

研究成果報告書（研究要旨）

| | |
|--------|---|
| 研究課題名 | 日本人小児の鉛曝露とその健康リスクに関する調査 (研究期間：平成20年度～平成22年度) |
| 主任研究者名 | 所属：東京大学大学院新領域創成科学研究科 氏名：吉永 淳（研究課題番号：0801） |

わが国には小児の血中鉛濃度に関するデータ、日本人小児の鉛摂取量や摂取源に関する情報がほとんどなく、小児に対する鉛のリスク評価およびリスク管理の科学的根拠が決定的に不足している。本研究ではこうした小児の鉛曝露に関するもっとも基本的なデータの欠落を埋めることを第一の目的とし、日本各地（東京・静岡・大阪）の小児科医の協力を得て3年間で300人規模の小児（1～15歳）を対象とした血中鉛濃度の測定を行い、日本人小児の血中鉛濃度の参照値を得ることとした。

日本人一般小児の血液を352検体収集し、鉛濃度を測定した結果、血中鉛濃度幾何平均値は $1.07 \mu\text{g/dL}$ と、世界的にみても最も低い数値となった。またその分布から推定される日本人小児の鉛健康リスク（認知機能の低下）は無視できるほど小さいものであった。小児の血中鉛濃度の変動要因としては年齢、地理的要因、受動喫煙であった。

低い血中鉛濃度という結果は、採血児のうち11名について求めた非常に低い鉛曝露量推定値（ $2.4\sim 13 \mu\text{g/日}$ 、平均 $5.4 \mu\text{g/日}$ ）からみても矛盾がなかった。この対象者について、環境試料と血液の鉛精密同位体比測定値から推定した鉛摂取源として、食物、ハウスダストと土壌がそれぞれ同程度の寄与をもつものと推定された。

研究成果報告書（本体）

| | |
|--------|---|
| 研究課題名 | 日本人小児の鉛曝露とその健康リスクに関する調査 (研究期間：平成20年度～平成22年度) |
| 主任研究者名 | 所属：東京大学大学院新領域創成科学研究科 氏名：吉永 淳（研究課題番号：0801） |

I 研究の全体計画

1 研究期間 平成20年～22年（3年間）

2 研究目的

比較的低いレベルの鉛曝露によって小児の認知機能の発達に悪影響を及ぼすことが1980年代以降に世界各国で行われた疫学調査によって判明した。こうした結果を背景として、世界各国では小児血中鉛濃度がモニタリングされているが、わが国には小児の血中鉛濃度に関するデータすらほとんどないのが現状である。さらに日本人小児の鉛摂取量や摂取源に関する情報もほとんどなく、わが国には小児に対する鉛のリスク評価およびそれに続くリスク管理の科学的根拠が決定的に不足している。

そこで本研究ではこうした小児の鉛曝露に関するもっとも基本的なデータの欠落を埋めることを第一の目的とし、日本各地の小児科医の協力を得て3年間で300人規模の小児（1～15歳）を対象とした血中鉛濃度の測定を行い、日本人小児の血中鉛濃度の参照値を得ることとした。

また、採血対象者の一部（20名程度）を対象として、食物を中心として陰膳等サンプリングに基づく鉛の摂取量・摂取源調査を、各媒体中の鉛濃度および鉛安定同位体比（ $^{207}\text{Pb}/^{206}\text{Pb}$ 、 $^{208}\text{Pb}/^{206}\text{Pb}$ ）の分析を通じて行う。

本研究の成果として、①現代日本人小児の鉛曝露による健康リスクを評価するにあたり必要な基礎的データが得られる。血中鉛濃度のデータがリスク評価の基礎となることは言うまでもない。②陰膳や飲料水、土壌、ハウスダスト、室内空気など、総合的な鉛曝露調査の結果から、鉛一日摂取量への食品の寄与度ならびに他の摂取源との相対的關係が明らかになり、鉛摂取総量にせめる食物摂取の位置づけに関する情報が得られる。欧米では小児の鉛摂取において土壌やハウスダストなどの non-dietary source の寄与が大きいことが報告されているが、生活習慣のことなるわが国でも同様であるかどうかを検証しておくことはリスク管理の立場からもきわめて重要である。

研究実施体制として、主任研究者である吉永は総括および血中鉛の測定、分担者である加治（静岡市）は小児科医ネットワークの確立・小児科データの解析、渡辺（東京大）は吉永とともに血中・環境試料中鉛の測定、田中（国環研）は鉛同位体比測定に基づく曝露源推定、をそれぞれの分担としている。

3 研究内容及び方法

(1) 日本人小児の血中鉛濃度レベルと健康リスク

1) 血中鉛分析のための基礎的検討

信頼性の高い小児の血中鉛濃度分析を行うための基礎的な検討を行う。とくに採血に伴う雰囲気、器具、容器からの鉛汚染に着目し、もっとも汚染の少ない器具類を選定する。また、血液試料の前処理としての酸分解条件を検討する。ICP 質量分析法による、鉛濃度分析条件の最

適化を行う。以上の検討結果を元に最適な採血・分析条件を確立し、血液の認証標準物質を用いた分析の信頼性の検証を行う。

2) 日本人小児の血中鉛濃度分析と健康リスク推定

日本国内3地域（東京、静岡、大阪）の計8名の研究協力者（小児科臨床医）によって採血された1～15歳児の血液を上記によって確立した分析法によって鉛分析を行い、現代日本人の血中鉛濃度の参照値を得る。年齢、性別、居住地域といった基礎的属性による血中鉛濃度の変動について調べるとともに、得られた血中鉛濃度分布をもとに、現時点におけるわが国小児の鉛曝露による健康リスクを評価する。

(2) 日本人小児の一日鉛曝露量とその内訳の推定

1) 環境試料中鉛分析のための基礎的検討

小児の潜在的な鉛曝露源として土壌、室内塵、室外ダスト、食物を想定し、これらの環境媒体中に含まれる鉛濃度を測定する際の前処理方法の条件検討、及びICP質量分析法の測定条件の最適化を行う。分析法の信頼性を各種認証標準物質によって検証する。

2) 環境サンプルの鉛測定に基づく曝露量推定

実際の対象者の家庭からサンプリングしてきた上記環境試料を、(1) 1) で確立した前処理方法、鉛濃度測定方法によって分析を行い、得られた鉛濃度と、各媒体の一日摂取量とを掛け合わせて各媒体からの鉛曝露量を算出するとともに、その合計から鉛一日総曝露量を推定する。

(3) 安定同位体分析による日本人小児鉛曝露源の解析

1) 血液及び環境試料中鉛安定同位体分析のための基礎的検討

小児の血液及び、小児の潜在的な鉛曝露源として土壌、室内塵、室外ダスト、食物を想定し、これらの環境媒体中に含まれる鉛の安定同位体比 ($^{206}\text{Pb}/^{204}\text{Pb}$, $^{207}\text{Pb}/^{206}\text{Pb}$, $^{208}\text{Pb}/^{206}\text{Pb}$ など) をMC-ICPMSによって高精度に測定するための試料の前処理条件、MC-ICPMSでの測定条件の最適化を行う。

2) 血液・環境サンプルの鉛同位体比測定に基づく曝露源解析

実際の対象者の血液と、当該小児の家庭からサンプリングしてきた環境試料を、(3) 1) で確立した前処理方法、鉛安定同位体比測定方法によって分析を行い、その結果と研究項目「日本人小児の一日鉛曝露量とその内訳の推定」により得られた鉛濃度とともに解析をして、当該小児の鉛曝露源を線形計画法などによって解析する。

4 倫理面への配慮について

研究協力者（小児科臨床医）による小児からの採血および一部の対象者について、家庭環境試料をサンプリングすることについては、研究協力者から対象小児の保護者に口頭及び書面にて十分な説明を行った後、自由意志で協力への同意をし、書面で同意書を提出した者のみを対象者とした。特に採血は、この研究のためのみの目的で行うものではなく、受診した小児の診断・治療の一環として行われる採血の際に、この研究用に1～2mL多めに採血するという方針とした。試料の取り扱いはすべてID番号にて行い、ID番号と各対象小児の氏名との連結は研究協力者のみが可能となっている。この研究は、主任及び分担研究者の所属機関（東京大学、国立環境研究所）、及び可能な限り各研究協力者の医院等における倫理審査を経て承認されたものである。

II 平成20年度研究成果報告

1 平成20年度の研究目標

20年度前半には小児血液鉛測定にかかる方法論を確立する。血中鉛濃度を測定すべき対象者数として、平成20年度後半は国内3病院（予定）から計50名を目標としている。21年度以降は年間100名以上とし、3年間で300名を目標とする。陰膳など鉛曝露媒体となる環境試料のサンプリングを行う家庭は5戸を目標とし、サンプリングし次第、その鉛分析に着手し、年度内に分析結果を出し、一日摂取量の推計を行う。血液の鉛同位体比分析は、平成20年度は前処理法の確立を主な目標とし、5例程度の少数でも実際の鉛同位体比の測定値を出す。

2 平成20年度の主な研究成果

(1) 研究項目ごとの研究成果の概要

○ 日本人小児の血中鉛濃度レベルと健康リスク

* 個別課題名：血中鉛分析のための基礎的検討（担当：吉永、渡辺）

* 個別課題名：日本人小児の血中鉛濃度分析と健康リスク推定（担当：吉永、渡辺、加治）

採血器具類からの鉛汚染の評価：協力医師の医院に於いて通常使用される注射針・シリンジを調査（2社）・購入し、超純水を用いた溶出試験を行った。また当研究用に血液を分注・保存するための採血管を選定するために同様の試験を行った。その結果、汚染量は0.06 ng（針・シリンジ由来0.006 ng+採血管0.05 ng）であり、予測される血液試料中鉛量の0.3%以下と、研究の遂行に問題となるような汚染が起こりえないことを確認した。

血液分解法、鉛測定条件の確立：分解中の汚染を防ぐために、血液分解には密閉容器を用いた加熱加圧式分解法を採用し、血液と分解用の硝酸の比率、分解時間などの検討を行なった。その結果を基に、血液0.5mL+硝酸0.5mLを4.5あるいは7mLのテフロン容器に密閉し、140℃ 4時間加熱分解することで良好な結果が得られた。ただし内圧の上昇による分解容器の変形などの問題があった。分解液はICP質量分析装置にかけて鉛濃度の測定を行うこととした。血液0.5mLを分解し、15gに希釈、内部標準としてBi（1 ng/g）を加えて0.3秒積分で測定することとした。

鉛分析値信頼性の評価：血液認証標準物質（Seronorm™ Trace Element Whole Blood 1）を上記の方法で繰り返し分解・測定した結果、認証範囲2.62-2.90 µg/dLに対し、われわれの測定値は2.72 ±0.05 µg/dL（n=6）と、真度・精度とも十分良好であることが示された。なお定量下限値は0.003 µg/dLときわめて高感度である。また、2研究室間で血中鉛分析のクロスチェックを行った。

研究体制の確立：国内3カ所（東京、静岡、大阪）計8小児科医師を研究協力者として迎えた。各医師の協力を得て、小児から採血を行い、東京大学において鉛分析を行う、という体制の確立を行った。各小児科、および研究代表者・分担者の所属する機関で倫理審査を行い、承認を得た（平成20年11月までに完了）。【加治、吉永】

血液中鉛濃度の測定：平成20年10月～11月に倫理審査が完了した協力者のもとで採血が開始され、平成21年1月23日現在計44検体が集まった（東京23；大阪16；静岡5）。そのうち37検体につき鉛濃度分析を上記に記載した方法で行った。

○ 日本人小児の一日鉛曝露量とその内訳の推定

* 個別課題名：環境試料中鉛分析のための基礎的検討（担当：吉永、渡辺）

* 個別課題名：環境サンプルの鉛測定に基づく曝露量推定（担当：吉永、渡辺）

採血開始が予定よりやや遅れ、サンプリングのための家庭訪問依頼ができず、サンプリングを行えなかったために平成 20 年度は実試料を用いたこの項目の検討は行えなかった。環境試料中鉛分析のための基礎的検討は下記の検討と一部共通である。

○ 安定同位体分析による日本人小児鉛曝露源の解析

* 個別課題名：血液及び環境試料中鉛安定同位体分析のための基礎的検討（担当：田中）

* 個別課題名：血液・環境サンプルの鉛同位体比測定に基づく曝露源解析（担当：田中）

MC-ICPMS 測定：鉛標準液に Na、Fe など血液や食物試料の主成分を添加して同位体比測定を行ったところ、精確な同位体比測定のためには血液等試料中の主成分から鉛を分離・精製する必要があることがわかった。

