

1

2

3

(案)

4

5

汚染物質評価書

6

7

鉛

8

9

10

11

12

13

14

15

2010年 月

16

食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会

17

鉛ワーキンググループ

目次

1		
2	<審議の経緯>	5
3	<食品安全委員会委員名簿>	5
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>	5
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>	6
6	要 約.....	6
7	自ら評価実施の背景	6
8	Ⅰ. 物理、化学的特性.....	7
9	Ⅱ. 鉛の生産と用途	7
10	Ⅲ. 日本の現行規制等.....	7
11	Ⅳ. 環境中の分布、動態	10
12	1. 大気中の鉛.....	11
13	2. 土壌中の鉛.....	12
14	Ⅴ. ヒトにおける曝露.....	15
15	1. 吸入曝露	15
16	2. 経口曝露	16
17	(1) 食品からの曝露.....	16
18	(2) 飲料水からの曝露.....	22
19	(3) 器具・容器包装からの曝露.....	23
20	①陶磁器	24
21	②ガラス製品	24
22	③金属製品.....	25
23	④合成樹脂製品.....	25
24	(4) 室内塵からの曝露.....	26
25	(5) 土壌からの曝露.....	26
26	(6) 玩具からの曝露.....	26
27	(7) 経口曝露量の推定.....	27
28	3. 経皮曝露	29
29	Ⅵ. 体内動態.....	29
30	1. 吸収.....	29
31	2. 分布.....	30
32	3. 代謝.....	32
33	4. 排泄.....	33
34	5. 生物学的半減期.....	34
35	Ⅶ. ヒトにおける有害性評価	35
36	1. 急性影響	35
37	2. 慢性影響	35
38	(1) 神経系への影響.....	36
39	①小児への影響.....	36

1	a. 神経行動学的発達への影響	36
2	b. 末梢神経機能への影響	50
3	②成人への影響	51
4	a. 中枢神経機能への影響	51
5	b. 末梢神経機能への影響	52
6	③神経系への作用機構	53
7	(2) 心血管系への影響	53
8	(3) 血液・造血系への影響	55
9	(4) 腎臓への影響	56
10	(5) 内分泌系・免疫系への影響	59
11	(6) 生殖への影響	59
12	①男性における生殖・発達への影響	59
13	②女性における生殖・発達への影響	60
14	(7) 発がん性	60
15	VIII. 実験動物等における有害影響	61
16	1. 急性毒性	61
17	2. 神経系への影響	61
18	3. 心血管系への影響	71
19	4. 血液・造血系への影響	72
20	5. 腎臓への影響	72
21	6. 生殖・発生への影響	72
22	7. 遺伝毒性	75
23	8. 発がん性	78
24	IX. 国際機関等での評価	79
25	1. JECFA	79
26	2. WHO 飲料水水質ガイドライン	79
27	3. IARC	80
28	4. 米国環境保護庁 (US EPA) と米国疾病予防管理センター (CDC)	81
29	5. 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH)	81
30	6. 日本産業衛生学会	82
31	X. 食品健康影響評価	83
32	1. 有害性の確認	83
33	(1) 神経系への影響	83
34	(2) 心血管系への影響	84
35	(3) 血液／造血系への影響	84
36	(4) 腎臓への影響	84
37	(5) 内分泌系・免疫系への影響	84
38	(6) 生殖への影響	84
39	(7) 発がん性	85
40	2. 用量-反応評価	85

1	(1) 曝露指標	85
2	(2) 影響指標	86
3	(3) 疫学的知見.....	89
4	①小児の有害影響を及ぼさない血中鉛濃度の推定	89
5	②成人の有害影響を及ぼさない血中鉛濃度の推定	91
6	3. ハイリスクグループ.....	93
7	XI. 結論	93
8	XII. まとめ及び今後の課題.....	94
9	<引用文献>	95
10	別紙	111
11	有害影響を及ぼさない血中鉛濃度に相当する鉛摂取量の試算	111
12	1. 小児.....	111
13	2. 成人.....	114
14	3. ハイリスクグループ	114
15		

DRAFT

1 <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

2

3 <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

4

5 <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

6

1

2 <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

3

(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

4

5

6

7

8

9

要 約

10 自ら評価実施の背景

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 (^{208}Pb (51~53%)、 ^{206}Pb (23.5~27%)、 ^{207}Pb (20.5~23%)、 ^{204}Pb (1.35~1.5%))、密度 11.34g/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 327°C 、沸点 $1,751^\circ\text{C}$ である (ATSDR¹ 2007、化学大辞典 2001、中西ら 2006)。

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)。

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²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、アルキル鉛³が自動車ガソリンのアンチノック剤⁴として添加されていた。このため、自動車排気ガスによって大気中鉛濃度が高かったが、1970 年代頃から有鉛ガソリンの使用が規制⁵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、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記録されている。米国等では、かつて鉛を含む白色塗料が室内の壁面に用いられ、壁面その剥落物とともに部屋の隅にゴミとして溜り、を口に入れることが小児の摂取に伴って鉛負荷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

¹ [米国毒性物質疾病登録庁 \(Agency for Toxic Substances and Disease Registry\)](#)

² 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。

³ 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粘膜から容易に吸収され、毒性も強い。

⁴ 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。

⁵ 自動車排出ガスに含まれる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ガソリンへの添加が禁止されている。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。

1 会議 (JECFA) が鉛の PTWI⁶として設定した 25µg/kg 体重/週の 1/2~1/10 と近
 2 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 年
 3 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
 4 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
 5 規範」が出された。

6 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
 7 律第 15 号「飲食物その他の物品取締に関する法律」が交付され、飲食物用器具
 8 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、食品衛生法の中
 9 で最も広範囲に規制されているた、最も重要な対象物質の一つである。

10 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
 11 土鍋から鉛が溶出し検出され、輸入業者が自主回収したことや、米国メーカーが
 12 米国の安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
 13 発表する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
 14 に食品衛生法の器具・容器包装及びおもちゃの規格基準における鉛に係る規格
 15 基準を見直した、国際標準規格である ISO⁷規格を基に食品衛生法の一部改正を
 16 行った。

17
 18 表 1 日本の現行規制

法律名	項目	基準値
食品衛生法	食品、添加物等の規格基準 1. 食品残留農薬	①ばれいしょ、トマト、きゅうり : 1.0mg/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 : 5.0mg/kg りんご、日本なし
	2. 清涼飲料水	①成分規格 検出してはならない。 ②製造基準 清涼飲料水の原水 : 0.1mg/L 以下 ミネラルウォーター類の原水 : 0.05mg/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)
	4. 器具・容器包装又はこれらの原材料一般の規格	A 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メッキ用スズ : 0.1%以下 ③器具・容器包装の製造・修理用金属 : 0.1%以下 ④器具・容器包装の製造・修理用ハンダ : 0.2%以下 D 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 (4%酢酸、常温 24 時間放置) ・深さ < 2.5cm : 8 µg/cm ² 以下 (ホウロウ引き加熱調理用器具 : 1 µg/cm ² 以下) ・深さ ≥ 2.5cm の加熱調理用器具以外のもの

6 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。

7 国際標準化機構 (International Organization for Standardization) の略称。ISO は電気分野を除く工業分野の国際的な標準規格を策定するために設立された非営利法人。本部はスイスジュネーブ、会員数は 157 カ国で、日本からは日本工業標準調査会 (JISC) が加盟。

		<p>(ガラス製) 容量<600ml : 1.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下 容量<3L : 0.75 $\mu\text{g/ml}$ 以下 容量\geq3L : 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下 (陶磁器製) 容量<1.1L : 2 $\mu\text{g/ml}$ 以下 容量<3L : 1 $\mu\text{g/ml}$ 以下 容量\geq3L : 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下 (ホウロウ引き) 容量<3L : 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 以下 容量\geq3L : 1 $\mu\text{g/cm}^2$ 以下 ・深さ\geq2.5cmの加熱調理用器具 ガラス・陶磁器製 : 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下 ホウロウ引き(容量<3L) : 0.4 $\mu\text{g/ml}$ 以下 ホウロウ引き(容量\geq3L) : 1 $\mu\text{g/cm}^2$ 以下 ②合成樹脂製器具・容器包装 ・材質試験 : 100 $\mu\text{g/g}$ 以下 ・溶出試験 : 1 $\mu\text{g/ml}$ 以下 (重金属試験 : 4%酢酸 60 又は 95°C30分) ③一般用ゴム製器具・容器包装 ・材質試験 : 100 $\mu\text{g/g}$ 以下 ・溶出試験 : 1 $\mu\text{g/ml}$ 以下 (重金属試験 : 4%酢酸 60 又は 95°C30分) ④ゴム製ほ乳器具 ・材質試験 : 10 $\mu\text{g/g}$ 以下 ・溶出試験 : 1 $\mu\text{g/ml}$ 以下 (重金属試験 : 4%酢酸 60 又は 95°C30分) ⑤金属缶 溶出試験 : 0.4 $\mu\text{g/ml}$ 以下 (水又は0.5%クエン酸溶液 60 又は 95°C30分)</p>
	<p>5. 器具・容器包装又はこれらの材質別規格</p>	<p>①ガラス製、陶磁器製又はホウロウ引き 溶出試験 (4%酢酸、常温 24時間放置) ・深さ<2.5cm : 8 $\mu\text{g/cm}^2$ 以下 (ホウロウ引き加熱調理用器具 : 1 $\mu\text{g/cm}^2$ 以下) ・深さ\geq2.5cmの加熱調理用器具以外のもの (ガラス製) 容量<600ml : 1.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下 容量<3L : 0.75 $\mu\text{g/ml}$ 以下 容量\geq3L : 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下 (陶磁器製) 容量<1.1L : 2 $\mu\text{g/ml}$ 以下 容量<3L : 1 $\mu\text{g/ml}$ 以下 容量\geq3L : 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下 (ホウロウ引き) 容量<3L : 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 以下 容量\geq3L : 1 $\mu\text{g/cm}^2$ 以下 ・深さ\geq2.5cmの加熱調理用器具 ガラス・陶磁器製 : 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下 ホウロウ引き(容量<3L) : 0.4 $\mu\text{g/ml}$ 以下 ホウロウ引き(容量\geq3L) : 1 $\mu\text{g/cm}^2$ 以下 ②合成樹脂製器具・容器包装 ・材質試験 : 100 $\mu\text{g/g}$ 以下 ・溶出試験 : 1 $\mu\text{g/ml}$ 以下 (重金属試験 : 4%酢酸 60 又は 95°C30分) ③一般用ゴム製器具・容器包装 ・材質試験 : 100 $\mu\text{g/g}$ 以下 ・溶出試験 : 1 $\mu\text{g/ml}$ 以下 (重金属試験 : 4%酢酸 60 又は 95°C30分) ④ゴム製ほ乳器具 ・材質試験 : 10 $\mu\text{g/g}$ 以下 ・溶出試験 : 1 $\mu\text{g/ml}$ 以下 (重金属試験 : 4%酢酸 60 又は 95°C30分) ⑤金属缶 溶出試験 : 0.4 $\mu\text{g/ml}$ 以下 (水又は0.5%クエン酸 60 又は 95°C30分)</p>

	56. おもちゃの規格基準	①うつし絵、折り紙、 ゴム製おしゃぶりと、塗装、 ポリ塩化ビニル又はポリエチレンを主体とする材料を用いて製造された部分 <u>溶出試験：1μg/ml 以下（重金属試験：水 40°C30 分）</u> ②ゴム製おしゃぶり ・材質試験：10μg/g 以下 ・溶出試験：1μg/ml 以下（重金属試験：4%酢酸 <u>640</u> <u>又は 95°C24 時間 30 分</u> ） ③塗膜及び <u>溶出試験：90μg/g 以下（0.07mol/L 塩酸、37°Cで 1 時間振とう、1 時間静置）</u> ④金属製アクセサリー玩具 溶出試験：90μg/g 以下 <u>（0.07mol/L 塩酸、37°Cで 2 時間静置）</u> [0.07mol/L 塩酸、37°Cで 1h 振とう、1h 静置 -（金属製がん具アクセサリーは 2h 静置）-]
水道法	水道水質基準	0.01mg/L 以下
環境基本法	水質汚濁に係わる環境基準	0.01mg/L 以下
	土壤汚染に係わる環境基準	0.01mg/L 以下（検液 ⁸ ） （含有量参考値 600mg/kg）
大気汚染防止法	ばい煙排出基準	10～30mg/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	0.1mg/L
下水道法	健康に係わる有害物質についての排出基準	0.1mg/L
土壤汚染対策法	第二種特定有害物質	0.01mg/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。そのため、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世界中で自然由来のものが見出される。鉛の自然由来の曝露源の大部分は火山の噴火放出物や地質化学的風化、海の波しぶき等である。少量の放射性同位鉛 (^{210}Pb) 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 19,000t (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 6,400t (Nriagu, 1979) と推定されている。鉛は、地球の地殻中に存在するため、人的活動由来の排出源以外にも、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。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)。~~これら自然天然由来の排出量は、人的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、人的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

⁸ 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 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
2 (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
3 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
4 濃度の排気に曝される。これらの環境中へ排出された鉛は、土や地表水に沈殿す
5 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)。

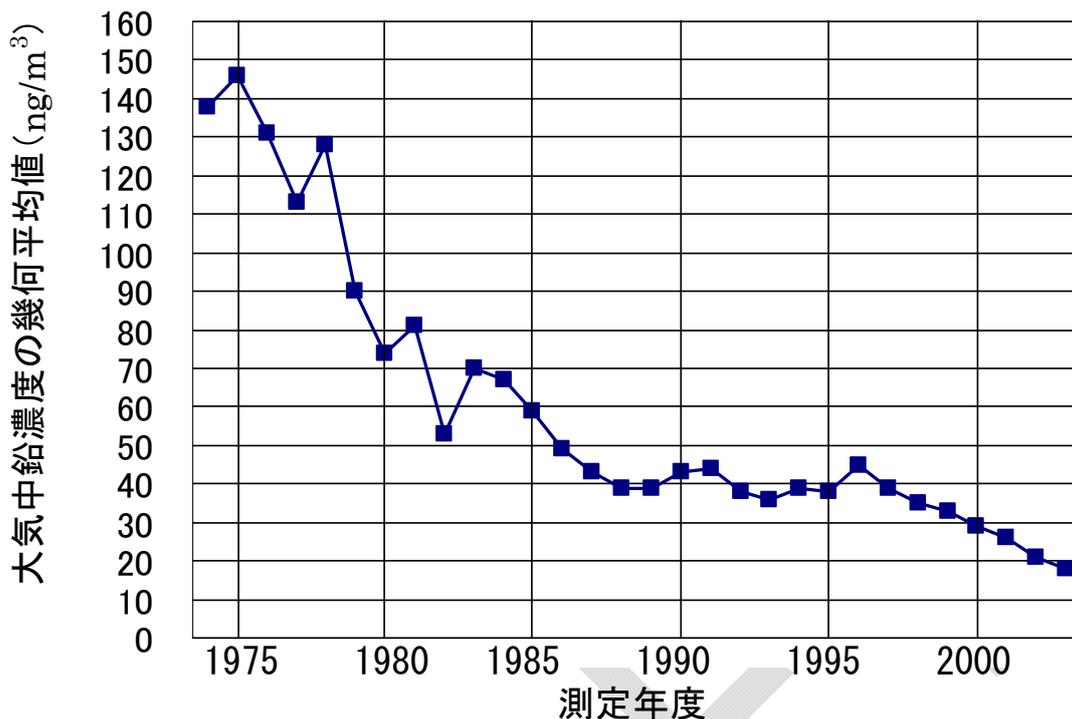
6 ヒトはこのような大気からの暴露や飲水からの暴露を受ける。また、大気や
7 水中の鉛は、動物の飲水、草や土の摂取、呼吸によって直接的に動植物の体内へ
8 取り込まれ、食物連鎖によってヒトの体内に至るが、生物濃縮はあまりない
9 (WHO 1995)。

10 11 1. 大気中の鉛

12 人の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
13 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
14 添加剤の副産物である(WHO、1987)。Nriagu 及び Pacyna(1988)は、毎年、33
15 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
16 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
17 しぶき等からの放出)は、 $0.01 \sim 0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲内と推定される(US NRC 1980)。
18 1975年以降以来報告されている最低値は、南極で測定されたもので $0.076 \text{ng}/\text{m}^3$
19 である(US EPA 1986a)。

20 大気中に排出された無機鉛化合物は、主に粒子態として存在し、移動および
21 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
22 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
23 送される。粒径が $0.55 \mu\text{m}$ 程度の鉛粒子は、64時間以上も空中を浮遊し、 $1,600 \text{km}$
24 以上も輸送されることが報告されている(Pirrone et al. 1995、Milford &
25 Davidson 1985,1987、Pilgrim & Hughes 1994)。採掘場や精錬所から大気中へ
26 排出される鉛粒子は、主に鉛-硫黄化合物(PbSO_4 、 PbO-PbSO_4 、 PbS)である
27 (US EPA 1986)。

28 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
29 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
30 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に示す作成した
31 (中西ら 2006)。大気中鉛濃度のは、過去から現在にかけて減少し続け、1975
32 年から1980年代後半にかけての急激な減少は、1975年の有鉛ガソリン使用規
33 制の影響が大きいと考えられる。また、1996年以降の大気中鉛濃度の減少傾向
34 は、焼却施設に設置されている排ガス除去装置の改善による廃棄物処理事業所か
35 らの大気排出量が大きく減少したことが挙げられる(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 10mg/kg から 20mg/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ける人為的な鉛汚染を最も受ける汚染物質の最大蓄積場所は土壌である (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、鉱物表面に吸着するか、化合物が水に溶解せずに固体として沈殿するか、あるいは土壌有機物と安定な有機金属錯体やキレートを生成して存在する。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部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、プロセスにおける土壌の 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

1 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
2 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 pH6-8 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
3 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
4 するが、pH4-6 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
5 まれる可能性が生じる (US EPA 1986)。 土壌中の鉛の背景値は 10~70mg/kg
6 の範囲内 (GEMS 1985) である。

7
8 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
9 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
10 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
11 えられている。野菜に 吸収生物利用される土壌中の鉛量は、陽イオン交換能、pH、
12 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
13 (ATSDR 2005)。

14 土壌中と植物中の鉛濃度は比例する (Davies & Thornton, 1989)。植物中の鉛
15 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
16 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
17 て困難になっている。他の環境側面と同じように植物の背景鉛レベルの測定は、
18 過去数世紀にわたる人の鉛使用による地球規模の汚染のため困難になっている。
19 人の鉛使用には、農業における鉛含有薬品の直接土壌散布と肥料の鉛汚染も含ま
20 れている。過リン酸肥料の鉛汚染は 92mg/kg の高い値が検出されている (Lisk,
21 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
22 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
23 1,000mg/kg 未満であるが、米国では 26g/kg にのぼる高い値が測定されている
24 (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
25 値は、425mg/kg で、散布されていない土壌の測定結果は 47mg/kg であった
26 (Beckett, 1979)。

27 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。ため、現在では
28 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
29 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
30 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
31 壌汚染の原因として、鉛汚染の発生源となることがある。これは塗料の種類、家
32 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
33 ていない塗って無い場合と比較して、塗ってある場合の方が予想以上に高い値に
34 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
35 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
36 (Rundle 及び Duggan, 1986)。

37 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
38 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
39 濃度幾何平均値は 13.2 μ g/g、幾何標準偏差は 2.2 であったと報告された (中西ら
40 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 21 世紀に日本の土壌で採取した地球化学図 (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 0~15cm、森林では 0~10cm

2) 地表下概ね 30~60cm のうち主要な層位 15cm

※ 浅見(2001)から引用

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が、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。

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排出される。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 0~100m)、2,500m 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 、2,500m 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% が風がによって運ばれて来てき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 0.005mg/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 0.01mg/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

8 ~~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~~
9 ~~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~~
10 ~~いと考えられる。このため、ここでは吸入曝露及び経口曝露について記載する。~~

12 1. 吸入曝露

13 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
14 液中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
15 作業、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
16 業曝露、と工場、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
17 ある。また、タバコには鉛が含まれ、1960年から1980年間のフィルター付
18 きのたばこの平均鉛含有量は2.4µg/gであり、そのうち5%が吸入される。残り
19 は灰と煙になる(Mussalo-Rauhamaa 他、1986)。

20 中西ら(2006)は、1999～2003年の日本全国における大気中鉛濃度のモニタリ
21 ング測定値と（独）国立健康・栄養研究所及び（独）科学技術振興機構(2005)
22 の小児及び成人の報告値から、確率論的曝露評価法（モンテカルロ・シミュレ
23 ション⁹）を用いて0～6歳児の小児と成人の吸入曝露量を推定した（中西ら
24 2006）。その結果を表3に示し、小児（0～6歳児の平均）と成人の吸入曝露量
25 の確率分布を比較したものを図2に示す。これらから、小児の方が成人よりも体
26 重当たりの曝露量が多く、小児の中でも年齢が低いほど曝露量が多い傾向が見ら
27 れるが、~~た~~（~~中西ら 2006~~）。年齢が低いほど体重当たりの呼吸量が多いため、
28 体重当たりの鉛の吸入曝露量も多くなると考えられる。

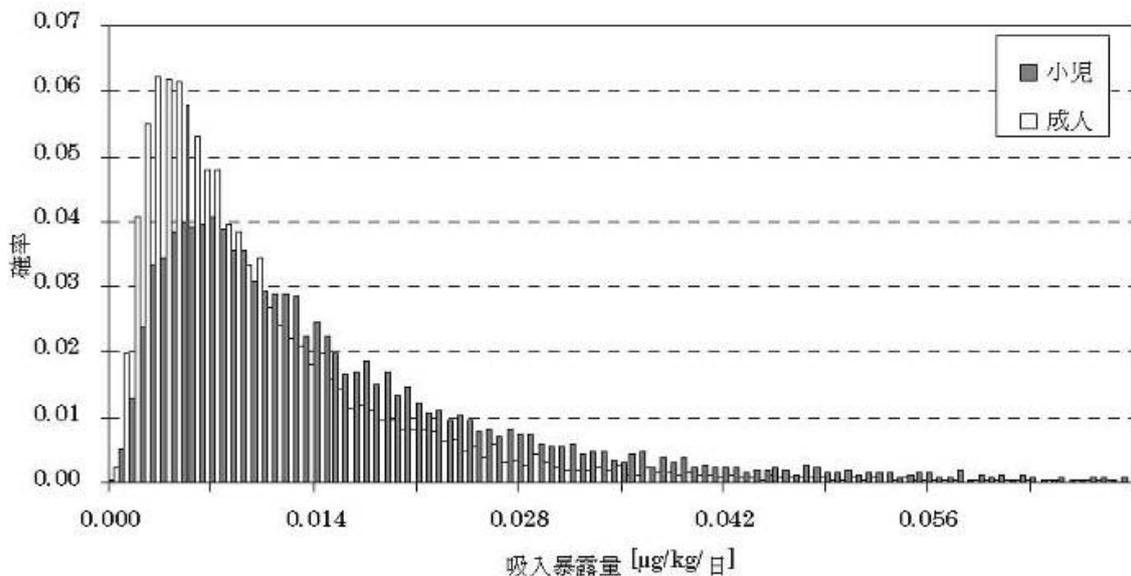
⁹ シミュレーションを行う現象に対して、その入力に大量の乱数を発生させて出力値を観測することで、その現象を確率論的に解く方法。ここでは、曝露量の変動性や個人間の曝露量の違いを考慮するために、環境中鉛濃度や曝露係数（食品摂取量や体重など）に分布を与え、Crystal Ball® 2000 (Decisioneering Inc.)を用いたモンテカルロ・シミュレーションを行うことで、曝露量を分布として推定した。モンテカルロ・シミュレーションの試行回数は10,000回とし、サンプリング手法には、確率分布を一樣な確率の区間に分割し、各区間の確率分布に従って、各区間からの値をサンプリングするラテン・ハイパー・キューブ法を採用した。

1 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

2 *0~6歳児の平均

3 ※ 中西ら(2006)から引用



18 ※ 中西ら(2006)から引用

19 図2 小児と成人の吸入曝露量の確率分布

20

21

22

23 2. 経口曝露

24 経口曝露として、主に食品、飲料水、土壌からの摂取、食品からの摂取、飲料
 25 水からの3つの曝露源摂取の3つがある。また、これらの他に、クリスタルグラ
 26 スや陶磁器等の器具・容器包装や乳幼児では、玩具から溶出する鉛もの曝露源と
 27 しての可能性考えられているもある。

