資料３

成人における有害影響と血中鉛濃度との関係（村田専門参考人）

ヒトに対する鉛の有害影響

ヒトの鉛曝露には、鉛を取り扱う産業現場で鉛の粒子（ヒューム）を肺から吸収する場合と鉛含有物を経口的に摂取して消化管から吸収する場合がある。いずれの場合でも、鉛曝露量が多くなると、造血系（ヘム合成系デルタアミノレブリン酸脱水酵素抑制、貧血）、神経系（末梢神経障害、脳症）、消化器系（鉛縁、疝痛）、腎臓（腎症）の障害が起こる（堀口, 1993）。この他、高血圧を含む心血管系影響も報告されている。

IPCS（1995）では、急性中毒の明らかな症状として、感情鈍麻、落着きのなさ、怒りっぽい、注意力散漫、頭痛、筋肉の震え、腹部痙攣、腎障害、幻覚、記憶喪失などがあり、脳障害は血中鉛濃度が成人で 100～200 μg/100 ml、小児で 80～100 μg/100 ml で起こるとし、ATSDR（2007）は鉛中毒による急性脳障害では死亡のリスクがあると述べている。

鉛の慢性影響は、通常、継続的な鉛曝露を受けている人に見られ、神経系や内分泌系障害が特徴的であるが、臨床所見はしばしば明らかでない。筋骨格系やその他の非特異的な自覚症状も多い。高尿酸血症をみるが、貧血、疝痛、腎糸球体障害は重くない。遅発症状は痛風、慢性腎障害、脳障害を特徴とし、高濃度曝露のあと多くの年月を経てから発症する。しばしば、急性中毒が発症したことが既往症として認められる（Cullen et al. 1983）。

成人における鉛の用量－反応関係

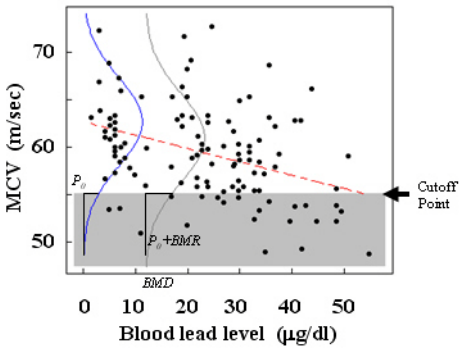
1）20 世紀末までの研究（最小毒性量による研究）

鉛作業者に関する過去の横断研究 102 論文をレビューした Araki ら（2000）の総説によると、事象関連電位（P300）、身体重心動揺、心電図 R-R 間隔変動への悪影響とともに、末梢神経伝導速度の低下は血中鉛濃度が 30～40 μg/100 ml で起こり始めると報告している。さらに、短潜時体性感覚誘発電位、視覚誘発電位、聴性脳幹誘発電位の各潜時に及ぼす影響は 40～50 μg/100 ml の血中鉛濃度から現れるとしている。また、ドイツの研究者は職業性鉛曝露による神経行動影響に関するメタ分析を行い、神経行動障害が現れ始める血中鉛濃度は 37～52 μg/100 ml と報告している（Meyer-Baron & Seeber 2000; Seeber et al. 2002）。国際的なレビュー機関である IPCS（1995）や ATSDR（2007）も、鉛作業者の末梢神経伝導速度の低下や知覚運動機能障害の閾値レベルは血中鉛濃度で 30～40 μg/100 ml と推定している。このため、ACGIH（2007）は鉛の生物学的曝露指標を 30 μg/100 ml としている。なお、これらの数値は最小毒性量（LOAEL）を用いて推定された値であり、鉛作業者群と対照群の間で有意差が認められた論文

における鉛作業者群の集団平均値（血中鉛）のうち、最も小さかった値である。

2）21 世紀の研究（Benchmark dose 法による研究）

ある有害物質の影響が標的臓器に現れ始める濃度を臨界濃度（あるいは閾値）と呼び、この値以下であれば曝露影響は通常現れないと考えられている。この臨界濃度の推定法として、従来 LOAEL や無毒性量（NOAEL）が用いられてきたが、これらは比較集団間のサンプル数に左右されやすく、対象者数が少ないと高めに算出され易くなる。この問題に対処するために、ベンチマークドース法が 1980 年代に開発され（Crump 1984）、近年の環境保健・産業保健領域の環境基準値や許容濃度の算出に使用されている（National Research Council 2000）。有害化学物質の曝露に依存して健康影響指標が変化する関係が認められる場合、曝露を受けていない集団における影響指標の異常確率を P_0 とすると、曝露量の増加に伴いその異常確率も増加する。ある一定量の異常増加率（Benchmark response, BMR）を α％とすると、その異常確率が P_0 から P_0＋α％となる時の曝露量をベンチマークドース（Benchmark dose, BMD）と定義し、その値の 95%信頼下限値をベンチマークドースレベル（Benchmark dose level, BMDL）と呼んでいる（米国環境保護庁 EPA は P_0 および α ともに５％を用いることを推奨している）。対象者数が多い場合、この BMDL は NOAEL、また BMD は LOAEL と等しくなり（Dakeishi et al. 2006）、臨界濃度と考えることができる。したがって、鉛の臨界濃度の推定を（LOAEL 法ではなく）Benchmark dose 法や Hockey Stick 回帰モデルを用いた論文で用量－反応関係を検討することが望まれる。以下に成人の鉛影響を臓器別に整理する。なお、下記以外の臓器にも鉛は悪影響を及ぼすが、他の臓器では Benchmark dose 法などによる臨界濃度が推定されておらず、また推定される集団の血中鉛平均値（LOAEL）は上記の値よりも高い。