鉛単離法：イミノジ酢酸系キレート樹脂、クラウンエーテル型樹脂などによる固相抽出を検討したが満足できる結果でなかったため、従来法である臭素錯体-陰イオン交換法を適用することとした。血液、トータルダイエット、土壌などの認証標準物質や実試料を酸分解・イオン交換し、鉛回収率を求めたところ、 $99.8 \pm 7.6\%$ (n=18) ときわめて良い成績であった。また各試料の主成分元素の除去率はどれも 99%以上で、十分な分離が行えていることを確認した。

(2) 全体の研究成果

研究協力者によって行われる採血にともない、血液検体を鉛汚染させることのないような採血道具の選定を行った。硝酸と密閉型分解器具を使用した血液の酸分解法を確立し、ICPMS による分解血液試料中の鉛測定条件を確立した。認証標準物質の測定により、確立した分解法・測定法は、精度・真度の良い方法であることを確認した。

また、倫理審査終了後、平成 20 年度終盤から開始した採血の結果、44 検体分の血中鉛測定を行い、以下のような（表 II-1、図 II-1）結果を得た。

表 II-1 採血地域ごとの血中鉛濃度

| | 測定検体数（男女数） | 年齢（範囲） | 鉛濃度（範囲） $\mu\text{g/dL}$ |
|----|------------|-----------------------|-----------------------------|
| 東京 | 19(m6+f6)* | 6.5 ± 5.5 (1-15)* | 1.25 ± 0.33 (0.82-2.56) |
| 大阪 | 16(m7+f9) | 5.9 ± 4.0 (2-15) | 1.36 ± 0.50 (0.71-2.17) |
| 静岡 | 2(m1+f1) | 8, 11 | 0.57, 0.87 |
| 合計 | 37 | | 1.26 ± 0.43 |

* 平成 20 年度終了時点で男女・年齢不明者 7 名

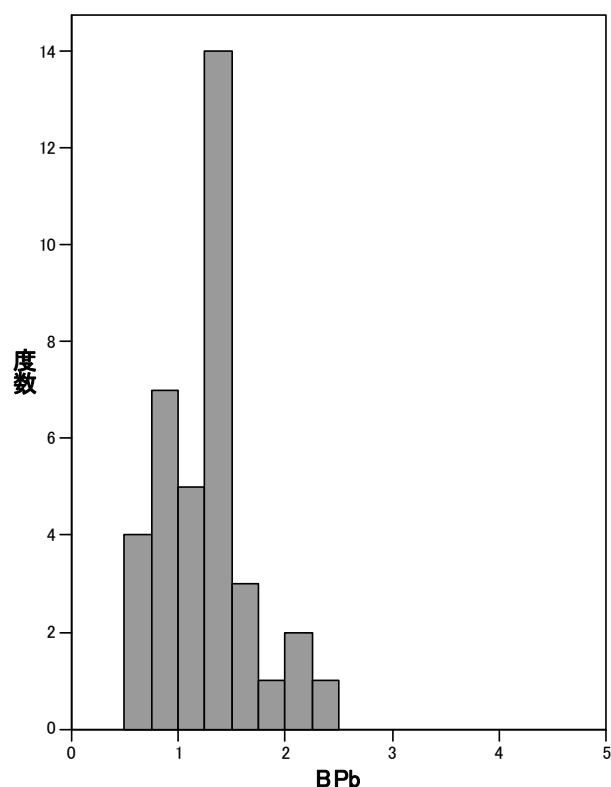


図 II-1 血中鉛濃度のヒストグラム（単位：µg/dL）

曝露源解析に向けた、食物・ハウスダスト・土壌などの環境試料の鉛同位体比分析法について検討をし、試料のマトリクスから鉛を分離する必要があることを明らかにした。鉛の分離法として臭素錯体-陰イオン交換法が分離効率、鉛回収率などの点で最適であることを確認した。平成 21 年度以降にサンプリングした環境試料の高精度鉛同位体比分析に適用する準備が整った。

Ⅲ 平成 21 年度研究成果報告

1 平成 21 年度の研究目標

- ① H21 年度中に 150 人程度の小児の血中鉛濃度データを加える（H20 年度とあわせ約 200 人）。
- ② 当初採血を計画した東京、静岡、大阪に加え、九州か東北地方でもう 1 箇所、協力小児科医を確保することを目標とする。
- ③ 潜在的鉛源となる環境試料を採取する家庭は 10 戸を目標とする。
- ④ ③につき、鉛分析を行って、一日鉛摂取量、各媒体からの鉛摂取割合を推定する。
- ⑤ ③のうち、3 戸について、血液・各種環境試料の鉛安定同位体比分析を行う。

2 平成 21 年度の主な研究成果

(1) 研究項目ごとの研究成果の概要

- 日本人小児の血中鉛濃度レベルと健康リスク
 - * 個別課題名：血中鉛分析のための基礎的検討（担当：吉永、渡辺）
 - * 個別課題名：日本人小児の血中鉛濃度分析と健康リスク推定（担当：吉永、渡辺、加治）

平成 21 年度は平成 20 年度に引き続き、研究協力者による採血と、東大において ICPMS による血中鉛濃度分析を行った。平成 21 年度中の新たな血液検体数は 76、平成 20 年度と合わせて 120 検体となった。当初の目標数を下回ったため、平成 17-18 年にかけて、静岡県内で採血し、保管してあった小児の血液 132 検体を測定し、合計で 252 検体分の血液鉛濃度データを得た。総平均値は $1.21 \mu\text{g}/\text{dL}$ で、これまで散発的に得られているデータ同様、かなり低いレベルであった。小児の年齢や採血地域、採血時期などによりわずかな濃度変動の可能性が見いだされたが、詳細な検討の結果、0-3 歳児の血中鉛濃度が有意ではないがやや他の年齢群より高めであること、この年齢群においてのみ東京より大阪の小児の濃度が有意に高いこと、が明らかとなった。

○ 日本人小児の一日鉛曝露量とその内訳の推定

* 個別課題名：環境試料中鉛分析のための基礎的検討（担当：吉永、渡辺）

* 個別課題名：環境サンプルの鉛測定に基づく曝露量推定（担当：吉永、渡辺）

平成 21 年度は 10 戸の家庭から同意をもらい、サンプリングを行った。そのうち 3 戸のみ鉛分析が完了した。その結果、一日鉛曝露総量は $2.5\sim 5.0 \mu\text{g}/\text{日}$ と推定され、その内訳は、食物と室内塵＋土壌が約半分ずつを占め、大気粉塵の寄与は無視しうるレベルであった。今回の 3 戸の結果は、これまで産業総合技術研究所から報告された日本人小児の一日鉛曝露量にくらべて低めの値であり、また内訳も、食物からの寄与が小さいものであった。日本人小児の鉛曝露源として、土壌や室内塵などの非食餌性経口摂取源（non-dietary oral exposure）の寄与が大きいことが示唆された。

○ 安定同位体分析による日本人小児鉛曝露源の解析

* 個別課題名：血液及び環境試料中鉛安定同位体分析のための基礎的検討（担当：田中）

* 個別課題名：血液・環境サンプルの鉛同位体比測定に基づく曝露源解析（担当：田中）

2 名の対象小児の血中鉛安定同位体比は陰膳の同位体比とはやや離れ、室内塵や土壌の同位体比に近い位置に分布した。2 名中 1 名は線形計画法によって、食物、室内塵、土壌の寄与はそれぞれ 19%、26-50%、31-54%という見積もりとなった。もう 1 名は、血液と各種環境試料の同位体比にややずれが見られ、線形計画法で解くことができなかったが、室内塵に極めて近いことは明白であった。これらの同位体比による結果からも、これら日本人小児の鉛曝露源として、土壌や室内塵などの非食餌性経口摂取源（non-dietary oral exposure）の寄与が大きいことが示唆された。

(2) 全体の研究成果

1) 全体の研究成果の要旨

76 名の小児から提供を受けた血液検体と 2005-06 年に静岡県内で採血し、保管されていた小児の血液 132 検体の鉛分析を行った。平成 20 年度の検体と合わせ、252 検体の平均濃度は $1.21 \mu\text{g}/\text{dL}$ と、世界的にも最も低い部類であった。血液鉛濃度は 0-3 歳児でやや高めであり、若干の有意な地域差が見られた。性別や受動喫煙は影響因子ではなかった。分布から推定すると、 $4 \mu\text{g}/\text{dL}$ を超える日本人小児は全体の 0.07%程度であると見積もられた。

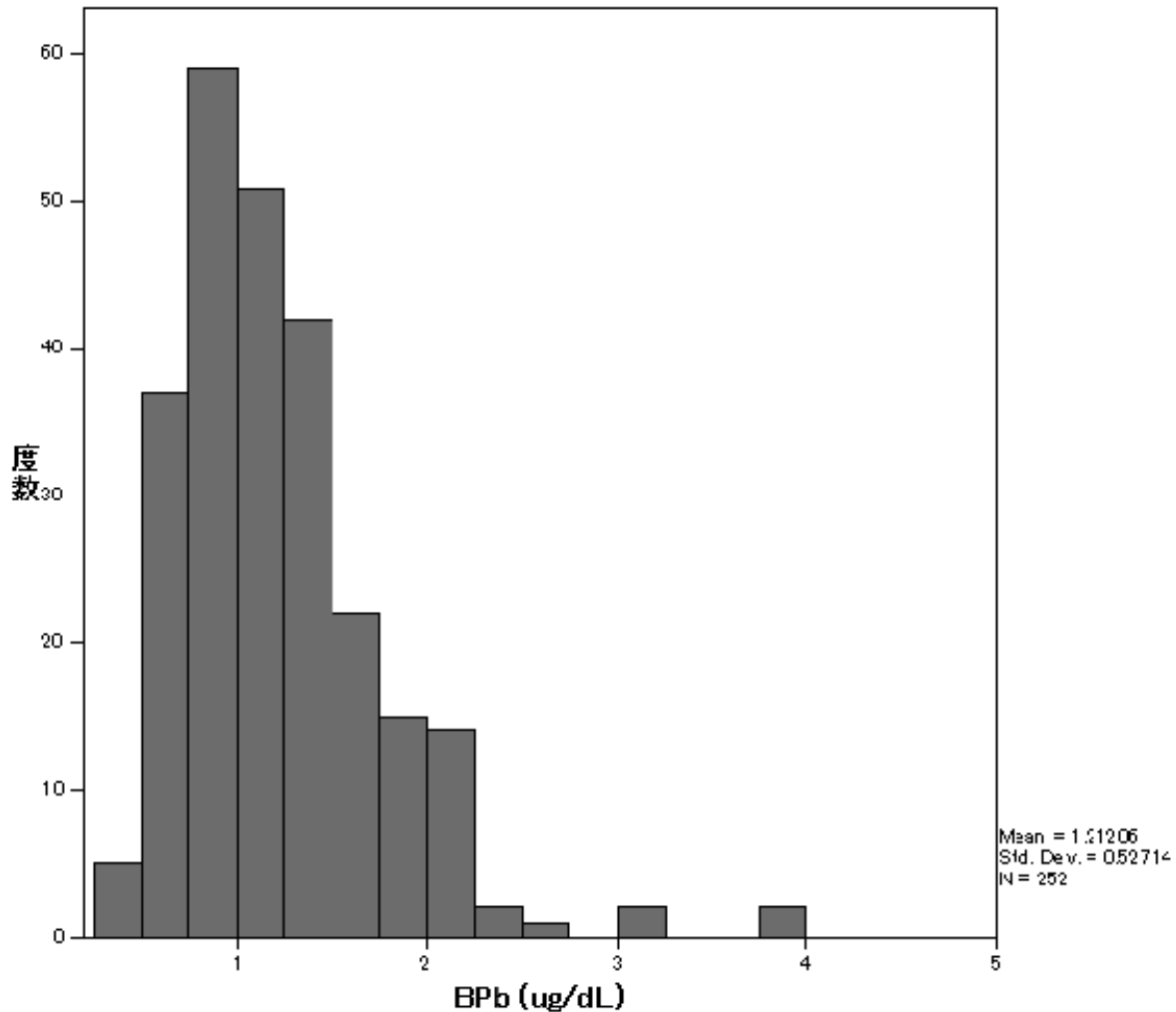
採血した小児のうち、10 名については、家庭環境試料の採取に協力が得られた。3 名について陰膳、土壌、室内塵、室外ダストなどの鉛濃度と各媒体の摂食量から、一日鉛総曝露量は $2.5\sim 5.0 \mu\text{g}/\text{日}$ と既往文献よりも低く、食物と室内塵とが約半分ずつを占め、土壌の寄与は少な

