

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

(案)
汚染物質評価書

鉛

DRAFT

2010年 月
食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会
鉛ワーキンググループ

目次

1		
2	<審議の経緯>	3
3	<食品安全委員会委員名簿>	4
4	<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会幹事会専門委員名簿>	4
5	<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名簿>	5
6	要 約.....	5
7	自ら評価実施の背景	5
8	Ⅰ. 物理、化学的特性.....	6
9	Ⅱ. 鉛の生産と用途	6
10	Ⅲ. 日本の現行規制等.....	6
11	Ⅳ. 環境中の分布、動態	8
12	1. 大気中の鉛.....	8
13	2. 土壌中の鉛.....	10
14	3. 水域・底質中の鉛.....	11
15	Ⅴ. ヒトにおける曝露.....	12
16	1. 吸入曝露	12
17	2. 経口曝露	13
18	(1) 食品からの曝露.....	13
19	(2) 飲料水からの曝露.....	18
20	(3) 器具・容器包装からの曝露.....	19
21	(4) 室内塵からの曝露.....	21
22	(5) 土壌からの曝露.....	21
23	(6) 玩具からの曝露.....	22
24	(7) 経口曝露量の推定.....	22
25	3. 経皮曝露	25
26	Ⅵ. 体内動態.....	25
27	1. 吸収.....	25
28	2. 分布.....	25
29	3. 代謝.....	27
30	4. 排泄.....	28
31	5. 生物学的半減期.....	28
32	Ⅶ. ヒトにおける有害性評価.....	28
33	1. 急性影響	28
34	2. 慢性影響	29
35	(1) 神経系への影響.....	29
36	(2) 心血管系への影響.....	46
37	(3) 血液／造血系への影響.....	49
38	(4) 腎臓への影響.....	50
39	(5) 内分泌系／免疫系への影響.....	52
40	(6) 生殖への影響.....	53
41	(7) 発がん性	54
42	Ⅷ. 実験動物等における有害影響.....	54
43	1. 急性毒性	54
44	2. 神経系への影響.....	54

1	3. 心血管系への影響	60
2	4. 血液／造血系への影響	60
3	5. 腎臓への影響	60
4	6. 生殖・発生への影響	60
5	7. 遺伝毒性	62
6	8. 発がん性	62
7	IX. 国際機関等での評価	63
8	1. JECFA	63
9	2. WHO 飲料水水質ガイドライン	64
10	3. IARC	64
11	4. 米国環境保護庁 (US EPA) と米国疾病予防管理センター (CDC)	65
12	5. 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH)	65
13	6. 日本産業衛生学会	66
14	X. 食品健康影響評価	67
15	1. 有害性の確認	67
16	(1) 神経系への影響	67
17	(2) 心血管系への影響	68
18	(3) 血液／造血系への影響	68
19	(4) 腎臓への影響	68
20	(5) 内分泌系／免疫系への影響	68
21	(6) 生殖への影響	68
22	(7) 発がん性	68
23	2. 用量-反応評価	69
24	(1) 曝露指標	69
25	(2) 影響指標	70
26	(3) 疫学的知見	73
27	3. ハイリスクグループ	77
28	XI. 結論	78
29	XII. まとめ及び今後の課題	78
30	<引用文献>	79

31
32
33
34
35

<審議の経緯>

2008年	4月	17日	食品安全委員会第234回会合（自ら評価の決定）
2008年	5月	13日	第3回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会（審議体制の決定等）
2008年	7月	30日	第1回鉛ワーキンググループ
2008年	9月	29日	第2回鉛ワーキンググループ
2008年	10月	24日	第3回鉛ワーキンググループ
2008年	11月	26日	第4回鉛ワーキンググループ
2009年	2月	10日	第5回鉛ワーキンググループ
2009年	4月	7日	第6回鉛ワーキンググループ
2009年	6月	17日	第7回鉛ワーキンググループ

2009年 9月 8日 第8回鉛ワーキンググループ
2010年 1月 13日 第9回鉛ワーキンググループ
2010年 3月 9日 第10回鉛ワーキンググループ

1

2 <食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)
小泉直子 (委員長代理)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
本間清一

(2009年7月1日から)

小泉直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*: 2009年7月9日から

3

4 <食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会幹事会専門委員名簿>

(2009年9月30日まで)

佐藤 洋 (座長)
立松正衛 (座長代理)
遠山千春
圓藤吟史
千葉百子
長谷川隆一

(2009年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)
立松正衛 (座長代理)
圓藤吟史
太田敏博
渋谷 淳
長谷川隆一

5

1
2
3
4
5
6
7
8

<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名簿>

(2009年9月30日まで)

【専門委員】

井口 弘
河村葉子
佐藤 洋
千葉百子 (座長)
寺本敬子
広瀬明彦
山添 康

【専門参考人】

池田正之
加治正行
大六一志 (第6回WG)
堀口俊一
水口 雅 (第6回WG)
村田勝敬
吉永 淳

(2009年10月1日から)

【専門委員】

河村葉子
佐藤 洋 (座長)
寺本敬子
広瀬明彦
村田勝敬
山添 康
吉永 淳

【専門参考人】

池田正之
加治正行
千葉百子
堀口俊一

要 約

自ら評価実施の背景

DRAFT

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32

I. 物理、化学的特性

原子番号 82、元素記号 Pb、原子量 207.2、14 (4B) 族、同位体 (^{204}Pb (1.40%)、 ^{206}Pb (25.2%)、 ^{207}Pb (21.7%)、 ^{208}Pb (51.7%))、密度 11.34 g/cm^3 (20°C)、青みを帯びた灰色の柔らかい金属である。空气中常温では表面に酸化被膜ができ内部が保護される。単体の融点は 327.4°C 、沸点は $1,740^\circ\text{C}$ である (O'Neil et al. 2006、WHO 1995)。

II. 鉛の生産と用途

鉛は、紀元前 3000 年から使用されている金属であり、融点が低く、柔らかいため加工が容易であること、表面に酸化被膜が形成されて腐食され難いこと、安価であること等の特徴を持つために幅広い用途がある。日本国内の供給量は 1990 年において約 45 万 t、2000 年において約 20 万 t と他の金属と比べても非常に多い (中西ら 2006)。

無機鉛化合物の主な用途としては、鉛管、鉛板、蓄電池の電極、電線被覆、ハンダ (鉛-錫合金)、塗料・顔料、鉛ガラス等の製造、蛍光灯やテレビのブラウン管、塩化ビニル樹脂の安定剤¹の原料に用いられる。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。1960 年代までの日本においては、有機鉛化合物のアルキル鉛²が自動車ガソリンのアンチノック剤³として添加された有鉛ガソリンを使用していたため、自動車排出ガスに含まれる無機化された鉛化合物によって大気中鉛濃度が高かった。しかし、1970 年代頃から有鉛ガソリンの使用が規制⁴されてきたことから、現在では大気中鉛濃度は低くなっている。また、大正から昭和初期にかけて無機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、乳幼児の脳障害の症状が報告されている。米国等では、無機鉛化合物を含む塗料が室内の壁面に用いられ、その剥落物を口に入れることが小児の曝露の原因の一つとなった。

III. 日本の現行規制等

人の鉛曝露量、特に食品由来の曝露量は、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) が鉛の PTWI⁵として設定した $25 \text{ }\mu\text{g/kg}$ 体重/週の $1/2 \sim 1/10$ と

¹ 塩化ビニル混和物の熱および光劣化を制御する目的で添加される。鉛系安定剤の代表的なものに三塩基性硫酸鉛や二塩基性亜磷酸鉛などの無機鉛化合物があり、管・継手、窓枠等の硬質塩ビ建材や長期の耐久性等が求められる製品に使われているが、近年では環境を考慮して Ca-Zn 系などの非鉛系安定剤も使用されている。

² メチル基(CH_3)、エチル基(C_2H_5)などのアルキル基を 1~4 個結合した有機鉛化合物の総称で、テトラエチル鉛($(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{Pb}$; 四エチル鉛)やテトラメチル鉛($(\text{CH}_3)_4\text{Pb}$; 四メチル鉛)をさすことが多い。アルキル鉛は無色透明、油状の重い液体(可燃性)で、かつてはアンチノック剤として自動車用燃料に添加されていた。特にテトラエチル鉛は肺や皮膚から容易に吸収され、毒性も強い。

³ ガソリンエンジンのシリンダー内における点火時の衝撃波により発生する金属性の音やエンジン部品が破損することを防止するためにオクタン価の高い(混合気に着火した時の炎の伝播速度が遅い)ガソリンを混入させたもの。

⁴ 自動車排出ガスに含まれる無機鉛化合物による大気汚染が問題となって、現在では多くの国で有機鉛化合物をガソリンへ添加することが禁止されている。日本では、1969 年以降から石油業界の自主規制によって自動車用燃料へのアルキル鉛の添加量が半減されたことに始まり、旧通商産業省による行政指導等によって 1975 年 2 月生産分からのレギュラーガソリンが無鉛化、1987 年にプレミアムガソリン(ハイオクガソリン)が無鉛化されて、世界で初めて自動車燃料の完全無鉛化が達成されている。

⁵ 暫定耐容週間摂取量(Provisional Tolerable Weekly Intake)とは、現時点の最新の科学的知見に照らして、人が一生にわたり摂取しても健康に対する有害な影響が現れないと判断される用量を、体重 1kg 当たり、かつ 1 週間当たりの摂取量として表示した数値のことである。

1 近く、PTWI とのマージンが狭いことから、世界保健機構（WHO）では 1986
 2 年に食品由来の鉛摂取を低減するように勧告した。また、2004 年には FAO/WHO
 3 合同食品規格委員会（Codex）から「食品の鉛汚染防止及び低減化に関する行動
 4 規範」が出された。

5 日本においても鉛の毒性は古くから認識されており、明治 33（1900）年に法
 6 律第 15 号「飲食物其の他の物品取締に関する法律」が交付され、飲食物用器具
 7 取締規則で器具の鉛含有量の規制が行われた。それ以来、鉛は食品衛生法におい
 8 て幅広い食品に基準値が設定されている。

9 鉛に対する現行法規制の概要について、表 1 にまとめた。2007 年に中国製の
 10 土鍋から鉛が溶出し、輸入業者が自主回収したことや、米国メーカーが米国の安
 11 全基準を超える鉛が塗料に含まれる中国製おもちゃの自主回収・交換を発表する
 12 などの事件が相次いで起った。厚生労働省は、これらの事件をきっかけに食品衛
 13 生法の器具・容器包装及びおもちゃの規格基準の鉛に係る規格を見直した。

14 表 1 日本の現行規制
 15

法律名	項目	規格又は基準値
食品衛生法	食品、添加物等の規格基準 ⁶	
	1. 食品（残留農薬）	○食品一般の成分規格 ①ばれいしょ、トマト、きゅうり : 1.0 mg/kg なつみかん、もも、いちご、ぶどう ②ほうれんそう、なつみかんの外果皮 : 5.0 mg/kg りんご、日本なし
	2. 食品（清涼飲料水）	○各条 ①成分規格 検出するものであってはならない。 ②製造基準 清涼飲料水の原水 : 0.1 mg/L 以下 ミネラルウォーター類の原水 : 0.05 mg/L 以下
	3. 食品添加物	各添加物の成分規格 : 1~40 µg/g 以下(鉛または重金属試験の鉛として)
4. 器具・容器包装	○器具・容器包装又はこれらの原材料一般の規格(含有量規格) ①器具は鉛又はその合金が削り取られるおそれのある構造であってはならない。 ②食品接触部分のメッキ用スズ、器具・容器包装の製造・修理用金属 : 0.1%以下 ③器具・容器包装の製造・修理用ハンダ : 0.2%以下 ○器具・容器包装又はこれらの原材料の材質別規格 ①ガラス製、陶磁器製又はホウロウ引き 溶出試験 ・深さ<2.5 cm : 1~8 µg/cm ² 以下 ・深さ≥2.5 cm のもの : 0.4~2 µg/mL 以下 ②合成樹脂又は一般用ゴム製器具・容器包装 材質試験 : 100 µg/g 以下、溶出試験 : 1 µg/mL 以下 ③ゴム製ほ乳器具 材質試験 : 10 µg/g 以下、溶出試験 : 1 µg/mL 以下 ④金属缶 溶出試験 : 0.4 µg/mL 以下	

⁶ 主な規制の概要を記載。

	5. おもちゃ	○おもちゃ又はその原材料の規格 ①うつつし絵、折り紙、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン 溶出試験：1 µg/mL 以下 ②ゴム製おしゃぶり 材質試験：10 µg/g 以下、溶出試験：1 µg/mL 以下 ③塗膜、金属製アクセサリ玩具 溶出試験：90 µg/g 以下
水道法	水道水質基準	0.01 mg/L 以下
環境基本法	水質汚濁に係わる環境基準	0.01 mg/L 以下
	土壤汚染に係わる環境基準	0.01 mg/L 以下（検液 ⁷ ） （含有量参考値 600 mg/kg）
大気汚染防止法	ばい煙排出基準	10～30 mg/m ³ （施設の種類によって異なる）
水質汚濁防止法	健康に係わる有害物質についての排出基準	0.1 mg/L
下水道法	健康に係わる有害物質についての排出基準	0.1 mg/L
土壤汚染対策法	第二種特定有害物質	0.01 mg/L
特定化学物質の環境への排出量の把握及び管理の改善の促進に関する法律		第一種に指定

IV. 環境中の分布、動態

鉛は、地殻に比較的豊富に存在する。クラーク数は 1.5×10^{-3} 重量%であり、地球上に存在する全ての元素のうち 36 番目に存在量が多い。岩石の風化、風による土壤粒子の浮遊、火山の噴火等によって環境中に排出される。少量の放射性同位鉛は地中から放出されるラドンガスが分解して作り出される。全世界の自然鉛放出量は年間 19,000 t (Nriagu 及び Pacyna, 1988) と推定され、そのうち火山からの鉛放出は年間 6,400 t (Nriagu, 1979) と推定されている。しかし、自然由来の鉛のヒトへの曝露量は少なく、環境中に放出された鉛は最終的に堆積岩となって地殻に戻る (WHO 1995)。これら自然由来の排出量は、人為活動由来の排出量に比べて小さいと考えられる (Merian et al. 2004)。一方、人為活動由来の鉛とその複合物は、採掘、製錬、製造、使用、再生また廃棄等により、いずれの段階においても環境中へ排出される。1965～1990 年における世界の鉛消費量は徐々に増加し、1990 年には 5.6×10^6 t にも上った (OECD, 1993)。有鉛ガソリンが使用されている国では、大気放出のほとんどがガソリンを燃焼する自動車や機械からである。また、鉛鉱山や製錬所付近では高濃度の鉛を含む排気によって曝露を受ける。これらの環境中へ排出された鉛は、土や地表水に沈殿する。家屋内の埃に含まれる鉛の多くは大気中からである (WHO 1995)。

ヒトはこのような大気からの曝露や飲水からの曝露を受ける。また、大気や水中の鉛は動植物の体内へ取り込まれ、食物連鎖によってヒトに至るが、生物濃縮はあまり大きくない (WHO 1995)。

1. 大気中の鉛

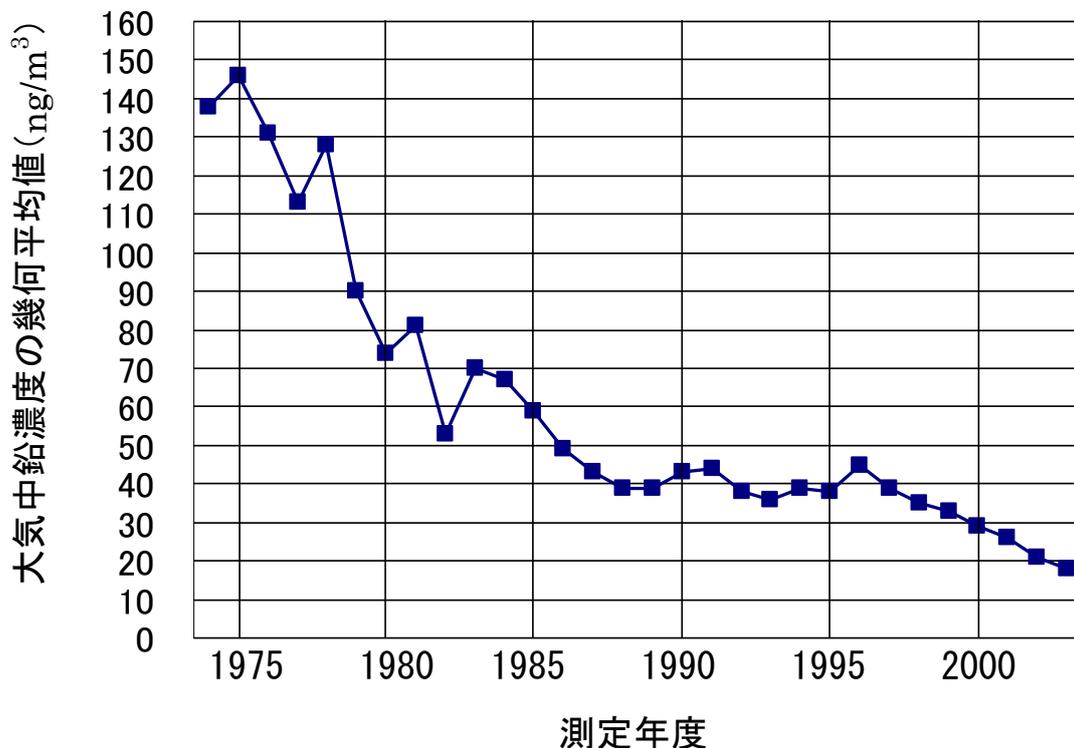
人為活動による様々な鉛発生源からの放出は、地球規模における大気中の有機鉛及び無機鉛の拡散を生じる結果となり、その 80～90% はアルキル鉛燃料添加剤の副産物である (WHO, 1987)。Nriagu 及び Pacyna (1988) は、毎年、33 万 t の鉛が直接的に大気中へ放出されていると推定している。産業革命以前の自然由来の大気中鉛濃度(火山からの放出物、地殻風化、ラドンガス崩壊、海の波しぶ

⁷ 平成 3 年 8 月 23 日環境庁告示第 46 号 (改正平成 20 環告 46) の付表により規定。

1 き等からの放出)は、0.01~0.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲内と推定される(US NRC 1980)。
2 1975年以降報告されている最低値は、南極で測定されたもので0.076 ng/m^3 であ
3 る(US EPA 1986a)。

4 大気中に排出された無機の鉛化合物は、主に粒子態として存在し、移動および
5 拡散の過程における沈着によって大気中から除去される。粗粒子(空気力学的粒
6 径 $>2\ \mu\text{m}$)は、比較的発生源近傍に沈着するが、微粒子は、大気中を長距離輸
7 送される。粒径が0.55 μm 程度の鉛粒子は、64時間以上も空中を浮遊し、1,600
8 km以上も輸送されることが報告されている(Pirrone et al. 1995、Milford &
9 Davidson 1985,1987、Pilgrim & Hughes 1994)。採掘場や精錬所から大気中へ
10 排出される鉛粒子は、主に鉛-硫黄化合物(PbSO_4 、 $\text{PbO}\cdot\text{PbSO}_4$ 、 PbS)である
11 (US EPA 1986)。

12 日本全国16都市に設置されている国設大気測定局のモニタリングによる大気
13 中鉛濃度のデータおよび地方自治体が独自に行ったモニタリングのデータを用
14 いて、日本全国における大気中鉛濃度の幾何平均値の推移を図1に示す(中西ら
15 2006)。大気中鉛濃度の1975年から1980年代後半にかけての急激な減少は、
16 1975年の有鉛ガソリン使用規制の影響が大きいと考えられる。また、1996年以
17 降の大気中鉛濃度の減少傾向は、焼却施設に設置されている排ガス除去装置の改
18 善による廃棄物処理事業所からの大気排出量が大きく減少したことが挙げられ
19 る(中西ら2006)。



※ 中西ら(2006)から引用

図1 日本全国における大気中鉛濃度の幾何平均値の推移

2. 土壌中の鉛

地殻の平均鉛濃度は約 10 mg/kg から 20 mg/kg の間である(IPCS 1989)。鉛の鉱物源の多くは火成岩と変成岩である。陸上生態系において人為的な鉛汚染を最も受ける場所は土壌である (Nriagu & Pacyna 1988、Nriagu 1989)。土壌中の鉛量 (地表埃と区別) は、人間活動やさまざまな曝露源からの長期短期にわたる鉛粒子の飛来により影響を受ける。乾燥飛来と水による堆積のどちらもが土壌中の鉛の重要な経路となる。

土壌中の鉛は比較的不溶性のもの (硫酸鉛、炭酸鉛、酸化鉛)、水溶性のもの、泥に吸収されるもの、吸収され三二酸化物と共沈するもの、コロイド有機物に吸着するもの、又は土壌の有機成分と複合体を形成するものなど様々である (US EPA 1986a、IPCS 1989)。これらの形態の違いは、土壌の pH、土性、粒径、有機物含量、無機性コロイドと酸化鉄の存在、陽イオン交換能および土壌中の鉛量等に因るものである (NSF 1977、Reddy et al. 1995)。土壌中の鉛の大部分は、土壌に強く保持され、僅かな量が表層水や地下水に輸送される (US EPA 1986、NSF 1977)。鉛は、粘土、シルト、鉄、酸化マンガン、土壌有機物と静電的または化学的に結合できる (Reed et al. 1995)。鉛は、土壌中の有機物に強く吸着されるため、溶脱 (土壌水に溶解した状態での地下水への輸送) はほとんど起こらないが、鉛が吸着した土壌粒子が浸食されることで、表層水に移動する可能性がある。有機物含量の多い pH 6-8 の土壌の場合には、鉛は不溶性の有機鉛錯体を形成し、同じ pH でも有機物含量が少ない土壌では水和酸化鉛錯体を形成するか、炭酸イオンやリン酸イオンと沈殿物を生成するが、pH 4-6 の土壌の場合には、有機鉛錯体が溶解し、溶脱や植物へ取り込まれる可能性が生じる (US EPA 1986)。土壌中の鉛の背景値は 10~70 mg/kg の範囲内 (GEMS 1985) である。

植物による鉛の取り込みは、根からの吸収と大気からの植物表面への沈着の 2 つのプロセスがある。鉛は、不溶性の無機塩類を生成し、種々の陰イオンと錯体を形成して土壌と強固に結合する傾向があるため、根からの吸収能力は低いと考えられている。野菜に吸収される土壌中の鉛量は、陽イオン交換能、pH、有機物量、土壌水分含量、添加した土壌改良剤の種類などの因子に依存する (ATSDR 2005)。

土壌中と植物中の鉛濃度は比例する (Davies & Thornton 1989)。植物中の鉛濃度のバックグラウンドレベルの測定は、鉛含有農薬や鉛に汚染された肥料の直接的な土壌散布のような過去数世紀にわたる鉛使用による地球規模の汚染によって困難になっている。過リン酸肥料の鉛汚染は 92 mg/kg の高い値が検出されている (Lisk、1972)。肥料として使用されている下水汚泥は、さらに高い値の鉛を含有している可能性がある。一般的に肥料として使用される下水汚泥の鉛濃度は 1,000 mg/kg 未満であるが、米国では 26 g/kg にのぼる高い値が測定されている (Chaney 他、1984)。何年にも渡って大量の下水汚泥が散布された土壌の鉛測定値は、425 mg/kg で、散布されていない土壌の測定結果は 47 mg/kg であった (Beckett、1979)。過去に鉛が塗料、色素、インクの製造に広く使用されていた。現在では多くの国で使用が制限され、屋内塗料の鉛濃度は、米国で 0.06%以下、ニュージーランドで 0.5%以下に規制されている。しかし、過去の塗布表面からの鉛入り塗料 (ペンキ) 片の散粉や剥離は、家屋内埃として、あるいは家屋周辺の埃や土壌汚染の原因となることがある。これは塗料の種類、家屋の古さ、修理

状態などによる。家屋内外の埃の鉛レベルは、鉛入塗料が使われていない場合と比較して、塗ってある場合の方が予想以上に高い値になる (Thornton 他、1985)。ロンドンの校舎近辺の研究から明らかになったように、鉛塗料の除去は局地的な環境汚染の大きな原因となる可能性がある (Rundle 及び Duggan、1986)。

1999 年度に旧環境庁が「含有量参考値再評価検討調査」により全国 10 都市合計 193 地点の一般土壌中の鉛濃度を測定した結果によると、一般土壌中の鉛濃度幾何平均値は 13.2 $\mu\text{g/g}$ 、幾何標準偏差は 2.2 であったと報告された (中西ら 2006)。(財)日本土壌協会(1984)が非汚染水田、畑、森林土壌で測定した農地用等土壌中の鉛濃度を表 2 に示す。一般土壌中の鉛濃度幾何平均値 13.2 $\mu\text{g/g}$ と比較すると、同程度か若干高めの濃度であった (中西ら 2006)。なお、産業技術総合研究所地質調査総合センターがまとめた地球化学図 (採取密度 10 km^2 に 1 試料) によると、旧鉱山跡地付近では鉛濃度が概して高く、最高 6,064 $\mu\text{g/g}$ に達する鉛が検出されている (今井ら 2004)。

表 2 農用地等土壌中の鉛濃度

土壌の種類	検体数	土壌中鉛濃度の幾何平均値 [$\mu\text{g/g}$]	
		表層土 ¹⁾	下層土 ²⁾
水田土壌	231	19.9	15.9
畑土壌	166	14.8	13.3
森林土壌	236	16.4	14.0
合計	633	17.1	14.5

1) 農用地では概ね 0~15 cm、森林では 0~10 cm

2) 地表下概ね 30~60 cm のうち主要な層位 15 cm

※ 浅見(2001)から引用

3. 水域・底質中の鉛

鉛は、大気からの降下、土壌からの流出、あるいは排水を通じた流出により表層水中に存在する。表層水中での鉛の溶解量は水の pH と溶存塩の含量に依存する (US EPA 1986)。鉛は、水中で陰イオン (水酸化物イオン、炭酸イオン、硫酸イオンおよびリン酸イオン) と水に難溶性の化学物質を形成して沈殿するため、ほとんどの表層水と地下水において溶存態の鉛濃度は低い (Mundell et al. 1989)。Flegal ら(1987)の推定は、表層水の自然鉛レベルは 0.02 $\mu\text{g/L}$ であった。一般的に、地下水や表層水には 10 $\mu\text{g/L}$ 以上の鉛濃度は検出されていない (IPCS、1989)。河川水中の鉛は、かなりの割合が不溶性の状態が存在していると考えられ、懸濁粒子として存在する鉛と溶存態として存在する鉛の比は、田園域の河川での 4 : 1 から都市域の河川での 27 : 1 まで変化する (Getz et al. 1977)。海洋では、鉛汚染源の影響を直接受けない地域の海水試料から非常に低いレベルの鉛が検出されている。風が陸から年間推定 3 mg/cm^2 の鉛を運んでくる太平洋の海水中鉛濃度は 3.5 ng/L (深さ 0~100 m)、2,500 m 以上の深さで 0.9 ng/L であった。風が陸から年間推定 170 mg/cm^2 の鉛を運んでくる北大西洋では、海面で 34 ng/L 、2,500 m 以上の深さで 5 ng/L であった (Patterson、1983)。Settle & Patterson(1980)は、有史前の海水中鉛濃度は 0.5 ng/L であったと推定している (Settle & Patterson1980)。Flegal ら(1987)は、沿岸海水中鉛の 95%が風によって運ばれて来た鉛であると推定している (Flegal et al. 1987)。

(独) 国立環境研究所環境情報センター (2005)が報告している全国数千地点

1 の公共水域における鉛濃度の測定結果（1999～2000年度の3年間）は、ほとん
 2 どの地点で0.005 mg/L以下であり、測定値全体に対する鉛の検出率は10%程度、
 3 現在の水質基準 0.01 mg/L を超える地点の割合は、いずれの年度においても1%
 4 以下と僅かであった（中西ら 2006）。

7 V. ヒトにおける曝露

9 1. 吸入曝露

10 吸入曝露では、大気中に拡散した鉛粒子が呼吸によって肺に取り込まれ、血中
 11 へ移動して体内を循環する。吸入曝露には、鉛製錬所や鉛電池工場における作業、
 12 鉛を含む塗料や顔料を扱う作業、ハンダ付け作業などの労働環境からの職業曝露、
 13 工場、自動車、ゴミ焼却場からの排ガスなどの一般環境からの曝露がある。また、
 14 タバコには鉛が含まれ、1960年から1980年間のフィルター付きのたばこの
 15 平均鉛含有量は2.4 µg/gであり、そのうち5%が吸入される。残りは灰と煙にな
 16 る(Mussalo-Rauhamaa 他、1986)。中西ら(2006)は、1999～2003年の日本全
 17 国における大気中鉛濃度のモニタリング測定値と(独)国立健康・栄養研究所及
 18 び(独)科学技術振興機構(2005)の小児及び成人の報告値から、確率論的曝露
 19 評価法(モンテカルロ・シミュレーション⁸)を用いて0～6歳児の小児と成人の
 20 吸入曝露量を推定した(中西ら 2006)。その結果を表3に示し、小児(0～6歳
 21 児の平均)と成人の吸入曝露量の確率分布を比較したものを図2に示す。これら
 22 から、小児の方が成人よりも体重当たりの曝露量が多く、小児の中でも年齢が低
 23 いほど曝露量が多い傾向が見られるが、年齢が低いほど体重当たりの呼吸量が多
 24 いため、体重当たりの鉛の吸入曝露量も多くなると考えられる。

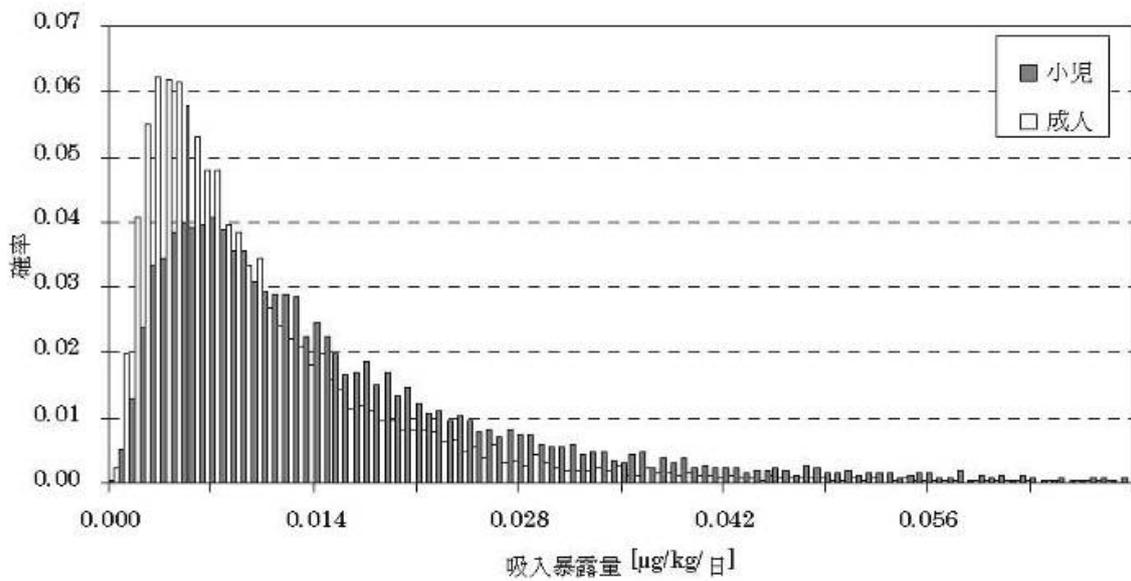
26 表3 小児と成人の吸入曝露量の推定結果

対象集団	平均値 [µg/kg/日]	5%値 [µg/kg/日]	50%値 [µg/kg/日]	95%値 [µg/kg/日]
0歳児	0.021	0.0037	0.015	0.058
1歳児	0.018	0.0033	0.013	0.051
2歳児	0.018	0.0031	0.012	0.050
3歳児	0.016	0.0029	0.012	0.046
4歳児	0.016	0.0028	0.011	0.044
5歳児	0.015	0.0027	0.011	0.043
6歳児	0.015	0.0026	0.010	0.041
小児*	0.017	0.0030	0.012	0.048
成人	0.011	0.0019	0.008	0.030

27 *0～6歳児の平均

28 ※ 中西ら(2006)から引用

8 シミュレーションを行う現象に対して、その入力に大量の乱数を発生させて出力値を観測することで、その現象を確率論的に解く方法。ここでは、曝露量の変動性や個人間の曝露量の違いを考慮するために、環境中鉛濃度や曝露係数(食品摂取量や体重など)に分布を与え、Crystal Ball® 2000 (Decisioneering Inc.)を用いたモンテカルロ・シミュレーションを行うことで、曝露量を分布として推定した。モンテカルロ・シミュレーションの試行回数は10,000回とし、サンプリング手法には、確率分布を一様な確率の区間に分割し、各区間の確率分布に従って、各区間からの値をサンプリングするラテン・ハイパー・キューブ法を採用した。



※ 中西ら(2006)から引用

図2 小児と成人の吸入曝露量の確率分布

2. 経口曝露

職業曝露を受けない成人では、食品及び飲料水が主要な曝露源となっている一方、小児では、食品及び飲料水に加えてマウシングや異食を介して室内塵や土壌が曝露源となっている。これらの他に、クリスタルガラスや陶磁器等の器具・容器包装や玩具から溶出する鉛も曝露源として考えられている。

(1) 食品からの曝露

鉛は、鉛を含む土壌で育った農作物による吸収、大気中に浮遊する鉛粒子の付着、鉛ハンダを使用した缶等からの溶出によって、食品中に含まれる。農作物では、通常、鉛レベルは茎や葉より根の部分でかなり高く、実の部分で低い。鉛ハンダを使用した缶による食品汚染は、1980年以降、代替技術によって製造された鉛フリーハンダ缶により大幅に減少している(WHO 1995)。

我が国における食品からの鉛曝露量については、1977年よりWHOによるGlobal Environmental Monitoring System (GEMS: 地球環境モニタリングシステム)の一環として、国立医薬品食品衛生研究所が地方衛生研究所と協力して食品中汚染物質のトータルダイエットスタディ法(TDS法)⁹による曝露量調査を実施している。この調査では、毎年100~180種類の食品を調理、混合した試料を8~12検体調製し、汚染物質、農薬など20化合物以上の測定が行われている。また、定量限界以下の試料については、定量限界値の1/2 (ND=1/2LOQ)をそ

⁹ トータルダイエットスタディ法(TDS法): 広範囲の食品を小売店等で購入し、国民健康・栄養調査による各食品の摂取量に応じて食品群別に混合し、必要に応じて摂取する状態に加工・調理した後、分析し、食品群ごとに化学物質の平均含有濃度を算出する。これに特定の集団における食品群の平均的な消費量を乗じることにより、化学物質の平均的な曝露量を推定する。マーケットバスケット方式とも呼ばれる。数値の信頼性は高いが、実施する季節によって食品の種類が違ってくるが、実施時期の対応食品の曝露量データがない場合がある。さらに、群内で多くの食品を混合するため、分析値がNDとなりやすい傾向がある。

1 の鉛含有量として曝露量を求めた¹⁰。この調査結果に基づく食事からの鉛曝露量
2 の30年間の推移を図3に示す。食品からの鉛曝露量は、1970年代後半には100 µg/
3 日以上であったが、それ以降急激に減少し、1998年以降はほぼ20～40 µg/日の範
4 囲で一定となっている。1999年から2008年までの10年間の平均曝露量は、27.6
5 µg/日（体重53.3 kg¹¹で3.6 µg/kg体重/週）であり、JECFA が設定したPTWI 25
6 µg/kg体重/週の約14%、2008年は30.6 µg/日（体重53.3 kgで4.0 µg/kg体重/週）
7 である。

8 2008年の食事由来の曝露量30.6 µg/日に対する14食品群の寄与率を図4に示す。
9 14食品群の寄与率は、米類27.2%、嗜好品¹²13.1%、野菜・海草類11.6%、乳・
10 乳製品9.0%、雑穀・芋6.3%、肉・卵5.9%及び有色野菜5.7%であった。米の寄与
11 率が高い理由としては、摂取量が多いことに起因するものであり、含有量が特に
12 高いということではない。全体としては、特に高い含有量を示す特定の食品群や
13 食品はみられず、多くの食品群に広く分布している。また、これらの食品群の寄
14 与率は、過去30年余の全調査期間にわたって大きな変化は見られない（国衛研
15 2000、2007）。

16 個別の農作物については、農林水産省が実施した主要な国内産農産物中の鉛含
17 有実態調査結果を表4に示す。前述のトータルダイエツトスタディと比較して定
18 量限界が高いため、定量限界未満の割合が高くなっているが、小麦、大豆、かん
19 しょ、さといも（皮つき）、ほうれんそうで鉛含有濃度が比較的高い値を示した。
20 このうち、さといも（皮つき）で定量限界以上の鉛含有濃度を検出する割合が最
21 も高く、ほうれんそうで鉛含有濃度の最高値及び平均値がともに高い値を示した。
22 水産物についても同様の鉛含有実態調査（平成9～11年産）が実施されているが、
23 ワカサギで最高値が0.15 mg/kg、平均値が0.038 mg/kgであったものの、それ以
24 外の26魚種で定量限界未満であった（農林水産省 2008）。カドミウムやメチル
25 水銀でみられた特定の食品群や食品で高いという傾向は、鉛についてはトータル
26 ダイエツトスタディでも個別食品の調査でもみられなかった。

¹⁰ 分析対象の濃度が低く定量限界（LOQ:limit of quantitation）に満たない場合、これらの値は定量下限以下（ND : Not detected）として報告される。分析結果がNDとなった場合の計算方法として、ND=0とND=1/2LOQの2種類の方法がある。GEMSで汚染物質濃度の代表値をを計算する際には、NDではないデータが全体の60%以上ある場合、NDのデータを1/2LOQとして計算することを奨励している。

¹¹ 平成10年から平成12年度の国民栄養調査に基づく日本人の平均体重（全員平均53.3 kg、小児平均15.8 kg、妊婦平均55.6 kg）。

¹² 酒類、茶、コーヒー、その他嗜好飲料

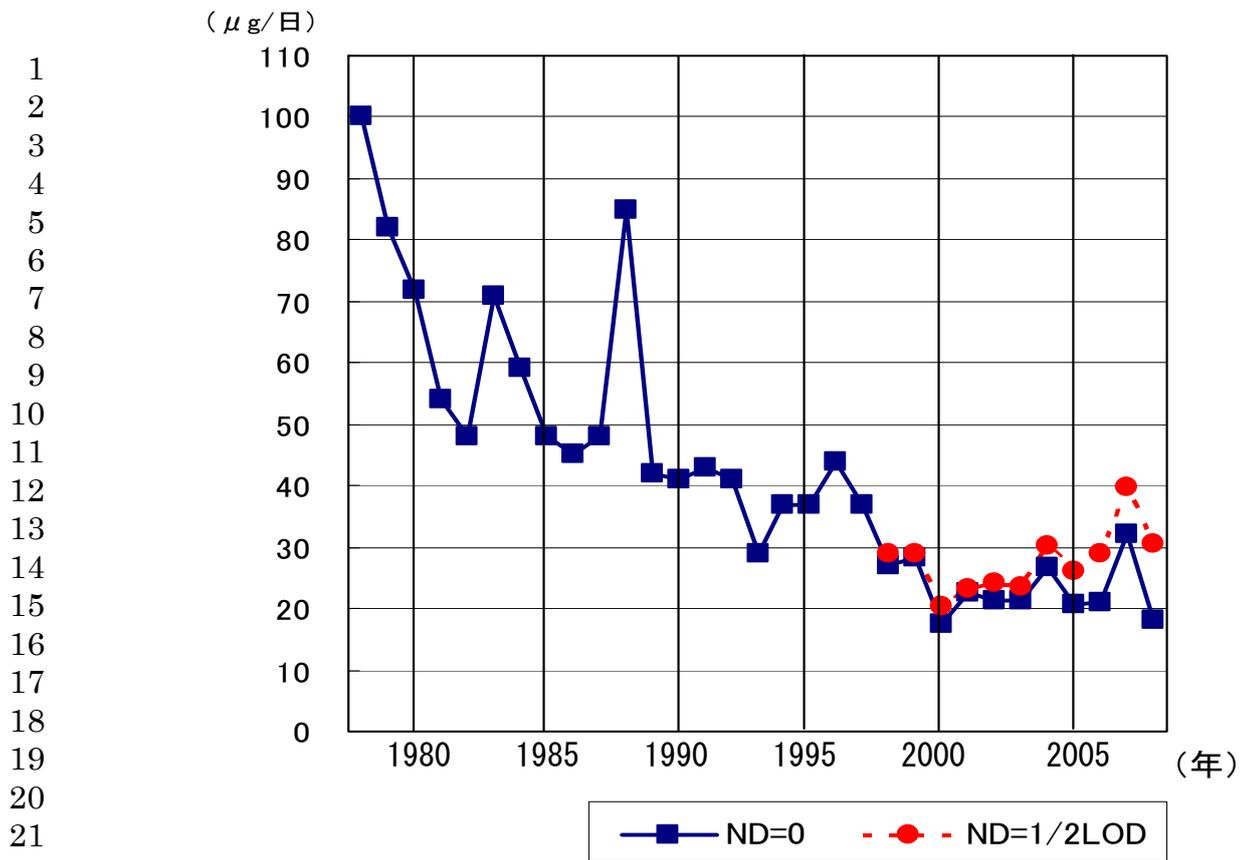


図3 食事からの鉛曝露量の推移

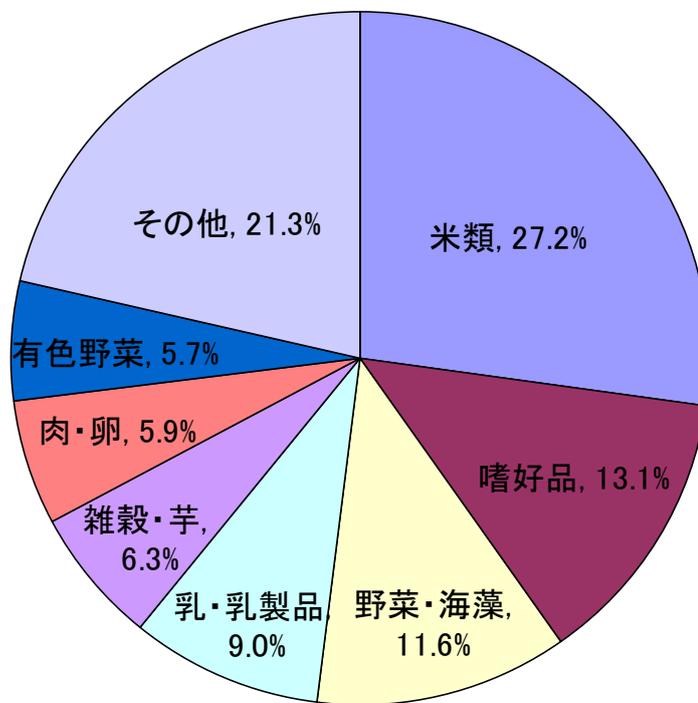


図4 2008年の食事由来の鉛曝露量 (ND=1/2 LOD) に対する14食品群の寄与率

1

表4 国内産農産物の鉛含有量実態調査結果（平成16年産）

作物	分析 点数	定量 限界 mg/kg	定量限界未満 の点数		定量限 界以上 の点数	最高値 mg/kg	平均値 (1) mg/kg	平均値 (2) mg/kg	平均値 (3) mg/kg
				割合					
米	200	0.02	194	97%	6	0.02	0.001	0.01	-
小麦	100	0.02	71	71%	29	0.04	0.007	0.02	-
大豆	100	0.02	85	85%	15	0.06	0.004	0.02	-
かんしょ	40	0.02	34	85%	6	0.02	0.003	0.01	-
さといも（皮つき）	34	0.02	15	44%	19	0.14	-	-	0.025
だいこん	40	0.02	39	98%	1	0.02	0.0005	0.01	-
にんじん	39	0.02	38	97%	1	0.02	0.0005	0.01	-
ばれいしょ	40	0.02	40	100%	0	-	0	0.01	-
キャベツ	30	0.03	30	100%	0	-	0	0.02	-
ブロッコリー	30	0.03	28	93%	2	0.03	0.002	0.02	-
はくさい	30	0.03	30	100%	0	-	0	0.02	-
レタス	31	0.03	30	97%	1	0.03	0.001	0.02	-
ほうれんそう	31	0.03	22	71%	9	0.34	0.02	0.04	-
ねぎ	30	0.02	29	97%	1	0.02	0.0007	0.01	-
たまねぎ	40	0.02	40	100%	0	-	0	0.01	-
きゅうり	39	0.02	39	100%	0	-	0	0.01	-
かぼちゃ	50	0.02	50	100%	0	-	0	0.01	-
なす	39	0.02	39	100%	0	-	0	0.01	-
トマト	39	0.02	39	100%	0	-	0	0.01	-
ピーマン	40	0.02	40	100%	0	-	0	0.01	-
さやいんげん	48	0.03	48	100%	0	-	0	0.02	-
いちご	30	0.03	30	100%	0	-	0	0.02	-
しいたけ	40	0.02	38	95%	2	0.02	0.001	0.01	-
りんご	20	0.02	20	100%	0	-	0	0.01	-
みかん（外果皮つき）	20	0.02	20	100%	0	-	0	0.01	-
なつみかん（外果皮つき）	35	0.02	34	97%	1	0.02	0.0006	0.01	-
もも	50	0.02	50	100%	0	-	0	0.01	-
なし	50	0.02	50	100%	0	-	0	0.01	-
ぶどう	50	0.03	50	100%	0	-	0	0.02	-
かき	32	0.03	32	100%	0	-	0	0.02	-
柿（果皮付をむいたもの）	30	0.03	30	100%	0	-	0	0.02	-