ベンチマークドース法　血中鉛濃度の増加に伴う正中神経運動神経伝導速度（MCV）の低下（Seppäläinen et al. 1979）の例。血中鉛濃度 0 μg/100 ml の集団における MCV の値が左図左側のような正規分布を示すと仮定すると、95%正常下限値（cutoff 点）は 55 m/sec と算出される（この値は他論文の正常下限値と大体一致）。波線のような有意な量－影響関係が得られ、この線に沿って正規分布を移動させる時、cutoff 点以下になる部分が当初の 5%（P_0）から 10%（P_0+BMR）に増加する血中鉛濃度が BMD となる。

① 造血系への影響

血中鉛濃度の増加に伴い、ヘム代謝経路にあるデルタアミノレブリン酸脱

水酵素（ALAD）活性が抑制される。また、ALAD 活性の抑制に伴い、デルタアミノレブリン酸（ALA）の代謝が抑制され、血漿、赤血球、尿中のデルタアミノレブリン酸が増加してくる。このような変化が起こる臨界濃度を Benchmark dose 法で算出すると、鉛作業者 154 名の ALAD 活性の抑制が始まる血中鉛の BMDL（カッコ内は BMD）は 2.3 (2.7) μg/100 ml であり、血漿中および血液中 ALA が増加し始める血中鉛の BMDL は各々2.9 (3.3) μg/100 ml と 3.5 (4.2) μg/100 ml と算出された（Murata et al. 2003）。

ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数の低下として定義される貧血も鉛曝露により起こる。血中鉛濃度が 1～115 μg/100 ml である鉛作業者 388 名で解析した BMDL（BMD）はヘモグロビンで 19.5 (28.7) μg/100 ml、ヘマトクリットで 29.6 (44.2) μg/100 ml、赤血球数で 19.4 (29.0) μg/100 ml であった（Karita et al. 2005）。

② 神経系への影響

多くの研究者によって鉛作業者の末梢神経伝導速度の低下が報告されているが（IPCS 1995; Araki et al. 2000; ATSDR 2007）、その量－影響関係を図示した論文は少ない。Araki と Honma（1976）は血中鉛が 2～73 μg/100 ml である作業者の正中および後脛骨神経の最大運動神経伝導速度を測定し、鉛濃度との間に有意な負の相関があることを報告した。これらの量－影響関係図を、スキャナーを用いて個々の数値を読み取り、Benchmark dose 法を適用した Murata ら（2009）によると、BMDL（BMD）は正中神経で 7.5 (11.6) μg/100 ml、後脛骨神経で 8.2 (13.1) μg/100 ml であった。同様に、Seppäläinen ら（1979）の論文から血中鉛と正中神経の運動神経伝導速度を読み取ると、BMDL（BMD）は 8.4 (12.0) μg/100 ml であった（Murata et al. 2009）。

認知・注意機能を反映すると考えられる事象関連電位の P300 潜時が鉛作業者で測定された（Araki et al. 1992）。血中鉛濃度 12～59 μg/100 ml の砲金作業者の P300 潜時は 8～18 μg/100 ml の対照者群と比べ有意に延長していた。このデータから、年齢、血漿亜鉛濃度、喫煙習慣、飲酒量を調整して BMDL（BMD）を算出すると、6.1 (11.3) μg/100 ml であった（Murata et al. 2009）。Hirata ら（2004）も血中鉛濃度 33～106 μg/100 ml の鉛作業者の P300 潜時を測定し、同様の有意な延長を認めているが、対象者数が少なく BMDL は算出できなかった。

鉛の自律神経機能影響に関して、曝露者群と非曝露者群を比較した３研究で有意差が観察されている（Murata & Araki 1991; Teruya et al. 1991; Murata et al. 1995）が、有意差が見られなかったとする研究もある（Gennart et al. 1992）。このうち、中国のガラス細工作業に従事する女性労働者（血中鉛濃度、25.8～79.3 μg/100 ml）と紡績工の女性労働者（4.7～8.6 μg/100 ml）では心電図 RR 間隔変動の交感・副交感神経機能がいずれもガラス細工労働者で低下してお