28

29 (1) 食品からの曝露

30 職業曝露を受けない成人は、鉛の大部分を食品と飲料水由来のから曝露を受
 31 け摂取している。食品から鉛摂取割合は大気中、水中その他の曝露源からの鉛に

1 ベル。一方、小児では、埃と土壌からも更に曝露を受けているがことから、食品
2 や飲料水は全ての年齢層にわたり主要な曝露源であるとは限らない。土壌中の鉛
3 は、そこで育つ農作物に吸収され、大気中の鉛粒子は野菜に付着する。通常、鉛
4 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
5 た缶からの鉛曝露は、1980年以降、代替技術によって製造された鉛ハンダフリ
6 ーの缶の使用の増加により~~つて~~大幅に減少している (WHO 1995)。

7 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
8 Global Environmental Monitoring System (GEMS：地球環境モニタリングシ
9 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
10 食品中汚染物質のトータルダイエットスタディ法 (TDS法)¹⁰による摂取量調査
11 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
12 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。
13 また、定量限界以下の試料については、定量限界値の1/2をその鉛含有量として
14 曝露量を求めた¹¹。この調査結果に基づく食~~事~~品からの鉛曝露摂取量 (ND=0)
15 ¹²の30年間の推移を図3に示す。食品からの鉛曝露摂取量は、1970年代後半には
16 100µg/人/日以上であったが、それ以降から急激に減少し、1998年以降はほぼ20
17 ～340µg/人/日で一定となっている。19978年から2007年までの10年間の平均曝
18 露摂取量は、237.94µg/人/日 (体重53.3kg¹³で3.61µg/kg体重/週)であり、JECFA
19 が設定したPTWI 25µg/kg体重/週の約142.4%である。ただし、2007年は
20 392.70µg/人/日¹⁴ (体重53.3kgで45.2µg/kg体重/週)と横~~這~~い傾向からやや増加
21 している。

22 これらの鉛曝露量は定量限界以下の試料がある場合にはその曝露量を0として
23 求めている。しかし、GEMSでは、汚染物質濃度の代表値を計算する際に、ND
24 ではないデータが全体の60%以上ある場合、NDのデータを1/2LOD (limit of
25 detection：検出限界)として計算することを奨励している。鉛はトータルダイ
26 エットスタディにおいて60%以上の試料で検出されることからND=1/2LODと
27 して計算する方が適当と考えられる。そのため、トータルダイエットスタディで
28 は1998年以降この方法でも摂取量を算出している。それらの結果を表4に示す。
29 この方法によると1998～2007年の曝露量は20～40µg/人/日の間でほぼ一定であ
30 り、その間の平均値は27.4µg/人/日 (体重53.3kgで3.6µg/kg体重/週)となる。

10 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、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摂取量を推定する。マーケットバスケット方式とも呼ばれる。

11 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1/2LOD (limit of detection：定量限界) として計算することを奨励している。

12 ~~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。~~

13 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53.3kg、小児平均15.8kg、妊婦平均55.6kg)。

14 ~~GEMSで汚染物質濃度の代表値を計算する際には、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1/2LOD (limit of detection：検出限界) として計算することを奨励している。ND=1/2LODとして計算された場合、39.7µg/人/日 (体重53.3kgで5.2µg/kg体重/週)となる。~~

2007年の食事由来の曝露量 $39.7\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ($\text{ND}=1/2\text{LOD}$) に対する(体重 53.3kg で $5.2\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週)であり、におけるその14食品群からの鉛摂取量($39.7\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ($\text{ND}=1/2\text{LOD}$))の寄与率割合を図4に示す。14食品群の寄与率は、米類41.4%、雑穀・芋類11.7%、その他野菜・海草類11.0%、魚介類9.3%、嗜好飲料¹⁵8.0%、乳・乳製品5.1%及び肉・卵類4.5%であった。米の寄与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食品はみられず、全て多くの食品群に広く分布している。米の比率が高いの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高いわけではない。また、これらの食品群の寄与率割合は、過去30年余の全調査期間にわたってあまり変化していない(国衛研 2000、2007)。

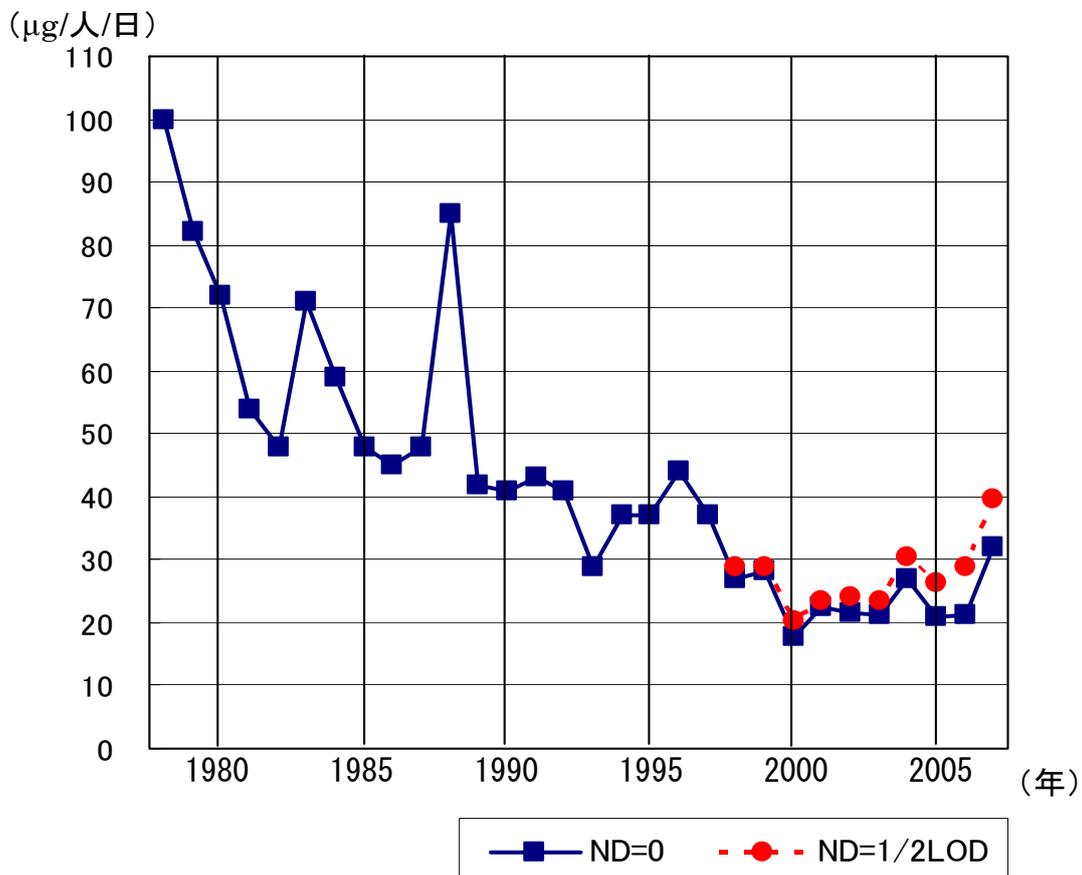


図3 食食品からの鉛曝露摂取量の推移

表—ND-1/2LODとして計算した食品からの鉛曝露量の推移

単位：μg/人/日

1998年	1999年	2000年	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年

¹⁵ 酒類、茶、コーヒー、その他嗜好飲料

<u>28.8</u>	<u>28.8</u>	<u>20.4</u>	<u>23.3</u>	<u>24.1</u>	<u>23.4</u>	<u>30.3</u>	<u>26.6</u>	<u>28.9</u>	<u>39.7</u>
-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

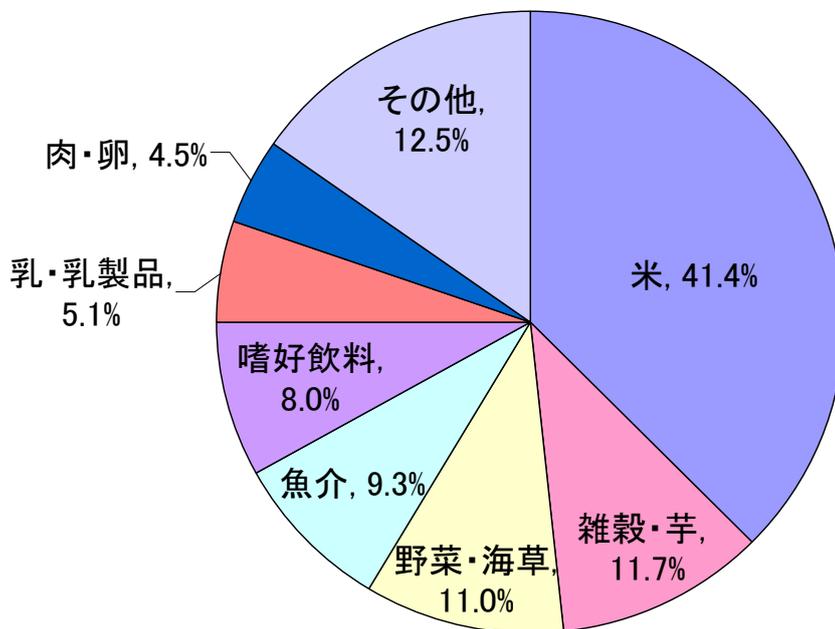


図4 2007年の食事由来の鉛曝露量 (ND=1/2LOD) に対するおける14食品群の寄与率からの鉛曝露摂取量の割合

個別の農作物食品については、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。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。なお、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、ワカサギで最高値が0.15mg/kg、平均値が0.038mg/kgであったものの、それ以外の調査対象の27魚種中26魚種¹⁶で定量限界未満の鉛含有濃度であった（農林水産省 2008）。カドミウムやメチル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。

¹⁶ ワカサギのみで定量限界以上の鉛含有濃度を検出する割合が47%、最高値が0.15mg/kg、平均値（3）が0.038mg/kgであった。

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	-
柿ワルツ（果皮付をむいたもの）	30	0.03	30	100%	0	-	0	0.02	-

2 | 注) 平均値はGEMS/Foodが示す方法に従い以下により算出した。

3 | 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

4 | 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。

5 | 平均値（1）：定量限界未満の濃度を「0」として算出

6 | 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

7 | 「定量限界」として算出

8 | 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、

9 | 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。

10 | ※ 農林水産省(2008)から引用

11 |

12 |

13 | 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症の食品の鉛

14 | 含有濃度を表5に示す。全体的に鉛含有濃度は高く、特に鉛で溶接された缶詰で

15 | 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

1 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
 2 0.2ppm以下であると報告している（大阪府立公衆衛生研究所 2005）。我が国で
 3 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。
 4

5
 6 **表5 牛乳と乳児用調製乳製品の鉛レベル**

7

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			
鉛溶接缶入り液体	30.1 (1.1-122)	13	10
鉛溶接無し缶入り液体	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 ^d		21	

8 a 出典：Dabeka & McKenzie(1987)

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

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

11 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。

12

13 海外の食事由来の鉛曝露摂取量の例として、第53回JECFA(1999)でまとめら
 14 れた推定週間摂取量を表65に示す。推定週間摂取量の平均値は0.3～24.4μg/kg
 15 体重/週の範囲にあり、多くの国では2～7μg/kg体重/週であった。中国やフラン
 16 スで高く、米国では低かった。我が国のトータルダイエツスタディから計算し
 17 た週間推定摂取量(1998～2007年の平均値)は3.62μg/kg体重/週であり、英国オ
 18 ストラリア、ニュージーランド、スウェーデンとほぼ同じレベルであった。また、
 19 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
 20 示された。これは体重当たりの食事が子供の方が多いことが主因と推測され
 21 る。
 22

1 表 67 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%タイル値
	6.3	男女	5.6	男女 2 才	11.9	飲料水含む 95%タイル値
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	9.9-48.6	中央値-最大値
				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 ⁴)	3.3 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 ※ WHO FOOD ADDITIVES SERIES 44 Safety evaluation of certain food additives and contaminants, IPCS
5 (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

6
7
8
9 (2-3) 飲料水からの曝露

10 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¹⁷、継ぎ
11 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
12 水管は管内に錆が発生せず、可撓とう性や柔軟性に富み、加工や修繕が容易であ
13 る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
14 の鉛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
15 ない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
16 問題検討会 1989)。(財)水道技術研究センター(2000)は、1999 年に実施した調
17 査で延長 27,000km を超える給水管が未だ残存していると報告した。

18 また、WHO の清涼飲料水ガイドライン改正の動き (WHO 2004) を受けて、厚
19 生労働省は、2002 年に鉛の水道水の水質基準を改定して 0.01mg/L と定め、2003
20 年 4 月から施行している。-(社)日本水道協会が公表している毎年全国 5,000 以

¹⁷ 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 上の浄水場におけるモニタリングの測定結果によると、浄水及び原水の鉛濃度の
 2 測定値の99%以上が0.005mg/L以下（そのうち大部分が検出限界以下の濃度）
 3 であり、水道水質基準を超える割合も非常に僅かであった。

4 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
 5 の水」及び「10L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
 6 4つのグループに区分した水道水中鉛濃度の分布（表76）を報告した。これに
 7 よると、朝一番の水では13～35%の家庭で水質基準の0.01mg/Lを超過してい
 8 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
 9 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
 10 程度（約10L）の水を飲用以外の用途に使用することを推奨している（東京都水
 11 道局2001）。しかし、10L流した後の水でも鉛製給水管の使用延長が3～6m
 12 の家庭では7%、6m以上の家庭では22%が水質基準を超過している。

13
 14 表8 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%

15 ※ 東京都水道局(2001)から引用

16
 17
 18 水道水からの鉛暴露量については、(1)で示したトータルダイエツトスタ
 19 ディ法による曝露量調査において、一日あたり1Lの水道水を加えて測定している
 20 ことから、その中に加味されていると考えられる。

21
 22 **(3) 器具・容器包装からの曝露**

23 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、
 24 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
 25 添加剤、顔料、不純物などに由来して様々な理由で鉛を含有する可能性があり、
 26 それらが食品と接触した際に鉛が食品に移行して食品を汚染する可能性がある。
 27 そのため、食品衛生法ので定める器具・容器包装の規格基準では、様々な材質の
 28 器具・容器包装や原材料に対して鉛または重金属の含有量または溶出量の規格を
 29 設定している。

30 器具・容器包装由来の鉛の曝露量は、その大部分が(1-2)に示した食品から
 31 の曝露でにすでに包含されている。食品からの曝露量の算出に用いたトータルダ
 32 イエツトスタディに包含されている。は、すなわち、トータルダイエツトスタ
 33 ディでは、市場に流通する食品を購入し調理を行うことにより試料を調製する。そ

1 のため、調製された試料は、輸送、製造、包装、調理等の工程で器具・容器包装
2 と接触しており、それらの影響を受けているためである。器具・容器包装のうち
3 トータルダイエッ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
4 みである。

5 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
6 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。

8 ①陶磁器

9 陶磁器は、釉薬や絵具の顔料として、また釉薬フリットと呼ばれるガラス質の
10 融点を下げ光沢を増すために鉛化合物が添加されることがある。鉛を含有してい
11 ても高温で焼成すればほとんど溶出しないが、高温では希望する色調が出ないか
12 つたり、製品にすが入りやすいなどの理由でやや低い温度で焼成すると、酸性下
13 で鉛が溶出しやすい製品となる。そのような製品を検出するために4%酢酸を満
14 たして24時間放置という溶出試験が国際標準規格（ISO）で定められ、我が国
15 の食品衛生法でも1986年から採用されている（表1）。

16 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、
17 6検体は100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を超えたという報告されている（藤居ら1971）があるが、1986
18 年に食品衛生法で規格が改正定めらされてからは大幅に減少した。検疫所におけ
19 る輸入時の検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
20 件に過ぎず、2007年で0件であったに過ぎない。国内で流通する製品について
21 は、2005年に国立医薬品食品衛生研究所で25検体、2006年に東京都で66検
22 体の調査を行った。これらの製品はいずれも廉価で着色が施されており、鉛が溶
23 出する可能性が高い製品と推測されるものが中心であったが、規格値を超えるも
24 のはなく、最大でも1.47 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった（河村2005、東京都2006）。これらの
25 試料の中央値はおよそ0.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが、陶磁器全体としては0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$
26 よりもはるかに低いと推測される。また、4%酢酸で鉛溶出が認められる製品で
27 あっても水では溶出しない。

28 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
29 2070gであり、そのうち酸性食品は清涼飲料などを含めても約150gであった。
30 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20g以下である。
31 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の撰
32 取量を20g、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
33 鉛曝露量は0.2 μg であるに過ぎない。この値は食品由来の鉛曝露量の1%以下に
34 過ぎないである。

36 ②ガラス製品

37 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
38 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
39 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
40 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（斎藤ら、

1 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回目
2 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使用
3 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、フル
4 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。以上のこ
5 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はな
6 らないと推測される。

9 **③金属製品**

10 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、
11 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
12 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
13 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%
14 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
15 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
16 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
17 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、
18 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
19 くなる。

20 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
21 でいるが、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
22 ビアカップに日本酒またはビールを注ぎ、60℃30分間または常温1時間の溶出
23 試験を実施したところ0.1～0.2μg/mlの鉛溶出が認められた。毎日これらの盃や
24 カップを用いて日本酒やビールを200ml飲むと鉛の曝露量は20～40μgとなり、
25 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、このような製品
26 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。また、
27 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なる。

29 **④合成樹脂製品**

30 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
31 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
32 鉛含有量を100μg/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て
33 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。しかし、
34 着色料としては使用可能な量である。

35 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
36 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
37 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、
38 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
39 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。

1 (4) 室内塵からの曝露

2 また、室内塵中の鉛濃度を測定した中村ら(2008)の報告によれば、日本の家屋
3 ~~10軒の室内塵の鉛濃度中央値(≒幾何平均)58.5 mg/kg、Aungら(2004)は、~~
4 ~~の報告によれば、子供のいる日本の首都圏内21軒の室内塵の試料から鉛濃度を~~
5 ~~測定したところ、鉛幾何算術平均値濃度は117mg/kgであったと報告した。~~
6 Ishibashiら(2008)は、日本国内の住居41軒の室内塵、周辺土壌、室外ダスト
7 (窓枠に溜まったダスト)の試料から鉛濃度を測定したところ、それぞれの中
8 央値は54.1mg/kg、31.7mg/kg、153mg/kgであった。この結果は、1970年から
9 1980年までに諸外国で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
10 塵中の鉛濃度(中央値の範囲76~540mg/kg、範囲169~5,580mg/kg)と比較
11 して低く、室外汚染源の寄与もほとんどないと解釈できると報告した(Ishibashi
12 et al.2008)。

13 (5-4) 土壌からの曝露

14 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
15 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(2mm以下の粒径)
16 は13.2µmg/kgであった(環境庁2000)。

17 一方、Aungら(2004)の報告によると、都内~~235~~公園の表層土壌(1~~4950~~µm
18 以下の粒径)における鉛濃度の算術平均値は46.4 µmg/kg、Takaokaら(2006)
19 の報告によると、都内31公園の表層土壌中鉛濃度(150µm以下の粒径)は55.5
20 µmg/kgであった。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
21 濃度が高くなる傾向があることが知られている。実際に小児等のヒトが土壌を直
22 接摂取する土壌は場合、もっとさらに粒径の小さい粒子であることを摂取すると考
23 えられている。Yamamotoら(2006)の報告によると、小児の手に付着した土
24 壌粒子の粒径は39±26µmであった。

25 (6) 玩具からの曝露

26 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
27 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
28 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
29 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
30 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
31 溶出により鉛が体内にとりこまれることとなる。

32 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
33 検出され、3検体は3.2~6.2mg/kgと微量であったが1検体は220mg/kgであっ
34 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1300mg/kgで
35 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っ
36 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(玩具のま
37 ま水40℃30分間)では溶出は認められなかった(定量限界50ng/ml)。一方、
38 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(粉碎し
39 40

1 0.07mol/l 塩酸 37°C2 時間) では塗膜で 5.2μg/g、本体で 3.9μg/g の溶出が認めら
2 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めるだけ
3 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られる。

4 ISO 規格では乳幼児が玩具をかじって飲み込む量を 1 日 7mg と想定している。
5 これは塗膜の場合約 1cm²に相当する。0.07mol/l 塩酸で 5.2μg/g の溶出がある塗
6 膜を 7mg 飲みこんだ場合の曝露量は 0.036μg である。食品由来の鉛曝露量
7 4.2μg/kg 体重/週から、乳幼児の鉛曝露量を体重 10kg として計算すると 1 日あ
8 たり約 6μg 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
9 0.036μg は食品由来の曝露量の 0.6%に過ぎない。

11 (7-4) 経口曝露量の推定

12 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
13 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
14 987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。
15 表 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
16 あることから、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
17 露と同様に、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
18 齢が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
19 の平均値 (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
20 達した。

21 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 1098に示す。
22 小児及び成人共に食品からの曝露摂取量の寄与率が 80%以上となり、食品から
23 の曝露摂取が最も重要な曝露源であることが推定された。飲料水からの曝露摂取
24 の寄与率は、0 歳児を除いて 10%程度と年齢によらずほぼ一定であるのに対して、
25 土壌からの曝露摂取の寄与は、小児と成人で 3~5 倍程度の大きな違いが見られ、
26 土壌からの曝露摂取は小児の時期においては水と同程度の寄与があることが示
27 された (中西ら 2006)。

28 Aungら (2004)は、首都圏内の小児の鉛曝露量を2000~2003年に曝露経路別
29 に推定した。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
30 ヶ所から砂検体46検体を採取した。33名の志願者家庭 (平均5.1歳) から小児の
31 24時間陰膳¹⁸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
32 濃度を測定して食物からの鉛曝露摂取量を算出した。大気中鉛濃度は東京都のモ
33 ニタリングデータを元にして吸入曝露量を推定した。曝露経路別鉛摂取曝露量の
34 平均値 (最高値) は、土壌から4.6 (24.8) μg/日、室内塵から11.7 (35.9) μg/
35 日、食事から4.8 (8.9) μg/日、大気の吸入により由来から0.4 (0.8) μg/日と推
36 定され、それらの合計値は21.5 (70.4) μg/日であった。5歳児の平均体重を18.7kg
37 と仮定すると、平均値に基づく週間摂取量は8.0μg/kg体重/週と算出され、この

¹⁸ 調査対象者が食べた食事と全く同じものの1日分を食事試料とし、1日の食事に含まれる化学物質の総量を測定することにより、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。

1 値はJECFAのPTWI 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週を下廻っていた (表11)。最高値 (土壤か
 2 ら24.8 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、室内塵から35.9 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、食事から8.9 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、大気由来から0.8 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、
 3 合計値70.4 $\mu\text{g}/\text{日}$) に基づく週間摂取量は26 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週であった。土壤および
 4 室内塵由来の鉛曝露摂取がの大きいことが注目されると報告した (Aung et al.
 5 2004)。

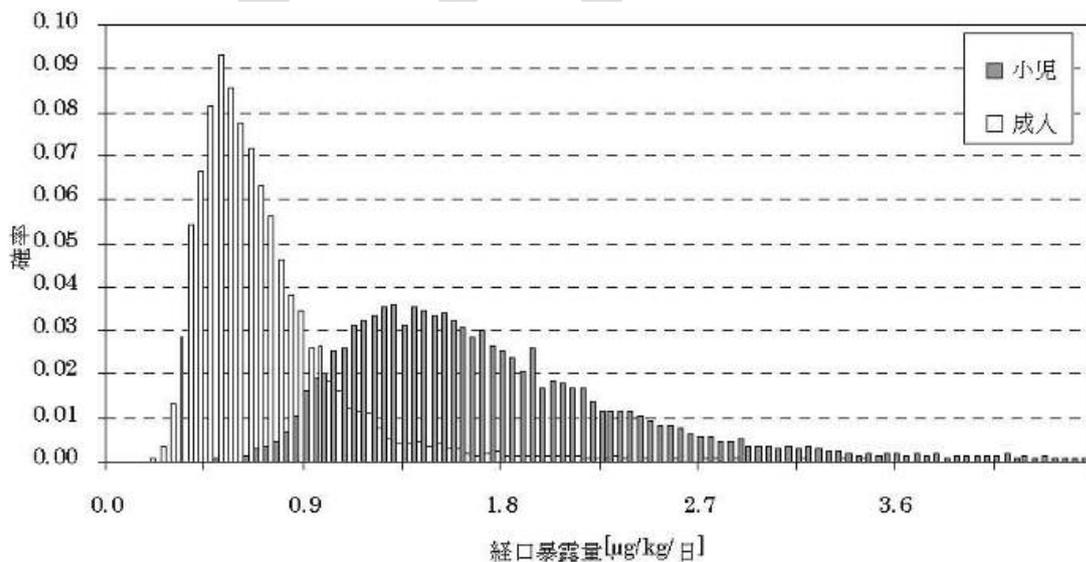
6 いずれにしても、経口曝露は吸入曝露よりはるかに高く、また経口曝露のうち
 7 食品の寄与が圧倒的に高いことから、鉛の主たる汚染源は食品であると考えられ
 8 るが、指や食べ物以外の物をしゃぶる幼児では土壤や室内塵の寄与が最も高い。
 9