注) 平均値はGEMS/Foodが示す方法に従い以下により算出した。

a. さといも（皮付き）を除く品目については定量限界未満の分析点数が全分析点数の60%を超えていたことから、以下により平均値（1）及び平均値（2）を算出した。

平均値（1）：定量限界未満の濃度を「0」として算出

平均値（2）：検出限界未満の濃度を「検出限界」とし、検出限界以上かつ定量限界未満の濃度を「定量限界」として算出

b. さといも（皮付き）については定量限界未満の分析点数が全分析点数の60%未満であったことから、定量限界未満の濃度を「定量限界の1/2」として平均値（3）を算出した。

※ 農林水産省(2008)から引用

2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

カナダ、メキシコ、アメリカで1980年代に分析された小児特有の食品の鉛含有濃度を表5に示す。全体的に鉛含有濃度は高く、特にハンダ付けされた缶詰から高濃度の鉛が検出されている（WHO 1995）。一方、我が国では大阪府立公衆衛生研究所が国内の調製粉乳10製品の鉛含有量を測定したところ、検出限界値0.2 ppm以下であると報告されている（大阪府立公衆衛生研究所 2005）。我が国では鉛フリー缶への切替えも早く、調製粉乳による曝露は低いと推測される。

表5 牛乳と乳児用調製乳製品の鉛レベル

製品	(µg/kg 食品)		
	カナダ 中央値 (範囲) ^a	メキシコ 平均値 ^b	アメリカ 平均値 ^c
牛乳	1.19 (0.01~2.5)	5	
練乳 (缶詰) (紙容器)	71.9 (27~106)	88 9	10
乳児用調製乳			
鉛ハンダ缶入り液体	30.1 (1.1~122)	13	10
鉛フリー缶入り液体	1.6 (1.5~2)	1	
乳児用調製粉乳 (1985)	96.6 (3.7~19)		
粉乳を溶かしたものの ^d		21	

a 出典：Dabeka & McKenzie(1987)

b 出典：Albert & Badillo (1991) データは1982年に得られた。

c 出典：Bolger 他(1991) データは1980年代後半に得られた。

d 乳児が呑むミルクの鉛レベルは粉ミルクを溶かす際薄めた水の鉛レベルの影響が大きい。

海外の食事由来の鉛曝露量の例として、第53回JECFA(1999)でまとめた推定週間摂取量を表6に示す。推定週間摂取量の平均値は0.3~24.4 µg/kg体重/週の範囲にあり、多くの国では2~7 µg/kg体重/週であった。中国やフランスで高く、米国では低かった。我が国のトータルダイエットスタディから計算した週間推定摂取量(1998~2007年の平均値)は3.6 µg/kg体重/週であり、英国とほぼ同じレベルであった。また、大人と子供の摂取量を比較すると、多くの国で子供の方が2倍程度高いが、これは体重当たりの食事量が子供の方が多いたことが主因と推測される。

1 表6 各国の食事由来の鉛週間摂取量

国又は地域名	鉛週間摂取量 (µg/kg 体重/週)				備考	
	全体	大人		子供		
オーストラリア (1998)		男	2.6~3.4	男 12 才	1.6~2.5	
		女	2.4~3.3	女 12 才	1.7~2.7	
				男女 2 才	3.1~5.0	
				男女 9 ヶ月	2.0~5.1	
	4.9	男女	4.2	男女 2 才	7.0	飲料水除く 95%の値
	6.3	男女	5.6	男女 2 才	11.9	飲料水含む 95%の値
カナダ	2.4	20-33 才男女(70kg)	3.3	男女 1-4 才 (20kg)	5.25	想定体重
中国		男女(60kg)	10.1	男女(16.5kg)	24.4	TDS、想定体重
フィンランド	1.4					
フランス		男女(60kg)	8.3	男女 2-8 才 (20kg)	19.4	想定体重
ニュージーランド (1998)		男 19-才以上	3.3	男女 4-6 才	5.3	
		女 25 才以上	2.5	男女 1-3 才	6.3	
スロバキア				菜食男女	9.9 ~	中央値-最大値
					48.6	
				非菜食男女	6.7~57	中央値-最大値
スウェーデン	2-6					
台湾	2.6					
英国(1982-91)	3.3					
米国		女 25-30 才(70kg)	0.4	男女 6-11 ヶ月(10kg)	0.6	
		女 40-45 才(70kg)	0.3	男女 2 才 (15kg)	1.1	
		女 70 才(70kg)	0.4	男女 6 才 (18kg)	1.4	
		男 25-45 才(70kg)	0.4	男女 10 才 (22kg)	1.2	
		男 70 才(70kg)	0.5	女 14-16 才 (60kg)	0.4	
				男 14-16 才 (70kg)	0.4	
日本(1997-2007)	3.6					(53.3kg)

2 注：報告年や測定年が記載されていないものは 1980 年代の測定値
 3 () は推定に用いた体重
 4

5 ※ WHO FOOD ADDITIVES SERIES 44 Safety evaluation of certain food additives and contaminants, IPCS
 6 (2000) 及び我が国の結果はトータルダイエツスタディ (国衛研、2006) から引用
 7
 8
 9

10 (2) 飲料水からの曝露

11 飲料水からの鉛曝露については、主として鉛が用いられている給水管¹³、継ぎ
 12 手及びその他の配管材料からの溶出が発生源であると考えられている。鉛製の給
 13 水管は管内に錆が発生せず、可撓性や柔軟性に富み、加工や修繕が容易である
 14 という特性を持つため、我が国では近年まで広く使用されてきたが、鉛管からの鉛
 15 溶出が社会的な問題となったために、旧厚生省は新設の給水管には鉛溶出のない
 16 管の使用等を内容とする「給水管に係わる衛生対策」を通知した (給水衛生問題
 17 検討会 1989)。(財)水道技術研究センター(2000)は、1999 年に実施した調査で
 18 延長 27,000 km を超える鉛給水管が未だ残存していると報告した。

19 また、WHO の飲料水質ガイドライン改正の動き (WHO 2004) を受けて、厚生
 20 労働省は、2002 年に鉛の水道水の水質基準を改定して 0.01 mg/L と定め、2003
 21 年 4 月から施行している。

22 東京都水道局(2001)が 2001 年 6~7 月に 311 件の一般家庭用水道の「朝一番

¹³ 水道水は配水管によって各需要者の給水管と接続している。配水管から分水栓を取り付けて給水栓 (蛇口) までは、需要者 (設置者) が設備した個人の所有物であり、給水管等の維持管理は需要者の負担となるもの。

1 の水」及び「10 L 流した後の水」の鉛濃度を測定し、鉛給水管使用延長の異なる
 2 なる4つのグループに区分した水道水中鉛濃度の分布（表7）を報告した。これに
 3 よると、朝一番の水では13～35%の家庭で水質基準の0.01 mg/Lを超過してい
 4 た。この測定結果を受けて東京都は、鉛給水管を使用している一般家庭に対して
 5 朝一番に水道を使う場合や長時間水道を使わなかった場合は、最初のバケツ一杯
 6 程度（約10 L）の水を飲用以外の用途に使用することを推奨している（東京都
 7 水道局 2001）。しかし、10 L 流した後の水でも鉛製給水管の使用延長が3～6 m
 8 の家庭では7%、6 m以上の家庭では22%が水質基準を超過している。

9 水道水からの鉛曝露量については、（1）で示したトータルダイエツトスタデ
 10 イ法による曝露量調査において、一日あたり1 Lの水道水を加えて測定してい
 11 ることから、その中に加味されていると考えられる。

12
 13 表7 鉛給水管使用延長別の水道水中鉛濃度の分布

鉛製給水管 使用延長[m]	調査 件数	朝一番の水[mg/L]			10L流した後の水[mg/kg]		
		0.01以下	0.01超 0.05以下	0.05超	0.01以下	0.01超 0.05以下	0.05超
～1	47	87%	13%	0%	100%	0%	0%
1～3	80	81%	19%	0%	100%	0%	0%
3～6	91	65%	35%	0%	93%	7%	0%
6～	93	60%	32%	8%	78%	22%	0%

※ 東京都水道局(2001)から引用

14
 15
 16
 17 (3) 器具・容器包装からの曝露

18 器具・容器包装とは、食品製造装置、輸送及び保管用容器、調理器具、食器、
 19 食品包装など食品と接触して使用されるすべての物品をいう。器具・容器包装は
 20 添加剤、顔料、不純物などに由来して鉛を含有する可能性があり、それらが食品
 21 と接触した際に鉛が食品に移行して汚染する可能性がある。そのため、食品衛生
 22 法の器具・容器包装の規格基準では、様々な材質の器具・容器包装や原材料に対
 23 して鉛または重金属の含有量または溶出量の規格を設定している。

24 器具・容器包装由来の鉛の曝露量は、その大部分が（1）食品からの曝露で食
 25 品からの曝露量の算出に用いたトータルダイエツトスタディに包含されている。
 26 すなわち、トータルダイエツトスタディでは、市場に流通する食品を購入し調理
 27 を行うことにより試料を調製するため、輸送、製造、包装、調理等の工程で器具・
 28 容器包装と接触しており、それらの影響を受けている。器具・容器包装のうちト
 29 ータルダイエツトスタディでその汚染が反映されていないのは主に食器類のみ
 30 である。

31 そこで、器具・容器包装のうち、鉛の含有が問題となる陶磁器、ガラス、金属
 32 および合成樹脂製品について、食器に由来する曝露を中心に記載する。

33
 34 ①陶磁器

35 陶磁器は、釉薬や絵具の顔料として、また釉薬の融点を下げ光沢を増すために
 36 鉛化合物が添加されることがある。鉛を含有していても高温で焼成すればほとん
 37 ど溶出しないが、高温では希望する色調が出ない、製品にすぐ入りやすいなどの
 38 理由でやや低い温度で焼成すると、酸性下で鉛が溶出しやすい製品となる。その

1 ような製品を検出するために 4%酢酸を満たして 24 時間放置という溶出試験が
2 国際標準規格 (ISO) で定められ、我が国の食品衛生法でも 1986 年から採用さ
3 れている (表 1)。

4 1971 年の調査では、陶磁器 119 検体中 46%が鉛溶出量が 7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超え、6
5 検体は 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えたと報告されている (藤居ら 1971) が、1986 年に食
6 品衛生法で規格が改正されてからは大幅に減少した。検疫所における輸入時の検
7 査で食品衛生法違反となった事例は 2005 年で 1 件、2006 年で 3 件に過ぎず、
8 2007 年で 0 件であった。国内で流通する製品については、2005 年に国立医薬品
9 食品衛生研究所で 25 検体、2006 年に東京都で 66 検体の調査を行った。これら
10 の製品はいずれも廉価で着色が施されており、鉛が溶出する可能性が高い製品が
11 中心であったが、規格値を超えるものはなく、最大でも 1.47 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった (河
12 村 2005、東京都 2006)。これらの試料の中央値はおよそ 0.02 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった
13 が、陶磁器全体としては 0.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$ よりもはるかに低いと推測される。また、
14 4%酢酸で鉛溶出が認められる製品であっても水では溶出しない。

15 2003 年度国民健康栄養調査によれば、日本人の食事の摂取量は一日あたり
16 2070 g であり、そのうち酸性食品は清涼飲料などを含めても約 150 g であった。
17 それらを 4%酢酸と同等の酸性度をもつ食酢に換算してみると 20 g 以下である。
18 陶磁器からの酸性時の溶出量を 0.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、酸性食品の摂取量を食酢として 20
19 g、全量を陶磁器を用いて摂取すると過大に仮定しても、一日あたりの鉛曝露量
20 は 0.2 μg である。この値は食品由来の鉛曝露量の 1%以下に過ぎない。

21 22 ②ガラス製品

23 一般食器やガラス瓶に使用されるガラスには鉛は含まれていない。しかし、ク
24 リスタルガラスは、細工を容易にし輝きを増すために酸化鉛を 10~30%程度添
25 加しており、溶出試験で鉛が溶出することがある。クリスタルガラス 15 試料を
26 用いた試験では、鉛溶出量は最高 1.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、平均 0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった (斎藤
27 ら、1993 年)。しかし、クリスタルガラスからの鉛溶出は初回使用時が高く、2
28 回目は 1/5~1/10 と大幅に減少する。また、クリスタルガラスを日常食器として
29 使用する頻度は高くはなく、使用されるとしてもワインやウィスキーのグラス、
30 フルーツ皿などであり、酸性度の高い食品に使用されることはあまりない。以上
31 のことから、ガラス食器由来の鉛は日本人の曝露量として算入するほどの数字に
32 はならないと推測される。

33 34 35 ③金属製品

36 器具・容器包装として、ステンレス、アルミニウム、鉄、銅、スズ、チタン、
37 銀などの金属が使用される。現在では金属の不純物として鉛が混入することはほ
38 とんどないが、金属の中には加工性を上げるなどの目的で鉛を合金として配合す
39 ることがある。たとえばスズ合金 (ピューターなど) では数%、ハンダでは 10%
40 を超える鉛を含有するものがある。従前の食品衛生法では器具・容器包装の製造
41 や修理に使用する金属中の鉛含有量を 10%未満、ハンダでは 20%未満としてい
42 たため、鉛含有量が高い製品も流通していた。しかし、2008 年 7 月にそれぞれ
43 0.1%以下および 0.2%以下と改正され、全面的に運用される 2009 年 8 月以降は、
44 食品と接触して使用される金属やハンダに鉛を配合することはほとんどできな
45 くなる。

1 スズ合金やハンダでは鉛以外のアンチモン、ビスマスなどへの切り替えが進ん
2 ているが、一部ではまだ鉛が使用されている。鉛を 3%含有するスズ合金製盃や
3 ビアカップに日本酒またはビールを注ぎ、60°C 30 分間または常温 1 時間の溶出
4 試験を実施したところ 0.1~0.2 µg/mL の鉛溶出が認められた。毎日これらの盃
5 やカップを用いて日本酒やビールを 200 mL 飲むと鉛の曝露量は 20~40 µg とな
6 り、食品からの曝露量のほぼ 1 日分に相当することになる。しかし、このような
7 製品は極めて稀であり平均値として曝露量に寄与するほどの数値にはならない。
8 また、規格が改正されたことにより今後はこのような製品が流通することはなく
9 なる。

10 ④合成樹脂製品

11 合成樹脂では、着色のための顔料としてまたはポリ塩化ビニルの安定剤として
12 鉛化合物が使用される可能性があることから、食品衛生法では合成樹脂材質中の
13 鉛含有量を 100 µg/g 以下と定めている。これは鉛化合物を安定剤として使用し
14 ても効果がない量であり、使用しないという趣旨で設定されたものである。しか
15 し、着色料としては使用可能な量である。

16 検疫所における輸入時の審査で合成樹脂製器具・容器包装の鉛含有量の違反は
17 毎年数件~十数件報告されている。これらはすべて顔料として合成樹脂に練り込
18 まれた鉛化合物によるものである。合成樹脂の高分子鎖は常温では堅固であり、
19 練り込まれた金属化合物は酸性下でも容易に溶出しない。そのため、合成樹脂製
20 食器等に鉛が含有されていてもそれによる曝露はほとんどないといえる。

21 (4) 室内塵からの曝露

22 Aung ら (2004) は、日本の都内 21 軒の室内塵の試料から鉛濃度を測定した
23 ところ、算術平均値は 117 mg/kg であったと報告した。Ishibashi ら (2008) は、
24 日本国内の住居 41 軒の室内塵、周辺土壌、室外ダスト (窓枠に溜まったダスト)
25 の試料から鉛濃度を測定したところ、それぞれの中央値は 54.1 mg/kg、31.7
26 mg/kg、153 mg/kg であった。この結果は、1970 年から 1980 年までに諸外国で
27 報告された鉱山や製錬所周辺の住居のデータを含む室内塵中の鉛濃度 (中央値の
28 範囲 76~540 mg/kg、範囲 169~5,580 mg/kg) と比較して低く、室外汚染源の
29 寄与もほとんどないと解釈できると報告した (Ishibashi et al.2008)。
30

31 (5) 土壌からの曝露

32 一般土壌中の鉛濃度については、1999 年度の旧環境庁による「含有量参考値
33 再評価検討調査」の結果から表層土壌中の鉛濃度幾何平均値 (2 mm 以下の粒径)
34 は 13.2 µg/g であった (環境庁 2000)。

35 一方、Aung ら(2004)の報告によると、都内 23 公園の表層土壌 (149 µm 以下
36 の粒径)における鉛濃度の算術平均値は 46.4 µg/g、Takaoka ら(2006)の報告に
37 によると、都内 31 公園の表層土壌中鉛濃度 (150 µm 以下の粒径)は 55.5 µg/g で
38 あった。一般に粒子状物質の元素濃度については、粒径が小さいほど濃度が高く
39 なる傾向があることが知られている。実際に小児等が直接摂食する土壌は、さら
40 に粒径の小さい粒子であると考えられている。Yamamoto ら (2006) の報告に
41 によると、小児の手に付着した土壌粒子の粒径は 39±26 µm であった。
42
43
44

1 (6) 玩具からの曝露

2 乳幼児用玩具で鉛を含有するのは、顔料として鉛化合物が添加される可能性が
3 ある塗料や合成樹脂などである。鉛化合物の中でもクロム酸鉛はあざやかな黄色
4 で、黄色の顔料として、また他の金属化合物と混合して橙、赤、緑、茶色などの
5 顔料に使用される。乳幼児はこれらの玩具を口に入れてなめたり、かじって破片
6 をのみこんだりすることにより、口中での唾液による溶出や胃内での胃液による
7 溶出により鉛が体内にとりこまれることとなる。

8 国内で流通する玩具について調査したところ、塗膜 10 検体中 4 検体から鉛が
9 検出され、3 検体は 3.2~6.2 mg/kg と微量であったが 1 検体は 220 mg/kg であ
10 った。また玩具本体は 45 検体中 5 検体から鉛が検出され、最高は 1300 mg/kg
11 であった。そこで、塗膜と本体で最高濃度であった 2 検体について溶出試験を行
12 った。口でなめることによる溶出を想定した従前の食品衛生法の試験法（玩具の
13 まま水 40℃ 30 分間）では溶出は認められなかった（定量限界 50 ng/mL）。一
14 方、かじって飲み込んだ場合の胃液による溶出を想定した ISO8124 の試験（粉
15 砕し 0.07 mol/L 塩酸 37℃ 2 時間）では塗膜で 5.2 µg/g、本体で 3.9 µg/g の溶出
16 が認められた（河村ら 2006）。すなわち、鉛を含有する玩具であっても口でな
17 めるだけでは溶出はせず、かじって胃に入ったときに鉛曝露を引き起こすと考え
18 られる。

19 ISO 規格では乳幼児が玩具をかじって飲み込む量を 1 日 7 mg と想定している。
20 これは塗膜の場合約 1 cm²に相当する。0.07 mol/L 塩酸で 5.2 µg/g の溶出があ
21 る塗膜を 7 mg 飲み込んだ場合の曝露量は 0.036 µg である。食品由来の鉛曝露
22 量 4.2 µg/kg 体重/週から、乳幼児の鉛曝露量を体重 10 kg として計算すると 1 日
23 あたり約 6 µg となる。この値と比較すると、国内流通玩具の最大値から求めた
24 0.036 µg は食品由来の曝露量の 0.6%に過ぎない。

25 (7) 経口曝露量の推定

26 中西ら(2006)は、土壌、食品及び飲料水の鉛濃度から確率論的曝露評価法を用
27 いて小児の各年齢層及び成人に対する経口曝露量分布を推定した。その結果を表
28 8 に示し、小児と成人の経口曝露量の確率分布を比較したものを図 5 に示す。表
29 3 及び図 2 に示した吸入曝露と比べて、経口曝露の方が 2 桁程度高い値である
30 ことから、鉛の主要な曝露経路は経口であることが示された。また、吸入曝露と
31 同様に、小児の方が成人よりも体重当たりの曝露量が多く、小児の中でも年齢が
32 低いほど曝露量が多い傾向が見られた（中西ら 2006）。成人の経口曝露量の平
33 均値（体重当たり）と比較して、小児全体では 2.5 倍、0 歳児では 3.5 倍に達し
34 た。

35 また、経口曝露量に対する土壌、食品、飲料水からの寄与率を表 9 に示す。小
36 児及び成人共に食品からの曝露量の寄与率が 80%以上となり、食品が最も重要
37 な曝露源であることが推定された。飲料水からの曝露の寄与率は、0 歳児を除い
38 て 10%程度と年齢によらずほぼ一定であるのに対して、土壌からの曝露の寄与
39 は、小児と成人で 3~5 倍程度の大きな違いが見られ、土壌からの曝露は小児の
40 時期においては水と同程度の寄与があることが示された（中西ら 2006）。

41 Watanabeら(1996)は、1979~1983 年（1980 年調査）及び1991~1994 年
42 （1990 年調査）に日本国内19ヶ所（北海道から沖縄県宮古市に及ぶ全国に分布）
43 で成人女性（1980年調査484名、1990年調査467名）から末梢血検体及び全飲料
44

1 を含む24 時間陰膳¹⁴食事検体（1980年調査293名、1990年調査375名）の提供
 2 を受け、鉛摂取量及び血中濃度を測定した。鉛の食事由来摂取量の幾何平均値は
 3 1980年調査の32.2 µg/日から1990年調査の7.1 µg/日に、血中鉛濃度は3.39 µg/dL
 4 から2.32 µg/dLにいずれも有意（ $p < 0.01$ ）に低下していた。ただし19ヶ所にお
 5 ける血中鉛濃度と鉛摂取量の幾何平均値は1980年調査と1990年調査ともに相
 6 関しなかった。鉛摂取量及び血中鉛濃度は東アジアの他国・地域（鉛摂取量29
 7 ～80 µg/日、血中鉛6.8～9.2 µg/dL）あるいは欧米先進国（17～125 µg/日、血中
 8 鉛1.2～9.6 µg/dL）に比べて低かったと報告した（Watanabe et al. 1996）。

9 Aungら（2004）は、都内の小児の鉛曝露量を2000～2003年に曝露経路別に推
 10 定した。小児がいる家庭の室内塵21検体を真空掃除機で収集し、遊び場23ヶ所
 11 から砂検体46検体を採取した。33名の志願者家庭から小児（平均5.1歳）の24時
 12 間陰膳食事（飲み水を含む）検体を7日間連続収集し、これらの検体中鉛濃度を
 13 測定して食物からの鉛曝露量を算出した。大気中鉛濃度は東京都のモニタリング
 14 データを元にして吸入曝露量を推定した。曝露経路別鉛曝露量の平均値は、土壌
 15 から4.6 µg/日、室内塵から11.7 µg/日、食事から4.8 µg/日、大気の吸入により0.4
 16 µg/日と推定され、それらの合計値は21.5 µg/日であった。5歳児の平均体重を18.7
 17 kgと仮定すると、平均値に基づく週間摂取量は8.0 µg/kg体重/週と算出され、こ
 18 の値はJECFAのPTWI 25 µg/kg体重/週を下廻っていた（表10）。最高値（土壌
 19 から24.8 µg/日、室内塵から35.9 µg/日、食事から8.9 µg/日、大気の吸入0.8 µg/
 20 日、合計値70.4 µg/日）に基づく週間摂取量は26 µg/kg体重/週であった。土壌お
 21 よび室内塵由来の鉛曝露が大きいことが注目されると報告した（Aung et al.
 22 2004）。

23 いずれにしても、経口曝露は吸入曝露よりはるかに高く、また経口曝露のうち
 24 食品の寄与が高いことから、鉛の主たる汚染源は食品であると考えられるが、指
 25 や食べ物以外の物をしゃぶる幼児では土壌や室内塵の寄与が大きい可能性があ
 26 る。

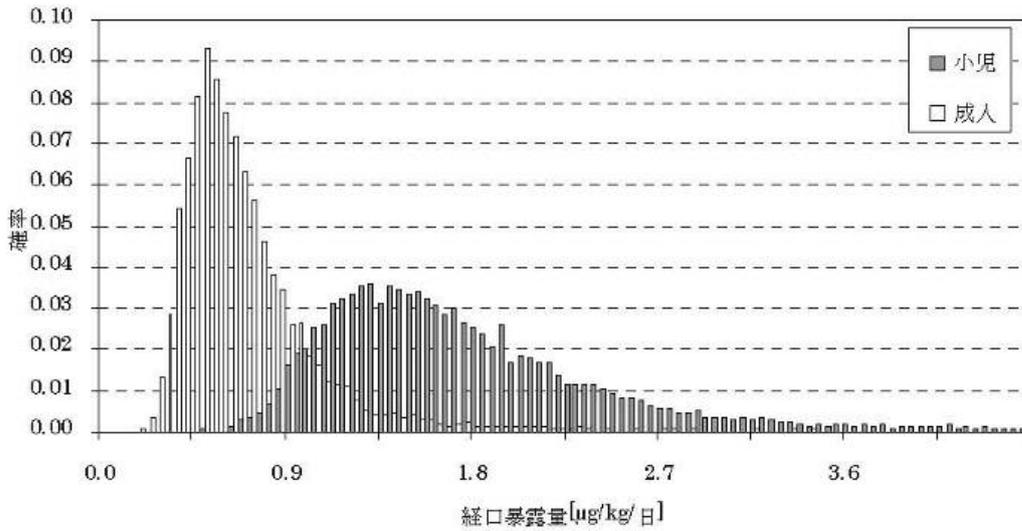
27
 28 表 8 経口曝露量の推定結果

対象集団	平均値 [µg/kg/日]	5%値 [µg/kg/日]	50%値 [µg/kg/日]	95%値 [µg/kg/日]
0 歳児	2.5	1.3	2.2	4.4
1 歳児	2.1	1.1	1.8	3.7
2 歳児	2.0	1.0	1.7	3.5
3 歳児	1.7	0.90	1.5	3.1
4 歳児	1.7	0.88	1.5	3.0
5 歳児	1.6	0.82	1.4	2.8
6 歳児	1.5	0.79	1.3	2.7
小児*	1.8	0.95	1.6	3.3
成人	0.72	0.36	0.63	1.3

29 * 0～6 歳児の平均

30 ※ 中西ら(2006)から引用

¹⁴ 調査対象者に依頼して、1日に摂取したすべての飲食物と同じ種類の同じ量の食品を集めて提供してもらって分析する方法と1週間程度のモデル献立表に基づいて調理したものを分析する方法があり、これらの方法で調査対象者が食べた食品に由来する化学物質の摂取量を推定する。実際に摂取した食品を分析するため、正確な値が得られるが、特定の個人の値であり、日によって食事内容が異なるため、得られる数値は対象化合物によって大きな幅を示す。



※ 中西ら(2006)から引用

図5 小児と成人の経口曝露量の確率分布

表9 経口曝露量に対する土壌、食品、飲料水からの寄与率¹⁾

対象集団	土壌 [%]	食品 [%]	飲料水 [%]
0歳児	13	81	6.0
1歳児	12	78	11
2歳児	11	79	10
3歳児	9.9	80	10
4歳児	8.0	82	10
5歳児	7.3	83	9.4
6歳児	6.7	83	10
小児 ²⁾	8.9	82	9.2
成人	2.5	88	9.4

1) 各々の摂取量の50%値を用いた場合に算出される寄与率であり、地域や個人によっては多少の違いが生じる可能性がある。

2) 0~6歳児の平均

※ 中西ら(2006)から引用

表10 都内の小児の曝露経路別鉛曝露量

曝露経路	土壌	室内塵	食事	大気の吸入	合計
平均値 (体重18.7kgの場合)	4.6 µg/日 (0.2 µg/kg/日)	11.7 µg/日 (0.6 µg/kg/日)	4.8 µg/日 (0.3 µg/kg/日)	0.4 µg/日 (0.02 µg/kg/日)	21.5 µg/日 (1.1 µg/kg/日)
寄与率	21.4%	54.4%	22.3%	1.9%	100%

※ Aungら(2004)から引用

3. 経皮曝露

0.5 M の硝酸鉛水溶液を成人男性の腕に 24 時間皮膚接触させても血中鉛濃度に変化が無かったという Lilley ら (1988) の報告から、経皮曝露は重要な曝露経路ではないと考えられている。

VI. 体内動態

1. 吸収

大気中の鉛を吸入すると、肺で速やかに吸収され、粒子サイズが小さいほど肺内の沈着率や吸収率が高くなると考えられている。Morrow ら (1980) は、 ^{203}Pb でラベルした塩化鉛および水酸化鉛を空気力学的直径 $0.25\pm 0.1 \mu\text{m}$ の粒子として成人 17 名に 5 分間吸入させて肺内の放射能変化を追跡した結果、肺内の沈着が塩化鉛では 23% と水酸化鉛では 26% であったとし、大気中の鉛は吸入されると肺で速やかにかつ完全に吸収されると報告した (Morrow et al. 1980)。US EPA (1986) は、粒子サイズが小さいほど肺下部に沈着し易いために吸収率が高くなり、成人の空気中鉛の肺内沈着率は鉛粒子の大きさや呼吸量により異なるが、約 30~50% としている (US EPA 1986)。自動車の排気のような微小粒子は、吸入されるとその物理化学的性質に関係なく下気道に沈着し、ほとんど (90% 以上) が完全に吸収される (Raboniwitz 他, 1997a; Chamberlain, 1978; US EPA, 1986a)。小児における鉛粒子の沈着率は、体重を調整し、成人と子供の気道の生体構造の違いを考慮に入れて計算すると、成人の 1.6~2.7 倍である (James, 1978)。食品中の鉛を含めて経口摂取された鉛は、十二指腸その他の部位から吸収される (Ziegler et al. 1978)。消化管からの吸収量と速度は、曝露者の生理状態 (年齢、摂食状態、鉄及びカルシウムの摂取状態等) と摂取媒体の物理化学的性状 (粒子サイズ、溶解度等) により変化し、生後 2 週~8 歳の小児では摂取した鉛の約 40% を (Ziegler et al. 1978)、成人では 10~15% 程度を吸収する (WHO 1995)。Drill ら (1979) は、2~3 歳の幼児で塗料片含有鉛の吸収率を 17%、土や埃からの鉛の吸収率を 30% と推定した (Drill et al. 1979)。ATSDR¹⁵ (2005) は、成人の水溶性鉛化合物の吸収率を空腹時では 20~70%、摂食時又は後では 3~15% としている (ATSDR 2005)。

2. 分布

無機鉛は吸収後、吸収経路に関係なく同じ体内分布を示す。吸収された鉛は、まず血流による種々の器官や組織への輸送速度に従って分布し、次いで組織親和性と毒物動力学に従って再分配される (中西ら 2006)。

腸から体内組織に鉛を輸送する主な媒体は赤血球である。腸で吸収された鉛は、血液、肝臓、肺、脾臓、腎臓及び骨髄からなる軟組織と骨に蓄積される。Manton & Cook (1984) は、定常状態では血中鉛の約 96% が赤血球中に存在し、血中鉛濃度が $40 \mu\text{g/dL}$ 未満では全血と血清中の鉛濃度は正比例して増加し、これよりも高い血中鉛濃度では曲線関係が見られ、血中鉛に対する血清中鉛の割合は劇的に増大すると報告している (Manton & Cook 1984)。長期の慢性曝露条件下では、異なる器官と器官系との間における鉛の分配は、通常、定常状態にある。このた

¹⁵ 米国有害物質疾病登録局 (Agency for Toxic Substances and Disease Registry)

1 め、血中鉛濃度は一般的に曝露指標として用いられる。鉛曝露と血中鉛濃度の関
2 係は一般的に曲線形であると考えられている。(WHO 1996、2003)。

3 ラットによる動物試験では、急性吸入曝露 (Morgan & Holmes 1978) 又は経
4 口曝露 (Aungat et al.1981) の後、ラットの鉛濃度は、肝臓、腎臓及び肺が最
5 も高く、また軟部組織における鉛濃度が低下して定常状態になるに従って骨中鉛
6 濃度の増加が観察されている。Kostial (1978)らは、鉛の体内保持期間は大人の
7 ラットよりも離乳前のラットの方が長く、脳中鉛濃度も大人ラットよりも仔ラッ
8 トの方が高いと報告している (Kostial et al. 1978)。Collins (1992)らは、生後 4
9 ～8週の仔ラットに鉛の投与量を 10 倍に増加させると脳中鉛濃度が 2～3 倍に増
10 加し、海馬の鉛濃度が最も高かったと報告している(Collins et al.1992)。鉛は骨
11 の石灰化が活発な部位に蓄積する。カルシウムによる石灰化と同様に小児では主
12 に骨梁に、成人では骨梁と骨皮質に蓄積する。骨梁の活性部中の鉛が骨と軟組織
13 や血液との鉛平衡に係わり、鉛毒性に関与している。一般的に骨の代謝交換速度
14 は年齢と共に減少するため、骨中に蓄積する鉛量は増加していく。実際に 16 歳
15 以下の男性の骨中の鉛重量が 8 mg 程度であるのに対し、60～70 歳の男性では
16 200 mg 程度であった (ATSDR 2005)。Barry(1975、1981)は、129 例の遺体の
17 組織中鉛を測定した結果を次のように報告している。骨中鉛濃度は軟組織の値よ
18 り高く、骨密度の高い骨皮質で最も高かった。小児の肋骨での 2.2 ppm から高
19 齢男性の側頭部の緻密骨での 50 ppm まで、年齢と骨密度によって鉛濃度は幅広
20 く変動した。男性の鉛濃度の方が女性よりも高いが、小児と女性ではほぼ同じで
21 あった。軟組織では筋肉や心臓の 0.1 ppm 以下から大動脈の 2 ppm までであっ
22 た。男性の鉛濃度は女性より 30%高かった。大動脈などを除くと男女とも 20 歳
23 以上で軟組織の鉛濃度は増加しなかった。職業的に鉛曝露を受けていた男性の鉛
24 濃度は曝露を受けていない男性の 2～3 倍高いが、軟組織ではこれほどの差はな
25 かった。全身の鉛量は男性で 164.8 mg、女子で 103.6 mg と推定され、男性で
26 は主として骨 (その 70%は緻密骨) に分布した。職業曝露のあった男性では全
27 身の量は 566.4 mg で、その 97%が骨に分布した。成人では鉛の体内負荷量の
28 94%が、小児では 73%が骨に存在した。毛髪や爪の鉛濃度は軟組織より高いが、
29 ばらつきが大きく、鉛の曝露指標として適当ではなかった (Barry 1975、1981)。

30 安定同位体を用いた試験で骨と軟組織間の鉛交換現象も明らかにされている。
31 骨中鉛は血液に容易に移動し、その影響は職業曝露歴をもつ集団でもっとも明ら
32 かである。骨中鉛はかつて鉛曝露環境にいた高齢者にとって主要な血中鉛供給源
33 であると考えられている。WHO(1995)では、成人の血中鉛の約 40～70%、妊婦
34 の血中鉛の 9～65%は骨由来であるとしている (WHO 1995)。

35 妊婦や子育て中の母親では、母体骨中鉛からの移動は重要である (Silbergeld、
36 1994)。妊娠期間を初期、中期、後期の 3 期に分けると、妊娠中の母体の血中鉛
37 濃度は、初期に比べて中期にやや低下するが、後期に上昇する。この変化は血液
38 稀釈では説明し得ないと報告されている (Rothenberg et al. 1994)。出産後に母
39 体の血中鉛濃度が有意に上昇するという報告 (Ernhart and Greene 1992)、妊娠
40 に伴って骨中鉛が血中へ移行したために妊娠中に鉛中毒の症状が悪化した症
41 例 (Riess and Halm 2007) がある。Gulson ら(1998)は、オーストラリア在住
42 の女性 22 名 (血中鉛濃度幾何平均値約 3 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、範囲 1.9～20 $\mu\text{g}/\text{dL}$) を対象に
43 妊娠期及び出産後の母体骨から血中への鉛動員を調べ、妊娠期における鉛動員の
44 直線的な増加や出産後 1 週間から 6 ヶ月まで一定量の鉛動員の継続が示された

1 と報告している (Gulson et al. 1998)。

2 骨中鉛から血中鉛への移動は他の組織への移動を容易にさせるため、母体だけ
3 でなく胎児にもリスクをもたらす (WHO 1995)。多くのヒトの研究では、出産
4 時の母体血中と臍帯血中の鉛濃度はほぼ等しいか、少なくとも有意に相関すると
5 報告 (Gershanik et al. 1974、Zarembski et al. 1983、Lacey et al. 1985、Korpela
6 et al. 1986、Milman et al. 1988、Koren et al. 1990) されていることから、母
7 体血中鉛が胎盤を通過して胎児に到達する。鉛の胎盤への移動はヒトで妊娠 12
8 週目ぐらいには起こり、胎児の鉛曝露は発育期間中継続する。臍帯血中鉛濃度は、
9 母体血中鉛濃度の 80~100%に相当することから、胎児の血中鉛濃度として適用
10 されるとした (WHO 1996、2003)。胎児骨格形成は妊娠後期における血中鉛量
11 の増加に関与し、胎児骨格形成における石灰化によって胎児骨中鉛量も増加する。
12 カニクイザルにおける試験では、胎児へ移行する鉛の 7~39%が母体骨由来であ
13 ると報告されている (ATSDR 2005)。最新の研究では、曝露から何年も経過し
14 た後でも母親の骨中鉛が胎児の曝露源になっていることが示されている (US
15 EPA 2006)。

16 母体の鉛は母乳中へ移動する。Ryu ら(1983)は、食品以外の環境中からの鉛曝
17 露が少ないアイオワ市に在住する母親を対象に母乳中鉛濃度を測定した。母親
18 29名の平均血中鉛濃度は 9.6 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (標準偏差 3.2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、範囲 4~16 $\mu\text{g}/\text{dL}$)、
19 その内 4名の平均母乳中鉛濃度は 2.6 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (範囲 1.5~6.4 $\mu\text{g}/\text{dL}$)であった (Ryu
20 et al. 1983)。Ong ら(1985)は、マレーシア・クアラルンプール市内の産婦人科
21 で出産した鉛の職業曝露を受けていない女性 114名を対象に血液、臍帯血、母
22 乳中の鉛濃度を測定した。平均母体血中鉛濃度は 15.18 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (範囲 7.49~23.92
23 $\mu\text{g}/\text{dL}$)、平均臍帯血中鉛濃度は 11.44 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (範囲 4.99~25.58 $\mu\text{g}/\text{dL}$)、平均母
24 乳中鉛濃度は 4.78 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (範囲 2.49~10.6 $\mu\text{g}/\text{dL}$)で、母乳中鉛濃度が母体血中
25 鉛濃度と相関することが認められた (Ong et al.1985)。Ettinger ら(2004)は、
26 母乳による乳児への鉛曝露を定量化するため、メキシコシティ在住の母親と乳児
27 の 255組を対象に母乳中鉛と乳児の血中鉛濃度との関連を調べた。出産後 1ヶ
28 月の母乳中鉛濃度は 0.03~0.8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (平均 \pm 標準偏差 0.15 \pm 0.12 $\mu\text{g}/\text{dL}$)、母体
29 血中鉛で 2.9~29.9 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (平均 \pm 標準偏差 9.4 \pm 4.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$)、乳児の血中鉛濃度
30 1.0~23.1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (平均 \pm 標準偏差 5.5 \pm 3.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$)であった。出産後 1ヶ月の乳
31 児血中鉛は、臍帯血 (スピアマン相関係数 $r_2=0.40$, $p<0.0001$)、出産時の母体血
32 中鉛 ($r_2=0.42$, $p<0.0001$)、母体血中鉛 ($r_2=0.67$, $p<0.0001$)、膝蓋骨中鉛 ($r_2=0.19$,
33 $p<0.004$)、出産後 1ヶ月の母乳中鉛 ($r_2=0.32$, $p<0.0001$) のそれぞれと有意に
34 相関した。臍帯血鉛、幼児体重の変化、母乳の摂取状況を調整すると、母乳中鉛
35 濃度における約 0.2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ の違いが生後 1ヶ月の母乳栄養児の血中鉛濃度におけ
36 る 0.82 $\mu\text{g}/\text{dL}$ の増加と関連した。母乳中鉛は、幼児の血中鉛の変化の 12%の割
37 合を占めたのに対し、母体血中鉛の変化の 30%の割合を占めた。母乳中鉛レベ
38 ルは低い、乳児の血中鉛への強い作用を有することが明らかにされ (Ettinger
39 et al. 2004a)。WHO(1995)では、これらの多くの調査結果から、母乳中鉛濃度
40 は母体血中鉛濃度の 10~30%の間で変動するとしている (WHO 1995)。