り（Murata et al. 1995）、この集団を用いて臨界濃度を推定すると、BMDL（BMD）が 10.3～15.4 (15.2～27.8) μg/100 ml であった（Murata et al. 2009）。

鉛作業者の平衡機能は対照群と比べ低下していることが報告されている（Linz et al. 1992; Chia et al. 1994; Yokoyama et al. 1997, 2002; Dick et al. 1999; Ratzon et al. 2000）。Iwata ら（2005）は血中鉛が 6～89 μg/100 ml の鉛作業者 121 名において身体重心動揺を検査し、血中鉛濃度の増加に伴い身体重心動揺が大きくなることを見出した。この量－影響関係から臨界濃度を算出すると、BMDL は 12.1～16.9（平均 14.3）μg/100 ml（BMD は 18.3～30.7 μg/100 ml）であった。

血中鉛濃度が 21～86 μg/100 ml の鉛作業者の血清プロラクチン濃度は対照群と比較し有意に高く、鉛は神経内分泌にも影響を及ぼす（Manzo et al. 1996）。Mutti と Smargiassi（1998）はこの視床下部ドーパミン系を反映する血清プロラクチンの異常が血中鉛濃度 11.2 μg/100 ml（BMD 相当値 21.7 μg/100 ml）から現れ始めると計算した。また、下垂体ホルモンである FSH、LH、TSH なども血中鉛濃度が 30～40 μg/100 ml 以上の鉛作業者で異常値を示している（ATSDR 2007）。

Benchmark dose 法と異なる Hockey Stick 回帰モデルを用いて、Chuang ら（2000）は鉛蓄電池工場で働く労働者 217 名から、振動感覚閾値を用いた知覚神経障害の評価を行った。この方法によると、血中鉛濃度の閾値は 31 μg/100 ml（BMD 相当）と推定された。

③ 腎機能への影響

Lin と Tai-Yi（2007）は鉛による腎障害の生物学的曝露限界を調べるために、平均血中鉛濃度 42.2 μg/100 ml の鉛作業者 135 名と平均血中鉛濃度 11.9 μg/100 ml の非曝露集団 143 名の尿中総蛋白、ベータ-2-ミクログロブリンおよび N-アセチルグルコサミニダーゼ（NAG）活性を測定した。これらの指標から算出される腎障害を起こす血中鉛の BMDL（BMD）は、順に、40.2 (58.9) μg/100 ml、26.7 (32.1) μg/100 ml、25.3 (29.9) μg/100 ml であった。

④ 鉛作業者の生殖毒性

Bonde ら（2002）は血中鉛濃度が 4.6～64.5 μg/100 ml である鉛作業者 362 名と血中鉛濃度が 19.8 μg/100 ml 未満の対照作業者 141 名の精液量と精子濃度を測定し、精子濃度の中央値は鉛濃度 50 μg/100 ml 以上の作業者で 49%も低下していたと報じ、最小二乗回帰法を用いた閾値は 44 μg/100 ml（BMD 相当）であった。

3）健康影響を及ぼし始める血中鉛濃度

成人の造血系、神経系、腎、生殖系の中で、鉛の BMDL が最も低いのはヘム

代謝系であった。しかしながら、低濃度鉛による ALAD 関連の変化は職業性鉛曝露のない人々でも見られ（Morita et al. 1996; ATSDR 2007）、しかも鉛による ALAD 活性の抑制はラットでも可逆的であるので（Gürer et al. 1998）、必ずしも鉛の“有害”影響とみなすことはできない。このため、鉛の臨界臓器は神経系と考えられる。Murata ら（2009）が神経系機能に及ぼす血中鉛の BMDL（および BMD）からサンプル数加重平均値を算出すると、BMDL が 10.7 (17.5) μg/100 ml であった。鉛作業者の末梢神経伝導速度や視覚誘発電位潜時は可逆的であることが示されているものの（Araki et al. 1980, 1987）、認知機能は過去の職業性曝露により進行性に低下すると考えられている（Schwartz et al. 2000; Caffo et al. 2008）。

これまでの鉛の健康影響評価は職業性鉛曝露作業者で行われていることから、一般成人における鉛の健康影響に対する臨界濃度は、上述のサンプル数加重平均 BMDL である 10.7 μg/100 ml とするのが妥当と考えられる。

文　献

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). 2007. TLVs and BEIs: based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents & biological exposure indices. Cincinnati: ACGIH.

Araki S, Honma T. 1976. Relationships between lead absorption and peripheral nerve conduction velocities in lead workers. Scand J Work Environ Health 2: 225-231.