かった。3名中2名について、血中鉛と環境試料鉛の同位体比を比較したところ、やはり室内塵の寄与が半分以上と推定された。

2) 研究成果

○ 日本人小児の血中鉛濃度レベルと健康リスク【担当：吉永、加治、渡辺】

本年度分析した小児血液鉛濃度の結果（n=252）を、平成20年度の44検体の結果と併せ、結果を表Ⅲ-1に示す。他の国々のデータと比べても、わが国小児は世界で最も低い鉛曝露レベルであることが明らかである。図Ⅲ-1にヒストグラムを示す。



図Ⅲ-1 血中鉛濃度のヒストグラム

表Ⅲ-1 日本人小児の血中鉛濃度

| 地域 | 採血時期 | N | 年齢 | 血中鉛濃度 ($\mu\text{g/dL}$) | |
|----|-----------|-----|---------------|----------------------------|------------------|
| | | | | 平均 \pm SD | 中央値 (min-max) |
| 東京 | 2008-2009 | 73 | 6.1 \pm 3.9 | 1.04 \pm 0.31 | 0.97 (0.30-2.14) |
| 大阪 | 2008-2009 | 26 | 5.4 \pm 3.9 | 1.33 \pm 0.45 | 1.33 (0.64-2.44) |
| 静岡 | 2008-2009 | 21 | 8.9 \pm 3.2 | 1.07 \pm 0.38 | 1.08 (0.46-2.01) |
| | 2005-2006 | 132 | 7.0 \pm 3.6 | 1.31 \pm 0.62 | 1.20 (0.43-3.87) |
| 合計 | | 252 | 6.8 \pm 3.8 | 1.21 \pm 0.53 | 1.12 (0.30-3.87) |

この分布が母集団の分布を代表しているものとして、この幾何平均と幾何標準偏差から、分布が推定し、血中鉛濃度 $4 \mu\text{g/dL}$ を超える日本人小児は約 0.07% であると推定した。15 歳未満の日本人が 1800 万人いるので、血中鉛が $4 \mu\text{g/dL}$ を超過する小児の数は 1.3 万人と見積もられる。

○ 日本人小児の一日鉛曝露量とその内訳の推定【担当：吉永、渡辺】

調査者による家庭訪問と家庭環境試料採取の同意の得られた 10 名の家庭のうち、3 名分について鉛曝露量の解析が終了している。結果を表Ⅲ-2 に示す。

表Ⅲ-2 3 名の対象者の鉛一日曝露量

| 対象者 ID | 性別 | 年齢 | 血中鉛濃度 ($\mu\text{g/dL}$) | 曝露源濃度 (mg/kg) | 一日曝露量 ($\mu\text{g/d}$) |
|--------|----|----|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| 1 | m | 7 | 3.12 | 屋外ダスト 158 | 0.032 |
| | | | | 陰膳 0.0017 | 2.3 |
| | | | | ハウスダスト 100 | 2.5 |
| | | | | 土壌 15.6 | 0.13 |
| | | | | 合計 | 5.0 |
| 2 | f | 8 | 1.1 | 屋外ダスト 284 | 0.042 |
| | | | | 陰膳 0.0010 | 1.2 |
| | | | | ハウスダスト 43.5 | 1.1 |
| | | | | 土壌 25.5 | 0.22 |
| | | | | 合計 | 2.5 |
| 3 | f | 9 | 3.34 | 屋外ダスト 180 | 0.027 |
| | | | | 陰膳 0.0024 | 2.8 |
| | | | | ハウスダスト 66.3 | 1.7 |
| | | | | 土壌 26.2 | 0.22 |
| | | | | 合計 | 4.7 |

○ 安定同位体分析による日本人小児鉛曝露源の解析【担当：田中】

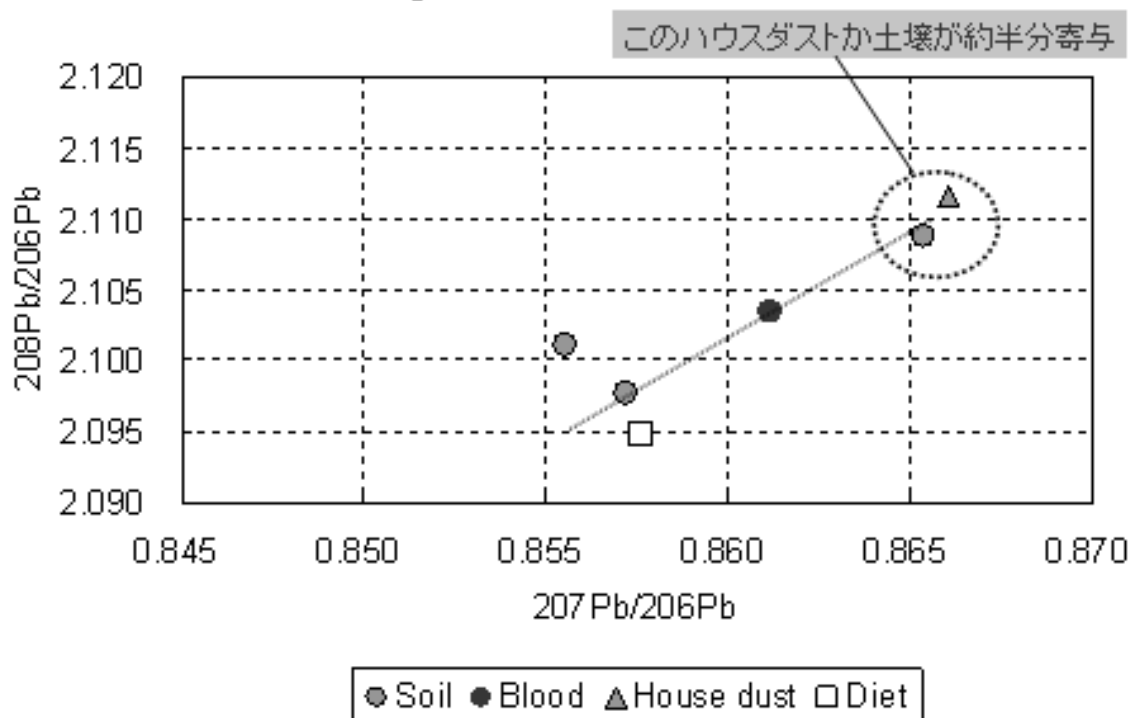
陰膳・土壌・室内塵について、模擬胃液によって抽出した可給態鉛および、血中鉛を臭素錯体-陰イオン交換法あるいはキレート樹脂法によって分離精製し、MC-ICPM によって測定した鉛同位体比を図Ⅲ-2 に示す。線形計画法により各媒体の寄与を見積もると、食物：室内塵：土壌=19：26～50：31～54 であった。

3 名の小児の環境中鉛濃度、鉛同位体比のデータは、対象とした小児の鉛曝露量は $<5 \mu\text{g/日}$ であること、鉛曝露源として室内塵や土壌が大きく寄与すること、を示していた。これらは従来の一部の報告と大きく異なるものである。

中西らは厚生労働省のトータルダイエットスタディ (TDS) データ、大気・水道水・土壌の鉛濃度データなど、公表されているデータをもとに日本人小児 (0～6 歳の平均) の鉛曝露量を $1.6 \mu\text{g/kg/日}$ と推定した。これらの小児の体重は 16kg (0～6 歳の平均体重) と推定されているので、一日鉛総曝露量は約 $26 \mu\text{g/日}$ ということになる。そのうち、食物が 82%、飲料水が 9.2%、土壌・室内塵が 8.9% の寄与であるという。中西らがもとにしている厚生労働省の TDS 調査と本研究の調査法は異なっている。TDS 調査はマーケットバスケット法で、本研究は陰膳法である。陰膳法の場合、実際に食べたものが 100% 確実にサンプリングできているとは限らないため、やや低めの値が得られることは考えられる。しかしながらこれが中西らの $21 \mu\text{g/日}$ と本研究の $2.1 \mu\text{g/日}$ の 10 倍の差の原因とは考えづらい。現時点でこの原因は不明である。

マルチコレクター-ICP質量分析による同位体比分析結果

清水市8歳女児、BPb 1.1 $\mu\text{g/dL}$



図III-2 8歳女児の血液および環境媒体中鉛の安定同位体比

IV 平成22年度研究成果報告

1 平成22年度の研究目標

研究項目「日本人小児の血中鉛濃度レベルと健康リスク」においては、平成22年度も小児からの採血及び血中鉛分析を継続する。当初の目標である血液300検体にはあと48で達するが、検体数が多いほど結果の信頼性が高まることを考え、48以上のなるべく多い検体数を得ることを目標とする。研究項目「日本人小児の一日鉛曝露量とその内訳の推定」については、平成22年度も引き続き同意の得られた家庭を訪問して陰膳、室内塵などのサンプリングと鉛分析を行う。すでに10戸分のサンプルを得ているので、平成22年度中にはあと10戸分のサンプルを得ることを目標とする（3年間の研究期間中に計20戸）。研究項目「安定同位体分析による日本人小児鉛曝露源の解析」について、平成22年度も継続して測定・解析する。現在分析済みは2戸分なので、平成22年度中にはあと8戸を目標とする（3年間の研究期間中に10戸）。

2 平成22年度の主な研究成果

(1) 研究項目ごとの研究成果の概要

○ 日本人小児の血中鉛濃度レベルと健康リスク

* 個別課題名 日本人小児の血中鉛濃度分析と健康リスク推定

平成22年度終了までに352名分の小児血液検体の鉛分析を終えた。その平均値は $1.07 \mu\text{g}/\text{dL}$ （幾何平均値）であり、その分布をもとに推定した結果、 $4 \mu\text{g}/\text{dL}$ を超過する小児は0.075%であった。変動要因を検討した結果、年齢、居住地域、親の喫煙が有意な要因であった。

○ 日本人小児の一日鉛曝露量とその内訳の推定

* 個別課題名 環境サンプルの鉛測定に基づく曝露量推定

平成21、22年度で計14戸の家庭に訪問し、ハウスダスト等の環境試料のサンプリングを行った。そのうち陰膳、ハウスダスト、室外ダスト、土壌のすべてをサンプリングできた11戸について、それらの試料を酸分解後、鉛濃度を測定し、各媒体の摂取量の実測値（食物）および推定値（大気、土壌、ハウスダスト）と濃度から計算すると、鉛の一日総摂取量は $5.4 \pm 4.0 \mu\text{g}/\text{日}$ （平均±SD）、内訳は、食物 $3.4 \pm 3.5 \mu\text{g}/\text{日}$ 、ハウスダスト $1.8 \pm 1.2 \mu\text{g}/\text{日}$ 、土壌 $0.18 \pm 0.13 \mu\text{g}/\text{日}$ 、大気 $0.03 \pm 0.03 \mu\text{g}/\text{日}$ であった。

○ 安定同位体分析による日本人小児鉛曝露源の解析

* 個別課題名 血液・環境サンプルの鉛同位体比測定に基づく曝露源解析

上記の11戸のうち同位体比分析に十分な試料がなかった1戸を除き、10戸について、環境試料から模擬胃液によって可給態鉛を抽出し、臭素錯体-陰イオン交換法（平成20年度確立）によって鉛を分離・精製後、マルチコレクター型ICPMSによって鉛同位体比（ $^{207}\text{Pb}/^{206}\text{Pb}$ 、 $^{208}\text{Pb}/^{206}\text{Pb}$ ）を測定した。血液中鉛も同様に測定した。その結果と、鉛濃度データとをあわせて、血中鉛への各環境試料の寄与を線形計画法によって解析した。結果的に解が得られたのは4戸であった。4戸ともハウスダスト、食物、土壌がそれぞれほぼ同等な寄与をしており、2戸はハウスダストの寄与が50%、2戸は30%、という結果であった。残り6戸は解が得られなかった。これはサンプリングした試料以外の鉛摂取源があるか、サンプリングした試料の鉛濃度・同位体比の代表性が乏しかった可能性がある。

(2) 全体の研究成果

1) 全体の研究成果の要旨

東京、静岡、大阪の小児科医の協力のもと収集した 352 血液検体の鉛濃度幾何平均値は 1.07 $\mu\text{g}/\text{dL}$ と、予想通り世界的にみても最も低いデータの一つであった。その分布から推定される日本人小児の鉛健康リスク（認知機能の低下）は無視できるほど小さいものであった。小児の血中鉛濃度の変動要因として年齢、地理的要因、受動喫煙があった。低い血中鉛濃度という結果は、採血児のうち 11 名について求めた非常に低い鉛曝露量推定値（2.4~13 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、平均 5.4 $\mu\text{g}/\text{日}$ ）からみても矛盾がなかった。この対象者について、精密同位体比測定値から推定した鉛摂取源として、食物、ハウスダストと土壌がそれぞれ同程度の寄与をもつものと推定された。