41 42 3. 代謝

43 体内の無機鉛イオンは、各種のタンパク質や非タンパク質配位子と抱合体を形
44 成して、しばしばこの形で吸収・分布・排泄される (ATSDR 2005)。乳幼児と
45 小児の代謝のバランス研究において、5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の鉛を経口摂取すると、平

1 均して鉛摂取量の 32%が蓄積したが、4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以下の摂取では蓄積しなかった
2 (Ziegler et al. 1978) と報告された。

4. 排泄

5 消化管で吸収されなかった食品中の鉛は糞便中に排泄され、体内に吸収されて
6 蓄積されなかった鉛は腎臓から排泄される (ATSDR 2005)。

7 Ziegler ら(1978)は、一日当たり 0.3~3.0 mg の酢酸鉛を飲料水に混ぜて 16~
8 208 週間投与された被験者の鉛排泄を調べ、摂取した鉛の 85%以上が排泄され、
9 そのうち 90%以上が糞中に排泄されたことを確認した。また、各種試験結果か
10 ら、成人では吸収した鉛の 50~60%は短期に排泄され、この生物学的半減期は
11 19 日、成人と比較して幼児は鉛排泄率が低く、2 歳までの幼児では吸収した鉛
12 の 31.7%を保持するが、成人では 1%を保持するのみであったと報告した
13 (Ziegler et al. 1978)。

5. 生物学的半減期

16 軟組織ではターンオーバー速度は速く、骨では遙かに遅い。血中と軟組織での
17 鉛の生物学的半減期は成人でおよそ36~40日である。骨からの寄与も大きい
18 が、3~5週間前に摂取した鉛が血中鉛濃度に反映される。骨での鉛の生物学的半減
19 期は約17~27年である。骨中鉛の生物学的半減期は、成人よりも石灰化の活発
20 な小児のほうがはるかに長い (WHO 1996、2003)。鉛の曝露指標として最も多
21 く使われるのは血中鉛である。血中鉛の生物学的半減期は短いことから、血中鉛
22 は比較的最近の曝露レベルを示す(US EPA, 1986a)一方、組織 (特に骨) に蓄え
23 られた鉛にも由来する(Manton, 1985)。Christofferssonら(1986)は、退職後の作
24 業者14名の指骨中の鉛レベルを*in vivo*の蛍光X線法を用いて観察した。14名の作
25 業者のうち8名を退職直後から2.5年追跡したところ、8名全員で鉛濃度の低下が
26 認められ、生物学的半減期の平均値は7年 (範囲3~15年) と推定された。残り
27 の6名では、鉛作業場を離れて7年後から13年目まで追跡した。6例のうち5例で
28 骨中鉛の低下がみられ、その生物学的半減期の平均値は8年 (範囲2年~無限大)
29 であった。これらの結果から、曝露が終了すると骨中鉛は低下すること、及び骨
30 中鉛の低下速度は種々のデータから従来推測されていたよりも速いと報告され
31 た (Christoffersson et al. 1986) 。

32 従来、一般に血中鉛が曝露の指標とされて来たが、骨の生物学的半減期が長
33 く、かつ蛍光 X 線法で骨中鉛を非侵襲的に測定出来るため、長期間の曝露指標
34 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
35 (Christoffersson et al. 1986、Glenn et al. 2003、Hu et al. 1996、Korrick et al.
36 1999、Sanín et al. 2001、Wright et al. 2003、Bellinger et al. 1994、
37 Hernández-Avila et al. 2002)。また、同様の発想から脱落歯 (抜けた歯) 中の
38 鉛濃度も測定されている (Bellinger et al. 1994、McMicheal et al. 1994、
39 Needleman et al. 1979、Leviton et al. 1993、瓜生ら. 2004)。特に脱落乳歯を
40 使用することで非侵襲的に小児期の長期鉛曝露レベルを評価できる特徴がある。

43 VII. ヒトにおける有害性評価

44 1. 急性影響

1 通常、短期高濃度曝露によって発症し、溶血、肝細胞障害を伴うことが多い。
2 極めて強い曝露の場合には腎尿細管障害と急性脳障害が見られるが、軽症では関
3 節痛・頭痛にとどまる (Cullen et al. 1983)。

4 陶器に釉薬をかける作業に従事していた3名の兄弟は、いずれも反復する強い
5 腹痛、吐気、嘔吐、便秘および貧血をみた。うち一人は、手首や指の伸筋麻痺が
6 観察された。3名とも小球性貧血、好塩基性斑点赤血球を認め、X線像では膝関
7 節の骨に鉛縁が見られた。血中鉛濃度は、99、77 (伸筋麻痺の症例)、104 $\mu\text{g}/\text{dL}$
8 といずれも高値であった。入院後のキレート剤投与により伸筋麻痺、貧血、消化
9 器症状はいずれも消失した (Shiri et al. 2007)。

10 WHO (1996、2003)では、急性中毒の明らかな症状として、感情鈍麻、落ち着
11 かない、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、
12 記憶の喪失などがあり、脳障害は血中鉛濃度が成人で100~200 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、小児で
13 80~100 $\mu\text{g}/\text{dL}$ で起こる (WHO 1996、2003) とし、ATSDRでは、鉛中毒によ
14 る急性脳障害で死亡のリスクがある (ATSDR 1999) とした。

15 16 2. 慢性影響

17 通常、継続的な鉛曝露を受けている人にみられ、神経系および内分泌系障害が
18 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
19 的な自覚症状が多い。高尿酸血症がみられるが、貧血、疝痛、腎糸球体障害は重
20 くない。遅発症状 ('late' syndrome) は、痛風、慢性腎障害、脳障害を特徴とし、
21 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
22 ことが既往症として認められる (Cullen et al. 1983)。

23 小児は、一般的に手から口への動作(指をしゃぶる、食物又は他の物を口の
24 中に押し込む)を行い、これが成人よりも高いレベルの鉛曝露につながる。また、
25 小児の鉛の吸収と蓄積は成人よりも大きいことから、小児の体内負荷量は成人よ
26 りも高い傾向を示す。小児の相対的に大きな曝露と体内負荷は、成長期の敏感な
27 時期に起こり、小児の様々なエンドポイント(例えば、鉛脳症、貧血、ヘモグロ
28 ビン減少、神経行動学発達障害、運動神経伝導速度低下)における最小作用量
29 (LOEL) は、成人よりも低い (US EPA、1986a、1990)。

30 31 (1) 神経系への影響

32 ①小児への影響

33 小児における神経系への影響と血中鉛濃度との関係を示した知見を表 11 に
34 まとめて記載した。

35 36 a. 神経行動学的発達への影響

37 鉛曝露が小児の神経行動学的発達を抑制する可能性を調べた多くの疫学研究
38 が1980年代から米国を中心に報告されている。これらの疫学研究の多くは、鉛の
39 曝露指標として対象児の血中鉛濃度 (臍帯血中鉛濃度を含む) を採用している。
40 一部の研究では、骨中鉛・脱落歯中鉛などを用いたり、あるいはそれらを併用し
41 たりしている。神経行動学的発達への影響を測定するために用いられたテスト項
42 目は一様ではないが、知能検査による知能指数 (IQ : Intelligence Quotient) が
43 影響指標として幅広く用いられている。また、疫学研究には、対象集団の出生前
44 から生後数年にわたって曝露指標 (母体血や臍帯血) と影響指標の経時変化を追
45 跡調査したコホート研究と特定の時期に曝露・影響両指標を測定した横断的研究

1 がある。コホート研究については、米国（ボストン、シンシナティ、クリーブラ
2 ンド、ロチェスター、デトロイト）、メキシコ（メキシコシティ）、オーストラ
3 リア（ポートピーリー、シドニー）、ニュージーランド（クライストチャーチ）
4 等で行われている（表12）。代表的なコホート研究の事例を以下に示す。

5 Bellingerら（1987）が、1979年から1981年の間に米国マサチューセッツ州ボ
6 ストン市内の病院で生まれた小児249名について、出生時から生後2年までの間、
7 出生前および出生後の鉛曝露と初期認知能力発達の関係について経年的解析を
8 行った。母親のIQ、HOMEスケール¹⁶スコア、出生前後の医学的・社会的な交
9 絡因子についても評価を行った。対象小児は臍帯血中鉛濃度によって低濃度群
10 （<3 µg/dl、85名）、中濃度群（6-7 µg/dl、88名）および高濃度群（>10 µg/dl ;
11 76名）に区分された。初期認知能力は、Bayley Scales of Infant Development
12 （発達検査）のMDI（Mental Development Index：知能発達指数）を用いて生
13 後6ヶ月以降6ヶ月ごとに24ヶ月まで検査された。同時に採血も行われ、血中鉛
14 濃度が測定された。血中鉛濃度と知能発達指数の関係は、各種交絡因子を調整し
15 て回帰分析された。全年齢を通じて高濃度群の成績は他の2群よりも劣り、低濃
16 度群と高濃度群との差は4.8ポイント（95%信頼区間2.3-7.3）、中濃度群と高濃
17 度群の差は3.8ポイント（95%信頼区間1.3-6.3）であった。出生後の血中鉛濃度
18 と知能発達指数とは相関しなかったが、臍帯血中鉛濃度が25 µg/dl 以下で胎児
19 に有害な影響を及ぼす可能性が示唆されると報告した（Bellinger et al. 1987）。
20 生後57ヶ月になった小児169名を対象にMcCarthy Scales of Children's
21 Abilities（知能検査）を行った結果、2歳時の血中鉛濃度（平均6.8 µg/dL）と生
22 後57ヶ月時の知能検査のGCI（General Conitative Index）スコアと関連したが、
23 交絡因子調整後、57ヶ月時に10 µg/dL以上の血中鉛濃度を持つ小児を除くと、
24 出生後の高濃度曝露と知能検査スコアの低下とは関連しなかった（Bellinger et
25 al. 1991a）。10歳になった小児148名を対象にWechsler Intelligence Scale for
26 Children - Revised（WISC-R、知能検査）及びKaufman Test of Educational
27 Achievement（K-TEA、学力検査）を行った結果、2歳時の血中鉛濃度がWISC-R
28 とK-TEAのスコアの低下と有意に関連したが、他の時点の血中鉛濃度とは関連
29 しなかった。血中鉛濃度が0~25 µg/dLの範囲で血中鉛濃度が10 µg/d L上昇する
30 と、WISC-RのFull-Scale IQスコアが5.8ポイント（95%信頼区間1.7~9.9、
31 p=0.007）低下し、K-TEAのBattery Compositeスコアが8.9ポイント（95%信頼
32 区間4.2~13.6、p<0.001）低下したことから、2歳頃の血中鉛濃度の僅かな上昇
33 が10歳時の知能や学業成績の低下と関連すると報告した（Bellinger et al. 1992）。

34 南オーストラリアのアデレードから北西200 kmに位置するポートピーリーは、
35 長い歴史をもつ大きな鉛精錬所がある工業の町（1979年の人口約16,000人）で
36 ある（Wigg et al. 1988）。ポートピーリーとその周辺の田園地域の小児723名を対
37 象としたコホート（この期間のこの地域で生まれた全ての小児90%に相当）が
38 1979~1982年にわたって追跡調査され、出生前（妊娠14~20週間及び32週間）、
39 出産時（母体血及び臍帯血）、生後6、15及び24ヶ月時及びその後毎年1回、血中
40 鉛濃度が測定された。採血時に家族の医学的や社会環境的な交絡因子の情報を得
41 るための面接を母親に行い、3歳及び5歳時にHOMEスケールスコア及び母親の

¹⁶ Home Observation for Measurement of the Environment scale は、①母親の感情的あるいは言葉的反応、②拘束や虐待の回避、③物理的及び時間的環境の構成、④適正な遊具の提供、⑤母親と子供とのかかわりあい、⑥さまざまな励ましの機会等に関する情報を得ることを目的に、母親に対してインタビューや観察を行い、家庭における子供に対するいたわりや励ましを定量化し、家庭の養育環境の質を評価する指標のことである。

1 IQが測定された。認知機能を測る検査は、2歳時にBayley Scales of Infant
2 Developmen、4歳時にMcCarthy Scales of Children's Abilitiesが、7歳時に
3 WISC-Rが実施された。血中鉛濃度の範囲は3.8 (妊娠中期の母体血) ~8.8 µg/dL
4 (2歳児の血中鉛の最高値) であった。4歳時に534名の小児を対象に測定された
5 McCarthy Scales of Children's Abilitiesでは、GCIの低下が各年齢及び2歳時と3
6 歳時のそれぞれの血中鉛濃度及び出生後の平均血中鉛濃度との関連が認められ
7 た。多くの交絡要因を考慮した多変量解析では、生後の平均血中鉛濃度12.8
8 µg/dLの小児は4.3 µg/dLの小児と比較してGCIスコアが7.2ポイント低かった
9 (McMichael et al. 1988)。7歳時に494名の小児を対象に測定されたWISC-Rで
10 は、IQスコアの低下と出生時及び生後の血中鉛濃度との関連が認められ、交絡
11 因子の調整後でも、生後の血中鉛濃度との関連が認められた。生後15ヶ月~4年
12 の平均血中鉛濃度が10 µg/dLから30 µg/dLに上昇すると子供のIQは4.4~5.3ポ
13 イントの範囲で低下 (4~5%のIQ低下に相当) すると推定された (Baghurst et
14 al. 1992)。

15 多くのコホート研究では、鉛精錬所による高濃度曝露、大気汚染による吸入曝
16 露、スラム街等のIQ低下の交絡要因となる社会経済的環境による影響を受けて
17 いる集団を対象にしているが、米国のボストンやロチェスターの2つのコホート
18 研究は高濃度曝露、吸入曝露、社会経済的環境による影響を比較的受けていない
19 集団を対象にしていると考えられている (表13)。

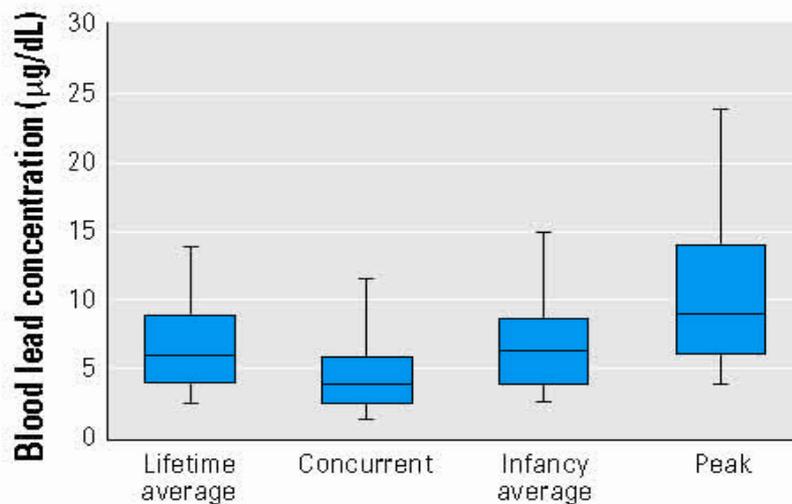
20 1990年代初頭、これらの神経行動学的発達に悪影響を及ぼすことを示唆する
21 多くの疫学研究の報告を基に米国環境保護庁 (US EPA¹⁷) や米国疾病管理予防
22 センター (CDC¹⁸) は血中鉛濃度10 µg/dLを超えないよう勧告し、現在もこの値
23 は変更されていない。しかし、最近の米国ロチェスターにおけるコホート研究に
24 おいて、血中鉛濃度10 µg/dL以下でも神経行動学的発達へ悪影響を及ぼすとする
25 新たな知見が報告された。Juskoら(2008)は、194名の小児を6ヶ月から6歳まで
26 追跡し、6、12、18、24ヶ月と3、4、5、6歳での血中鉛濃度を測定し、6歳の時
27 点でWechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI) の幼児用
28 知能検査によりIQを測定し、一般線形セミパラメトリックモデルを適用して血
29 中鉛濃度とIQとの関係を調べた。交絡因子などの完全なデータを持つ174名の血
30 中鉛濃度の分布を図6に示す。Lifetime average、Concurrent、Infancy average
31 の血中鉛濃度¹⁹は少なくとも75%の小児で10 µg/dL未満であり、全ての鉛曝露変
32 数の血中鉛濃度の中央値が10 µg/dL未満であった。特に、Lifetime average 血
33 中鉛濃度は、平均値7.2 µg/dL (中央値6.2 µg/dL、範囲1.4~27.1 µg/dL) であり、
34 6歳児までの間を通して平均しても、小児の77%が10 µg/dL未満となった。
35 Concurrent 血中鉛濃度は、6歳の分析で平均値5.0 µg/dL (中央値4.0 µg/dL、範
36 囲1.1~23.7 µg/dL) 、小児の92%が10 µg/dL未満であった。Infancy average 血
37 中鉛濃度は、平均値7.1 µg/dL (中央値6.5 µg/dL、範囲0.7~28.7 µg/dL) 、幼児
38 期間を平均しても小児の81%が10 µg/dL未満であった。Peak血中鉛濃度は、平
39 均値11.4 µg/dL (中央値9.4 µg/dL、範囲2.1~45.7 µg/dL) であった。小児の55%

¹⁷ Environmental Protection Agency

¹⁸ Centers for Disease Control and Prevention

¹⁹ Lifetime average 血中鉛濃度は72ヶ月から6ヶ月を差し引いた66ヶ月の月齢までの各々の子供の年齢と血中鉛濃度との関係を示す曲線から算出されたもの、Concurrent 血中鉛濃度は6歳時に知能テストを実施した日に測定されたもの、Infancy average 血中鉛濃度は6~24ヶ月の血中鉛濃度曲線下面積から算出されたもの、Peak 血中鉛濃度は6ヶ月~6歳までを通して小児の最も高く測定されたものである。

1 が10 $\mu\text{g/dL}$ 以上の血中鉛濃度が6～72ヶ月の月齢の間に観察されることはなか
 2 った。母親のIQ、HOMEスケールスコア、他の潜在的な交絡因子を調整した後、
 3 Lifetime Averageの血中鉛濃度は、Full-Scale IQ ($p=0.006$) 及びPerformance
 4 IQ (動作性IQ) スコア ($p=0.002$) と負の相関を示した。Lifetime Average 血
 5 中鉛濃度5 $\mu\text{g/dL}$ 未満と5～9.9 $\mu\text{g/dL}$ の小児を比較すると、Full-Scale IQ (91.3
 6 vs.86.4、 $p=0.03$) で4.9ポイント低いスコアであった (図7)。このコホートか
 7 ら血中鉛濃度が10 $\mu\text{g/dL}$ 以下においても6歳児の知能に障害を及ぼすという証拠
 8 が示された (Jusko et al. 2008)。

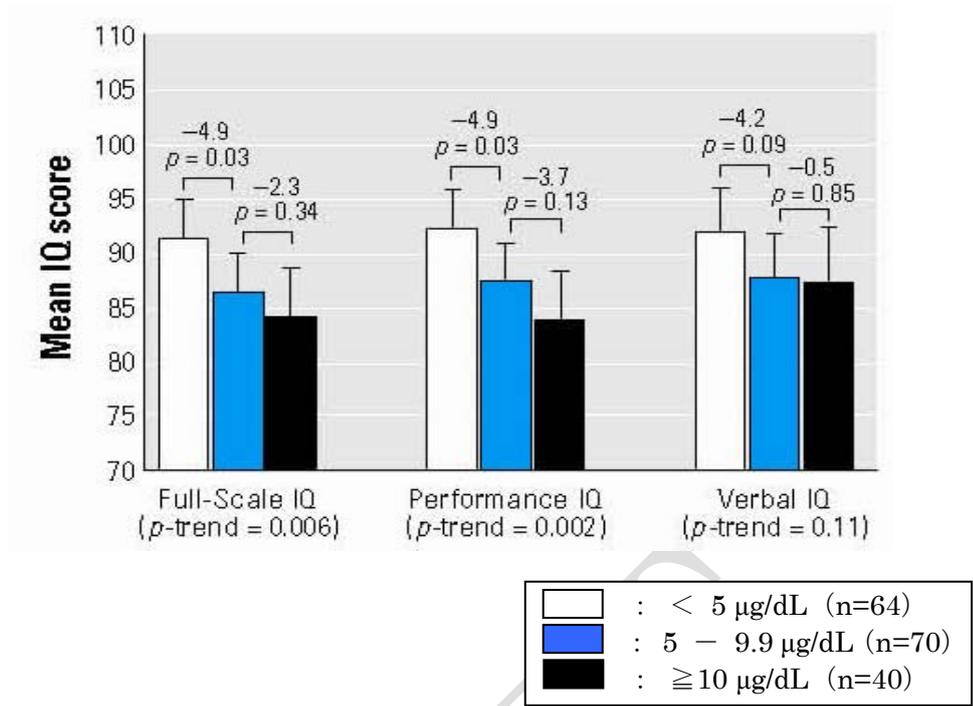


24 各々のボックス・プロットで、中央値が中央の水平線で示される。25 と 75 パーセンタイ
 25 ルは、より低い線とより高い線の各々で示される。縦の線は 5 と 95 パーセンタイルに相当。

27 ※ Jusko et al. (2008)から引用

28 図6 各種血中鉛濃度の分布
 29

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21



※ Jusko et al. (2008)から引用

図7 Lifetime average 血中鉛濃度と平均IQスコアとの関係

表 11 小児における神経系への影響と血中鉛濃度との関係を示した知見

番号	文献	曝露指標		影響測定年齢	影響テスト項目	交絡因子調整	影響の有無	結果・結論	引用状況			
		血中鉛濃度 (μg/dL)	採血年齢						WHO	JECFA (2000)	CDC (1991)	ATSDR (2007)
1	Seto&Freeman(1964)	30	3.5歳	3.5歳	X線検査		末梢	長骨に鉛ラインが確認され、過去に高濃度曝露の可能性あり。異食症で歩行不可であったが、治療6ヶ月以上経過後、完全に回復。				
2	de la Burde and Choate(1972)	58	4歳	4歳	運動能力 Stanford-Binet IQ		○ 中程	精密運動能と行動に異常がみられたが、IQは大部分の小児で正常。	●			○
3	Erenberg et al.(1974)	60-136					末梢	全14例中5人(うち4人が黒人)が顕形赤血球症。				○
4	Landrigan et al.(1976)	13-97	1-9歳	5-9歳	神経伝導速度(NCV)		末梢	鉛製錬所の近郊に住む小児で運動神経伝導速度と血中鉛濃度との間に負の相関。				
5	Rummo et al.(1979)	58.8(急性シロフィリン群) 45.9(短期暴露群) 51.2(長期暴露群) 6.9(対照群)	4-8歳	4-8歳	知能発達遅延等		○ 中程	40μg/dl以上の小児を試験し、エンセファロパシー群のみに神経障害、精神発達、過剰行動が有意に増加。他の2群は、対照群に対して劣るが有意ではない。				○
6	Yule et al.(1981)	13.5(7-33)	6-12歳	6-12歳	WISC-R IQ等		○ 中程	血中鉛濃度とIQとの間に逆相関。	●			
7	Harvey et al.(1984)	15.6	30ヶ月	30ヶ月	British Ability Scales combined score Stanford-Binet IQ		○ 中程	血中鉛濃度とIQとの間に逆相関。交絡因子調整後はわずかな関係。	●			○
8	Bellinger et al.(1984)	1.8-14.6 4.6-8.8	臍帯血 6-24ヶ月	6ヶ月	Bayley Mental Development Index Bayley Psychomotor Development Index		○ 中程	臍帯血鉛濃度を3群(3μg/dl以下、6-7μg/dl、10μg/dl以上)に分けて試験。6ヶ月時の血中鉛とは相関せず。臍帯血鉛濃度が高いと知能発達指数が低下。臍帯血鉛濃度が25μg/dl以下でも胎児へ悪影響の可能性あり。	●			○
9	Schroeder et al.(1985)	6-59	10ヶ月-6.5歳	10ヶ月-6.5歳	Bayley Mental Development Index Stanford-Binet IQ		○ 中程	血中鉛濃度とIQとの間に逆相関。 5年後の再評価では、血中鉛濃度30μg/dl以下で影響なし。	●			○
10	Winneke et al.(1985)	9.3(4-30) 8.2(4-31) 8.2(3.9-22.8)	母体 臍帯血 6-7歳	6-7歳	WISC-R IQ等		○ 中程	周産期における鉛曝露による小児への影響は疑わしい。	●			○
11	Lansdown et al.(1986)	7-12、13-24(2群)	9歳	9歳	WISC-R IQ		○ 中程	ロンドンの中流階級地域の小児を対象。	●			○
12	Hawk et al.(1986)	20.8(6.3-47.4)	3-7歳	3-7歳	Stanford-Binet IQ		○ 中程	低社会環境層の黒人の小児の血中鉛濃度とIQとの間に逆相関。	●	○	○	○
13	Schroeder & Hawk(1987)	5-47	<30ヶ月	<30ヶ月	Stanford-Binet IQ		○ 中程	相関は一樣ではない。				○
14	Ernhart et al.(1987)	6.5 5.99 10.1-16.7	母体血 臍帯血 6ヶ月-3歳	6ヶ月、2歳、3歳	Bayley Mental Development Index Bayley Psychomotor Development Index		○ 中程	弱い相関。 保育環境により異なる。	●			○
15	Bellinger et al.(1987)	1.8-14.6 4.6-8.8	臍帯血 6-24ヶ月	6、12、18、24ヶ月	Bayley Mental Development Index		○ 中程	臍帯血鉛濃度を3群(3μg/dl以下、6-7μg/dl、10μg/dl以上)に分けて試験。生後の血中鉛とは相関しないが、臍帯血25μg/dl以下でも胎児に悪影響の可能性あり。	●○		○	○
16	Fulton et al.(1987)	10.4	6-9歳	6-9歳	British Ability Scales combined score		○ 中程	影響は軽度で関連なし。	●○	○	○	
17	Dietrich et al.(1987a)	8.0(1-27) 6.3(1-28) 4.8(1-22) 5.9(1-22)	母体血 臍帯血 生後10日 3ヶ月	3ヶ月、6ヶ月	Bayley Mental Development Index Bayley Psychomotor Development Index		○ 中程	社会経済的地位の低い305例を対象。PDIには有意な変化なし。 3ヶ月齢、6ヶ月齢のMDIともに、出生前、臍帯血及び出生後の鉛濃度と逆相関。	●○	○	○	○
18	Dietrich et al.(1987b)	8.3 4.9-8.1	母体血 生後10-6ヶ月	6ヶ月	Bayley Mental Development Index Bayley Psychomotor Development Index		○ 中程	乳幼児の神経行動の欠陥は出生時の低体重と妊娠期間短縮に由来。	●			○
19	Schwartz et al.(1988)	10-59(非汚染地域) 10->80(汚染地域)	5-9歳	5-9歳	神経伝導速度(NCV)		末梢	鉛製錬所の近郊に住む小児を対象。3つの解析法により算出した関連は、30、20、25-30μg/dl。伝導速度測定は、低濃度鉛曝露を検出する方法としては、感度は不十分。				
20	Harvey et al.(1988)	12.8	5.5歳	5.5歳	WPPSI IQ		○ 中程	交絡因子調整後、著しい相関を示さない。	●			○
21	McMicheal et al.(1988)	9.1 8.4 12.8	母体血 臍帯血 6ヶ月-4歳	4歳	McCarthy Scales of Children's Abilities score		○ 中程	鉛製錬所の近郊に住む小児を対象。交絡要因の制御困難。	●○		○	○
22	Silva et al.(1988)	11.1	11歳	11歳	問題行動 WISC-R IQ		○ 中程	IQとの間に有意な影響なし。問題行動については、鉛血中濃度と有意に関連。	●			○
23	Hatzakis et al.(1989)	23.7(7.4-63.9)	小学生	小学生	WISC-R IQ		○ 中程	ギリシャの古い鉛採掘と鉛溶錬の複合工場施設近郊の533人の小児を対象。血中鉛濃度とIQとの間に逆相関。	●			
24	Wang et al.(1989)	21.1(4.5-52.8)	6-14歳	8-16歳	WISC-R IQ		○ 中程	鉛電池工場の近郊の小学校の生徒を対象。血中鉛濃度とIQとの間に逆相関。				○
25	Winneke et al.(1989)	8.2 7.8	6歳 9歳	6歳、9歳	WISC-R IQ等		○ 中程	6歳児の影響が、9歳児にも継続。	●			
26	Cooney et al.(1989a)	9.1 8.1 10.1-16.4	母体血 臍帯血 6-48ヶ月	5歳	McCarthy General Cognitive Index McCarthy Motor Scale Score		○ 中程	小学校入学前の年齢で血中鉛濃度と知能あるいは運動能力の欠陥との関連なし。	●			○
27	Cooney et al.(1989b)	9.1 8.1	母体血 臍帯血	6ヶ月、12ヶ月、 2歳、3歳	Bayley Mental Development Index Bayley Psychomotor Development Index McCarthy General Cognitive Index McCarthy Motor Scale Score		○ 中程	知能・心理運動テストの成績と母体血及び臍帯血中濃度は全体として相関せず。母体血及び臍帯血中の鉛と3歳児の発達は相関しない。	●○	○		○
28	Winneke et al.(1990)	5-60	6.5-9.5歳	6.5-9.5歳	WISC-R IQ		中程	ヨーロッパ8ヶ所の共同研究。相関は弱く、寄与率は0.8%。	●○	○	○	○
29	Davis & Svendsgaard(1990)	30	0-17歳	0-17歳	神経伝導速度(NCV)		中程	血中鉛濃度との関連は明確ではない。				
30	Dietrich et al.(1990)	8.1 4.8-21.1	母体血 10日-2歳	3、6ヶ月、1歳、2歳	Bayley Mental Development Index Bayley Psychomotor Development Index		中程	鉛血中濃度と3及び6ヶ月目のテストの成績は有意に関連。2歳時のテストで影響がなくなったことから、出生後の成長で回復。	●			
31	Ernhart & Greene(1990)	6.3 6.0 10.0-16.7	母体血 臍帯血 6ヶ月-3歳	1-3歳	Bayley Mental Development Index Stanford-Binet IQ WPPSI IQ等		中程	低濃度曝露が言語能力の発達に影響を及ぼすとする所見は再現性のある所見ではない。	○			○
32	Dietrich et al.(1991)	8 5 10-17	母体血 出生時 10日-48ヶ月	4歳	Kaufman Assessment Battery		○ 中程	都心部在住の小児を対象。極貧家庭の小児のみで血中鉛濃度とK-ABCの成績に逆相関あり。	●			○
33	Greene & Ernhart(1991)	5.6 6.2 9.6-15.7	臍帯血 母体血 6ヶ月-4歳	出生時、6ヶ月、 2歳、3歳、4歳	身長、体重、頭圍		○ 中程	臍帯血・母体血と出生後の血中鉛に相関なし。 6ヶ月の血中鉛と頭圍とに弱い負の相関あり。				○

● WHO(1995)Environmental Health Criteria 165 ○ WHO(2003)飲料水水質ガイドライン

番号	文献	曝露指標		影響測定年齢	影響テスト項目	交絡因子調整	影響箇所	影響の有無	結果・結論	引用状況			
		血中鉛濃度 (μg/dL)	採血年齢							WHO (2000)	JEGFA (2000)	CDC (1991)	ATSDR (2007)
34	Bellinger et al.(1991b)	<3-≥10 6.8 6.4	臍帯血 24ヶ月 57ヶ月	57ヶ月	McCarthy General Cognitive Index等	○	中枢	有	中流・中流上位の家庭の小児を対象。生後24ヶ月の血中鉛濃度と生後57ヶ月目のテストの成績は逆相関。臍帯血中鉛とは相関せず。	●	○	○	○
35	Baghurst et al.(1992)	6.2-14.3 4.3-15.0 7.2-34.4 6.6-20.0	母体血 臍帯血 6ヶ月-6歳 7歳	7歳	WISC-R IQ	○	中枢	有	鉛製錬所所在地域の2歳及び4歳時点の血中鉛上昇と知能発達遅延の認められた7歳児を対象。出生前及び生後の血中鉛濃度と7歳時のIQとの間に逆相関。		○		○
36	Bellinger et al.(1992)	6.3-7.8	6-57ヶ月	10歳	WISC-R IQ K-TEA	○	中枢	有	生後24ヶ月で血中鉛濃度の上昇が10歳時の知能と学業成績に悪影響。	●			○
37	Ruff et al.(1993)	31.2(25-55) 26.9 23.9	13-87ヶ月 上記より遅後 6ヶ月後	13-87ヶ月 から7週後と6ヶ月後	Bayley Mental Development Index Stanford-Binet IQ	○	中枢	有	キレート剤投与により血中濃度の低下とともに、6ヶ月後においては、認識力に改善効果。				○
38	Leviton et al.(1993)	<4.7->8.5	臍帯血	8歳	学習上の問題	○	中枢	有	脱落歯中の鉛濃度も併せて測定。女子の場合、鉛濃度と学習上の問題と相関。				
39	Dietrich et al.(1993a)	10-16	3-60ヶ月	6.5歳	WISC-R IQ	○	中枢	有	低中程度鉛曝露。253例。血中鉛濃度とIQとの間に逆相関。		○		
40	Dietrich et al.(1993b)	8.4 4.8-17.1	妊婦第1三半期 生後-6歳	6歳	運動能力など	○	中枢	有	都心部在住の小児を対象。出生時及び生後血中鉛濃度と運動能力失点に相関。	●			
41	Wasserman et al.(1994)	9.6(非汚染地域) 39.9(汚染地域)	4歳	4歳	McCarthy Scale General Cognitive Index	○	中枢	有	鉛製錬所と鉛電池工場の近郊に住む小児のGCI低下				○
42	Pocock et al.(1994)	6.8-23.7【19報】 5.1-12.7(μg/g)【歯7報】	生後-10歳	≥5歳	WISC-R IQ, WPPSI IQ等	○	中枢	有	26報の総括(19報が血中鉛濃度との関係、7報が歯牙鉛との関係)血中鉛濃度が10~20μg/dl、あるいは歯牙鉛5~10μg/g変化すると、IQは1-2ポイント低下したが、他の要因についての考察が必要。6報の向き研究で臍帯血及び出生前の母体の血中鉛濃度とIQとの間に相関はなかったが、2歳時点の血中鉛濃度とIQはわずかに逆相関(幼稚園児以上では強く相関)。14報で血中鉛濃度とIQとの間に逆相関(他の交絡要因の影響が大きい)。7報で歯牙鉛とIQとの間に強い逆相関。				○
43	Schwartz(1994)	6.5-23	小学生	小学生	WISC-R IQ等	○	中枢	有	鉛曝露と子供のIQには強い相関。血中鉛濃度10~20μg/dl上昇すると、IQは2.6ポイント低下。10μg/dlを閾値とする判断は妥当ではない。		○		○
44	Wasserman et al.(1997)	13 15	妊婦中期母体血 臍帯血	7歳	WISC-R IQ	○	中枢	有	他の社会要因の方が影響大きい。				○
45	Lanphear et al.(2000)	1.9	6-16歳	6-16歳	4種の認識力・学習力テスト	○	中枢	有	5μg/dl以下でも認識力・学習力が低下。				○
46	Sanin et al.(2001)	9.7 6.8 15.2(μg/g) 5.7	母体血 臍帯血 母親膝蓋骨 1ヶ月	1ヶ月	出生後の体重増加		中枢	無	母親膝蓋骨中鉛と乳児の体重増加が逆相関。				○
47	Canfield et al.(2003)	7.4	6-60ヶ月	3-5歳	Stanford-Binet IQ	○	中枢	有	血中鉛濃度とIQとの間に逆相関。血中鉛濃度が低い方(10μg/dl以下の子供)がIQの低下が著しい。				
48	Chiodo et al.(2004)	5.4	7.5歳	7.5歳	知能・視覚-運動・集中力等	○	中枢	有	閾値なし。				○
49	Chen et al.(2005)	26.2(20-44) 12.0 8.0	2歳 5歳 7歳	2、5、7歳	Bayley Mental Development Index(2歳) WISC-R IQ(5、7歳)		中枢	有	キレート剤治療の小児を対象。IQとその時点で測定した血中鉛との相関は年齢が進むとともに強くなったが、最初の血中鉛とIQとの関係は弱くなった。				○
50	Lanphear et al.(2005)	17.8 9.4(4.0-15.9)	6-60ヶ月 5-7歳	4-7歳、10歳(別群)	WISC-R IQ, WPPSI IQ	○	中枢	有	7.5μg/dl未満の小児の知能低下は7.5μg/dl以上より顕著。				
51	Hu et al.(2006)	7.1 6.1 6.9 7.3 6.2 5.2 4.8	妊婦第1三半期 妊婦第2三半期 妊婦第3三半期 分娩 臍帯血 12ヶ月 24ヶ月	12ヶ月、24ヶ月	Bayley Mental Development Index	○	中枢	有	第1三半期のみMDIと逆相関。				○
52	Télliez-Rojo et al.(2006)	4.85 4.27-4.28	臍帯血 12-24ヶ月	12-24ヶ月	Bayley Mental Development Index Bayley Psychomotor Development Index	○	中枢	有	24ヶ月目のテストでは血中鉛濃度と逆相関。12ヶ月のテストとは相関なし。				○
53	Chiodo et al.(2007)	5(1-20)	7歳	7歳	WISC-R IQ等	○	中枢	有	高鉛濃度の児ではIQスコアが有意に低下。閾値なし。				
54	Surkan et al.(2007)	1-2 3-4 5-10	6-10歳	6-10歳	WISC-R IQ等	○	中枢	有	血中鉛濃度5-10μg/dlと1-2μg/dlと比較してIQが5ポイント低い。学業成績以外の実行機能でも明白な欠陥。				
55	Jusko et al.(2008)	7.2	6-72ヶ月	72ヶ月	WISC-R IQ	○	中枢	有	血中鉛濃度とIQとの間に逆相関。				
56	Wang et al.(2008)	<10	4-12歳	4-12歳	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., revised criteria. (DSM-IV-R)	○	中枢	有	ADHD患者と対照群との間で血中鉛濃度に有意差。血中鉛濃度10μg/dl以下でもADHDの可能性が示唆。				