Araki S, Murata K, Yokoyama K, Uchida E. 1992. Auditory event-related potential (P300) in relation to peripheral nerve conduction in workers exposed to lead, zinc, and copper: effects of lead on cognitive function and central nervous system. Am J Ind Med 21: 539-547.

Araki S, Sato H, Yokoyama K, Murata K. 2000. Subclinical neurophysiological effects of lead: a review on peripheral, central, and autonomic nervous system effects in lead workers. Am J Ind Med 37: 193-204.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). 2007. Toxicological profile for lead. Available: http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf [accessed 30 June 2008].

Bonde JP, Joffe M, Apostoli P, Dale A, Kiss P, Spano M, et al. 2002. Sperm count and chromatin structure in men exposed to inorganic lead: lowest adverse effect levels. Occup Environ Med 59: 234-242.

Caffo B, Chen S, Stewart W, Bolla K, Yousem D, Davatzikos C, et al. 2008. Are brain volumes based on magnetic resonance imaging mediators of the associations of

cumulative lead dose with cognitive function? Am J Epidemiol 167: 429-437.

Chia SE, Chua LH, Ng TP, Foo SC, Jeyaratnam J. 1994. Postural stability of workers exposed to lead. Occup Environ Med 51: 768-771.

Chuang H-Y, Schwartz J, Tsai S-Y, Lee M-LT, Wang J-D, Hu H. 2000. Vibration perception thresholds in workers with long term exposure to lead. Occup Environ Med 57: 588-594.

Crump K. 1984. A new method for determining allowable daily intakes. Fund Appl Toxicol 4: 854-871.

Cullen RM, 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.

Dakeishi M, Murata K, Tamura A, Iwata T. 2006a. Relation between benchmark dose and no-observed-adverse-effect level in clinical research: effects of daily alcohol intake on blood pressure in Japanese salesmen. Risk Anal 26: 115-124.

Dick RB, Pinkerton LE, Krieg EF Jr, Biagini RE, Deddens JA, Brightwell WS, et al. 1999. Evaluation of postural stability in workers exposed to lead at a secondary lead smelter. Neurotoxicology 20: 595-608.

Gennart J-P, Bernard A, Lauwerys R. 1992. Assessment of thyroid, testes, kidney and autonomic nervous system function in lead-exposed workers. Int Arch Occup Environ Health 64: 49-57.

Gürer H, Özgünes H, Neal R, Spitz DR, Ercal N. 1998. Antioxidant effects of N-acetylcysteine and succimer in red blood cells from lead-exposed rats. Toxicology 128: 181-189.

堀口俊一. 1993. 鉛―環境中の鉛と生体影響. 川崎: 労働科学研究所出版部.

Hirata M, Kosaka H, Yoshida T. 2004. A study on the effect of lead on event-related potentials among lead-exposed workers. Ind Health 42: 431-434.

IPCS (International Programme on Chemical Safety). 1995. Environmental health criteria 165: inorganic lead. Geneva: World Health Organization.

Iwata T, Yano E, Karita K, Dakeishi M, Murata K. 2005. Critical dose of lead affecting postural balance in workers. Am J Ind Med 48: 319-325.

Karita K, Yano E, Dakeishi M, Iwata T, Murata K. 2005. Benchmark dose of lead inducing anemia at the workplace. Risk Anal 25: 957-962.

Lin T, Tai-Yi J. 2007. Benchmark dose approach for renal dysfunction in workers exposed to lead. Environ Toxicol 22: 229-233.

Linz DH, Barrett ET Jr, Pflaumer JE, Keith RE. 1992. Neuropsychologic and postural sway improvement after Ca^{++}-EDTA chelation for mild lead intoxication. J Occup

Med 34: 638-641.

Manzo L, Artigas F, Martinez E, Mutti A, Bergamaschi E, Nicotera P, et al. 1996. Biochemical markers of neurotoxicity: a review of mechanistic studies and applications. Hum Exp Toxicol 15(Suppl 1): S20-35.

Meyer-Baron M, Seeber A. 2000. A meta-analysis for neurobehavioural results due to occupational lead exposure with blood lead concentrations < 70 μg/100 ml. Arch Toxicol 73: 510-518.

Morita Y, Sakai T, Araki T, Suzuki K, Oda K, Araki S, et al. 1996. A reference value for delta-aminolevulinic acid in plasma in the population occupationally unexposed to lead. Ind Health 34: 57-60.

Murata K, Araki S. 1991. Autonomic nervous system dysfunction in workers exposed to lead, zinc, and copper in relation to peripheral nerve conduction: a study of R-R interval variability. Am J Ind Med 20: 663-671.

Murata K, Araki S, Yokoyama K, Nomiyama K, Nomiyama H, Tao YX, et al. 1995. Autonomic and central nervous system effects of lead in female glass workers in China. Am J Ind Med 28: 233-244.

