

食品安全委員会  
化学物質・汚染物質専門調査会  
鉛ワーキンググループ  
第7回会合議事録

1. 日時 平成21年6月17日(水) 10:00～12:00

2. 場所 委員会大会議室

3. 議事

(1) 鉛の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

千葉座長、井口専門委員、佐藤専門委員、寺本専門委員、広瀬専門委員

(専門参考人)

池田専門参考人、加治専門参考人、村田専門参考人、吉永専門参考人

(食品安全委員会委員)

小泉委員、長尾委員、畑江委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

栗本事務局長、北條評価課長、猿田評価調整官、関谷評価課長補佐、平原評価専門官、  
原評価係長

5. 配布資料

資料1 鉛の評価概要

資料2 鉛の小児の影響指標について

資料3 成人の鉛曝露による臨界濃度推定に関する論文

参考資料1 知能の意味と測定（大六筑波大学准教授講演資料）

参考資料2 鉛中毒－臨床（小児神経）と病理（神経病理）の立場から－（東京大学水口東京大学教授講演資料）

## 6. 議事内容

○千葉座長 それでは、時間になりましたので、ただいまから第7回「食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会鉛ワーキンググループ」を開催します。

今日はお忙しい中、専門委員の先生方12名中9名に御出席いただいております。どうもありがとうございます。

食品安全委員会からは、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、畑江委員、それから、本間委員が少し遅れて御出席くださると聞いております。

本日の議事は、議事次第にありますように「(1)鉛の食品健康影響評価について」「(2)その他」となっております。

議事に入る前に、事務局から資料の確認をお願いいたします。

○平原評価専門官 資料の確認を行います。

まず、議事次第、座席表、鉛ワーキンググループの名簿。

次に横紙で、資料1「鉛の評価概要」。

資料2「鉛の小児の影響指標について」。

資料3「成人の鉛曝露による臨界濃度推定に関する論文」。

次に参考資料1として、筑波大学の六先生の前回のパワーポイントの資料です。

参考資料2として、同じく水口先生の前回のパワーポイントの資料を付けております。

机の上ですけれども、未定稿として鉛の評価書案を配付しております。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。配付資料はよろしいでしょうか。

それでは、議事の「(1)鉛の食品健康影響評価について」に入ります。

今日の議論内容について、事務局から説明をお願いいたします。

○平原評価専門官 前回までのおさらいということで、資料1を御覧ください。これも前回から示している図ですけれども「鉛の評価概要」を示しております。

これまでの審議では、ヒトの疫学データを用いて神経系への影響に焦点を絞って、小児と成人に分けて評価を行ってきております。

前回のワーキンググループでは、IQの専門家である筑波大学の六六先生と東京大学の水口先生に講演いただきまして、IQを影響指標として用いることについて議論を行いました。

今日は、特に小児では、IQを影響指標とすることについて再確認しまして、その後、小児の健康に有害影響を及ぼさない血中鉛濃度について考察をお願いしたいと考えております。

また、成人につきましては、現在、神経系への影響を指標としてベンチマークドーズ法による評価を行っておりますが、前回のワーキンググループの終わりにお知らせしましたように、今、我々が話している  $10\mu\text{g/dL}$  未満の血中鉛濃度で影響を示す論文が出てきておりますので、その内容を踏まえて、今日はこの有害影響を及ぼさない成人の血中鉛濃度についての議論もお願いしたいと考えております。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。

ただいま説明がありましたように、小児ではIQを影響指標としてよいかということの再確認が今日の課題の一つです。

それから、次の課題としては、成人では  $10\mu\text{g/dL}$  未満の血中鉛濃度でも影響があるのかどうかについて確認し、成人の有害影響を及ぼさない血中鉛濃度がどのレベルなのかということについて今日は議論していただきたいと思います。

それでは、最初に小児の影響指標について確認するという作業から始めたいと思います。事務局から、前回の六六先生と水口先生の講演を踏まえて、IQを指標とすることにおける課題等について説明をお願いいたします。

○平原評価専門官 資料2を御覧ください。「鉛の小児の影響指標について」とあります。

1、2、3とございまして、まず1のところは、前回の水口先生と六六先生の講演を踏まえて、IQとはこういうものですよということを書いております。

IQは、知能の抽象的思考力、学習能力、環境への適応能力等を心理学的な検査から見る指標ということで、この知能というものは知識、推理、視空間能力、短期記憶、認知的処理速度、読み書き、量の知識とか、16種類に分類されるということでした。

多くの心理学者に認められている知能検査としてはWISC（児童向け検査）とWPPSI（幼児向け検査）というものがあり、この2つが心理学者に認められている知能検査で、サブテストで測定される指標としては言語理解（VCI）、知覚推理（PRI）、作動記憶（WMI）、処理速度（PSI）に分けられます。

実際の結果として用いられるIQは、ここのFull-Scale IQ（一般知能）で、これは何を

見ているのかといいますと、先ほどの4つの言語理解、知覚推理、作動記憶、処理速度を見ているものです。

Verbal IQとは言語性を見るIQで、言語理解（VCI）と作動記憶（WMI）を足した指標です。

もう一つ、Performance IQとは動作性を見るIQで、知覚推理（PRI）と処理速度（PSI）を足した指標です。

我々が今まで小児で検討している Jusko と Surkan らの報告でも、これらの指標を基にした知能検査が行われています。これは後ほど詳細に説明します。

2番目としては、前回の講義でもありましたが、鉛の低用量の指標としての課題が若干ありますねということでした。

それで、IQが低下するというのは、複数の遺伝要因、社会要因やその他の化学物質の影響が関与しているということで、特に低用量の鉛の曝露を見るときに指標として若干課題というものがあります。特に遺伝要因としては、こういう親の精神遅滞・発達障害、生殖毒性の影響を受けたり、社会要因としては教育レベル、栄養レベル、収入レベル等という影響を受けたりすることがあって、低用量を見る場合には少しIQというものは課題がありますねということでした。

そこで「3. IQを補足する他の指標」ということです。

IQだけでなく、例えばδ-アミノレブリン酸とか、神経伝導速度で、これは小児では少し難しいかもわからないですけども、こういう指標を用いたデータで補足すること。

もう一つは固執エラーというものです。WCSTですけども、これがIQとは違う指標というお話が前回ありまして、こういう指標を見ることでIQを補足できるのではないかと思います。例えば、この固執エラーというものはサル動物実験データがあります。我々が着目している、Surkan らの論文の中でも、ヒトの中でもこういう固執エラーを指標として見ているということでございます。

次のページですけども、我々が代表的な2つの論文に取り上げられている指標としてどういうものを見ているものかということなんです。

Jusko らの論文ですが、その中で（1）としては知能検査でIQを見ております。サブテストとして、Verbal IQの言語性を見ていたり、Performance IQの動作性を見ていたりしています。結果としては、先ほどの Full-Scale IQと言語性と動作性の両方を見ています。

この論文では交絡因子が調整されています。例えば、母親のIQ、教育、喫煙、飲酒、人種とか収入というものの交絡の調整がされています。

そういう交絡因子が調整された上で、血中鉛濃度が  $5 \mu\text{g/dL}$  未満の小児は  $5 \sim 9.9 \mu\text{g/dL}$  の小児と比較して Full-Scale IQ が 4.9 ポイント低いスコアとなり、 $5 \mu\text{g/dL}$  を境にそういうスコアの違いが出てきていることを示しております。

次のページの Surkan らの論文ですけれども、これにつきましては知能検査で IQ を指標としていますが、その他の検査ということで、IQ 以外の 3 つの指標についても測定されています。

知能検査としては WISC-III という改良型を行っています。

IQ 以外の指標としては、認知検査（知能検査と学力検査の中間形態の検査）というもので、例えばアウトカムの Reading Composite は読む能力を見ている指標です。

次に実行機能検査ということで、これは固執エラーという先ほどの指標を測定するものです。

最後に記憶検査ということで、これはアウトカムの最後に書いています多動性とか衝動性に関する指標と考えられています。

交絡因子についても調整しております、結果としては、血中鉛濃度が  $5 \sim 10 \mu\text{g/dL}$  の小児は、 $1 \sim 2 \mu\text{g/dL}$  の小児と比較したところ、ここに書いておりますように、WISC-III の Full-Scale IQ で 6.0 ポイント、IQ 以外の WIAT の読む能力と計算能力、固執エラー、多動性を見る WRAML でポイント数は下がっている。この中で特に下線を引っ張っている固執エラーのスコアの低下が IQ 低下を導く重視すべき結果なのではないかというコメントを大六先生から頂いていました。

この下の図では、横軸が左から 1、2、3、4、5、6～10 という血中鉛濃度になって、縦軸が IQ やそれ以外の指標のスコアとなっています。  $5 \mu\text{g/dL}$  以降のところではそれぞれの指標のスコアが下がってきています。