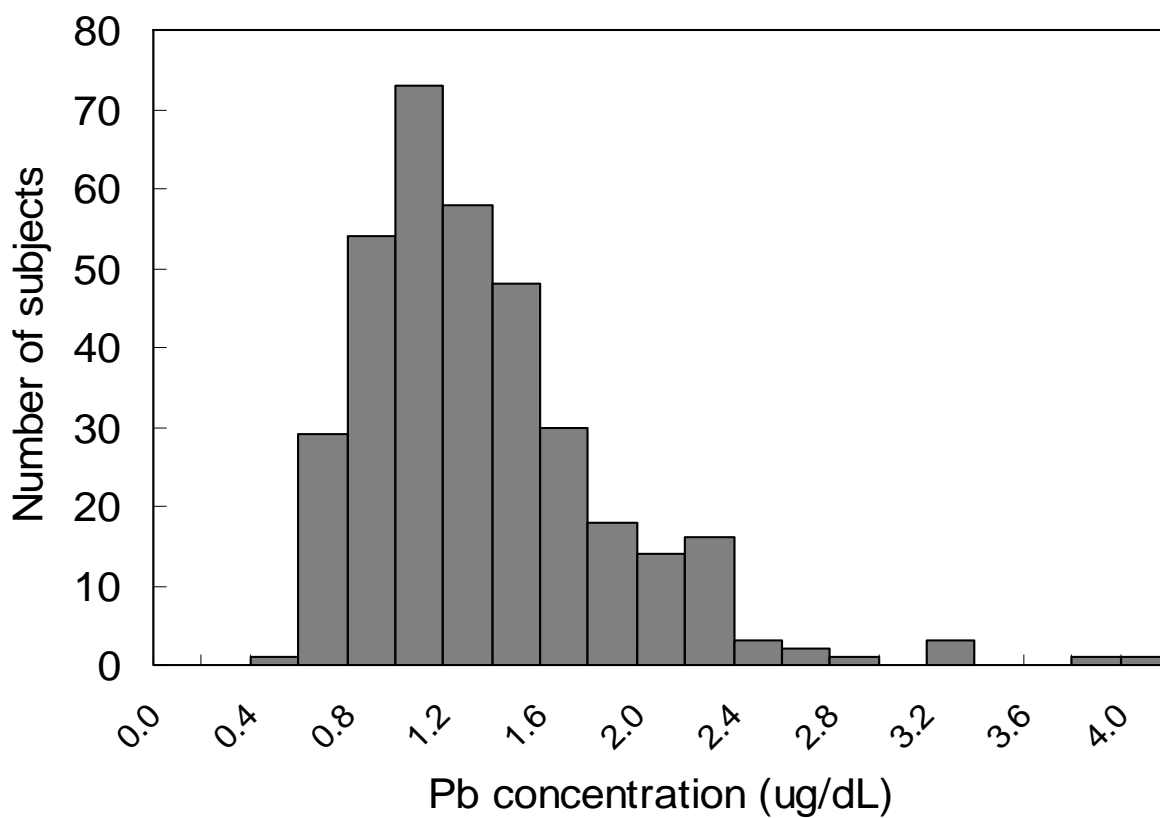
2) 研究成果

○ 日本人小児の血中鉛濃度レベルと健康リスク

352 検体の血中鉛濃度のヒストグラムを図IV-1 に示す。幾何平均値は 1.07 $\mu\text{g}/\text{dL}$ であった。この分布から、血中鉛が 4 $\mu\text{g}/\text{dL}$ （最近の疫学調査結果から推定できる無影響参照値）、10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ （米国疾病管理センターの action level）を超過する確率を、モンテカルロシミュレーションによって推定した結果、それぞれ 100,000 回の試行中、超過したのは 75、0 回であった。このことより、現在の日本人小児の鉛曝露による健康リスクは無視しうるほどの大きさであると考えられた。

小児血中鉛濃度の変動要因を統計的に探索した。血中鉛濃度（対数変換）は小児の年齢と有意な負の関連を示した（ $r=-0.193$, $p<0.001$ ）。性差は有意ではなかった。東京、大阪、静岡の 3 地域で比較すると、東京の鉛濃度が静岡、大阪に比較して有意に低かった（表IV-1）。地域による年齢差を補正するために、共分散分析を行なって改めて地域差を検討したが、東京が大阪、静岡に比べて濃度が低いという結果は変わらなかった。また、採血した小児の同居家族の喫煙状況によってデータを 3 分割して比較した。同居家族構成員が①非喫煙者だけである、②喫煙者がいるが子供の前では吸わない、③喫煙者がおり子供の前でも吸う、の 3 群にわけて一元配置分散分析を行ったが有意な変動は見いだせなかった。ところがこの 3 群で平均年齢が異なった（③に属する小児の年齢が高い）ので、共分散分析を行ったところ、図IV-2 に示すように、③の子供の前でもタバコを吸う家族がいる小児の血中鉛濃度は有意に高いことが明らかになった。

血中鉛濃度の地域間差（表IV-1）と喫煙との関連を調べた。統計的に有意ではないものの、東京の対象小児の家族には、大阪や静岡に比べて③に属する家族が少ないことが判明した。したがって血中鉛濃度に見られた地域間差には、受動喫煙の地域間差が関連している可能性もあることが示唆された。



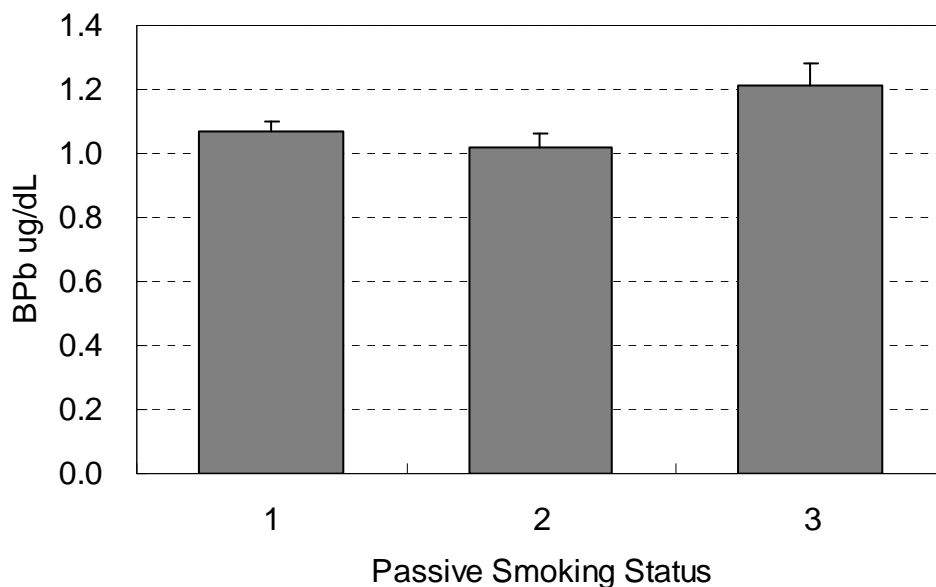
図IV-1 血中鉛濃度のヒストグラム (n=352)

表IV-1 血中鉛濃度の地域間比較

| | N | 年齢 (歳) ** | 血中鉛濃度幾何平均 (μg/dL)** |
|----|-----|-----------|---------------------|
| 東京 | 131 | 6.2±3.8* | 0.940 (1.42)# |
| 大阪 | 34 | 4.8±3.6 | 1.24 (1.41) |
| 静岡 | 187 | 7.3±3.6*# | 1.15 (1.56) |
| 合計 | 352 | 6.6±3.8 | 1.07 (1.51) |

** 年齢、血中鉛濃度とも地域間で有意な変動あり (ANOVA, $p < 0.001$)

他の平均値と有意差あり (Scheffe の多重比較、 $p < 0.05$)

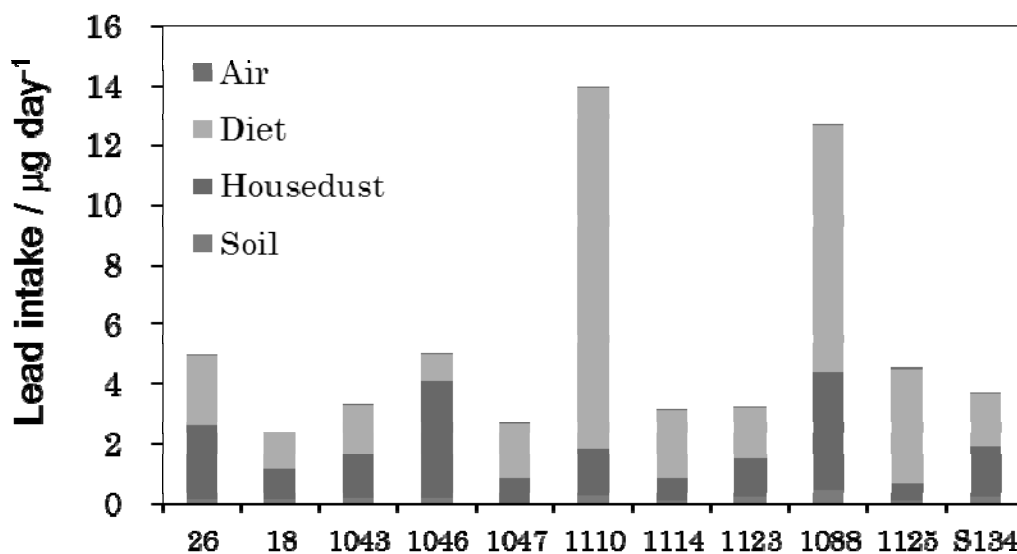


図IV-2 家族の喫煙状況と小児の血中鉛濃度

1: 同居家族に喫煙者なし、2:同居家族に喫煙者ありだが子供の前では吸わない、
 3:同居家族に喫煙者ありで、子供の前でも吸う。共分散分析による年齢調整済み平均値。1と3、2と3の間に有意差あり。

○ 日本人小児の一日鉛曝露量とその内訳の推定

平成 21 年度、22 年度に、静岡において採血対象となった小児のうち、研究協力者（小児科医師）の説明のもと、陰膳などの潜在的鉛源となる環境試料の採取に同意してくれた父兄は 14 名であった。これらすべての家庭を訪問し、陰膳（1 日分）、ハウスダスト（掃除機ごみ）、室外ダスト（外向きの窓枠に蓄積したダスト）、近隣土壌、たばこ（同居者に喫煙者がいる場合）などのサンプリングを行った。



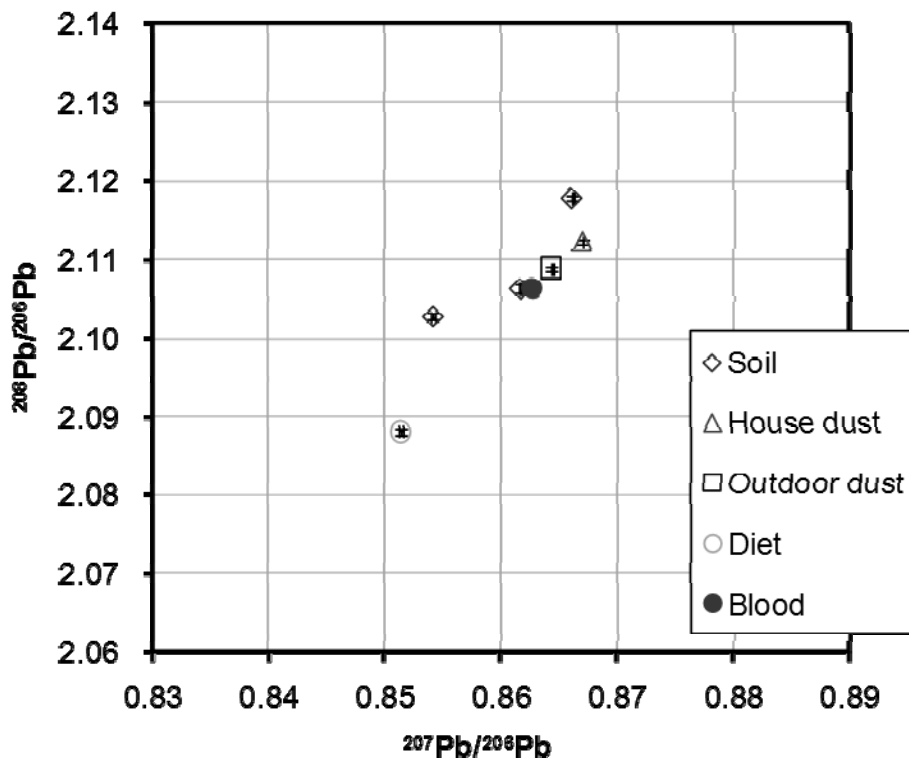
図IV-2 対象者ごとの一日鉛摂取量推定値とその内訳

それらの試料を酸分解後、ICPMSによって鉛濃度を測定し、各媒体の一日摂取量実測値（食物）および推定値（ハウスダスト、大気、土壌）と鉛濃度とから、各媒体からの鉛摂取量と、それらを合計した一日鉛摂取量を対象者ごとに算出した（図IV-2）。一日鉛総摂取量は2.4～13.9 $\mu\text{g}/\text{日}$ とやや変動幅が大きかった。平均値は5.4 $\mu\text{g}/\text{日}$ と、中西らによって推定された値（30 $\mu\text{g}/\text{日}$ ）に比較して低値であった。内訳は食物とハウスダストが主な鉛源であり、平均値では前者が58%（範囲：18～86%）、後者が38%（11～78%）をしめた。中西らは食物が80%以上と報告しており、それに比べると本研究の結果はハウスダストの寄与が大きいということを示している。なお大気や土壌が鉛摂取にあまり寄与しない、という点では本研究と中西らの研究とは一致している。