10 表9 経口曝露量の推定結果

対象集団	平均値 [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$]	5%値 [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$]	50%値 [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$]	95%値 [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$]
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

11 * 0~6 歳児の平均

12 ※ 中西ら(2006)から引用



26 ※ 中西ら(2006)から引用

27 図5 小児と成人の経口曝露量の確率分布

1 表 10 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

2 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
3 個人によっては多少の違いが生じる可能性がある。

4 2) 0～6 歳児の平均

5 ※ 中西ら(2006)から引用

6 表 11 首都圏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	合計
平均値 (体重 18.7kg の場合)	4.6µg/日 (0.2µg/kg/日)	11.7µg/日 (0.6µg/kg/日)	4.8µg/日 (0.3µg/kg/日)	0.4µg/日 (0.02µg/kg/日)	21.5µg/日 (1.1µg/kg/日)
寄与率	21.4%	54.4%	22.3%	1.9%	100%

7 ※ Aung ら(2004)から引用

8
9
10
11 **3. 経皮曝露**

12 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
13 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
14 いと考えられる。

15
16
17 **VI. 体内動態**

18
19 **1. 吸収**

20 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
21 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、²⁰³Pb
22 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±0.1µm の粒子として
23 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
24 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
25 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
26 EPA(1986)は、同様の研究で酸化鉛の粒子径 0.02µm の吸入で 80%、0.04µm で
27 45%、0.09µm で 30%が肺内に沈着した結果から、粒子サイズが小さいほど肺下
28 部に沈着し易いために吸収率が高くなり、ると報告した (US EPA 1986)。

1 WHO(1995)は、成人ので空気中鉛の肺内沈着率は空気中鉛粒子の大きさや呼吸
2 量により異なるが、から約 30~50%であると報告した (US EPA 1986) (WHO
3 1995)。 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
4 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と報告さ
5 れた (Rabonowitz 他, 1997a; Chamberlain, 1978; US EPA,1986a)。 小児にお
6 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
7 慮に入れて計算すると、成人の 1.6~2.7 倍であったと報告された (James, 1978)。

8 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
9 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
10 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
11 子サイズ、溶解度等) により変化し、生後 2 週~8 歳の幼児や小児 (生後 2 週~
12 8 歳)では摂取した鉛の約 40%を (Ziegler et al. 1978)、成人では 10~15%程
13 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
14 の吸収率を 17%、土や埃からの鉛の吸収率を 30%と推定した。また、米国毒性
15 物質疾病登録庁 (ATSDR: Agency for Toxic Substances and Disease Registry)
16 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
17 ~15%であると報告した (ATSDR 2005)。

19 2. 分布

20 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、
21 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
22 性と毒物動力学に従って再分配される (中西ら 2006)。

23 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。鉛は主にヘモグ
24 ロビンと結合し、ベータ鎖やデルタ鎖と親和性を持ち、特に胎児ではガンマ鎖と
25 親和性がある。腸で吸収された鉛は、血液、肝臓、肺、脾臓、腎臓及び骨髄から
26 なる軟組織と骨に蓄積され、成人では体内負荷量の約 94%、小児では体内
27 負荷量の 73%が骨に存在する (Barry 1975, 1981)。 Manton & Cook (1984)は、
28 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 μ g/dL 未満
29 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
30 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た
31 (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
32 の間における鉛の分配は、通常、定常状態にある。このため、血中鉛濃度は一般
33 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係は一般的に曲線型で
34 あると考えられている。(WHO 1996, 2003)。

35 ラットによる動物試験では、急性吸入曝露 (Morgan & Holmes 1978) 又は経
36 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
37 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
38 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
39 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
40 トの方が高いと報告した (Kostial et al. 1978)。 Collins (1992)らは、生後 4~8

1 週の子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 倍に増加
2 し、海馬の鉛濃度が最も高かったと報告した(Collins et al.1992)。

3 鉛は骨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
4 児では主に骨梁に、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
5 と軟組織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
6 交換速度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
7 に 16 歳以下の男性の骨中の鉛重量が 8mg 程度であるのに対し、60~70 歳の男
8 性では 200mg 程度であった (ATSDR 2005)。Barry(1975)は、129 例の遺体の
9 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
10 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 2.2ppm から高齢
11 男性の側頭部の緻密な骨での 50ppm まで、年齢と骨密度によって鉛濃度は幅広
12 く変化した。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
13 あった。軟組織では筋肉や心臓の 0.1ppm 以下から大動脈の 2ppm までであった。
14 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 歳以上
15 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濃度
16 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かつ
17 た。全身の鉛量は男性で 164.8mg、女子で 103.6mg と推定され、男性では主と
18 して骨 (その 70%は高密度の骨) に分布した。職業的曝露のあった男性では全
19 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
20 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、
21 変化が大きく、鉛の曝露指標として適当ではなかった (Barry 1975、1981)。

22 安定同位体元素を用いた試験では、骨と軟組織間の鉛交換現象も明らかにされ
23 ている。成人の血中鉛の約 40~70%、妊婦の血中鉛の 9~65%は骨由来である。
24 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
25 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
26 であると考えられている (WHO 1995)。特に妊婦や子育て中の母親の骨からの
27 鉛の移動が重要である (Silbergeld、1994)。鉛が骨から他の組織へ移動しやすい
28 母親の血液へ移動することは、胎児と母体にリスクをもたらす (WHO 1995)。
29 妊娠期の胎児骨格形成においては、石灰化によって胎児骨中の鉛量が増加するた
30 め、胎児骨格形成が妊娠後期での血中鉛量の増加に関与している。母体骨から胎
31 児への鉛移動については、カニクイザルにおける試験によっても胎児に移行する
32 鉛の 7~39%が母体の骨由来であることが判明している (ATSDR 2005)。多く
33 のヒトの研究において、出産時に際して母体血中と臍帯胎盤血中の鉛濃度はほ
34 ぼ等しいか、少なくとも有意に相関すると報告されている (Gershanik et al.
35 1974、Zarembski et al. 1983、Lacey et al. 1985、Korpela et al. 1986、Milman
36 et al. 1988、Koren et al. 1990)。このことは、母体の血中鉛が胎盤を通過して
37 胎児に到達し得ることを意味する。Rothenberg ら (1994)は、妊娠期間を初期、
38 中期、後期の 3 期に分けると、妊娠中の母体の血中鉛濃度は、初期に比べて中期
39 にやや低下し、後期に上昇するが、この変化は血液稀釈で説明し得ないと報告し
40 た (Rothenberg et al. 1994)。出産後に母体の血中鉛濃度は有意に上昇するとい

1 | う報告 (Ernhart and Greene 1992)、妊娠に伴って骨中の鉛が血中に移行した
2 | ために妊娠中に鉛中毒の症状が悪化した症例の報告 (Riess and Halm 2007) が
3 | ある。Gulson ら(1998)は、オーストラリア在住の女性 22 名 (血中鉛濃度 (GM¹⁹)
4 | 約 3 μ g/dL、範囲 1.9~20 μ g/dL) を対象に妊娠期及び出産後の母体骨から血中へ
5 | の鉛動員を調べ、妊娠期に鉛動員の直線的な増加が示され、出産後 1 週間から 6
6 | ヶ月まで一定量の鉛動員の継続が示されたと報告した (Gulson et al. 1998)。マ
7 | ウスを用いた実験では、鉛の乳汁負荷が高まるために哺乳中にも仔マウスへの鉛
8 | 曝露は増加するという報告(Draski and Donovan 1989)がある。ATSDR(2005)
9 | では、妊娠期の胎児骨格形成においては、石灰化によって胎児骨中の鉛量が増加
10 | するため、胎児骨格形成が妊娠後期での血中鉛量の増加に関与し、母体骨から胎
11 | 児への鉛移動においては、カニクイザルにおける試験で胎児に移行する鉛の 7~
12 | 39%が母体の骨由来であることが判明しているとした (ATSDR 2005)。
13 | WHO(1996、2003)では、鉛の胎盤への移行は、~~一~~ヒトで妊娠 12 週目ぐらいに起
14 | こり、胎児の鉛曝露は発育期間中継続し、~~する~~。臍帯血中鉛濃度は母親の血中鉛
15 | 濃度の 80~100%に相当する ことから、~~臍帯血中鉛濃度は胎児の血中鉛濃度と~~
16 | ~~して適用されるとした (WHO 1996、2003)。~~US EPA(2006)では、最新の研究
17 | で、曝露から何年も経過した後でも母親の骨中鉛が胎児の曝露源になっているこ
18 | とが示されたとした (US EPA 2006)。

19 | ~~Barry(1975)は、129 例の遺体の組織中鉛を測定した結果を次のように報告し~~
20 | ~~ている。骨中鉛濃度は軟組織の値より高く、密度の高い骨皮質で最も高かった。~~
21 | ~~小児の肋骨での 2.2ppm から高齢男性の側頭部の緻密な骨での 50ppm まで、年~~
22 | ~~齢と骨密度によって鉛濃度は幅広く変化した。男性の鉛濃度の方が女性よりも高~~
23 | ~~いが、小児と女性ではほぼ同じであった。軟組織では筋肉や心臓の 0.1ppm 以下~~
24 | ~~から大動脈の 2ppm までであった。男性の鉛濃度は女性より 30%高かった。大~~
25 | ~~動脈などを除くと男女とも 20 歳以上で軟組織の鉛濃度は増加しなかった。職業~~
26 | ~~的に鉛曝露を受けていた男性の鉛濃度は曝露を受けていない男性の 2~3 倍高い~~
27 | ~~が、軟組織ではこれほどの差はなかった。全身の鉛量は男性で 164.8mg、女子~~
28 | ~~で 103.6mg と推定され、男性では主として骨 (その 70%は高密度の骨) に分布~~
29 | ~~した。職業的曝露のあった男性では全身の量は 566.4 mg で、その 97%が骨に~~
30 | ~~分布した。成人では鉛の体内負荷量の 94%が、小児では 73%が骨に存在した。~~
31 | ~~毛髪や爪の鉛濃度は軟組織より高いが、変化が大きく、鉛の曝露指標として適当~~
32 | ~~ではなかった (Barry 1975、1981)。~~

34 | 3. 代謝

35 | 体内の無機鉛イオンは~~代謝や生物学的変換を受けず~~、各種のタンパク質や非タ
36 | ンパク質配位子と抱合体を形成して、しばしばこの形で吸収・分布・排泄される
37 | (ATSDR 2005)。乳幼児と小児の代謝のバランス研究において、5 μ g/kg/day 日
38 | 以上の鉛を経口摂取すると、平均して鉛摂取量の 32%が蓄積したが、4 μ g/kg/day

¹⁹ 幾何平均 (geometrical mean)

1 日以下の摂取では蓄積しなかった (Ziegler et al. 1978) と報告された。WHO
2 では、乳幼児が食事から平均 3~4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 日の鉛を摂取しても血中鉛濃度は増
3 加しないとする代謝データが確認された (WHO 1996、2003)。

4. 排泄

6 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
7 も蓄積されなかった鉛は腎臓から排泄されるとともに、胆汁クリアランスにより
8 一部グルタチオン抱合体の形で胆管を経由して消化管に排泄される (ATSDR
9 2005-1999)。

10 Ziegler ら(1978)は、一日当たり 0.3~3.0mg の酢酸鉛を飲料水に混ぜて 16~
11 208 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、
12 そのうち 90%以上が糞中に排泄されたことを確認した認めた。また、各種試験
13 結果から、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
14 減期は 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
15 した鉛の 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
16 (Ziegler et al. 1978)。

17 特殊な排泄形態として母乳を介したものがある。Ryuら(1983)は、食品以外の
18 環境中からの鉛曝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
19 を測定した。母親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
20 ~16 $\mu\text{g}/\text{dL}$)、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 $\mu\text{g}/\text{dL}$)
21 であったと報告した (Ryu et al. 1983)。Ongら(1985)は、マレーシア・クアラ
22 ルンプール市内の産婦人科で出産した鉛の職業曝露を受けていない女性114名
23 を対象に血液、臍帯血、母乳中の鉛濃度を測定した。平均母体血中鉛濃度は
24 15.18 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (範囲7.49~23.92 $\mu\text{g}/\text{dL}$)、平均臍帯血中鉛濃度は11.44 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (範囲
25 4.99~25.58 $\mu\text{g}/\text{dL}$)、平均母乳中鉛濃度は4.78 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (範囲2.49~10.6 $\mu\text{g}/\text{dL}$) で、
26 母乳中鉛濃度が母体血中鉛濃度と相関することが認められたと報告した (Ong et
27 al.1985)。Ettingerら(2004)は、母乳による乳児への鉛曝露を定量化するため、
28 メキシコシティ在住の母親と乳児の255組を対象に母乳中鉛と乳児の血中鉛濃
29 度との関連を調べた。出産後1ヶ月の母乳中鉛濃度は0.03~0.8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (平均 \pm 標
30 準偏差0.15 \pm 0.12 $\mu\text{g}/\text{dL}$)、母体血中鉛で2.9~29.9 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (平均 \pm 標準偏差
31 9.4 \pm 4.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$)、乳児の血中鉛濃度1.0~23.1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (平均 \pm 標準偏差5.5 \pm 3.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$)
32 であった。出産後1ヶ月の乳児血中鉛は、臍帯血 (スピアマン相関係数 $r_2=0.40$,
33 $p<0.0001$)、出産時の母体血中鉛 ($r_2=0.42$, $p<0.0001$)、母体血中鉛 ($r_2=0.67$,
34 $p<0.0001$)、膝蓋骨中鉛 ($r_2=0.19$, $p<0.004$)、出産後1ヶ月の母乳中鉛 ($r_2=0.32$,
35 $p<0.0001$) のそれぞれと有意に相関した。臍帯血鉛、幼児体重の変化、母乳の
36 摂取状況を調整すると、母乳中鉛濃度における約0.2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ の違いが生後1ヶ月の
37 母乳栄養児の血中鉛濃度における0.82 $\mu\text{g}/\text{dL}$ の増加と関連した。母乳中鉛は、幼
38 児の血中鉛の変化の12%の割合を占めたのに対し、母体血中鉛の変化の30%の
39 割合を占めた。母乳中鉛レベルは低い、乳児の血中鉛への強い作用を有するこ
40 とが明らかにされたと報告した (Ettinger et al. 2004a)。

1 WHO(1995)では、これらの多くの調査結果から、母乳から分泌される鉛濃度
2 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)。

4 5. 生物学的半減期

5 ~~Rabinowitzら (1976)は、安定性同位元素 (硝酸鉛) を健康な成人男子5名に~~
6 ~~79-204 μ g/日、1~124日 (個人により異なる) 間投与し、鉛代謝に3つのコンパ~~
7 ~~ートメントがあることを推定した。第1のコンパートメントは、血液を含むが、全~~
8 ~~血液量中の鉛より1.5~2.2倍多く、1.7~2.0 mgの鉛を含み、その生物学的半減~~
9 ~~期は35日であった。第1のコンパートメントは、投与した鉛および尿中鉛と直接~~
10 ~~に関連していた。第2のコンパートメントは、主として軟組織であり、0.3~0.9 mg~~
11 ~~の鉛を含み、生物学的半減期は約40日であった。また、第2のコンパートメント~~
12 ~~は、毛髪、爪、唾液、胃液、膵液、胆汁を含む。第3のコンパートメントは、骨~~
13 ~~組織であり、生体中の鉛の大部分 (200 mg 以上) を含み、生物学的半減期は極~~
14 ~~めて長くて10⁴日 (20~30年に相当する) に及んだ。~~

15 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
16 鉛の生物学的半減期は成人でおよそ36~40日である。そのため、3~5週間前に
17 摂取した鉛だけが血中の鉛濃度に反映される。骨での鉛の生物学的半減期は約
18 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な小児
19 のほうがはるかに長い (WHO 1996、2003)。鉛曝露指標として最も多く使われ
20 るのは血液であるが、血中鉛の半減期は短いことから、血中鉛は比較的最近の曝
21 露レベルしか示さない (US EPA, 1986a)。血中鉛レベルは、その現在の環境中の
22 鉛や組織動員のために血液に再移動するような組織 (特に骨) に蓄えられた鉛に由
23 来する (Manton, 1985)。この他に、Hryhorezukら (1985) は、職業的慢性鉛中毒
24 の作業員65名で血中鉛の排泄を動力的に検討したところ、血中鉛の生物学的
25 半減期は619日であり、キレート剤投与時の血中鉛濃度は7日で半減したと報告
26 した (Hryhorezuk et al. 1985)。Schutzら (1987) は、血中鉛の生物学的半減期
27 は速期29日遅期5.6年であり、骨中鉛の生物学的半減期は20-30年より速いとする
28 考えを報告した (Schutz et al. 1987)。Christofferssonら (1986) は、退職後の
29 作業員14名の指骨中の鉛レベルを *in vivo* の蛍光X線 (分光) 法を用いて観察した。
30 14名の作業員のうち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
31 の低下が認められ、生物学的半減期の平均値は7年 (範囲3~15年) と推定され
32 た。残りの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
33 ち5例で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~
34 無限大) 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、
35 及び骨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
36 告された (Christoffersson et al. 1986)。

37 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
38 く、かつ X 線蛍光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
39 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
40 (Christoffersson et al. 1986、Glenn et al. 2003、Hu et al. 1996、Korrick et al.

1 1999、Sanín et al. 2001、Wright et al. 2003、Bellinger et al. 1994、
2 Hernández-Avila et al. 2002)。また、同様の発想から脱落歯、(抜けた歯)中
3 の鉛濃度も測定されている(Bellinger et al. 1994、McMicheal et al. 1994、
4 Needleman et al. 1979、Leviton et al. 1993、瓜生~~ら~~~~務~~~~ほか~~. 2004)。

7 VII. ヒトにおける有害性評価

9 1. 急性影響

10 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。
11 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
12 節痛・頭痛にとどまる(Cullen et al. 1983)。

13 陶器に釉薬で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
14 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
15 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
16 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 $\mu\text{g}/\text{dL}$
17 といずれも高値であった。入院ののちキレート剤投与により伸筋麻痺、貧血、消
18 化器症状はいずれも消失した(Shiri et al. 2007)。

19 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
20 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、
21 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
22 80~100 $\mu\text{g}/\text{dL}$ で起こる(WHO 1996、2003)とし、ATSDRでは、鉛中毒によ
23 る急性脳障害では死亡のリスクがある(ATSDR 1999)とした。

25 2. 慢性影響

26 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
27 特徴的であるが、臨床所見ではしばしば明らかではない。筋骨格系やその他の非
28 特異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
29 は重くない。遅発症状('late' syndrome)は、痛風、慢性腎障害、脳障害を特徴
30 とし、高濃度曝露のあと多くの年月を経てから発症する。しばしば急性中毒が発
31 症したことが既往症として認められる(Cullen et al. 1983)。

32 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中
33 に押し込む)を行い、これが成人よりも多くの鉛曝露につながる。また、小児は、
34 成人よりも鉛の吸収と蓄積が大きいことから、小児の体内負荷量は成人よりも高
35 い傾向を示す。小児の相対的に大きい曝露と体内負荷は、成長期の敏感な時期に
36 起こり、小児の様々なエンドポイント(例えば、鉛脳症、貧血、ヘモグロビン減
37 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(LOEL)
38 は、成人よりも低い(US EPA、1986a、1990)。

39 (1) 神経系への影響

①小児への影響

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 12 にまとめて記載した。

a. 神経行動学的発達への影響

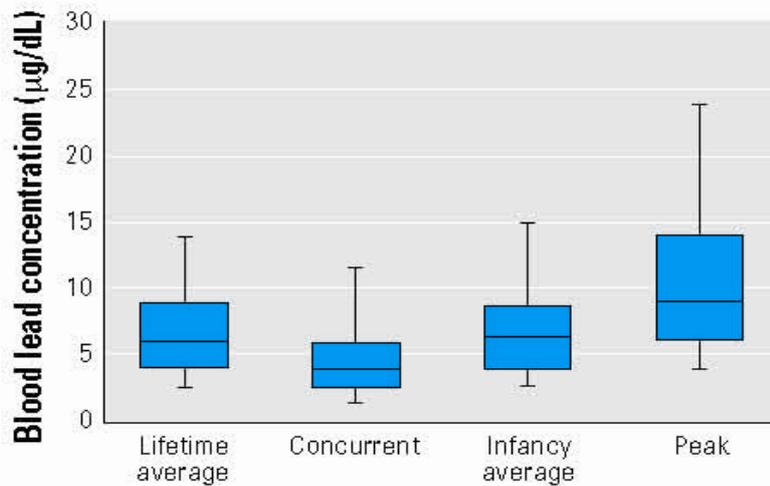
鉛曝露が小児の神経行動学的発達を抑制する可能性を調べた多くの疫学研究が1980年代から米国を中心に報告されている。これらの疫学研究の多くは、鉛の曝露指標として対象被検児の血中鉛濃度（臍帯血中鉛濃度を含む）を採用している。一部の研究では、骨中鉛・脱落歯中鉛などを用いたり、あるいはそれらを併用したりしている。神経行動学的発達への影響を測定するために用いられたテスト項目は一様ではないが、知能検査による知能指数（IQ: Intelligence Quotient）が影響指標として幅広く用いられている。また、疫学研究には、対象集団の出生前から生後数年にわたって曝露指標（母体血や臍帯血）と影響指標の経時変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（クロスセクショナル研究）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）、オーストラリア（ポートペリー、シドニー）、ニュージーランド（クライストチャーチ）等で行われている。このうち、米国のボストンやロチェスターにおけるコホート研究は、鉛精錬所による高濃度曝露、大気汚染による吸入曝露、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いない集団を対象にしていると考えられている（表13）。

1990年代初頭、これらの小児の鉛曝露が神経行動学的発達へ悪影響を及ぼすことを示唆する多くの疫学研究1980年代の多くの報告を基に、1990年初頭に米国環境保護庁（US EPA: Environmental Protection Agency）や米国疾病管理予防センター（CDC: Centers for Disease Control and Prevention）は、~~小児の血中鉛濃度が~~10 μ g/dLを超えないよう勧告し、~~現在もこの値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おいて、~~血中鉛濃度10 μ g/dL以下でも~~神経行動学的発達へ悪影響を及ぼすとする新たな知見が報告された。Juskoら(2008)は、ダスト・コントロール試験で適確者となった194名の小児を6ヶ月から6歳まで追跡し、6、12、18、24ヶ月と3、4、5、6歳での血中鉛濃度を測定し、6歳の時点でWechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI) の幼児用知能検査によりIQを分析し、一般線形セミパラメトリックモデルを適用して血中鉛濃度と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名の血中鉛濃度の分布²⁰を図6に示す。Lifetime average、Concurrent、Infancy average の血中鉛濃度²¹測定値が少なくとも75%