次のページは、固執エラーという先ほどから話に出てきている重要な指標の一つと考えられるものの説明をします。

これは何かといいますと、1 つのものに固執するか、柔軟に対応ができるのかということです。例えば、この問題では下に赤の丸が 3 つありますけれども、これが上の 4 つのどれに当たりますかといって、例えば、最初は同じグループということで右端の丸にするとそれが正解ですと出た。次に丸と回答したところ、今度は「間違いです」と出た場合に、次は丸ではなく、丸が 3 つあるので、それでは 3 つかなといって、そちらの 3 つの十字の方に回答を変えることができるのかというようなもので、今度はまたそれをすると 3 つが間違いになってしまう。そうしたら、これは赤い色かなというので一番左の三角に今度は

柔軟に対応できるのかということを見る指標が固執エラーで、それがIQとは別の指標として Surkan らが見ているということです。

そういうことで、前回の議論を踏まえまして、基本的には我々、小児の場合はIQを指標に見ているということですが、若干IQだけでは問題があるということで、その他の指標で補足するところも必要ではないかということが前回の議論を踏まえて出てきていました。

以上、前回のお話をさせていただきました。

○千葉座長 ありがとうございます。

IQを指標とする場合には幾つかの課題も残されているということですが、スモールグループの先生方が数ある論文の中から幾つかを紹介いただいて、中でも、今、説明がありました Jusko らの論文、それから、Surkan らの論文というものが参考になるのではないかとということで紹介いただき、これに基づいてディスカッションもしてきました。

それで、大六先生、水口先生のお話を聞いて、少しIQというものを指標とすることの意味が理解できたかと思います。その上で、本日IQを指標とすることについてそれによろしいかという再確認をしておきたいと思えますけれども、いかがでしょうか。先生方の御意見がありましたらお願いいたします。

いかがですか。

佐藤先生、どうぞ。

○佐藤専門委員 IQを影響指標として考えていくということは、それなりに私は妥当性があるだろうと思えます。それはJuskoの論文にしても、Surkanの論文にしても、ある血中鉛レベルからIQなり、IQプラス別のものが落ちているということのはっきりしているわけですし、それから、IQというものはある意味で大きな指標で、社会生活上の影響などというものもうんと落ちれば大きいわけですから、それなりの妥当性はあるだろう。

それから、ほかの要因で落ちるかもしれないというのは確かにあるのだろうと思えますけれども、そういう意味でこれまで幾つか小グループの中の議論で社会生活要因がかなりきいていそうなのですか、例えば、かなり経済状態が悪かったりとか、あるいは生活環境が悪かったりというような論文はかなりはじいてきたのだと思うのです。そういう意味で遺伝的な要因は、あるとすればいかんともし難いのだろうと思えますけれども、社会的な環境要因みたいなものはかなりはじいた上での論文を選択してきたように思いますので、IQを影響指標として見ていくのはそれなりの妥当性があるのだろうと私は思います。

○千葉座長 ありがとうございます。ほかに御意見はございませんか。

どうぞ。

○井口専門委員 以前からIQの問題について、鉛との関係が多くの方々によって、内容に多少違いがあっても語られてきました。基本的には私も異存はないのですが、今日御紹介いただいた参考資料2ではこの下がり方のレベルは、どちらかといいますと1けた数字ですね。IQで、この1けた数字の下がり方がどれほどの意味をもつのかおわかりだったら教えてください。私はその辺のことがわかりません。低いことは確かなのですが、この低さが発育・成長していく過程でどういう影響を持つのか。ずっと、この差が続いて、ヒトとしての実生活への影響を教えてくださいましたらと思います。

○千葉座長 IQの値の評価ということですね。

○井口専門委員 そうです。

○千葉座長 どなたかお答えいただけますか。

加治先生、お願いできますか。

○加治専門参考人 なかなかクリアーカットなお答えはできないと思いますが、先日の大六先生のお話で、たしかIQの測定誤差というのですか、せいぜいプラスマイナス3程度というお話があったと思います。ですので、IQで3違えば、それははっきりとした差であるというふうに認識していいと思うのです。それが将来の社会生活において、どのような影響をもたらすかといいますか、特に学習成績のような面でどの程度の差をもたらすのかというところまでは、なかなかはっきりしたことが言えないのではないかと思います。数字としては、3違えばはっきり意味があると考えていいのではないかと思います。

○千葉座長 それでよろしいですか。

○井口専門委員 はい。

○千葉座長 ほかにいかがでしょうか。

それでは、小児の鉛影響指標としてIQを使いますということでもよろしいですね。

(「はい」と声あり)

○千葉座長 そうしますと、今度は鉛の値になってくるわけですがけれども、今日も御説明いただきました2つの論文で、Juskoの方は知能テストと交絡因子がはっきり書かれていますし、それから、Surkanの方も知能テスト以外の検査もしていますし、交絡因子の調整もしてありますので、これはかなり参考にできる論文を紹介いただいたと思っていますけれども、いかがでしょうか。鉛を曝露指標とすることになりますと、IQを指標として、結局は鉛の生体影響を見るので、血中鉛の値で決めることになってくると思うのですけれども、その辺はいかがでしょうか。

小児の場合は、影響指標をIQとする。そのIQを影響指標として、血中鉛を実際の曝露指標としていかどうか。そうなると、血中鉛を幾つ未満とするのが妥当かというふうになってくると思います。その辺はいかがでしょうか。

まずは、曝露指標として血中鉛でよろしいですね。

(「はい」と声あり)

○千葉座長 そうしますと、疫学調査の結果から、生体に鉛の影響が表れない血中鉛は何 $\mu\text{g/dL}$ 未満が妥当かを定めることになると思いますけれども、いかがでしょうか。

どうぞ。

○佐藤専門委員 血中鉛で私もいいと思うのですがけれども、鉛などの場合に例えば骨への沈着みたいな話もありますし、あるいは尿中鉛という手もあるかもしれないのですがけれども、代謝を考えた上で、特に子どもなどはまだ骨が大きくなっている途中ですから、そんなに安定した指標の骨の鉛というのはなり得ない感じがしますし、尿中鉛は必ずしも蓄積を反映するようなものでもないだろうという感じがしますので、その辺のところをもう少し御存じの方の御意見を伺っておいた方がいいと思うのです。

○千葉座長 ただいまの佐藤専門委員の御意見に対して、いかがでしょうか。

どうぞ。

○加治専門参考人 尿中鉛と小児のIQの相関を見たデータは、私は見たことがありません。尿中鉛濃度といいますと、クレアチニン補正をしても非常にその日その日の状態で変動が大きいと思いますし、更には低年齢の幼児ですと腎機能が未熟で、体内にたとえ鉛が蓄積していても、それをそもそも排泄する能力が低いものですから尿中鉛は低く出てしまうと思いますので、あまり正確な指標にはならないと思います。

○千葉座長 私もそのとおりのことです。尿中鉛は測定も難しいのですが、尿量補正で、クレアチニンにした場合、小児ですと大人とクレアチニンの尿が違ってきますし、今おっしゃったように腎機能の問題もありますので、尿は望ましくないと思います。

それから、骨中というのは、蓄積量を表すには骨中がいいということは言われているのですが、日本では骨中鉛のデータというものが発表されたものの中にないと思うのです。特に小児はないと思うので、そうなって消去していくと、血中鉛しか残らないのです。

それで血中鉛ということで、ほかに御意見はいかがでしょうか。

意見がないようでしたら血中鉛ということで、いろいろな疫学調査結果もありますが、健康に影響を及ぼさない血中鉛濃度レベルは幾つぐらいが妥当かということに話が移っていくと思いますけれども、それに関しまして御意見をいただけますでしょうか。



○平原評価専門官 済みません、事務局から1つなのですけれども、今後評価書案を作成していくときの書きぶりも含めて考えているのですが、今、佐藤先生がおっしゃられた血中鉛を我々は指標とするということに行き着くまでの考え方について、かなり詳しくどうなったのかというところをやはり加えておくのがいいかなと思うのです。

そのときの議論として、尿中鉛については、今、先生がおっしゃられたようなことで少し問題がある。それで、もう一つ言われた骨の中の沈着で、その問題についても少し御意見をいただければ評価書に書き込めると思いますので、そのところも考察にできるような御意見をお願いします。

○千葉座長 いかがでしょうか。

骨にたまった鉛が、条件によっては尿中に出てきますね。だけれども、尿中に出てくるというのは、血液を介して尿中に出てくるわけですね。ですから、一時的に血中鉛は高くなる可能性はありますね。

それで、そもそも小児の場合、骨にどのくらい鉛がたまっているか、見当がつかないのですけれどもね。

○加治専門参考人 私もわかりません。

○千葉座長 ネズミでしたら骨を取り出して鉛をはかることはできるのですが、ただ、カルシウムがとても多いので、カルシウムの妨害除去ということが測定上は非常に難しくなっています。

人間の場合、なかなか、今は特にインフォームドコンセントなどがありまして、健康な方が事故などで亡くなった場合に、前は法医学教室辺りから臓器の提供を受けられたのですけれども、今はそれも難しい状態なので、骨中鉛を出すことが非常に難しいと思うのです。

アメリカでは、鉛作業者の骨中鉛を測定したデータはありまして、体全体の鉛量を反映するから望ましいと言われてはいますが、測定は容易ではありません。

吉永先生、どうぞ。

○吉永専門参考人 骨の鉛が比較的長期の曝露を表すという点では、恐らく、この知能との関係とかを見る上では本当はいい指標なのだろうという気はするのですけれども、今、おっしゃられたように、やはり生体中で *in vivo* の蛍光エックス線ではかるというのは放射線被曝の問題などもありますし、そんなに手軽な話ではないので、まず医術的に、あと、倫理的に非常に難しいであろうという点で落とすのでいいのではないかという気もします。