Murata K, Sakai T, Morita Y, Iwata T, Dakeishi M. 2003. Critical dose of lead affecting δ-aminolevulinic acid levels. J Occup Health 45: 209-214.

Murata K, Iwata T, Dakeishi M, Karita K. 2009. Lead toxicity: does the critical level of lead resulting in adverse effects differ between adults and children? J Occup Health 51: (in press).

Mutti A, Smargiassi A. 1998. Selective vulnerability of dopaminergic systems to industrial chemicals: risk assessment of related neuroendocrine changes. Toxicol Ind Health 14: 311-323.

National Research Council. 2000. Toxicological effects of methylmercury. Washington, DC: National Academic Press.

Ratzon N, Froom P, Leikin E, Kristal-Boneh E, Ribak J. 2000. Effect of exposure to lead on postural control in workers. Occup Environ Med 57: 201-203.

Schwartz BS, Stewart WF, Bolla KI, Simon D, Bandeen-Roche K, Gordon B, et al. 2000. Past adult lead exposure is associated with longitudinal decline in cognitive function. Neurology 55: 1144-1150.

Seeber A, Meyer-Baron M, Schäper M. 2002. A summary of two meta-analyses on neurobehavioural effects due to occupational lead exposure. Arch Toxicol 76: 137-145.

Seppäläinen AM, Hernberg S, Kock B. 1979. Relationship between blood lead levels and nerve conduction velocities. Neurotoxicology 1: 313-332.

Teruya K, Sakurai H, Omae K Higashi T, Muto T, Kaneko Y. 1991. Effect of lead on cardiac parasympathetic function. Int Arch Occup Environ Health 62: 549-553.

Yokoyama K, Araki S, Murata K, Morita Y, Katsuno N, Tanigawa T, et al. 1997. Subclinical vestibule-cerebellar, anterior cerebellar lobe and spinocerebellar effects in lead workers in relation to concurrent and past exposure. Neurotoxicology 18: 371-380.

（参考）

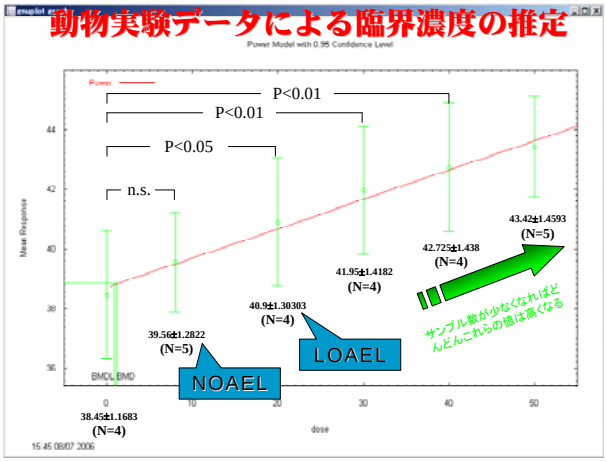
鉛の臨界濃度

Calculation of Benchmark Dose (BMD)

秋田大学医学部社会環境医学講座環境保健学分野

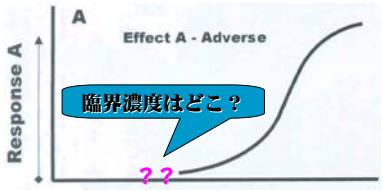
村田勝敬

動物実験データによる臨界濃度の推定



臨界濃度とは

- 体内である物質の濃度が増加して細胞や臓器に初めて具合の悪い影響（*adverse effect*）が現れる時のその濃度を細胞や臓器の臨界濃度（*critical concentration*）という
- 毒性学的には、悪い影響が現れ始める濃度を“閾値濃度（*threshold dose*）”と呼んでいる



NOAELからBMDへ

先述のNOAELあるいはLOAELも、曝露群と非曝露群の統計的比較（有意差検定）に基づいて算出されているため、対象のサンプル数に左右され易く、近年研究者の間で異議が唱えられている。

米国のCrump（1984年）は、NOAELまたはLOAELに絡む問題に対して、量－影響（反応）関係を重視したbenchmark dose（以下、BMD）という考えを提唱した。

Crump K: A new method for determining allowable daily intakes. *Fund Appl Toxicol* 4: 854-871, 1984

従来の臨界濃度の算出法

- **NOAEL　“無毒性量”**

  no-observed-adverse-effect level は、非発癌性影響のリスク評価として十分にコントロールされた動物実験から得られるものであり、曝露群に統計的あるいは生物学的に有意な悪影響の増加を生じさせない“最も高い実験的曝露量”