²¹ 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

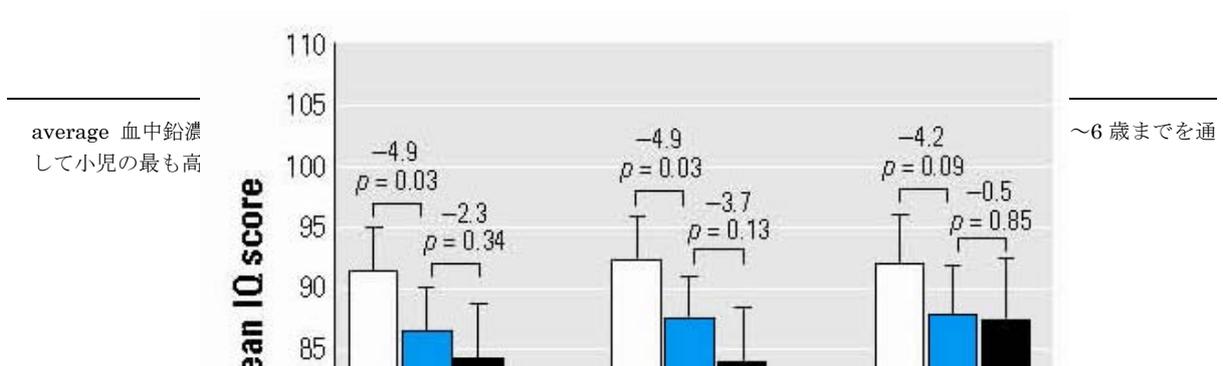
1 の小児で10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満であり、全ての鉛曝露変数の血中鉛濃度の中央値が
 2 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満であった。特に、Lifetime average 血中鉛濃度は、平均値7.2 $\mu\text{g}/\text{dL}$
 3 (中央値6.2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、範囲1.4~27.1 $\mu\text{g}/\text{dL}$) であり、6歳時までを通して平均して
 4 も、小児の77%で10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満となった。Concurrent 血中鉛濃度は、6歳の分析
 5 で平均値5.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (中央値4.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、範囲1.1~23.7 $\mu\text{g}/\text{dL}$)、小児の92%が10 $\mu\text{g}/\text{dL}$
 6 未満であった。Infancy average 血中鉛濃度は、平均値7.1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (中央値6.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、
 7 範囲0.7~28.7 $\mu\text{g}/\text{dL}$)、幼児期間を平均しても小児の81%が10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満であっ
 8 た。Peak血中鉛濃度は、平均値11.4 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (中央値9.4 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、範囲2.1~45.7 $\mu\text{g}/\text{dL}$)
 9 であった。小児の55%は、6~72ヶ月の月齢の間に10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上の血中鉛濃度が
 10 測定されることはなかった。母親のIQ、HOME (Home Observation for
 11 Measurement of the Environment) ホームスケールスコア、他の潜在的な交絡
 12 因子を調整した後、Lifetime Averageの血中鉛濃度は、Full-Scale IQ ($p=0.006$)
 13 とPerformance IQ (動作性IQ) スコア ($p=0.002$) と逆相関関係を示した。
 14 Lifetime Average 血中鉛濃度5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満と5~9.9 $\mu\text{g}/\text{dL}$ の小児を比較すると、
 15 Full-Scale IQ (91.3 vs.86.4, $p=0.03$)で4.9ポイント低いスコアであった(図7)。
 16 このコホートから6歳の小児の血中鉛濃度が10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下においても知能に障害
 17 を受けるという証拠を示している」と報告した (Jusko et al. 2008) 。
 18
 19
 20



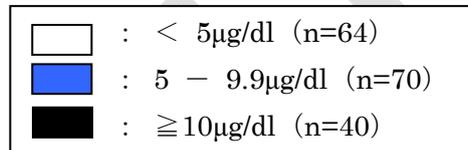
21 各々のボックス・プロットで、中央値が中央の水平線で示される。25と75パーセン
 22 タイルは、より低い線とより高い線の各々で示される。縦の線は5と95パーセンタイル
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30

31 ※ Jusko et al. (2008)から引用
 32
 33
 34

35 図6 血中鉛濃度の分布
 36
 37



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



※ 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

~~Bellingerら (1987) は、1979年から1981年の間に米国マサチューセッツ州ボ
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、
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
行った。対象の小児を臍帯血中鉛濃度によって低濃度群 (<3μg/dl ; 85名)、中
濃度群 (6-7μg/dl ; 88名) および高濃度群 (≥10μg/dl ; 76名) に区分した。初
期認知能力は、Bayley Scales of Infant Development (Bayleyの幼児発達尺度)
のMental Development Index (知能発達指数) を用い、生後6ヶ月以降6ヶ月ご
とに測定された。同時に採血が行われ、血中鉛濃度も測定された。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と知能発達指数とは相関しなかつ
た。また、臍帯血中鉛濃度が25μg/dl 以下で胎児に有害な影響を及ぼす可能性が
示唆された (Bellinger et al. 1987)。この他、同じ目的で行われた研究の一部
を表910及び表110にまとめた。これらの多くの研究では、鉛の曝露指標として
被検児の血中鉛濃度 (臍帯血中鉛濃度を含む) を採用しているが、一部の研究で
は、骨中鉛・脱落歯中鉛などを用い、あるいはそれらを併用している場合もある。
神経行動学的発達を測定するために用いられたテスト項目は様ではない。一部
の研究では、生後の体重増加 (Sanin et al. 2001) や頭囲 (Hernández-Avila et
al. 2002) を観察しているが、これらも表中に含めた。また、ある時期に曝露・~~

1 影響両指標を測定した横断的研究の他に、被検児を対象に出生前（母体血や臍帯
2 血）から生後数年にわたって曝露指標と影響の経時変化を観察した追跡調査も行
3 われている。後者の場合は、曝露指標を測定した時期と影響を観察した時期とが
4 それぞれ複数あって、評価は多様な組合せで行われている。従って、ある組合せ
5 では、影響が確認されるが、同じ被検児でも他の組合せでは、否定的な結果が得
6 られる場合がある（Bellinger et al. 1991b、Téllez-Rojo et al. 2006）。さらに、
7 いずれかの組合せで曝露指標と影響指標の間に有意な相関が認められたと報告
8 されている場合、表中では影響「有」と表現した。被検児の血中鉛濃度平均値（多
9 くは算術平均値）を指標に曝露濃度順に並べても、影響「有」と「無」の例は分
10 離されずに混在しているが、全体としては影響「有」と結論している場合が多い。

11 コホート研究については、コホートの数が限定されており、血中鉛濃度が比較
12 的高い集団を対象としたものが多く、それぞれのコホートで曝露パターン（鉛精
13 錬所近郊の居住、鉛含有のペンキで塗装された古い家、道路近郊の住居、飲料水
14 の水質など）、社会経済的環境、子供の養育法の違いなどのデータ解析における
15 デメリットがある。また、対象集団の出生前から生後数年にわたって曝露指標と
16 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歳以降の小児
17 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。

18 一方、クロスセクショナル横断的研究については、鉛曝露を受けた時期、鉛の
19 影響が現われる時期、鉛の影響状態（持続性又は回復性）の経時変化が明らかで
20 はないが、低い血中鉛濃度を持ち、社会経済的環境に偏りが無い集団を対象にし
21 た報告があることから、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
22 る（表14）。

23 Lanphearら(2000)は、NHANESIII（The Third National Health and
24 Nutrition Examination Survey：第3回米国健康栄養調査(1988～1994)）の6～
25 16歳の小児4,853人を対象にWide Range Achievement Test（WRAT）のサブテ
26 スト（Arithmetic(算術)及びReading(読書力)）とWISC-Rのサブテスト（Block
27 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た。血中
28 鉛濃度の平均値は1.9 μ g/dL、交絡因子（性別、人種、地域、喫煙、鉄欠乏、保護
29 者の婚姻等）を調整すると、血中鉛濃度3 μ g/dL以上の群は1 μ g/dL以下の群と比
30 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のサブテスト
31 の結果では有意差はなかったと報告した。また、Lanphearら(2000)らは、HOME
32 スコアや母親のIQの調査が未実施であるため、交絡因子の調整が不十分である
33 とし、血中鉛濃度5 μ g/dL以下で小児の神経行動学的発達への影響が示唆される
34 と結論した（Lanphear et al. 2000）。

35 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第
36 四学年修了時の進級（EOG：End of Grade）テスト結果と1～2歳時の血中鉛濃
37 度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
38 等）を調整して多変量統計手法により解析した結果、血中鉛濃度5 μ g/dLは、交
39 絡因子の影響を考慮してもEOGテストの読書力と算数のスコアと低下と有意に
40 関連すると報告した（Miranda et al. 2007）。

1 Niggら(2008)は、8~17歳のADHD (Attention Deficit / Hyperactivity
2 Disorder : 注意欠如・多動性障害) 群 (平均14歳、不注意型47名、混合型50名)
3 と53名の対照群の血中鉛濃度を測定し、ADHDとの関連を調べた。米国の現在
4 の平均的な血中鉛濃度は約1.0 μ g/dL (最大値3.4 μ g/dL)、混合型のADHD群は対
5 照群と比較して血中鉛濃度が有意に高く、交絡因子 (年収、性) の調整後も多動
6 性・衝動性の症状だけでなく不注意・分裂の症状は血中鉛濃度と関連した。低濃
7 度の鉛曝露は、ADHDに対する重要な原因であり、その影響は効果的な認知制
8 御がなされないことによって起こっているようにみえると報告した (Nigg et al.
9 2008)。

10 Wangら(2008)は、中国の4~12歳のADHDの患者群630名と年齢、性別、社会
11 経済的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
12 鉛濃度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
13 スク要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
14 に基づいた体系的診断問診が対象の小児及び保護者に実施された。その結果、既
15 知のリスク要因を調整した後も、ADHD患者群と対照群の血中鉛濃度に有意差
16 が認められ、ADHD患者群は対照群と比較して幼児期に鉛曝露を受けていた可
17 能性が高かったことから、血中鉛濃度10 μ g/dl未満でも幼児期の鉛曝露がADHD
18 を引き起こすかもしれないと報告した。(Wang et al. 2008)

表 12 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)	JECFA (1991)	ATSDR (2002)	
1	Seto&Freeman(1964)	30	3.5歳	3.5歳	X線検査		末梢	有	骨質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		○ 中極	有	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	有	全14例中5人(うち4人が黒人)が鎌形赤血球症。				○
4	Landrigan et al.(1976)	13-97	1-9歳	5-9歳	神経伝導速度(NCV)		末梢	有	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(急性エンセファロパシー群) 45.9(短期曝露群) 51.2(長期曝露群) 69.9(対照群)	4-8歳	4-9歳	知能発達遅延等		○ 中極	有	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		○ 中極	有	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		○ 中極	有	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		○ 中極	有	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		○ 中極	有	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		○ 中極	有	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		○ 中極	無	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		○ 中極	有	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		○ 中極	有	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		○ 中極	有	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		○ 中極	有	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		○ 中極	有	影響は軽度で閾値なし。	●○	○		○
17	Dietrich et al.(1987a)	8.0(1-27) 8.3(1-28) 4.6(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		○ 中極	有	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。 9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		○ 中極	有	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	有	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閾値は、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		○ 中極	無	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		○ 中極	有	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		○ 中極	有	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		○ 中極	有	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		○ 中極	有	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		○ 中極	有	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 6-49ヶ月	5歳	McCarthy General Cognitive Index McCarthy Motor Scale Score		○ 中極	無	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		○ 中極	無	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		中極	有	ヨーロッパ8ヶ所の共同研究。相関は弱く、奇与率は0.8%。	●○	○	○	○
29	Davis & Svendsgaard(1990)	30	0-17歳	0-17歳	神経伝導速度(NCV)		中極	有	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		中極	有	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かったことから、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		中極	無	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		○ 中極	有	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、頭囲		○ 中極	有	臍帯血・母体血と出生後の血中鉛に相関なし。 6ヶ月の血中鉛と頭囲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	JECFA (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	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	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	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7週後 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	有	キレート剤投与により血中鉛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	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	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	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	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	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。5報の前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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	有	24ヶ月目のテストでは血中鉛濃度と逆相関。12ヶ月目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	有	高鉛濃度の子では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	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	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-TR)	○	中	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10 μg/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

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

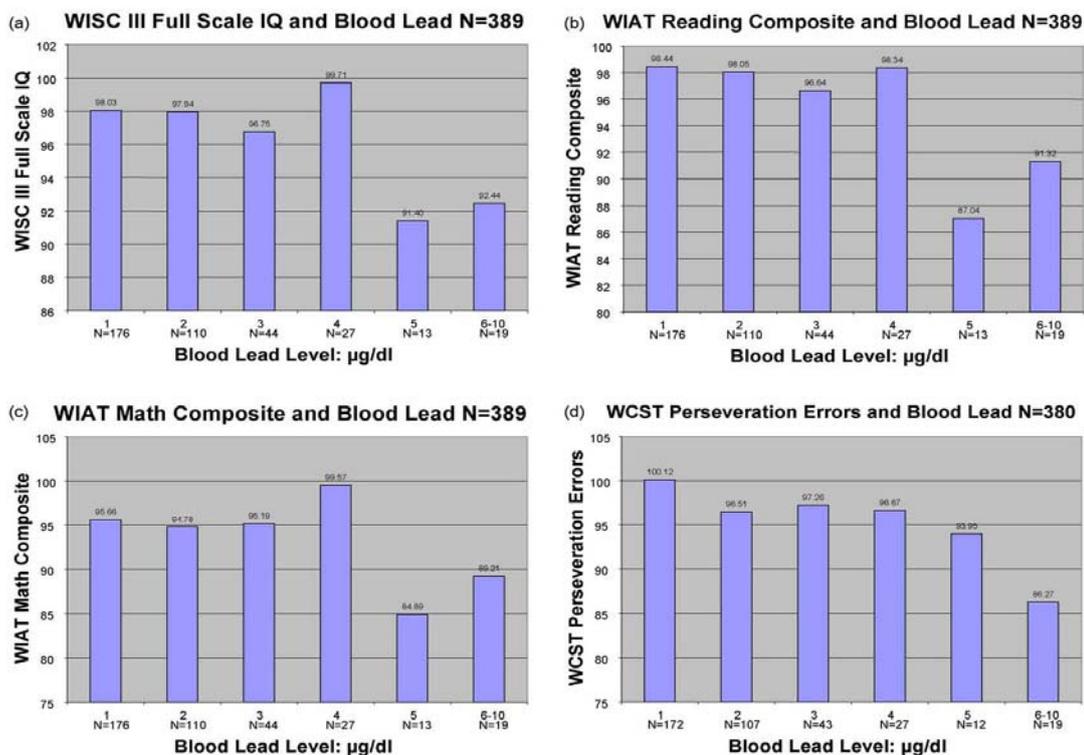
	対象者		影響			血中鉛		結果・結論	文献
	数	特徴	測定年齢	指標(テスト名)	交絡因子	測定年齢	濃度($\mu\text{g}/\text{dL}$)		
ポストン	249	<ul style="list-style-type: none"> 1207名から249名を登録 このうち6ヶ月後に連絡がとれなくなった者が17名、双子が7組 中流から上中流家庭の子供を対象 一つの病院 (Brigham and Women's Hospital) で実施 白人割合 (低群79.0%、中群95.2%、高群85.1%) 母乳による哺育割合 (低群82.7%、中群72.0%、高群63.0%) 低群の母親で喫煙・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	<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)						
57ヶ月	6.3±3.8								
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	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	Lifetime average	<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い 	Canfield et al.(2003)
			5歳			7.4±4.3 Peak			
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 	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised (WPPSI-R)	6歳 (72-80ヶ月)	6ヶ月	Lifetime average	<ul style="list-style-type: none"> 交絡調整後のLifetime averageの血中鉛濃度はFull-Scale IQとPerformance IQスコアと負の相関 Lifetime averageの血中鉛濃度5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満の小児と5~9.9 $\mu\text{g}/\text{dL}$ の子供を比較すると、Full-scale IQで4.9ポイント低い 非線形モデルを適用した場合、Peakの血中鉛濃度とFull-Scale IQとの間に負の相関(Peakの血中鉛濃度を2.1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ へ引き下げる) 6歳児の血中鉛濃度が10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下でも知能に障害 	Jusko et al.(2008)		
				12ヶ月	7.2±4.1(中央値6.2)				
				18ヶ月	Peak				
				24ヶ月	11.4±7.3				
				36ヶ月	Concurrent				
				48ヶ月	5.0±3.3				
				60ヶ月	Infancy average				
				72ヶ月	7.1±3.9				

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

表 14 小児のタロスセクショナル横断的研究

国	対象者数	年齢	人種 (77)白人割合)	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	
キショ	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 最近のクロスセクショナル横断的研究において、血中鉛濃度10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下でも
 2 神経行動学的発達へ悪影響を及ぼすとする新たな報告がある。Surkanら(2007)
 3 は、マサチューセッツ州ボストンの市街地やメイン州ファーントン地方でニュ
 4 ーイングランド・小児アマルガム・トライアル(NFCAT)に登録した6~10歳
 5 の534名の小児(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
 6 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満の血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
 7 年齢、人種、社会経済的地位、初期養育者のIQ等の交絡因子を調整して分析さ
 8 れた。この結果、Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition
 9 (WISC-III)の知能検査では、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
 10 児(対照群)と比較してFull-Scale IQスコアが6.0ポイント(標準偏差2.3)低か
 11 った(P=0.012)。Wechsler Individual Achievement Test(WIAT)の認知検査
 12 では、ReadingとMathematicsの合計スコアでそれぞれ8.7ポイント(P=0.001)、
 13 7.9ポイント(P=0.001)低かった。Wide Range Assessment of Memory and
 14 learning(WRAML)の記憶検査では、General(P=0.017)、Visual(P=0.019)、
 15 Verbal(P=0.032)のmemory indexの3つのスコアで5ポイント以上低かった。
 16 Wisconsin Card Sorting Test(WCST)の実行機能検査では、Perseveration
 17 errors(固執エラー)スコアで9.2ポイント低かった(P=0.001)(図8)。このWCST
 18 の結果の所見は、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
 19 いることが示唆され、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
 20 いると報告した(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 の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 がメタアナリシスによって総合的に評価しされた。前向きコホート研究では、4
5 件の疫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
6 での児童の IQ との関係がを評価された。その結果、血中鉛濃度 10µg/dL の上
7 昇に対する 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
8 合に 2.0 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
9 均血中鉛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
10 あった。横断的研究では、10 件の疫学研究が取り上られ、げて評価された。
11 その結果、血中鉛濃度 10µg/dL の上昇に対する IQ 低下の加重平均値は、2.15
12 ポイント (95%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
13 濃度と IQ との間への逆相関関係が確認されたが、注意点として、IQ ポイント
14 低下の信頼区間の幅が広いこと、未着目の交絡因子が影響している可能性がある
15 こと、有意な結果だけが選択的にメタアナリシスに取り上げられている場合に相
16 関性が過大に推定される恐れがあることなどの注意点があげられている (WHO
17 1995)。U.S. 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
18 価した。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
19 り後の期間) 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
20 験デザイン、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
21 て顕著な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
22 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
23 した後でも明らかである。これらの影響は不可逆的であり、青年期にまで持続す
24 ると考えられる。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
25 という証拠は、血中鉛濃度が 5~10µg/dL、もしくはそれ以下の範囲内で認められ
26 ている。同時期の血中鉛濃度が 1µg/dL から 10µg/dL まで増加すると、Full-Scale
27 IQ が 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
28 施された 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 (U.S.
29 EPA 2006)。

30 また一方、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-
31 反応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
32 児の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
33 を行った。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
34 の間には強い相関があり、血中鉛濃度が10µg/dL から20µg/dL に上昇するとIQ
35 で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
36 る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≤15µg/dLの
37 事例についての研究でも匂配が大きくなることから10µg/dLが閾値であるとす
38 る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
39 トリックな平滑化を用いて検討した結果では、血中鉛濃度1µg/dLまで閾値を示
40 す所見は得られなかった (Schwartz 1994)。最近では、Chiodoら (2004、2007)
41 は、が都市部に住む7.5歳のアフリカ系米国人246人を対象に血中鉛濃度と神経行
42 動学的指標との用量-反応関係について研究した。血中鉛濃度 [AM±ASD (範囲)]
43 は、5.4±3.3 (1-25) µg/dLであり、つた。知能、反応時間、視覚-運動統合、精
44 密動作の巧緻さ上手さ、集中力 (過剰反応を含むめて)、課題を課せられていな

1 | い時の行動、教師が報告した引きこもり 孤立行動のいずれについても一様に血中
2 | 鉛濃度と対応しての低下が認められた。2004年の既報告と同様に集中力、過剰
3 | 反応、視覚-運動統合、社会的行動、運動の巧緻さの領域での影響についても確
4 | 認された。ほとんどの所見について、線形に近い用量反応関係が認められ、閾値
5 | を示すような非連続性は明らかでなかった。血中鉛濃度10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ で二分した回
6 | 帰分析の結果は、5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ で二分した回帰分析の結果と変らなかった。血中鉛濃
7 | 度3 $\mu\text{g}/\text{dL}$ でも多くの所見で影響が認められた。これらのデータから、出生後の
8 | 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-反応関係に閾値がない
9 | とされ、2007年に発表された報告も同様の結果であった (Chiodo et al. 2004、
10 | 2007)。

11 | ~~Wangら(2008)は、中国の4~12歳の小児で注意欠陥多動性障害 (ADHD)の患~~
12 | ~~者群630人と同じ年齢、性別、社会・経済的地位になるように対応させた対照群~~
13 | ~~630人について、ADHDと血中鉛レベル (BLLs)の関連性を調査した。ADHDの~~
14 | ~~リスク要因と潜在的交絡変数は調整され、精神障害診断及び統計マニュアルの基~~
15 | ~~準に基づいた体系的診断問診を子供とその介護者に実施し、両群の子供を系統的~~
16 | ~~に評価した。ADHDとBLLsとの関連性については、カテゴリ変数としてピア~~
17 | ~~ソンカイ2乗検定を用いて、連続データとしてStudent t-testを用いて評価した。~~
18 | ~~その後、ADHDのリスク要因を予測するために条件付き多変量ロジスティック~~
19 | ~~回帰分析を行った。その結果、ADHD患者群と対照群との間においてBLLsに~~
20 | ~~有意な差があった。他の既知のリスク要因を調整後、ADHD患者群は対照群と~~
21 | ~~比較して幼児期に鉛曝露を受けていた可能性が高かった。年齢及び性別の変数に~~
22 | ~~よって修飾されていないが、これらの結果から小児のBLLsが10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 未満の場合~~
23 | ~~においても、ADHDは幼児期の鉛曝露が招いた有害な結果であるかもしれない~~
24 | ~~と報告している。(Wang et al. 2008)。~~

25 | しかし一方、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
26 | の要因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)
27 | は、ス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
28 | 象に血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
29 | 幾何平均濃度は10.4 $\mu\text{g}/\text{dL}$ であった。501名の児童が認知能力テストおよび
30 | British Ability Scales (BAS)による学業成績テストの全てを完了した。詳細な
31 | 家庭環境調査も行われた。交絡するかもしれない33項目を考慮に入れた重回帰
32 | 分析の結果、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
33 | には負の相関があり、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
34 | 要因の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
35 | 害な影響を与えていたと報告された (Fulton et al. 1987)。また、McMicheal
36 | ら(1988)は、鉛製錬所の近傍に居住している母親から1979年~1982年の間に生
37 | まれた小児の4歳時点での能力と環境由来の鉛曝露との関連を検討した。鉛測定
38 | 用の血液は小児の出生以前及び出生時の母親、臍帯血、生後6、15、24ヶ月及び
39 | 以降各毎年ごとに小児から収集した。血液採取と同時に母親を面接し、個々の家
40 | 族の医学的および環境的要因について情報を求めた。母親の知能、家庭環境と小
41 | 児の知能 (小児の能力測定用のMcCarthy尺度を使用)を評価対象とした。血
42 | 中鉛濃度の平均値は、妊娠中期の0.44 $\mu\text{mol}/\text{l}$ (9.1 $\mu\text{g}/\text{dL}$)から2歳時の1.03 $\mu\text{mol}/\text{l}$
43 | (21.3 $\mu\text{g}/\text{dL}$: 最高値)の範囲にあった。2~3歳時および生後の血中鉛濃度平均
44 | 値は4歳時の知能発達と負の相関を示した。種々の生活要因を考慮した多変量解

1 析によれば生後平均血中鉛濃度が1.50 $\mu\text{mol/l}$ (31.1 $\mu\text{g/dL}$) の小児は0.50 $\mu\text{mol/l}$
2 (10.4 $\mu\text{g/dL}$) の小児に比べても一般認知スコアが7.2ポイント低値であった
3 (95%信頼区間0.3-13.2; ~~平均スコア107.1~~)。認知能力や記憶力についても同様の
4 欠陥が認められた。鉛曝露についての閾値は観察されなかった。血中鉛濃度は
5 小児の認知能力と負の相関を示すと結論されるが、種々の交絡因子を制御すること
6 は困難であり、因果関係については慎重な判断が求められると報告した
7 (McMicheal et al. 1988)。