あとは感度が、一般公衆の子どもの骨の鉛で多分、1 ppm 未満だと思うので、恐らく蛍

光エックス線で感度では届かないような気がしますので、その辺かなという気はします。

○千葉座長 ありがとうございます。

寺本先生、どうぞ。

○寺本専門委員 子どもの場合は、乳歯が落ちたときの歯という可能性もあると思うのですが、それは無理かと思えます。

○千葉座長 大分前に、東京歯科の西村先生が歯の中の鉛を公表していらしたことがありましたね。あれはたしか歯ですから乳歯ですね。そういうデータは、昔はかなりありました。今はまた、その値が使えるかどうかというのは、曝露量が減っているということと、測定法がかなり改良されたということもあって、1970年代、80年代の論文をそのまま使えるかどうか少し検討してみなくてはならないと思います。

それで、ここで言っている小児は何歳までなのですか。歯が落ちるという年齢まで含まれていますね。そうすると、今後はそれを集めて分析はできるかもしれませんが、今はすぐ役に立たないということですね。

どうぞ。

○佐藤専門委員 そもそも、鉛曝露とIQの研究というのは、今、おっしゃっていた、Needlemanたちがボストンでやった乳歯中の鉛との話から始まったと思うのです。でも、やはり血中鉛をはかってみると、歯の鉛の測定値というのは血中鉛に比べてかなりばらつきが大きいというようなことがあって、その後はBellingerたちの方は血液に移ってきているので、歯の鉛の意味合いというのはかなり個体差といいますか、ばらつきが大きいのだと私は思っていたのです。

もう一つは、1回きりのソフトウェアといいますか、歯の厚さ方向か何かで測るという凝ったことをする人たちもいたらしいのですが、結局、血中鉛ですと何歳以上のときというものを採血さえできれば測れますけれども、歯の場合には1回きりのデータしかないという点もありまして、やはり難しいのではないかという気がするのです。

それから、骨に関して言えば、先ほど来、出ていますように、大人は幾つかデータがありますね。千葉先生はアメリカとおっしゃいましたけれども、スウェーデン辺りでもシェルピングたちがエックス線ではかっていたりしていますね。ですから、職業曝露は結構あるのかもしれませんが、子どものデータというのは、吉永先生、見たことはありませんか。

○吉永専門参考人 in vivoですか。あまり注目していないのです。

○佐藤専門委員 ですから、多分ないのだろうという気はします。

○千葉座長 ありがとうございます。

アメリカでは、鉛作業者の検診に骨中鉛を入れているのです。それで、1人を検査するのに約1時間かかって、カドミウム-109を当てるのです。それで鉛の量をはかるので、放射線の設備と道具がないとできなくて、1人1時間ということで、あまり実用的ではないのですけれども、アメリカはそれを鉛検診に入れています。

○佐藤専門委員 指ですか。

○千葉座長 すねの方です。

それで、日本ではそこまでやろうとは、許容濃度委員長、いかがですか。

○佐藤専門委員 考えません。

○千葉座長 考えないと思うので、骨に鉛はたまるけれども、生体指標としては適当ではないということによろしいかと思えます。

それでは、血中鉛に戻りまして、健康に影響を及ぼさない血中濃度レベルはどのくらいと考えたらよろしいでしょうか。御意見をいただけたらといいますか、今日の資料から言いますと、Juskoらの報告ですと $5 \mu\text{g/dL}$ というところで切れるかなと思うのです。資料2の参考1で見ますと、 $5 \mu\text{g/dL}$ 未満と $5 \sim 9 \mu\text{g/dL}$ という間で切れるかなという感じがします。

それから、その次のSurkanらの論文ですと、この下のグラフから見ますと、 $4 \mu\text{g/dL}$ と $5 \mu\text{g/dL}$ の間で切れるかなという気がするのです。だけれども、これは平均値ですから測定誤差とかそういうことも考えに入れなければいけないと思えますけれども、御意見はいかがでしょうか。

池田先生、どうぞ。

○池田専門参考人 ほとんど確認に近いのですが、このSurkanの図、figure 1が非常に面白いと思いました。ただ、少し読む折に注意が必要なのは、例えば左上の図ですと、縦軸の一番下が86で、上が102で、申し上げたいのは下がゼロでないという意味です。この論文自体で検定がしてあると思うのですが、それを見ながら考えた方が正確な判断ができると思えます。

それで、この図には分布が、例えば算術標準偏差か、あるいは幾何標準偏差か、何らかの形で分布が載っているとまだしもわかるのですが、そうでないと少しわかりにくいです。

文章の(4)のところでも全部Pの値が載っていますから、これをにらみながら考えると正確な判断ができると思えます。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。ほかはいかがですか。

○平原評価専門官 今の御質問で、先生方の机の上にファイルを置いておきまして、これは論文の原著を中にそれぞれ入れております。

例えば今の Surkan らの論文では「Surkan (2007)」と書いている論文でございまして、その Fig.1 の横の Table に詳しく、P 値などが載っております。

○千葉座長 これを見ながら少し考えていただきたいのですが、御意見がありましたらお願いします。

どうぞ。

○佐藤専門委員 ここにありますように、 $5 \mu\text{g/dL}$  未満というものは、ある意味、妥当な数値だと私は思うのですけれども、一つの理由としては、Jusko らの論文を見てみますと、これは  $5 \mu\text{g/dL}$  未満、 $5 \sim 10 \mu\text{g/dL}$  未満、それから、 $10 \mu\text{g/dL}$  以上というところで分けてあって、それぞれのグループに差が出てくるというのがはっきりしているのだろうと思います。

その差も、グループの差ですけれども、先ほど加治先生がおっしゃっていた測定誤差が 3 で、これは個人の測定誤差だと思うのですけれども、それを超えるぐらいの差が 4.9 ですか、Full-Scale IQ とか Performance IQ はそれぐらいのものが出ているという点があるわけです。ただ、Jusko らの論文で見てわからないのは、この  $5 \mu\text{g/dL}$  未満の中でどれぐらいの細かく見たときの差があるのかということなのです。

今回の資料にはないのですけれども、例えば Canfield でしたか、あれを見ますと、 $10 \mu\text{g/dL}$  以下の IQ の下がり方が大きいのではないかというようなデータも出ていたので、 $1 \sim 5 \mu\text{g/dL}$  の間にどれくらい下がっているのかというのは一つ見ておかなければいけないだろうと思うわけです。

そういう目で今度は Surkan らの論文を見てみますと、 $1 \sim 5 \mu\text{g/dL}$  の間が細かく分けてあるわけです。これは先ほど千葉座長がおっしゃっていたのでしたか、測定誤差がある可能性はあるわけです。 $1 \mu\text{g/dL}$  というところに収まってからも下がって、本当は  $2 \mu\text{g/dL}$  かもしれないし、でも、それを考えた上でも  $5 \mu\text{g/dL}$  からはっきり落ちている、あるいは  $6 \sim 10 \mu\text{g/dL}$  がはっきり落ちているというのが見えてきているのだろう。それから、 $1 \sim 5 \mu\text{g/dL}$ 、あるいは  $1 \sim 4 \mu\text{g/dL}$  ぐらいまではそんなに大きな差はないのだというようなことがあるわけです。

それで、先ほど池田先生の御指摘で、事務局から紹介のあった論文の図の隣の表を見て

みますと、1と2を一緒のグループにして、3と4とをまた一緒のグループにして、5～10をまた一つのグループにして、Coefficientを見て、その有意性みたいなものも見ているわけですが、結構な項目で5  $\mu$  g/dL以上というものはCoefficientがマイナスで、要するに統計学的にも有意に出ているというようなことで、そうしますと、やはり5  $\mu$  g/dLから下がり始めているのだという判断をしていいのだろうという感じがします。そういう意味で、測定誤差を含めた意味でも、あるいはそういう統計学的な有意性というような意味でも、5  $\mu$  g/dL未満というものは妥当なのだろうと思います。

長くなって恐縮なのですが、もう少し申し上げますが、こういう群分けをしたところがいい点というのは、それぞれのグループの中でのお互いの影響しかないということだと思います。それで、先ほど申し上げたCanfieldたちの重回帰をやって、その回帰曲線を引っ張ってみると、1～10  $\mu$  g/dLの方が下がっていて、そこから先は下がらないというようなデータを出しているわけですが、1つのまとめで回帰をかけてしまうと、鉛濃度の高いところの影響がそのまま出てきた回帰になると思います。

そうしますと、本当に低いところだけの影響でドーズレスポンスを見るというようなことにはならないのだろうと私は思っているのですが、そういう意味では昔風のといえますか、こういう階級別に分けて、その中での平均値を見ていくといえますか、個々のデータはそこでは消えてしまうわけですが、しかし、Surkanらの論文ぐらい細かく分けてやれば、それは個々のデータが消えてもかなりはっきりした結果を示すことになるだろうと思います。

