護婦	高血圧相関せず
Genn et al. 2003	4.6	成人男子	血圧相関
Apostol et al. 1992	11-16	一般人	相関
Factor-Litvak et al. 1996	37	小児	相関は有意でない
Cardozo dos Santos et al. 1994	37	鉛作業者	拡張期血圧と有意に相関（収縮期血圧は有意でない）
Krønbjerg and Gynteborg 1985	5.1	鉛作業者	動脈硬化促進
Gartman et al. 1998	不明	一般人	相関は極めて弱い（NHANES II 調査）
Schwartz 1988	不明	一般人	log（血中鉛）は血圧と相関（NHANES II）
Haran et al. 1985	不明	一般人	男では独立した変数 女ではそうでない
Den Hond et al. 2002	不明	一般人	一定の関係を認めない

\* 単位  $\mu\text{g}/100\text{mL}$  算術平均値、幾何平均値又は中央値



表6 骨中鉛と血圧上昇の関係

文献	対象とした骨	被検者	主要所見
Rothenberg et al 2002	踵骨	妊婦	踵骨中鉛が上昇すると収縮期血圧・拡張期血圧ともに上昇
Korrick et al 1999	膝蓋骨	看護婦	高血圧と相関
Hu et al 1996	踵骨	一般患者	高血圧と相関
Gerr et al 2002	脛骨	若年成人	血圧と相関
Cheng et al 2001	骨末詳	成人	高血圧と相関

表7 鉛曝露と腎機能障害

文献	血中鉛*	被検者	主要所見
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
Payton et al 1994	8.1	一般人	血中鉛が上昇するとクレアチニン・クリアランスは低下
Tsai 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)
Kim et al 1996	8.6	一般人	血中鉛と血清クレアチニンは正の相関
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 $\beta_2$ -ミクログロブリンはともに血中鉛と負の相関
Gerhardsson et al 1992	3.5-31.9(4群)	現又は前鉛作業	糸球体機能・尿細管機能ともに血中鉛と対応せず
Weaver et al 2005	32.0	鉛作業	高齢者は鉛曝露により尿酸上昇を来しやすい
Verberk et al 1996	34.2	子供	NAG上昇( $\alpha_2$ -MG、RBP、LAPは血中鉛と相関せず)
Cardozo dos Santos et al 1994	36.8	鉛作業	NAG上昇(アルブミン、尿酸上昇せず)
Weaver et al 2003	37.2	鉛作業	高齢者は鉛曝露による腎機能障害を受けやすい
Lewis et al 1968	74、88(2群)	鉛作業	血中クレアチニン上昇

\* 単位  $\mu\text{g}/100\text{mL}$ 、算術平均値、幾何平均値又は中央値