- **LOAEL　“最小毒性量”**

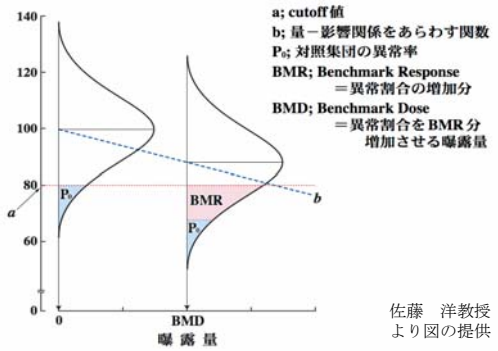
  *lowest-observed-adverse-effect level*は、曝露群に統計的あるいは生物学的に有意な悪影響の増加を生じさせる“最も低い実験的曝露量”

安全性を考慮すると、NOAELの方がよく使われる

*Benchmark dose*の定義

1. 曝露量に伴って影響指標が有意に増加（あるいは減少）する関係があることを確認する
2. 非曝露集団の影響指標の異常確率（あるいは異常者割合）をP_0と定める（正規分布近似の場合P_0は通常５％、この境界値をcutoff値）
3. 曝露集団において、当該異常率P_0よりさらにα％の異常増加（benchmark response, BMR）をもたらす曝露濃度をbenchmark dose（BMD）と定義する（通常、BMR= 0.05）
4. BMDの95％信頼下限値をBMDLとする

*Benchmark dose (BMD)*の考え方



佐藤　洋教授
より図の提供

BMDとLOAEL（NOAEL）の関係

- 日本人男性自動車販売員（約3,400名）に習慣的飲酒量に関する自記式質問紙を配布
- 回答が得られた1,244名のうち、以下の者を除いた1,100名を対象
  - ・職域定期健康診断を受診しなかった者
  - ・研究結果に影響すると思われる疾患を持つ者
  - ・高血圧治療薬を服用中の者
  - ・質問紙の回答に不備があった者

Risk Anal 26: 115-123 (2006)

Several potential advantages of the benchmark over the NOAEL have been identified:

Crump K: A new method for determining allowable daily intakes. *Fund Appl Toxicol* 4: 854-871, 1984

- NOAELは、一般的に、ある曝露量を受けた群と非曝露群の反応を比較する　【これに対し、Benchmark法は全てのデータを用いて量－影響（反応）モデルで推定する】
- サンプル数の少ない研究においてNOAELでは逆に大きい値になりやすい　【一方、Benchmark法では小さいBMDL（BMDの95％信頼下限値）が得られる】
- NOAELは実験で使用された用量のいずれかの値である．つまり、用いた用量をどのように決めたかという論争がNOAELでは起こりうる【Benchmark法ではこれらの問題は生じにくい】
- NOAELの算出は、通常、特定用量に分類されたデータを用いる．一方、多くの疫学的研究では、対象集団をある曝露量ごとに分けることは恣意的となる　【Benchmark法においてはこのような作業を伴わない】

多重ロジスティック回帰分析の結果

Table V. Relations of Daily Ethanol Intake and Confounders to Hypertension (SBP ≥ 140 mmHg or DBP ≥ 90 mmHg) in 1,100 Salesmen

	Odds Ratio	95% Confidence Limit
Daily ethanol intake (g/day)		
Nondrinkers	1.000 (reference)	
0.1–30.0	1.252	0.667, 2.347
30.1–60.0	1.885	0.975, 3.647
60.1–90.0	2.877	1.377, 6.010
>90.0	4.109	1.962, 8.606
Age (years)	1.058	1.037, 1.079
Body mass index (kg/m^2)	1.257	1.181, 1.338
Log[T CH (mg/dL)]	0.423	0.023, 7.669
Log[TG (mg/dL)]	1.319	0.612, 2.839
Job stress (score)	1.040	0.866, 1.250
Smoking status	0.530	0.353, 0.796

Note: Results of multiple logistic regression analysis.

⇐ 60.1～90 g/日よりOdds比が有意

⇓ 60.0 g/日をNOAELと見なすことできる

Risk Anal 26: 115-123 (2006)

Risk Analysis 15: 79-89, 1995

Calculation of Benchmark Doses from Continuous Data

Kenny S. Crump[1]

BMDの利点

BMDは生物学的変動（集団データを正規分布近似）と統計的不確実性（95％信頼下限値としてBMDLを算出）の両方を考慮している

BMDLはBMDの95％信頼下限値なので、BMDLを算出することで研究の検出力を考慮することになる（正確性が低ければBMDLは低くなる → 安全性を考慮する場合、NOAELよりも有用と考えられる）

交絡因子が存在する場合のBMD算出では、cutoff値は非曝露対象者が全て（交絡因子の値にかかわらず）同じ異常反応のリスクを持つ値として定義することで、BMDは交絡因子に依存しないことになる