少し長くなりましたけれども、5  $\mu$  g/dL未満あるいは4  $\mu$  g/dL以下というのですか、その辺をどうするかというのは少し議論があるかと思いますが、それは妥当な数値だろうと思います。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。丁寧に説明していただきました。

事務局にお尋ねしますが、Canfieldの論文の部分で、私も記憶には残っているのですが、今日のこの中にはないですか。ありますか。

○原係長 ファイルの「小児コホート」という赤いラベルの付いているところを見ていただいて、右端に71ページと書いていますので、これを見ていただくとCanfieldの論文があります。図は79ページです。

○千葉座長 赤いラベルの張ってあるところの79ページのFigure2ですね。

○原係長 はい。

Jusko らの 85 ページのところにも Canfield のものがございます。

○千葉座長 佐藤先生がおっしゃったのは、大きく 79 ページの Figure2。それが Canfield の論文ですね。

○村田専門参考人 そうです。

それから、85 ページが、さっき佐藤先生がおっしゃっていた Jusko の、載っていないとおっしゃられたのですけれども、ここにね。

○千葉座長 オリジナルを見ると、横軸に個々の血中鉛が載っていますということですね。

○村田専門参考人 ただし、ここは Peak Blood Lead Concentration になっています。ですから、0～3  $\mu\text{g/dL}$  ぐらいまでの間がないのはそのせいだと思います。

○千葉座長 わかりました。

その辺の論文なども参照しまして、御意見はいかがでしょうか。4  $\mu\text{g/dL}$  以下か、5  $\mu\text{g/dL}$  未満か。

広瀬先生、どうぞ。

○広瀬専門委員 全く私も佐藤先生に基本的には同意するのですけれども、ただ、Canfield のものは高用量のものに引っ張られている重回帰になるということがあるとしても、例えば、多分できないのですけれども、Surkan らの方にも個別のデータがあって、そういう低用量での用量相関とかがもしやれたら、例えば参考 2 の下のグラフを見ると 5  $\mu\text{g/dL}$  から下がっているように見えますけれども、例えば区切り方を 6～10  $\mu\text{g/dL}$  と、3  $\mu\text{g/dL}$  と 4  $\mu\text{g/dL}$  とをまとめたということをやるともっと違った解析ができたりとか、そういうことを考えると、勿論、この論文からはきっと元に戻ってできないので、この論文から判定するしかないのしょうけれども、そういった可能性も含んでいるという目で Surkan らのデータは見て、必ずしも 5  $\mu\text{g/dL}$  未満というのも、勿論、Jusko らの分布とも重ねながら、どこがいいかという判断はした方がいいのではないかという意見です。

○千葉座長 吉永先生は、今、小児の血中鉛をはかっていらっしゃいますね。それで、やはり測定誤差なども含めて 4  $\mu\text{g/dL}$  以下、5  $\mu\text{g/dL}$  未満、その辺で落ち着きそうですか。先生は日本人の小児の血液をはかっていらっしゃるので、御意見をいただけたらと思います。

○吉永専門参考人 まだ継続中の話なので途中経過になってしまいますけれども、基本的には加治先生が御報告になっている値ですか。2000 何年でしたか。

○加治専門参考人 新しいものは 2004～2005 年にかけて測定したものです。その値を申し上げますと、算術平均値が 1.55 で、標準偏差が 0.85  $\mu\text{g/dL}$  です。

○佐藤専門委員 何歳ですか。

○加治専門参考人 確か、3か月からになっていましたか。

すみません、生後3か月から15歳までで幅があります。

○吉永専門参考人 今のところは、それとほぼ変わらない状況です。

○千葉座長 3か月から15歳ですと、年齢相関は出ませんか。

○加治専門参考人 年齢による差は認められませんでした。

○千葉座長 すると、1.55 プラスマイナス 0.85  $\mu\text{g/dL}$  で、nはトータルで幾つぐらいですか。

○加治専門参考人 少々お待ちください。

nが282名です。

○千葉座長 そうしますと、2SDを足しても4にはなりませんか。

○佐藤専門委員 2SDを足すと、3.2ぐらいです。

○千葉座長 そうすると、やはり4  $\mu\text{g/dL}$  以下5  $\mu\text{g/dL}$  未満が妥当な線かなと思いますけれども、御意見はいかがでしょうか。

表現としては、4  $\mu\text{g/dL}$  以下とするか、5  $\mu\text{g/dL}$  未満とするか、非常にクリティカルですが、いかがでしょうか。

○加治専門参考人 4  $\mu\text{g/dL}$  以下ということは、4.0  $\mu\text{g/dL}$  以下ということになりますか。

○千葉座長 そうです。

○加治専門参考人 小児科医としては、できるだけ低い方が望ましいと考えます。

○千葉座長 ですけども、現実の問題としてはあまり低過ぎても困るのではないかという気がします。どこでどういうものが出てくるかわかりませんからね。

いかがでしょうか。その辺の御意見で、小泉先生、何かありませんか。

○小泉委員 私は、今、言われたようにいろいろと標準偏差とかを勘案すると、4  $\mu\text{g/dL}$  以下でいいのではないか。以下というよりは、むしろ最大で表しますから、4  $\mu\text{g/dL}$  でいいのではないかと思います。

○千葉座長 ほかにいかがでしょうか。いや、5  $\mu\text{g/dL}$  未満の方がいい、4  $\mu\text{g/dL}$  は少し超えてもという方はいらっしゃいませんか。

村田先生、どうぞ。

○村田専門参考人 先ほどの Jusko の論文などでは、白の部分というのはあくまで5  $\mu\text{g/dL}$  未満ですね。ですから、それを4  $\mu\text{g/dL}$  に変えると、4.9  $\mu\text{g/dL}$  とか4.8  $\mu\text{g/dL}$  とかは、小泉先生のおっしゃられる数値に換算すると高いという基準になってしまう。だけれども、

そうすると、我々が今、Jusko あるいは Surkan らの論文を参考にしようとしたときに、それならどこにその数値が出てくるのか。特に Surkan らにつきましては、 $4 \mu\text{g/dL}$  というものが例えば  $4.0\sim 4.9 \mu\text{g/dL}$  を指しているのかが私にはよくわかっていないので、申し訳ないのですけれども、もし  $4 \mu\text{g/dL}$  というのは  $4.0\sim 4.9 \mu\text{g/dL}$  で、それから、 $5 \mu\text{g/dL}$  というのは  $5.0\sim 5.9 \mu\text{g/dL}$  というふうに考えるなら、Surkan らの論文では  $5 \mu\text{g/dL}$  よりもとにかく高いところdegくんと下がっているように思います。

それに対して、今度は Jusko らのものにつきましては最初から白は  $5 \mu\text{g/dL}$  未満と書いてあるということで、もし、この2つの論文を参考にし出すというふうに考えるなら、 $5 \mu\text{g/dL}$  未満という方がより正確ではないかと思うのですが、いかがですか。

○千葉座長 確かにおっしゃるとおりです。 $5 \mu\text{g/dL}$  未満でいかがでしょうか。

○小泉委員 座長、この Surkan はどういう区切り方をしているか、少し教えてもらえますか。

○佐藤専門委員 今、見ているのですけれども、わかりません。

○千葉座長 どうぞ。

○寺本専門委員 血中鉛を測定したときに、大体、実際に測定したときには有効数字としてはどの辺りまでが使えるのですか。

○千葉座長 吉永先生、血中鉛の測定はコンマ以下幾つまで出しますか。

○吉永専門参考人 この Surkan たちが使っているものが原子吸光ですので、恐らく、この単位で言いますと、小数点は微妙な分野かもしれないです。

○千葉座長 例えば 3.6 と出しているかもしれないけれども、6 はあまり信用できない。

○吉永専門参考人 待ってください。3.6 ということは、例えば 36ppb ですね。それを 10 倍希釈してはかっているとしても、そろそろ危ない領域かもしれません。ですから、その辺があつて多分、Surkan はあまり細かくやっていないのだろうという気はします。

○千葉座長 でも、このグラフから判断しますと、やはり、この  $5 \mu\text{g/dL}$  というものは  $5 \mu\text{g/dL}$  以上、 $4 \mu\text{g/dL}$  というものは  $4.0\sim 4.9 \mu\text{g/dL}$  ぐらいというふうにしか理解できませんか。この Surkan のグラフですけれども、これは血中鉛が 1、2、3、4 と書いてありますけれども、 $1 \mu\text{g/dL}$  だけの人を抜いてきたわけではなくて、 $1.0\sim 1.9 \mu\text{g/dL}$ 。

○吉永専門参考人 そこは本当に書いていないので推定するしかないのですけれども、ただ、ほかのところでの書き方を見ますと、いわゆる未満の記号で、例えばさつき村田先生もおっしゃっていたのですけれども、 $5\sim 10 \mu\text{g/dL}$  というのは  $10 \mu\text{g/dL}$  未満という記号になっているので、やはり、ここもそれと同じだと考えますと、 $4 \mu\text{g/dL}$  というものが、