● WHO(1995)Environmental Health Criteria 165 ○ WHO(2003)飲料水水質ガイドライン

表 12 コホート研究別知見

コホート名	国名	調査期間	追跡期間	人数(年齢)	曝露指標	採血時期	血中鉛濃度(μg/dL)	影響指標	IQ(年齢)	主な論文	概要	結論	文献番号*
ボストン (Boston Birth Cohort)	米国	1979~1981	—	249(胎帯血・小児) 148(10歳時)	血中鉛	小児:0, 6, 12, 18, 24, 57ヶ月	7.6	知能 学業成績	116(10)	Bellinger et al.(1984, 1987, 1991b, 1992)	ボストンの病院で生まれた中流家庭の小児の血中鉛とBayley Scaleとの関係を調査	・高値群は12ヶ月以降のどの時期でも低・中間値群に比べて発達スコアが低い ・胎帯血中鉛25 μg/100ml以下でも生後の知能発達に悪影響 ・生後24ヶ月で血中鉛濃度の上昇が10歳時の知能と学業成績に悪影響	No.8 No.15 No.34 No.36
シンシナティ (Cincinnati Lead Study Cohort)	米国	1979~1984	—	305(妊婦) 253(6.5歳時)	血中鉛	—	11.7	IQ	87(7)	Dietrich et al.(1987a, 1990, 1991, 1993a, 1993b)	鉛曝露が大きい地域で社会経済的階層の低い家庭の小児の血中鉛とIQとの関係を調査	・血中鉛濃度が高い群ほどIQが低い ・血中鉛濃度とIQとの間に逆相関	No.17 No.30 No.32 No.39 NO.40
クリーブランド (Cleveland Cohort)	米国	—	—	160(母体血・胎帯血・出生・3歳時)	血中鉛	小児:0, 6, 24, 36ヶ月	14.5	言語発達	87(5)	Ernhart et al.(1997) Ernhart & Greene(1990) Greene & Ernhart(1991)	クリーブランド市内の社会経済的階層の低い女性から生まれた小児の血中鉛と言語能力との関係を調査	血中鉛濃度と言語発達との間に相関は見られない	No.14 No.31 No.33
メキシコシティ (Mexico City Prospective Lead Study)	メキシコ	1987~1992	10歳時まで	157(妊婦・胎帯血・小児) 146(妊婦・胎帯血・小児)	血中鉛	母親:8週おき 小児:6ヶ月おき 母親:0, 12, 24ヶ月	9.8 (1-5歳) 5	知能	105-109 (6-10) 92(2)	Schnaas et al.(2006) Hu et al.(2006) Téllez-Rojo et al. (2006)	メキシコシティでの出生児を対象に血中鉛と知能との関係を調査	妊娠28週目の母体血中鉛濃度のみ6~10歳児の認知能力低下と関連 ・胎児期(特に妊娠第1三半期)の鉛曝露は小児の神経発達に悪影響 ・それ以外の時期では鉛曝露との相関は見られない	- No.51 No.52
ポートピリー (Port Pirie Cohort)	オーストラリア	1979~1982	成人以降まで	831(妊婦) 537(4歳時) 372(11-13歳時)	血中鉛	—	18.6	IQ	106(7)	McMichael et al.(1988) Baghurst et al. (1992) Tong(1996)	鉛製錬所のある都市での小児の血中鉛とIQとの関係を調査	・高曝露群でIQ低下 ・11-13歳時で10から20 μg/100mlに上昇するとIQが3ポイント低下	No.21 No.35 -
ロチェスター (Rochester Longitudinal Lead Study)	米国	1994~1995	5歳まで 6歳まで 2歳まで	172(6-60ヶ月) 194(6-72ヶ月) 205(12-31ヶ月) 276(6-24ヶ月)	血中鉛	小児:6, 12, 18, 24, 36, 48, 60, 72ヶ月	7.4	IQ	90(5)	Canfield et al.(2003) Jusko et al.(2008) Lanphear et al.(2005b)	ロチェスター在住の小児の血中鉛とIQとの関係を調査	・血中鉛濃度とIQとの間に逆相関 ・血中鉛濃度10 μg/100ml以下でも3歳又は5歳のIQと逆相関を示し、血中鉛濃度が高い場合よりもIQ低下の程度が大きい ・血中鉛濃度とIQとの間に逆相関 ・6歳児の血中鉛濃度が10 μg/100ml以下でも知能に障害を受ける ・小児の約20%が血中鉛濃度10 μg/100ml以上 ・小児の鉛曝露のリスクを抑制するため、住宅の室内塵中鉛量を検査する必要がある	No.47 No.55 -
デトロイト	米国	1989~1991	—	246(7.5歳)	血中鉛	—	—	IQ	—	Chiodo et al.(2004, 2007)	都市部に住む小児の血中鉛と神経発達との関係を調査	・コホートであるが、鉛はcross-sectional ・出生後の小児の血中鉛濃度と神経発達指標との間に用量-反応関係に閾値がない	No.48 NO.53
ユーゴスラビア	ユーゴスラビア	1985~1986	7.5歳まで	1,502(母親) 577(7.5歳時)	血中鉛	母親 小児:0, 6ヶ月おき 7歳まで	15.8	知能	74(7)	Wasserman et al.(1994, 97)	鉛製錬所のある町(K.Mitrovica)と対照(Pristina)の小児の血中鉛と知能との関係を調査	・血中鉛濃度の上昇と知能低下との間に相関	No.41 No.44
クライストチャーチ (Christchurch Health and Development Study)	ニュージーランド	1977~	21歳時まで	1,265	歯中鉛	—	—	認識力	—	Fergusson et al.(1997, 2001)	クライストチャーチ在住者の乳歯の鉛含有量と認識力スコアとの関係を調査	・乳歯の鉛含有量と認識力スコアとの間に逆相関 ・認識力スコアの低下は18歳時でも確認	-
シドニー	オーストラリア	1982~1983	4歳まで	318	血中鉛	母親 小児:0, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48ヶ月	10	—	—	Cooney et al.(1989)	市内の病院生まれの小児の血中鉛と神経行動発達との関係を調査	・回帰分析の結果、コホートの血中鉛濃度の範囲で小学校入学以前の年齢では知能あるいは運動能力の欠陥と関係しない。 ・母体血と胎帯血中鉛濃度と3歳児の発達と相関しない。	No.26 No.27

* 表11 小児における神経系への影響と血中鉛濃度との関係を示した知見における番号

1
2
3
4
5
6

表 13 ポストン及びロチェスターのコホート研究

	対象者		影響			血中鉛		結果・結論	文献
	数	特徴	測定年齢	指標(テスト名)	交絡因子	測定年齢	濃度($\mu\text{g}/\text{dL}$)		
ポストン	249	<ul style="list-style-type: none"> 1207名から249名を登録 このうち6ヶ月後に連絡がとれなくなった者が17名、双子が7組 中流から上中流家庭の子供を対象 一つの病院 (Brigham and Women's Hospital) で実施 白人割合(低群79.0%、中群95.2%、高群85.1%) 母乳による哺育割合(低群82.7%、中群72.0%、高群63.0%) 低群の母親で喫煙・飲酒・コーヒーの割合が少ない 	6ヶ月	Bayley Scales of Infant Development	HOME総得点、妊娠期間など	臍帯血	低群(85名) 3未満 中群(88名) 6-7 高群(76名) 10以上	<ul style="list-style-type: none"> 臍帯血中鉛濃度のカテゴリ変数がMDIと有意に関連 MDIのクラスター変数と関連 PDIと関連しない 	Bellinger DC et al.(1984)
			6ヶ月	MDI (Mental Development Index)		6ヶ月	低群4.5±3.9 中群6.9±7.8 高群7.1±9.1	<ul style="list-style-type: none"> 12ヶ月のMDIは臍帯血中鉛濃度と関連 臍帯血中鉛濃度の低群と高群のMDIの差は、6ヶ月で5.8、12ヶ月で7.3 6ヶ月、12ヶ月の血中鉛濃度はMDIと関連しない PDIの記述なし 	Bellinger DC et al.(1986)
			12ヶ月	PDI (Psychomotor Development Index)		12ヶ月	低群5.8±5.1 中群8.5±7.5 高群8.9±6.4	<ul style="list-style-type: none"> 臍帯血中鉛濃度が高群でMDIが低値 生後血中鉛濃度は上昇するが、中群と高群の2群では大きく異なる 生後血中鉛濃度はMDIとの関連なし 	Bellinger DC et al.(1987)
			18ヶ月			18ヶ月	低群6.7±5.5 中群8.3±5.8 高群7.6±5.8		
			24ヶ月			24ヶ月	低群5.4±4.8 中群7.2±5.0 高群7.7±8.5		
			57ヶ月	McCarthy Scales of Children's Abilities GCI (General Cognitive Index)		社会的階層、母親のIQ、母親の身分、通園、HOME総得点、薬物使用、ジェンダー、人種など	57ヶ月	6.4±4.1	<ul style="list-style-type: none"> 交絡調整後のGCIと血中鉛濃度の関連なし 血中鉛濃度上昇によるGCIスコアの変化は交絡調整後の24ヶ月の血中鉛濃度だけが有意 McCarthyのサブスケールでは、Perceptual-Performanceだけが24ヶ月及び57ヶ月の血中鉛濃度と有意に関連
	148	<ul style="list-style-type: none"> 10歳(9.7-10.2) Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R) Kaufman Test of Educational Achievement-Brief Form (K-TEA) Neuropsychological Tests 		6ヶ月	6.7±7.0	<ul style="list-style-type: none"> 交絡調整後のWISC-Rは24ヶ月の血中鉛濃度と関連 10$\mu\text{g}/\text{dL}$の増加に対して5.8ポイントWISC-Rが低下(95%CI:1.7-9.9) K-TEAも24ヶ月の血中鉛濃度と関連 10$\mu\text{g}/\text{dL}$の増加に対して8.9ポイントK-TEAが低下(95%CI:4.2-13.6) 	Bellinger DC et al.(1992)		
12ヶ月				7.7±6.5					
18ヶ月				7.8±5.7					
24ヶ月	6.5±4.9		57ヶ月	6.3±3.8	<ul style="list-style-type: none"> Neuropsychological検査と血中鉛濃度には、WISC-Rでみられたような関連はほとんどない 	Stiles KM et al.(1993)			
ロチェスター	154	<ul style="list-style-type: none"> 1994-1995年出生(生後24-30ヶ月に登録)の172名の血中鉛濃度を6-60ヶ月に測定 172名のうち完全なデータが得られた小児は154名 非白人73% 高校生レベルのIQに満たない母親32% 	3歳 5歳	Stanford-Binet Intelligence Scale	母親のIQ、HOME総得点、性別、出生体重、鉄栄養、人種、母親教育年数、妊娠中喫煙、年収など	6ヶ月 12ヶ月 18ヶ月 24ヶ月 36ヶ月 48ヶ月 60ヶ月	Lifetime average 7.4±4.3 Peak 11.1±7.1 Concurrent 5.8±4.1 Average in infancy 7.0±3.8	<ul style="list-style-type: none"> 血中鉛濃度はIQと有意な負の相関 線形モデルを適用した場合、Lifetime Averageの血中鉛濃度の10$\mu\text{g}/\text{dL}$の上昇に対してIQは4.6ポイント低下 非線形モデルを適用した場合、Lifetime Averageの血中鉛濃度が1から10$\mu\text{g}/\text{dL}$に増加するとIQは7.4ポイント低下 血中鉛濃度が10$\mu\text{g}/\text{dL}$以下であっても血中鉛濃度と3歳あるいは5歳の小児のIQとは負の相関 血中鉛濃度が高い場合よりも低い場合の方が、一定の血中鉛濃度上昇に対するIQの低下の程度が大き 	Canfield et al.(2003)
			194	<ul style="list-style-type: none"> 1994-1995年出生で6ヶ月時に登録した276名から24-30ヶ月の小児をリクルート ハウスダストを管理 出生体重が2500g以下、在胎37週以下、ダウン症、英語を母国語としない小児を除外し194名が参加 このうち完全なデータが得られた小児は174名 	6歳 (72-80ヶ月)	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised (WPPSI-R)		6ヶ月 12ヶ月 18ヶ月 24ヶ月 36ヶ月 48ヶ月 60ヶ月 72ヶ月	Lifetime average 7.2±4.1(中央値6.2) Peak 11.4±7.3 Concurrent 5.0±3.3 Infancy average 7.1±3.9

1 横断的研究については、鉛曝露を受けた時期、鉛の影響が現われる時期、鉛の
2 影響状態（持続性又は回復性）の経時的変化が明らかではないが、低い血中鉛濃
3 度を持ち、社会経済的環境に偏りが無い集団を対象にした報告があることから、
4 コホート研究の結果を補完することができると考えられる（表14）。

5 Lanphearら(2000)は、NHANESIII（The Third National Health and
6 Nutrition Examination Survey：第3回米国国民健康栄養調査(1988～1994年))
7 の6～16歳の小児4,853人を対象にWide Range Achievement Test (WRAT) の
8 サブテスト (Arithmetic(算術)及びReading(読書力)) とWISC-Rのサブテスト
9 (Block design及びDigit Span) のスコアと血中鉛濃度との関連について調査し
10 た。血中鉛濃度の平均値は1.9 µg/dL、交絡因子 (性別、人種、地域、喫煙、鉄
11 欠乏、保護者の婚姻等) を調整すると、血中鉛濃度3 µg/dL以上の群は1 µg/dL以
12 下の群と比較してWRATのサブテストのスコアが有意に低下したが、WISC-Rの
13 サブテストの結果では有意差はなかったと報告した。また、Lanphearら(2000)
14 らは、HOMEスコアや母親のIQの調査が未実施であるため、交絡因子の調整が
15 不十分であるとし、血中鉛濃度5 µg/dL以下で小児の神経行動学的発達への影響
16 が示唆されると結論した (Lanphear et al. 2000)。

17 Mirandaら(2007)は、ノースキャロライナ州の8,500名以上の小児を対象に4
18 年生修了時の進級 (EOG：End of Grade) テスト結果と1～2歳時の血中鉛濃度
19 との関連を調査した。交絡因子 (性別、人種、貧困さ、親の学歴、学校の種類等)
20 を調整して多変量解析を行った結果、血中鉛濃度5 µg/dLは、交絡因子の影響を
21 考慮してもEOGテストの読書力及び算数のスコアの低下と有意に関連すると報
22 告した (Miranda et al. 2007)。Niggら(2008)は、米国の8～17歳 (平均14歳)
23 のADHD²⁰群97名 (不注意型47名、混合型50名) と対照群53名の血中鉛濃度を
24 測定し、ADHDとの関連を調べた。対照群の平均血中鉛濃度は約1.0 µg/dL (最
25 大値3.4 µg/dL) であり、混合型ADHD群は対照群と比較して血中鉛濃度が有意
26 に高く、交絡因子 (年収及び性) を調整しても多動性・衝動性の症状だけでなく
27 不注意・分裂症状は血中鉛濃度と関連した。低濃度の鉛曝露は、ADHDに対す
28 る重要な原因であり、その影響は効果的な認知制御がなされないことによって起
29 こっている可能性がある」と報告した (Nigg et al. 2008)。

30 Wangら(2008)は、中国の4～12歳のADHD群630名と年齢、性別、社会経済的
31 地位が同じになるように対応させた対照群630名を対象にADHDと血中鉛濃度
32 との関連について多変量ロジスティック回帰分析を行った。ADHDのリスク要
33 因と潜在的交絡因子は調整され、精神障害診断及び統計マニュアルの基準に基づ
34 いた体系的に診断するための問診が調査対象の小児及び保護者に実施された。そ
35 の結果、既知のリスク要因を調整した後も、ADHD群と対照群の血中鉛濃度に
36 有意差が認められ、ADHD群は対照群と比較して幼児期に鉛曝露を受けていた
37 可能性が高かったとし、血中鉛濃度10 µg/dL未満でも幼児期の鉛曝露がADHD
38 を引き起こすかもしれないと報告した (Wang et al. 2008)。
39

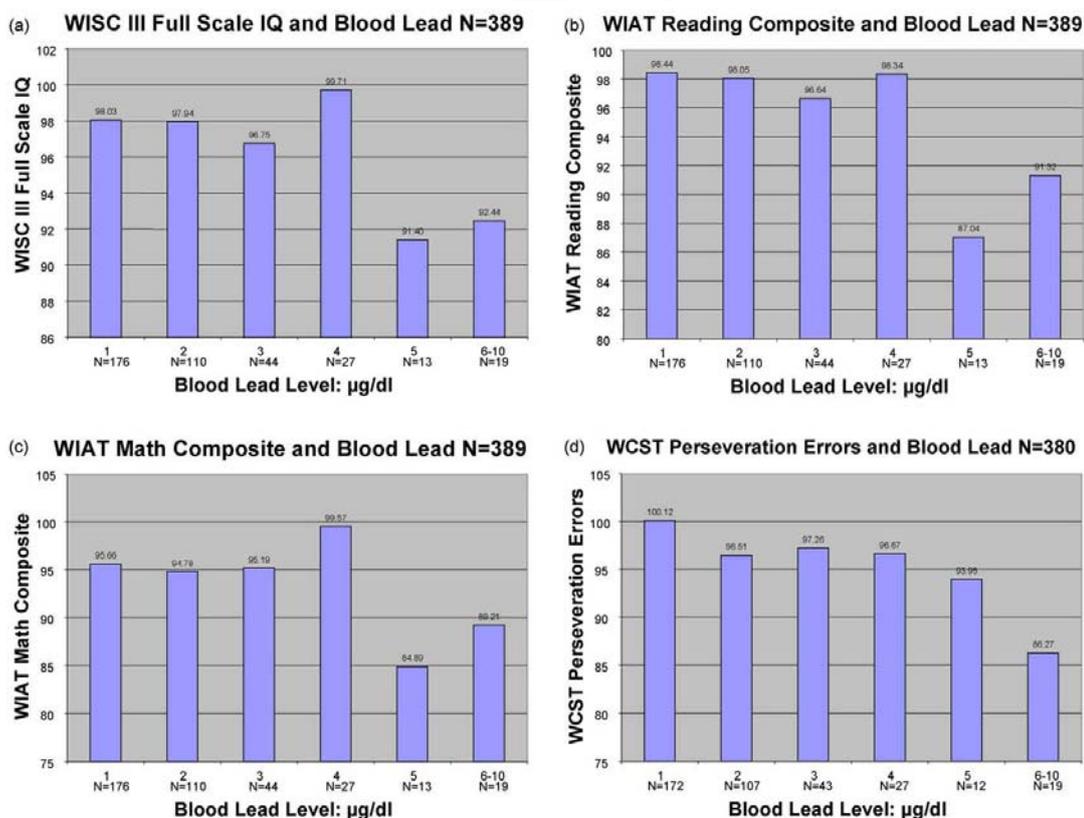
²⁰ 注意欠如／多動性障害 (Attention Deficit / Hyperactivity Disorder)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18

表 14 小児の横断的研究

国	対象者数	年齢	人種 (アフリカ人割合)	影響指標		血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	交絡因子	主な知見	著者
				検査	平均ポイント				
米国 (ホストン/メイン)	389	6-10	26%	WISC III	97.5	2.2	age; race; SES; birth Wt; maternal IQ	5-10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ は対照群の1-2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ に比較してIQが5ポイント低い	Surkan et al.(2008)
米国 (ミシガン)	150	8-17	20-30%	WISC IV	>100	1.0	sex; income	・ADHDの患者対照研究の一部 ・血中鉛最大でも3.4 $\mu\text{g}/\text{dl}$ その範囲でもadjusted IQと有意な負相関	Nigg et al.(2008)
米国 (ノースカロライナ)	8600	4年生	55%	EOG (学年末試験)	—	4.5	sex; race; age; free lunch; education; computer use; school system	・血中鉛は'95-98に測定 ・血中鉛2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ で1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ に対し有意な算数・国語成績低下	Miranda et al.(2007)
米国 (テトロイト)	506	7	100%	WISC III他多数	Full scale IQ 80.4	5.0	age; education; SES; HOME; maternal IQ他	血中鉛のoutcome plotを見る限り閾値なし	Chiodo et al.(2007)
米国 (テトロイト)	246	7.5	100%	WISC III他多数	Full Scale IQ 84.2	5.4	SES; education; HOME; # of children; sex; parity他	・IQは7.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下vs以上で有意 ・注意力は3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下vs以上で有意 ・低SES	Chiodo et al. (2004)
米国	4853	6-16	15%	WRAT	Arithmet 93.5 Reading 91.9	1.9	sex; race; Fe status; ETS; education; Poverty Index Ratio	・全米データ(NHANES III) ・WRAT reading, arithmetは血中鉛 >3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ で低下	Lanphear et al.(2000)
フィリピン	501	0.5-5	-	Bayley	MDI 87.3 PDI 96.8	7.1	HOME; education; smoking; premature born	血中鉛1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 上昇でMDI 3.3低下	Solon et al.(2008)
フィリピン	376	3-6	-	WPPSI III	VIQ 91.8 PIQ 97.5			血中鉛 1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 上昇でVIQ 2.5低下	
メキシコ	590	6-8	-	14 cognitive tests		11.4	age; sex; socio-economic; education; parity; family structure	・BPb 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下で回帰傾きsteeper ・いくつかのtestでは傾きも示したが、全体として10以下で 影響有を示すにとどまる	Kordas et al.(2006)
インド	74	4-14	-	IQ	95-103	11.1	education; income; sex; age; parity; feeding	・IQと負相関 ・-6 point/10 [$\mu\text{g}/\text{dl}$]	Bellinger et al.(2005)
台湾	934	8-9	-	academic performance		5.5	sex; SES; maternal education	・BPb <10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ の範囲で学業成績(算数、国語、理科、歴史)と負相関 ・language>math	Wnag et al.(2002)
サウジアラビア	533 女子のみ	6-12	-	Beery VMI TONI academic rank		8.11	age; wt & ht; education; occupation; income; # of siblings; location of school	TONI以外はBPbと負相関	Al-Saleh et al.(2001)

1 最近の横断的研究において、血中鉛濃度10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下でも神経行動学的発達へ
 2 悪影響を及ぼすとする新たな報告がある。Surkanら (2007) は、マサチューセ
 3 ッツ州ボストンの市街地やメイン州ファーミントン地方でニューイングラン
 4 ド・小児アマルガム・トライアル (NFCAT) に登録した6~10歳の534名の小児
 5 (アマルガムによる歯科修復治療を受けていない者) を対象に10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満の血
 6 中鉛濃度と認知能力との間における関係性を評価した。データは年齢、人種、社会
 7 経済的地位、養育者のIQ等の交絡因子を調整して分析された。この結果、
 8 Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition (WISC-III) の知能検
 9 査では、血中鉛濃度5~10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ の小児は1~2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ の小児 (対照群) と比較して
 10 Full-Scale IQスコアが6.0ポイント (標準偏差2.3) 低かった ($P=0.012$)。Wechsler
 11 Individual Achievement Test (WIAT) の認知検査では、ReadingとMathematics
 12 の合計スコアでそれぞれ8.7ポイント ($P=0.001$)、7.9ポイント ($P=0.001$) 低か
 13 った。Wide Range Assessment of Memory and Learning (WRAML) の記憶検
 14 査では、General memory ($P=0.017$)、Visual memory ($P=0.019$)、Verbal
 15 memory ($P=0.032$) の3つのindexスコアで5ポイント以上低かった。Wisconsin
 16 Card Sorting Test (WCST) の実行機能検査では、Perseveration errors (固執
 17 エラー) スコアで9.2ポイント低かった ($P=0.001$) (図8)。このWCSTの結果の
 18 所見は、作業記憶、認知流動性などの知能検査スコアの低下に寄与していること
 19 が示唆され、鉛で処理された動物実験でも同様の固執エラーがみられていると報
 20 告した (Surkan et al. 2007) 。



※ Surkan et al. (2007) から引用

図8 神経心理学テストと血中鉛濃度

1 多くの疫学研究の結果をメタアナリシスした報告もある。WHO (1995) は、
2 国際化学物質安全性計画 (IPCS : International Program on Chemical Safety)
3 において、鉛と IQ の相関性に関する前向きコホート研究と横断的研究の結果を
4 メタアナリシスによって総合的に評価した。前向きコホート研究では、4 件の疫
5 学研究が取り上げられ、生後の各時点における血中鉛濃度と 6~10 歳までの児
6 童の IQ との関係が評価された。その結果、血中鉛濃度 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ の上昇に対す
7 る IQ 低下の加重平均値は、数年間の平均血中鉛濃度を用いた推計の場合に 2.0
8 ポイント (95%信頼限界 : 0.3~3.6) 、特定の年齢あるいは短期間の平均血中鉛
9 濃度を用いた推計の場合に 2.6 ポイント (95%信頼限界 : 1.2~4.0) であった。
10 横断的研究では、10 件の疫学研究が取り上られ、評価された。その結果、血中
11 鉛濃度 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ の上昇に対する IQ 低下の加重平均値は、2.15 ポイント (95%
12 信頼限界 : 1.2~3.1) と推定された。これらの結果から、血中鉛濃度と IQ との
13 間に逆相関関係が確認されたが、IQ ポイント低下の信頼区間の幅が広いこと、
14 未着目の交絡因子が影響している可能性があること、有意な結果だけが選択的に
15 メタアナリシスに取り上げられている場合に相関性が過大に推定される恐れが
16 あることなどの注意点があげられている (WHO 1995)。

17 US EPA (2006)は、小児の神経行動学的発達への影響を次のように評価した。
18 乳児および小児 (7 歳以下) での発育初期 (胎児、新生児、出生直後より後の期
19 間) における鉛曝露の神経行動学的発達への影響については、異なる試験デザイ
20 ン、多様な人口集団、異なる発達評価手順からなる多くの試験にわたって顕著な
21 整合性が認められている。認知能力および他の神経行動への鉛の悪影響は、多く
22 の交絡因子 (養育の質、親の知能、および社会経済的地位など) を調整した後で
23 も明らかである。これらの影響は不可逆的であり、青年期にまで持続すると考え
24 られる。鉛による曝露が幼稚園児および就学年齢児の学力に影響するという証拠
25 は、血中鉛濃度が 5~10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、もしくはそれ以下の範囲内で認められている。
26 同時期の血中鉛濃度が 1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ から 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ まで増加すると、Full-Scale IQ が
27 6.2 ポイント低下すると予測されており、それはいくつかの国で適切に実施され
28 た 7 つの前向きコホート研究の総合分析に基づいて算出されている (US EPA
29 2006)。

30 また、出生後の小児の血中鉛濃度と神経行動学的指標の間における用量-反応
31 関係に閾値がないとする報告がある。Schwartz (1994)は、血中鉛濃度と小児の
32 IQの関連の強さを検討するため、学童を対象にした研究のメタアナリシスを行
33 った。また、交絡因子に配慮し、感度解析も行った。鉛曝露と小児のIQとの間
34 には強い相関があり、血中鉛濃度が10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ から20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ に上昇するとIQで
35 2.6ポイント低下する。特定の不利な条件下にある小児にだけIQの低下がおこる
36 という考えを支持する所見は得られなかった。平均血中鉛濃度が $\leq 15 \mu\text{g}/\text{dL}$ の事
37 例についての研究でも匂配が大きくなることから10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ が閾値であるとする
38 判断は妥当でないと考えられた。平均血中鉛濃度が最も低い研究をノンパラメト
39 リックな平滑化を用いて検討した結果では、血中鉛濃度1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ まで閾値を示す
40 所見は得られなかった (Schwartz 1994) 。最近、Chiodoら (2004、2007)が都
41 市部に住む7.5歳のアフリカ系米国人246名を対象に血中鉛濃度と神経行動学的
42 指標との用量-反応関係について研究した。血中鉛濃度 [AM \pm ASD (範囲)] は、
43 5.4 \pm 3.3(1-25) $\mu\text{g}/\text{dL}$ であり、知能、反応時間、視覚-運動統合、精密動作の巧緻
44 さ上手さ、集中力 (過剰反応を含む) 、課題を課せられていない時の行動、教師

1 が報告した引きこもり行動のいずれについても一様に血中鉛濃度に対応した低
2 下が認められた。2004年の報告と同様に集中力、過剰反応、視覚-運動統合、社
3 会的行動、運動の巧緻さの領域での影響についても確認された。ほとんどの所見
4 において、線形に近い用量反応関係が認められ、閾値を示すような非連続性は明
5 らかではなかった。血中鉛濃度10 µg/dL で二分した回帰分析の結果は、5 µg/dL で
6 二分した回帰分析の結果と変らなかった。血中鉛濃度3 µg/dL でも多くの所見で
7 影響が認められた。これらのデータから、出生後の小児の血中鉛濃度と神経行動
8 学的指標の間における用量-反応関係に閾値がないとされ、2007年に発表された
9 報告も同様の結果であった (Chiodo et al. 2004, 2007)。

10 一方、同時に鉛は神経行動学的発達を抑制する要因の一つに過ぎず、他の要因
11 の影響も考慮しなければならないと指摘した報告もある。Fultonら(1987)は、ス
12 コットランドのエジンバラ在住の6~9歳の小学生855名(男女とも)を対象に血
13 中鉛濃度が能力および学業成績に及ぼす影響について検討した。血中鉛の幾何平
14 均濃度は10.4 µg/dLであった。501名の児童が認知能力テストおよびBritish
15 Ability Scales (BAS) による学業成績テストの全てを完了した。詳細な家庭環
16 境調査も行われた。交絡するかもしれない33項目を考慮に入れた重回帰分析の
17 結果、血中鉛濃度の対数値とBASの成績、計算能力、読取り能力との間には負の
18 相関があり、閾値は認められなかった。血中鉛濃度の影響の大きさは他の要因の
19 影響に比べて小さかった。低濃度の鉛曝露は小児の能力と成績に軽度の有害な影
20 響を与えていたと報告された (Fulton et al. 1987)

21 また、鉛曝露と神経行動学的発達への影響との相関は成長とともに弱まると指
22 摘する報告もある。Dietrichら(1990)は、胎児期および出生後の鉛曝露が神経行
23 動的所見に及ぼす影響を検討するため297例について前向きコホート研究を行
24 った。血中鉛濃度は、出生時母体血と出生後2年間に4回小児から採取した血
25 液を分析した。母体血、出生後10日目、3ヶ月目、1年目、2年目の血中鉛濃度
26 [AM±ASD(最高値) µg/dL]は8.1±3.6(27) µg/dL、4.8±3.2(26) µg/dL、6.2±3.8(26)
27 µg/dL、15.9±8.2(56) µg/dL、21.1±11.4(85) µg/dLで生後2年目に急上昇した。出
28 生前および新生児期の血中鉛濃度と生後3ヶ月目・6ヶ月目に行われたBayley
29 MentalおよびPsychomotor Development Indexテストの成績とは有意に関連し
30 たが、生後2年目の神経行動学的テストには、出生前・出生後の血中鉛濃度が有
31 意に影響しなかったことから、出生前の鉛曝露で生じた神経行動学的発達の遅れ
32 が出生後の成長によって取り戻されたとする仮説と一致した。

33 胎児期の鉛曝露による神経行動学的発達への影響を調べた研究については、表
34 15に血中鉛濃度以外の曝露指標と小児の神経行動学的発達との関連を調べた報
35 告については、表16にまとめた。
36

表 15 胎児期曝露による神経行動学的発達への影響を調べた研究

番号	文献	国, 年	曝露指標					発達テスト	交絡因子	主な知見	その他	
			対象者数	母体血中鉛濃度 (µg/dL)			胎帯血中鉛濃度 (µg/dL)					その他
				前期	中期	後期						
1	Bellinger et al. (1984, 1987, 1991, 1992)	US 79-81 Boston cohort	249	-	-	-	1.8, 6.5, 14.6の3群	-	MDI(6,12,18, 24ヶ月) GCI (57ヶ月) WISC-R(10歳)	HOME; Gestation length他多数	•MDI 6~24ヶ月は胎帯血中鉛濃度「高」群が低値、「中」「低」群間には差なし •GCI(57ヶ月), IQ(10歳)に胎帯血との関連なし •IQは2歳時の血中鉛が関連	ボストン、白人、中上流、maternal IQ 120付近
2	Dietrich et al. (1990)	US 79-84	297	8.09(時期明記せず)			-	出生後も、6歳まで	MDI(3,6,12,24ヶ月) Bruininks-Oseretsky (6歳)	maternal age; IQ; SES; HOME; # children; birth outcome variables	•男児のみMDI(6ヶ月)はprenatal BPbと負相関 •MDI(24ヶ月)はprenatalと正の相関。6歳時にスコアとは無相関	母親のIQ75
3	Leviton et al. (1993)	US 79-80	1923	-	-	-	6.8	歯Pb	Boston Teachers Questionnaire(6歳)	maternal education; preterm birth; race; # children; single parent; day-care experience	•教師によるgrading •胎帯血中鉛濃度 10 µg/dLで二分したとき、男児では「教師の指示に従えない」と胎帯血中鉛との間に関連 •女児では「根気がない、依存的、不適切な課題解決」と血中鉛濃度との間に関連 •全体的には歯の鉛濃度(出生後)の方が学校における行動との関連が強い	-
4	McMicheal et al. (1988)	AUS(Port Pirie) 79-82	723	-	9.1	9.5	8.2	出生後も	GCI(4歳)	maternal age; marital status; maternal IQ; HOME; parental education; parental occupation; parity; BW; sex	•出産前の母体血中鉛はGCIおよびPerception, Quantitativeのサブスケール(4歳)と有意な関連なし •出生後の血中鉛が関連	4歳時GCI 100超
5	Gooney et al. (1989)	AUS(シドニー) 82-83	318	-	-	9.1	8.1	出生後も	MDI(6,12,24ヶ月) PDI(6,12,24ヶ月) GCI (36ヶ月) MS(36ヶ月)	Parental education & occupation; smoking; alcohol; 4 birth outcome variables; HOME	•BPb maternal-cord corr=0.64. •母体血、胎帯血は出生後のMDI PDIに関連なし •HOMEが強く効く	白人、中流、Bayley 100近辺
6	Wasserman et al. (1994)	ユーゴスラビア 84-85	261	-	13	-	-	出生後6ヶ月おき	GCI(48ヶ月) WISC III (7歳)	HOME; BW; sex; parity; maternal age; education; IQ; ethnicity	•出産前の母体血中鉛はGCIおよびPerception, Quantitativeのサブスケール(48ヶ月)と有意な負の関連 •出生後の血中鉛との関連の方がずっと強い	GCI 80台 汚染地域(BPb 39.9)も含む
7	Ernhart et al. (1987, 1990)	US Cleveland cohort	160	-	-	6.6 (GM 6.3)	6.0 (GM 5.7)	出生後も	MDI(6,12,24ヶ月) Stanford-Binet (3歳) WPPSI (4歳10ヶ月) Sequenced Inventory of Communication Development (SICD, 12,24,36ヶ月)	age; sex; race; BW, birth order; maternal IQ; HOME; medical problem; age; Psychological stressor	•MDI, PDI(6ヶ月)と出産前の母体血中鉛は負の関連あり、出生後なし •S-B IQ(3歳)と関連なし •SICDと出産前の母体血中鉛と胎帯血中鉛とはほとんど関連なし •全体として出生後の発達と出産前の母体血中鉛は関連なさそう •Maternal-cord BPb correl. 0.79	disadvantaged population in Cleveland
8	Schnaas et al. (2006)	メキシコ 87-92	150	-	8.2	7.8	-	出生後	MDI(6,12,24,36ヶ月) GCI(36,42,48,54,60ヶ月) WISC(6~10歳)	maternal IQ; parental education; occupation; income; HOME;	•妊娠後期とconcurrentの血中鉛は6~10歳時IQと有意な負相関 •IQ: 105~109	-
9	Hu et al. (2006)	メキシコ 97-99	327	7.1	6.1	6.9	6.2	-	MDI(24ヶ月)	BPb at 24mo; height; maternal age; maternal IQ	妊娠前期の母体血中鉛とMDIが負相関	血漿Pbも測定
10	Jedrychowski et al. (2008, 2009, 2009)	ポーランド 01-03	452	-	-	-	1.42	-	FTII(6ヶ月) MDI(12,24,36ヶ月)	maternal education; parity; sex; ETS	•胎帯血中鉛濃度 1.67 ug/dL以下vs以上でFTII score有意差 •発達遅延のリスク2倍 •MDI(24,36)は胎帯血中鉛と有意な負の関連 •男児がより成績悪い •閾値として血中鉛濃度5 ug/dLを提唱	MDI 100超
11	Emory et al. (2003)	US 02	79	-	-	0.72	-	-	FTII(7ヶ月)	-	FTII score上側15%と下側15%で妊娠中の母体血中鉛濃度 0.44, 0.94 ug/dL	•n少ない •黒人のみ

MDI: Mental Development Index
GCI: General Cognitive Index
FTII: Fagan Test of Infant Intelligence

S-BIQ: Stanford-Binet IQ
SICD: Sequenced Inventory of Communication Development

表 16 血中鉛濃度以外の曝露指標と小児の神経行動学的発達

文献	曝露指標	影響指標		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	有	歯中鉛は対数転換
McMicheal et al. 1994	脱落歯中鉛	8歳	Wechsler IQ	有	
Needleman et al. 1979	脱落歯中鉛	6-7歳	Wechsler IQ, 等教室内問題行動	有	
Leviton et al. 1993	脱落歯中鉛	6歳	学校での問題行動(女子)	有	
Hu et al. 2006	妊娠第一3ヶ月期の母体血 70.7	12ヶ月、24ヶ月	Bayley Infant Development Scale	有	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	子供の頭囲	有	

b. 末梢神経機能への影響

Landrigan ら(1976)は、鉛製錬所近傍に住む小児の場合、製錬所に近いほど血中鉛濃度 40 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上で運動神経伝導速度が低下した。血中鉛濃度と運動神経伝導速度は有意な負の相関を示したと報告した。

Schwartz ら(1988)は、鉛製錬所の近くに住む 5~9 歳の特別な症状のない小児 202 例の血中鉛濃度と末梢運動神経伝導速度について解析を行った。汚染地域の小児 169 名の血中鉛濃度は 10~80 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (最も分布が多い階層: 30~39 $\mu\text{g}/\text{dL}$)、非汚染地域の小児 33 名では 10~59 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (最も分布が多い階層: 10~29 $\mu\text{g}/\text{dL}$) であった。これらを解析した結果、伝導速度低下をもたらす血中鉛濃度の閾値として 20~30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ が推定された。

Erenberg ら(1974)は、小児鉛神経障害を示した 14 例の内、鎌状赤血球症の小児 5 人 (内 4 人は黒人) は、正常赤血球の小児に比べて末梢神経障害を生じやすい可能性があるとして報告した。

Schwartz and Otto (1991)は、6~19 歳の小児 3,454 名のデータを用いて血中鉛濃度と聴力との関係を検討した。血中鉛濃度が高値であると 500、1000、2000、4000 Hz のいずれの周波数でも閾値が上昇した。血中鉛濃度が 6 $\mu\text{g}/\text{dL}$ から 18 $\mu\text{g}/\text{dL}$ へ上昇すると、検査した 4 周波数全てで 2 dB の聴力低下が見られた。

②成人への影響

a. 中枢神経機能への影響

鉛に対する高濃度曝露で急性脳障害を見ることは以前から知られている。かつて鉛作業員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ことが明らかにされている (Mantere et al. 1984、Campara et al. 1984、Stollery 1996、Hogstedt et al. 1983、Stollery et al. 1989、Stollery et al. 1991)。成人の中枢神経機能に対する影響について、主要所見を表 17 にまとめた。

1975 年以降に蓄電池工場で鉛作業を開始した作業員を対象に作業開始前、就業 1、2、4 年目に知能・記憶・視覚運動機能・注意力・人格について評価を行った。89 名で開始したが、1、2、4 年目には 24、16、11 名のみが参加した。血中鉛濃度の時間荷重平均値は 14~45 $\mu\text{g}/\text{dL}$ であった。対照群はケーブル製造や発電所の鉛曝露を受けない作業員であった。最初の評価成績は両群では変らなかった。いくつかの心理学テストの学習効果は追跡期間に対照群で明確に認められたが、鉛作業員でほとんど認められなかった。鉛作業員の視覚知能と視覚運動

機能は最初の2年間に有意に低下した。Block Design と Santa Ana の調整テストにおいて、血中鉛濃度 26.9 $\mu\text{g}/\text{dL}$ のところで鉛作業者が最も適当な2群にわかれた。鉛作業者のテスト成績低下は軽度で、かつ変動幅が大きい。血中鉛濃度 30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を超えるとある種の高次神経機能が影響を受けることが明らかであった (Mantere et al. 1984)。

鉛曝露が心理学的テスト成績と健康自覚に及ぼす影響に関して血中鉛濃度が 60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を超えたことのない作業員 40 名と非曝露対照者 20 名について検討した。曝露作業員を血中鉛濃度 45-60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ の群 (20 名) と 35 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下の群 (20 名) に分割した。高血中鉛濃度群は、他の2群に比べて心理学的テスト成績値が劣り、身体症状をより多く訴えた。これらの差は、社会的あるいは個人的な特性とは関連しなかった。主成分分析によれば、悪い成績は主として一般機能の障害に起因し、言語理解や抽象化のような特定の機能の障害に起因する程度は僅かであった。血中鉛濃度が高いほど成績は悪く、身体的愁訴も多発していた。これらの所見により、曝露作業員において成績低下をもたらす血中鉛濃度の閾値は現在の 60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下であることが示された (Campara et al. 1984)。

血中鉛濃度の平均値が 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下で中枢神経機能への影響を示唆する報告が幾つかある。Wright ら(2003)は、平均年齢 68.5 歳前後の高齢者 1,031 人 (退役軍人) を対象に血中鉛濃度 (算術平均値 4.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$)、脛骨中鉛濃度 (算術平均値 29.5 $\mu\text{g}/\text{g}$)、膝蓋骨中鉛濃度 (算術平均値 22.4 $\mu\text{g}/\text{g}$) 及び認知機能を測定した結果、高齢者では血中鉛及び骨中鉛の濃度上昇により認識力が低下したことから、鉛曝露が加齢に伴う認識力低下を加速する可能性を報告した (Wright et al. 2003)。O'Neil ら(2006)は、自動車レース関係者 47 名 (平均 37 歳) を対象に血中鉛濃度 (平均値 9.36 $\mu\text{g}/\text{dL}$) 及びアンケート記述による鉛中毒症状及び曝露状況を調査した結果、排気ガスにより鉛曝露を受ける集団のリスクが最も高く、血中鉛濃度上昇の危険性が高い作業に従事している者ほど自覚症状が増加すると報告した (O'Neil et al. 2006)。

表 17 成人の中枢神経機能に対する影響

文献	血中鉛 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	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 + 鉛作業員	血中鉛上昇に伴い自覚症状多発
Mantere et al. 1984	14-45	鉛作業員	血中鉛上昇に伴い視覚運動機能等低下 (閾値 血中鉛 30 $\mu\text{g}/100 \text{ dL}$)
Stollery 1996	14, 31, 52 (3群)	鉛作業員	中枢性の機能低下
Hogstedt et al. 1983	27-68 (範囲)	鉛作業員	非言語テスト等の成績低下
Stollery et al. 1989, 1991	<20-80 (範囲)	鉛作業員	高濃度群 (血中鉛 41-80 $\mu\text{g}/\text{dL}$) で認識力低下
Williamson and Teo 1986	<25-81 (範囲)	鉛作業員	神経行動学テストで劣る
Campara et al. 1984	45-60	鉛作業員	心理学的テスト成績低下 (閾値は血中鉛 60 $\mu\text{g}/100 \text{ dL}$ 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

b. 末梢神経機能への影響

鉛作業員の神経伝導速度を測定した末梢神経機能に関する研究が数多くある。男性鉛作業員 41 名 [血中鉛濃度 (AM \pm ASD) 43.3 \pm 17.9 $\mu\text{g}/\text{dL}$] と非曝露者 39 名について、種々の神経生理学的検査を行った結果、末梢神経伝導速度は、中枢

1 神経系の身体知覚経路および聴覚経路よりも鉛の影響を受けやすいことが示唆
2 された (Hirata and Kosaka 1993)。

3 鉛作業員 (血中鉛濃度 6-34 $\mu\text{g}/\text{dL}$) では、正中神経の運動神経伝導速度が低
4 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
5 と報告されている (Araki et al. 1980)。鉛電池作業に従事し血中鉛濃度が 30
6 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を超えていた作業員では、超えていない鉛作業員に比べて正中神経の知覚
7 神経伝導速度が低下した (Seppalainen et al. 1983)。

8 一方、Ehle (1986)は、血中鉛濃度 70 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下では血中鉛濃度と伝導速度の
9 間に関連は見出されないとし、Davis and Svendsgaard (1990)は、鉛の曝露に
10 よって伝導速度が低下するが、血中鉛濃度との関連は明らかでないとした。

11 Chuang ら(2007)は、聴力閾値 (25 dB 以上) の低下を示している男性作業員
12 121 名と正常男性 173 名を対象に血中鉛・マンガン・砒素・セレン濃度を ICP-MS
13 法で測定し、血中 4 元素濃度と聴力閾値の低下との関連を検討した。症例群の男
14 性作業員の血中鉛濃度 (幾何平均) は、10.7 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、対照群は 3.9 $\mu\text{g}/\text{dL}$ であつ
15 った。年齢・喫煙習慣・飲酒習慣・騒音曝露年数・元素濃度の対数値を独立変数、
16 聴力低下を従属変数として重回帰分析を行ったところ、聴力低下は年齢の他に血
17 中鉛濃度 (対数) とも有意な正の相関を認めた。