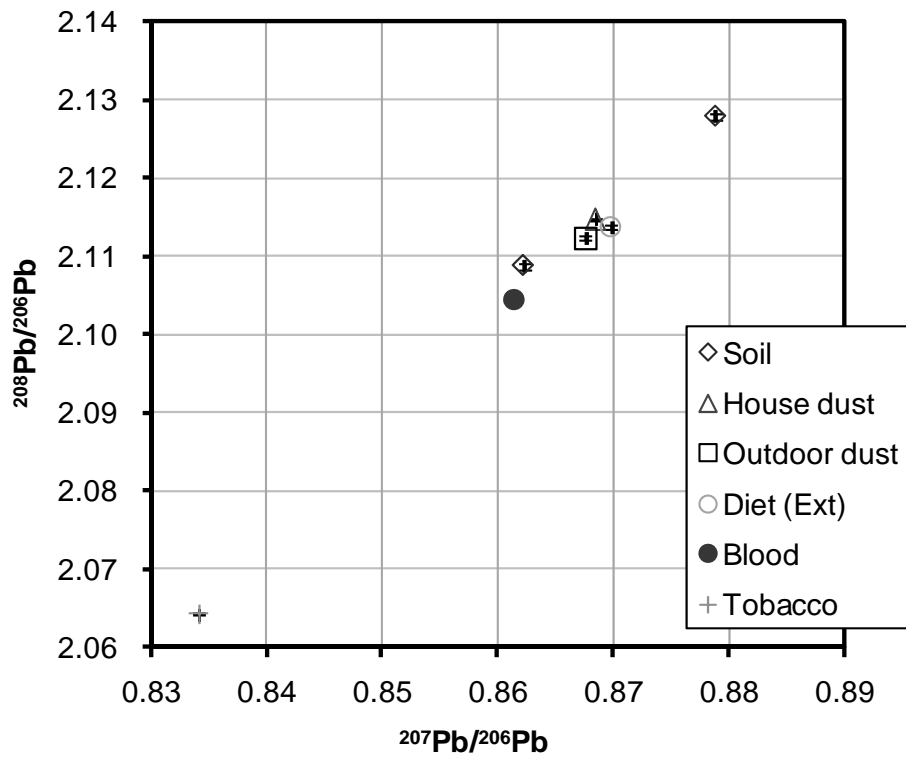
○ 研究項目名 安定同位体分析による日本人小児鉛曝露源の解析

上記研究項目で鉛分析を行ったのと同じ環境試料の、人体に吸収可能な鉛（可給態）を模擬胃液によって抽出し、臭素錯体－陰イオン交換法によって、環境試料のマトリクスから鉛を分離・精製して、マルチコレクター型ICPMSによって鉛同位体比（ $^{207}\text{Pb}/^{206}\text{Pb}$ 、 $^{208}\text{Pb}/^{206}\text{Pb}$ ）を測定した。また、当該家庭の小児の血液中鉛の同位体比を、血液を酸分解後、同様の方法で測定した。なお分析対象としたのは図IV-2の11名のうち、同位体比測定に十分な試料があった10名であった。

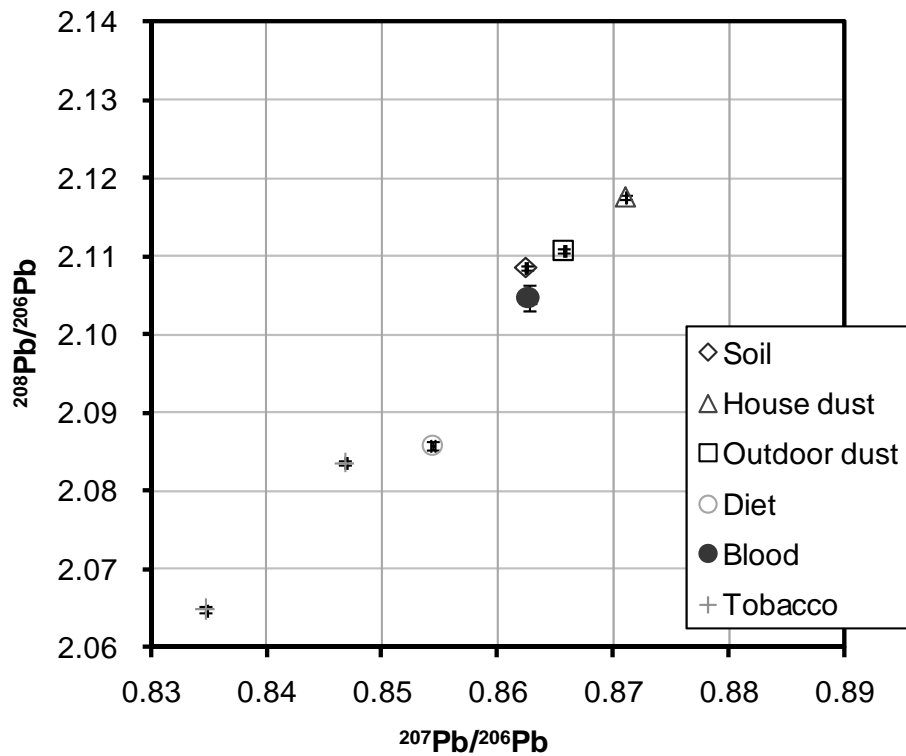
平成21年度の図III-2に加え、図IV-3～5に3つの例を示す。



図IV-3 7歳女児の場合（血中鉛濃度：1.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ）



図IV-4 11歳女児の場合（血中鉛濃度 $1.3 \mu\text{g}/\text{dL}$ ）



図IV-5 7歳男児の例（血中鉛濃度 $0.46 \mu\text{g}/\text{dL}$ ）

図IV-3は7歳女児で、食物、土壌、ハウスダストなどの鉛同位体比の中間くらいに血液の鉛同位体比が存在した。線形計画法を当てはめて計算すると、食べ物18%、学校土壌26-34%、自宅庭土壌0-9%、ハウスダスト42-57%という結果になり、ハウスダストや土壌が鉛接種に大きく寄与する例である。図IV-4は11歳女児の例であり、血液はたばこ以外の環境試料の鉛同位体比よりも低い値をとった。保護者への質問票調査より、この家庭では子供の前でたばこは吸わないということであり、たばこが鉛摂取に寄与しないと仮定すると、線形計画法を解くことができなかつた。図IV-5は7歳男児の例である。血液の鉛同位体比は図IV-3同様、環境試料の同位体比の中間にあり、線形計画法で推定される鉛摂取への寄与は、食べ物30%、土壌32-48%、ハウスダスト22-38%と、3つがほぼ同等に寄与しているという結果であった（この家庭でも喫煙者は当該小児の前ではたばこを吸わないと質問票に回答しているので、線形計画法にはたばこの同位体比を投入していない）。

線形計画法で解の得られた4名について各摂取源の寄与を表IV-2に示す。この表からわかるように、産業技術総合研究所のリスク評価書における鉛の摂取源情報に比べると、ハウスダストや土壌の寄与が大きいという推定結果であった。

表IV-2 線形計画法によって推定された鉛摂取源ごとの寄与内訳

| 対象者 ID | 18 | 1043 | 1046 | 1047 |
|-------------|--|--|--|--|
| 性別、年齢 | 女児、8歳 | 女児、7歳 | 男児、7歳 | 女児、9歳 |
| 摂取源、寄与率 (%) | 食物、19% 土壌、34-39% ハウスダスト、 42-47% | 食物、18% 土壌（庭）、0-9% 土壌（学校）、 26-34% ハウスダスト、 42-57% | 食物、30% 土壌、32-48% ハウスダスト、 22-38% | 食物、38% 土壌、32-33% ハウスダスト、 29-30% |

なお、図IV-4に示した例のように、10名中6名の場合には線形計画法で解が得られなかつた。これは、サンプリングした試料以外の未知の鉛摂取源がある、サンプリングした試料の鉛濃度や同位体比に代表性が欠如している、などを示すものであると考えられる。

IV 研究期間を通じた全体の研究成果

1 研究全体における主な研究成果

(1) 研究項目ごとの研究成果の概要

○ 日本人小児の血中鉛濃度レベルと健康リスク

* 個別課題名：血中鉛分析のための基礎的検討（担当：吉永、渡辺）

* 個別課題名：日本人小児の血中鉛濃度分析と健康リスク推定（担当：吉永、渡辺、加治）

一般の日本人小児の血中鉛濃度を測定し、健康リスクを推定することを目的とした。血液中の微量鉛濃度を信頼性高く測定するために、鉛汚染の少ない採血器具の選択、血液試料の酸分解条件および分解溶液中鉛濃度の真度・精度の高いICPMS測定条件の最適化を行い、血液認証標準物質の分析を通じ、また研究室間クロスチェックにより、本研究における血中鉛分析が信頼性高いものであることを明らかにした。東京・静岡・大阪の研究協力者（小児科医師）により採血された計352血液検体の鉛分析を行った。その結果、幾何平均値は $1.07 \mu\text{g/dL}$ と、世界的にみても低い値であることを確認した。米国CDCのaction level ($10 \mu\text{g/dL}$) および最近の疫学調査結果に基づく暫定無影響レベル ($4 \mu\text{g/dL}$) を超過する日本人小児は0および0.075%程度と見積もられ、日本人小児の鉛による健康リスクは極めて小さいことを明らかにした。また小児の血中鉛の変動要因として、年齢（負の関連）、地域（東京<静岡・大阪）、受動喫煙（なし<あり）があることを示した。

○ 日本人小児の一日鉛曝露量とその内訳の推定

* 個別課題名：環境試料中鉛分析のための基礎的検討（担当：吉永、渡辺）

* 個別課題名：環境サンプルの鉛測定に基づく曝露量推定（担当：吉永、渡辺）

採血対象者となった小児のうち保護者に承諾が得られた場合には、家庭を訪問して小児の潜在的鉛源となる環境試料（陰膳、土壌、ハウスダスト、室外ダスト等）の採取を行い、その鉛濃度と各試料の摂取量から、対象小児の鉛一日摂取量を推定した。各種環境試料の酸分解条件、ICPMSによる鉛濃度測定条件を最適化し、信頼性のある測定値が得られるようにした。3年間で14名の対象者から協力を得、環境試料の採取・分析を行った。そのうち11名で摂取量推定に十分な試料が得られた。11名の一日鉛摂取量平均 \pm SDは $5.4 \pm 4.0 \mu\text{g/日}$ （範囲 $2.4 \sim 13.9 \mu\text{g/日}$ ）、内訳は、食物 $3.4 \pm 3.5 \mu\text{g/日}$ 、ハウスダスト $1.8 \pm 1.2 \mu\text{g/日}$ 、土壌 $0.18 \pm 0.13 \mu\text{g/日}$ 、大気 $0.027 \pm 0.028 \mu\text{g/日}$ であった。これまで産業総合技術研究所から報告された日本人小児の一日鉛曝露量（6歳児で経口 $1.5 \mu\text{g/kg/day}$ 、体重20kgとして $30 \mu\text{g/日}$ ）にくらべて低めの値であり、また内訳も、食物からの寄与が小さいものであった。日本人小児の鉛曝露源として、ハウスダストの寄与が大きいことが示唆された。