8 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
9 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
10 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
11 行った。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
12 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
13 [AM \pm ASD (最高値) $\mu\text{g/dL}$] は8.1 \pm 3.6 (27) $\mu\text{g/dL}$ 、4.8 \pm 3.2 (26) $\mu\text{g/dL}$ 、6.2 \pm 3.8
14 (26) $\mu\text{g/dL}$ 、15.9 \pm 8.2 (56) $\mu\text{g/dL}$ 、21.1 \pm 11.4 (85) $\mu\text{g/dL}$ で生後2年目に急上
15 昇した。出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
16 たBayley MentalおよびPsychomotor Development Indexテストの成績とは有意
17 に関連したが、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
18 鉛濃度が有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
19 発達の遅れ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。

20 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
21 15に、表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
22 調べた報告については、表16にまとめた。が、6報すべて影響「有」と判断され
23 ている。

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	-	15	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 µg/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 µg/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 µg/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 165 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	

U.S. 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。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整合性が認められている。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。これらの影響は不可逆的であり、青年期および若い成熟期にまで持続すると考えられる。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は、血中鉛濃度が2~8µg/dl以下で認められている。同時期の血中鉛濃度が1µg/dlから10µg/dlまで増加すると、フルスケールIQが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（U.S. EPA 2006）。

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は高値（ $\geq 40\mu\text{g/dL}$ 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。

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~>80µg/dL（最も分布が多い階層中央値：30~39µg/dL）、非汚染地域の小児33名では10~59µg/dL（最も分布が多い階層中央値：10~29µg/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20~30µg/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、4000Hzのいずれの周波数でも聴力閾値が上昇高まった。血中鉛濃度が6µg/dLから18µg/dLへ上昇すると、検査した4周波数全てで2dB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 年以降に鉛作業を開始した作業員に作業開始前、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作業員・発電所作業員であった。最初の評価成績は両群では変らなかった。学習効果は対照群では顕著であったが鉛作業員では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 $\mu\text{g}/\text{dL}$ のところで鉛作業員が最も適当な 2 群にわかれた。けると Block Design と Santa Ana テストが 2 群分割に最も良く対応した。鉛作業員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 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (生物学的許容値) 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。主成分解析によれば、劣悪な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 (μg/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	血中鉛上昇に伴い自覚症状多発
Mantere et al. 1984	14-45	鉛作業	血中鉛上昇に伴い視覚運動機能等低下(閾値 血中鉛 30 μg/100 dL)
Stollery 1996	14、31、52(3群)	鉛作業	中枢性の機能低下
Hogstedt et al. 1983	27-68(範囲)	鉛作業	非言語テスト等の成績低下
Stollery et al. 1989	<20-80(範囲)	鉛作業	高濃度群(血中鉛 41-80 μg/100 dL) で認識力低下
Stollery et al. 1991	<20-80(範囲)	鉛作業	高濃度群(血中鉛 41-80 μg/100 dL) で認識力低下
Williamson and Teo 1986	<25-81(範囲)	鉛作業	神経行動学テストで劣る
Campara et al. 1984	45-60	鉛作業	心理学的テスト成績低下(閾値は血中鉛 60 μg/100 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

Shihら(2007)は、鉛の環境曝露によるバイオマーカーは急性影響を示す血中鉛濃度よりも慢性影響を示す骨の鉛蓄積量の方が関連性が強いということを踏まえ、比較的低濃度の鉛による成人期の認知機能への影響について、最近の知見をもとにレビューした。その結果、1990年代中頃までの報告では、統計学的に意味を持つ十分なデータ数がなく、骨中鉛濃度が *in vivo* K-shell X-ray fluorescence (KXRF) で測定されていなかった。1995年以降レビューされた3つの論文においても、鉛曝露における急性影響と慢性影響によるデータの区別や鉛による認知機能への影響等が明確にされていないと報告した(Shih et al. 2007)。これらの結果から、中枢神経機能に対する影響がある血中鉛濃度の閾値は、30 μg/dLあるいは60 μg/dL以下であると考えられている。

b. 末梢神経機能への影響

鉛作業者の神経伝導速度を測定した末梢神経機能に関する利用可能な研究が数多くある。男性鉛作業41名〔血中鉛濃度 (AM±ASD) 43.3±17.9 μg/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された(Hirata and Kosaka 1993)。

鉛作業(血中鉛濃度 6-34 μg/dL)では、正中神経の運動神経伝導速度が低下しており、作業環境が改善されて血中鉛濃度が低下すると伝導速度は回復したと報告されている(Araki et al. 1980)。鉛電池作業に従事し血中鉛濃度が 30 μg/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神経伝導速度が低下した(Seppalainen et al. 1983)。

一方、Ehle(1986)は、血中鉛濃度 70 μg/dL以下では血中鉛濃度と伝導速度の間に関連は見出されないとし、Davis and Svendsgaard(1990)は、鉛の曝露に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。

Chuangら(2007)は、聴力閾値の低下(25dB以上)の低下を示している男性作業員121名と正常男性173名を対象に血中鉛・マンガンを測定し、血中4元素濃度と聴力の閾値低下との関連を検討した。症例群の男性作業員の血中鉛濃度(幾何平均)は、10.7 μg/dL、対照群は 3.9 μg/dL

1 であつた。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
2 変数、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
3 他に血中鉛濃度（対数）とも有意な正の相関を認めた。

5 ③神経系への作用機構

6 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
7 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
8 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)²²のような神経伝達
9 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
10 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
11 る (Bressler & Goldstein 1991、Cory-Slechta et al. 1997)。

12 (2) 心血管系への影響

13 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 に示すは多数
14 ある。血中鉛濃度との相関は鉛作業者のように血中鉛濃度が高値である場合
15 (Kirkby and Gyntelberg 1985、Cardozo dos Santos et al. 1994) には一定の
16 結果が得られている。また、鉛中毒の症状とともに心電図上に異常を認め、キレ
17 ート剤投与後に正常に復した症例が報告されている (Myerson and Eisenhauer
18 1963、Freeman 1965)。骨中鉛濃度は、血中鉛濃度よりもさらに長時間の曝露
19 指標として用いられている。U.S. EPA (2006) では、現在の鉛曝露量よりも累積
20 した過去の鉛曝露量（骨中鉛濃度）の方が心血管系への影響を評価する時に重要
21 となるである可能性を見出している (U.S. EPA 2006)。

22 なるが、この場合にはのすべての事例で相関が認められている (表 18) (Hu et
23 al. 1996、Korrick et al. 1999、Cheng et al. 2001、Gerr et al. 2002、Rothenberg
24 et al. 2002)。

25 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。
26 Glenn ら(2003)は、現在または過去に化学工場が無機鉛または有機鉛に曝露を受
27 けた男性鉛作業者 496 名 (調査開始時 55.8±7.4 歳、最後の鉛曝露から平均 18
28 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
29 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
30 (AM±ASD) は 4.6±2.6µg/dl、3 年目の脛骨中鉛濃度は 14.7±9.4µg/g であつた。
31 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、調査期間中の
32 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鉛の
33 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/年上昇
34 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られ、
35 血圧における急性及び慢性影響が一致すると報告した。

36 Korrick ら(1999)は、1988~1994 年の間、女性看護師を対象に高血圧群 89 名
37 (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)
38 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
39 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
40 濃度 (AM±ASD) は 3.11±2.28µg/dl、脛骨中鉛及び膝蓋骨中鉛濃度 (AM±ASD、
41

22 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 X線蛍光法)は $13.3\pm 9.0\mu\text{g/g}$ 及び $17.3\pm 11.1\mu\text{g/g}$ であった。交絡因子を調整する
2 と、 $25\mu\text{g/g}$ 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%信頼区
3 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度
4 との関連はなかったと報告した。

5 Rothenbergら(2002)は、1995年~2001年の間、1,006例の妊婦を対象に骨
6 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
7 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)
8 は $8.0\mu\text{g/g}$ 及び $10.7\mu\text{g/g}$ 、出産前及び出産後の血中鉛濃度(GM)は $1.9\mu\text{g/dl}$ 及
9 び $2.3\mu\text{g/dl}$ 、踵骨中鉛濃度が $10\mu\text{g/g}$ 上昇すると妊娠6~9ヶ月の時期に高血圧症
10 になるオッズ比は1.86(95%信頼区間1.04~3.32)であった。正常血圧の人で
11 は、踵骨中鉛濃度が $10\mu\text{g/g}$ 上昇すると妊娠6~9ヶ月期に収縮期血圧0.70
12 mmHg(0.04~1.36)、拡張期血圧が0.54 mmHg(0.01~1.08)上昇した。しか
13 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
14 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
15 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
16 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
17 けている。

18 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
19 $30\sim 41$ 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、
20 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
21 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 $5.7\pm 2\mu\text{g/dL}$ (範
22 囲 $2.2\sim 12.6\mu\text{g/dL}$ 、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
23 で $4.8\pm 1.9\mu\text{g/dL}$ (範囲1.9~10.9)であり、高血圧群の血中鉛濃度は対照群と
24 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)
25 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
26 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²³のリスクと
27 の関連を調べ、子癇前症群(平均±標準偏差 $4.30\pm 2.49\mu\text{g/dL}$)の血中鉛濃度は対
28 照群($3.52\pm 2.09\mu\text{g/dL}$)に比べて有意に高かったと報告した。ロジスティック回
29 帰分析では、ユニットリスク(95%CI)が12.96(1.57~107.03)となり、臍帯
30 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報告
31 した(Viegh et al.2006)。

32 他の報告ではが、Harlanら.(1985)、Schwartz(1988)、Gartside(1988)、
33 Den Hondら(2002)の調査のように一般人口(NHANES II : The Second
34 National Health and Nutrition Examination Survey)を対象にしている場合
35 には解析法によって結果に変動がみられている(表17)。ATSDR(1999)では、
36 一般住民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
37 があるとの結論は得られていないとしているされた(ATSDR 1999)。Menkeら
38 (2006)は、第3回米国健康栄養調査(NHANES III、1988~1994年)に参加した
39 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。
40 その結果、血中鉛濃度の幾何平均は $2.58\mu\text{g/dl}$ (範囲 $0.05\sim 10\mu\text{g/dl}$)、交絡因子
41 を多変量調整すると、血中鉛濃度 $3.62\mu\text{g/dl}$ 以上の群(平均年齢50.7歳)のリス
42 ク比は、血中鉛 $1.94\mu\text{g/dl}$ 未満の群(平均年齢36.7歳)に比べて全死因死亡で1.25

²³ 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。

1 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）
 2 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
 3 りもかなり低い2μg/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
 4 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
 5 であり続けていると報告した（Menke et al.2006）。

6 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
 7 度4.6μg/dL、幼若期の血中鉛濃度4.6μg/dL）を対象にした調査しによれば、臍
 8 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
 9 血管抵抗が高かく、つた。この傾向は血中鉛濃度10μg/dL以下でも同様の傾向
 10 が認められたと報告した（Gump et al. 2005）。

12 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* (μg/dL)	骨中鉛* (μg/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±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

30 * 算術平均値、幾何平均値又は中央値

32 表18—骨中鉛と血圧上昇の関係

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

42 (3) 血液・造血系への影響

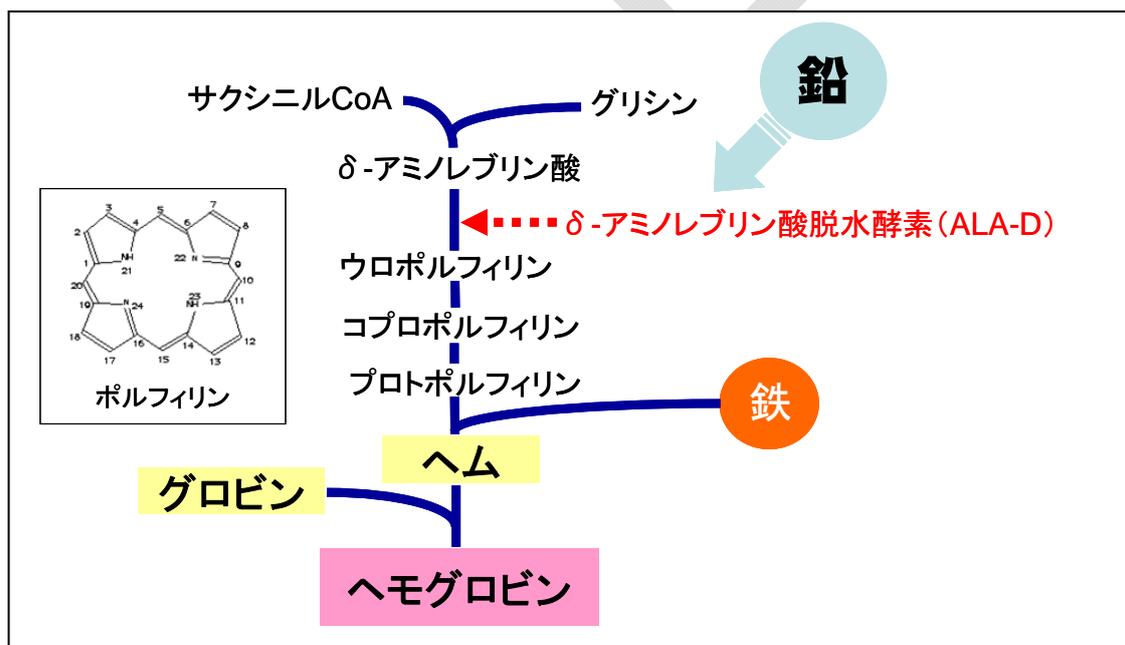
43 WHO (2001) は、成人では血中鉛濃度80μg/dLで、小児では70μg/dLで明
 44 らかな貧血が認められるとしている。鉛による貧血が強いと鉛蒼白と呼ばれ、顔
 45 面が青白くなる。貧血の指標であるヘモグロビン²⁴濃度の低下させる血中鉛濃度

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

1 | 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 されとしている (WHO
 2 | 2001)。鉛中毒による貧血は、赤血球中でヘム合成する際の間産物であるポ
 3 | ルフィリン²⁵合成に参与する δ -アミノレブリン酸脱水酵素²⁶ (ALA-D :
 4 | δ -amino-levulinic acid dehydratase) の活性が阻害されることによって起こる
 5 | (中西ら 2006)。図 96 に鉛中毒によるヘム合成阻害のフローを示す。

6 | 鉛曝露に伴ってALA-D活性が低下 (Selander and Cramer 1970、Secchi et al.
 7 | 1974、Meredith et al. 1978、Telišman et al. 1982、Jin et al. 2006) すると、
 8 | 赤血球プロトポルフィリン濃度が上昇する (Grandjean and Lintrup 1978)。
 9 | 同じ環境で鉛曝露を受けた場合、感受性は男性成人 < 女性成人 = 小児と考えられ
 10 | ている (Roels and Lauwerys 1987、Roels et al. 1975)。例えば、赤血球プロ
 11 | トポルフィリン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
 12 | 上で始まるのに対し、成人女性では 20~30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ で始まり (Roels and Lauwerys
 13 | 1987)、11-12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.
 14 | 1975)。

15 | U.S. EPA (2006)では、鉛曝露は小児と成人の両方でのヘム合成の攪乱と関連
 16 | し、血中鉛濃度が約 20~30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 増加するとALA-D活性が半減し、赤血球プロ
 17 | トポルフィリン濃度が二倍になるとされた (U.S. EPA 2006)。



35 | 図 98 鉛中毒によるヘム合成阻害のフロー

36 | (4) 腎臓への影響

37 | 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
 38 |)

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 などの錯体が見出され、生理的にはプロトヘム、クロフィルなどが重要である。

26 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。

1 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
2 から知られていた。高度曝露ではNAG (N-acetyl- β -D-glucosaminidase) の上
3 昇が報告された (Cardozo dos Santos et al. 1994、Verberk et al. 1996)。腎の
4 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
5 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
6 et al. 2003、Weaver et al. 2003、Weaver et al. 2005) ことが注目されている。
7 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
8 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
9 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
10 低下による腎機能障害が報告されている (Baker et al. 1979、Staessen et al.
11 1992、Kim et al. 1996、Payton et al. 1994、Tsaih et al. 2004)。

12 Paytonら(1994)は、1988年7月～1991年4月の間にNormative Aging Study
13 (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
14 ～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
15 結果、血中鉛濃度(AM \pm ASD)は8.1 \pm 3.9 μ g/dL、クレアチニンクリアランス
16 (AM \pm ASD)は88.2 \pm 22.0mL/分であった。血中鉛濃度とクレアチニンクリアラ
17 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
18 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
19 関(β 値:-0.030(SE 0.014)、 $p=0.037$)が認められ、血中鉛濃度が10.0 μ g/dL
20 上昇するとクレアチニンクリアランスが10.4mL/分低下した。これらの所見から
21 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
22 ると報告した。

23 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
24 軍人(男性、年齢56.9 \pm 8.3歳、範囲37.7～87.5歳)を対象に血中鉛濃度(算術
25 平均値9.9 μ g/dL、範囲0.2～54.1 μ g/dL)と血清クレアチニンを測定した。年齢、
26 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
27 レ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 μ g/dL以下
28 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
29 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
30 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。

31 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
32 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
33 前向き調査を行った。その結果、血中鉛濃度は平均6.5 μ g/dL、脛骨中鉛濃度は平
34 均32.4 μ g/g、膝蓋骨中鉛濃度は平均21.5 μ g/gであった。多共変量調整回帰分析で
35 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は
36 認められなかったが、血清クレアチニンの年間変化を予測する場合には、糖尿病
37 と血中鉛濃度及び脛骨中鉛濃度の間に有意な相互作用が認められた。例えば、脛
38 骨中鉛濃度が下位1/4から上位1/4に上昇(9 μ g/gから34 μ g/gに上昇)することは、
39 糖尿病患者(1.08mg/dL/10年)の血清クレアチニンの上昇率が非糖尿病患者
40 (0.062mg/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
41 鉛濃度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
42 ルに関連する糖尿病と有意な相互作用が認められた。また、血清クレアチニンの
43 年間変化を予測する場合には、脛骨中鉛濃度と高血圧症の間にも有意な相互作用
44 がみられた。これらのことから、中高年者の腎機能の経年的低下は、長期間の鉛

蓄積と循環血中鉛に依存し、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。

Muntnerら(2003)は、NHANESIII（第3回全国健康栄養調査）に参加した20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パーセンタイル以上と定義され、慢性腎疾患はMDRD（Modification of Diet in Renal Disease）食摂取時に推定された糸球体濾過率（GFR）が60 ml/分より低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4.21µg/dlと3.30µg/dl、血清クレアチニン上昇の有病率は11.5%と1.8%、慢性腎疾患の有病率は10.0%と1.1%であった。高血圧者では血中鉛濃度上位1/4と血清クレアチニン及び慢性腎疾患のオッズ比との間に関連が認められた。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（1.52～4.45）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、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 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、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報について総説した。これらのデータから血中鉛濃度5µg/dL以下でさえも腎毒性に寄与し、特に、高血圧、糖尿病、慢性腎疾患の感受性の高い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* (µg/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β2-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)	現又は前鉛作業員	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	鉛作業員	高齢作業員は鉛曝露により尿酸上昇を来しやすい
Verberk et al. 1996	34.2	子供	NAG上昇(α-MG、RBP、LAPは血中鉛と相関せず)
Cardozo dos Santos et al. 1994	36.8	鉛作業員	NAG上昇(アルブミン、尿酸上昇せず)
Weaver et al. 2003	37.2	鉛作業員	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)	鉛作業員	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

1 (5) 内分泌系・免疫系への影響

2 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
3 作業者 (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
4 モン (TSH : Thyroid stimulating hormone)濃度を測定した研究では、いずれ
5 も鉛の影響が認められなかった。血中鉛濃度が52 $\mu\text{g}/\text{dL}$ の作業者では、脳下垂体
6 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
7 (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
8 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)。

9 最近、鉛に曝露された動物で急性ストレスへの視床下部-下垂体-副腎 (HPA)
10 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誘導調節異常
11 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
12 関連して急性ストレス (糖質コルチコイド生成物によるHPA活性化) への小児
13 のコルチゾール反応を調べた。小児の出生前の血中鉛濃度は臍帯血標本から測定
14 し、出生後の血中鉛濃度は小児科医や状態記録から抽出した。小児の急性スト
15 レスへの副腎皮質反応は標準的な寒冷昇圧負荷試験の前後に唾液コルチゾールの
16 分析を用いて測定した。その結果、鉛曝露は初期の唾液コルチゾール濃度と関連
17 しなかったが、急性ストレスの後、出生前後の血中鉛濃度の増加は、有意に高い
18 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
19 中鉛濃度、すなわち公衆衛生上の目的で米国疾病管理予防センターによって確認
20 された血中鉛濃度、特に10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下の血中鉛濃度が、小児の副腎皮質反応を急
21 性ストレスへ変えることができることを示しているが、鉛が誘導したHPA調節
22 異常による行動と健康の因果関係は未だ究明されていない (Gump et al. 2008)。
23

24 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
25 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
26 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
27 (血中鉛濃度1~45 $\mu\text{g}/\text{dL}$) では、血中鉛濃度と血清IgEが相関した (Lutz et al.
28 1999)。

29 U.S. EPA (2006) は、小児の血中鉛濃度が10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下の場合、血中鉛濃度
30 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
31 いる (U.S. EPA 2006)。
32

33 (6) 生殖への影響

34 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
35 や流産率の上昇などが古くから報告されてきた。WHO (1995)は、鉛が男女い
36 ずれに対しても生殖毒性を有することについて、近年の研究で定性的な証拠はある
37 が、女性では用量-反応関係を推定するためのデータは不十分であると指摘して
38 いる (WHO 1995)。
39

40 ①男性における生殖・発達への影響

41 職業的鉛曝露を受けた男性では、血中鉛濃度が 40 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上で精液中の精子
42 数等に変化が認められ (Assennato et al. 1986、Telišman et al. 2000、
43 Lancranjan et al. 1975)、血中鉛最高濃度 51 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上でその夫人の妊娠が遅
44 れ (Sallmén et al. 2000)、血中鉛濃度 31 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上で自然流産のリスクが高ま
45 り (Lindbohm et al. 1991)、血中鉛平均鉛濃度 46.3 $\mu\text{g}/\text{dL}$ で出生率が低下し

1 (Gennart et al. 1992b)、血中鉛濃度は不明であるが、出生した幼児のうちの男
2 児の標準化死亡比が上昇した (Kristensen et al. 1993) と報告された。

3 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
4 ではないかとしている (ATSDR 1999)。

5 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
6 発育並びに医師が評価した精巣容積 (~~testicular volume(TV)~~) 及び 思春期段階
7 に基づいた思春期開始との関連性 についてを多変量ロジスティック回帰モデル
8 を用いて クロスセクショナル研究横断的 研究な調査を行った。 結果、血中鉛濃度
9 のレベル中央値 (25~75 パーセントイル) は 3µg/dL (2~5µg/dL) であった。
10 TV(>3mL)、生殖器の段階 (genitalia stage(G2)) のいずれか一方或いは両方
11 によって評価したところ、身長、体重、BMI、出生時体重、在胎週数が思春期開始
12 を予測するものであった。血中鉛濃度は、出生時体重、在胎週数、検査時年齢を
13 調整後、身長 (p<0.001)、体重 (p=0.06) と逆相関を示した。多変量分析では、
14 血中鉛濃度が 5µg/dL 以上の男児は、それより低い濃度の男児と比較して生殖器
15 の成熟度 G2 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,
16 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
17 ても、青年期前後のロシア男児の比較的低い血中鉛濃度においても、発育不良及
18 びや思春期開始の遅れ違いに関連性があつたと報告した (Hauser et al. 2008)。
19

20 ②女性における生殖・発達への影響

21 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
22 (Bogden et al. 1978)、他の諸研究の解析でも出生前鉛曝露の影響は明らかでない
23 (Andrews et al. 1994)。妊娠中期の血中鉛濃度が 19.1µg/dL と 5.6µg/dL の妊婦群
24 を比較しても胎児の成長・妊娠期間に差を認めなかった (Factor-Litvak et al. 1991)。
25 また、臍帯血中鉛濃度 5.6µg/dL の集団 (162 例) で小児の生後 6 ヶ月の体格と血中鉛
26 濃度との相関は検出されなかった (Greene and Ernhart 1991)。別の研究では、臍
27 帯血中鉛濃度が 15µg/dL 以下であれば鉛の有害性を認めないが、15µg/dL 以上では
28 弱い影響はあるとした (Bellinger et al. 1991a)。出産時母体血中鉛が 11.2µg/dL
29 の群と 7.5µg/dL の群を比べた解析では、前者に早産の危険性が高まり (McMichael
30 et al. 1986)、臍帯血中鉛が ≥ 5.1µg/dL の初産婦は、< 5.1µg/dL の初産婦に比べて
31 早産の危険性が高い (但し、経産婦では差がない) (Torres-Sánchez et al. 1999) と
32 報告された。