18 19 ③神経系への作用機構

20 鉛はニューロンでセカンドメッセンジャーとして働くカルシウムに置き換わ
21 ることが可能であることから、電位調整性カルシウムチャンネルを阻止し、カル
22 シウム流入とグルタミン酸や NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸)²¹ のような神経伝達
23 物質放出を阻止してシナプス伝達を阻害することやドーパミン作動系でアセチ
24 ルコリンの放出を阻害し、ドーパミンの取り込みを阻害することが報告されてい
25 る (Bressler & Goldstein 1991、Cory-Slechta et al. 1997)。

26 (2) 心血管系への影響

27 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を表 18 に示す。血中
28 鉛濃度との相関は鉛作業員のように血中鉛濃度が高値である場合 (Kirkby and
29 Gyntelberg 1985、Cardozo dos Santos et al. 1994) には一定の結果が得られて
30 いる。また、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
31 正常に復した症例が報告されている (Myerson and Eisenhauer 1963、Freeman
32 1965)。骨中鉛濃度は、血中鉛濃度よりもさらに長時間の曝露指標として用いら
33 れている。US EPA (2006)では、現在の鉛曝露量よりも累積した過去の鉛曝露量
34 (骨中鉛濃度)の方が心血管系への影響を評価する時に重要となる可能性を見出
35 している (US EPA 2006)。

36 血中鉛濃度が低値である場合でも血圧との関連を示唆する最近の報告がある。
37 Glenn ら(2003)は、現在または過去に化学工場で無機鉛または有機鉛に曝露を受
38 けた男性鉛作業員 496 名 (調査開始時 55.8 \pm 7.4 歳、最後の鉛曝露から平均 18
39 年経過、追跡期間平均 2 年)を対象に 1994~1998 年に血中鉛濃度及び脛骨中鉛
40 濃度を 3~4 回測定し、血圧変化との関連を評価した。調査開始時の血中鉛濃度
41 (AM \pm ASD) は 4.6 \pm 2.6 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、3 年目の脛骨中鉛濃度は 14.7 \pm 9.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ であつ
42 った。調査期間中の収縮期血圧の変化は、血中鉛濃度と関連した。また、調査期間

21 グルタミン酸や NMDA の受容体は、記憶・学習や経験依存的神経回路網の整備などの脳神経系の本質的な機能の基本過程
であると考えられているシナプス可塑性に重要な役割を果たしている (中西ら 2006)。

1 中の収縮期血圧は、調査開始時の血中鉛濃度、3年目の脛骨中鉛濃度又は脛骨中
2 鉛の最大値のそれぞれの標準偏差の増加に対して 0.64、0.73 及び 0.61 mgHg/
3 年上昇した。この結果から、成人男性で鉛影響により収縮期血圧の上昇が裏付け
4 られ、血圧における急性及び慢性影響が一致すると報告した。

5 Korrick ら(1999)は、1988～1994 年の間、女性看護師を対象に高血圧群 89 名
6 (61.7±7.1 歳)、正常血圧群 195 名を血圧が比較的高い群 73 名 (61.1±7.2 歳)
7 と血圧が比較的低い群 122 名 (58.7±7.1 歳)に分けた 3 群について、血中鉛濃
8 度及び骨中鉛濃度と高血圧のリスクとの関連を調べた。その結果、全群の血中鉛
9 濃度 (AM±ASD) は 3.11±2.28 µg/dL、脛骨中鉛及び膝蓋骨中鉛濃度 (AM±ASD、
10 X線蛍光法) は 13.3±9.0 µg/g 及び 17.3±11.1 µg/g であった。交絡因子を調整す
11 ると、25 µg/g の膝蓋骨中鉛濃度の増加に対応する高血圧のリスク比 (95%信頼
12 区間) は 2 (1.1～3.2) であったが、高血圧と血中鉛濃度、あるいは脛骨中鉛濃
13 度との関連はなかったと報告した。

14 Rothenberg ら(2002)は、1995 年～2001 年の間、1,006 例の妊婦を対象に骨
15 中鉛濃度及び血中鉛濃度と高血圧症、妊娠 6～9 ヶ月及び出産後の血圧上昇との
16 関係を解析した。その結果、脛骨及び踵骨 (しょうこつ) の骨中鉛濃度 (AM)
17 は 8.0 µg/g 及び 10.7 µg/g、出産前及び出産後の血中鉛濃度 (GM) は 1.9 µg/dL
18 及び 2.3 µg/dL、踵骨中鉛濃度が 10 µg/g 上昇すると妊娠 6～9 ヶ月の時期に高血
19 圧症になるオッズ比は 1.86 (95%信頼区間 1.04～3.32) であった。正常血圧の
20 人では、踵骨中鉛濃度が 10 µg/g 上昇すると妊娠 6～9 ヶ月期に収縮期血圧 0.70
21 mmHg (0.04～1.36)、拡張期血圧が 0.54 mmHg (0.01～1.08) 上昇した。しか
22 かし、脛骨中鉛濃度は高血圧及び 6～9 ヶ月期血圧上昇と、踵骨中鉛濃度は出産後
23 の高血圧・血圧上昇と関連しなかったと報告した。Rothenberg ら(2002)は、過
24 去の鉛曝露が妊娠中の高血圧・血圧上昇に影響を及ぼしていることから、妊娠中
25 の血圧管理のためには妊娠前からの鉛曝露を制御しておく必要があると結論付
26 けている。

27 Vigh ら(2004)は、鉛曝露を受けない職業であり、妊娠期 37±2.5 週 (範囲
28 30～41 週) のイランの妊婦を対象とし、高血圧群として妊婦 55 名 (27±5.6 歳、
29 範囲 17～40 歳) と対照群として正常血圧の妊婦 55 名の血中鉛濃度と高血圧の
30 リスクとの関連を調べた。その結果、血中鉛濃度は、高血圧群で 5.7±2 µg/dL (範
31 囲 2.2～12.6 µg/dL、蛋白尿の有無による血中鉛濃度の著しい相違なし)、対照群
32 で 4.8±1.9 µg/dL (範囲 1.9～10.9) であり、高血圧群の血中鉛濃度は対照群と
33 比較して有意に高かったと報告した (Viegh et al. 2004)。また、Vigh ら(2006)
34 は、金属曝露を受けない分娩後のイラン女性 396 名 (平均 27 歳、範囲 15～49
35 歳、うち 31 名が子癇前症と診断) を対象に血中鉛濃度と子癇前症²²のリスクと
36 の関連を調べ、子癇前症群 (平均±標準偏差 4.30±2.49 µg/dL) の血中鉛濃度は
37 対照群 (3.52±2.09 µg/dL) に比べて有意に高かったと報告した。ロジスティッ
38 ク回帰分析では、ユニットリスク (95%CI) が 12.96 (1.57～107.03) となり、
39 臍帯血中鉛濃度の増加が子癇前症のリスク増加へ導くことが明らかになったと
40 報告した (Viegh et al. 2006)。

41 他の報告では、Harlan ら.(1985)、Schwartz (1988)、Gartside (1988)、Den
42 Hondら (2002)の調査のように一般公衆 (NHANES II : The Second National

²² 妊娠中毒症の1つである子癇の前駆症状。一般的に高血圧、蛋白尿、浮腫が高度であり、頭痛、視力障害、嘔気、嘔吐、上腹部痛、発熱などの症状を呈する。子癇はてんかんや脳出血のような他の脳疾患に起因しない痙攣発作や意識障害などが起こる。

Health and Nutrition Examination Survey) 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。ATSDR (1999)では、一般公衆を対象としたいくつかの調査から、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している (ATSDR 1999)。Menkeら(2006)は、第3回米国国民健康栄養調査 (NHANESIII、1988～1994年) に参加した成人13,946名を対象に血中鉛濃度を測定し、死亡率との関連を追跡調査した。その結果、血中鉛濃度の幾何平均は2.58 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (範囲0.05～10 $\mu\text{g}/\text{dL}$)、交絡因子を多変量調整すると、血中鉛濃度3.62 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上の群 (平均年齢50.7歳) のリスク比は、血中鉛1.94 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満の群 (平均年齢36.7歳) に比べて全死因死亡で1.25倍 (95%信頼区間、1.04～1.51)、心血管疾患死亡で1.55倍 (同、1.08～2.24) であった。血中鉛濃度は心筋梗塞と脳卒中の両方と有意に関連し、過去の報告よりもかなり低い2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上で関連が認められ、過去30年において血中鉛が著しく減少したにもかかわらず、鉛曝露は一般集団の心血管疾患死亡の重要な決定因子であり続けていると報告した (Menke et al.2006)。

小児に関する報告では、Gumpら(2005)が9.5歳の小児 (出生時臍帯血中鉛濃度4.6 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、幼若期の血中鉛濃度4.6 $\mu\text{g}/\text{dL}$) を対象に調査し、臍帯血中鉛濃度が高いほど収縮期血圧が高く、幼若期血中鉛濃度が高いほど総末梢血管抵抗が高く、血中鉛濃度10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下でも同様の傾向が認められたと報告した (Gump et al. 2005)。

表 18 血中鉛濃度及び骨中鉛濃度と血圧上昇の関係

文献	血中鉛* ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	骨中鉛* ($\mu\text{g}/\text{g}$)	被検者	主要所見
Rothenberg et al. 2002	出産前1.9 出産後2.3	脛骨8.0 踵骨10.7	妊婦 (31.0 \pm 7.7歳)	・脛骨中鉛は関連なし ・踵骨中鉛は血圧上昇に有意に関連(出産後は関連なし) ・過去の鉛曝露は妊娠中の高血圧・血圧上昇に影響
Korrick et al. 1999	3.1	脛骨13.3 膝蓋骨17.3	看護婦	高血圧と関連なし
Den Hond et al. 2002	2.1～4.2	—	一般人	血圧上昇との関連なし
Glenn et al. 2003	4.6	脛骨14.7	鉛作業員	・血圧上昇と関連 ・急性影響と慢性影響が一致
Vigeh et al. 2006	臍帯血4.3	—	分娩後の女性	子癇前症のリスクが増加
Vigeh et al. 2004	5.7	—	妊婦	正常血圧の対照群と比較して高血圧群の血中鉛が有意に高い
Hu et al. 1996	6.3	脛骨21.6 膝蓋骨32.1	一般患者	高血圧と関連
Cheng et al. 2001	6.37	脛骨22.7 膝蓋骨32.7	成人	・骨中鉛と高血圧と関連 ・血中鉛と高血圧との関連なし
Apostoli et al. 1992	男性10.5 女性16.0	—	一般人	高血圧と有意に関連
Factor-Litvak et al. 1996	37.3	—	小児	有意な関連なし
Cardozo dos Santos et al. 1994	36.8	—	鉛作業員	拡張期血圧と有意に関連 (収縮期血圧は有意でない)
Kirkby and Gyntelberg 1985	51	—	鉛作業員	動脈硬化促進
Gerr et al. 2002	—	脛骨(10以上)	成人 (19～29歳)	小児期の強い鉛曝露と若年期の血圧上昇と関連

* 算術平均値、幾何平均値又は中央値

1 (3) 血液／造血系への影響

2 鉛の血液・造血系への影響における主要な臨床的発現は最終的には貧血である
3 が、これは現在では希にしか見られない高濃度曝露の場合にしか起こらない
4 (WHO 1995)。WHO (2001) は、成人では血中鉛濃度 80 $\mu\text{g}/\text{dL}$ で、小児では
5 70 $\mu\text{g}/\text{dL}$ で明らかな貧血が認められるとしている。鉛による貧血が強いと鉛蒼
6 白と呼ばれ、顔面が青白くなる。貧血の指標であるヘモグロビン²³濃度を低下さ
7 せる血中鉛濃度の閾値は、成人で 50 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、小児で約 25 $\mu\text{g}/\text{dL}$ であるとされて
8 いる (WHO 2001)。鉛中毒による貧血は、赤血球中でヘム合成に関与する δ -
9 アミノレブリン酸脱水酵素²⁴ (ALA-D : δ -amino-levulinic acid dehydratase)
10 やフェロケラターゼ (ヘム合成酵素) 等の酵素活性が阻害されることによって起
11 こる。フェロケラターゼの基質である Fe^{2+} は鉄還元酵素活性により Fe^{3+} が還元
12 されて供給される。鉛は鉄還元酵素活性を阻害することから、フェロケラターゼ
13 活性阻害は見かけ上のものであると考えられる。その他に貧血に関与しているもの
14 として、赤血球の寿命短縮、赤血球膜の浸透圧の変化等が考えられる。図 9 に鉛
15 中毒によるヘム合成阻害のフローを示す。ヘム合成に関係する酵素活性が阻害さ
16 れると、遊離赤血球プロトポルフィリン²⁵ (FEP²⁶) 濃度が上昇する (Grandjean
17 and Lintrup 1978)。

18 鉛曝露に伴う最も鋭敏に認められている影響は、ALA-D活性の阻害である
19 (Selander and Cramer 1970、Secchi et al. 1974、Meredith et al. 1978、
20 Telišman et al. 1982、Jin et al. 2006)。同じ環境で鉛曝露を受けた場合、ALA-D
21 活性阻害における感受性は男性成人 < 女性成人 = 小児と考えられている (Roels
22 and Lauwerys 1987、Roels et al. 1975)。例えば、赤血球プロトポルフィリン
23 濃度の有意な上昇は、成人男性では血中鉛濃度が 30~40 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上で始まるの
24 に対し、成人女性では 20~30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ で始まり (Roels and Lauwerys 1987)、11-12
25 歳の学童でも成人女性と同じ傾向が認められている (Roels et al. 1975)。
26
27

²³ 赤血球に含まれる血色素で、鉄を含むヘムとタンパク質であるグロビンから成る。

²⁴ δ -アミノレブリン酸は生物界に広く分布し、サクシニル CoA とグリシンから δ -アミノレブリン酸合成酵素によって生成される。 δ -アミノレブリン酸脱水酵素はヘム生合成過程で 2 分子の δ -アミノレブリン酸を脱水縮合して、ポルフィリン生合成の中間体であるポルホピリノーゲンを 1 分子生成する反応を触媒する。次いで 4 分子のポルホピリノーゲンが縮合してテトラピロール環が形成され、ウロポルフィリノーゲン I 及び III 型を生じる。ウロポルフィリノーゲンが酸化されるとウロポルフィリンを生じる。

²⁵ 4 個のピロールがメチン基 (-CH=) によって結合した環状テトラピロール誘導体。天然にはポルフィリンの Fe、Cu、Mg などとの錯体が見出され、生理的にはプロトヘム、クロロフィルなどが重要である。

²⁶ Free Erythrocyte Protoporphyrin

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45

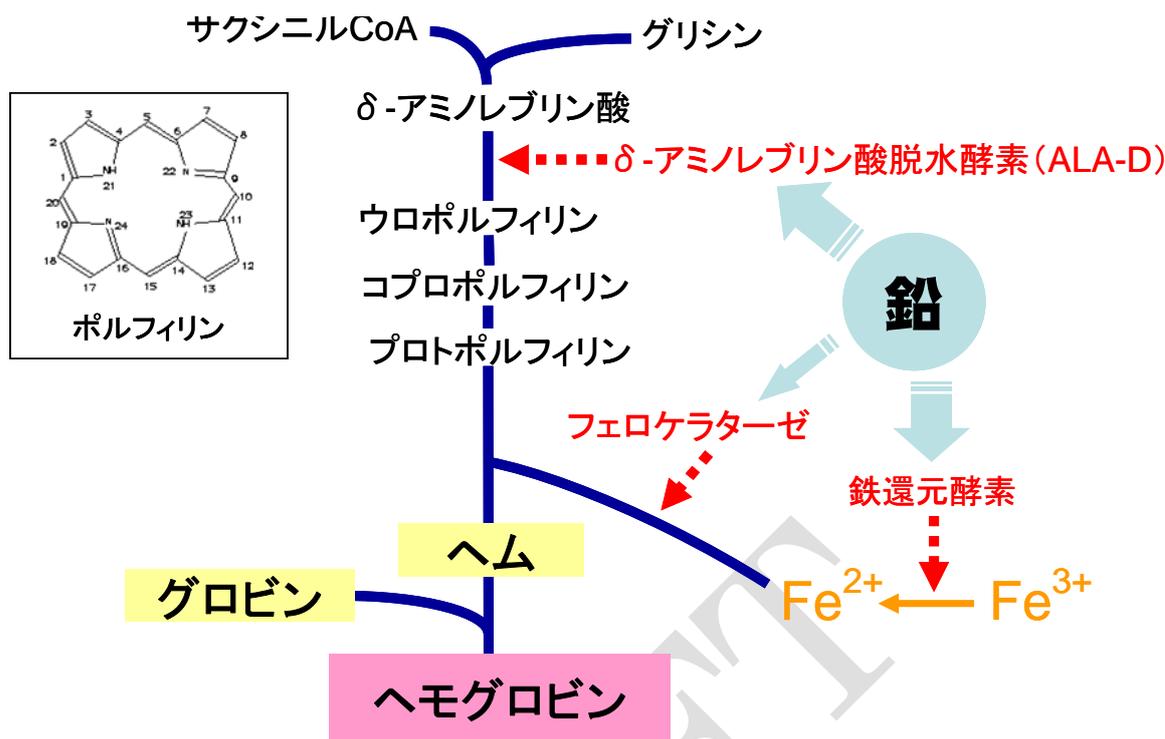


図9 鉛中毒によるヘム合成阻害のフロー

(4) 腎臓への影響

鉛曝露によってFanconi症候群様の腎障害が小児に見られること (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。高度曝露ではNAG (N-acetyl-β-D-glucosaminidase) の上昇が報告された (Cardozo dos Santos et al. 1994、Verberk et al. 1996)。腎の変化は尿細管に限局され、糸球体には変化が観察されないと報告された (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) ことが注目されている。表19に鉛曝露と腎機能障害との関係を報告した文献をまとめた。各々の論文で行われた腎機能検査項目が異なるため、一様な比較は困難であるが、血中鉛濃度が比較的 low 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による腎機能障害が報告されている。

Paytonら(1994)は、1988年7月～1991年4月の間にNormative Aging Study (標準老化研究) に参加した744名の退役軍人 (男性、平均年齢64歳、範囲43～90歳) を対象に血中鉛濃度及びクレアチニンクリアランスを測定した。その結果、血中鉛濃度 (AM±ASD) は8.1±3.9 μg/dL、クレアチニンクリアランス (AM±ASD) は88.2±22.0 mL/分であった。血中鉛濃度とクレアチニンクリアランスの関係を重回帰分析で解析したところ、年齢、BMI、利尿剤使用、鎮痛剤使用を調整しても血中鉛濃度とクレアチニンクリアランスとの間に負の有意な相関 (β値: -0.030 (SE 0.014)、p=0.037) が認められ、血中鉛濃度が10.0 μg/dL 上昇するとクレアチニンクリアランスが10.4 mL/分低下した。これらの所見から

1 環境由来の低濃度鉛曝露は腎機能の有意な低下をもたらすという仮説を支持す
2 ると報告した。

3 Kimら(1996)は、1961年以降3～5年間隔で定期検診を受けている459名の退役
4 軍人(男性、年齢 56.9 ± 8.3 歳、範囲 $37.7 \sim 87.5$ 歳)を対象に血中鉛濃度(算術
5 平均値 $9.9 \mu\text{g/dL}$ 、範囲 $0.2 \sim 54.1 \mu\text{g/dL}$)と血清クレアチニンを測定した。年齢、
6 BMI、喫煙、飲酒、教育レベル、高血圧症を調整しても、血中鉛濃度は血清クレ
7 アチニンと有意な正の相関が示され、調査期間を通して血中鉛濃度 $10 \mu\text{g/dL}$ 以下
8 の集団でも有意な相関が示された。血中鉛濃度上位1/4群は下位1/4群に比べて加
9 齢に伴う血清クレアチニンの増加が早期に且つ速やかに進行したことから、低濃
10 度鉛曝露は加齢に伴う腎機能の低下を加速すると報告した。

11 Tsaihら(2004)は、中高年者448名を対象に血中鉛濃度と糖尿病(全体の6%が
12 罹患)および高血圧症(全体の26%が罹患)と腎機能との関係について6年間の
13 前向き調査を行った。その結果、血中鉛濃度は平均 $6.5 \mu\text{g/dL}$ 、脛骨中鉛濃度は
14 平均 $32.4 \mu\text{g/g}$ 、膝蓋骨中鉛濃度は平均 $21.5 \mu\text{g/g}$ であった。多変量調整回帰分析
15 では、血清クレアチニンの経年的上昇と血中鉛濃度の間に統計学的に有意な関連
16 は認められなかった。血清クレアチニンの経年変化を予測した場合、糖尿病と血
17 中鉛濃度又は脛骨中鉛濃度の間に有意な関連が認められた。例えば、脛骨中鉛濃
18 度が下位1/4から上位1/4に上昇($9 \mu\text{g/g}$ から $34 \mu\text{g/g}$ に上昇)することは、糖尿病
19 患者($1.08 \text{ mg/dL}/10$ 年)の血清クレアチニンの上昇率が非糖尿病患者(0.062
20 $\text{mg/dL}/10$ 年)に比べて17.6倍大きいことと関連した。血中鉛濃度と脛骨鉛濃度
21 は血清クレアチニン基準値(脛骨鉛のみ)及びその後のクレアチニンレベルに関
22 連する糖尿病と有意な関連が認められた。また、血清クレアチニンの経年変化を
23 予測した場合、脛骨中鉛濃度と高血圧症との間にも有意な関連が認められた。こ
24 れらのことから、中高年者の腎機能の経年的低下は、長期間骨に蓄積する鉛と血
25 液を循環する鉛に影響し、特に糖尿病患者と高血圧患者での影響が最も顕著であ
26 り、これらの患者は高感受性グループであると報告された。

27 Muntnerら(2003)は、NHANESIII(第3回全国健康栄養調査)に参加した20
28 歳以上の高血圧及び非高血圧者15,211名を対象に血中鉛濃度と慢性腎疾患との
29 関連を調べた。血清クレアチニン上昇は健康な若年成人の人種・性別分布の99
30 パーセントイル以上と定義され、慢性腎疾患はMDRD(Modification of Diet in
31 Renal Disease)食摂取時に推定された糸球体濾過率(GFR)が $60 \text{ mL}/\text{分}$ より低
32 い場合と定義された。高血圧者及び非高血圧者の血中鉛濃度(AM)は $4.21 \mu\text{g/dL}$
33 及び $3.30 \mu\text{g/dL}$ 、血清クレアチニン上昇の有病率は11.5%及び1.8%、慢性腎疾患
34 の有病率は10.0%及び1.1%であった。高血圧者では血中鉛濃度上位1/4が血清ク
35 レアチニン上昇及び慢性腎疾患のオッズ比との間に段階的な関連が認められた。
36 血中鉛濃度の上位1/4と下位1/4を比較すると血清クレアチニン上昇及び慢性腎
37 疾患のオッズ比(95%信頼区間)はそれぞれ2.41(1.46～3.97)と2.60(1.52～
38 4.45)で、非高血圧者でそれぞれ1.09(0.53～2.22)と1.09(0.41～2.89)あっ
39 た。血中鉛濃度と慢性腎疾患との関連は喫煙者を除きすべての対象者で一致し、
40 高血圧者では低い血中鉛濃度でも慢性腎疾患と関連したと報告した(Muntner
41 et al. 2003)。Ekongら(2006)は、一般人、鉛作業員、高血圧及糖尿病患者等を
42 対象に血中鉛濃度と腎毒性との関連を調べた疫学研究を検索し、血中尿素窒素、
43 血清クレアチン、クレアチンクリアランス、糸球体濾過率を分析した11報につい
44 て総説した。これらのデータから血中鉛濃度 $5 \mu\text{g/dL}$ 以下でさえも腎毒性に寄与

し、特に、高血圧、糖尿病、慢性腎疾患を持つ集団に対して寄与していることが示唆されたと報告した (Ekong et al. 2006)。

U.S. EPA (2006)は、一般集団で血中鉛濃度および体内に蓄積した鉛が腎機能の長期的な低下と関連していることから、現在の米国での環境曝露濃度で腎臓が大人の鉛影響の標的臓器であるという強い証拠を提供しているとしている (U.S. EPA 2006)。

表 19 鉛曝露と腎機能障害との関係

文献	血中鉛* ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	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
Tsaih 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 β_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	高齢作業は鉛曝露により尿酸上昇を来たしやすい
Verberk et al. 1996	34.2	子供	NAG上昇(α_1 -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
Lillis et al. 1968	74, 88(2群)	鉛作業	血中クレアチニン上昇

* 算術平均値、幾何平均値又は中央値

(5) 内分泌系／免疫系への影響

血中鉛濃度が平均 $25 \mu\text{g}/\text{dL}$ の小児 (Siegel et al. 1989) および $51 \mu\text{g}/\text{dL}$ の電池作業 (Gennart et al. 1992a) を対象にチロキシン濃度および甲状腺刺激ホルモン (TSH : Thyroid stimulating hormone)濃度を測定した研究では、いずれも鉛の影響が認められなかった。血中鉛濃度が $52 \mu\text{g}/\text{dL}$ の作業では、脳下垂体からのTSH放出が高まっていたが、チロキシン濃度に変化は認められなかった (Singh et al. 2000)。しかし、他の研究 (血中鉛濃度 $51 \mu\text{g}/\text{dL}$) では、TSH濃度は変化せず、チロキシン濃度の上昇が認められた (López et al. 2000)。

最近、鉛に曝露された動物で急性ストレスへの視床下部-脳下垂体-副腎 (HPA) 系軸の反応性が証明されてきたが、ヒトのHPA系軸の鉛曝露による調節異常に関する研究はされていない。Gumpら(2008)は、出生前後の低濃度鉛曝露における急性ストレス (糖質コルチコイド生成物によるHPA活性化) に対する小児のコルチゾール反応を調べた。その結果、鉛曝露は初期の唾液コルチゾール濃度と関連しなかったが、急性ストレスの後に増加している出生前後の血中鉛濃度は有意に高い唾液コルチゾール反応と単独に関連した。このことは、出生前後の比較的低い血中鉛濃度、特に公衆衛生上の目的でCDCによって確認された血中鉛濃度 $10 \mu\text{g}/\text{dL}$ 以下においても急性ストレスによって小児の副腎皮質反応が変化することが示唆された (Gump et al. 2008)。

3種の血清イムノグロブリン (IgG, IgM, IgE) 濃度について、血中鉛濃度が $10 \mu\text{g}/\text{dL}$ 以上の就学前児童と $10 \mu\text{g}/\text{dL}$ 以下の小児を比較すると、女性のみで血清IgEと血中鉛濃度が相関した (Sun et al. 2003)。また生後9ヶ月～6歳の小児 (血中鉛濃度 $1\sim 45 \mu\text{g}/\text{dL}$) では、血中鉛濃度と血清IgEが相関した (Lutz et al. 1999)。

1 U.S. EPA (2006) は、小児の血中鉛濃度が10 µg/dL以下の場合、血中鉛濃度
2 の増大と血清IgE濃度との間に有意な関連性が一貫して認められているとして
3 いる (U.S. EPA 2006)。

4 5 (6) 生殖への影響

6 労働者の鉛中毒として、男性では生殖能力の低下が、女性では受胎能力の低下
7 や流産率の上昇などが古くから報告されてきた。WHO (1995)では、鉛が男女い
8 ずれに対しても生殖毒性を有する定性的な証拠はあると報告されている (WHO
9 1995)。

10 11 ①男性における生殖・発達への影響

12 職業的鉛曝露を受けた男性では、血中鉛濃度が 40 µg/dL 以上で精液中の精子
13 数等に変化が認められ (Assennato et al. 1986、Telišman et al. 2000、
14 Lancranjan et al. 1975)、血中鉛最高濃度 51 µg/dL 以上でその夫人の妊娠が遅
15 れ (Sallmén et al. 2000)、血中鉛濃度 31 µg/dL 以上で自然流産のリスクが高ま
16 り (Lindbohm et al. 1991)、血中鉛平均鉛濃度 46.3 µg/dL で出生率が低下し
17 (Gennart et al. 1992b) と報告された。

18 ATSDR (1999)は、精子への影響が血中鉛濃度 40 µg/dL 位から現れ始めるの
19 ではないかとしている (ATSDR 1999)。

20 Hauser ら (2008) は、ロシアの 8~9 歳の男児 489 人を対象に血中鉛濃度と
21 発育並びに医師が評価した精巣容積及び思春期開始との関連性について多変量
22 ロジスティック回帰モデルを用いて横断的研究を行った。血中鉛濃度の中央値
23 (25~75 パーセンタイル) は 3 µg/dL (2~5 µg/dL) であった。多変量解析で
24 は、血中鉛濃度が 5 µg/dL 以上の男児は、それより低い濃度の男児と比較して生
25 殖器の成熟度のオッズが 43%減少した (オッズ比=0.57; 95%信頼区間 0.34-0.95,
26 p = 0.03)。これらの結果から、比較的低い環境的な曝露による血中鉛濃度におい
27 ても、青年期前後の男児の発育不良や思春期開始の遅れに関連性があつたと報告
28 した (Hauser et al. 2008)。

29 30 ②女性における生殖・発達への影響

31 低体重児と正常体重児の臍帯血中鉛濃度の比較研究では、鉛濃度に差がなく
32 (Bogden et al. 1978)、他の諸研究の解析でも出生前における鉛曝露の影響は明ら
33 かでない (Andrews et al. 1994)。妊娠中期の血中鉛濃度が19.1 µg/dLと5.6 µg/dL
34 の妊婦群を比較しても胎児の成長・妊娠期間に差を認められなかった
35 (Factor-Litvak et al. 1991)。また、臍帯血中鉛濃度5.6 µg/dLの集団(162例)で小
36 児の生後6ヶ月の体格と血中鉛濃度との相関は検出されなかった (Greene and
37 Ernhart 1991)。別の研究では、臍帯血中鉛濃度が15 µg/dL以下であれば胎児の
38 成長に対する鉛の有害性が認められないが、15 µg/dL以上では弱い影響はあると
39 された (Bellinger et al. 1991a)。出産時母体血中鉛が11.2 µg/dLの群と7.5 µg/dL
40 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
41 帯血中鉛が ≥ 5.1 µg/dLの初産婦は、 < 5.1 µg/dLの初産婦に比べて早産の危険性
42 が高い(但し、経産婦では差がない) (Torres-Sánchez et al. 1999)と報告された。

43 米国人少女(血中鉛濃度0.7-21.7 µg/dL)の解析によれば、血中鉛濃度の高値は
44 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.
45 2003)。しかし、同国の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

1 $\mu\text{g/dL}$ の群では1 $\mu\text{g/dL}$ 群比べて乳房・恥毛の発達が遅れていたが、白人系少女では
2 乳房・恥毛の発達の差は認められなかった (Selevan et al. 2003)。
3

4 (7) 発がん性

5 主として鉛電池、鉛製錬所、あるいはこれらの鉛作業から引退した人々 (男性)
6 を対象に疫学調査が行われた。Gerhardsson ら(1986b)の研究では肺がん・胃がん
7 の過剰死亡、Anttila ら(1995)の研究では全がんと肺がんの発生率上昇、
8 Anttila ら(1996)の研究ではグリオーマ発生のオッズ比上昇、Cocco ら(1997)の
9 研究では腎がんのリスク上昇、Lundstrom ら(1997)の研究では肺がんの標準化
10 死亡比 (SMR) 上昇、Wong and Harris (2000)の研究では肺がん・胃がんの SMR
11 上昇、Englyst ら(2001)の研究では肺がんの SMR 上昇が報告された。しかし、
12 Lundstrom ら(1997)や Englyst ら(2001)の研究では、他の発がん物質 (特に砒
13 素は肺がんの原因物質) との混合曝露があると報告された。これらよりも以前に
14 行われた Dingwall-Fordyce and Lane (1963)、Malcolm and Barnett (1982)、
15 Selevan ら (1985)の研究では、より高度な鉛曝露 (曝露期間は相対的に短い)
16 を受けた人々が対象であると考えられるが、全がんの死亡率は上昇していなかつ
17 た。
18
19

20 VIII. 実験動物等における有害影響

21 実験動物等を用いた研究は、種間における感受性や体内動態などの違いはある
22 が、鉛曝露と有害影響との間における因果関係を立証することが可能であること
23 から、曝露量、曝露時期、交絡因子の制御が困難なヒトの疫学研究の妥当性を裏
24 付ける証拠を提供することができる。このため、各種の標的器官に対する鉛の影
25 響の性質を特徴づけ、基本的な影響の仕組みを立証するために多くの実験動物を
26 用いた研究が実施されてきた。これらの研究は、例えば、小児の IQ の交絡因子
27 である親の IQ、社会的経済的地位及び家庭環境の質などによって混乱すること
28 はなく、調査母集団の栄養状態によって複雑になることもない。初期の研究では
29 比較的高用量の鉛曝露を用いる傾向があったが、近年では曝露レベルとプロトコ
30 ルがさらにヒトの曝露状況に関連するものになってきていると考えられる
31 (WHO 1995)。
32

33 1. 急性毒性

34 鉛化合物の経口 LD_{50} 値についての適切な文献はない (ATSDR 1999)。 LD_{Lo}
35 については、酢酸鉛 : 191 mg/kg (イヌ)、塩化鉛 : 1490 mg/kg (モルモット)、
36 硝酸鉛 : 313 mg/kg (モルモット)、酸化鉛 : 1300 mg/kg (イヌ)、硫酸鉛 : 1366
37 mg/kg (イヌ)、20,500 mg/kg (モルモット) の値がある (ATSDR 1999)。
38

39 2. 神経系への影響

40 ヒトの小児における神経行動学的発達などの神経系への影響を裏付けること
41 を目的として行われた齧歯類や霊長類を用いた実験を表 20 にまとめて記載した。
42 ラットを用いた試験では、出生後からの酢酸鉛の経口投与や交配前から授乳期
43 間までを通じた鉛曝露を受けた仔に反射の発達遅延 (血中鉛濃度 59 $\mu\text{g/dL}$)、学
44 習課題の遅延 (血中鉛濃度 38.2 $\mu\text{g/dL}$)、学習能力の低下 (血中鉛濃度 20 $\mu\text{g/dL}$)
45 が観察された (Kishi et al. 1983、Taylor et al. 1982、Bushnell & Levin 1983)。

1 様々な弁別逆転学習テスト²⁷とオペラント学習テスト²⁸を行った試験でもラットの
2 の仔に神経行動学的な影響が認められ、血中鉛濃度が 15~20 µg/dL という低い
3 レベルでも学習の遅れ等との関連が観察された (Cory-Slechta et al. 1985)。

4 マウスを用いた試験では、酢酸鉛を飲水投与した妊娠中のマウスから出生し、
5 出生後も鉛曝露を受けた養母 (血中鉛濃度 100 µg/dL、対照群は 10 µg/dL 未満)
6 から授乳を受けた仔 (血中鉛濃度 76~130 µg/dL、対照群は 3~6 µg/dL) にオ
7 ープンフィールド試験とホームケージに戻るまでの時間の計測が行われた。その
8 結果、妊娠期間中に鉛曝露を受けた時の発生段階、試験を受けた日齢と条件によ
9 って行動パターンに変化が観察された (Draski et al. 1989)。

10 一方、交配前から妊娠期間を通じて 448 mg/kg/日の酢酸鉛を飲水投与したラ
11 ットの出生仔 (血中鉛濃度の平均 98 µg/dL) を生後 2 日目に鉛に曝露されてい
12 ない養母に託して観察した結果、16 日目で血中鉛濃度が 20 µg/dL (対照群 10
13 µg/dL) に減少し、神経行動学上の機能は出生前の鉛曝露の影響を受けていなか
14 ったとする報告もある (Rabe et al. 1985)。

15 海馬は記憶と関係していることがよく知られている。鉛がマウスやラットの
16 海馬等において神経毒性を引き起こす機序を調べた報告が幾つかある。Chetty
17 et al. (2001) は、周産期や授乳期に鉛曝露させた仔ラットの小脳及び海馬にお
18 ける神経細胞の一酸化窒素²⁹合成酵素 (nitric oxide synthase : nNOS) の発達
19 段階に応じた変化をラジオイムノアッセイ、ウェスタンブロット法、免疫組織
20 化学的手法で調べた結果、対照群では両部位で生後 nNOS 活性が徐々に上昇し、
21 鉛投与群で nNOS 活性が著明に低下したことから、鉛が認知機能障害を来す機
22 序の一つとして nNOS 活性の低下が考えられると報告した。Reddy et al. の報告
23 では、母ラットの飲水投与及び哺乳を通じて妊娠中から分娩後 21 日目まで鉛曝
24 露させた仔ラットの海馬及び小脳におけるヘムオキシゲナーゼ (heme
25 oxygenase : HO)³⁰活性に及ぼす影響を調べた結果では、鉛曝露は選択的に NOS
26 活性に影響を及ぼし、HO 活性には影響を及ぼさないことが示唆された (Reddy
27 et al. 2002)。仔ラットの海馬及び小脳のアセチルコリン・エステラーゼ
28 (acetylcholine esterase : AChE) 活性を測定した結果では、年齢が高くなるに
29 従って両部位で活性が低下し、生後 35 日の組織化学的観察では、海馬の多形細
30 胞層と歯状回、小脳皮質の分子層と顆粒細胞層で AChE 活性が著明に低下した
31 (Reddy et al. 2003)。また、シナプトソーム分画 (シナプスの軸策末端から脱
32 出してくる膜結合性小囊で、シナプス管とミトコンドリアを含む) で AChE 活
33 性の低下に容量依存性が確認され、アセチルコリン濃度が上昇した。これらの
34 反応は、若年ラットでより顕著であり、海馬で最も大きな変化が見られ、組織
35 化学的観察でも AChE 活性が海馬で最も強かったことから、周産期の低濃度鉛
36 曝露によって学習や認知行動を司る海馬及び小脳などの脳部位のコリン作動性
37 システムに選択的に影響を与えることが示唆された (Reddy et al. 2007)。

²⁷ ある課題においてそれまで正解とされていたものを誤り、誤りとされていたものを正解として急に逆転させた場合の反応を観察。例えば、青いランプが点灯した場合はボタンを押す、赤いランプが点灯した場合はボタンを押さないという反応を正解にした場合は、反応すべきランプの色をそれぞれ逆転させてテストする。正常な動物は、最初の逆転で誤りが多数回起こっても逆転を行う毎に戦略変更を素早く学習する。

²⁸ 例えば、レバーを押すと餌が出てくる装置のある箱の中にネズミを入れ、偶発的にレバーを押して餌を得たネズミは、餌を得ることでレバー押し、その行動が徐々に増えて学習する。一度学習すると、一時的に箱から出した後でもレバーを押すという行動をとる。このような学習能力を観察。

²⁹ 一酸化窒素は、脳の成長に関与する情報伝達物質であることが知られ、発達中の神経系における長期電位 (長期の情報蓄積と記憶に関与) やその他の神経生理学的現象を調整する作用がある。

³⁰ ヘムオキシナーゼは、ヘムを分解して一酸化炭素 (CO) を生成する酵素。

1 Zurich ら (2002) は、培養したグリア細胞とニューロンのそれぞれに特有のマ
2 ーカーを使って酢酸鉛の作用を調べた結果、成熟した神経細胞よりも未分化な
3 神経細胞のほうが鉛の影響をより強く受け、未分化な神経細胞で観察される強
4 いグリア細胞反応は鉛の神経毒性に関与している可能性があるとして報告した
5 (Zurich et al. 2002)。Devi ら (2005) は、母ラットに鉛の飲水投与し、生後
6 から 21 日まで哺乳により仔ラットを鉛曝露させ、海馬、小脳及び大脳皮質のカ
7 テコラミン類 (エピネフリン、ノルエピネフリン、ドーパミン) のレベルとモ
8 ノアミン酸化酵素 (MAO : monoamine oxydase) 活性を測定した。その結果、
9 全部位でミトコンドリアの MAO 活性の低下に用量依存性が示されたが、シナ
10 プトソーム分画のカテコラミン類が少量投与群で増加し、大量投与群で減少し
11 ていたことから、鉛曝露によるアミン作動性システムの攪乱が認知機能や行動
12 面での障害を引き起こす可能性があるとして報告した (Devi et al. 2005)。Chao ら
13 (2007) は、母ラットに飲水投与し、哺乳を通じて生後 1 日から 20 日まで鉛に
14 曝露させた仔ラットの海馬、大脳皮質、小脳を調べた結果、Apoptotic and
15 neurotrophic factor である caspase 2 and 3, bax, bcl-x, brain-derived
16 neurotrophic factor (BDNF) の mRNA 量が変化したと報告した。この変化は、
17 測定時期および脳の部位によって異なったが、生後 12 日目の海馬で最も顕著な
18 変化が見られ、caspase 3, bcl-x, BDNF が増加し、大脳皮質と小脳では、著明な
19 変化は見られなかったと報告した (Chao et al. 2007)。

20 霊長類を用いた試験では、出生後のアカゲザルに 1 年間にわたって 0、0.29、
21 0.88 mg/kg/日の酢酸鉛を添加したミルクを経口投与した結果、平均血中鉛濃度
22 は 4.15、31.7、65.2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ であったが、投与中止後の投与群の血中鉛濃度は対
23 照群のレベルに向かって漸次低下した。行動観察では、投与群はいずれも弁別逆
24 転学習の習得が遅れた。4 歳時点で投与群の血中鉛濃度は正常範囲に回復した。
25 この時点で行った 3 つの弁別逆転学習の課題では、高鉛群に大部分の弁別逆転学
26 習の習得が遅れが観察されたが、低鉛群で 1 つの課題で遅れたのみであったこと
27 から、学習障害は次第に小さくなると報告された (Bushnell & Bowman 1979a)。
28 この実験に続いて、交配以前から妊娠期間を通じて酢酸鉛を 0、3.0、6.0、9.0
29 mg/kg/日の飲水投与した雌のアカゲザル (平均血中鉛濃度 5、40、54 $\mu\text{g}/\text{dL}$) から
30 出生した仔サルに空間認識能力テストを行った。その結果、出生前に鉛曝露を
31 受けた仔サルでは障害を示さなかったが、出生後の鉛曝露を受けた仔サルに明ら
32 かな障害が認められ、鉛曝露終了後 3 年以上経過してもテスト結果に障害が観察
33 された (Levin & Bowman 1983)。