○ 安定同位体分析による日本人小児鉛曝露源の解析

* 個別課題名：血液及び環境試料中鉛安定同位体分析のための基礎的検討（担当：田中）

* 個別課題名：血液・環境サンプルの鉛同位体比測定に基づく曝露源解析（担当：田中）

小児の血液および環境試料中鉛の精密な鉛安定同位体比を比較することで、血中鉛の起源を推定するために、マルチコレクター型（MC）ICPMSによる同位体比分析条件を検討した。その結果、試料のマトリクスから鉛を分離すれば極めて高精度な同位体比測定が可能であることを見出し、鉛の分離・精製法として臭素錯体-陰イオン交換法が適していることを確認した。家庭

訪問をした 11 名のうち同位体比分析に十分な試料がなかった 1 名を除き、10 名について同位体比分析を行った。環境試料から模擬胃液によって可給態鉛を抽出し、上記方法によって鉛を分離・精製後、MCICPMS によって鉛同位体比 ($^{207}\text{Pb}/^{206}\text{Pb}$ 、 $^{208}\text{Pb}/^{206}\text{Pb}$) を測定した。血液中鉛も同様に測定した。その結果と、鉛濃度データとをあわせて、血中鉛への各環境試料の寄与を線形計画法によって解析した。結果的に解が得られたのは 4 戸であった。4 戸ともハウスダスト、食物、土壌がそれぞれほぼ同等な寄与をしており、2 戸はハウスダストの寄与が 50%、2 戸は 30%、という結果であった。残り 6 戸は解が得られなかった。これはサンプリングした試料以外の鉛摂取源があるか、サンプリングした試料の鉛濃度・同位体比の代表性が乏しかった可能性がある。

(2) 全体の研究成果

1) 全体の研究成果の要旨

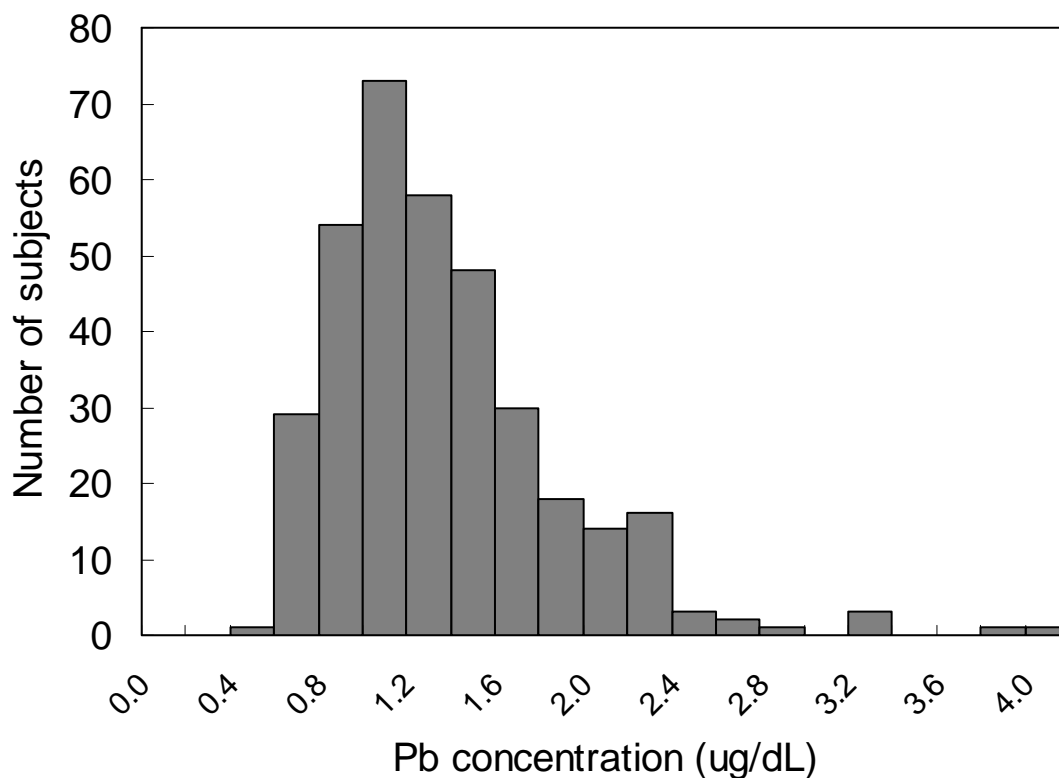
東京、静岡、大阪の小児科医の協力のもと日本人一般小児の血液を 352 検体収集し、鉛濃度を測定した。日本人小児の血中鉛濃度幾何平均値は $1.07 \mu\text{g}/\text{dL}$ と、予想通り世界的にみても最も低いデータの一つであった。その分布から推定される日本人小児の鉛健康リスク（認知機能の低下）は無視できるほど小さいものであった。小児の血中鉛濃度の変動要因として年齢、地理的要因、受動喫煙があった。低い血中鉛濃度という結果は、採血児のうち 11 名について求めた非常に低い鉛曝露量推定値 ($2.4\sim 13 \mu\text{g}/\text{日}$ 、平均 $5.4 \mu\text{g}/\text{日}$) からみても矛盾がなかった。この対象者について、環境試料と血液の鉛精密同位体比測定値から推定した鉛摂取源として、食物、ハウスダストと土壌がそれぞれ同程度の寄与をもつものと推定された。

2) 研究成果

本研究は日本人一般小児の血中鉛濃度、鉛の摂取量や摂取源に関する情報を得て、鉛による小児の健康リスク評価の基礎データとすることを目的として行われた。研究の概略は、東京、静岡、大阪において、研究協力者（小児科医師）の協力のもと、小児から採血を行い、それを東京大学で前処理・鉛濃度分析を行うこと、また、採血対象となった小児のうち、さらに家庭訪問による潜在的鉛摂取源サンプル（陰膳、ハウスダスト、土壌、室外ダスト等）の採取と鉛濃度分析により一日鉛摂取量とその内訳を推定、さらにそれらサンプルの精密鉛同位体比分析（於 国立環境研究所）により、血中鉛の起源（摂取内訳）を推定するものである。

血中鉛濃度は $\mu\text{g}/\text{dL}$ のオーダーで微量であるため、まずは血中鉛を信頼性高く測定する諸条件の整備が必要であった。採血に使用する注射針やシリンジ（使用する場合）の汚染チェック（平均的に 0.006 ng ）を行うとともに、血液を保存することになる真空採血管について、鉛汚染が少ないものを実測によるスクリーニングに基づき選定した ($0.05 \text{ ng}/\text{採血管}$)。これらの汚染は合計しても 0.06 ng であり、実際の血液中に含まれていると考えられる鉛量 ($20 \text{ ng}/2\text{mL}$) と比較して十分低いレベルであった。また血液検体の酸分解条件、血液分解液中鉛濃度の ICPMS 測定条件などを最適化し、血液認証標準物質 (Sero^R, Norway) や、研究室間クロスチェック (吉永&渡辺) を通じて、血液鉛分析の精度・真度を評価し、信頼性の高い分析ができることを確認した。

東京、静岡、大阪の計 8 名の研究協力者および分担者の加治が、合計 352 名の小児（年齢 1-14 歳）から採血を行った。その鉛濃度測定値をヒストグラムとして図 V-1、また、地域間の比較を表 V-1 に、それぞれ示す。



図V-1 血中鉛濃度のヒストグラム (n=352)

表V-1 血中鉛濃度の地域間比較

| | N | 年齢 (歳) ** | 血中鉛濃度幾何平均 (μg/dL)** |
|----|-----|-----------|---------------------|
| 東京 | 131 | 6.2±3.8* | 0.940 (1.42)# |
| 大阪 | 34 | 4.8±3.6 | 1.24 (1.41) |
| 静岡 | 187 | 7.3±3.6*# | 1.15 (1.56) |
| 合計 | 352 | 6.6±3.8 | 1.07 (1.51) |

** 年齢、血中鉛濃度とも地域間で有意な変動あり (ANOVA, $p < 0.001$)

他の平均値と有意差あり (Scheffe の多重比較、 $p < 0.05$)

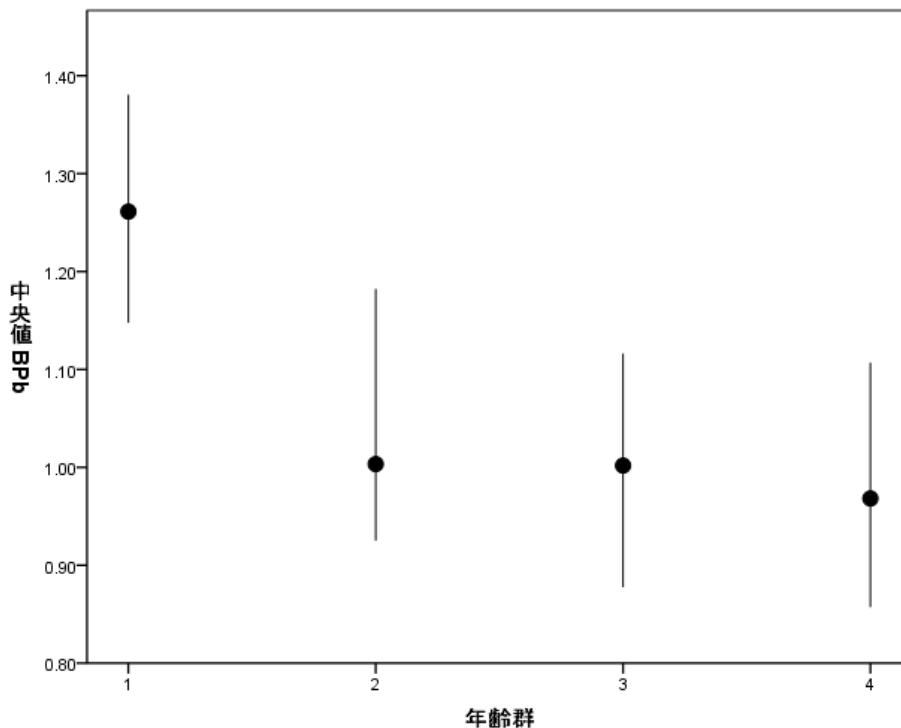
352名全体の幾何平均値は $1.07 \mu\text{g/dL}$ であり、世界的にみても最も低い部類に入る値であった (表V-2)。

表V-2 小児の血中鉛濃度の国際比較

| | 検体数 | 採血年 | 年齢 | 幾何平均値 μg/dL | 文献 |
|-----|-----|-----------|------|----------------|----------------|
| 日本 | 352 | 2005-2010 | 1-14 | 1.07 | 本研究 |
| カナダ | 910 | 2008-2009 | 6-11 | 0.90 | Bushnik et al. |
| USA | 968 | 2005-2006 | 1-5 | 1.43 | US CDC |
| | 934 | | 6-11 | 1.02 | |

| | | | | | |
|-------|--------|-----------|------|-------|---------------------------|
| ドイツ | 1560 | 2003-2006 | 3-14 | 1.63 | Kolossa-Gehring et al. |
| 韓国 | 667 | 2008 | 8-11 | 1.9* | Cho et al. |
| 南アフリカ | 429 | 2002-2003 | 5-11 | 6.4* | Mathee et al. |
| 中国 | 94,778 | 2000- | 0-14 | 8.07* | He et al. |
| インド | 754 | 2002 | <12 | 8.36 | Nichani et al. |

図V-1に示した血中鉛濃度の分布をもとにして、日本人小児の血中鉛濃度の推定値を乱数をもとに無作為に発生させ、それが米国CDCのaction level (10 $\mu\text{g/dL}$) あるいは最近の疫学調査に基づく小児の認知機能への無影響レベル (4 $\mu\text{g/dL}$) を超過するかどうか、10万回の試行を行った。その結果、CDC action level を超過する試行数は0、4 $\mu\text{g/dL}$ を超過する試行数は75 (0.075%) であった。以上より、本研究で求めた血中鉛濃度の分布から推定する限り、日本人小児の鉛摂取による健康リスクは無視しうるくらい小さいということを意味している。