つまり 4.いくつかになったら既に 5  $\mu\text{g/dL}$  の区分に入っていると見るしかないかなという気はします。

○小泉委員 今、おっしゃったとおりで、このグラフを見ますと、そうすると 1  $\mu\text{g/dL}$  というのは 1.9  $\mu\text{g/dL}$  まで入るのかということになりますね。ですから、恐らく 0~1.0  $\mu\text{g/dL}$  だと思います。そう取らないと、これがきっちりした区分けにならないと思うので、4  $\mu\text{g/dL}$  は多分、3.1~4.0  $\mu\text{g/dL}$  と考えた方がいいのではないのでしょうか。

○千葉座長 そうなりますと、小泉先生がおっしゃったように 4  $\mu\text{g/dL}$  以下ということになりますね。御意見はどうでしょうか。

池田先生、どうぞ。

○池田専門参考人 実際に測っている側から言いますと、先ほど先生がおっしゃったように、フレームレスの原子吸光を使った場合、小数点以下の数字は測定のぎりぎりのところで見ていると思うのです。ですから、4  $\mu\text{g/dL}$  と言った瞬間にそれは 4 を含んで 4  $\mu\text{g/dL}$  以下なのかとかという議論には実は耐えないのです。

それぞれの実験室で扱いが少し違うかもしれませんが、一般論としては四捨五入程度の扱いになる。あいまいだと思います。例えば 4  $\mu\text{g/dL}$  と言った瞬間に、それは 3.5  $\mu\text{g/dL}$  という事自体が実は数値としては言えないことを言っていることになりますが、3.5~4.5  $\mu\text{g/dL}$  を含んで 4  $\mu\text{g/dL}$  と言っているとしか言えないのではないのでしょうか。

○千葉座長 確かに、測定値を  $\mu\text{g/dL}$  に直すときに希釈倍がかかってきますから、それだけで上がってしまう。ですから、下の方はあまり信用できないということですね。

そうしますと、我々としては、血中鉛の指標として生体影響のないレベルというのは 5  $\mu\text{g/dL}$  未満でしょうか。4  $\mu\text{g/dL}$  以下というふうに考えてよろしいのでしょうか。

○池田専門参考人 実際にはほとんど意味を持たない議論をしているのだと思うのです。数字を決めただけのことですね。それで分析方法から言えば、例えばここで 1  $\mu\text{g/dL}$  というものが出ていますけれども、1  $\mu\text{g/dL}$  が測れるのかと言われた瞬間に多分黙るぐらいの値です。

この前も御紹介しましたがけれども、フレームレスの場合、自信を持って言えるのは、頑張る人は 3  $\mu\text{g/dL}$ 、弱気な人は 10  $\mu\text{g/dL}$  ぐらいのところですから、この値自体が測定のぎりぎりいっぱいのところですね。IC-MS を使えば全く話は別ですが。

○千葉座長 それでは、そういうことで、4.0  $\mu\text{g/dL}$  などではなくて 4  $\mu\text{g/dL}$  以下ということでもよろしいでしょうか。

それでは、小児に関しては IQ を指標とするということで、IQ にはいろいろ、心理的な

ファクターですので、交絡因子もあるということは認めた上で、小児の鉛の指標としてはIQを使います。それから、健康に影響を及ぼさない血中濃度レベルは4  $\mu$ g/dL以下が妥当ということによろしいですか。よろしければ、今度は成人の方へ移っていきたいと思います。

成人の方は、今までのワーキンググループでは10  $\mu$ g/dLが健康に影響を及ぼさない血中鉛濃度レベルと考えられるのではないかということであったと思います。それ以下でも生体影響が出ているという論文が最近出てきましたということで、村田先生からSilberglidらの論文を御紹介いただきました。

村田先生、解説をお願いできますか。

○村田専門参考人 資料3を御覧ください。Menkeらの論文でございますけれども、Circulationの2006年に出ていた論文でございます。

このAbstractは誤訳もところどころにあるかもしれませんが、ここに書いてあるような内容が示されております。

まず全体的な話としましては、米国の第3回の健康栄養調査というものに参加された13,946名で鉛を測定した。その血中鉛濃度の幾何平均は2.58  $\mu$ g/dL、レンジは0.05~10  $\mu$ g/dLであったということでございます。

そして、TABLE 1にTertile 1~3というふうに記してありますけれども、ほぼ3分の1ずつになるように、血中鉛で分けた場合の集団の年齢とか性別、あるいは人種、教育、その他の交絡要因となり得る要因について、ここに記されております。

たまたまなののでしょうか、3分の1の一番低いところ、Tertile 1は最高値が1.93  $\mu$ g/dL未満の集団であることとなりますけれども、平均年齢が36.7歳。一方、最も高いとされる集団、Tertile 3というのは3.63  $\mu$ g/dL以上の集団であります、年齢は50.7歳ということで、ここに14歳の差があるということだけ少し頭に入れていただければと思います。

この年齢とかここに記した要因につきましては、以下のTABLE 2、それからFigure 1におきまして、これらについては補正をして解析をやったというふうに記されております。

次にTABLE 2を御覧いただけますでしょうか。次のページです。

Tertile 1という集団のリスク比を1としまして、血中鉛濃度が増加している群との間でそのリスク比を、ここではHazard Ratioと書いてありますけれども、Hazard Ratioを比較しています。

そうしますと、Tertile 2ではいずれもTertile 1と比べたときに有意な差は出ていな

いのでありますけれども、Tertile 3 と Tertile 1 との間で比較をいたしますと、すべての交絡要因をアジャストしたものが Multivariable 2 だと思っておりますけれども、それで見ただけだと困るわけですが、全死因を見ますと、Tertile 3 の方の全死因は 1.25 倍で、95% 信頼区間は 1.04~1.51 ということで、有意に死亡率が上がっている。それから、Cardiovascular disease の死亡率ですけれども、これも Multivariable 2 adjusted というところを御覧になっていただきますと、1.55 倍高いというような結果が出ていたということであります。その次の心筋梗塞の死亡率につきましても 1.89 倍で、これも有意に高くなっていったというような結果が示されております。Stroke についても同様です。

その次の Figure 1 を御覧になっていただきますと、これは恐らく血中鉛濃度の、 $\mu\text{mol/L}$  ということになっておりますので、これは少しわかりが悪いのですが、ここのグラフの中では横軸で見たときに真ん中の  $0.05\sim 0.1\mu\text{mol/L}$  の間が、そこを 1 としたときに、連続的に血中鉛濃度が増えていったときに All cause、Myocardial infarction、あるいは Stroke、それらのリスク比がどのように変わるかということを示したグラフだと思われまます。これを見ますと、本当に  $0.48\mu\text{mol/L}$  が血中鉛の  $10\mu\text{g/dL}$  に相当するということもみたくないのでありますけれども、このグラフを見ていきますと、必ずしも  $10\mu\text{g/dL}$  を超えてからも更に上がっていくということを保証するデータはなかったというように私は勝手に判断させていただきました。

そして、3 ページ目に行きますけれども、著者らが Discussion の中で書いている Limitations というものがございます。

これによりますと、まず本研究で認められた鉛の健康に対するリスク比は、最近の曝露を反映したものなのか、あるいは累積曝露と関連したものかどうかについては明らかでないということが 1 点。

次に、米国における一般集団の血中鉛濃度の幾何平均は、この Circulation の研究でやった時点での 1988~1998 年では  $2.72\mu\text{g/dL}$  であったわけですが、それよりも後にやられた米国の同じような調査においては  $1.64\mu\text{g/dL}$  と減少しているということがある。それから、この論文で用いた血中鉛濃度というものは、あくまで 1988~1992 年にコホートとして登録されたときに測った、1 回のみ測定値であることが Limitation であるというように著者らは述べているわけです。

そのほかの考えられる Limitation について私が勝手に考えたものを記しております。

1 番目としまして、この論文の Abstract の初めに「成人において血中鉛濃度  $10\mu\text{g/dL}$  以上は心血管疾患死亡、癌死亡、総死亡のリスク上昇と関連している」と言っているの

すけれども、それまでに  $10 \mu\text{g/dL}$  が基準の臨界濃度だったという証拠は必ずしもきちっと明確にされていません。現在までに考えられている血中鉛の臨界濃度というものは、大人において  $10\sim 40 \mu\text{g/dL}$  のどこになるかはまだわからない。そういう意味で、この論文は  $10 \mu\text{g/dL}$  以上の人は含まれていない集団で解析を行っているということでありまして、先ほどの Figure 1 で血中鉛が  $10\sim 40 \mu\text{g/dL}$  のときに、本当に死亡リスクが曝露量に依存して更に高くなるのかどうかについては何も言えないと思います。

また、ここでは  $3.63 \mu\text{g/dL}$  以上の群で死亡率が高いというようなことが出ているわけですが、sample size というものが大きくなれば、いかようにも統計ではそういうものは出る可能性はあるということで、それが1つ考えられるということです。