34 1.5 mg/kg/日の鉛を経口投与したカニクイザルの平均血中鉛濃度は、出生から
35 鉛投与群 (出生から継続投与群と出生から 400 日間の投与群の 2 群) で 32~36
36 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、離乳後 (出生から 300 日後) からの鉛投与群で 19~26 $\mu\text{g}/\text{dL}$ であり、
37 未投与の対照群は 3~6 $\mu\text{g}/\text{dL}$ であった。カニクイザルが 6~7 歳の時に行った
38 空間的な遅延交代課題³¹の試験結果から、生後の初期段階においては、鉛曝露に
39 よる障害の臨界期がないことが示唆された。また、幼年期後の初期段階におい
40 ては、曝露を受けた群や若年期のみで曝露を受けた群では障害が観察されな
41 かったと報告された (Rice & Gilbert 1990)。次に、出生後から 2 mg/kg/日の酢酸鉛を
42 乳児用粉ミルクに混合して経口投与したカニクイザル (対照群 0 mg/kg/日) の

³¹ 例えば、遅延時間をはさんで左右のボタンを交互に押す課題で、最初の試行ではサルがどちらか好きな方のボタンを選択することができるが、次からは前の試行を記憶して正しく交互にボタンを押すと餌が得られるという課題。

1 平均血中鉛濃度は、100 日までに最大で 115 $\mu\text{g}/\text{dL}$ に達したが、経口投与中止後
2 270 日で 33 $\mu\text{g}/\text{dL}$ の定常状態まで減少した。幼年期の行動 (5~6 ヶ月と 2.5~3
3 歳に測定) は非空間的な弁別逆転における試験により評価され、成年期の行動は
4 低反応率分化強化スケジュール (DRL) ³²及び空間的な遅延交代課題により評価
5 された。その結果、幼年期における弁別逆転課題における障害は明らかではなかつたが、鉛投与群は対照群と比較して DRL で高い率の反応を示すなどの学習障
6 害が観察された (Rice 1992)。
7

8 さらに、サルではラットよりさらに低い、ヒトの子供に微妙な影響を与える血
9 中鉛濃度と同等のレベルで有害影響が認められ、鉛曝露を中止した場合にも有害
10 影響の継続が認められたとする報告がある。100、50、0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の鉛を出生か
11 ら継続的に経口投与されたカニクイザルでは、血中鉛濃度は、200 日歳の乳児用
12 粉ミルクの中止の前にそれぞれ 25、15、3 $\mu\text{g}/\text{dL}$ であったが、その後 (100~150
13 日以降) 13、11、3 $\mu\text{g}/\text{dL}$ の定常状態へ下降した。3~4 歳、7~8 歳、9~10 歳
14 時に受けた神経行動学テストでは、鉛曝露群は対照群と比較して弁別逆転学習と
15 遅延交代課題が著しく劣っていた (Rice 1985b, Gilbert & Rice 1987, Rice &
16 Karpinski 1988)。出生後一年間、酢酸鉛を経口投与されアカゲザルでは、平均
17 血中鉛濃度は 32 $\mu\text{g}/\text{dL}$ であり、投与中止後、血中鉛濃度が対照群と同じ 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$
18 に低下したが、49~55 か月齢時点でも弁別逆転学習での障害が持続していた
19 (Bushnell & Bowman 1979b)。慢性的な鉛への曝露が終了して 18 ヶ月目の血
20 中鉛濃度がほとんど正常値に戻ったアカゲザルでは、脳幹部聴覚誘発電位の異常
21 が長期間継続して見られると報告された (Lilienthal & Winneke 1996)。曝露中
22 止から 3 年経過したアカゲザルでは、継続的な神経行動学的異常 (オープンフィ
23 ールド行動) が見られたが、7 歳時点のテストで異常が見られなかったと報告さ
24 れた (Ferguson & Bowman 1990, Ferguson et al. 1996)。血中鉛濃度が 21~
25 79 $\mu\text{g}/\text{dL}$ であったリスザルの子宮内で鉛曝露を受けた 3 歳から 7 歳のリスザル
26 では、学習と運動機能の継続的な障害が報告された (Newland et al. 1996)。

27 鉛曝露と感情制御不全及び注意欠如等関連している子供の触覚防衛反応との
28 関連を調べた試験では、生後 8 日から 1~2 歳時までに鉛を経口投与されたアカ
29 ゲザル (血中鉛濃度 35~40 $\mu\text{g}/\text{dL}$) の鉛曝露群に対照群と比較して高い拒否反
30 応が観察された (Moore et al. 2008)。鉛の神経系への作用機構については、ニ
31 ューロンでセカンドメッセンジャーとして働くカルシウムに置き換わり可能な
32 ことから、電位調整性カルシウムチャンネルを阻止し、カルシウム流入とグルタ
33 ミン酸や NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) ³³のような神経伝達物質放出を阻止して
34 シナプス伝達を阻害することやドーパミン作動系でアセチルコリンの放出を阻
35 害し、ドーパミンの取り込みを阻害することが報告されている (Bressler &
36 Goldstein 1991)。
37

³² 例えば、一定間隔の終わりに 1 回反応すると餌を得ることができると設定し、一定間隔を待てない場合は時間がリセットされ、再度、一定間隔待って反応した場合に餌が得られるという課題。

1 表 20 神経系への影響

番号	動物種 (系統)	試験種	用量 (単位無記載は mgPb/kg/日) 血中鉛 (µg/dL)	エンドポイント	NOAEL mgPb/kg/ 日	LOAEL mgPb/kg/日	著者
1	ラット (Wistar)	出生後 3~21 日胃管で反 復投与	酢酸鉛: 0, 45, 90, 180 血中鉛: 生後 22 日 10, 59, 152, 186	反射の発達遅延 投与終了後 10 ヶ月後は非投与 群との差はなし		45	Kishi et al. 1983
2	ラット	交配前~妊 娠・授乳期間 飲水投与	酢酸鉛: 0, 28, 56 血中鉛 :3.7, 38.2, 49.9	出生仔の反応習 得の遅延	—	28[評]	Taylor et al. 1982
3	ラット	出生後 7 週間 経口投与	酢酸鉛: 10, 100mg/L 血中鉛: 20	脳中鉛濃度が 0.05µg/g tissue で学習能力低下	—	—	Bushnell & Levin. 1983
4	ラット	離乳期~ 136 日間飲水 投与	酢酸鉛: 25ppm 血中鉛: 15~20 脳中鉛濃度 : 0.07µg/g	弁別逆転学習テ ストとオペラン ト学習テストで 学習の遅れと頻 繁に不適切な反 応	—	—	Cory-Slechta et al. 1985
5	マウス (HET)	妊娠期間飲 水投与	酢酸鉛:608 血中鉛:母動物 100 (対照群<10) 出生仔 (5-15 日) 76~130(対照 群 3~6)	オープンフィールド [*] 試 験と計測試験で 行動パターンに 変化 (胎仔の発 生段階や試験齢 と条件による)	—	608[評]	Draski et al. 1989
6	ラット (LE)	交配前~妊 娠期間飲水投 与	酢酸鉛: 448 血中鉛: 生後 1 日 98 生後 16 日 20 対照群 10	出生時体重低 下. 神経行動学 機能に影響なし	—	—	Rabe et al. 1985
7	ラット	成長期 (0-21 日)、成熟期 (90 日)飲水 投与	酢酸鉛: 0.02%, 0.2% 血中鉛: 成長期対照群 1 成長期 0.02%群 19 成長期 0.2%群 59 成熟期 0.2%群 56	成長期群・成熟 期ともに同じ網 膜の障害 障害の程度、生 化学的機構は成 長期群の障害が 顕著	—	—	Fox et al. 1997
8	ラット (Winstar)	胎仔期~離乳 期 (6 ヶ月齢)	酢酸鉛: 18, 36, 146 血中鉛: 51, 67, 169	中・高用量群で 行動パターンに 異常	—	36	Rodrigues et al. 1993
9	ラット	離乳期飲水 投与	酢酸鉛 :0, 50, 250ppm 血中鉛: 25	反復学習に影響	—	—	Cohn et al. 1993
10	ラット (LE)	交配 10 日前 ~妊娠・授乳 期間混餌投 与	酢酸鉛: 250ppm	生後 21 日の仔 の学習障害、56 日、91 日では見 られない 海馬部位の鉛濃 度が生後 21 日 に比べ 56 日と 91 日 で 41~47%低下	—	—	Jett et al. 1997
11	ラット	生後 0~21 日 母ラットを 経由した経 口投与	酢酸鉛:0, 100, 350ppm	ドーパミン (D ₂ -D ₃) 作用 物質群に対する 過敏性が示唆	—	—	Cory-Slecht a et al. 1992

2

番号	動物種 (系統)	試験種	用量 (単位無記載は mgPb/kg/日) 血中鉛 (µg/dL)	エンドポイント	NOAEL mgPb/kg/ 日	LOAEL mgPb/kg/日	著者
12	アカゲザル	出生後1年間 経口投与 (ミルク 混合)	酢酸鉛: 0, 0.287, 0.88 血中鉛: 4.2, 32, 65 血中鉛(平均): 対照群 4~6(4.2) 低用量群 25~42(32) 高用量群 55~69(65) 投与中止後: 5	弁別逆転学習の 習得の遅れ 49~55ヶ月齢時 まで学習障害が 持続 投与群に社会行 動の悪化 投与中止後も障 害が持続	—	0.287[評]	Bushnell & Bowman 1979a, 1979b
13	アカゲザル	生後1年間	酢酸鉛: 0, 0.29, 0.88 血中鉛: 5, 40, 80	空間認識能力テ ストで出生前曝 露群に障害なし、 出生後曝露群に 明らかな障害 鉛曝露終了後3 年以上経過して も障害	—	—	Levin & Bowman 1983
		交配前~妊娠 期間経口投 与	酢酸鉛: 0, 3.0, 6.0, 9.0 血中鉛: 5, 40, 54				
14	カニクイザル	出生後~、出 生後400日 間、出生後 300日間の経 口投与 (ミルク 混合)	鉛: 0, 1.5 血中鉛: 対照群 3~6 投与群 32~36 離乳後 19~26	6~7歳時の空間 的な遅延交代課 題で投与群は同 程度の障害	—	1.5	Rice & Gilbert 1990
15	カニクイザル	出生後経口 投与 (ミルク混 合)	酢酸鉛: 0, 2 血中鉛: 100日で115 離乳後33	5~6ヶ月齢時と 2.5~3歳時に非 空間的な弁別反 転パタイル試験 で投与群にわず かな障害	—	2	Rice 1992
16	カニクイザル	出生後29週 間(週5日)経 口投与	酢酸鉛: 0, 0.05, 0.1 血中鉛: 7~9, 3, 15.4, 25.4, 定常3, 10.9, 13.1	弁別逆転学習・ 遅延交代課題の 著しい劣り (9-10歳まで 継続)	0.05 [評]	0.1[評]	Rice 1985b Gilbert & Rice 1987,
17	カニクイザル	出生後経口 投与 (ミルク混 合)	鉛: 0, 0.05, 0.1 血中鉛: 対照群 3 投与群 15, 25 100~150日超 で11, 13	7~8歳時に遅延 交代課題で投与 群に障害	—	0.05	Rice & Karpinski 1988
18	アカゲザル	出生前、出生 後~9.75歳経 口投与 (飼 料)	酢酸鉛: 0, 350, 600mg/kg 血中鉛: 5, 35, 55	生後8~9.5歳時 に脳幹部聴覚誘 発電位を測定し、 投与群に異常、 投与終了後も異 常が継続	—	350	Lilienthal & Winneke 1996
19	アカゲザル	生後8~365 日までハリス 的長期経口 投与	酢酸鉛: 30日までに 10mg Pb/kg を2回、以後 0.7~3 血中鉛: 最高55, 平均36 曝露終了後3 年時5以下	4歳時検査で神 経行動学的異常 の継続 (7歳時 では認められ ず)	0.7	—	Ferguson & Bowman 1990 Ferguson et al. 1996
20	リスザル	妊娠期間飲 水・混餌投与	母体血中鉛: 21~70 対照群 4~9	3~7歳時に学 習・運動機能に 継続的な障害	—	—	Newland et al. 1996
21	アカゲザル	生後8日~1, 2歳経口投与 (ミルク混合)	血中鉛: 35~40	4歳時に触覚防 衛反応で投与群 に高い拒否反応	—	—	Moore et al. 2008

著: 著者による記載 評: ATADR(1999)による記載 無印: 食品安全委員会

3. 心血管系への影響

多くの毒性試験では、心血管系機能への鉛の影響が確認されており、血中鉛濃度が長期間 20~30 µg/dL になるような鉛曝露は、遺伝的に正常な動物で鉛曝露を中止後も動脈性高血圧が長期間持続することが示されている。多くの *in vivo* と *in vitro* 試験では、鉛によって引き起こされた高血圧の病因として酸化ストレスの役割が有力な証拠として提示しているが、実験動物における鉛の心血管系への影響を調べた試験では、どのレベルの鉛曝露が実験動物の高血圧を引き起こすか不明確である (U.S. EPA 2006)。

4. 血液／造血系への影響

毒性学的研究では、鉛中毒が赤血球の寿命を短縮し、赤血球の流動性を変化させることが示唆されている。血液学的パラメーター (平均血球容積、平均血球ヘモグロビン、平均血球ヘモグロビン濃度など) も鉛曝露によって有意に減少する。これらの影響は赤血球による鉛の吸収に起因している。赤血球膜を通過した鉛の輸送はエネルギーに依存しない担体輸送であり、鉛の取り込みはバナジン酸塩感受性の経路を通じた陰イオン交換により調節されるようである。赤血球 ALA-D 活性比 (酵素活性の活性化と非活性化の比率) は、鉛投与方法に関わらず鉛曝露に感受性が高く、用量依存性が示されている。ヒトとカニクイザルの両方の赤血球における競合的な酵素反応分析においても、鉛による同様な阻害プロファイルが示されている (U.S. EPA 2006)。

5. 腎臓への影響

動物試験では、吸収した鉛の初期の蓄積は主として腎臓で起こることが示されている。これは、主に糸球体濾過、それに続いて起こる再吸収を通じて起こる。低用量鉛で処理された動物及び高用量鉛で処理された動物の両方においても鉛曝露の最初の 3 か月間に糸球体過剰濾過³⁴現象が示されている。腎毒性を引き起こす鉛の生化学的変化に関する研究では、酸化ストレスの役割やニトロクロシンの有意な増加と尿中窒素酸化物の排泄量の減少における一酸化窒素の関与が示唆されている (US EPA 2006)。

6. 生殖・発生への影響

雄の生殖毒性については、ラットの血中濃度が 70 µg/dL 以上で精母細胞および精子細胞の変性を伴う精巣の萎縮が認められるが、54 µg/dL では認められなかったと報告されている (Chowdhury et al. 1984)。雄の Sessco ラット (1 群 20 匹) に低用量の酢酸鉛 (0, 0.013, 0.26 mg Pb/kg/日) を 30 日間経口投与した試験では、血中鉛濃度はそれぞれ 14, 19, 30 µg/dL、高用量群の精巣に損傷、両用量群で前立腺重量の増加が認められた (Hilderbrand et al. 1973)。0.3% の酢酸鉛水溶液を混合した飲料水を 60 日間雄ラット (100 日齢) に投与した試験では、血清テストステロン濃度および精子形成能の用量に依存した抑制が認められ、この時の血中鉛濃度は 30~50 µg/dL であったと報告された (Sokol et al. 1985)。WHO(2003/1996)では、血中鉛濃度が 30 µg/dL 以上で、雄ラットでは精子数への影響および精巣萎縮が認められ、雌ラットでは性周期への影響が報告

³⁴ 糖尿病発症早期には、糸球体血行動態が変化して糸球体濾過値 (GFR) の上昇がみられることが多い。この糸球体過剰濾過には、心房性ナトリウムペプチド (ANP)、NO、インスリン様成長因子 (IGF-1) などが関与していると考えられている。

1 されている (WHO 2003/1996)。Sokol & Berman (1991) は、鉛によって生じ
2 る雄ラットの生殖毒性は曝露の時期が大きく影響することを発見した。ヒト以外
3 の霊長類で行われた試験では、曝露時期の重要性を支持しており、雄の生殖への
4 鉛の有害影響は、年齢 (すなわち曝露された時期における発達段階) および曝露
5 期間に依存することを裏づけていると報告された (Foster et al. 1993, Singh et
6 al. 1993a)。

7 雌の生殖毒性については、雌の Sessco ラット (1 群 20 匹) に低用量の酢酸鉛
8 (0, 0.014, 0.26 mg Pb/kg/日) を 30 日間経口投与した試験では、血中鉛濃度は
9 それぞれ 14, 30, 53 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、雌の両用量群で発情周期の不規則化が起こり、高
10 用量では卵巣黄体嚢胞数の減少を伴う卵嚢胞の発達が認められた
11 (Hilderbrand et al. 1973)。

12 発生毒性については、出産前の Long-Evans ラットに妊娠期間を通して、酢
13 酸鉛 0, 32, 48, 64 mg Pb/kg/日を経口投与した試験では、認められた唯一の
14 影響は高用量群の胎仔の発育阻害であった。胎仔の脳や同腹仔数に影響が見られ
15 ないことから、胎仔発育に鉛は影響しないと考えられた。母動物の血中鉛濃度は
16 交配前には 80~92 $\mu\text{g}/\text{dL}$ で、妊娠期間中は 53~92 $\mu\text{g}/\text{dL}$ であった。対照群の
17 ラットの平均血中鉛濃度は 6~10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ であった (Miller et al. 1982)。

18 妊娠 5~21 日まで、0.6%の酢酸鉛をラットに飲水投与 (推定用量 502 mg/kg/
19 日) した試験では、死産仔の発生率が対照群では 2%であるのに対して 19%であ
20 った (Ronis et al. 1996)。同じ研究者グループによる同様の実験プロトコルを
21 用いたその後の実験では、妊娠 5 日から 21 日まで Sprague-Dawley ラットに
22 0.45% (約 377 mg/kg/日) の酢酸鉛を飲水投与したところ、死産仔発生率は 28%
23 であった (Ronis et al. 1998b)。この曝露群の仔の出生時平均血中鉛濃度レベル
24 は 197 $\mu\text{g}/\text{dL}$ であった。0.15%の酢酸鉛に曝露されると雄では出生時の体重と頭
25 臀長が有意に減少し、雌雄とも肛門-生殖器間距離 (AGD) が短かった。生後 85
26 日まで 0.45%の酢酸鉛を飲水投与したラットは性成熟前 (puberty) と成熟後で
27 の成長率が有意に劣った。生後 55 日から 86 日までの成長率は対照群と変わら
28 なかった。低濃度 (0.15%および 0.05%酢酸鉛) 曝露群では成長率の有意な変化
29 は認められなかった (Ronis et al. 1998c)。

30 ラットの出生前、出生後、さらに長期にわたる鉛曝露による生殖・発生毒性を
31 調べた研究がある。Kimmel ら (1980) は、雌の CD ラットに離乳後から交配、
32 妊娠期間、授乳期間を通して酢酸鉛 0.07, 0.7, 3.5, 35 mg Pb/kg/day を飲水投
33 与した。仔は離乳後から母動物と同じ水を飲んだ。さらに母動物の何匹かは妊娠
34 21 日目または 22 日目に剖検され、胎仔と子宮が調べられた。母動物毒性 (用量
35 依存的な体重のわずかな減少、膣開口の遅延) を引き起こす用量は 3.5 mg/kg/
36 日以上であると見なされた。鉛への曝露は、雌の受胎、分娩予定日までの妊娠の
37 保持、分娩の能力に影響しなかった。胚・胎仔毒性、奇形の発生率は、鉛投与群
38 と対照群の間に明らかな差はなかった。妊娠期間と出生時体重には影響がなかつ
39 したが、35 mg/kg/日群の雌の出生仔では、生後一日目の頭臀長が対照群に比べて
40 有意に短かった。交配直前と妊娠 21 日目の平均血中鉛濃度は、対照群では 1~4
41 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、0.7 mg/kg/日群では 9~12 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、3.5 mg/kg/日群では 20~23 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、7
42 mg/kg/日群では 24~35 $\mu\text{g}/\text{dL}$ であったが、35 mg/kg/日群の血中鉛濃度の報告
43 はなかった (Kimmel et al. 1980)。

44 サルを使用した実験では、長期鉛曝露の未経産雌サル (血中鉛濃度 35 $\mu\text{g}/\text{dL}$)

1 で、血液中の黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモンおよびエストラジオールが減少したが、一般症状や月経には明白な影響は認められなかった (Foster 1992)。

2 US EPA(1986)では、鉛が雄性および雌性の生殖機能と発生に一時的および持
3 続的に影響を与え、視床下部-脳下垂体-性腺 (HPG) 軸に沿った複数のポイント
4 で内分泌機能をかく乱すると報告されている (US EPA 1986a)。また、雄の生
5 殖毒性については、最近の毒性試験結果でも支持され、鉛曝露を受けた実験動物
6 で内分泌かく乱の作用機序について共通した証拠があるが、体内を循環している
7 テストステロン濃度による一貫した影響が必ずしも観察されていなかったり、テ
8 ストステロン濃度が一致しなかったりしており、用量-反応関係におけるエンド
9 ポイントの誘導を複雑にしている。したがって、生殖・発生への影響については、
10 鉛曝露によるストレスへの生理学的適応によるものなのか、HPG 軸における明
11 確な用量-期間-反応関係がもたらすものなのかは、現在も明らかにされていない
12 (US EPA 2006)。
13

14 7. 遺伝毒性

15 遺伝毒性に関する研究では、鉛曝露と DNA 損傷及び小核形成との関連性が一
16 貫して確認されている。しかし、確立された発がんリスクの指標 (染色体異常)
17 との関連性は一貫してない (US EPA 2006)。
18

19 *in vitro* での哺乳動物の試験系 (シリアンハムスターまたはチャイニーズハム
20 スター細胞) では、酢酸鉛による染色体構造異常について相反する結果が得られ
21 ている。酢酸鉛により、DNA 修復頻度及び非染色性の損傷やギャップの頻度が
22 増加した。酢酸鉛と硫酸鉛は共に正常な有糸分裂を妨げた。硫化鉛と硝酸鉛は共
23 にチャイニーズハムスターV79 細胞のヒポキサンチン・グアニン・ホスホリボ
24 シル二リン酸転移酵素 (HPRT) の遺伝子座で突然変異誘発性を示した。これら
25 の研究者は、上述の鉛化合物で処理した際に姉妹染色分体交換や DNA の一本鎖
26 損傷を起こすことを証明出来なかったことから、鉛の遺伝毒性の機序は DNA 修
27 復酵素等による間接的なものであると考えられた。このことは、酢酸鉛のみと
28 それに紫外線照射を組み合わせた一連の実験でも確認されたが、酢酸鉛のみでは、
29 HeLa 細胞での DNA 鎖の損傷や HPRT 座での突然変異が誘発されず、V79 チ
30 ャイニーズハムスター細胞での姉妹染色分体交換頻度も増加させなかった。しか
31 し、全てのエンドポイントにおいて、鉛は紫外線が誘導する DNA 損傷のプロセ
32 スで DNA 修復酵素を阻害し、エンドポイントの頻度を増加させた。これらの研
33 究者は、ポリメラーゼやリガーゼのような修復酵素による干渉やカルシウムによ
34 る作用の可能性を示唆した。また、鉛が蛋白質のアミンやカルボキシル基と錯体
35 を形成することが酵素の不活性化につながる可能性があることを示唆した。チャ
36 イニーズハムスター卵巣細胞を使った最近の研究では、鉛による突然変異性は、
37 鉛が触媒的に行う過酸化水素のような活性酸素の中間体形成による可能性があ
38 ると報告された (ATSDR 1999)。
41

42 8. 発がん性

43 実験動物レベルでは、鉛の発がん性が繰り返し確認されているが、大部分の試
44 験では高用量のみの投与であったり、投与量の設定に問題があったり、雌雄い
45 ずれかの試験であったり、試験動物数や観察項目が不十分であったりする等、試験
46 方法に問題があるため定量的な評価を行うことができないとされている (WHO
47 1995)。定量的な評価に問題がないと考えられている試験としてはAzarら(1973)

1 の実験がある。Azar ら(1973)は、雌雄各 50 匹のラットと対照群に雌雄各 100
2 匹を使用し、0、10、50、100、500、1,000、2,000 ppm となるように酢酸鉛を
3 混合した飼料を 2 年間投与した結果、500 ppm (血中鉛濃度 77.8 µg/dL) 以上
4 の群で腎腫瘍が認められるが、雌では 2,000 ppm 以上 (血中鉛濃度 98.4 µg/dL)
5 の群でのみ認められた。腫瘍の大部分は尿細管上皮由来の腺腫 (良性腫瘍) であ
6 り、100 ppm 以下の濃度では腫瘍は認められなかったと報告された (Azar et al.
7 1973)。

8 US EPA (2006) では、鉛は動物において発がん性を示すと評価されている。
9 しかし、最近のデータでは、鉛がメタロチオネインの誘導合成に関与し、腫瘍形
10 成の防止または減少に役立つことが示されている。鉛によるげっ歯類細胞の形質
11 転換する可能性を評価した *in vitro* 細胞培養試験では、結果が一貫していないこ
12 とから、曝露の経過変化に注意を払った試験が必要であるとしている。また、鉛
13 が補助的な発がん性あるいは他の化合物の発がんプロモーターであることを示
14 唆する証拠が増えている。培養細胞試験では、可能性のある非遺伝的なメカニズ
15 ムまたは補助的な変異原性が裏づけられている (US EPA 2006)。

19 IX. 国際機関等での評価

21 1. JECFA

22 JECFA における最初の鉛の評価は、1972 年の第 16 回会議で行われ、人にお
23 ける鉛の血中濃度などを基に成人に対する耐容摂取量として 3 mg/人が設定さ
24 れた。この値は、PTWI として 50 µg/kg 体重/週に相当し、1977 年の第 28 回会
25 議でもこの PTWI が再確認された。

26 1986 年の第 30 回 JECFA では、乳児と小児に対する PTWI として 25 µg/kg
27 体重/週が設定された。この PTWI 設定の根拠は、Ziegler ら (1978)および Ryu
28 ら (1983)の研究結果に基づくものである。これらの研究では、鉛の平均摂取量
29 が 3~4 µg/kg 体重/日程度であれば体内への蓄積は認められないが、摂取量が 5
30 µg/kg 体重/日以上になると体内への蓄積が認められると報告されている。この
31 PTWI は、鉛が蓄積性の有害物質であるために鉛の体内負荷の如何なる増加も避
32 けるべきであるという立場から設定された (JECFA 1987)。

33 1993 年の第 41 回 JECFA では、胎児も乳児や小児と同様に鉛の影響に対して
34 感受性が高いことや、鉛が容易に胎盤を通過して母体から胎児へ移行することな
35 どから、PTWI の対象範囲は全ての年齢層に拡大された。また、鉛曝露と血中鉛
36 濃度との用量関係を確立するため、IPCS (International Program on Chemical
37 Safety) タスクグループが採用した小児 (2 歳児の体重 10 kg) の変換係数とし
38 て 0.16 (1 日鉛摂取量当たりの血中鉛濃度) が了承され、神経行動学的発達への
39 影響が示されない血中鉛濃度として 5.7 µg/dL 以下(安全係数は未使用)が算出さ
40 れた (JECFA 1993)。

42 PTWI に相当する血中鉛濃度

$$44 \quad 25 \mu\text{g/kg 体重/週} \times 10 \text{ kg 体重} \div 7 \text{ 日} \times 0.16 \mu\text{g/dL}/\mu\text{g/日} = 5.7 \mu\text{g/dL}$$

46 1999 年の第 53 回 JECFA では、いくつかの研究で出生前後に鉛曝露を受けた

1 小児の血中鉛濃度と IQ 低下との関連性が示されたが、血中鉛濃度が 10~15
2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を下回ると、交絡因子の影響および分析や測定精度の限界に起因する不確
3 実性が増加することから、認知障害に係る血中鉛濃度の閾値は存在するかもしれ
4 ないが、血中鉛濃度が 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下での関連性の証拠は疑わしいとされ、従来
5 の PTWI (25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週) が継続された (JECFA 2000)。

6 7 2. WHO 飲料水水質ガイドライン

8 WHO の飲料水基準ガイドラインでは、大気・水・食物を含む生活環境中の鉛
9 の存在、生体内動態、実験動物および試験管内実験成績、ヒトで観察された所見
10 を考慮して基準が提案されている。人工栄養児の体重を 5 kg、JECFA の PTWI
11 における飲料水の寄与率を 50%、飲料水の摂取量を 0.75 L/日と仮定すると、ガ
12 イドライン値は 0.01 mg/L となった。幼児は最も感受性が高いことから、この
13 ガイドライン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とされた。
14 このリスク評価は 1993 年に行われたものであるが、2003 年の最終タスクフォ
15 ース会議では第 3 版でも維持されることが合意された (WHO 2004)。

16 17 3. IARC

18 IARC (2004)では、鉛およびその無機化合物の発がん性を次のように評価した。
19 肺がんに関しては、米国及び英国の鉛電池工場作業員 (他の発がん物質曝露は原
20 則的になし) とイタリア、スウェーデン、米国 (2工場) の鉛製錬工場作業員 (砒
21 素に対する混合曝露あり) の計6工場での疫学研究がある (IARC 1980、Cooper
22 et al. 1985、Malcolm & Barnett 1982、Selevan et al. 1986b)。このうちスウ
23 エーデンの鉛製錬工場調査を除くと、肺がん発生率の増加は外部の対照群に比べ
24 て無いかまたは僅かであり、喫煙による増加が考えられるとされた。スウェー
25 デンの製錬工場調査例では、2倍に増加していたが、砒素曝露に由来する可能性を
26 除外することは出来ないとされた。この6工場以外に多業種を対象に行われたフ
27 ィンランドの調査では、鉛曝露濃度はこの6工場よりも低かったが、鉛曝露濃度
28 の上昇とともに肺がん発生は増加する傾向を示した。但し、肺がん発生の増加傾
29 向は、推計学的に有意ではなかった。また、この6工場の調査では、胃がん発生
30 の解析も行われた。これら5調査のうち4調査では、胃がんが30~50%増加して
31 いたが、人種・食習慣・ピロリ菌感染による交絡の可能性があるとされた。脳、
32 神経系、その他の臓器の腫瘍発生についても解析が行われたが断定的ではなかつ
33 た。一般住民の鉛曝露を血中鉛濃度で代表させた解析が行われ、有意な肺がん発
34 生率の上昇が報告されたが、なお断定的ではなかった。これらの知見を基に鉛の
35 ヒトに対する発がん性を示す証拠は限定的 (limited evidence) と評価された。

36 一方、動物実験では、酢酸鉛投与によるラット腎がん、ラット脳グリオーマ、
37 ラットの副腎がん、ラット複数臓器がん、亜酢酸鉛 [lead subacetate
38 $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{Pb}(\text{OH})_2$] 投与によるラット・マウスの腎がん、ラット脳グリ
39 オーマなどの陽性所見があるという知見から、鉛の実験動物に対する発がん性は
40 十分な証拠 (sufficient evidence) があると評価された (IARC 1980、1976、NCI
41 1979)。

42 総合評価としては、無機鉛はヒトに対しておそらく発がん性がある (probably
43 carcinogenic to humans: グループ2A) に分類され、2008年時点でも維持されてい
44 る。

4. 米国環境保護庁 (US EPA) と米国疾病予防管理センター (CDC)

US EPAは、小児の身体・知能発達遅延、小児の注意集中時間および学習能力のごく僅かな低下や成人の腎障害および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飲料水基準として0.015 mg/Lを定めた。飲料水の汚染源としては、家庭配水系の鉛管部分の腐蝕、自然堆積物の浸食があげられるとした (EPA 2007a)。

無機鉛及び鉛化合物への曝露による健康影響には、神経毒性、発育遅延、高血圧、聴覚障害、ヘモグロビン合成異常、及び男性生殖能力障害等がある。重大なことに、鉛による健康影響の多くは、明確な兆候がなく起るかもしれない。特に子供の場合には、慢性影響が生じる通常の間よりも前に、重大な影響を及ぼす。6歳以下の子供は手をしゃぶる行動が頻繁なため、曝露のリスクが高い。このことから、EPAは1985年に無機鉛のRfDの提出を検討したが、ある種の血清酵素の濃度や子供の神経行動発達への影響は、本質的に閾値が存在しないぐらい非常に低い血中鉛濃度で生じることから、1つのRfDを作成するのは不相当であると結論した。最新の鉛の薬物動態学の知見は、既存の鉛の体内負荷量を正確に計算することは困難なため、標準的な手法で導き出されたリスク値は潜在的なリスクを正確に示していないことを示唆している。鉛は体内の、特に骨に蓄積されるが、体内負荷量は年齢、健康状態、栄養状態によって、胎児や乳児では妊娠及び授乳期間中の母親の体内負荷量によって著しく変動する。EPAは、こうした理由と閾値がないという理由により鉛の参考値を作成することはまだ適当でないと報告している (US EPA 2004)。

CDCは、1991年報告で小児の血中鉛10 µg/dLを懸念されるレベル (level of concern) とし、2004年時点でも以下の3点から食品中の鉛量に対する参照用量 (RfD : reference dose) を設定することは出来ないとし、この値を変更していない。

- 血中鉛10 µg/dL以下で小児の発育に有害な影響があったことを示す明確な報告がない。
- 分析の限界から小児の曝露を血中鉛10 µg/dLの線で明確に分けることが出来ない。
- 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。

また、CDCは、鉛およびその化合物をB2 (おそらくヒト発がん物質 : probable human carcinogen) に分類している (EPA 2007b)。

5. 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH)

米国産業衛生専門家会議 (ACGIH : American Conferences of Governmental Industrial Hygienists) では、鉛作業員に対するBEI (Biological Exposure Indices) として血中鉛濃度30 µg/dLを提示するとともに、出産の可能性のある女性に対して血中鉛濃度が10 µg/dL以上である場合には出生児の血中鉛濃度が10 µg/dLを越す可能性、すなわち認知機能低下の危険を伴う可能性があるとして警告している。このBEIは、鉛作業員およびその胎児の継続的な機能障害の防止あるいは最小にする値として設定されている。なお、BEI以下でも障害が見られる場合があるが、一過性の所見又は回復可能な所見であるとされている。成人における所見は、用量-反応関係の側面から表21のように要約されている。自然流産増加・妊娠期間短縮・出生時体重低下は、血中鉛濃度30 µg/dL以上で発生するとす

1 る報告があるが、確定的ではないとされている。

2 また、鉛作業員に対するBEI血中鉛濃度30 µg/dLに対応する気中の許容濃度
3 (作業環境中の個人曝露濃度)は、0.05 mg/m³に設定されている。発がん性は、
4 鉛とその無機化合物を「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
5 関連については明らかでない物質」に分類されている (ACGIH
6 2007a,b)

8 表21 成人における所見と血中鉛濃度

所見	血中鉛濃度
神経系	
急性脳障害	90 µg/dL 以上
臨床的な神経障害	60 µg/dL
認識力試験陽性	40 µg/dL
末梢神経伝導度低下	30 µg/dL
心理機能・心理運動機能	30 µg/dL
貧血	40 µg/dL
高血圧	30 µg/dL
腎障害	30 µg/dL
男性生殖機能：精子数低下度	40 µg/dL
性ホルモン変化	35 µg/dL

9
10
11 6. 日本産業衛生学会

12 表 22 及び 23 に日本産業衛生学会 (JSOH : The Japan Society for
13 Occupational Health) が職業曝露許容濃度として勧告した鉛に関する値を示す。

14
15 表 22 鉛の職業曝露許容濃度 (OEL)

物質 [CAS No.]	化学式	OEL		皮膚吸収	発がん性 クラス	感作性クラス		提案年
		ppm	mg/m ³			経気道	経皮道	
鉛・鉛化合物 (アルキル鉛化合物を除く鉛) [7439-92-1]	Pb	—	0.1		2B			1982

16
17
18 表 23 鉛の生物学的モニタリングに基づく職業曝露許容濃度 (OEL-B)

物質	分析試料	パラメーター	OEL-B	サンプリング時間	提案年
鉛・鉛化合物 (アルキル鉛化合物を除く鉛)	血液	鉛	40µg/dL	重要ではない	1994

1 X. 食品健康影響評価

我が国においては、鉛曝露によるヒトに対する有害性は、鉛を扱う作業者の職業病として古くから鉛中毒が知られていることから、職業曝露における血中鉛濃度と有害影響との関係を調べた知見が数多く報告されてきた。1970年代に有鉛ガソリンの使用からの排出ガス等による環境汚染が問題となったが、環境への鉛排出規制が強化されたことに伴って鉛曝露量が大幅に減少していることから、一般環境における疫学的知見は少ない。一方、米国等においては、古い家屋で長年使用されてきた鉛含有塗料が、小児における鉛曝露の原因の一つとして社会的な問題となってきた。鉛含有塗料は、過去何十年もの間、家庭用塗料として使用されてきたため、未だに鉛含有塗料を使用した家屋がかなりの割合で残っている。そのため、古くなった鉛含有塗料は剥離して住宅周辺土壌や室内塵に紛れ込み、マウシングや異食を介して小児の曝露源となっていることから、米国等では小児に関する疫学的知見が数多く報告されている。

ヒトが食品等に含まれる鉛の経口曝露を受けた場合、鉛は消化管で吸収される。消化管における吸収率は、成人では 10～15%に対して小児では約 40%とかなり高い。体内に吸収された鉛は、骨に最も多く蓄積され、成人では体内負荷量の約 94%が骨に存在し、小児では体内負荷量の 73%が骨に存在する。生物学的半減期については、成人の血液及び臓器等の軟組織で 36～40 日に対して骨で 17～27 年と長い。女性の骨に蓄積された鉛は、妊娠期に動員されて胎盤へ移行し、胎児の曝露源となる。臍帯血中鉛濃度は母体血中鉛濃度の 80～100%に相当する。授乳期においても母体骨から鉛が動員されて母乳へ移行する。母乳中鉛濃度は母体血中鉛濃度の 10～30%の範囲で変動する。胎児のみならず出生後の小児でも血液脳関門が未熟であるため、血中鉛が発達中の中枢神経系に悪影響を及ぼすと考えられている。これらのことから、小児は成人に比較して鉛に対する感受性が高いと考えられている。

今回の食品健康影響評価（以下、リスク評価）においては、曝露状況、吸収率、感受性等を考慮し、小児と成人を区別して用量-反応評価を行った。また、小児については、米国等で報告されている疫学的知見を中心に、成人については、職業曝露における疫学的知見を中心に、必要に応じて動物実験の知見を加えてリスク評価を行った。

1. 有害性の確認

(1) 神経系への影響

鉛の高濃度曝露を受けた作業者に見られる急性脳障害や乳幼児に見られる白粉による鉛脳症は古くから知られている。鉛作業者の中枢神経機能を調べた研究では、認知機能等の低下が認められ、鉛作業者の末梢神経機能への影響を調べた研究では、神経伝導速度や聴力等の低下が認められている。

小児の神経行動学的発達への影響については、多様な研究デザイン、異なる分析・評価方法、様々な集団を含むコホート研究や横断的研究等の疫学的知見が数多く報告され、社会経済的地位や家庭環境等の交絡因子を調整した後でも、かなり低い血中鉛濃度で IQ 等の低下が一貫して認められている。

実験動物の研究から得られた所見は、ヒトの所見と一致することから、ヒトにおける影響を定性的に予測することができると考えられている。

鉛の神経系への作用機構については、鉛はニューロンでセカンドメッセンジャーとして働くカルシウムに置き換わることが可能であることから、電位調整性カ

1 ルシウムチャンネルを阻止し、カルシウム流入とグルタミン酸や NMDA (N-メ
2 ル-D-アスパラギン酸)³⁵のような神経伝達物質放出を阻止してシナプス伝達を阻害す
3 ることやドーパミン作動系でアセチルコリンの放出を阻害し、ドーパミンの取り
4 込みを阻害することが報告されている。

5 これらの所見から、鉛による神経系への影響は明らかであり、特に小児及び胎
6 児において影響は重大であり、かつ最も感受性が高いと考えられる。

7 8 (2) 心血管系への影響

9 疫学研究では、血圧の上昇や高血圧などの心血管系の有害リスクの増加と鉛曝
10 露の関係が一貫して示されてきたことから、心血管系への影響は明らかである。
11 なお、US EPA(2006)では、現在の鉛曝露量(血中鉛濃度)よりも累積した過去
12 の鉛曝露量(骨中鉛濃度)の方が心血管系への影響を評価する上で重要な曝露指
13 標と考えられるとされている。

14 15 (3) 血液／造血系への影響

16 鉛曝露により貧血や鉛蒼白が観察されることやヘム合成阻害(ALA-D及びフ
17 ェロケラターゼ等の酵素活性阻害)から、血液・造血系への影響は明らかである。

18 19 (4) 腎臓への影響

20 従来の疫学研究では、鉛曝露による腎障害が観察されていることから、腎臓へ
21 の影響は明らかであるが、特異的な影響指標がないことや他の有害物質の混合曝
22 露による影響の可能性も考えられている。

23 24 (5) 内分泌系／免疫系への影響

25 内分泌系への影響については、甲状腺に関係するホルモンで相反する知見が存
26 在するが、その他のホルモンに関する知見は不十分である。

27 免疫系への影響については、小児の低濃度の鉛曝露により血中鉛濃度の増大と
28 血清イムノグロブリン(血清IgE)濃度との間に有意な関連性が一貫して認めら
29 れているが、毒性学的知見は不十分である。

30 31 (6) 生殖への影響

32 高濃度の職業曝露では、男性で生殖能力低下、女性で受胎能力の低下及び流産
33 率の上昇などが報告されており、生殖への影響は明らかである。

34 35 (7) 発がん性

36 ヒトの疫学研究で肺がんや胃がんの発生率の増加の可能性が示唆されている
37 ことやラット・マウスの陽性所見から、IARC(2004)ではグループ2A(ヒトに対
38 しておそらく発がん性がある)に分類されている。しかし、評価に用いられたヒ
39 トのデータが高濃度の職業曝露の知見であるため、吸入曝露による影響、ヒ素な
40 どの混合曝露や喫煙の影響などの交絡因子の可能性が指摘され、ヒトに対して発
41 がん性を示す証拠は限定的であると考えられている。また、一般環境における疫
42 学研究においても、経口曝露における発がん性の証拠が十分ではないことから、