33 米国人少女 (血中鉛濃度 0.7-21.7µg/dL) の解析によれば、血中鉛濃度の高値は初
34 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.
35 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
36 3µg/dL の群では 1µg/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
37 は乳房・恥毛の発達の差は認められなかった (Selevan et al. 2003)。
38

39 (7) 発がん性

40 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)
41 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
42 ん・虚血性心疾患・脳血管疾患の過剰死亡、Fanning (1988) の研究では脳血管疾
43 患の過剰死亡、Anttila ら (1995) の研究では全がんと肺がんの発生率上昇、
44 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
45 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

1 死亡比 (SMR) 上昇、Wong and Harris (2000)の研究では肺がんと胃がんの SMR
2 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、
3 Lundstrom ら(1997)や Englyst ら(2001)の研究では、他の発がん物質 (特に砒
4 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
5 行われた Dingwall-Fordyce and Lane (1963)、Malcolm and Barnett (1982)、
6 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)
7 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
8 た。なお、Malcolm and Barnett (1982)の研究では脳血管死亡率が上昇していた。
9 IARC(2004)では、これらの所見から鉛のヒトに対して発がん性を示す限定的
10 な証拠 (limited evidence) があると評価した (IARC 2004)。

11 VIII. 実験動物等における有害影響

12
13 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
14 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
15 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
16 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響
17 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
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 (WHO 1995)。

24
25 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な実験動物
26 の研究はヒトの疫学研究を裏付ける証拠を提供することができる。このため、各
27 種の標的器官に対する鉛の影響の性質を特徴づけ、基本的な影響の仕組みを立証
28 するために多くの研究が実施されてきた。これらの研究は、例えば、小児の IQ
29 の交絡因子である親の IQ、社会的経済的地位及び家庭環境の質などによって混
30 乱することではなく、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
31 の研究では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
32 とプロトコ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
33 られる (WHO 1995)。

34 1. 急性毒性

35
36 鉛化合物の経口 LD₅₀ 値についての適切な文献はない (ATSDR 1999)。LD_{Lo}
37 については、酢酸鉛 : 191 mg/kg (イヌ)、塩化鉛 : 1490 mg/kg (モルモット)、
38 硝酸鉛 : 313 mg/kg (モルモット)、酸化鉛 : 1300 mg/kg (イヌ)、硫酸鉛 : 1366
39 mg/kg (イヌ)、20,500 mg/kg (モルモット) の値がある (ATSDR 1999)。

40 2. 神経系への影響

41
42 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
43 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。
44 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
45 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 59µg/dL)、学

1 習課題消失の遅延（血中鉛濃度 38.2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ）、学習能力の低下（血中鉛濃度
2 20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ）が観察された（Kishi et al. 1983、Taylor et al. 1982、Bushnell &
3 Levin 1983）。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
4 試験でもラット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 $\mu\text{g}/$
5 dL という低いレベルでも学習の遅れ等との関連が観察された（Cory-Slechta et
6 al. 1985）。

7 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、
8 出生後も鉛曝露を受けた養母（血中鉛濃度 100 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、対照群は 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満）
9 から授乳を受けた仔（血中鉛濃度 76~130 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、対照群は 3~6 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ）にオー
10 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。その結
11 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っ
12 て行動パターンに変化が観察された（Draski et al. 1989）。

13 一方、交配前から妊娠期間を通じて 448mg/kg/日の酢酸鉛を飲水投与したラッ
14 トの出生仔（血中鉛濃度の平均 98 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ）を生後 2 日目に鉛に曝露されていない
15 養母に託して観察した結果、16 日目で血中鉛濃度が 20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ （対照群 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ）
16 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ったとす
17 る報告もある（Rabe et al. 1985）。

18 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
19 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
20 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
21 ける神経細胞の一酸化窒素²⁹合成酵素（nitric oxide synthase : nNOS）の発達
22 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
23 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、
24 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
25 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
26 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
27 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
28 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
29 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
30 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
31（acetylcholine esterase : AChE）活性を測定した結果では、年齢が高くなるに
32 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
33 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
34（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
35 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
36 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
37 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

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事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 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
2 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
3 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)。
4 Zurich et al. (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
5 マ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
6 な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
7 強いグリア細胞反応は、神経細胞の分化度に相関して生じる鉛の神経毒性に関
8 与している可能性がある」と報告した。Devi et al. (2005) は、母ラットに鉛の
9 飲水投与し、生後から 21 日まで哺乳により仔ラットを鉛曝露させ、海馬、小脳
10 及び大脳皮質のカテコラミン類 (エピネフリン、ノルエピネフリン、ドーパミン)
11 のレベルとモノアミン酸化酵素 (MAO: monoamine oxydase) 活性を測定
12 した。その結果、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
13 示されたが、シナ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
14 量投与群で減少していたことから、鉛曝露によるアミン作動性システムの攪乱
15 が認知機能や行動面での障害を引き起こす可能性がある」と報告した。Chao et al.
16 (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
17 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
18 neurotrophic factor である caspase 2 and 3, bax, bcl-x, brain-derived
19 neurotrophic factor (BDNF) の mRNA 量が増加したことを報告した。この変化
20 は、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
21 著な変化が見られ、caspase 3, bcl-x, BDNF が増加し、大脳皮質と小脳では、著
22 明な変化は見られなかったと報告した。

23
24 出生後間もない雄の Wistar ラットに酢酸鉛を 19 日間 (生後 3 日~21 日) 強
25 制経口投与した後、血中鉛濃度が 59 $\mu\text{g}/\text{dl}$ で反射の発達が遅れることが報告され
26 ている (Kishi et al. 1983)。若いラットの血中鉛濃度が平均 65 $\mu\text{g}/\text{dl}$ で視覚誘
27 導反応が異常になり、視覚明瞭度が低下した (ATSDR 1999, Fox et al. 1997 他)。
28 生後 21 日で曝露が中止されたのにもかかわらず、視覚明瞭度低下は生後 90 日
29 まで続いた (ATSDR 1999)。交配前から妊娠期間、授乳期間を通じて酢酸鉛 28、
30 56 $\text{mg Pb}/\text{kg}/\text{日}$ を雌ラットに飲水投与した。曝露された動物から生まれた生後 11
31 日目の児仔に行った反応の習得テストには有意差が認められなかったが、報酬が与
32 えられなくなってから反応が消失するまでの時間には有意な遅延が見られた。生
33 後 21 日の血中鉛濃度は対照群では 3.7 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、低用量群では 38.2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、高用量群
34 では 49.9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であった (Taylor et al. 1982)。酢酸鉛を 10 および 100 mg/L と
35 なるように飲料水に添加し、出生後のラットに 7 週間におわり投与した結果、脳
36 中鉛濃度が 0.05 $\mu\text{g}/\text{g tissue}$ で学習能力の低下が観察され、この時の血中鉛濃度
37 は類似の鉛曝露実験から 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であったと推定される (Bushnell & Levin
38 1983)。

39 交配前から妊娠期間を通じて 448 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の酢酸鉛を飲水投与した
40 Long-Evans ラットの出生児仔を観察し、神経発達のエンドポイントについて評
41 価した。出生児仔は生後 2 日目に鉛に曝露されていない養母に託された。曝露さ
42 れた母動物の児仔の生後 1 日目血中鉛濃度は平均 98 $\mu\text{g}/\text{dl}$ で 16 日目では 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$
43 であり、対照群の出生児仔はどちらの日齢でも 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であった。投与群の児仔
44 の出生時体重は対照群に比べて少なかったが、生後 30 日目では変わらなかった。
45 生後 17 日目の児仔に、平面立ち直り反応と負の走地性反射、空間識別、T 迷路

1 での逆転学習のテストを行ったが、神経行動学上の機能は出生前の鉛曝露の影響
2 を受けていなかった (Rabe et al. 1985)。

3 鉛に曝露されたラットを用いて、さまざまな弁別逆転学習テストとオペラント
4 学習テストを行ったところ、神経行動学的な影響が認められた。血中鉛濃度が
5 15~20 µg/dl という低いレベルでも、Long-Evans ラットの学習の遅れと頻繁に
6 起こる不適切な反応が関係付けられた (Cory-Slechta et al. 1985)。

7 Binghamton Heterogeneous Stock (HET) マウスを用いて行われた試験では、
8 妊娠中のマウスに酢酸鉛 (608 mg Pb/kg/日) を飲水投与した。同腹の出生児仔
9 は出生以後も酢酸鉛の曝露を受けるように里子養育された。投与された母動物の
10 血中鉛濃度は 100µg/dl (対照群は 10µg/dl 未満) で、生後 5 日から 15 日目では
11 児仔マウスの血中鉛濃度は 76~130µg/dl であった (対照群は 3~6µg/dl)。オー
12 プンフィールド試験とホームケージに戻るまでの時間 (計測試験) においては、
13 母動物が妊娠中曝露された期間の (胎児仔の) 発生の段階と、試験された齢と条
14 件によって行動パターンに変化が見られた (Draski et al. 1989)。

15 子宮内で酢酸鉛の曝露を受け、母乳で曝露を受け、飲水でも曝露を受けた 6 か
16 月齢の Wistar ラットにもオープンフィールド試験を行った。鉛の用量は約 18、
17 36、146 mg Pb/kg/日で、血中鉛濃度はそれぞれの群で 51、67、169µg/dl であ
18 った。中、高用量群では鉛の投与で行動パターンに異常が起き、オープンフィ
19 ールドでは活動が増加し、環境に馴化できなかった (Rodrigues et al. 1993)。

20 酢酸鉛を 50mg/L となるように飲料水に添加し投与したラットにおいて、反復
21 学習に対する影響がみられた。この時の血中濃度は 25µg/dl であった (Cohn et al.
22 1993)。

23 交配 10 日前から妊娠期間中、そして授乳期間を通して雌の Long-Evans ラッ
24 トに 250 ppm の酢酸鉛を混餌投与した。生後 21 日の子供のラットに水泳テス
25 トをすると学習障害が見られたが、56 日あるいは 91 日では見られなかった。血
26 中鉛濃度は報告されていないが、投与群の子供のラットの海馬部位の鉛濃縮度は
27 生後 21 日の値に比べ、56 日と 91 日の値は 41~47%低かった。日齢による能力
28 差は鉛が神経発達に及ぼす影響の違いと作用部位の鉛濃縮度の違いの双方によ
29 るものかもしれないと報告された (Jett et al. 1997)。

30 鉛を含む母乳を飲んだ若いラットに神経行動学的な変化が認められたが、テス
31 ト時には血中鉛濃度は検出下限を下回っていた (Cory-Slechta et al. 1992)。

32 神経系への影響に関する動物試験では、血中鉛濃度が 30µg/dl 以下における学
33 習および記憶力の低下に焦点が絞られている。

34 酢酸鉛を 10 および 100mg/L となるように飲料水に添加し、出生後のラットに
35 7 週間にわたり投与した結果、脳中鉛濃度が 0.05µg/g tissue で学習能力の低下
36 が観察され、この時の血中鉛濃度は類似の鉛曝露実験から 20µg/dl であったと推
37 定される (Bushnell & Levin 1983)。酢酸鉛を 50mg/L となるように飲料水に
38 添加し投与したラットにおいて、反復学習に対する影響がみられた。この時の血
39 中濃度は 25µg/dl であった (Cohn et al. 1993)。離乳前および離乳前後に鉛曝露
40 された成獣ラットで学習能力を検査した結果、離乳後の曝露で血中鉛濃度が
41 16µg/dl の群のみ学習能力の低下が認められ、この時の脳中鉛濃度は 0.09µg/g
42 tissue であった (Altmann et al. 1993)。サルを使用して認識学習機能を検査し、
43 生後から幼児仔期にかけての鉛曝露による成獣のサルの認識障害が血中鉛濃度
44 11~13µg/dl で認められた (Rice 1985)。

1 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、0.287、
2 0.88mg/kg/日の酢酸鉛を添加したミルクを経口投与した結果、平均血中鉛濃度は
3 4.15、31.71、65.17 μ g/dLであったが、投与中止後の投与群の血中鉛濃度は対照
4 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転
5 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。こ
6 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習
7 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か
8 ら、学習障害は次第に小さくなると報告された (Bushnell & Bowman 1979a)。
9 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、
10 9.0mg/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 μ g/dL)
11 から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
12 を受けた仔サルでは欠陥を示さなかったが、出生後の鉛曝露を受けた仔サルに明
13 らかな欠陥が認められ、鉛曝露終了後3年以上経過してもテスト結果に欠陥が観
14 察された (Levin & Bowman 1983)。

15 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
16 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~
17 36 μ g/dL、離乳後 (出生から300日後) からの鉛投与群で19~26 μ g/dLであり、
18 未投与の対照群は3~6 μ g/dLであった。カニクイザルが6~7歳の時に行った空
19 間的な遅延交代課題³¹の試験結果から、鉛曝露による障害に初期臨界期がないこ
20 とが示唆された。また、幼年期後の初期に曝露を受けた群や若年期のみで曝露を
21 受けた群では障害が観察されなかったことが報告された (Rice & Gilbert 1990)。
22 次に、出生後から0又は2mg/kg/日の酢酸鉛を経口投与したカニクイザルの平均
23 血中鉛濃度は、100日までに115 μ g/dL (最大)、乳児用粉ミルクの中止後の270
24 日で33 μ g/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歳
25 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、成年期の行動は低
26 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さ
27 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
28 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害
29 が観察された (Rice 1992)。

30 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
31 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
32 影響の継続が認められたとする報告がある。100、50、0 μ g/kg/日の鉛を出生か
33 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
34 粉ミルクの中止の前にそれぞれ25、15、3 μ g/dLであったが、その後 (100~150
35 日以降) 13、11、3 μ g/dLの定常状態へ下降した。3~4歳、7~8歳、9~10歳
36 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
37 遅延交代課題が著しく劣っていた (Rice 1985b, Gilbert & Rice 1987, Rice &
38 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
39 血中鉛濃度は32 μ g/dLであり、投与中止後、血中鉛濃度が対照群と同じ5 μ g/dL
40 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
41 (Bushnell & Bowman 1979b)。慢性的な鉛への曝露が終了して18ヶ月目の血

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。

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 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
2 が長期間継続して見られると報告された (Lilienthal & Winneke 1996)。 曝露中
3 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
4 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
5 れた (Ferguson & Bowman 1990、Ferguson et al. 1996)。 血中鉛濃度が 21～
6 79 μ g/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 歳のリスザルで
7 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)。

8 鉛曝露と困難な人間関係、感情制御不全、注意欠如と関連している子供の触覚
9 防衛反応との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
10 与されたアカゲザル (血中鉛濃度 35～40 mg/dL) の鉛曝露群に対照群と比較し
11 て高い拒否反応が観察された (Moore et al. 2008)。

12 鉛の神経系への作用機構については、ニューロンでセカンドメッセンジャーと
13 して働くカルシウムに置き換わり可能なことから、電位調整性カルシウムチャン
14 ネルを阻止し、カル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)
15 ³³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ることやドーパ
16 ミン作動系でアセチルコリンの放出を阻害し、ドーパミンの取り込みを阻害する
17 ことが報告されている (Bressler & Goldstein 1991)。

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 (ug/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	出生子の反応習 得の遅延	二	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 0.05ug/g tissue で学習能力低下	二	二	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: 0.07ug/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	二	二	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) 出生子(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(胎子の発生段 階や試験齢と条 件による)	二	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	二	二	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	二	二	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	二	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	二	二	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	二	二	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	二	二	Cory-Slecht a et al. 1992

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	二	0.287[評]	Bushnell & Bowman 1979a, 1979b
13	アカゲザル	生後 1 年 間 交配前~ 妊娠期間 経口投与	酢酸鉛: 0, 0.29, 0.88 血中鉛: 5, 40, 80 酢酸鉛: 0, 3.0, 6.0, 9.0 血中鉛: 5, 40, 54	空間認識能力テ ストで出生前曝 露群に欠陥なし、 出生後曝露群に 明らかな欠陥 鉛曝露終了後3年 以上経過しても 欠陥	二	二	Levin & Bowman 1983
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	二	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 パタパタ試験で投 与群にわずかな 障害	二	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	二	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	二	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	二	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	二	二	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	二	二	Moore et al. 2008

1 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

1 同様な実験がサルカニイザルでも行われ、ラットと同様の結果が認められた。
2 出生後のアカゲザルに1年間にわたって0、0.287、0.88mg/kg/日の酢酸鉛を添
3 加したミルクを経口投与した。投与期間中の血中鉛濃度は平均 4.15、31.71、
4 65.17 μ g/dlであったが、投与中止後は投与群のレベルは対照群(0mg/kg/日群)
5 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転学習
6 の習得が遅れた。4歳時点で既に投与群の血中鉛濃度は正常範囲に回復していた
7 が、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
8 転学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
9 ことから、学習障害は次第に小さくなった(Bushnell & Bowman 1979a)。こ
10 の実験続いて、交配以前から妊娠期間を通じて雌の大人のアカゲザル

11 サルに酢酸鉛を1.9または3.8mg/kg/日経口投与し、誕生時の血中鉛濃度はそ
12 れぞれ対照群(5頭)が5 μ g/dl、低用量群(3頭)が30 μ g/dl、高用量群(5頭)
13 が55 μ g/dlであった。母ザル動物への鉛投与は対照群と比較して乳児仔の初期の
14 社会行動に変化をもたらさず、4~5歳時に行った探しもの課題テストでも対照
15 群と比較して学習能力に変化は見られなかった。しかし、血中鉛濃度を維持する
16 ため実験期間中に投与量を変えているということは代謝に差があるということ
17 を意味している(Levin & Bowman 1983)。また、Riceらは、低用量から高用
18 量まで鉛曝露を受けたカニイザルを用いて空間的な遅延交代課題や非空間的
19 な弁別反転課題などを調べた。合計52匹のカニイザルに4つの投与計画(グル
20 ープ当たり13匹)の1つで賦形剤又は1.5mg/kg/日の鉛を経口投与した。4つの
21 投与計画は、賦形剤のみの投与、出生からの鉛投与、出生から400日間の鉛投
22 与とその後の賦形剤投与、出生から300日間の賦形剤とその後の鉛投与である。
23 カニイザルが鉛を投与されない時の血中鉛濃度は平均して3~6 μ g/dl、鉛を投
24 与されて乳児用粉ミルクを利用している時は32~36 μ g/dl、乳児用粉ミルクから
25 離乳後に鉛を投与された時は19~26 μ g/dlであった。カニイザルが6~7歳の
26 時、それらは空間的な遅延交代課題で試験された。課題はカニイザルが2個の
27 押しボタンの間の応答を交代することを必要とした。初期の遅延は0.10秒であ
28 り、実験の終わりまでに次第に15秒へ増加させた。すべての3つの処理された
29 グループは、おおよそ同じ程度の障害であった。障害は初歩的な訓練手順で、よ
30 り長い遅延時間で観察された。これらの結果は、この課題で鉛が誘発した障害に
31 初期臨界期がないこと、幼年期のみの曝露は、出生初期から継続した曝露に相当
32 する障害をもたらすことを示唆する。これらの結果は、一連の非空間的な弁別反
33 転課題における前回所見と対照的であること、若年期のみで曝露を受けたグル
34 ープに障害はみられなかったこと、一方、出生後から継続的に曝露を受けたグル
35 ープにみられた障害は、幼年期後の初期に曝露を受けたグループにもみられなか
36 った(Rice & Gilbert 1990)。

37 次に、合計12匹のカニイザルに酢酸鉛として0又は2mg/kg/日の鉛を生ま
38 れてから経口投与した。処理したカニイザルの血中鉛は100日までに平均
39 115 μ g/dlの最大となり、乳児用粉ミルクの中止後の270日で33 μ g/dlのレベル
40 で定常状態に減少した。5~6ヶ月の月齢で、非空間的な弁別反転パラダイムで
41 試験された。2.5~3.0歳で、無関係な合図を含む一連の非空間的な弁別反転パ
42 ラダイムで試験された。成年としての行動は、低反応率分化強化スケジュール
43 (DRL)、空間的な遅延交代課題、視覚的な精神物理学的試験のための視覚的弁
44 別課題で訓練している間において評価された。幼年期の間に弁別逆転課題におけ
45

1 るわずかな障害が無かったり、あったりした。鉛で処理されたカニクイザルは、
2 未成年でこの課題が悪かったが、血中鉛濃度の履歴に基づいて予測されたほどに
3 は悪くなかった。処理されたカニクイザルは、コントロールと比べて減少した内
4 部反応回数や DRL スケジュールの強化毎により大きな反応割合を示した。5 匹
5 の処理されたカニクイザルのうち 4 匹は、補習訓練手順のない視覚的弁別課題を
6 学習することが出来なかった。すなわち、関連する視覚刺激における補習訓練手
7 順は、応答ボタンの上にそれらがあるかのように見えるよう配置された。処理さ
8 れたカニクイザルは、遅延した空間的な交代課題において障害がなかった。その
9 結果は、より遅延した行動試験の結果を持つ幼年のカニクイザルの行動歴との間
10 に相互作用を示唆するものとして解釈される (Ricc 1992)。

11 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
12 中鉛濃度と同等のレベルで有害影響が認められた。カニクイザルに 100、50、
13 0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の鉛を出生から継続的に投与された。これは、200 日歳の乳児用粉ミ
14 ルクの中止の前にそれぞれ 25、15、3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ の血中鉛濃度の結果をもたらした。
15 血中鉛濃度は、それ以降、次の 100~150 日を超えて 13、11、3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ の定常状
16 態の濃度へ下降した。7~8 歳の時に、カニクイザルは遅延交代課題で試験され
17 た。課題はカニクイザルが 2 つの押しボタンを交互に応答することを必要とし、
18 各々の交代により少量のリンゴジュースが褒美として与えられた。各々のカニク
19 イザルが課題を学んだ後、遅延は試験の間に設定された。初期の遅延は 0.1 秒で、
20 試験の終わりまでに次第に 15 秒へ増加した。処理されたカニクイザルは、交代
21 課題を学ぶ彼らの能力に障害を受けたが、短い遅延時間 (1 と 3 秒) でコントロ
22 ールとの違いは無かった。より長い遅延時間 (5 と 15 秒) では、処理されたカニ
23 クイザルは再び障害を示した。15 秒の遅延時間で両方の処理を受けたグループ
24 の数匹は、ある場合に 1 度に数時間続けて同じボタンで応答するような著しい固
25 執を示した。処理されたカニクイザルもまた、コントロールよりもセッションを
26 通じてより変わりやすい行動を示した。データは、鉛に曝露されたサルで空間学
27 習と短期的な記憶障害を暗示するものとして解釈される (Ricc & Karpinski
28 1988)。

29 この他に、サルは誕生時から 3~4 歳、6~7 歳、9~10 歳の時に神経行動学テ
30 ストを受けるまで、酢酸鉛 50、100 $\mu\text{g Pb}/\text{kg}/\text{日}$ を経口投与された。高用量群の
31 ピーク時の血中鉛濃度では 15.4 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、定常状態では 10.9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ で、弁別逆転学
32 習と遅延交代交互課題が対照群より著しく劣っていた (Gilbert & Ricc 1987,
33 Ricc 1985b)。生後一年間酢酸鉛を経口投与され、平均血中鉛濃度が 32 $\mu\text{g}/\text{dl}$ だ
34 ったアカゲザルでは、投与中止後、血中鉛濃度が対照群と事実上同じ 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ に
35 低下した 49~55 か月齢時点でも、神経行動学上の影響 (弁別逆転学習での障害)
36 が持続していた (Bushnell & Bowman 1979b)。慢性的な鉛への曝露が終了し
37 て 18 か月目の、血中鉛濃度がほとんど正常値に戻ったアカゲザルに、脳幹部の
38 聴覚性誘発電位反応の異常が長期間継続して見られると報告された (Lilienthal
39 & Winneke 1996)。曝露中止から 3 年経過したアカゲザルに継続的な神経行動
40 学的異常 (オープンフィールド行動) が見られると報告された (Ferguson &
41 Bowman 1990)。しかしながら、サルを 7 歳の時点でテストしたときにはその
42 ような影響は見られなかった (Ferguson et al. 1996)。最近の研究では、子宮内
43 で鉛に曝露された 3 歳から 7 歳のリスザルに学習と運動機能の継続的な障害欠
44 陥が報告され、ている曝露期間中の母体血中鉛濃度は 21~79 $\mu\text{g}/\text{dl}$ の範囲であっ