2番目の Limitation として考えられるものは、交絡因子についてでございます。交絡因子として Table 1 に示したような要因についてはきちっと調整をしております。しかし、これは全く鉛とは関係のない論文でありますけれども、睡眠時間が5時間以下の成人群の冠動脈性心疾患の死亡リスクというものは、7時間睡眠の対照群と比べて1.57倍で、信頼区間を考えても有意です。それから、同様に、9時間以上睡眠を取っている集団を7時間の人と比べると1.79倍高くなるというようなことが『The American Journal of Epidemiology』という雑誌に掲載されております。人種という面で言えばシンガポールに住むチャイニーズアダルトを対象としています。同様に閉経後の米国女性を対象にした睡眠研究でも同じような数値が『Stroke』という雑誌に掲載されております。

これらを考えますと、これは言い過ぎなのかもしれませんが、先ほどの Tertile 1 と Tertile 3 は14歳も平均年齢が異なっております。その中で大事だと考えられる睡眠時間(交絡要因)については、何ら調整はされていないというような問題点が惹起します。これはこじつけかもしれませんが・・・。

そういうことで、今、私が述べたような点を考えて、これを採用するかどうかということをご検討いただければと思います。

それから、Silbergeld 先生方が報告された一連の論文は2番目に書いております。これはミニレビューですが、この中で血中鉛が  $5 \mu\text{g/dL}$  以下でこれらの関連が認められた研究もあったということは自分たちのこの Circulation の論文を引用しているものであり、それは示唆的ではあるが十分ではないという結論を自らが出していました。

以上です。

○千葉座長 村田先生、御紹介どうもありがとうございました。

村田先生の御意見としては、こういう論文もあるけれども、大人の生体影響のない血中

鉛は  $10 \mu\text{g/dL}$  以下と考えていいのではないかという御意見ですね。それは行き過ぎですか。

○村田専門参考人 はい、かかる意味で大事な交絡因子が検討してない状態でこの論文が出ているということで、クエスチョナブルです。したがって、信用して良いかどうかと言えば、私的には駄目でないかということが言いたかったのです。

○千葉座長 どうも御丁寧な紹介及び村田先生の御意見を付けていただきまして、ありがとうございました。

それでは、どうでしょうか。成人の鉛の生体影響指標は、神経伝導速度ということでもろしかったですか。

○村田専門参考人 神経影響です。

○千葉座長 失礼しました。神経系への影響を成人の鉛の生体影響指標とする。それはこの前のところでお話をしてきたと思いますけれども、それを指標とするということで、成人の生体に影響を及ぼさない血中鉛としては  $10 \mu\text{g/dL}$  ぐらいではないかということがこの前から話されていましたが、従来の  $10 \mu\text{g/dL}$  未満での影響についてどのように考えるかということで、今、村田先生が1つ、Menkeらの論文というものを御紹介いただいたわけですが、いかがでしょうか。成人の血中鉛の無影響レベルに関して御意見をいただきたいと思います。

どうぞ。

○加治専門参考人 村田先生に質問なのですが、このペーパーは非常に興味深いと思うのですが、睡眠時間と冠動脈性の心疾患の死亡リスクの関係は最近注目されていますね。それで睡眠時間が短過ぎても長過ぎてもリスクが高まるということですが、また別の研究で、睡眠時間が短過ぎても長過ぎても動脈硬化症、肥満、あるいは糖尿病とかメタボリックシンドロームのリスクも高まるというデータが出ていまして、ここにある心疾患による死亡リスクと大体数字も一致していると思うのです。動脈硬化を介してこういう死亡リスクが高まるということだと思うのです。

そうしますと、ここで紹介されています血中鉛濃度が  $3.63 \mu\text{g/dL}$  以上でこのような動脈硬化性疾患の死亡リスクが高まるということは、病的にはやはり動脈硬化症を介して死亡リスクを高めるというふうに解釈できるのでしょうか。成人への健康影響をどういったところで見るとかという問題とも関係すると思うのですが、動脈硬化症を鉛が促進するというふうに書かれているのでしょうか。

○村田専門参考人 いや、私には鉛と睡眠との関係が直接あるとかないとはわかりません。集団平均 50.7 歳が Tertile 3 という集団ですし、Tertile 1 の方は 36.7 歳という集

団です。したがって、その間に、そんなに 14 歳も違う集団であれば生活行動時間そのものが異なっていて、鉛でないかもしれないということを私は言いたかったのであり、先生のご質問については何ら証拠を持っておりませんので、それ以上何も述べることはできないのです。

○加治専門参考人 この論文にもそういうディスカッションはなかったということなのですね。

○村田専門参考人 ないです。少なくとも睡眠時間については、この論文には何も書いていません。

○加治専門参考人 睡眠時間が短いほど心疾患のリスクが高くなるという場合、睡眠時間が短いこと自体が心疾患のリスクになるのではなくて、睡眠時間が短いほど動脈硬化症を進めるといいますか、肥満や糖尿病を介して動脈硬化症を進めて、それが原因で死亡リスクが高まるというふうに解釈されると思うのです。

○村田専門参考人 それは先生の考えていらっしゃる通りに、どうぞ、進めてくださって結構です。私はそこまで、この Shankar らの論文の細部を読んでおりませんので、それはわかりません。したがって、説明としてそういうふうを書いてあるかもしれません。

○加治専門参考人 そうしますと、もう一度確認したいのですが、成人への鉛の健康影響の中に動脈硬化を促進させるというようなデータはこれまでなかったのでしょうか。

○村田専門参考人 その辺のことは、佐藤先生とか池田先生の方に聞いていただけませんかでしょうか。私はそれについて着目して読んだことがないものですから、そこまで詳しくはわかりません。

○千葉座長 池田先生、鉛作業で血圧が高くなるというような論文が 1 つか 2 つあったように思うのですが、そんなに多くはないのですが、いかがでしょうか。

○池田専門参考人 私の記憶する範囲では、鉛曝露に伴って、例えば動脈硬化が進行するとかというのは読んだ記憶がありません。それから、血圧というものはいろんな要因で変動しますから、多分、鉛曝露に伴って血圧上昇が起こるということを明確に証明した論文も読んだことがありません。記憶がありませんという意味です。

○千葉座長 寺本先生、記憶はないですか。

○寺本専門委員 済みません、堀口先生が鉛作業で血圧に注目して血中鉛か何かと相関を取られていたのですが、それはペーパーになっているのですけれども、済みません、結論を覚えていません。

○池田専門参考人 イエス、ノーははっきりわかるのですか。

○寺本専門委員 覚えていないのです。ごめんなさい。次のときといたしますか、一応、事務局に資料として送っておきます。論文で出していることは出しています。

○千葉座長 何か、1つか2つ読んだ覚えがあるのです。

○平原評価専門官 事務局からですが、先生方にお配りしている未定稿の評価書（案）の41ページの22行目ですが、そこに少し知見が書いておりまして、血中鉛濃度及び骨中鉛濃度と血圧の関連を検討した研究は多数ある。血中鉛濃度との相関は、鉛作業者のように血中鉛濃度が高い値である場合には一定の結果が得られているが、このように、一般人口を対象にしている場合には解析方法によって結果に変動が見られている。

ATSDRでは、一般住民を対象とした幾つかの調査から血中鉛濃度と血圧の間に明確な相関があるとの結論は得られていないという知見が書かれております。

○千葉座長 ありがとうございます。一般住民に関しては関係ないでいいと思います。曝露者の場合に血圧が上がるという報告があったように思いますが、鉛作業者と一般の人では血中鉛濃度がものすごく違いますからね。

それで元に戻りまして、成人の血中鉛の無影響量を決めていきたいと思いますが、一つの案としては $10\mu\text{g/dL}$ ですね。それで御意見がほかにありましたら、是非お願いいたします。

$10\mu\text{g/dL}$ で異議なしということでしょうか。いかがでしょうか。

佐藤先生、どうぞ。

○佐藤専門委員 恐らく $10\mu\text{g/dL}$ 以下あるいは未満、その辺はどちらでもいいのですけれども、そういうものは成人において影響がないというような値で私もいいのだらうと思います。

少し先走った話になりますけれども、この大人と小児とで別個に評価をしているわけですが、実際にTDIなりTWIを出すときに2つの数値にするのかどうかですね。そここのところは、先の話ですけれども、考えておかなければいけないのだらう。

それで、今、やっているのはあくまでも血中鉛濃度と健康影響、あるいは何らかの影響指標の議論であって、それは先ほど小児では $4\mu\text{g/dL}$ 以下で、私は $5\mu\text{g/dL}$ 未満みたいな気もしているのですけれども、 $4\mu\text{g/dL}$ 以下でいいのですが、あと、大人であれば $10\mu\text{g/dL}$ 以下ですか、 $10\mu\text{g/dL}$ 未満ですか、これはどちらなのですか。それくらいが目安だらうというふうには、血中鉛の濃度としてはそういう評価で恐らくいいのだらうと思います。

それ以下の影響がありそうという話は、村田先生がおっしゃるように、このNHNES、アメリカの国民栄養調査で多分データが公開されているので、いろんな人たちがいろいろ

解析するのだらうと思うのですけれども、そのとき、決まったデータであるから、確かに重要な confounding が調整されないままに出てくるといことと、それから、どう考えてみても、この Tertile の構成が、年齢と性が随分違う。こういうものを幾らアジャストメントしたから比較していいのだというのはなかなか難しいように思うのです。