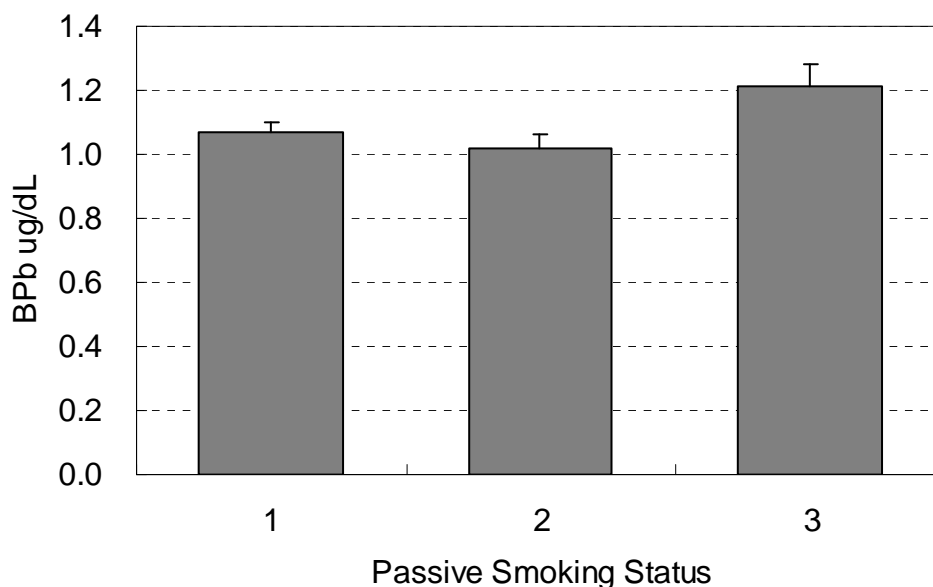
図V-3 年齢群ごとの血中鉛濃度 (中央値)

1: 1-3歳、2: 4-6歳、3: 7-9歳、4: >10歳

小児の血中鉛濃度にはいくつかの変動要因があることがわかった。たとえば年齢と血中鉛濃度の間には有意な負の相関がみられた ($r=-0.193$, $p<0.001$)。いままで各国で行われた調査では、2歳児の血中鉛濃度が最も高く、その後低下傾向を示すというが、1-3歳群が高く、それ以降ほぼ一定であった本研究結果 (図V-3) もそれと矛盾しない。

また、表V-1に示したように、小児の血中鉛濃度には地域差が存在した。すなわち東京は大阪、静岡に比べて平均濃度が小さい。しかし平均年齢も地域差があったので、共分散分析により年齢調整した平均値を求めて比較したが、東京が他の2地域より低いというのは変わりなかった。

さらに、採血の際に保護者に質問票にて聴取した、採血対象小児の受動喫煙と血中鉛濃度との関連をみた。採血対象となった小児に喫煙する同居者がいない、喫煙同居者はいるが小児の前では吸わない、喫煙同居者がいて小児の前でも吸う、の3群に分けて比較すると有意な変動は見られなかった（ANOVA, P=0.09）が、各群の平均年齢が有意に異なった（「子供の前でタバコを吸う同居者あり」群の平均年齢が高い）ので、共分散分析によって年齢調整した平均値を求めて比較したものが図V-4である。



図V-4 同居家族の喫煙状況と小児の血中鉛濃度

1: 同居家族に喫煙者なし、2: 同居家族に喫煙者ありだが子供の前では吸わない、3: 同居家族に喫煙者ありで、子供の前でも吸う。
共分散分析による年齢調整済み平均値。1と3、2と3の間に有意差あり。

この図は、子供の前でもタバコを吸う家庭の子供、すなわち受動喫煙のある子供は血中鉛濃度が約1割程度高いことを示している。タバコには鉛が含まれていることはよく知られており、この結果はタバコ煙に含まれる鉛を吸引することによる直接影響か、あるいはなんらかの交絡因子による影響の結果なのか、明確ではない。

静岡の研究協力者は、採血対象となった小児のうち、鉛摂取源調査に協力してくれる家庭のリクルートを行った。協力を承諾してくれた14戸の家庭に東大から調査員が訪問し、潜在的な鉛摂取源となる、食物（陰膳）、家庭・学校の土壌、ハウスダスト（掃除機ゴミ）、室外ダスト、水道水および同居家族に喫煙者がいる場合、タバコ、をサンプリングした。またその際に保護者に対し対象小児の日常活動状況や家庭環境に関する質問票への回答を依頼した。

採取した環境試料は、酸分解後、ICPMSによって鉛濃度を測定した。食物摂取重量は実測値（陰膳の重量）、換気率・土壌摂取量・ハウスダスト摂取量はそれぞれ既往の文献に基づくデフォルト値を用い、 $\Sigma[\text{濃度}] \times [\text{摂取量}]$ により一日鉛総摂取量を推定した。なお家庭訪問をした14戸中3戸は提供された試料が不十分（例：掃除機ゴミは提供するが陰膳はせず）なため、鉛摂取量の推定を行ったのは11名についてのみである。結果を表V-3に示す。

表V-3 対象小児ごとの鉛摂取内訳と一日総鉛摂取量 ($\mu\text{g}/\text{日}$)

| 対象者 ID | 食物 | 土壌 | ハウスダスト | 大気 | 合計 |
|--------|------|-------|--------|-------|------|
| 18 | 1.2 | 0.12 | 1.0 | 0.042 | 2.4 |
| 26 | 2.3 | 0.13 | 2.5 | 0.027 | 5.0 |
| 134 | 1.8 | 0.22 | 1.7 | 0.027 | 3.7 |
| 1043 | 1.6 | 0.21 | 1.5 | 0.002 | 3.3 |
| 1046 | 0.88 | 0.18 | 3.9 | 0.015 | 5.0 |
| 1047 | 1.8 | 0 | 0.84 | 0.045 | 2.7 |
| 1088 | 8.3 | 0.50 | 3.9 | 0.017 | 12.7 |
| 1110 | 12.0 | 0.25 | 1.6 | 0.009 | 13.9 |
| 1114 | 2.2 | 0.074 | 0.79 | 0.007 | 3.1 |
| 1123 | 1.7 | 0.22 | 1.3 | 0.012 | 3.2 |
| 1125 | 3.8 | 0.08 | 0.60 | 0.093 | 4.6 |
| 平均値 | 3.4 | 0.18 | 1.8 | 0.027 | 5.4 |

小児の鉛一日総摂取量は $2.4\sim 13.9\ \mu\text{g}/\text{日}$ とややばらつきがあり、平均 \pm SD は $5.4\pm 4.0\ \mu\text{g}/\text{日}$ であった。そのうち食物からは $3.4\ \mu\text{g}/\text{日}$ 、土壌からは $0.18\ \mu\text{g}/\text{日}$ 、ハウスダストからは $1.8\ \mu\text{g}/\text{日}$ 、大気からは $0.027\ \mu\text{g}/\text{日}$ と、平均値ベースで食物が約 63%、ハウスダストが 33%の寄与と、二つで 95%を占めた。土壌の寄与は 3%と極めて少ない見積もりとなった。

中西らは、6歳児の一日鉛摂取量を経口が $1.5\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、経気道が $0.015\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と推定している。6歳児の体重を中西らの通り 24kg と仮定すると、一日総摂取量は $36\ \mu\text{g}/\text{日}$ となる。本研究の結果 ($5.4\ \mu\text{g}/\text{日}$) は、中西らの 1/7 であるが、その差はすべて食物（および水道水）からの摂取量の差に由来している。本研究の $3.4\ \mu\text{g}/\text{日}$ に対し、中西らは $33\ \mu\text{g}/\text{日}$ と約 10 倍の開きがある。ちなみに Aung et al. (2006) による日本人保育園児 33 名の 7 日間陰膳調査の結果は $4.3\ \mu\text{g}/\text{日}$ であった。中西らが鉛摂取量について引用している厚生労働省の TDS 調査はマーケットバスケット法であり、調査方法の違いが結果の違いに関連しているのかもしれない。

上記における摂取源の見積もりは、食物以外の摂取源の摂取量はすべて実測ではなく、デフォルト値を代入したものであり、そこに不確かさが存在する。そこで鉛の安定同位体比 ($^{207}\text{Pb}/^{206}\text{Pb}$ 、 $^{208}\text{Pb}/^{206}\text{Pb}$) を指標として、血中鉛が対象小児の環境中の何に由来するかを異なる観点から調べることにした。ただし環境試料中の鉛の同位体比は試料間の差が大きくないために、精密な同位体比測定が必要であるため、高精度同位体比測定が可能なマルチコレクター型 ICPMS (MCICPMS) の適用性を検討した。その結果、環境試料中に存在するマトリクス(アルミニウム、鉄、カルシウム、ナトリウムなど)の妨害によって、鉛同位体比測定の精度を劣化させることを見出した。しかしマトリクスから鉛を分離・精製して測定すれば、極めて高い精度 ($2\sigma=0.02\%$) で測定が可能であることを確認した。マトリクスからの鉛の分離・精製法として確立したものを図V-5に示す。