³⁵ グルタミン酸やNMDAの受容体は、記憶・学習や経験依存的神経回路網の整備などの脳神経系の本質的な機能の基本過程
であると考えられているシナプス可塑性に重要な役割を果たしている(中西ら2006)。

1 一般環境における長期低濃度曝露（主に食品や器具・容器包装を経由したヒトの
2 経口曝露）を考慮した本リスク評価においては、発がん性に着目することは適当
3 ではないと考えられる。

4 5 2. 用量-反応評価

6 鉛に関する様々な有害性が疫学研究や動物実験等で報告されており、特に、神
7 経系は感受性が高いと考えられている。

8 小児については、1991年、US EPA及びCDCは、鉛曝露が神経行動学的発達
9 へ悪影響を及ぼすことを示唆した1980年代の多くの報告を基に血中鉛濃度10
10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を超えないように勧告した。一方、JECFAは、出生前後の鉛曝露を受けた
11 小児の血中鉛濃度とIQ低下との関連性を示唆したが、血中鉛濃度が10～15
12 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を下回ると、交絡因子の影響や分析・測定精度の限界に起因する不確実性
13 が増加することから、10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下での関連性の証拠は疑わしいと評価した。し
14 かし、最近の知見では、10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下の血中鉛濃度でも小児のIQの低下との関
15 連性を示唆する疫学研究が報告され、US EPA(2006)の最近の評価では、血中鉛
16 濃度が5～10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、もしくはそれより低い範囲で幼児の認知機能の低下を明ら
17 かに実証する報告や2～8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ の低い範囲で就学前後の小児の学力に影響する
18 ことを示唆する報告が取り上げられている。

19 成人については、職業曝露に関する疫学研究が数多くあるが、一般環境からの
20 曝露に関する疫学的研究は非常に少ない。WHO(1995)のIPCSでは、脳障害は血
21 中鉛濃度が100～200 $\mu\text{g}/\text{dL}$ で起こり、鉛作業者の末梢神経伝導速度の低下や知
22 覚運動障害に関連する閾値レベルとして30～40 $\mu\text{g}/\text{dL}$ が推定されている。また、
23 血中鉛濃度が10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下でも神経系、腎臓、心血管系への影響を示唆する知見
24 が報告されている。

25 今回のリスク評価では、他の器官に比べて感受性が高い神経系への影響に着目
26 した。小児については、低い血中鉛濃度とIQ等の神経行動学的発達への影響と
27 の関連を調べた疫学研究に基づき用量-反応評価を行い、成人については、職業
28 曝露における疫学研究のデータを基にBMD法を用いて用量-反応評価を行った。

29 30 (1) 曝露指標

31 血中鉛は、生物学的半減期が成人で36～40日間と比較的短いため、血中鉛濃
32 度は一般に最近の曝露量だけを反映していると考えられている。鉛の体内動態は
33 血液、骨及び軟部組織間を循環していることから、一回のみの採血による血中鉛
34 濃度に基づいて慢性的な低濃度曝露と急性的な高濃度曝露とを区別することは
35 難しい。しかし、慢性的な曝露条件下のみでは、異なる器官等の間における鉛分
36 布は定常状態にあることやサンプル採取の容易さとサンプルの均一性から、血中
37 鉛は体内負荷量を査定するための指標としてヒトの疫学研究から動物実験まで
38 最も幅広く使用されている。

39 脱落歯は、胎児曝露から脱落するまでの長期間の鉛蓄積量を測定するためには
40 有用な組織であるが、歯の位置、脱落した年齢、分析サンプル（象牙質か全歯）
41 による脱落歯中鉛濃度の変動を考慮しなければならないこと(SAHC 1993)、そ
42 れぞれの研究者が異なる手順によって分析しているという欠点がある。

43 骨中鉛も脱落歯同様に鉛の蓄積性の観点から重要な曝露指標であるが、多くの
44 データを収集することが困難であること等から、ヒトの疫学的知見の数が限られ

1 るという欠点がある。

2 尿中鉛は、排泄濃度が比較的強く変動しやすい。また、低い尿中鉛濃度を分析
3 することは、尿量補正が技術的に困難であることから、一般的なスクリーニング
4 における使用は限定されるとしている(CDC、1985)。

5 毛髪中鉛は、子供の曝露指標として使用されてきた(Marlowe & Errera、
6 1982 ; Wilhelm 他、1989)が、毛色、肌理、毛を採取する箇所及び成長段階によ
7 る変動があると報告されている(Wilhelm 他、1989)。また、毛髪中鉛濃度は外部
8 からの汚染を避けることが困難であるとしている (WHO 1995)。

9 本リスク評価においては、慢性的な曝露条件のみによる影響を調べた疫学研究
10 に着目していることから、多くの知見で幅広く使用されている血中鉛濃度を曝露
11 指標として用量-反応評価を行った。

12 (2) 影響指標

13 疫学研究で用いられる鉛曝露による標的器官毎の影響指標を表 24 に示す。

14 表 24 影響指標の種類

標的器官		影響指標
心血管系		血圧、心電図、総末梢血管抵抗
血液・造血系		ALA-D 活性、血漿・血液中 ALA 濃度、ヘモグロビン濃度、 ヘマトクリット値、赤血球数、赤血球プロトポルフィリン濃度、 好塩基斑点赤血球
神経系	中枢神経	知能 (IQ)・記憶・視覚運動機能・注意力・人格・心理学など のテスト、事象関連電位
	末梢神経 ・自律神経 ・知覚神経	運動神経伝導速度、 心電図 RR 間隔変動 振動感覚、聴覚
	中枢・末梢神経	身体重心動揺 (平衡感覚)
腎臓		尿中総蛋白・β2-MG・NAG 濃度
内分泌系		チロキシン濃度、甲状腺刺激ホルモン濃度、唾液コルチゾール 濃度、血清プロラクチン濃度、下垂体ホルモン濃度
免疫系		血清免疫グロブリン濃度
生殖系		精子濃度、受胎能力、流産率、

17
18
19 小児の神経系への影響については、認知機能 (神経行動学的発達) を測定する
20 指標として IQ が広く用いられている。IQ は知能検査によって得られる。知能検
21 査は、学校教育に適用するための判断能力や推理能力、すなわち、特別な手当が
22 一切なくても授業を受けることが可能な学習の基礎能力を調べることを目的に
23 開発されている。知能検査及び関連する認知機能検査を表 25 に示す。

24 知能検査は、検査者が問題の解き方を説明して課題を解かせる形式 (いわゆる
25 テスト形式) により行われ、可能な限り要素的な能力を限定して測定するような
26 手法が用いられる。例えば、学力検査における算数には、算数だけでなく読み書
27 きの能力が含まれるが、知能検査における算数は口頭のみでの回答であり、読み書

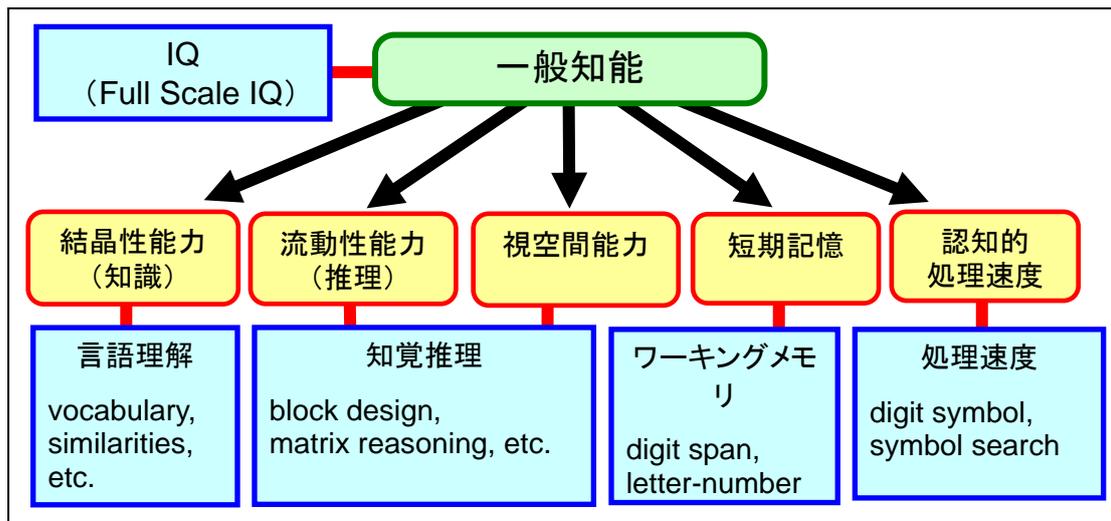
1 きの能力は別途に測定される。
 2 発達検査では、基本的に幼児の行動観察を行うものであるが、親から質問票を
 3 取る形式のものもある。認知検査は、知能検査と学力検査の両方を含むものであ
 4 る。
 5

6 **表 25 知能検査及び関連する認知機能検査の種類**

種類	検査名
学力検査	Kaufman Test of Educational Achievement
認知検査 (心理・教育検査)	Woodcock-Johnson Psycho-educational Battery
知能検査	Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI) Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) Stanford Binet Intelligence Scale McCarthy Scales of Children's Abilities British Ability Scales
発達検査	Bayley Scales of Infant Development

7
 8
 9 代表的な知能検査である Wechsler の検査 (WISC, WPPSI, WAIS) における
 10 **IQ** は、基本的に平均が 100、標準偏差が 15 に設定されている。知能検査を作成
 11 する場合、標準化という手続きを行う。標準化とは、1,000～2,000 人を事前に検
 12 査し、検査結果の得点が正規分布モデルによって定められる標準得点で何点に相
 13 当するかを年齢群毎に予め決定する手続きのことである。標準化された課題
 14 (subtest:下位検査) 毎の標準得点を合計し、この合計得点の分布に基づいて得
 15 られた標準得点を **IQ** としている。標準化は検査を改訂するときにも行われる。
 16 **WISC** や **WPPSI** という検査の最終版では、結晶性能力 (知識)、流動性能力 (推
 17 理)、視空間能力、短期記憶、認知的処理速度を測定する。**WISC** の第 4 版では、
 18 結晶性能力には言語理解、流動性能力及び視空間能力には知覚推理、短期記憶に
 19 はワーキングメモリ、認知的処理速度には処理速度という名前が付けられている。
 20 **Verbal IQ** (言語性 **IQ**) は言語理解とワーキングメモリの 2 つの能力を合わせた
 21 もの、**Performance IQ**(動作性 **IQ**)は知覚推理と処理速度をあわせたもの、
 22 **Full-Scale IQ** (全検査 **IQ**)は言語性 **IQ** と動作性 **IQ** をあわせたものである (図
 23 10)。

24 **IQ** は指数であるため、誤差が生じ、**WISC** や **WAIS** における測定誤差は 3 点
 25 以内と考えられている。したがって、検査結果における有意差の判断基準は **IQ**
 26 差が 3 点以上ある場合と考えられる。ただし、検査の種類によって構成する課題
 27 が異なるため、検査の種類が異なる **IQ** の意味は微妙に異なる。



Carroll (1993) を参考に作成

図 10 WISC 第 4 版における IQ を構成する 5 つの能力及び課題

これらの知能検査における注意点は、子供の意欲、不安、注意力の影響が混入してくることから、トレーニングを受けた熟練の検査者によって行われる必要があること、同じ受検者でも別の検査方法で測定すると異なる IQ が得られたり、同じ検査方法でも 2 回目以降に測定した IQ が練習効果により高くなったりすることなどである。

低濃度の鉛曝露によるヒトの有害影響をリスク評価する際においては、IQ 低下の臨床的な特徴が明確にされていない。IQ 低下の原因としては、鉛の影響の他に、遺伝要因（親の知的障害等）、環境要因（貧困、スラム街、低栄養、養育、教育不良等）が関与していると考えられる。したがって、知能検査で鉛の影響がどれだけ関与しているか正確に測定することは難しい。しかしながら、実験動物等を用いた研究では、種間における感受性や体内動態などに違いはあるが、鉛曝露と有害影響との間における因果関係を立証することは可能である。実験動物等を用いた研究は、曝露量、曝露時期、交絡因子の制御が困難なヒトの疫学研究の妥当性を裏付ける証拠を提供していると考えられる。サルを用いた実験では、低い血中鉛濃度でも神経行動学的異常（弁別逆転学習、遅延交代課題等）が観察されており、ヒトにおける鉛の影響に対する理解を補足している。また、鉛曝露と IQ との関連性を調べた疫学研究では、交絡因子を調整することによって、検査結果の信頼性を補っている。US EPA(2006)では、乳児及び 7 歳以下の小児での発育初期（胎児期、新生児期、出生直後より後の期間）における鉛曝露が神経行動学的発達へ及ぼす影響については、異なる試験デザイン、多様な集団、異なる発達評価手順からなる多くの試験にわたって顕著な整合性が認められ、神経認知能力および他の神経行動への鉛の悪影響は、多くの交絡因子（養育の質、親の知能、および社会経済的地位など）を調整した後でも明らかであると評価されている。

IQ 以外の影響指標としては、生後の体重増加、頭囲、注意欠如多動性障害

1 (ADHD) のための精神障害診断及び統計マニュアルの基準に基づいた体系的診
2 断問診がある。

3 4 (3) 疫学的知見

5 6 ①小児の有害影響を及ぼさない血中鉛濃度の推定

7 小児における有害影響は、他の器官に比べて感受性が高いとされる神経系への
8 影響に着目することが適当であると考えられている。また、小児の神経系へ影響
9 を調べた多くの疫学研究では、影響指標として IQ が広く用いられている。これ
10 らの疫学研究にはコホート研究と横断的研究がある。コホート研究については、
11 コホートの数が限定され、血中鉛濃度が比較的高い集団を対象としたものが多く、
12 それぞれのコホートで曝露パターン（鉛精錬所近郊の居住、鉛含有のペンキで塗
13 装された古い家、道路近郊の住居、飲料水の水質など）、社会経済的環境、子供
14 の養育法等に違いがある。また、対象集団の出生前から生後数年にわたって曝露
15 指標と曝露影響の経時変化を追跡調査しているが、どの時期の鉛曝露が 6 歳以降
16 の小児の IQ に影響を及ぼしているのか、必ずしも一定の結果が得られていない。
17 一方、横断的研究については、鉛曝露を受けた時期、鉛の影響が現われる時期、
18 鉛の影響状態（持続性又は回復性）の経時変化が明らかではないが、低い血中鉛
19 濃度を持ち、社会経済的環境に偏りが無い集団を対象にした報告があることから、
20 コホート研究の結果を補完することができると考えられる。

21 本リスク評価では、鉛曝露と IQ 低下との関連性を調べた疫学研究内容を確認
22 し、特に、小児が鉛曝露を受ける時期と有害影響が発現する時期が異なることか
23 ら、胎児期（臍帯血及び母体血）から 10 歳程度までの血中鉛濃度と IQ との関連
24 性を生後から追跡調査したコホート研究に着目し、一連の調査のある時点の状況
25 を調べた横断的研究でコホート研究結果を補完した。また、IQ 低下の原因とし
26 て様々な交絡因子が関係していることを踏まえ、交絡因子の調整が不十分な報告
27 は本リスク評価から除外した。

28 近年の日本における鉛曝露については、1970 年代頃からの有鉛ガソリン使用
29 の規制から急激に減少していることから、日本の小児の平均的な血中鉛濃度は低
30 レベルにあると考えられている。2004 年 7 月～2005 年 9 月の期間に静岡県立こ
31 ども病院を受診した 0～15 歳の小児 290 人を対象に測定した血中鉛濃度の算術
32 平均値は 1.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ （標準偏差 0.85 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、中央値 1.4 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、範囲 0.19～7.7
33 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ）であった（Kaji 2007、中西ら 2006）（表 26）。

1 表 26 日本の小児における血中鉛濃度

集団	検体数	算術平均値 ($\mu\text{g/dL}$)	標準偏差 ($\mu\text{g/dL}$)	中央値 ($\mu\text{g/dL}$)	最小値 ($\mu\text{g/dL}$)	最大値 ($\mu\text{g/dL}$)
0歳児	25	1.5	1.5	0.95	0.37	7.1
1歳児	25	1.5	0.65	1.5	0.43	3.4
2歳児	21	1.8	0.96	1.6	0.56	4.2
3歳児	21	1.3	0.56	1.2	0.19	2.2
4歳児	26	1.8	0.74	1.7	0.81	3.8
5歳児	25	1.7	1.4	1.5	0.68	7.7
6歳児	23	1.4	0.48	1.4	0.36	2.2
7歳児	25	1.5	0.69	1.5	0.70	3.3
8歳児	23	1.5	0.58	1.5	0.52	3.3
9歳児	25	1.6	0.82	1.4	0.81	4.7
10～12歳児	26	1.4	0.72	1.2	0.69	3.6
13～15歳児	25	1.1	0.28	1.1	0.60	1.9
全対象者	290	1.5	0.85	1.4	0.19	7.7

2 ※ 中西ら(2006)から引用

3
4
5 一方、欧米諸国等の疫学研究は、鉛製錬所や鉛電池工場などの汚染地域、有鉛
6 ガソリンの大気汚染による吸入曝露の影響が強い地域、スラム街での居住、高い
7 シングルマザー率や低教育などの社会経済的な影響が強い地域、古い家屋の鉛含
8 有塗料などのマウシングや異食を介した曝露を対象とした報告が数多くある。

9 したがって、本リスク評価では、コホート研究及び横断的研究で低濃度の血中
10 鉛濃度とIQとの用量-反応関係を調べた報告の中から、交絡因子の調整が行われ
11 たもの、日本の小児における曝露状況に近い集団を対象としたもの、閾値（臨界
12 濃度）が設定できるものに評価対象を絞り込んだ。その結果、コホート研究から
13 Juskoら(2008)の報告が、横断的研究からSurkanら(2007)の報告が選定された。

14 Juskoら(2008)の報告では、交絡因子などの完全なデータを持つ小児174名を
15 対象に6ヶ月～6歳まで追跡調査を行い、血中鉛濃度と6歳時点のWPPSIによる
16 平均IQスコアとの関連性を示した分布図（P38 図7）から、血中鉛濃度5～
17 9.9 $\mu\text{g/dL}$ の小児のIQスコアは5 $\mu\text{g/dL}$ 未満の小児と比較して明らかな低下(4.9
18 ポイント低下)が認められている。

19 Surkanら(2007)の報告では、マサチューセッツ州ボストン及びメイン州ファ
20 ーミングトン地方の小児6～10歳の534名を対象に血中鉛濃度とWISC-IIIによる
21 平均IQスコア等との関連性を調査している。年齢、人種、社会経済的地位、初
22 期養育者のIQ等の交絡因子を調整し、血中鉛濃度とWISC-IIIによる平均IQス
23 コア等との関連性を示した分布図（P45 図8）から、血中鉛濃度5～10 $\mu\text{g/dL}$
24 と1～2 $\mu\text{g/dL}$ （対照群）を比較してFull-Scale IQスコアが6.0ポイント低くな
25 り、4 $\mu\text{g/dL}$ 以下ではIQ低下が認められないとしている。また、Wisconsin Card
26 Sorting Test (WCST)の実行機能検査では、Perseveration errors（固執エラー）
27 スコアが対照群と比較して9.2ポイント低かった（ $P=0.001$ ）という所見か
28 ら、作業記憶、認知流動性などの知能検査スコアの低下に寄与していることが示
29 唆されている。この所見は、Riceら(1992)の鉛で処理されたサルを用いた動物
30 実験の固執エラー（低反応率分化強化スケジュール（DRL）の高い率の反応）
31 と同様の結果であるとされている。

32 血中鉛濃度4 $\mu\text{g/dL}$ 以下でも神経行動学的発達への影響を示唆する報告

1 (Lanphear et al. 2000、Miranda et al. 2007、Nigg et al. 2008) があるが、こ
2 れらの報告は、対象集団の母親の IQ や HOME スコアが測定されていないなど
3 交絡因子の調整が不十分であること、対象集団の社会経済的な環境が日本と大き
4 く掛け離れていること、これらのデータから血中鉛濃度の閾値レベルを推定する
5 ことは困難であることが考えられる。

6 胎児期曝露による影響を調べた報告については、鉛曝露が高い地域や高い時期
7 のコホート研究 (Bellinger et al. 1984, 1987, 1991, 1992、Dietrich et al. 1990、
8 Leviton et al. 1993、McMichael et al. 1988、Cooney et al. 1989、Wasserman
9 et al. 1994、Enhart et al. 1987, 1990、Schnaas et al. 2006、Hu et al. 2006)
10 のデータでは、母体中鉛濃度は比較的高くないが、出生後に小児の血中鉛濃度が
11 上昇していることから、IQ 等の影響指標を測定した時点の結果が胎児期の影響
12 であるか、出生後の影響であるか区別することが難しいと考えられる。

13 したがって、現時点におけるデータから、胎児を含めた小児の有害影響を及ぼ
14 さない血中鉛濃度を 4 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下に設定した。

15 なお、比較的最近に実施されているコホート研究 (Jedrychowski et al. 2008,
16 2009a, 2009b、Emory et al. 2003) のデータでは、母体血中鉛濃度や臍帯血鉛
17 濃度が 1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 前後の集団を対象としており、日本の成人の血中鉛濃度と近く、
18 発達テストの結果に胎児期曝露の影響が示唆されているが、途中経過であること
19 から、今後の報告に注目する必要があると考えられる。

21 ②成人の有害影響を及ぼさない血中鉛濃度の推定

22 これまでに推定されてきた成人の有害影響を及ぼさない血中鉛濃度 (閾値) に
23 ついては、鉛作業群と対照群との間で有意差が認められた鉛作業群の平均血
24 中鉛濃度における最小毒性量 (LOAEL) が用いられてきたことから、過小評価
25 の可能性が考えられている。また、LOAELやNOAELを用いて推定された閾値
26 は、比較集団間のサンプル数に左右され易く、実験における設定用量に規定され
27 ていると考えられている。一方、Crumpら (1984) が開発したベンチマークド
28 ース法 (BMD法: Benchmark dose法) により推定された閾値は、用量依存性
29 に係る統計学的情報量が含まれていることから、毒性発現の真の閾値を反映して
30 いると考えられ (Murata et al. 2009)、近年の環境保健・産業保健領域の許容
31 濃度等の算出に用いられている (National Research Council 2000)。

32 成人の疫学的知見は一般環境における鉛曝露を対象としたものが非常に少な
33 い。したがって、血中鉛濃度の閾値は、鉛作業群の高濃度曝露における用量-反
34 応関係を示すデータから推定されることになる。これらのデータからBMD法を
35 用いて推定される曝露量 (血中鉛濃度の閾値) の考え方を図11に示す。有害物質
36 の曝露量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
37 ていない集団 (左側の正規分布) における影響指標の異常率を P_0 、曝露量の増加
38 に伴いその異常者が増加した集団 (右側の正規分布) における異常増加率をBMR
39 (Benchmark response) とすると、その異常率が $P_0 + \text{BMR}(\%)$ となる時の曝露
40 量をBMD (Benchmark dose) と定義し、BMDの95%信頼下限値をBMDL
41 (Benchmark dose level) と呼ぶ。US EPAでは、 P_0 およびBMRともに5%を用
42 いることを推奨している。対象者数が多い場合、BMDはLOAEL に、BMDLは
43 NOAELに相当すると報告されている (Dakeishi et al. 2006)。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46

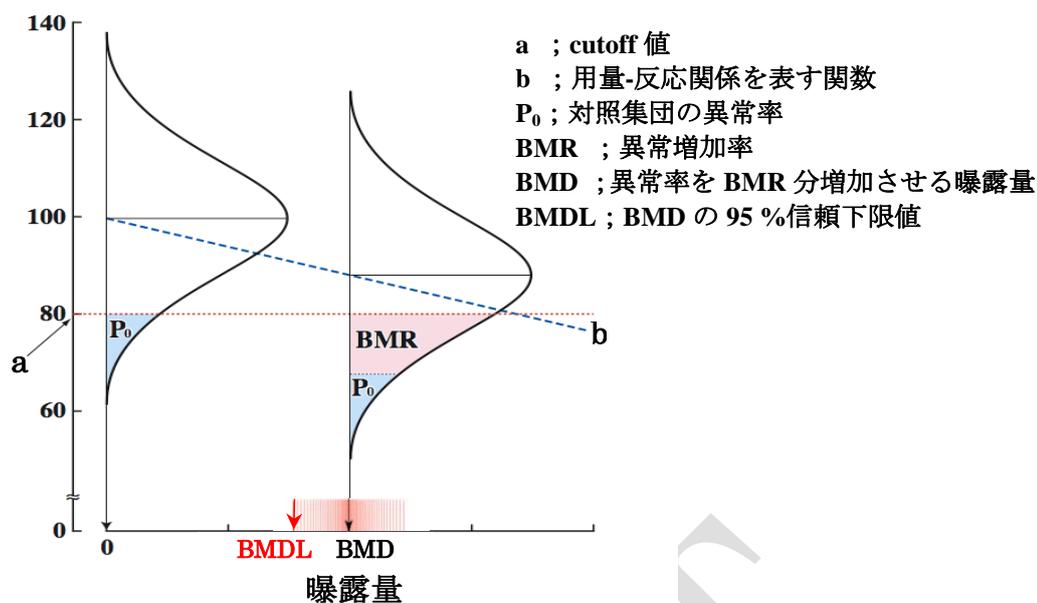


図 11 ベンチマークドースの考え方

Murata ら(2009)が BMD 法を用いて推定した主な標的器官毎の血中鉛濃度の BMDL (BMD) を表 27 に示す。BMDL が最も低い血液・造血系については、影響指標の ALA-D 活性や血漿及び血液中 ALA 濃度の変化であるが、一般集団でも見られること (Morita et al. 1996、ATSDR 2007) や鉛による ALA-D 活性の抑制はラットでも可逆的であること (Gürer et al. 1998) から、これらの影響指標の変化が必ずしも鉛の有害影響であるとみなすことはできないと考えられている。BMDL が次に低い神経系については、鉛作業員の末梢神経伝導速度や視覚誘発電位潜時で可逆的であることが示されている (Araki et al. 1980, 1987) が、中枢神経の認知機能は過去の職業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)。これらのことから、神経系を臨界臓器 (鉛の影響が最初に現れる臓器) に位置づけ、神経系のサンプル全体を加重平均して BMDL (BMD) として 10.7(17.5) $\mu\text{g}/\text{dL}$ を算出している (Murata et al. 2009)。

血中鉛濃度が 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下において、神経系 (Wright et al. 2003、O'Neil et al. 2006)、腎臓 (Muntner et al. 2003、Payton et al. 1994、Tsaih et al. 2004、Kim et al. 1996、Ekong et al. 2006)、心血管系 (Rothenberg et al. 2002、Korrick et al. 1999、Glenn et al. 2003、Vigeh et al. 2004, 2006、Menke et al. 2006) への影響や長期鉛曝露におけるこれらの影響と骨中鉛との関連を示唆する知見が報告されている。これらの知見における問題点として、高齢者集団、鉛作業員集団、1970年代までの鉛の大気汚染による高濃度吸入曝露を受けていると考えられる一般集団を対象としていること、交絡因子の調整や血中鉛濃度と臨床上的疾患との因果関係を推定するための証拠が不十分であることなどがあげられ、血中鉛濃度の閾値の推定や 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下で有害影響が明らかに認められるようなデータではないと考えられる。特に腎臓への影響については、糸球体ではなく尿細管との関連があると報告されていることから、糸球体の影響指標である血清クレアチニンを使用したデータか

1 ら鉛曝露のみによる影響であると断定することは難しい。高血圧症、糖尿病、慢
 2 性腎疾患を持つ集団を対象として腎臓への影響を調べた知見においても、交絡因
 3 子が十分に考慮されておらず、鉛曝露とこれらの疾患の関連を明確にすることは
 4 難しい。また、鉛の職業曝露を受けていない妊婦を対象に高血圧との関連を調べ
 5 た報告については、骨に蓄積した鉛が妊娠中に血液へ動員されて影響を及ぼして
 6 いる可能性が考えられるが、鉛の体内動態は複雑であり、報告データから血中鉛
 7 濃度の閾値を推定することは難しい。今後の課題として、腎臓及び血圧における
 8 用量-反応関係を示唆する報告に注意を払うとともに、骨中鉛と血中鉛との関連
 9 を明らかにする必要があると考えられる。

10 したがって、現時点におけるデータから、成人の有害影響を及ぼさない血中鉛
 11 濃度を10 µg/dL以下とした。

12
13 表 27 成人における鉛の用量-反応関係

標的器官	影響指標	BMDL (BMD) µg/dL	
血液・造血系	ALA-D 活性	2.3	(2.7)
	血漿中 ALA 濃度	2.9	(3.3)
	血液中 ALA 濃度	3.5	(4.2)
	ヘモグロビン濃度	19.5	(28.7)
	ヘマトクリット値	29.6	(44.2)
	赤血球数		
神経系		10.7	(17.5)* ¹
・ 中枢神経	事象関連電位	7.5~8.4	(11.6~12.0)
	正中神経の神経伝導速度	8.2	(13.1)
・ 末梢神経	後脛骨神経の神経伝導速度	10.3~15.4	(15.2~27.8)
	心電図 RR 間隔変動	6.1	(11.3)
・ 自律神経	身体重心動揺	12.1~16.9	(18.3~30.7)
・ 平衡感覚	振動感覚	-	(31)* ²
・ 知覚神経			
内分泌系	血清プロラクチン濃度	11.2	(21.7)
腎臓	尿中総蛋白・β2-MG・NAG 濃度	25.3~40.2	(29.9~58.9)
生殖器	精子濃度	-	(44)* ³

14 *¹ 神経系の各々機能に及ぼす血中鉛の BMDL(BMD)からサンプル数加重平均して算出

15 *² Hockey Stick 回帰モデルを用いて算出

16 *³ 最小二乗回帰法を用いて算出

17
18
19 **3. ハイリスクグループ**

20 生後 2 週~8 歳の小児の消化管における鉛の吸収率は約 40%で、成人と比較し
 21 て 3~4 倍高い。骨に蓄積した鉛の生物学的半減期は約 17~27 年と長く、妊娠
 22 期や授乳期に母親の骨中鉛が血液へ動員される。母体血中鉛は胎盤を容易に通
 23 過し、母乳中にも分泌されることから、胎児及び乳児の環境以外からの主要な曝
 24 露源は母親となる。特にこれらの時期は、脳機能が発達段階にある上、血液脳関
 25 門が未熟であることから、中枢神経系への影響を受けやすいと考えられる。最
 26 近の疫学研究では、10 µg/dL 以下の低い血中鉛濃度であっても小児の IQ が低下
 27 することを示唆する報告が数多くあり、小児の鉛に対する感受性は非常に高いと
 28 考えられる。

29 したがって、本リスク評価では、胎児及び小児をハイリスクグループに位置づ

1 けるとともに、胎児期や乳児期の鉛曝露源として、妊婦、授乳する女性、さらには鉛の骨への蓄積性及び骨中鉛からの動員を考慮して妊娠可能な年齢層の女性
2 においても胎児及び小児と同様の扱いが必要であると考えられ、ハイリスクグループに加えることとした。
3
4

5 6 7 XI. 結論

8
9 有害影響を及ぼさない血中鉛濃度

ハイリスクグループ³⁶

4 µg/dL 以下

胎児、小児³⁶、妊婦、授乳する女性
妊娠可能な年齢層の女性、

ハイリスクグループ以外の成人

10 µg/dL 以下

10
11
12 根拠

13 鉛の有害影響は、小児と成人で感受性が大きく異なり、特に小児の IQ 低下等の神経行動学的発達への影響が低い血中鉛濃度において広く認められている。一方、成人では、鉛作業者の疫学研究が数多く報告されており、血液・造血系、神経系、腎臓、生殖器への影響が広く認められている。

16 今回のリスク評価では、小児と成人を区別して有害影響を及ぼさない血中鉛濃度を設定した。小児では、コホート研究及び横断的研究で血中鉛濃度と IQ との関係性を調べた 2 つの報告から、有害影響を及ぼさない血中鉛濃度 4 µg/dL 以下を導き出した。また、成人では、神経系を臨界臓器に位置づけ、BMD 法を用いて神経系の BMDL を算出し、有害影響を及ぼさない血中鉛濃度 10 µg/dL 以下を導き出した。

23 24 25 XII. まとめ及び今後の課題

26

³⁶ 生後 1 週までを早期新生児、28 日までを新生児、0 歳児を乳児、小学校入学前までを幼児、小学生を学童、中学生を生徒、生後～15 歳までを小児と定義される。

2
3 整理中
4
5

- 6
7 ACGIH 2007a. BEI document for lead, 2007
8 ACGIH 2007b. TLV document for lead, 2007
9 Altmann L, Weinsberg F, Sveinsson K, Lilienthal H, Wiegand H, Winneke G,
10 Impairment of long-term potentiation and learning following chronic
11 lead exposure. *Toxicology letters* 66:105-112, 1993.
12 Andrews KW, Savitz DA, Hertz-Picciotto I. 1994. Prenatal lead exposure in
13 relation to gestational age and birth weight: A review of epidemiologic
14 studies. *Am J Ind Med* 26:13-32.
15 Anttila A, Heikkilä P, Pukkala E, et al. 1995. Excess lung cancer among
16 workers exposed to lead. *Scand J Work Environ Health* 21:460-469.
17 Anttila A, Heikkilä P, Nykyri E, et al. 1996. Risk of nervous system cancer
18 among workers exposed to lead. *J. Occup Environ Med* 38:131-136.
19 Apostoli P, Maranelli G, Micciolo R. 1992. Is hypertension a confounding
20 factor in the assessment of blood lead reference values? *Sci Total*
21 *Environ* 120:127-134.
22 Araki S, Honma T, Yanagihara S, et al. 1980. Recovery of slowed nerve
23 conduction velocity in lead-exposed workers. *Int Arch Occup Environ*
24 *Health* 46:151-157.
25 Assennato G, Paci C, Molinini R, et al. 1986. Sperm count suppression
26 without endocrine dysfunction in lead-exposed men. *Arch Environ.*
27 *Health* 4:387-390.
28 ATSDR, Toxicological Profile for Lead. U.S. Department of Health and
29 Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances
30 and Disease Registry. 1999.
31 ATSDR, Toxicological Profile for Lead(Draft for Public comment). U.S.
32 Department of Health and Human Services, Public Health Service,
33 Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 292-296,2007.
34 NN, Yoshinaga J, Takahashi J. 2004. Exposure assessment of lead
35 among Japanese children. *Env Health Prev Med* 9: 257-261.
36 Azar A, Trochimowicz HJ, Maxfield ME. 1973. Review of lead studies in
37 animals carried out at Haskell Laboratory: Two year feeding study
38 and response to hemorrhage study. In: Barth D, Berlin A, Engel R, et
39 al., eds. *Environmental health aspects of lead; Proceedings,*
40 *International Symposium, October 1972, Amsterdam, The*
41 *Netherlands. Luxembourg: Commission of the European Communities,*
42 *199-210.*
43 Baghurst PA, McMichael AJ, Wigg NR, et al. 1992. Environmental exposure
44 to lead and children's intelligence at the age of seven years. *New Engl*
45 *J Med* 327:1279-1284.
46 Baker EL Jr, Landrigan PJ, Barbour AG, et al. 1979. Occupational lead
47 poisoning in the United States: Clinical and biochemical findings
48 related to blood lead levels. *Br J Ind Med* 36:314-322.

- 1 Barry PSI. 1975. A comparison of concentrations of lead in human tissues. *Br*
2 *J Ind Med* 32:119-139.
- 3 Barry PSI, Concentrations of lead in the tissues of children. *Br J Ind Med*
4 1981; 32:119-139.
- 5 Bellinger D, Leviton A, Waternaux C, et al. 1987. Longitudinal analyses of
6 prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development.
7 *N Engl J Med* 316:1037-1043.
- 8 Bellinger D, Leviton A, Rabinowitz M, et al. 1991a. Weight gain and maturity
9 in fetuses exposed to low levels of lead. *Environ Res* 54:151-158.
- 10 Bellinger DC, Sloman J, Leviton A, et al. 1991b. Low-level lead exposure and
11 children's cognitive function in the preschool years. *Pediatrics*
12 87:219-227.
- 13 Bellinger DC, Stiles KM, Needleman HL. 1992. Low-level lead exposure,
14 intelligence and academic achievement: A long-term follow-up study.
15 *Pediatrics* 90:855-861.
- 16 Bellinger D, Leviton A, Allred E, et al. 1994. Pre- and postnatal lead exposure
17 and behavior problems in school-aged children. *Environ Res* 66:12-30.
- 18 Bogden JD, Thind IS, Louria DG, et al. 1978. Maternal and cord blood metal
19 concentrations and low birth weight: A case control study. *Am J Clin*
20 *Nutr* 31:1181-1187.
- 21 Brooks B. Gump, Paul Stewart, Jacki Reihman, Ed Lonky, Tom Darvill,
22 Patrick J. Parsons, Douglas A. Granger, Low-level Prenatal and
23 Postnatal Blood Lead Exposure and Adrenocortical Responses to
24 Acute Stress in Children. *Environmental Health Perspectives*,
25 VOLUME 116, NUMBER 2, 2008.
- 26 Bushnell PJ, Bowman RE. 1979a. Effects of chronic lead ingestion on social
27 development in infant Rhesus monkeys. *Neurobehav Toxicol*
28 1:207-219.
- 29 Bushnell PJ, Bowman RE. 1979b. Persistence of impaired reversal learning in
30 young monkeys exposed to low levels of dietary lead. *J Toxicol Environ*
31 *Health* 5:1015-1023.
- 32 Bushnell PJ, Levin ED, Effects of zinc deficiency on lead toxicity in rats.
33 *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 5: 283-288, 1983.
- 34 Campara P, D'Andrea F, Micciolo R, et al. 1984. Psychological performance of
35 workers with blood-lead concentration below the current threshold limit
36 value. *Int Arch Occup Environ Health* 53:233-246.
- 37 Canfield RL, Henderson CR, Cory-Slechta DA, et al. 2003. Intellectual
38 impairment in children with blood lead concentrations below 10
39 microgram per deciliter. *N Engl J Med* 348:1517-1526.
- 40 Cardozo dos Santos A, Colacciopo S, Dal Bó CMR, et al. 1994. Occupational
41 exposure to lead, kidney function tests, and blood pressure. *Am J Ind*
42 *Med* 26:635-643.
- 43 Chao SL, Moss JM, Harry GJ. Lead-induced alterations of apoptosis and
44 neurotrophic factor mRNA in the developing rat cortex, hippocampus,
45 and cerebellum. *J Biochem Mol Toxicol* 2007;21:265-272
- 46 Chen A, Dietrich KN, Ware JH, et al. 2005. IQ and blood lead from 2 to 7
47 years of age: Are the effects in older children the residual of high blood

1 lead concentrations in 2-year-olds? *Environ Health Perspect*
2 113:597-601.

3 Cheng Y, Schwartz J, Sparrow D, et al. 2001. Bone lead and blood lead levels
4 in relation to baseline blood pressure and the prospective development
5 of hypertension. *Am J Epidemiol* 153:164-171.

6 Chetty CS, Reddy GR, Murthy KS, Johnson J, Sajwan K, Desai D.
7 Perinatal lead exposure alters the expression of neuronal nitric oxide
8 synthesis in rat brain. *Int J Toxicol* 2001;20:113-120

9 Chiodo LM, Jacobson SW, Jacobson JL. 2004. Neurodevelopmental effects of
10 postnatal lead exposure at very low levels. *Neurotoxicol Teratol*
11 26:359-371.

12 Chiodo LM, Covington C, Sokol RJ, Hannigan JH, Jannise J, Ager J,
13 Greenwald M, Delaney-Black V, Blood lead levels and specific
14 attention effects in young children. *Neurotoxicol Teratol*, 2007;
15 29(5):538-546.

16 Chisolm JJ Jr. 1962. Aminoaciduria as a manifestation of renal tubular injury
17 in lead intoxication and a comparison with patterns of aminoaciduria
18 seen in other diseases. *J Pediatr* 60:1-17.

19 Chowdhury AR, Dewan A, Gandhi DN, Toxic effect of lead on the testes of rat.
20 *Biomedica Biochemica Acta* 43: 95-100, 1984.

21 Christoffersson JO, Ahlgren L, Schütz A, et al. 1986. Decrease of skeletal lead
22 levels in man after end of occupational exposure. *Arch Environ Health*
23 41:312-318.

24 Chuang H-Y, Kuo C-H, Chiu Y-W, et al. 2007. A case-control study on the
25 relationship of hearing function and blood lead concentrations of lead,
26 manganese, arsenic, and selenium. *Sci Total Environ* 387, 79-85.

27 Cocco P, Hua F, Boffetta P, et al. 1997. Mortality of Italian lead smelter
28 workers. *Scand J Work Environ Health* 23:15-23.

29 Cohn J, Cox C, Cory-Slechta DA, The effects of lead exposure on learning in a
30 multiple repeated acquisition and performance shedule.
31 *Neurotoxicology* 14: 329-346, 1993.

32 Cooney GH, Bell A, McBride W, et al. 1989a. Low-level exposures to lead: The
33 Sydney lead study. *Dev Med Child Neurol* 31:640-649.

34 Cooney GH, Bell A., McBride W, et al. 1989b. Neurobehavioural consequences
35 of prenatal low level exposure to lead. *Neurotoxicol Teratol* 11:95-104.

36 Cory-Slechta DA, Weiss B, Cox D. 1985. Performance and exposure indices of
37 rats exposed to low concentrations of lead. *Toxicol Appl Pharmacol*
38 78:291-299.

39 Cory-Slechta DA, Pokora MJ, Widzowski DV. 1992. Postnatal lead exposure
40 induces supersensitivity to the stimulus properties of a D2-D3 agonist.
41 *Brain Res* 598:162-172.

42 Cory-Slechta DA. 1995a. Relationships between lead-induced learning
43 impairments and changes in dopaminergic, cholinergic, and
44 glutamatergic neurotransmitter system functions. *Annu Rev*
45 *Pharmacol Toxicol* 35:391-415.