せっかく、これだけ人数が多いのですから、もう少し均質な集団で層化して、stratified して解析するような努力があっても私はいいように思うのですけれども、どうも、そうではなくて、すぐアジャストメントのできる多変量の中にほうり込んでしまうみたいな傾向が多くあるわけなのですけれども、多分、その方が楽なのだらうと思いますが、そういう意味では村田先生がおっしゃったようなことで、かなり limitation のある論文ですし、もともとこういうものを比較していいのかどうかというのはやはりいろんなところで議論しておいた方がいいと思うのです。

それは、この鉛だけではなくて、いろんなところでいろんな話が出てきているのですけれども、本当にこういう統計的な手法でアジャストメントできているのかどうかというのは、どこかで1回きちっと議論しておいた方がいいように思います。

○千葉座長 ありがとうございます。

カドミウムの場合もそうだと思いますが、非必須元素は年齢とともに上がっていくのですから、これを今の資料3の Tertile 3が血中鉛などで多い人を持つてくると、年齢が十何歳上になってしまう。これは鉛だけではなくて、カドミウムとか非必須元素では見られる現象だと思います。

○佐藤専門委員 血中でのですね。

○千葉座長 臓器中もそうですけれども、血中です。

それでは、さっき TDI を求めるときに成人と小児とで違う、2つのものが出てくるといいう、それでもいいのかというようなディスカッションということも言われましたが、鉛に関しては影響指標が小児と成人とで異なるということ。それから、やはり blood brain barrier が未熟か形成されているかということもあるので、これは成人と小児と扱い方が違ってきてやむを得ないと考えてもいいかどうかです。

それから、成人の無影響レベルを  $10 \mu\text{g/dL}$  未満か以下かというようなことで、この委員会としてどういうふうにするか。それを少しディスカッションしていただきたいとします。

どうぞ。

○吉永専門参考人 済みません、その前に、成人が  $10 \mu\text{g/dL}$  というのは目安としては勿論



いいのだと思うのですが、妊婦の問題はどう考えるかです。

○千葉座長 そうなのです。その次の問題として、ハイリスクグループに妊婦を入れるかどうかを考えていただきたいと思っていました。

どうぞ。

○小泉委員 もう一つ検討していただきたいのは、最初のころにディスカッションしたと思うのですが、小児とは何歳以下を指すのか。そのことと、安全係数です。見積もるのか、見積もらないのか。その点を専門委員の先生に御検討いただければと思います。

○千葉座長 わかりました。

最初のときに小児は幾つまでかという話がありまして、小児科医の領域としては15歳以下でしたね。だけれども、やはり新生児とかもっと細かい分け方もありますということでしたが、ここで言っている小児は15歳までと考えてよろしいですか。

○加治専門参考人 はい。それが妥当だと思います。

○千葉座長 それから、ハイリスクグループに妊娠している可能性のある女性として入れるか。ということは、結局、臍帯血から成人の血中鉛が胎児に移行するということですね。それを考えますと、ハイリスクグループに妊婦を入れるかどうか。

それから、安全係数といいますか、不確実係数を考えるかどうかということで少し御意見を聞きたいと思います。

どうぞ。

○佐藤専門委員 私は、不確実係数は考えなくていいのだらうと思うのですけれども、今、議論しているのは最大の無作用量を血中レベルで言っているわけですから、その不確実係数の話は、測定の誤差とか何かの measurement に対する誤差は先ほども議論に出ましたけれども、あるかと思いますが、不確実係数という意味ではまだ先の TDI のところで考えればいい話だらうと思います。

○千葉座長 それでよろしいですか。

○小泉委員 はい。

○千葉座長 そうしますと、残りはハイリスクグループに妊娠している可能性のある女性を入れた方がいいかどうかということが1つ残りました。

池田先生、どうぞ。

○池田専門参考人 その前の問題なのですが、 $10\mu\text{g/dL}$  で大丈夫か、あるいは  $10\mu\text{g/dL}$  が必要かです。この未定稿の40ページを見ますと、成人の中枢神経機能に対する影響で、表がありまして、Wrightらの論文には  $4.5\mu\text{g}/100\text{ml}$  で加齢に伴う認識力低下が加速され

ることが出ています。10  $\mu$  g/dL というときに、この論文に対する評価が要る。もし、これを除外するとしたら、除外する理由を書いておかないと論理矛盾が起こると思いました。

以上です。

○千葉座長 御指摘ありがとうございました。確かにそうです。

御意見はいかがでしょうか。

広瀬先生、どうぞ。

○広瀬専門委員 少し違う観点になるかもしれないのですが、2つのエンドポイントで評価するという点もあるのですけれども、最終的にはTDI、摂取量に直さなければいけないところで、成人の血中濃度から摂取量に直すときと、大人の血中濃度から摂取量に直すときは違う値になるのです。偶然同じかもしれないですし、そういうことも含めて考えますと、実はここで、さっきも4  $\mu$  g/dLとか5  $\mu$  g/dLとかという話をしていましたけれども、摂取量に換算したときには4  $\mu$  g/dLでも5  $\mu$  g/dLでも同じことが起きる可能性があるのです。あまりここできっちり10  $\mu$  g/dLとか4  $\mu$  g/dLとかというものを明確にするほど今の段階で、大体このぐらいというのは置いておいてもいいと思うのですけれども、何も合意事項としてそこまで置く必要は今のところはないような気がするのです。

○千葉座長 確かに食品ですし、きっちりした数字を決めるのは難しいのですけれども、事務局としてはアバウトな数値、このくらいということでもよろしいのですか。

○平原評価専門官 あくまでも疫学結果、科学的に見たところ、どこ辺りが妥当であるというのは科学的におのずと出てくる値だと思います。そこをどこのレベルかというのを出示していただくというところで、今後の予定としては、今までの議論をこの評価書の中に書いていき、次に、TDIに変換するときいろいろと不確実性も含めて議論が出てくると思います。そこで最終的にどうするかという議論をすればいいと思うので、今のところは、目安としてこの辺りというものを出していただければと思います。

○千葉座長 わかりました。

どうぞ。

○佐藤専門委員 広瀬先生がおっしゃることももったものなのですが、これは数値としてはpoint of departureですから、ある程度、きちっと決めておいた方がいいと思います。それは先ほど言ったように、測定 measurement error みたいなものはあるにしても、論文からそれなりに出てくる数値ですから、やはり4  $\mu$  g/dLとか10  $\mu$  g/dLとか、あるいは先ほど池田先生がおっしゃっていたWrightの論文の評価によっては、大人でも4  $\mu$  g/dLということはあるだろうと思うのですけれども、数字としてはきちっと決めてお

いた方が、後でどっちみち不確実係数なりかなり幅を持って、少し先走った話で申し訳ないのですけれども、吸収率の話でかなり幅を見なければいけないことになると思うのです。そうなりますと、最初のところがぶれていますとますますぶれますので、最初の血中濃度はやはりきちっとした数字にしておいた方が私はいいと思います。

○千葉座長 御意見ありがとうございました。

どうぞ。

○小泉委員 ハイリスクで妊婦をどうするかという話になりましたのですが、非常に単純な考えかもしれませんが、妊婦というのは胎児ですね。胎児影響ですから、乳幼児と同じレベルにするのか、あるいはそれより下げるのかということを少し検討する必要があるかなと思います。

○千葉座長 わかりました。

数値としては、やはりこの委員会ではっきり決めておきましょうということによろしいですか。

(「はい」と声あり)

○千葉座長 そうしますと、成人を  $10 \mu\text{g/dL}$  未満と決めていいかどうかということで、池田先生から未定稿(案)の40ページにこういうデータがありますということを御指摘いただきましたが、高齢者に限らない一般人で、鉛作業者ではない。それで、鉛の生体影響指標を神経影響とするということであると、そういう条件の下では  $10 \mu\text{g/dL}$  未満か以下でもいいのですけれども、そういうことによろしいのではないかと私は思うのですが、御意見はありますか。ございましたら、お願いいたします。

どうぞ。

○池田専門参考人 私の先ほど申し上げたことは、ここに  $4.5 \mu\text{g/dL}$  という数字が出てくるにもかかわらず  $10 \mu\text{g/dL}$  と言うためには、この論文に対する評価があって、この値はこういう理由で採用しない、あるいは採用することをはっきりさせておかないと、スキップしていってしまうとまずいことになりますという指摘です。

○千葉座長 事務局の方でその取扱いを決めていただければいいと思うのですけれども、私としては、これは高齢者で認識力低下ということで除外してもいいのではないかと思います。

○平原評価専門官 今、池田先生がおっしゃられたところはすごく重要なところで、今後、評価書に書いていく上には、やはり  $10 \mu\text{g/dL}$  になった根拠としてそれ以外のところは否定していく必要があればしていくというところが大変重要と思います。ここの表に書いてい

るのは事実、こういう知見が出ておりますので、できればこの知見をもし否定できるのであれば、そここのところの考察を先生方から御意見を頂き、今日が無理であればまた原著を見ていただいて、後ほどにでもコメントをいただきたいと思っております。

○千葉座長 この原著を見ていなくて申し訳ないのですが、同じ年齢層で認識力が低下している人としていない人の血中鉛は分類してあるのでしょうか。その辺を原著でチェックする必要があるかなと思います。