マトリクス除去法

土壌・ダスト・血液

食事

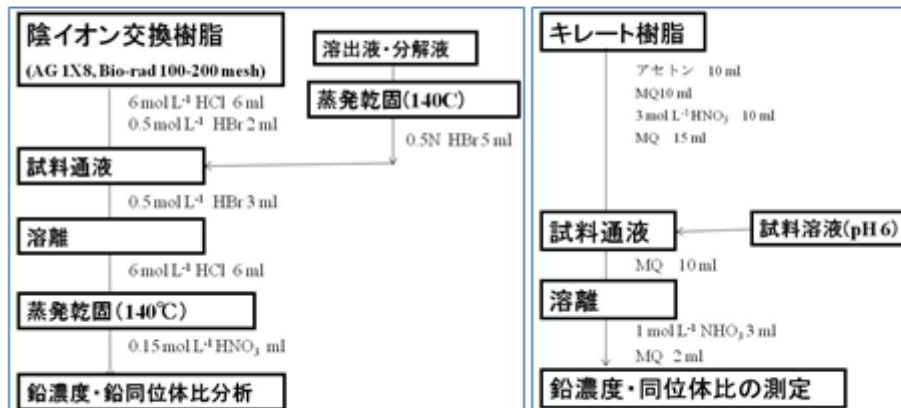


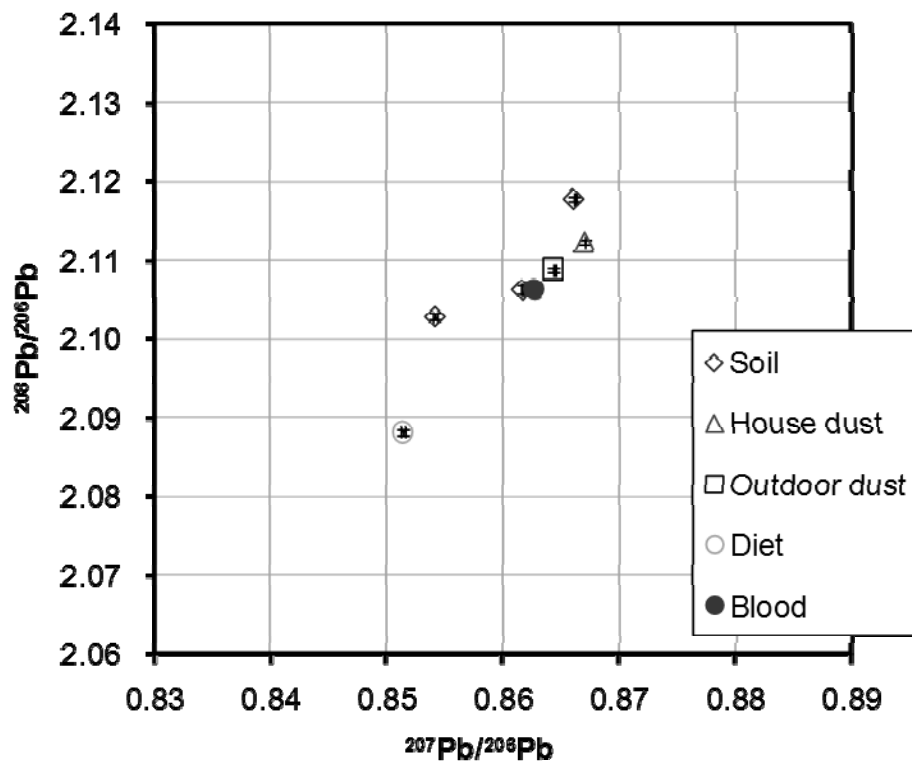
Fig. 臭素錯体-陰イオン交換法

Fig. キレート樹脂による分離法

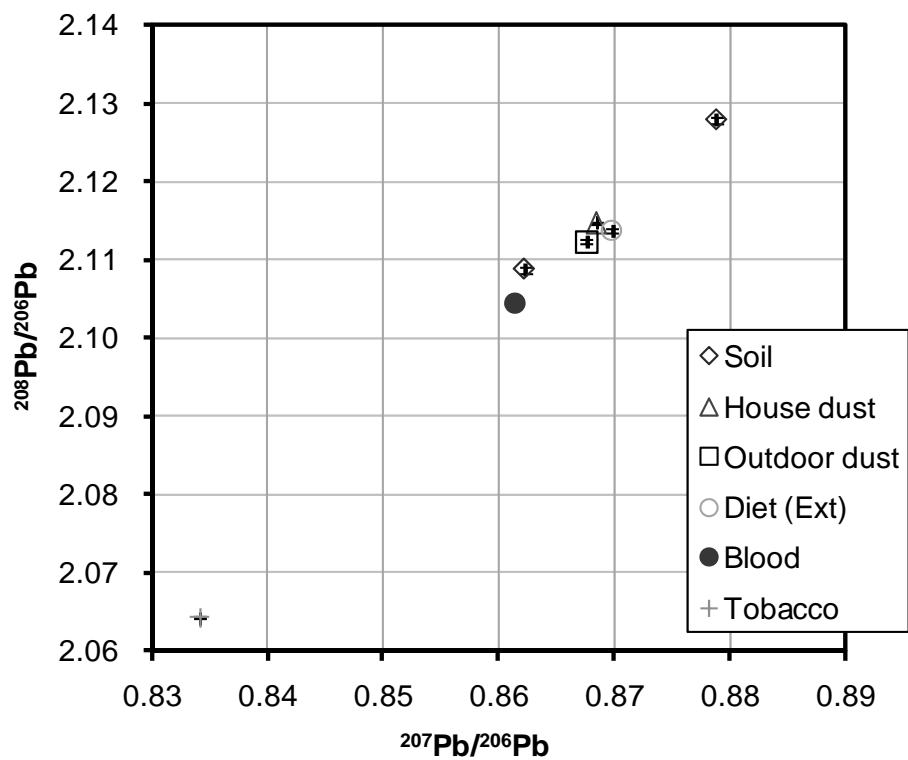
図V-5 血液・環境試料からの鉛の分離・精製法

この分析法を上述の 11 名の対象小児の家庭でサンプリングした環境試料と当該小児の血液に適用し、MCICPMS にて鉛同位体比の測定を行った。なお 11 名中 1 名については同位体比測定に十分な試料がなかったために、10 名を対象とした。また、本研究では、体内に取り込まれた鉛（血中鉛）と比較するために、環境試料中鉛も、人体に吸収しうる鉛の同位体比を測定する必要がある。そのため、環境試料から模擬胃液（0.04 mol/L グリシン水溶液、pH 1.5）を用いて抽出した鉛のみを分析対象とした。

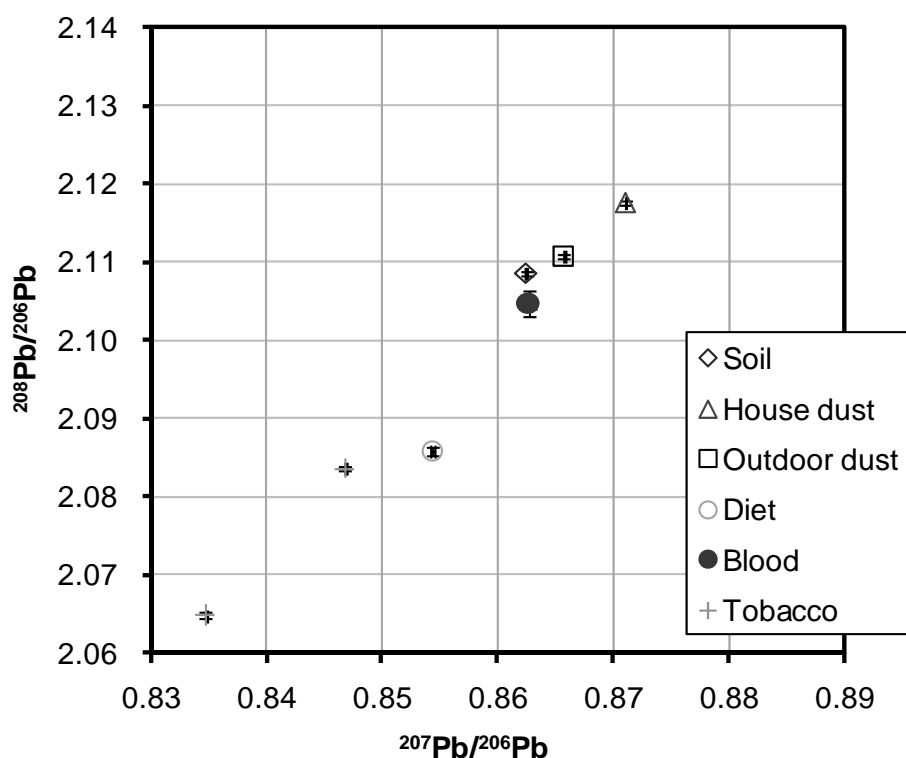
図V-6～8 に 3 つの例を示す。図の横軸は $^{207}\text{Pb}/^{206}\text{Pb}$ 、縦軸は $^{208}\text{Pb}/^{206}\text{Pb}$ であり、図中のマークに付されたバーは MCICPMS の測定誤差を表す。



図V-6 7歳女児の場合（血中鉛濃度：1.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ）



図V-7 11歳女児の場合（血中鉛濃度 1.3 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ）



図V-8 7歳男児の例（血中鉛濃度 $0.46 \mu\text{g}/\text{dL}$ ）

図V-6は7歳女児で、食物、土壌、ハウスダストなどの鉛同位体比の中間くらいに血液の鉛同位体比が存在した。線形計画法を当てはめて計算すると、食べ物18%、学校土壌26-34%、自宅庭土壌0-9%、ハウスダスト42-57%という結果になり、ハウスダストや土壌が鉛摂取に大きく寄与する例である。図V-7は11歳女児の例であり、血液はたばこ以外の環境試料の鉛同位体比よりも低い値をとった。保護者への質問票調査より、この家庭では子供の前でたばこは吸わないということであり、たばこが鉛摂取に寄与しないと仮定すると、線形計画法を解くことができなかった。図V-8は7歳男児の例である。血液の鉛同位体比は図V-6同様、環境試料の同位体比の中間にあり、線形計画法で推定される鉛摂取への寄与は、食べ物30%、土壌32-48%、ハウスダスト22-38%と、3つがほぼ同等に寄与しているという結果であった（この家庭でも喫煙者は当該小児の前ではたばこを吸わないと質問票に回答しているので、線形計画法にはたばこの同位体比を投入していない）。

線形計画法で解の得られた4名について各摂取源の寄与を表V-4に示す。環境試料の鉛濃度をもとにした推定（表V-3）では、食物とハウスダストの寄与の合計で一日総摂取量のほぼ90%を占めていたが、同位体比を指標とした場合、ハウスダストや土壌の寄与がより大きいという推定結果であった。表V-3の計算の際には、土壌やハウスダストの摂取量は実測値ではなくデフォルト値を利用していたが、これが不確かさの原因であると考えられる。

表V-4 線形計画法によって推定された鉛摂取源ごとの寄与内訳

| 対象者 ID | 18 | 1043 | 1046 | 1047 |
|-------------|--|--|--|--|
| 性別、年齢 | 女兒、8歳 | 女兒、7歳 | 男兒、7歳 | 女兒、9歳 |
| 摂取源、寄与率 (%) | 食物、19% 土壌、34-39% ハウスダスト、 42-47% | 食物、18% 土壌 (庭)、0-9% 土壌 (学校)、 26-34% ハウスダスト、 42-57% | 食物、30% 土壌、32-48% ハウスダスト、 22-38% | 食物、38% 土壌、32-33% ハウスダスト、 29-30% |

この4例をもとにして推定すると、日本人小児の鉛摂取には、ハウスダストや土壌など、非食餌性経口摂取源 (non-dietary oral sources) の寄与が食物よりも大きいものと考えられる。

なお、図V-7に示した例のように、10名中6名の場合には線形計画法で解が得られなかった。これは、サンプリングした試料以外の未知の鉛摂取源がある、サンプリングした試料の鉛濃度や同位体比に代表性が欠如している、質問票調査結果の信頼性の問題、などを示すものであると考えられる。

これら環境試料の鉛濃度 (表V-3) や鉛同位体比 (表V-4) に基づいた鉛摂取源解析とは別に、図V-3で示したように受動喫煙によるたばこ煙も血中鉛の起源として、たとえば10%程度は寄与している可能性が考えられる。以上をまとめると、これまで知られていた食物 (および水道水) に加え、ハウスダスト、土壌といった非食餌性経口摂取源、たばこ煙が、日本人小児の鉛摂取源として寄与していると考えられる。今後日本人の鉛摂取量を引き下げる必要が出た際には、これらへの対策が有効であると指摘することができる。特にハウスダストや土壌であれば手を洗うなどの簡単な対策がある。子供の前でたばこを吸わないというのも有効かつ簡単な対策である。リスク管理にとっても有用な情報を提供することができたものとする。

(3) 引用文献

Bushnik T, Haines D, Levallois P, Levesque J, Van Oostdam J, Viau C (2002) Lead and bisphenol A concentrations in the Canadian population. Health Rep 21: 7-18.

US Center for Disease Control and Prevention. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. pp. 41, 2010.

Kolossa-Gehring M, Becker K, Conrad A, Lüdecke A, Riedel S, Seiwert M et al. (2007) German Environmental Survey for Children (GerES IV) - First results. Int. J. Hyg. Environ. Health 210: 535-540.

Cho S-C, Kim B-N, Hong Y-C, Shin Y-C, Yoo HJ, Kim J-W et al. (2010) Effects of environmental exposure to lead and tobacco smoke on inattentive and hyperactive symptoms and neurocognitive performance in children. J. Child Psychol. Psychiat 51: 1050-1057.

Mathee A, Röllin H, von Schirnding Y, Levin J, Naik I (2006) Reduction in blood lead levels among school children following the introduction of unleaded petrol in South Africa. *Environ Res* 100: 319-322.

He K, Wang S, Zhang J (2009) Blood lead levels of children and its trend in China. *Sci. Total Environ* 407: 3986-3993.

Nichani V, Li W-I, Smith MA, Noonan G, Kulkarni M, Kodavor M et al. (2006) Blood lead levels in children after phase-out of leaded gasoline in Bombay, India. *Sci Total Environ* 363: 95-106.

Aung NN, Yoshinaga J, Takahashi J (2006) Dietary intake of toxic and essential trace elements by the children and parents living in Tokyo Metropolitan Area, Japan. *Food Addit Contam* 23: 883-894.

中西準子, 小林憲弘, 内藤航 (2006) 詳細リスク評価書シリーズ9 鉛 丸善, 東京.

(4) 本研究を基に発表した論文と掲載された雑誌名

Takagi M, Yoshinaga J, Tanaka A, Seyama H (2011) Isotope ratio analysis of lead in blood and environmental samples by multi-collector inductively coupled plasma mass spectrometry. *Anal Sci* 27: 29-35.

Yoshinaga J, Takagi M, Yamasaki K, Tamiya S, Watanabe C, Kaji M (in press) Blood lead levels of Japanese children. *Environ Health Prev Med*

(5) 本研究を基にした学会発表の実績

高木麻衣、田宮さやか、吉永淳、加治正行「日本人小児の血中鉛濃度：鉛分析に関わる基礎的検討」第79回日本衛生学会総会、2009年3月29日-4月1日、東京

高木麻衣、吉永淳「日本人小児のハウスダストを介した化学物質曝露による健康リスク評価」第18回環境化学討論会、2009年6月9-11日、つくば

高木麻衣、吉永淳、田中敦、瀬山春彦、上松あゆ美、加治正行「日本人小児の鉛曝露に対するハウスダストの寄与」室内環境学会総会、2009年12月13-15日、大阪

高木麻衣、吉永淳、加治正行「日本人小児の血中鉛濃度：第二報」第80回日本衛生学会総会、2010年5月9-11日、仙台

J. Yoshinaga "Isotopes in environmental health research" The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem), Honolulu, 15-20 Dec, 2010

吉永淳、高木麻衣、瀬山春彦、田中敦「日本人小児の鉛曝露とハウスダスト」日本薬学会 131 年会、2011 年 3 月 28-30、静岡.

(6) 特許および特許出願の数と概要

該当なし

(7) その他

該当なし

(8) 今後の問題点等

1) 本研究により、日本人小児の血中鉛濃度の概略は明らかになったと考えられる。一方で、血中鉛濃度には地域差があることも明らかになった。この地域差はもっと対象地域を増やして再検証する必要がある。地域差を生み出す要因を検討することで、日本人小児の鉛源に関する情報につながる可能性がある。

2) 小児の血液および生活環境試料の精密鉛同位体分析によって鉛源の特定が可能であることは本研究によって示された。この方法を多数の小児に適用し、本研究で得た知見をより一般化することが今後ぜひ必要であると考ええる。小児からの採血も、小児本人及び小児科医や保護者の理解や協力が必要であるが、家庭環境試料の採取への協力を得ることはそれ以上に困難であった。行政による本格的な調査を企画・遂行することが必要であると考ええる。