- 1 Cramér K, Goyer RA, Jagenburg R, Wilson MH. 1974. Renal ultrastructure,
2 renal function, and parameters of lead toxicity in workers with
3 different periods of lead exposure. *Br J Ind Med* 31:113-127.
- 4 Cullen MR, Robins JM, Eskenazi B. 1983. Adult inorganic lead intoxication:
5 Presentation of 31 new cases and a review of recent advances in the
6 literature. *Medicine* 62:221-247.
- 7 Davis JM, Svendsgaard DJ. 1990. Nerve conduction velocity and lead: A
8 critical review and meta-analysis. In: Johnson BL, et al., eds.
9 *Advances in neurobehavioral toxicology*. Chelsea, MI: Lewis
10 Publishers, 353-376.
- 11 de la Burdè B, Choate MS Jr. 1972. Does asymptomatic lead exposure in
12 children have latent sequelae? *J Pediatr* 81:1088-1091.
- 13 Den Hond E, Nawrot T, Staessen JA. 2002. The relationship between blood
14 pressure and blood lead in NHANES III. *J Hum Hypertens*
15 16:563-568.
- 16 Devi CB, Reddy GH, Prasanthi RP, Chetty CS, Reddy GR. Developmental
17 lead exposure alters mitochondrial monoamine oxidase and
18 synaptosomal catecholamine levels in rat brain. *Int J Dev Neurosci*
19 2005;23:375-381
- 20 Dietrich KN, Krafft KM, Bornschein RL, et al. 1987a. Low-level fetal lead
21 exposure effect on neurobehavioral development in early infancy.
22 *Pediatrics* 80:721-730.
- 23 Dietrich KN, Krafft KM, Shukla R, et al. 1987b. The neurobehavioral effects
24 of early lead exposure. *Monogr Am Assoc Ment Defic* 8: 71-95.
- 25 Dietrich KN, Succop PA, Bornschein RL, et al. 1990. Lead exposure and
26 neurobehavioral development in later infancy. *Environ Health*
27 *Perspect* 89:13-19.
- 28 Dietrich KN. 1991. Human fetal lead exposure: Intrauterine growth,
29 maturation, and postnatal neurobehavioral development. *Fund Appl*
30 *Toxicol* 16:17-19.
- 31 Dietrich KN, Berger OG, Succop PA. 1993a. The developmental consequences
32 of low to moderate prenatal and postnatal lead exposure: Intellectual
33 attainment in the Cincinnati lead study cohort following school entry.
34 *Neurotoxicol Teratol* 15:37-44.
- 35 Dietrich KN, Berger OG, Succop PA. 1993b. Lead exposure and the motor
36 development status of urban six-year-old children in the Cincinnati
37 Prospective study. *Pediatrics* 91:301-307.
- 38 Dingwall-Fordyce I, Lane RE. 1963. A follow-up study of lead workers. *Br J*
39 *Ind Med* 20:313-315.
- 40 Draski LJ, Burright RG, Donovan PJ. 1989. The influence of prenatal and/or
41 postnatal exposure to lead on behavior of preweanling mice. *Physiol*
42 *Behav* 45:711-715.
- 43 Englyst V, Lundström N-G, Gerhardsson L, et al. 2001. Lung cancer risks
44 among lead smelter workers also exposed to arsenic. *Sci Total Environ*
45 273:77-82.
- 46 Erenberg G, Rinsler SS, Fish BG. 1974. Lead neuropathy and sickle cell
47 disease. *Pediatrics* 54:438-441.
- 48 Ernhart CB, Morrow-Tlucak M, Marbler MR, et al. 1987. Low level lead

- 1 exposure in the prenatal and early preschool periods: Early preschool
2 development. *Neurotoxicol Teratol* 9:259-270.
- 3 Ernhart CB, Greene T. 1990. Low-level lead exposure in the prenatal and
4 early preschool periods: Language development. *Arch Environ Health*
5 45:342-354.
- 6 Ernhart CB, Greene T. 1992. Postpartum changes in maternal blood lead
7 concentrations. *Br J Ind Med* 49:11-13.
- 8 Factor-Litvak P, Kline JK, Popovac D, et al. 1996. Blood lead and blood
9 pressure in young children. *Epidemiology* 7:633-637.
- 10 Factor-Litvak P, Graziano JH, Kline JK, et al. 1991. A prospective study of
11 birthweight and length of gestation in a population surrounding a lead
12 smelter in Kosovo, Yugoslavia. *Int J Epidemiol* 20:722-728.
- 13 Fanning D. 1988. A mortality study of lead workers, 1926-1985. *Arch Environ*
14 *Health* 43:247-251.
- 15 Ferguson SA, Bowman RE. 1990. Effects of postnatal lead exposure on open
16 field behavior in monkeys. *Neurotoxicol Teratol* 12:91-97.
- 17 Ferguson SA, Felipa HN, Bowman RE. 1996. Effects of acute treatment with
18 dopaminergic drugs on open field behavior of adult monkeys treated
19 with lead during the first year postpartum. *Neurotoxicol Teratol*
20 18:181-188.
- 21 Foster WS, Reproductive toxicity of chronic lead-exposure in the female
22 cynomolgus monkeys. *Reproductive Toxicology* 6 : 123-131.
- 23 Foster WG, McMahan A, YoungLai EV, Hughes EG, Rice DC. 1993.
24 Reproductive endocrine effects of chronic lead exposure in the male
25 cynomolgus monkey. *Reprod Toxicol* 7: 203-209.
- 26 Fox DA, Campbell ML, Blocker YS. 1997. Functional alterations and
27 apoptotic cell death in the retina following developmental or adult
28 lead exposure. *Neurotoxicology* 18(3):645-664.
- 29 Freeman R. 1965. Reversible myocarditis due to chronic lead poisoning in
30 childhood. *Arch Dis Childn* 40:389-393.
- 31 Fulton M, Raab G, Thomson G, et al. 1987. Influence of blood lead on the
32 ability and attainment of children in Edinburgh. *Lancet* 1:1221-1225.
- 33 Gartside PS. 1988. The relationship of blood lead levels and blood pressure in
34 NHANES II: Additional calculations. *Environ Health Perspect*
35 78:31-34.
- 36 Gennart JP, Bernard A, Lauwerys RA. 1992a. Assessment of thyroid, testes,
37 kidney and autonomic nervous system function in lead-exposed
38 workers. *Int Arch Occup Environ Health* 64:49-57.
- 39 Gennart JP, Buchet JP, Roels H, et al. 1992b. Fertility of male workers
40 exposed to cadmium, lead, or manganese. *Am J Epidemiol*
41 135:1208-1219.
- 42 Gerhardsson L, Lundström NG, Nordberg G, et al. 1986. Mortality and lead
43 exposure: A retrospective cohort study of Swedish smelter workers. *Br*
44 *J Ind Med* 43:707-712.
- 45 Gerhardsson L, Chettle DR, Englyns V, et al. 1992. Kidney effects in long-term
46 exposed lead smelter workers. *Br J Ind Med* 49:186-192.

- 1 Gerr F, Letz R, Stokes L, et al. 2002. Association between bone lead
2 concentration and blood pressure among young adults. *Am J Ind Med*
3 42:98-106.
- 4 Gershanik JJ, Brooks GG, Little JA. 1974. Blood lead values in pregnant
5 women and their offspring. *Am J Obstet Gynecol* 119:508-511.
- 6 Getz LL, Haney AW, Larimore RW, McNurney JW, Leland HV, Price PW, Rolfe
7 GL, Wortman RL, Hudson JL, Soloman RL, Reinbold KA, Transport
8 and distribution in a watershed ecosystem. In: Boggess WR(ed.) *Lead*
9 *in the environment*. Springfield, Virginia, National Technical
10 Information Service, 1977; 105-133.
- 11 Gilbert SG, Rice DC. 1987. Low-level lifetime lead exposure produces
12 behavioral toxicity (spatial discrimination reversal) in adult monkeys.
13 *Toxicol Appl Pharmacol* 91:484-490.
- 14 Glenn BS, Stewart WF, Links JM, et al. 2003. The longitudinal association of
15 lead with blood pressure. *Epidemiology* 14:30-36.
- 16 Grandjean P, Lintrup J. 1978. Erythrocyte-Zn-protoporphyrin as an indicator
17 of lead exposure. *Scand J Clin Lab Invest* 38:669-675.
- 18 Greene T, Ernhart CB. 1991. Prenatal and preschool age lead exposure:
19 Relationship with size. *Neurotox Teratol* 13:417-427.
- 20 Gump BB, Stewart P, Reihman J, et al. 2005. Prenatal and early childhood
21 blood lead levels and cardiovascular functioning in 9 1/2 year old
22 children. *Neurotoxicol Teratol* 27:655-665.
- 23 Harlan WR, Landis JR, Schmouder RL, et al. 1985. Blood lead and blood
24 pressure: Relationship in the adolescent and adult US population. *J*
25 *Am Med Ass* 253:530-534.
- 26 Hawk BA, Schroeder SR, Robinson G. et al. 1986. Relation of lead and social
27 factors to IQ of low-SES children: A parital replication. *Am J Ment*
28 *Defic* 91:178-183.
- 29 Hernandez-Avila M, Peterson KE, Gonzalez-Cossio T, et al. 2002. Effect of
30 maternal bone lead on length and head circumference of newborns and
31 1-month-old infants. *Arch Environ Health* 57:482-488.
- 32 Hirata M, Kosaka H. 1993. Effects of lead exposure on neurophysiological
33 parameters. *Environ Res* 63:60-69.
- 34 Hilderbrand DC, Der R Griffin WT, Fahim MS, Effect of lead acetate on
35 reproduction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 115:
36 1058-1065.
- 37 Hogstedt C, Han M, Agrel A, et al. 1983. Neuropsychological test results and
38 symptoms among workers with well-defined long-term exposure to
39 lead. *Br J Ind Med* 40:99-105.
- 40 Hryhorczuk DO, Rabinowitz MB, Hessel SM, et al. 1985. Elimination kinetics
41 of blood lead in workers with chronic lead intoxication. *Am J Ind Med*
42 8:33-42.
- 43 Hu H, Aro A, Payton M, et al. 1996. The relationship of bone and blood lead to
44 hypertension. *The Normative Aging Study*. *J Am Med Ass*
45 275:1171-1176.
- 46 Hu H, Tellez-Rojo MM, Bellinger D, et al. 2006. Fetal lead exposure at each
47 stage of pregnancy as a predictor of infant mental development.
48 *Environ Health Perspect* 114:1730-1735.

- 1 Hui-Li Wang, Xiang-Tao Chen, Bin Yang, Fang-Li Ma, Shu Wang,
2 Ming-Liang Tang, Ming-Gao Hao, Di-Yun Ruan. Case-control study of
3 blood lead levels and attention deficit hyperactivity disorder in
4 Chinese children. *Environmental Health Perspectives*, 2008;
5 116(10):1401-1406.
- 6 IARC 2004. IARC Monogr Carc Risk hum, Vol 87, Inorganic and organic lead
7 compounds
- 8 JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Thirtieth
9 report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives,
10 World Health Organization technical report series 751, Geneva 1987;
11 35-38.
- 12 JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Forty-first
13 report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives,
14 World Health Organization technical report series 837, Geneva 1993;
15 32-35.
- 16 JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Fifty-third
17 report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives,
18 World Health Organization technical report series 751, Geneva 2000;
19 81-87.
- 20 Jett DA, Kuhlmann AC, Farmer SJ, et al. 1997. Age-dependent effects of
21 developmental lead exposure on performance in the Morris water
22 maze. *Pharmacol Biochem Behav* 57(1-2):271-279.
- 23 Jin Y, Liao Y, Lu C, et al. 2006. Health effects in children aged 3-6 years
24 induced by environmental lead exposure. *Ecotoxicol Environ Saf* 63:
25 313-317.
- 26 Kim R, Rotnitzky A, Sparrow D, et al. 1996. A longitudinal study of low-level
27 lead exposure and impairment of renal function. *The Normative Aging*
28 *Study. J Am Med Ass* 275:1177-1181.
- 29 Kimmel CA, Grant LD, Sloan CS, et al. 1980. Chronic low-level lead toxicity
30 in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 56:28-41. Krasovskii GN, Vasukovich
31 LY, Chariev OG. 1979. Experimental study of biological effects of lead and
32 aluminum following oral administration. *Environ Health Perspect* 30:47-51.
- 33 Kirkby H, Gyntelberg F. 1985. Blood pressure and other cardiovascular risk
34 factors of long-term exposure to lead. *Scand J Work Environ Health*
35 11:15-19.
- 36 Kishi R, Ikeda T, Miyake H, et al. 1983. Effects of low lead exposure on
37 neurobehavioral function in the rat. *Arch Environ Health* 38:25-33.
- 38 Koren G, Chang N, Gonen R, et al. 1990. Lead exposure among mothers and
39 their newborns in Toronto. *Can Med Ass J* 142:1241-1244.
- 40 Korpela H, Loueniva R, Yrjänheikki E, et al. 1986. Lead and cadmium
41 concentrations in maternal and umbilical cord blood, amniotic fluid,
42 placenta, and amniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol*
43 155:1086-1089.
- 44 Korrick SA, Hunter DJ, Rotnitzky A, et al. 1999. Lead and hypertension in a
45 sample of middle-aged women. *Am J Public Health* 89:330-335.
- 46 Kristensen P, Irgens LM, Daltveit AK, et al. 1993. Perinatal outcome among
47 children of men exposed to lead and organic solvents in the printing

- 1 industry. *Am J Epidemiol* 137:134-144.
- 2 Lacey RF, More MR, Richards WN. 1985. Lead in water, infant diet and
3 blood: The Glasgow Duplicate Diet Study. *Sci Total Environ*
4 41:235-247.
- 5 Lancranjan I, Popescu HI, Găvanescu O, et al. 1975. Reproductive ability of
6 workmen occupationally exposed to lead. *Arch Environ Health*
7 30:396-401.
- 8 Landrigan PJ, Baker EL Jr, Feldman RG, et al. 1976. Increased lead
9 absorption with anemia and slowed nerve conduction in children near
10 a lead smelter. *J Pediatr* 89:904-910.
- 11 Lanphear BP, Dietrich K, Auinger P, et al. 2000. Cognitive deficits associated
12 with blood lead concentrations <10 µg/dL in US children and
13 adolescents. *Public Health Rep* 115:521-529.
- 14 Lanphear Bruce P., Richard Hornung, Jane Khoury, Kimberly Yolton, Peter
15 Baghurst, David C. Bellinger, Richard L. Canfield, Kim N. Dietrich,
16 Robert Bornschein, Tom Greene, Stephen J. Rothenberg, Herbert L.
17 Needleman, Lourdes Schnaas, Gail Wasserman, Joseph Graziano, and
18 Russell Roberts, Low-Level Environmental Lead Exposure and
19 Children's Intellectual Function: An International Pooled Analysis.
20 *Environmental Health Perspectives Volume 113, Number 7, 2005.*
- 21 Levin ED, Bowman RE. 1983. The effect of pre- or postnatal lead exposure on
22 Hamilton search task in monkeys. *Neurobehav Toxicol Teratol*
23 5:391-394.
- 24 Leviton A, Bellinger D, Allred EN, et al. 1993. Pre- and postnatal low-level
25 lead exposure and children's dysfunction in school. *Environ Res*
26 60:30-43.
- 27 Lilienthal H, Winneke G. 1996. Lead effects on the brain stem auditory
28 evoked potentials in monkeys during and after the treatment phase.
29 *Neurotoxicol Teratol* 18:17-32.
- 30 Lilley SG, Florence TM, Stauber JL, The use of sweat to monitor lead
31 absorption through the skin. *The Science of the Total Environment* 76:
32 1988; 267-278.
- 33 Lillis R, Gavrilesco N, Nestoresco B, et al. 1968. Nephropathy in chronic lead
34 poisoning. *Br J Ind Med* 25:196-202.
- 35 Lindbohm M-L, Sallmén M, Anttila A, et al. 1991. Paternal occupational lead
36 exposure and spontaneous abortion. *Scand J Work Environ Health*
37 17:95-103.
- 38 López CM, Piñeiro AE, Núñez N, et al. 2000. Thyroid hormone changes in
39 males exposed to lead in the Buenos Aires area (Argentina).
40 *Pharmacol Res Commun* 42:599-602.
- 41 Lundström NG, Nordberg G, Englyst V, et al. 1997. Cumulative lead exposure
42 in relation to mortality and lung cancer morbidity in a cohort of
43 primary smelter workers. *Scand J Work Environ Health* 23:24-30.
- 44 Lutz PM, Wilson TJ, Ireland J, et al. 1999. Elevated immunoglobulin E (IgE)
45 levels in children with exposure to environmental lead. *Toxicology*
46 134:63-78.
- 47 Malcolm D, Barnett HAR. 1982. A mortality study of lead workers 1925-76.

- 1 Br J Ind Med 39:404-410.
- 2 Mantere P, Häsninen H, Hernberg S, et al. 1984. A prospective follow-up
3 study on psychological effects in workers exposed to low levels of lead.
4 Scand J Work Environ Health 10:43-50.
- 5 Marcus WL. 1986. Lead health effects in drinking water. Toxicol Ind Health
6 2:363-407.
- 7 McMichael AJ, Baghurst PA, Wigg NR, et al. 1988. Port Pirie cohort study:
8 Environmental exposure to lead and children's abilities at the age of
9 four years. N Engl J Med 319:468-475.
- 10 McMichael AJ, Baghurst PA, Vimpani GV, et al. 1994. Tooth lead levels and
11 IQ in school-age children: The Port Pirie cohort study. Am J Epidemiol
12 140:489-499.
- 13 Meredith PA, Moore MR, Campbell BC, et al. 1978. δ -Aminolaevulinic acid
14 metabolism in normal and lead-exposed humans. Toxicology 9:1-9.
- 15 Merian M, Anke M, Ihnat M, Stoepler M, Elements and Their Compounds in
16 the Environment-Occurrence, Analysis and Biological Relevance 2nd
17 Edition, Volume2: Metals and Their Compounds. WILEY-VCH Verlag
18 GmbH & CO. KGaA Weinheim, Germany. 2004.
- 19 Milford JB & Davidson CI, The size of particulate trace elements in the
20 atmosphere-a review. Journal of the Air Pollution Control Association
21 35: 1985; 1249-1260.
- 22 Milford JB & Davidson CI, The sizes of particulate sulfate and nitrate in the
23 atmosphere-a review. Journal of the Air Pollution Control Association
24 37: 1987; 125-134.
- 25 Miller CD, Buck WB, Hembrough FB, et al. 1982. Fetal rat development as
26 influenced by maternal lead exposure. Vet Hum Toxicol 24:163-166.
- 27 Milman N, Christensen JM, Ibsen KK. 1988. Blood lead and
28 erythrocyte-Zinc-protoporphyrin in mothers and newborn infants. Eur
29 J Pediatr 147:71-73.
- 30 Morrow PE, Beiter H, Amato F, et al. 1980. Pulmonary retention of lead: An
31 experimental study in man. Environ Res 21:373-384.
- 32 Mundell JA, Hill KR, Weaver JW II, In situ case history: leachable lead
33 required precipitation immobilization. Hazard Waste Manage 12:
34 1989; 23-27.
- 35 Muntner P, He J, Vupputuri S, et al. 2003. Blood lead and chronic kidney
36 disease in the general United States population: Results from
37 NHANES III. Kidney Int 63:1044-1050.
- 38 Myerson RM, Eisenhauer JH. 1963. Atrioventricular conduction defects in
39 lead poisoning. Am J Cardiol 11:409-412.
- 40 Needleman HL, Gunnoe C, Leviton A, et al. 1979. Deficits in psychologic and
41 classroom performance of children with elevated dentine lead levels.
42 N Engl J Med 300:689-695.
- 43 NSF, Transport and Distribution in a watershed ecosystem. In: Boggess
44 WR(ed.), Lead in the environment : Chapter 6. Washington DC,
45 National Science Foundation, Report No. NSFRA 770214: 1977;
46 105-133.
- 47 Newland C, Yezhou S, Logdberg B, et al. 1996. In utero lead exposure in

1 squirrel monkeys: Motor effects seen with schedule-controlled
2 behavior. *Neurotoxicol Teratol* 18:33-40.

3 O'Neil MJ, Heckelman PE, Koch C, Roman KJ, editors. *The Merck Index*.
4 14th ed. Merck and Co;2006.

5 O'Neil J, Steele G, McNair CS, et al. 2006. Blood lead levels in NASCAR
6 Nextel Cup teams. *J Occup Environ Hyg* 3: 67-71.

7 Park SK, Schwartz J, Weisskopf M, et al. 2006. Low-level lead exposure,
8 metabolic syndrome, and heart rate variability: The VA Normative
9 Aging Study. *Environ Health Perspect* 114: 1718-1724.

10 Payton M, Hu H, Sparrow D, et al. 1994. Low-level lead exposure and renal
11 function in the normative aging study. *Am J Epidemiol* 140:821-829.

12 Pilgrim W, Hughes RN, Lead, cadmium, arsenic and zinc in the ecosystem
13 surrounding a lead smelter. *Environmental Monitoring and*
14 *Assessment* 32: 1994; 1-20.

15 Pirrone N, Keeler GJ, Warner PO., Trends of ambient concentrations and
16 deposition fluxes of particulate trace metals in Detroit from 1982 to
17 1992. *Science of Total Environment*. 1995; 162: 43-61.

18 Pocock SJ, Smith M, Baghurst P. 1994. Environmental lead and children's
19 intelligence: a systematic review of the epidemiological evidence. *Br*
20 *Med J* 309:1189-1197.

21 Rabe A, French JH, Sinha B, et al. 1985. Functional consequences of prenatal
22 exposure to lead in immature rats. *Neurotoxicology* 6:43-54.

23 Rabinowitz MB, Wetherill GW, Kopple JD. 1976. Kinetic analysis of lead
24 metabolism in healthy humans. *J Clin Invest* 58:260-270.

25 Reddy GR, Suresh A, Murthy KS, Chetty CS. Lead neurotoxicity: Heme
26 oxygenase and nitric oxide synthase activities in developing rat brain.
27 *Neurotoxicity Res* 2002;4:33-39

28 Reddy GR, Basha MR, Devi CB, Suresh A, Baker JL, Shafeek A, Heinz J,
29 Chetty CS. Lead induced effects on acetylcholinesterase activity in
30 cerebellum and hippocampus of developing rat. *Int J Dev Neurosci*
31 2003;21:347-352

32 Reddy GR, Devi BC, Chetty CS. Developmental lead neurotoxicity:
33 alterations in brain cholinergic system. *Neurotoxicology*
34 2007;28:402-407

35 Reddy KJ, Wang L, Gloss SP, Solubility and mobility of copper, zinc and lead
36 in acidic environments. *Plant and Soil* 171: 1995; 53-58.

37 Reed BE, Moore RE, Cline SR, Soil flushing of a sandy loam contaminated
38 with Pb(II), PbSO₄(S) . PbCO₃(3) or Pb-naphthalene: Column results.
39 *Journal of Soil Contamination* 4: 1995; 243-267

40 Regina A. Shih, Howard Hu, Marc G. Weisskopf, Brian S. Schwartz,
41 Cumulative lead dose and cognitive function in adults: a review of
42 studies that measured both blood lead and bone lead. *Environmental*
43 *Health Perspectives* VOLUME 115, NUMBER 3, 2007.

44 Rice DC. 1985b. Chronic low-lead exposure from birth produces deficits in
45 discrimination reversal in monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol*
46 77:201-210.

- 1 Rice DC, Karpinski KF. Lifetime low-level lead exposure produces deficits in
2 delayed alternation in adult monkeys. *Neurotoxicol Teratol.* 1988
3 May-Jun;10(3):207-14.
- 4 Rice DC, Gilbert SG. Lack of sensitive period for lead-induced behavioral
5 impairment on a spatial delayed alternation task in monkeys. *Toxicol*
6 *Appl Pharmacol.* 1990 Apr;103(2):364-73.
- 7 Rice DC. Behavioral effects of lead in monkeys tested during infancy and
8 adulthood. *Neurotoxicol Teratol.* 1992 Jul-Aug;14(4):235-45.
- 9 Riess ML, Halm JK. 2007. Lead poisoning in an adult: Lead mobilization by
10 pregnancy? *J Gen Intern Med* 22: 1212-1215.
- 11 Rodrigues ALS, Rubin MA, Souza DO, et al. 1993. Lead exposure and latent
12 learning ability of adult female rats. *Behav Neural Biol* 60:274-279.
- 13 Roels HA, Lauwerys R. 1987. Evaluation of dose-effect and dose-response
14 relationships for lead exposure in different Belgian population groups
15 (fetus, child, adult men and women). *Trace Elem Med* 4:80-87.
- 16 Roels HA, Lauwerys RR, Buchet JP, Vreelust M-T. 1975. Response of free
17 erythrocyte porphyrin and urinary δ -aminolevulinic acid in men and
18 women moderately exposed to lead. *Int Arch Arbeitsmed* 34:97-108.
- 19 Ronis MJJ, Badger TM, Shema SJ, et al. 1996. Reproductive toxicity and
20 growth effects in rats exposed to lead at different periods during
21 development. *Toxicol Appl Pharmacol* 136:361-371.
- 22 Ronis MJJ, Gandy J, Badger T. 1998b. Endocrine mechanisms underlying
23 reproductive toxicity in the developing rat chronically exposed to
24 dietary lead. *J Toxicol Environ Health* 54:77-99.
- 25 Ronis MJJ, Badger TM, Shema SJ, et al. 1998c. Endocrine mechanisms
26 underlying the growth effects of developmental lead exposure in the
27 rat. *J Toxicol Environ Health* 54:101-120.
- 28 Rothenberg SJ, Karchmer S, Schnaas L, et al. 1994. Changes in serial blood
29 lead levels during pregnancy. *Environ Health Persp* 102:876-880.
- 30 Rothenberg SJ, Kondrashov V, Manalo M, et al. 2002. Increases in
31 hypertension and blood pressure during pregnancy with increased bone
32 lead levels. *Am J Epidemiol* 156:1079-1087.
- 33 Ruff HA, Bijur PE, Markowitz M, et al. 1993. Declining blood lead levels and
34 cognitive changes in moderately lead-poisoned children. *J Am Med Ass*
35 269:1641-1646.
- 36 Rummo JH, Routh DK, Rummo NJ, et al. 1979. Behavioral and neurological
37 effects of symptomatic and asymptomatic lead exposure in children.
38 *Arch Environ Health* 34:120-124.
- 39 Russ Hauser, Oleg Sergeev, Susan Korrick, Mary M. Lee, Boris Revich,
40 Elena Gitin, Jane S. Burns, Paige L. Williams, Association of Blood
41 Lead Levels with Onset of Puberty in Russian Boys. *Environmental*
42 *Health Perspectives, VOLUME 116, NUMBER 7, 2008.*
- 43 Ryu JE, Ziegler EE, Nelson SE, et al. 1983. Dietary intake of lead and blood
44 lead concentration in early infancy. *Am J Dis Child* 137:886-891.

- 1 Sallmén M, Lindbohm ML, Nurminen M. 2000. Paternal exposure to lead and
2 infertility. *Epidemiology* 11:148-152.
- 3 Sanín LH, González-Cossio T, Romieu I, et al. 2001. Effect of maternal lead
4 burden on infant weight and weight gain at one month of age among
5 breastfed infants. *Pediatrics* 107:1016-1023.
- 6 Schroeder SR, Hawk B. 1987. Psycho-social factors, lead exposure and IQ.
7 *Monoger Am Assoc Ment Defic* S:97-137.
- 8 Schütz A, Skerfving S, Ranstam J, et al. 1987. Kinetics of lead in blood after
9 the end of occupational exposure. *Scand J Work Environ Health*
10 13:221-231.
- 11 Schwartz J. 1988. The relationship between blood lead and blood pressure in
12 the NHANES II survey. *Environ Health Perspect* 78:15-22.
- 13 Schwartz J. 1994. Low-level lead exposure and children's IQ: A meta-analysis
14 and search for a threshold. *Environ Res* 65:42-55.
- 15 Schwartz J, Otto D. 1991. Lead and minor hear impairment. *Arch Environ*
16 *Health* 46:300-305.
- 17 Schwartz J, Landrigan PJ, Feldman RG, et al. 1988. Threshold effect in lead
18 induced peripheral neuropathy. *J Pediatr* 112:12-17.
- 19 Secchi GC, Erba L, Cambiaghi G. 1974. Delta-aminolevulinic acid
20 dehydratase activity of erythrocytes and liver tissue in man:
21 Relationship to lead exposure. *Arch Environ Health* 28:130-132.
- 22 Selander S, Cramér K. 1970. Interrelationships between lead in blood, lead in
23 urine, and ALA in urine during lead work. *Br J Ind Med* 27:28-39.
- 24 Selevan SG, Landrigan PJ, Stern FB, et al. 1985. Mortality of lead smelter
25 workers. *Am J Epidemiol* 122:673-683.
- 26 Selevan SG, Rice DC, Hogan KA, et al. 2003. Blood lead concentration and
27 delayed puberty in girls. *N Engl J Med* 348:1527-1536.
- 28 Seppäläinen AM, Hernberg S, Vesanto R, et al. 1983. Early neurotoxic
29 effects of occupational lead exposure: A prospective study.
30 *Neurotoxicology* 4:181-192.
- 31 Shiri R, Ansari M, Ranta M, et al. 2007. Lead poisoning and recurrent
32 abdominal pain. *Ind Health* 45: 494-496.
- 33 Siegel M, Forsyth B, Siegel L, et al. 1989. The effect of lead on thyroid
34 function in children. *Environ Res* 49:190-196.
- 35 Silva PA, Hughes P, Williams S, et al. 1988. Blood lead, intelligence, reading
36 attainment, and behavior in eleven year old children in Dunedin, New
37 Zealand. *J Child Psychol Psychiatry* 29:43-52.
- 38 Singh A, Cullen C, Dykeman A, Rice D, Foster W. 1993. Chronic lead exposure
39 induces ultrastructural alterations in the monkey testis. *J Submicrosc*
40 *Cytol Pathol* 25: 479-486.
- 41 Singh B, Chandran V, Bandhu HK, et al. 2000. Impact of lead exposure on
42 pituitary-thyroid axis in humans. *BioMetals* 13:187-192.
- 43 Sokol RZ, Madding CE, Swerdloff RS, Lead toxicity and the
44 hypothalamic-pituitary-testicular axis. *Biology of Reproduction* 33:
45 722-728, 1985.
- 46 Sokol RZ, Berman N. 1991. The effect of age of exposure on lead-induced testicular
47 toxicity. *Toxicology* 69: 269-278.

- 1 Sokol RZ, Wang S, Wan Y-JY et al. 2002. Long-term, low dose, lead exposure
2 alters the gonadotropin-releasing hormone system in the male rat.
3 *Environ Health Perspect* 110: 871-874.
- 4 Staessen JA, Lauwerys RR, Buchet J-P, et al. 1992. Impairment of renal
5 function with increasing blood lead concentrations in the general
6 population. *N Engl J Med* 327:151-156.
- 7 Stollery BT. 1996. Reaction time changes in workers exposed to lead.
8 *Neurotoxicol Teratol* 18:477-483.
- 9 Stollery BT, Banks HA, Broadbent DE, et al. 1989. Cognitive functioning in
10 lead workers. *Br J Ind Med* 46:698-707.
- 11 Stollery BT, Broadbent DE, Banks HA, et al. 1991. Short term prospective
12 study of cognitive functioning in lead workers. *Br J Ind Med*
13 48:739-749.
- 14 Sun L, Hu J, Zhao Z, et al. 2003. Influence of exposure to environmental lead
15 on serum immunoglobulin in preschool children. *Environ Res*
16 92:124-128.
- 17 Takaoka M, Yoshinaga J, Tanaka A, Influence of paint chips on lead
18 concentration in the soil of public playgrounds in Tokyo. *J. Environ.*
19 *Monit.*, 2006; 8: 393-398.
- 20 Taylor DH, Noland EA, Brubaker CM, et al. 1982. Low level lead exposure
21 produces learning deficits in young rat pups. *Neurobehav Toxicol*
22 *Teratol* 4:311-314.
- 23 Telišman S, Keršanc A, Prpić-Majić D. 1982. The relevance of arguments for
24 excluding ALAD from the recommended biological limit values in
25 occupational exposure to inorganic lead (WHO 1980). *Int Arch Occup*
26 *Environ Health* 50:397-412.
- 27 Telišman S, Cvitković P, Jurasović J, et al. 2000. Semen quality and
28 reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead,
29 cadmium, zinc, and copper in men. *Environ Health Perspect*
30 108:45-53.
- 31 Téllez-Rojo MM, Bellinger DC, Arroyo-Quiroz C, et al. 2006. Longitudinal
32 associations between blood lead concentrations lower than 10 µg/dL
33 and neurobehavioral development in environmentally exposed
34 children in Mexico City. *Pediatrics* 118:e323-e330.
- 35 The Japan Society for Occupational Health, Recommendation of Occupational
36 Exposure Limits(2007-2008), *J Occup Health*, 2007; 49: 328-344.
- 37 Todd A. Jusko, Charles R. Henderson Jr., Bruce P. Lanphear, Deborah A.
38 Cory-Slechta, Patrick J. Parsons, Richard L. Canfield, Blood Lead
39 Concentrations < 10 µg/dL and Child Intelligence at 6 Years of Age.
40 *Environ Health Perspect*. 2008; 116(2): 243-248.
- 41 Torres-Sánchez LE, Berkowitz G, López-Carrillo L, et al. 1999. Intrauterine
42 lead exposure and preterm birth. *Environ Res* 81:297-301.
- 43 Tsaih S-W, Korrick S, Schwartz J, et al. 2004. Lead, diabetes, hypertension,
44 and renal function: The Normative Aging Study. *Environ Health*
45 *Perspect* 112:1178-1182.
- 46 US EPA, Air Quality Criteria for Lead: Research Triangle Park, NC, Report
47 EPA-600/8-83/028: 1986.

1 US EPA, Air quality criteria for lead (second external review draft), National
2 Center for Environmental Assessment-RTP Office, Office of Research
3 and Development, U.S. Environmental Protection Agency, Research
4 Triangle Park, NC. EPA/600/R-05/144aB 2006.

5 US EPA , Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC. 0277
6 Lead and compounds (inorganic); CASRN 7439-92-1; 07/08/2004
7 (discussion), 11/01/1993. Available online at <http://www.epa.gov/iris/>.

8 US EPA 2007a. Action level for lead in drinking water
9 US EPA 2007b. Lead compounds (inorganic), IRIS

10 Verberk MM, Willems TEP, Verplanke AJW, et al. 1996. Environmental lead
11 and renal effects in children. *Arch Environ Health* 51:83-87.

12 Wang L, Xu S-E, Zhang G-D, et al. 1989. Study of lead absorption and its
13 effect on children's development. *Biomed Environ Sci* 2:325-330.

14 Wasserman GA, Graziano JH, Factor-Litvack P, et al. 1994. Consequences of
15 lead exposure and iron supplementation on childhood development at
16 age 4 years. *Neurotoxicol Teratol* 16:233-240.

17 Wasserman GA, Liu X, Lolocono NJ, et al. 1997. Lead exposure and
18 intelligence in 7-year-old children: The Yugoslavia prospective study.
19 *Environ Health Perspect* 105:956-962.

20 Weaver VM, Lee B-K, Ahn K-D, et al. 2003. Associations of lead biomarkers
21 with renal function in Korean lead workers. *Occup Environ Med*
22 60:551-562.

23 Weaver VM, Jaar BG, Schwartz BS, et al. 2005. Associations among lead dose
24 biomarkers, uric acid, and renal function in Korean lead workers.
25 *Environ Health Perspect* 113:36-42.

26 Wedeen RP, D'Haese P, Van de Vyver FL, et al. 1986. Lead nephropathy. *Am*
27 *J Kidney Dis* 8:380-383.

28 WHO Guidelines for drinking-water quality. Third edition. Volume 1.
29 Recommendations. World Health Organization, Geneva. 2004.

30 WHO, Air Quality Guidelines-Second Edition, Chapter 6.7 Lead. WHO
31 Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, 2001.

32 WHO, Environmental Health Criteria 165: Inorganic Lead. World Health
33 Organization, Geneva, 1995; 76-77.

34 WHO, Lead in drinking-water. Background document for development of
35 WHO guidelines for drinking-water quality. World Health
36 Organization, WHO/SDE/WSH/2003.04/09. (Originally published in
37 Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria
38 and other supporting information. World Health Organization,
39 Geneva, 1996.)

40 WHO, Safety evaluation of certain food and contaminants. Fifty-third
41 meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
42 Series 44: 2000.

43 Williamson AM, Teo RKC. 1986. Neurobehavioural effects of occupational
44 exposure to lead. *Br J Ind Med* 43:374-380.

45 Winneke G, Brockhous A, Ewers U, et al. 1990. Results from the European
46 multicenter study on lead neurotoxicity in children: Implications for
47 risk assessment. *Neurotoxicol Teratol* 12:553-559.

- 1 Wong O, Harris F. 2000. Cancer mortality study of employees at lead battery
2 plants and lead smelters,1947-1995. *Am J Ind Med* 38:255-270.
- 3 Wright RO, Tsaih SW, Schwartz J, et al. 2003. Lead exposure biomarkers and
4 mini-mental status exam scores in older men. *Epidemiology*
5 14:713-718.
- 6 Wu T, Buck GM, Mendola P. 2003. Blood lead levels and sexual maturation in
7 U.S. girls: The Third National Health and Nutrition Examination
8 Survey, 1988-1994. *Environ Health Perspect* 111:737-741.
- 9 Zarembski PM, Griffiths PD, Walker J, et al. 1983. Lead in neonates and
10 mothers. *Clin Chim Acta* 134:35-49.
- 11 Ziegler EE, Edwards BB, Jensen LR, Mhaffey RK, Fomon JS, Absorption and
12 retention of lead by infants. *Pediatric Research* 12: 1978; 29-34.
- 13 Zurich MG, Eskes C, Honegger P, Bérode M, Monnet-Tschudi F.
14 Maturation-dependent neurotoxicity of lead acetate in vitro:
15 implication of glial reactions. *J Neurosci Res* 2002;70:108-116
- 16 浅見輝男, データで示すー日本土壌の有害金属汚染. (株)アグネ技術センター, 東
17 京,2001; p7.今井 登, 寺島 滋, 太田充恒, 御子柴(氏家)真澄, 岡井貴司,
18 立花好子, 富樫茂子, 松久幸敬, 金井 登, 上岡 晃, 谷口政碩, 産業技
19 術総合研究所地質調査総合センター, 「日本の地球科学図」解説・図面集,
20 2004. <http://riodb02.ibase.aist.go.jp/geochemmap/index.htm>
- 21 瓜生 務, 北條祥子, 貴田晶子, ほか. 2004. 子宮内鉛曝露と出生時体重の関連. 日
22 衛誌 59: 387-394.
- 23 大木道則, 大沢利昭, 田中元治, 千原秀昭偏, 化学大辞典 第1版. 第6刷, 株式
24 会社 東京化学同人, 2001, p1657.
- 25 大阪府立公衆衛生研究所, 平成 17 年度 大阪府立公衆衛生研究所年報, 食品科学
26 課, 2006, p60.
- 27 河村葉子, 六鹿元雄, 平成 17 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査報
28 告書 ガラス、陶磁器、ホウロウ引き製器具・容器包装の規格及び試験
29 法の見直しに係る試験検査, 2005.
- 30 河村葉子, 川崎智恵, 峰 幸加, 六鹿元雄, 棚元憲一, 乳幼児用玩具中の有害 8
31 元素およびその溶出試験, 食品衛生学雑誌, 47: 51-57, 2006.
- 32 環境庁, 平成 11 年度環境庁委託業務結果報告書 含有量参考値再評価業務. (社)
33 土壌環境センター 平成 12 月 3 日, 2000.
- 34 給水衛生問題検討会, 給水管等に係る衛生対策について (開栓初期の水における
35 鉛の溶出問題について) , 1989.
- 36 (独)国立健康・栄養研究所 & (独)科学技術振興機構, データベースシステムホー
37 ムページ. http://nihn-jst.nih.go.jp:8888/nns/owa/nns_main.hm01
- 38 (独)国立環境研究所環境情報センター, 環境数値データベース 公共用水域水質
39 データファイル, 2005.
- 40 国立医薬品食品衛生研究所食品部, トータルダイエツト試料を用いた食品汚染物
41 の1日摂取量調査 1977~1999 年度. 斎藤行生ほか, 平成 4 年度厚生科
42 学研究報告書 食品中の有害物質等に関する研究ークリスタルガラス製
43 品及び陶磁器製品からの鉛、カドミウム、その他の金属の溶出, 1993.
- 44 東京水道局, 最近の話題 鉛製給水管の使用状況・水質調査結果. 水道ニュース
45 2001 年 9 月号, 2001.
- 46 <http://www.waterworks.metro.tokyo.jp/water-news/2001/n0109-03.htm>

1 東京都, 平成 18 年度先行調査報告書 食品用の陶磁器・紙製容器に含まれる重
2 金属の実態調査, 2006.
3 中西準子, 小林憲弘, 内藤 航, NEDO 技術開発機構、産業技術総合研究所化学
4 物質リスク管理研究センター共編, 鉛 詳細リスク評価書シリーズ 9, 丸
5 善株式会社, 2006.
6 中村有希, 高木麻衣, 吉永 淳, 田中 敦, 瀬山春彦, 柴田康行, 日本の室内塵の
7 元素組成と鉛の起源. *Indoor Environment*. Vol.11, No.1: 2008; 11-20.
8 (社)日本水道協会, 水道水質データベース 平成 15 年度原水及び浄水の水質分布
9 表, 2005. <http://www.jwwwa.or.jp/mizu/index.asp>
10 農林水産省, 国内産農産物の鉛含有実態調査結果 (平成 16 年度), 2008.
11 [http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/pdf/che](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/pdf/chem_pb.pdf)
12 [m_pb.pdf](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/pdf/chem_pb.pdf) 藤居 瑛ほか, 陶磁器およびホウロウ引き製食器具の重金属溶
13 出について, 東京衛研年報, 23, 235-259, 1971.
14 松田りえ子, 食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価に関する研究, 日常食
15 の汚染物質摂取量及び汚染物モニタリング調査研究. 厚生労働科学研究
16 費補助金, 平成 19 年度総括・分担研究報告書.
17 村田勝敬, 嶽石美和子, 〈総説〉小児の神経発達に影響する環境因子, 秋田県医師
18 会雑誌第 57 巻 2 号, 2007: 1-11.
19
20
21