1 た (Newland et al. 1996)。曝露期間中、母体の血中鉛濃度は 21~79 $\mu\text{g}/\text{dl}$ の範
2 囲であった。

3 Moore ら(2008)は、困難な人間関係、感情制御不全、不注意と関連している子供の
4 触覚防衛反応について、子供或いは動物を対象として鉛曝露との関係を調べた研究
5 が行われていないことから、4 歳のアカゲザル 61 匹を使って鉛曝露が触覚防衛反応を
6 誘発するか検証した。鉛曝露群は、生後 8 日から 1~2 歳時まで、血中鉛濃度が 35~
7 40 mg/dl となるように乳溶液で鉛を毎日経口投与した。サクシマー(鉛解毒剤)によるキ
8 レート療法或いはプラシボ投与は 1 歳時に行った。触覚防御反応は頬や首へ 3 回触
9 れる試行を 6 回繰り返して測定した。その結果、鉛曝露群は、コントロール群と比較し
10 て繰返される触覚への刺激に対してより高い拒否反応を示した。生後 3 ヶ月間の血中
11 鉛濃度は触覚防御拒否反応試験と正の相関があった。サクシマーによるキレート療法
12 の触覚防衛反応に対する有益性は明確ではなかった(Moore et al. 2008)。

13 実験動物の研究から得られた全体的な所見については、実験動物の種における
14 感度の違い、薬物動態的及び薬物力学的反応の違いにもかかわらず、鉛がヒトに
15 与える神経行動学上の影響の所見と一致する。実験動物からヒトへの定量的な外
16 挿は困難であるが、ヒトにおける重要なレベルがさらに低くなることを示唆して
17 いる。実験動物における鉛の神経系への影響については、ヒトにおける影響を定
18 性的に予測するものと結論づけることができる (WHO 1995)。また、
19 Cory-Slechta (1995a) はによって指摘されたように、実験動物の研究は「行動
20 プロセスそのものの直接的な測定値を提供し、ヒトの研究で IQ に影響するとし
21 て知られている共変量 (社会経済的地位階層、親の IQ) が存在しない状態で行
22 われていること、た」。また、注目すべきは、曝露のタイミングなどの実験デザ
23 インが注意深く管理されている動物の研究では、曝露のタイミングが重要である
24 こと、さまざまな神経行動学上の転帰はそれぞれ異なった影響を受ける (閾値が
25 異なる) こと、それに行動の異常のいくつかは他のものより長期的に持続する
26 ということが示されたことを指摘したである。

27 神経系への影響に関する動物試験では、血中鉛濃度が 30 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下における学
28 習および記憶力の低下に焦点が絞られている。

29 酢酸鉛を 10 および 100 mg/L となるように飲料水に添加し、出生後のラット
30 に 7 週間におわり投与した結果、脳中鉛濃度が 0.05 $\mu\text{g}/\text{g tissue}$ で学習能力の低
31 下が観察され、この時の血中鉛濃度は類似の鉛曝露実験から 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であったと
32 推定される (Bushnell & Levin 1983)。酢酸鉛を 50 mg/L となるように飲料水
33 に添加し投与したラットにおいて、反復学習に対する影響がみられた。この時の
34 血中濃度は 25 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であった (Cohn et al. 1993)。離乳前および離乳後に鉛曝
35 露された成獣ラットで学習能力を検査した結果、離乳後の曝露で血中鉛濃度が
36 16 $\mu\text{g}/\text{dl}$ の群のみ学習能力の低下が認められ、この時の脳中鉛濃度は 0.09 $\mu\text{g}/\text{g}$
37 tissue であった (Altmann et al. 1993)。サルを使用して認識学習機能を検査し、
38 生後から幼児期にかけての鉛曝露による成獣のサルの認識障害が血中鉛濃度 11
39 ~13 $\mu\text{g}/\text{dl}$ で認められた (Rice 1985)。

41 3. 心血管系への影響

42 毒性試験では心血管機能への鉛の影響が確認されている。血中鉛濃度を 20~
43 30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ になるような長期間の鉛曝露は、遺伝的に血圧が正常な動物で鉛曝露を
44 中止した後まで長く続くにおいて、血中鉛濃度 20~30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を生じさせる鉛曝
45 露後、休止期間を置いた後に、長期間持続する動脈性高血圧を引き起こすことが

示されている。が遅れて現れている。ある研究では、ラットの血中鉛濃度 2µg/dL と同程度の低いレベルで血圧が上昇することが報告されている。in vivo と in vitro 試験の多くは、鉛によって引き起こされた高血圧症の病因として酸化負荷ストレスの役割をの有力な証拠としてを提示しているが、。しかし、なぜ、低い(高くない)動物における鉛の心血管系への影響の試験的な調査は、どのレベルの鉛曝露濃度が実験動物の高血圧症を引き起こすかについては不明確である、動物試験の鉛の心血管系への実験的な検証では不明瞭である (U.S. EPA 2006)。

4. 血液・造血系への影響

毒性学的研究動物試験では、鉛中毒が赤血球の生存を妨げ、赤血球の移動性活動がを様変わりさせる変更されることが示されている。血液学的パラメーター(平均血球容積(MCV)、平均血球ヘモグロビン(MCH)、平均血球ヘモグロビン濃度(MCHC)など)もまた、鉛曝露によって有意に減少するした。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する鉛の輸送はエネルギーと独立した無関係であり、担体輸送であり、キャリアの介在と鉛の取り込み摂取はバナジン酸塩感受性の経路を通して陰イオン交換により調節調整されるようである。赤血球 ALA-D 活性比(酵素活性の活性化と比非活性化の比率)は、鉛の投与方法に関わらずの様式を問わず、感受性が高く、用量に依存性が示されている。した鉛曝露の測定で、感受性が高いことが明らかにされている。ヒトとカニクイザルの両方の赤血球における競合酵素動態解析では、ヒトとカニクイザル両方で鉛による同様な阻害抑制作用が示唆されている示されている (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鉛は主として腎臓で起こるに蓄積されることが示されているが実証されている。これは、主に糸球体での濾過、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投与動物及びおよび高用量鉛で処理された投与動物の両方においても、鉛曝露の最初の 3 か月間に「過剰濾過」現象が示されているを示した。鉛によって引き起こされる腎毒性での生化学的変化についての試験調査では、酸化負荷の役割と、ニトロチロシン中の有意な増加と窒素酸化物の尿中排泄におけるかなりの減少の原因となる一酸化窒素の関与が示唆されているのストレスと、ニトロチロシンの有意な増加および窒素酸化物(NO_x)の尿排出の実質的な減少を伴う NO の関与の役割を示唆した (U.S. EPA 2006)。

6. 生殖・発生、神経発達への影響

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されている (WHO 2003/1996)。U.S. 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続的影響を与えることと、視床下部-脳下垂体-性腺という軸ラインに沿った複数のポイントで内分泌機能を攪乱すると結論している (U.S. EPA 1986a)。こう、1986年の鉛のEPA大気質クライテリアドキュメント(U.S. EPA 1986a)で示された結論を、このことは、最近の毒性試験結果はでも支持され七ている。共通の作用機序について共通様式が存在する証拠はあるが、血中体内を循環しているテストステロン濃度におけるへの一貫した影響が、鉛に曝露された動物で必

1 ずしも観察されてない。再現性に欠けるため、このテストステロン濃度の一致し
2 ない報告は、このエンドポイントにおけるついでに用量-反応関係の誘導を複雑
3 にしているを導くことは難しい (U.S. EPA 2006)。

4 Hilderbrandら(1973)による試験で、雌雄の Sessco ラット(1群20匹)に
5 低用量の酢酸鉛(雌:0, 0.014, 0.26 mg Pb/kg/日、雄:0, 0.013, 0.26 mg Pb/kg/
6 日)を30日間経口投与したところ、血中鉛濃度はそれぞれ雌:14, 30, 53 µg/dL、
7 雄:14, 19, 30 µg/dLであった。雌では、両用量群で発情周期の不規則化が起
8 こり、高用量では卵巣嚢胞が認められた。雄では、高用量群の精巣に損傷が認め
9 られ、両用量群で前立腺重量の増加が認められた。

10 雄ラット(系統、匹数不明)に酢酸鉛 0.0015, 0.005, 0.05 mg Pb/kg/日を20
11 ~30日間飲水投与した試験が旧ソ連で実施されている(Krasovskii et al. 1979
12 56a)。0.05 mg Pb/kg/日群では、精子運動能の低下および酸性ホスファターゼ活
13 性の増加が認められた。ライディッヒ細胞の異栄養性変化(dystrophic changes)
14 は0.005 mg Pb/kg/日群の性腺で認められた。

15 出産前の Long-Evans ラットに妊娠期間を通して、酢酸鉛 0, 32, 48, 64 mg
16 Pb/kg/日を経口投与したところ、認められた唯一の影響は高用量群の胎児胎仔の
17 発育阻害であった(Miller et al. 1982)。胎児胎仔の脳や同腹胎仔数に影響が
18 見られないことから、ラットの発生に鉛は影響しないと考えられたいうこと
19 である。母動物の血中鉛濃度は交配前には80~92µg/dLで、妊娠期間中は53~
20 92µg/dLであった。対照群のラットの平均血中鉛濃度は6~10µg/dLであった
21 (Miller et al. 1982)。

22 同様な結果が妊娠6日目から16日目まで390 mg/kg/日を強制経口投与された
23 ラットにも観察された。胎児胎仔毒性(骨格発達の遅延)は母動物毒性のある高
24 用量では明らかだった(ATSDR 1999)。妊娠5日から21日まで、0.6%の酢酸
25 鉛をラットに飲水投与したところ(推定用量502 mg/kg/日)、死産胎仔の発生率
26 が対照群では2%であるのに対して19%であったの死産胎仔が認められた(Ronis
27 et al. 1996)。

28 同じ研究者グループの同様な実験プロトコルを用いたその後の実験では、同じ
29 研究者グループが妊娠5日から21日までSprague-Dawleyラットに0.45%(約
30 377 mg/kg/日)の酢酸鉛を飲水投与したところ、死産胎仔発生率は28%であっ
31 た(Ronis et al. 1998b)。この曝露群の胎仔の出生時平均血中鉛濃度レベルは
32 197µg/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臀
33 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
34 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)とそれ以前
35 で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
36 らなかった。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
37 化は認められなかった(Ronis et al. 1998c)。この文献の著者らは鉛が成長ホル
38 モンの分泌に影響する可能性を述べており、後にそのことが、成長ホルモン依存
39 性がわかっているいくつかの内分泌物と生化学的なパラメータを測定すること
40 で確認された(ATSDR 1999)。

41 報告されている鉛の雄の生殖影響は、試験間で大きく異なり、ある試験では重
42 篤な有害影響が認められ、別の試験では影響がないか、ほとんどない結果である。
43 この変動しやすい所見は、ホルモン調節に係る複雑なメカニズムと、鉛の作
44 用部位が多数あることによるものと考えられている。Sokolら(2002)は、試験

1 間の結果の相違は、おそらくその一部は、用量と曝露期間に依存するいくつかの
2 毒性影響の発現をおこさせる、視床下部-脳下垂体-性腺 (HPG) ~~軸ライ~~の順応
3 性のあるメカニズムによるものであることを示唆している。この起こり得る順応
4 化を引き起こすメカニズムは完全には解明されていない。鉛曝露が引き起こす、
5 用量 (血中鉛濃度) に関連する血清テストステロン濃度および精子形成の低下は
6 (血中鉛濃度 < 50 $\mu\text{g}/\text{dL}$ において) 視床下部のゴナドトロピン放出ホルモン
7 (GnRH) の mRNA の増加を伴う。後者の影響 (精子形成の低下) は、より高
8 い曝露 (血中鉛濃度 > 50 $\mu\text{g}/\text{dL}$) および曝露期間の増大によって強くなる (Sokol
9 et al. 2002)。Sokol & Berman (1991) は、鉛によって生じる雄ラットの生殖
10 毒性は曝露の時期が大きく影響することを発見した。ヒト以外の霊長類で行われ
11 た試験では、曝露時期の重要性を支持しており、雄の生殖への鉛の有害影響は、
12 年齢 (すなわち曝露された時期における発達段階) および曝露期間に依存するこ
13 とを裏づけている (Foster et al. 1993, Singh et al. 1993a)。これらの影響が鉛
14 曝露のストレスへの生理学的適応によるものなのか、あるいは、HPG ラインに
15 おける多数の影響への明確な用量-期間-反応関係をもたらすものなのかは、現在
16 明らかでない (U.S. EPA 2006)。

17 ~~交配前から妊娠期間を通じて 448 mg/kg/ の酢酸鉛を飲水投与した~~
18 ~~Long-Evans~~ ラットの出生児を観察し、神経発達のエンドポイントについて評価
19 した (Rabe et al. 1985)。出生児は生後 2 日目に鉛に曝露されていない養母に託
20 された。曝露された母動物の児の生後 1 日目血中鉛濃度は平均 98 $\mu\text{g}/\text{dl}$ で 16 日
21 目では 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であり、対照群の出生児はどちらの日齢でも 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であった。
22 投与群の児の出生時体重は対照群に比べて少なかったが、生後 30 日目では変わら
23 なかった。生後 17 日目の児に、平面立ち直り反応と負の走地性反射、空間識別、
24 T 迷路での逆転学習のテストを行ったが、神経行動学上の機能は出生前の鉛曝露
25 の影響を受けていなかった。

26 ~~Draski et al. (1989) により Binghamton Heterogeneous Stock (HET) マウス~~
27 ~~を用いて行われた試験では、妊娠中のマウスに酢酸鉛 (608 mg Pb/kg/) を飲~~
28 ~~水投与した。同腹の出生児は出生以後も酢酸鉛の曝露を受けるように里子養育さ~~
29 ~~れた。投与された母動物の血中鉛濃度は 100 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (対照群は <10 $\mu\text{g}/\text{dl}$) で、生~~
30 ~~後 5 日から 15 日目では児マウスの血中鉛濃度は 76 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ~130 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であった (対~~
31 ~~照群は 3~6 $\mu\text{g}/\text{dl}$)。オ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~~
32 ~~(計測試験) においては、母動物が妊娠中曝露された期間の (胎児胎仔の) 発生~~
33 ~~の段階と、試験された齢と条件によって行動パターンに変化が見られた。~~

34 ~~子宮内で酢酸鉛の曝露を受け、母乳で曝露を受け、飲水でも曝露を受けた 6 か~~
35 ~~月齢の Wistar ラットにもオープンフィールド試験を行った (Rodrigues et al.~~
36 ~~1993)。鉛の用量は約 18、36、146 mg Pb/kg/ で、血中鉛濃度はそれぞれの群で~~
37 ~~51、67、169 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であった。中、高用量群では鉛の投与で行動パターンに異常~~
38 ~~が起き、オープンフィールドでは活動が増加し、環境に馴化できなかった。~~

39 ラットの出生前、出生後、さらに長期にわたる鉛への曝露研究のさまざまな局
40 面が報告された。Kimmel ら (1980) により行われた適切な試験では、雌の CD
41 ラットに離乳後から交配、妊娠期間、授乳期間を通して酢酸鉛 0.07、0.7、3.5、
42 35 mg Pb/kg/day を飲水投与した。児仔は離乳後から母動物と同じ水を飲んだ。
43 さらに母動物の何匹かは妊娠 21 日目または 22 日目に剖検され、胎児胎仔と子
44 宮が調べられた。母動物毒性 (用量依存的な体重のわずかな減少、膈開口の遅延)

1 を引き起こす用量は 3.5 mg/kg/日以上であると見なされた。鉛への曝露は、雌の
2 受胎、分娩予定日までの妊娠の保持、分娩の能力に影響しなかった。胚・胎児胎
3 仔毒性、奇形の発生率は、鉛投与群と対照群の間に明らかな差はなかった。妊娠
4 期間と出生時体重には影響がなかったが、35 mg/kg/日群の雌の出生児仔では、
5 生後一日目の頭臀長が対照群に比べて有意に短かった。交配直前と妊娠 21 日目
6 の平均血中鉛濃度は、対照群では 1~4µg/dL、0.7 mg/kg/日群では 9~12µg/dL、
7 3.5 mg/kg/日群では 20~23µg/dL、7 mg/kg/日群では 24~35µg/dL であったが、
8 35 mg/kg/日群の報告はない (Kimmel et al. 1980)。

9 ~~ラットの行動反応を評価するために、Taylor et al. (1982) は交配前から妊娠~~
10 ~~期間、授乳期間を通じて酢酸鉛 28、56 mg Pb/kg/を雌ラットに飲水投与した。~~
11 ~~曝露された動物から生まれた生後 11 日の児に行った、反応の習得テストには有~~
12 ~~意差が認められなかったが、報酬が与えられなくなつてから反応が消失するまで~~
13 ~~の時間には有意な遅延が見られた。生後 21 日の血中鉛濃度は対照群では 3.7~~
14 ~~µg/dl、低用量群では 38.2µg/dl、高用量群では 49.9µg/dl であった。~~

15 ~~Jett et al. (1997) は交配 10 日前から妊娠期間中、そして授乳期間を通して~~
16 ~~雌の Long-Evans ラットに 250 ppm の酢酸鉛を混餌投与した。生後 21 日の児~~
17 ~~に水泳テストをすると学習障害が見られたが、56 日あるいは 91 日では見られな~~
18 ~~かった。血中鉛濃度は報告されていないが、投与群の児ラットの海馬部位の鉛濃~~
19 ~~縮度は生後 21 日の値に比べ、56 日と 91 日の値は 41~47%低かった。著者らは~~
20 ~~日齢による能力差は鉛が神経発達に及ぼす影響の違いと作用部位の鉛濃縮度の~~
21 ~~違いの双方によるものかもしれないと述べている。~~

22 生殖への影響に関する動物試験では、雄および雌への影響が調べられている。
23 ラットの血中濃度が 70µg/dL 以上で精母細胞および精子細胞の変性を伴う精巢
24 の萎縮が認められるが、54µg/dL では認められない (Chowdhury et al. 1984)。
25 0.3%の酢酸鉛水溶液を飲料水に混合し、60 日間投与した成獣ラット (100 日齢)
26 で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、
27 この時の血中鉛濃度は 30~50µg/dL であった (Sokol et al. 1985)。鉛を投与し
28 た成獣雌ラットは血中鉛濃度が 30µg/dL で性周期が不規則になり、53µg/dL で
29 は卵胞嚢胞が形成され黄体数が減少した (Hilderbrand et al. 1973)。サルを使用
30 した実験で、長期鉛曝露の未経産雌サル (血中鉛濃度 35µg/dL) で、血液中の
31 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
32 般症状や月経には明白な影響は認められなかった (Foster 1992)。

33 34 7. 遺伝毒性

35 遺伝毒性に関する研究で試験は、鉛曝露と DNA 損傷及びおよび小核形成によ
36 って鉛曝露との関連性をが一貫して確認されている示している。しかし、発がん
37 リスクのより 確立された確度の高い指標 (染色体異常) とのでは関連性は一貫
38 してない性がない (U.S. EPA 2006)。

39 *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
40 スター細胞) では、酢酸鉛は染色体構造異常については、相反する結果が得られ
41 ている。酢酸鉛により、DNA 修復頻度が増加し、非染色性の損傷やギャップの
42 頻度を増やす。酢酸鉛と硫酸鉛は共に、正常な有糸分裂を妨げる。硫化鉛と硝酸
43 鉛は共に、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
44 スホリボ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
45 た。これらの研究者らは、上述の鉛化合物で処理した際に、姉妹染色分体交換や

1 DNA の一本鎖損傷を起こすことを証明出来なかったのも、DNA 修復酵素等による
 2 間接的遺伝子毒性の機序によるものであろうとしている。酢酸鉛のみと、それ
 3 ぞれに紫外線照射を組み合わせた一連の実験から、鉛イオンの遺伝子毒性の機序が
 4 確かに間接的なものであることを指摘している。酢酸鉛のみでは、HeLa 細胞で
 5 の DNA 鎖の損傷や HPRT 座での突然変異を誘発しないし、V79 チャイニーズ
 6 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い。しかし、調べら
 7 れた全てのエンドポイントに対して、鉛イオンは、紫外線が誘導する DNA 損傷
 8 のプロセスを阻害し、したがって、測定されるエンドポイントの頻度を増加させ
 9 る。これらの著者らは、ポリメラーゼやリガーゼのような修復酵素との干渉の可
 10 能性やカルシウムが規制するプロセスとの相互作用の可能性に言及している。カル
 11 シウムが規制するプロセス、例えば、カルモジュリンに変調を受けるプロセス
 12 等との相互作用は、カルシウム濃度との相互作用について観測されている事例と
 13 も矛盾しない。鉛は又、蛋白質のアミンやカルボキシル基と錯体を形成するこ
 14 とが知られおり、これが、ひいては、酵素の不活性化につながる可能性がある。チ
 15 ャイニーズハムスター卵巣細胞を使った最近の研究によると、鉛の突然変異性は、
 16 鉛が触媒的に行う過酸化水素のような反応性酸素中間体の形成による可能性が
 17 ある (ATSDR 1999)。

18
19 表 21 非発がん影響

番号	動物種・系統・性別・動物数/群	試験種	用量 (単位記載なしは mgPb/kg/日) [PbB] (µg/dL)	エンドポイント	NOAEL* mgPb/kg/日	LOAEL* mgPb/kg/日	著者
1	ラット Sessco 雄雌 20	30 日間経口投与	酢酸鉛 雄 0, 0.013, 0.26 雌 0, 0.014, 0.28 [PbB: 雄 14, 19, 30, 雌 14, 30, 53]	発情周期不規則化(雌 0.014-), 卵巣嚢胞(雌 0.28), 前立腺重量増加(雄 0.013-), 精巣損傷(雄 0.26)		雄 0.26 雌 0.28 [R-評]	Hilderbrand et al. 1973
2	ラット LE 母動物 合計 36	妊娠期間経口投与	酢酸鉛 0, 32, 48, 64 [母動物 PbB: 交配前 80~92, 妊娠期間 53~92, 対照群 6~10]	発育阻害(64) その他の発生影響なし	48 [R-評]		Miller et al. 1982
3	ラット SD 母動物 8~9	妊娠 5~21 日 飲水投与	0.6%酢酸鉛 (502)	死産 <u>異</u> 発生率増加 (502)		502 [R-評]	Ronis et al. 1996
4	ラット SD 母動物 10~15	妊娠 5~21 日 飲水投与	0.05%, 0.15%, 0.45% 酢酸鉛 (42, 126, 377) [出生 <u>異</u> PbB: 197]	死産 <u>異</u> 発生率の増加(377), 雄 <u>異</u> 出生時体重・頭腎長減少, 雌雄 AGD 短縮(42)	42 [R-評]	377 [R-評]	Ronis et al. 1998b
5	ラット SD 母動物 10~15	出生後 85 日間 飲水投与	0.05%, 0.15%, 0.45% 酢酸鉛 (42, 126, 377)	性成熟前とそれ以前の成長率低下(377)	42 [R-評]	377 [R-評]	Ronis et al. 1998c
6	ラット LE 母動物 12~16	交配前~妊娠期間 飲水投与 (出生 <u>異</u>は無曝露動物に里子養育)	0.5%酢酸鉛 (448) [生後 1 日 PbB: 98, 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	マウス HET 雄雌 (全合計 208)	妊娠期間 飲水投与	酢酸鉛 608 [母動物 PbB: 100 (対照群: <10), 出生 <u>異</u> (5~15 日) PbB: 76~130 (対照群: 3~6)]	オプティミット試験と計測試験に変化あり (胎 <u>異</u>胎仔の発生段階, 母動物の年齢の条件による)		608 [R]	Draški et al. 1989