BMD/BMDLとLOAEL/NOAELの関係

- 多重ロジスティック回帰分析の結果
  - – NOAEL ⇒ 60g/day
  - – LOAEL ⇒ 61～90 (平均74) g/day
- BMD法でP_0=0.05、BMR=0.05の時
  - – BMDL ⇒ 60g/day
  - – BMD ⇒ 75g/day
- 以上より、サンプル数が十分に大きい場合、BMDLはNOAELに、BMDはLOAELに相当すると考えられる

Data Sources & Extraction

- 2008年４月までに出版された英語論文の内、
  - Benchmark dose (BMD)
  - Lead
  - Humans

  というKeywordsを持つ論文は25編あった
- そのうち鉛毒性に関連するものはわずか５編
  - *J Occup Health* 45: 209-214, 2003
  - *Risk Anal* 25: 957-962, 2005
  - *Am J Ind Med* 48: 319-325, 2005
  - *Toxicol Ind Health* 14: 311-323, 1998
  - *Environ Toxicol* 22: 229-233, 2007

解析結果の要約

Table 1. Benchmark doses (BMDs) and BMD levels (BMDLs, 95% lower confidence limits of BMDs) of lead affecting several target organs in lead workers

Outcome variables[a]	Number of subjects	BMD (μg/dl)	BMDL (μg/dl)
Heme synthesis: [19]			
ALA level in plasma	154	3.3	2.9
ALA level in blood	154	4.2	3.5
ALAD activity in red blood cells	154	2.7	2.3
Hematopoietic system: [20]			
Hemoglobin	388	28.7	19.5
Hematocrit	388	44.2	29.6
Red blood cell count	388	29.0	19.4
Neuromotor function: [21]			
Postural sway parameters	121	18.3~31.1[b]	12.1~17.3[b]
Neuroendocrine function: [22]			
Prolactin in serum	44	21.7	11.2
Renal function: [23]			
Total protein in urine	278	58.9	40.2
β_2-microglobulin in urine	278	32.1	26.7
N-acetyl-β-D-glucosaminidase in urine	278	29.9	25.3

[a] ALA, δ-aminolevulinic acid; ALAD, ALA dehydratase.
[b] range of six sway parameters with linear and power models of BMD calculation.

J Occup Health 2009; 51: 1-12

(例)　研究対象

TABLE I. Basal Characteristics of 121 Lead Workers and 60 Control Subjects in Japan

	Lead workers	Control subjects	Probability
Age (years)	46.3 ± 11.4	46.6 ± 11.0	0.869
Height (cm)	168 ± 7	169 ± 5	0.143
Body weight (kg)	68.0 ± 12.3	70.5 ± 9.8	0.161
Body mass index (kg/m^2)	24.1 ± 3.82	24.6 ± 2.95	0.322
Smokers (%)	66.1	35.0	<0.001
Drinkers (%)	74.4	80.0	0.515

Am J Ind Med 48: 319-325, 2005

Data Sources & Extraction

- BMD関連の選択された５編のうち、鉛神経毒性に関するものはわずか２編しかなかった
- “有意な量-影響関係”を図示している論文を探し、スキャナーで図を読み取って、Microsoft社のPaintを用いて座標を読み取り、そのデータを基にBMDを算出することにした
- 該当する論文は４編であったが、この場合、“publication bias”は避けられない
  - *Scand J Work Environ Health* 2: 225-231, 1976
  - *Neurotoxicology* 1: 313-332, 1979
  - *Am J Ind Med* 21: 539-547, 1992
  - *Am J Ind Med* 28: 233-244, 1995

身体重心動揺に影響し始める血中鉛濃度（臨界濃度）の算出

TABLE IV. Benchmark Doses (BMD, μg/dl) of Blood Lead Concentrations and the Lower 95% Confidence Limits of BMD (BMDL, μg/dl), Set at P_0 of 5% and BMR of 5% After Controlling for Age, Height, and Smoking and Drinking Status in 121 Japanese Lead Workers*

	Linear model		Power model**	
	BMD	BMDL	BMD	BMDL
Eyes open				
Sagittal sway at 1–2 Hz	24.4	14.4	24.8	14.7
Sagittal sway at 2–4 Hz	24.9	14.9	25.3	15.2
Eyes closed				
Transversal sway at 1–2 Hz	30.7	16.9	31.1	17.3
Transversal sway at 2–4 Hz	21.2	13.5	21.6	13.9
Sagittal sway at 1–2 Hz	18.3	12.1	18.7	12.4
Sagittal sway at 2–4 Hz	22.2	13.8	22.6	14.1

*P_0 and BMR indicate an abnormal probability in unexposed workers and an excess risk in exposed workers, respectively.
**The K value ranged from 1.010 to 1.012.