○佐藤専門委員 小グループでやりませんでしたか。

○千葉座長 はっきり覚えていません。

それは原著を当たってみるということでもよろしいですか。それで、取扱いは事務局に一任ということにしたいと思えますけれども、よろしいですか。

どうぞ。

○村田専門参考人 今、池田先生がおっしゃられた40ページもそうですが、それを言うのなら、42ページで血中鉛濃度と血圧上昇の関係というところで、2.9、3.1、4.6というものもあり、これらもう一度吟味しないとだめではないでしょうか。

○千葉座長 それでは、そういうことを踏まえて、一度、小グループの先生方、大変申し訳ないのですけれども、お集まりいただいて、もう一度、文献の考察をやっていただくということにしたいと思えますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○千葉座長 それでは、そうさせていただきます。小グループの先生方、お忙しいところ申し訳ありませんが、よろしくお願ひします。

それで、ハイリスクグループの妊婦、すなわち胎児をハイリスクグループに入れるかどうかということですが、これに関して御意見を願ひいたします。

どうぞ。

○加治専門委員 むしろ小児以上に胎児は鉛に敏感かと思えますので、それは必要なことだと思います。

○千葉座長 確かに小児は血液脳関門が未熟ということですから、当然、血液胎盤関門も未熟だと思いますので、ハイリスクグループには入れるべきという考えでよろしいかと思ひます。

佐藤先生、どうぞ。

○佐藤専門委員 私も一般論としては悪くないのですけれども、やはり scientific basis みたいなものはきちっと押さえておくべきだろうと思ひます。

それはなぜかといいますと、これは動物実験の話になってしまうのですが、メチル水銀というものは妊娠中の動物に投与して、その後の発達などを見た実験は結構多いのですが、鉛はどういうわけか、生まれた後に母親に投与して、ラクテーション・エクスポージャーというものが結構多いのです。それは多分、母乳経由でも結構行くのだろうということなのだと思いますが、あまりきちっと胎盤経由の評価をした論文は見た記憶が実はないのです。ですから、当然、妊婦さんをハイリスクグループにするのはいいのですが、それは胎児なのか、あるいはその後の母乳栄養を考えた上での新生児なのかというのは、やはり押さえられたら押さええておいた方が私はいいだろうと思うのです。

妊婦さんを入れるというのは後々の、あるいは妊娠中、出産後の子どもへの曝露を考えたら、多分、それでいいのだろうと思うのですが、しかしながら、もし、その時期が特定できるようなデータがあるとなれば、恐らくヒトのデータはないと思いますけれども、動物実験から類推はできる可能性はあると思いますので、そこを一度きちっと議論しておいた方がやはり scientific basis としてはより質の高い評価書になるだろうと思います。

○千葉座長 御意見ありがとうございます。それでよろしいですね。

そうしますと、その点も踏まえて小グループの先生方に文献の調査とかそういうことをお願いしたいと思います。

今日のところの審議事項は、それでよろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 済みません、事務局からですが、もし、きちんとした数値をなるべく決めておくという観点でいきますと、成人の  $10 \mu\text{g/dL}$  は未満なのか以下なのかというところがあるのかなと思うのですが、そこは村田先生のデータでは  $10.7 \mu\text{g/dL}$  という BMDL が出ておりますので、その考え方をもし、今、御議論いただければ事務局としてはありがたいのです。

○千葉座長 小児の方は  $4 \mu\text{g/dL}$  以下でしたね。

それでは、成人の方は  $10 \mu\text{g/dL}$  未満か、以下か。  $10.7 \mu\text{g/dL}$  というベンチマークドーズの値をどうするか、少し御意見をいただきたいと思いますが、村田先生、いかがですか。

○村田専門参考人 私は、出た数値は  $10.7 \mu\text{g/dL}$  なら  $10.7 \mu\text{g/dL}$  でありまして、それを切り捨てて  $10 \mu\text{g/dL}$  と申し上げたのかもしれませんが、ただ、先ほど来、出ている中枢神経の論文とか、あるいは血圧、それから、先ほど見ていたら 44 ページに腎機能も 4.2 とか 8.1 とか 6.5 とか 8.6 とかというものがございましたので、これをまずきっちり否

定しないと、 $10\mu\text{g/dL}$ を採用して良いのかどうかは言い難いと思います。

○千葉座長 以下か未満を決める前に、 $10\mu\text{g/dL}$ というものの妥当性をもう一度小グループで考えていただいて、この委員会に諮るということでよろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 わかりました。済みません。ありがとうございます。

○千葉座長 それで、今後の進め方や未定稿の評価書などについて、事務局から少し説明をお願いいたします。

○平原評価専門官 現在の、特にこの評価書の例えば3ページの目次の構成のところですけども、今、2～3ページに目次を書いておりますけれども、この3ページの28行目の食品健康影響評価以降のところは今後詳しく書いていくことになると思いますので、それ以前のところで新しい知見については随時追記してきております。

食品健康影響評価の項立てですけれども、今、考えているのが有害性の確認ということが1番で、その中に神経系とか心血管系とかそれぞれの影響を書こうと思っております。

2番目として、用量反応評価ということで、曝露指標としては何なのか。影響指標としては何なのか。疫学的知見で、その中に有害影響を及ぼさない小児の血中鉛濃度の推定、成人の推定、それで最終的に耐容摂取量の設定というような項立てで考えております。

少しイメージ的にわかりにくいと思いますが、今、63ページから食品健康影響評価を仮に書いておまして、64ページから有害性の確認です。神経系とか心血管系、内分泌系、生殖発がんを書いておまして、65ページの26行目から用量反応ということで書いております。従来、血中鉛濃度を $10\mu\text{g/dL}$ を超えないようにというところが一つの基準として書かれているというようなことです。

それで66ページからですけれども、ここの16行目の曝露指標というところが、今日、議論があった血中鉛濃度を曝露指標とするというところの理由を、今日の議論を踏まえまして、例えば尿中とか骨の中についてはこういう理由でしないとかを少し追記して書いていこうと思っております。

38行目の影響指標については、今日議論した小児についてはIQということで、ただ、IQ以外にも認知検査とか実行機能検査とか記憶検査とかという補足する指標も出てきておりますので、それについてもここでは述べて書いていこうかと思っております。

その後、68ページですけれども、ここからが疫学的知見ということで、3行目からは小児ですけれども、ここではJusko、Surkanらの論文を選択していったという、ここのどうしてこういうものを選んだのかというところですけども、13～17行目ぐらいですか、こういうような影響の疫学研究は除外していて、コホート研究の中からこういうものを選択

していきましてということをもう少し詳しく書けたらと思っております。

22行目からは成人の血中鉛濃度ということで、基本的には村田先生が書いていただいているところの内容を今は書いておりますけれども、それに、今日御紹介のありました Menke らの論文についてこういう問題点がありますというところも少し踏まえて、あとは小グループで、そのほか、先ほどの表に出てきていたたくさんの知見で低いところを否定できるのであれば、そのところを考察として入れていきたいと考えております。

次の 70 ページはまだ書けていないですけれども、6 行目から耐容摂取量の設定というところで TDI の設定をどうしていくのかと、先ほどあったハイリスクグループについてどうするのかをこれから書いていくことになると思います。

そういうことで、基本的にはこの小グループの先生方ということで、また御負担になると思うのですけれども、特に先ほどの成人の知見について少しまとめていって考察にしていきたいと考えております。

○千葉座長 ありがとうございます。

それでは、未定稿ではありますが、この評価書に関してまとめ方とか内容とか御意見があるようでしたら、早目に事務局にお知らせくださいということによろしいですね。

それで、この後、小グループの先生方のディスカッションの結果などを踏まえて、またこの会議を開いて、この評価書（案）を完成していく手順になるかと思えます。それでよろしいですか。

○平原評価専門官 小グループのメンバーですけれども、ここで確認していただけますか。

○千葉座長 小グループの先生は、向こう側から吉永先生、村田先生、加治先生、佐藤先生の 4 人でしたね。落としていませんね。

入りたい方は、どうぞ、歓迎です。1 人、2 人入っても大グループにはなりませんから、是非、お心のある先生は御協力をお願いいたします。

そういうことで、あと「(2) その他」の方で何かありますか。これでよろしいですか。どうぞ。

○佐藤専門委員 少し確認しておきたいのですけれども、横の 1 枚紙でリスク評価機関、リスク管理機関というものがあるのですが、結局、最終目標は TDI を設定すればいいのですね。それで、アロケーションの問題はリスク管理機関でやってもらえばいいという理解でいいですか。

○平原評価専門官 それは皆さんにはお配りしていなくて、佐藤先生の資料に紛れ込んでしまったデータかもわかりません。先生がおっしゃるように、最終的には何らかの TDI を

出していくことになると思いますが、そこの考え方について今後の議論になっていくと思います。

○佐藤専門委員 前に1回やりましたね。

結構です。

○千葉座長 それでは、今日の議事の（１）、（２）ともに終了ということでよろしいですか。

事務局の方はよろしいですか。

（「はい」と声あり）

○千葉座長 それでは、長時間にわたりまして御協力ありがとうございました。また今後ともよろしく願いいたします。