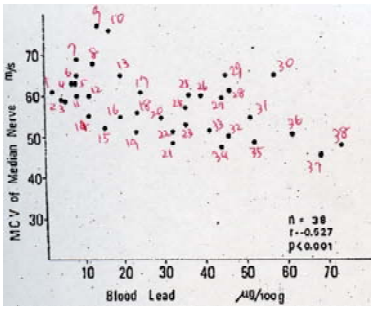
これまでの論文から推定される血中鉛濃度のLOAELは18 μg/dlであったが、BMDLは14.3 μg/dlと算出された

(例)　末梢神経毒性

- 過去に、鉛作業者における末梢神経伝導速度に関する調査は多数行われているが、有意な量－影響関係を図示した報告は多くない
- 近年、末梢神経伝導速度は被験者への負担が多いこともあって、殆ど調査されていない
- このため、末梢神経障害に関するLOAEL法以外の閾値解析は大人において行われていない
- 最初に末梢神経伝導速度の量－影響関係を報じたAraki *et al.* (1976)やSeppäläinen *et al.* (1979)の論文に図が掲載されていた

Peripheral Neurotoxicity of Lead

•図をスキャナーで取り込み、その後Paintで座標軸を読み取ってデータを数値化
•データをBMD calculationのプログラムに入れて、臨界濃度（BMD、BMDL）を算出



Araki & Honma: *Scand J Work Environ Health* 2: 225-231, 1976

Summary - Interpretation of BMDLs

- ALAD関連指標が他の結果指標(Outcome variables)よりも鉛に対する感度が高いと考えられる
- しかしながら、貧血が起こり始めるレベル（20 μg/dl）以下の低濃度鉛曝露によるALAD関連の変化を有害影響と見なすことは必ずしも妥当でない

従って、鉛の臨界臓器は（発癌性を除くと）神経系と考えられる

J Occup Health 2009; 51: 1-12

解析結果の要約

Table 2. Benchmark doses (BMDs) and BMD levels (BMDLs, 95% lower confidence limits of BMD) of lead calculated from previous neurophysiological studies in workers

Outcome variables[a]	Number of subjects	BMD (μg/dl)	BMDL (μg/dl)
Median MCV [24]	38	11.6	7.5
Posterior tibial MCV [24]	37	13.1	8.2
Median MCV [25]	112	12.0	8.4
Event-related potential (P300) [26]	36	11.3	6.1
CV_{RR} [27]	51	15.2	10.3
CCV_{HF} [27] 交感神経活動レベル	51	27.8	15.4
CCV_{LF} [27] 副交感神経活動レベル	51	16.9	11.1

[a] MCV, maximal motor nerve conduction velocity; CV_{RR}, electrocardiographic R-R interval variability; CCV_{HF}, parasympathetic component of CV_{RR}; CCV_{LF}, sympathetic component of CV_{RR}.

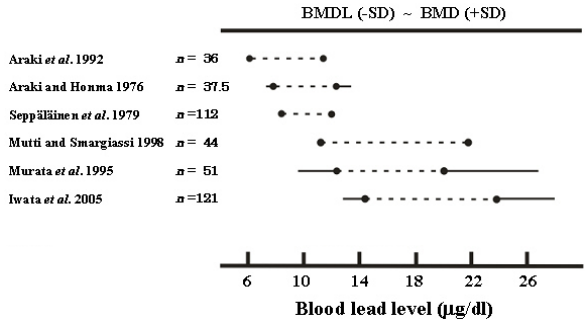
J Occup Health 2009; 51: 1-12

Lead Toxicity in Adults

- 国際労働衛生委員会（ICOH）の２つの合同委員会の神経毒性金属に関する国際ワークショップは、2006年に以下の結論を出した
  - 産業労働者においては、血中鉛基準を世界中の国々において即刻30 μg/dlとすべきである
  - さらに数年先には、この基準を20 μg/dlに下げるよう考慮すべきである
- 今回の鉛毒性に関する所見は
  - 作業者の鉛による臨界臓器は神経系であり、その臨界濃度は10.7～17.6 μg/dlであると推定された
  - このような低濃度の鉛曝露による神経毒性影響は可逆的であるように思える（*Int Arch Occup Environ Health* 46: 151, 1980; 59: 177, 1987)
  - しかし、認知機能は過去の職業性曝露により進行性に悪化する (*Neurology* 55: 1144-1150, 2000; *Am J Epidemiol* 167: 429-437, 2008)

以上より、一般成人の鉛曝露による臨界濃度は10 μg/dl前後と考えらことが無難である

Lead Neurotoxicity in Workers



J Occup Health 2009; 51: 1-12

これまでのBMDおよびBMDLと、そのサンプル数荷重平均神経影響を起こすBMDLは10.7 μg/dl、BMDは17.5 μg/dlと算出された