8	ラットSD雄	交配前～妊娠・授乳期間飲水投与	酢酸鉛 0, 28, 56 [PbB: 3.7, 38.2, 49.0]	出生児(雄)の学習遅延		28 [R]	Taylor et al. 1982
9	ラットLE雌 3～6	交配10日前～妊娠・授乳期間混餌投与	酢酸鉛 250 ppm	生後21日の児の学習障害			Jett et al. 1997
10	アカゲザル雌 3～5	交配前～妊娠期間経口投与	酢酸鉛 0, 1.0, 3.8 [PbB: 5, 30, 55]	4～5歳時の学習能力に変化なし			Levin & Bowman 1983
11	リスザル雄雌 3～5	妊娠期間飲水・混餌投与	酢酸鉛 [曝露中母体 PbB: 21～70]	3～7歳時学習・運動機能の継続的欠陥			Newland et al. 1996
12	ラットWistar雄 9～10	出生後3～21日強制経口投与	0, 45, 90, 180 [生後22日 PbB: 10, 59, 152, 186]	反射の発達遅延(45: PbB59)		45 [H]	Kishi et al. 1983 ⁴
13	カナライザル雄雌 2～4	出生後29週間(週5日)経口投与	酢酸鉛 0, 0.05, 0.1 [ヒーク PbB: 3, 15.4, 25.4, 定常状態 PbB: 3, 10.9, 13.1]	弁別逆転学習・遅延交互課題の著しい劣り(9-10歳まで継続)(0.1)	0.05 [R]	0.1 [R]	Gilbert & Rice 1987, Rice 1985b
14	アカゲザル雄雌	出生後1年間経口投与(ミルク混合)	酢酸鉛 0, 0.287, 0.88 [PbB: 4.2, 32, 65] 投与群投与中止後 PbB: 5	神経行動学影響(弁別逆転学習障害)の49～55か月齢時まで持続		0.3 [R]	Bushnell & Bowman 1979b ¹³
15	アカゲザル	生後3～4日から365日までA ¹⁸⁵ 的長期経口投与	[ヒーク PbB: 55, 平均 PbB: 36, 曝露終了後3年(4歳)時 PbB: 5]	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 [R]		Ferguson & Bowman 1990 ³⁶ , Ferguson et al. 1996 ³⁷

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

*NOAEL/LOAEL

[A]：著者による記載, [R]：下記評価書内の記載, [H]：評価書中に記載なし(表作成者の判断)

・評価書：Toxicological profile for lead (ATSDR 1999⁶) (ただし“Less Serious”とあるエンドポイントのNOAEL/LOAELは表に含めていない。)

表 22 遺伝毒性 (ATSDR 1999)

種 (試験系)	エンドポイント	結果*	出典 (ATSDR 1999)
酢酸鉛	染色体構造異常	?	Bauchinger & Schmid 1972, Robison et al. 1984
酢酸鉛	DNA 修復	+	Robinson et al. 1984
酢酸鉛	DNA 損傷	+	Bauchinger & Schmid 1972
酢酸鉛	有糸分裂阻害	+	Bauchinger & Schmid 1972
硫酸鉛	有糸分裂阻害	+	Costa et al. 1982
硫化鉛、硫酸鉛 チャイニーズハムスター V79 細胞	遺伝子突然変異 (HPRT 座)	+	Zelikoff et al. 1988
酢酸鉛	遺伝子突然変異 (HPRT 座)	-	(ATSDR 1999)
硫化鉛、硫酸鉛	姉妹染色分体交換	-	(ATSDR 1999)
酢酸鉛 チャイニーズハムスター V79 細胞	姉妹染色分体交換	-	(ATSDR 1999)
硫化鉛、硫酸鉛	DNA 一本鎖損傷	-	(ATSDR 1999)

酢酸鉛 HeLa 細胞	DNA 鎖損傷	-	(ATSDR 1999)
----------------	---------	---	--------------

* + : 陽性、- : 陰性

8. 発がん性

実験動物レベルでは、鉛の発がん性が繰り返して反復確認されているが、大部分の試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る等、試験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している (WHO 1995)。が、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)の実験がある。については、問題がないと考えられている。Azar ら(1973)は、雌雄各 50 匹のラットと、対照群動物に雌雄各 100 匹を使用し、鉛濃度がおよそ 0、10、50、100、および 500、1,000、2,000ppm となるように酢酸鉛を混合した飼料を 2 年間投与した。その結果、500ppm (血中鉛濃度 77.8μg/dL) 以上の群で腎腫瘍が認められるが、雌では 2,000ppm 以上 (血中鉛濃度 98.4μg/dL) 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) であり、~~つた。~~100ppm 以下の濃度では腫瘍は認められなかったと報告した (Azar et al. 1973)。

U.S. EPA (2006) では、鉛は動物においての発がん性を示すと評価されている。物質であり、メタロチオネインの役割を含むメカニズムに関係する理解を引き出す。特に、最近のデータでは、メタロチオネインが鉛の体内包含に関与し、することを示しており、従って鉛により引き起こされる腫瘍形成の防止または減少に役立つことが示されている。鉛によるのげっ歯類細胞での形質転換する可能性を評価した in vitro 細胞培養試験の結果はでは一貫していないことから矛盾した結果が存在し、曝露の経過変化に注意を払ったの時間経過について慎重に行った試験がは、鉛がげっ歯類培養細胞の形質転換を実際に引き起こすかどうかを決定するのに必要である。また、鉛が補助的な共発がん性物質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可能性を示唆する証拠が増えている。培養細胞試験は可能性のある非遺伝的なメカニズムまたは補助的な変異原性を起こりうる疫学でのメカニズムまたは共変異原性影響を裏づけている (U.S. EPA 2006)。

表 23 発がん性

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	投与量・用量 (単位記載なしは mgPb/kg/日) [PbB] (μg/dL)	エンドポイント	著者
1	ラット/ マウス/ ハムスター	混餌投与	高濃度 酢酸鉛/塩基性酢酸鉛/ リン酸鉛	腎腫瘍誘発	ATSDR 1999
2	ラット 雄 雌 20~50 (対照群 100)	2年間混餌投与	0.3, 0.9, 3, 7, 27, 56, 105 (5, 18, 62, 141, 548, 1130, 2102 ppm Pb) [24 か月時 PbB: 12.7, 11.0, 18.5, 35.2, 77.8, 98.6, 98.4]	腎腫瘍 (尿細管上皮の腺腫) (雄 548 ppm-, 雌 1030 ppm)	Marcus 1986, Azar et al. 1972 WHO 2003/1996

IX. 国際機関等での評価

1. JECFA

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、人における鉛の血中濃度などを基に成人に対する 耐容摂取量 PTWI として 3mg/人が設定された。この 値 PTWI は、PTWI として 50µg/kg 体重/週に相当し、1977 年の第 28 回会議でもこの PTWI が再確認された。

1986 年の第 30 回 JECFA では、乳児と小児に対する PTWI として 25µg/kg 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 ら (1983) の研究結果に基づくものである。これらの研究では、鉛の平均摂取量が 3~4µg/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 5µg/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 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けるべきであるという立場から設定された (JECFA 1987)。

1993 年の第 41 回 JECFA では、乳児や小児と同様に胎児に対しても鉛の影響 に対して の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、鉛曝露と血中鉛濃度との用量関係を確立するため、IPCS (International Program on Chemical Safety) タスクグループが採用した小児 (2 歳児の体重 10kg) の変換係数として 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影響が示されない血中鉛濃度として 5.7µg/dL 以下 (安全係数は未使用) が算出された (JECFA 1993)。

PTWI に相当する血中鉛濃度

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

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 10~15µg/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ないが、血中鉛濃度が 10µg/dL 以下での関連性の証拠は疑わしいとされ、従来の PTWI (25µg/kg 体重/週) が継続された (JECFA 2000)。

2. WHO 飲料水水質ガイドライン

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を考慮して基準が提案されている。人工栄養児の体重を 5kg、JECFA の PTWI 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、ガイドライン値は 0.01mg/L となった。幼児は最も感受性が高いことから、この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。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)。ガイドライン値の設定根拠を下記のとおり示す。

1 ヒトにおける鉛の胎盤通過は妊娠 12 週以降に起こり、胎児の発育中継続する。
2 小児の鉛の吸収率は成人の 4~5 倍高く、生物学的半減期は成人よりも ~~だいたい~~長
3 いと考えられている。鉛は一般に骨に蓄積する毒物であり、乳幼児や 6 歳までの
4 子供や妊娠女性は鉛の健康への有害影響において最も感受性が高い。小児におけ
5 る δ-アミノレブリン酸脱水酵素 ~~(ポルフィビリノーゲン合成酵素；ヘムの生合~~
6 ~~成に関する重要な酵素の一つ)~~ の活性阻害が血中鉛濃度 5 µg/dL 以上で認められ
7 ているが、このレベルでの活性阻害と有害影響は関連付けられていない。また、
8 鉛は直接的あるいはビタミン D 代謝に干渉することによりカルシウム代謝に影
9 響を与える。これらの影響は血中鉛濃度が 12~120µg/dL の範囲の小児で観察さ
10 れているが、閾値があるというの証拠は認められていない。鉛は中枢神経系にも
11 末梢神経にも毒性があり、準脳障害的神経および行動障害などを引き起こす。血
12 中鉛濃度が 30 µg/dL よりも低い濃度でも子供の神経系に影響を起すという電
13 気生理学的証拠がある。横断的疫学研究からの証拠は、血中鉛濃度 30 µg/dL と
14 それ以上の群で知能指数が 4 ポイント有意に劣っていたことを示している。長期
15 的前向き疫学研究の結果からは、出生前の鉛曝露は精神発達の初期に影響し、4
16 歳以降継続しないことを示唆している。霊長類での研究は疫学研究結果を支持す
17 る結果であり、血中鉛濃度 11~30 µg/dL を生じさせる出生後の曝露によって、
18 行動および認知に有意な影響があるとしている。腎腫瘍 ~~が~~ は実験動物における高
19 濃度の鉛混餌投与試験において誘導されており IARC (1987) は無機の鉛化合物
20 を 発がん性の分類 のグループ 2B とに分類 している。しかしながら、ヒトの研
21 究から、非発がん影響として極めて低濃度で神経学的影響を引き起こす証拠が存
22 在することから、この影響に基づいてガイドライン値を導くことは発がん影響か
23 らも保護されることになると考えられる。鉛には蓄積性があり、乳幼児および小
24 児に対して体内負荷の増加があるべきでないことに基づき、PTWI を 25 µg/kg
25 体重/週 (3.5 µg/kg/日に相当) としている (WHO 2003)。
26

3. IARC

28 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。
29 肺がんに関しては、鉛電池工場作業員 (2工場；他の発がん物質曝露は原則的に
30 なし) と第一次鉛製錬工場作業員 (4工場；砒素に対する混合曝露あり) の計6
31 工場での疫学研究がある。このうちスウェーデンの製錬工場調査を除くと、肺が
32 ん発生率の増加は外部の対照群に比べて無いかまたは僅かであり、喫煙による増
33 加が考えられるとされた。スウェーデンの製錬工場調査例では、2倍に増加して
34 いたが、砒素曝露に由来する可能性を除外することは出来ないとされた。この6
35 工場以外に多業種を対象に行われたフィンランドの調査では、鉛曝露濃度はこの
36 6工場よりも低かったが、鉛曝露濃度の上昇とともに肺がん発生は増加する傾向
37 を示した。但し、肺がん発生の増加傾向は、推計学的に有意ではなかった。また、
38 この6工場の調査では、胃がん発生の解析も行われ、そのうち鉛電池工場3工場
39 と製錬所2工場の解析は、価値があると判断された。これら5調査のうち4調査で
40 は、胃がんが30-50%増加していたが、人種・食習慣・ピロリ菌感染による交絡
41 の可能性があると考えられた。胸・神経系その他の臓器の腫瘍発生についても解析が
42 行われたが断定的ではなかった。一般住民の鉛曝露を血中鉛濃度で代表させた解
43 析が行われ、有意な肺がん発生率の上昇が報告されたが、なお断定的ではなかつ
44 た。これらの知見を基に鉛のヒトに対する発がん性を示す証拠は限定的 (limited
45 evidence) と評価された。

1 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、
2 ラットの副腎がん、ラット複数臓器がん、亜酢酸鉛〔lead subacetate
3 $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{Pb}(\text{OH})_2$ 〕投与によるラット・マウスの腎がん、ラット脳グリ
4 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
5 十分な証拠 (sufficient evidence) があると評価された。

6 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
7 carcinogenic to humans: グループ2A) に分類され、2008年時点でも維持変更され
8 ているない。

9 10 4. 米国環境保護庁 (US EPA) と米国疾病予防管理センター (CDC)

11 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
12 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
13 料水の鉛に対する飲料水基準として0.015mg/Lを定めた。飲料水の汚染源として
14 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
15 2007a)。

16 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
17 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
18 ことに、鉛による健康影響の多くは、明確な前兆なしに発生する。特に子供には、
19 慢性影響が生じる通常の間よりかなり前に、顕著な影響を及ぼす。6才以下の
20 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、
21 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
22 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
23 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。
24 2004年6月当時でも、EPAは、鉛の健康影響に関する現在の文献のレビューを提
25 出していないが、最新の鉛の薬物動態学の知見によると、鉛の既存の体内負荷量
26 を正確に調べることは困難なので、標準の手法で求められたリスク値は潜在的な
27 リスクを正確には示さないという。鉛は体内の、特に骨格に蓄積されるが、体内
28 負荷量は年齢、健康状態、栄養状態、妊娠及び授乳中の母体の負荷量等によつて
29 著しく変動する。こうした理由と、閾値が存在しないように見えるという状態が
30 続いていることから、EPAは、鉛の参考値を作成することはまだ適当でないとし
31 ている (US EPA 2004)。

32 ~~なお~~ CDCは、1991年報告で小児の血中鉛10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を懸念されるレベル (level
33 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
34 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
35 いない。

- 36 ▶ 血中鉛10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下で小児の発育に有害な影響があったことを示す明
37 らかな報告がない。
- 38 ▶ 分析の限界から小児の曝露を血中鉛10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ の線で明確に分けること
39 が出来ない。
- 40 ▶ 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。

41 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
42 human carcinogen) に分類している (EPA 2007b)。

43 44 5. 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH)

45 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH : American Conferences of Governmental

Industrial Hygienists) では、鉛作業者に対するBEI (Biological Exposure Indices) として血中鉛濃度30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 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 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上である場合には出生児の血中鉛濃度が10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を越す可能性、すなわち認識力低下~~下化~~の危険を伴う可能性がある」と警告している。このBEIは、鉛作業者およびその胎児~~小児~~の継続的な機能障害の防止あるいは極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性を伴う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24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 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上で発生するとする報告があるが、確定的ではないとされている。

また、鉛作業者に対するBEI血中鉛濃度30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ に対応する気中の許容濃度(作業環境中の個人曝露濃度)は、0.05 mg/m^3 に設定されている。発がん性は、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関連については明らかでない物質」に分類されている (ACGIH 2007a,b)

表24 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 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上
臨床的な神経障害	60 $\mu\text{g}/\text{dL}$
認識力試験陽性	40 $\mu\text{g}/\text{dL}$
末梢神経伝導度低下	30 $\mu\text{g}/\text{dL}$
心理機能・心理運動機能	30 $\mu\text{g}/\text{dL}$
貧血	40 $\mu\text{g}/\text{dL}$
高血圧	30 $\mu\text{g}/\text{dL}$
腎障害	30 $\mu\text{g}/\text{dL}$
男性生殖機能：精子数低下度	40 $\mu\text{g}/\text{dL}$
性ホルモン変化	35 $\mu\text{g}/\text{dL}$

6. 日本産業衛生学会

表 25 及び 26 に日本産業衛生学会 (JSOH : The Japan Society for Occupational Health) が 2007~2008年の職業曝露許容濃度として勧告した鉛に関する値を示す。

表 25 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

表 26 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

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、認識力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

1 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
2 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
3 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。

4 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
5 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。

6 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
7 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
8 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
9 ル-D-アスパラギン酸)³⁴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
10 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
11 込みを阻害することが報告されている。

12 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
13 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。

14 15 (2) 心血管系への影響

16 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
17 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。
18 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
19 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
20 標と考えられるとされている。

21 22 (3) 血液／造血系への影響

23 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 活性阻
24 害)から、血液・造血系への影響は明らかである。

25 26 (4) 腎臓への影響

27 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
28 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
29 露による影響の可能性も考えられている。

30 31 (5) 内分泌系・免疫系への影響

32 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
33 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。

34 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
35 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
36 れているが、毒性学的知見は不十分である。

37 38 (6) 生殖への影響

39 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
40 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 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)。

（7）発がん性

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学研究においても、発がん性の証拠が十分ではないことから、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経口曝露）を考慮した今回リスク評価においては、発がん性に着目することは適当ではないと考えられる。

2. 用量-反応評価

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、神経系は感受性が高いと考えられている。

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 µg/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 µg/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が増加することから、10µg/dL以下での関連性の証拠は疑わしいと評価した。しかし、最近の知見では、10µg/dL以下の血中鉛濃度でも小児のIQの低下との関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、血中鉛濃度が5～10µg/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かに実証する報告や2～8µg/dLの低い範囲で就学前後の小児の学力に影響することを示唆する報告が取り上げられている。

成人については、職業曝露に関する疫学的研究が数多くあるが、一般環境からの曝露に関する疫学的研究は非常に少ない。WHO(1995)のIPCSでは、脳障害は血中鉛濃度が100～200µg/dLで起こり、鉛作業者の末梢神経伝導速度の低下や知覚運動障害に関連する閾値レベルとして30～40µg/dLが推定されている。また、血中鉛濃度が10µg/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が報告されている。

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。

（1）曝露指標

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

1 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
2 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
3 最も幅広く使用されている。

4 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
5 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）
6 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
7 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。

8 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、骨中鉛
9 濃度の測定に時間を要し、サンプル収集も困難であることから、ヒトの疫学的知
10 見の数が限られるという欠点がある。

11 尿中鉛は、排泄濃度が比較的安く変動しやすい。また、低い尿中鉛濃度を分析
12 することは技術的に困難であることから、一般的なスクリーニングにおける使用
13 は限定されるとしている(CDC、1985)。

14 毛髪中鉛は、子供の曝露指標として使用されてきた(Marlowe & Errera、
15 1982 ; Wilhelm 他、1989)が、毛色、きめ、身体上採取する場所及び成長段階に
16 によ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
17 部からの汚染を避けることが困難であるとしている (WHO 1995)。

18 今回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
19 究に着目していることから、多くの知見で幅広く使用され、サンプルの均一性が
20 保たれている血中鉛濃度を曝露指標として用量-反応評価を行った。

21 (2) 影響指標

22 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 27 に示す。

23 表 27 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
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 ・ 自立神経 ・ 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		血清イムノグロブリン濃度
生殖系		精子濃度、受胎能力、流産率、

26
27

1 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
 2 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
 3 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
 4 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
 5 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 28 に示す。

6 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
 7 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
 8 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
 9 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
 10 きの能力は別途に測定される。

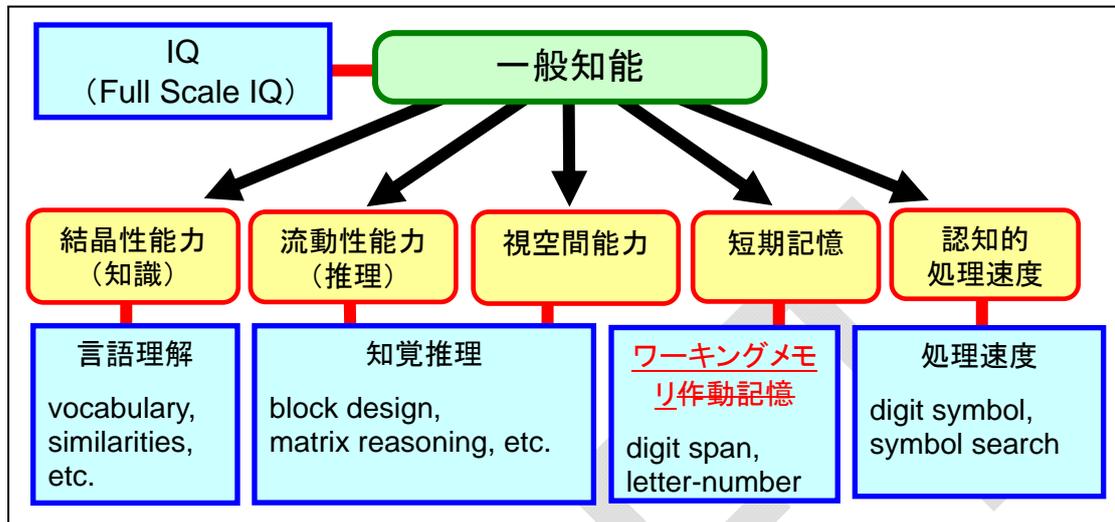
11 発達検査では、基本的に幼児の行動観察を行うものであるが、親から質問票を
 12 取る形式のものもある。認知検査は、知能検査と学力検査の両方を含むものであ
 13 る。

14 表 28 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

16 代表的な知能検査である Wechsler の検査（WISC, WPPSI, WAIS）における
 17 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
 18 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
 19 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
 20 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
 21 (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
 22 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。
 23 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
 24 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、
 25 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
 26 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。
 27 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
 28 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、
 29 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
 30 10）。
 31
 32

1 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
 2 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
 3 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
 4 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

23 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
 24 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
 25 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、
 26 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
 27 ことなどである。

28 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
 29 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
 30 他に、遺伝要因（親の知的障害、生殖毒性）、環境要因（貧困、スラム街、低栄
 31 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
 32 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、
 33 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
 34 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
 35 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
 36 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
 37 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
 38 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。
 39 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
 40 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
 41 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
 42 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
 43 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

1 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
2 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
3 と評価されている。

4 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
5 (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
6 断問診がある。

8 (3) 疫学的知見

10 ①小児の有害影響を及ぼさない血中鉛濃度の推定

11 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
12 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
13 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。本リ
14 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し、特
15 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ら、胎
16 児期（臍帯血、母体血）から 10 歳程度までの血中鉛濃度と IQ との関連性を生後
17 から追跡調査したコホート研究や一連の調査のある時点の状況を調べた横断的
18 研究に着目した。また、IQ 低下の原因として様々な交絡因子が関係しているこ
19 とを踏まえ、交絡因子の調整が不十分な報告は本リスク評価から除外した。

20 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
21 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
22 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
23 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
24 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 $\mu\text{g}/\text{dL}$)
25 であった (中西ら 2006) (表 29)。

27 表 29 日本の小児における血中鉛濃度

集団	検体数	算術平均値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	標準偏差 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	中央値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	最小値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	最大値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)
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

28 ※ 中西ら (2006) から引用

29 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
30 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
31 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
32

1 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。

2 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
3 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
4 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
5 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
6 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。

7 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
8 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
9 る平均 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～
10 9.9µg/dL の小児の IQ スコアは 5µg/dL 未満の小児と比較して明らかな低下（4.9
11 ポイント低下）が認められている。

12 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
13 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
14 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
15 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
16 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 5～10µg/dL と
17 1～2µg/dL（対照群）を比較して Full-Scale IQ スコアが 6.0 ポイント低くなり、
18 4µg/dL 以下では IQ 低下が認められないとしている。また、Wisconsin Card
19 Sorting Test（WCST）の実行機能検査では、Perseveration errors（固執エラー）
20 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）という所見から、
21 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
22 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
23 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）
24 と同様の結果であるとされている。

25 血中鉛濃度 4µg/dL 以下でも神経行動学的発達への影響を示唆する報告
26 （Lanphear et al. 2000、Miranda et al. 2007、Nigg et al. 2008）があるが、こ
27 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
28 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
29 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
30 ことは困難であることが考えられる。

31 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
32 のコホート研究（Bellinger et al. 1984, 1987, 1991, 1992、Dietrich et al. 1990、
33 Leviton et al. 1993、McMichael et al. 1988、Cooney et al. 1989、Wasserman
34 et al. 1994、Enhart et al. 1987, 1990、Schnaas et al. 2006、Hu et al. 2006）
35 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
36 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
37 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。

38 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
39 さない血中鉛濃度を 4µg/dL 以下に設定した。

40 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,
41 2009a, 2009b、Emory et al. 2003）のデータでは、母体血中鉛濃度や臍帯血鉛
42 濃度が 1µg/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、
43 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ことから、今後の報告に

1 注目する必要があると考えられる。

2 3 ②成人の有害影響を及ぼさない血中鉛濃度の推定

4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 ース法（BMD法：Benchmark dose法）により推定された閾値は、用量依存性
11 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
12 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濃
13 度等の算出に用いられている（National Research Council 2000）。

14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 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

21 （Benchmark response）とすると、その異常率が $P_0 + BMR(\%)$ となる時の曝露
22 量をBMD（Benchmark dose）と定義し、BMDの95%信頼下限値をBMDL

23 （Benchmark dose level）と呼ぶ。US EPAでは、 P_0 およびBMRともに5%を用
24 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
25 NOAELに相当すると報告されている（Dakeishi et al. 2006）。

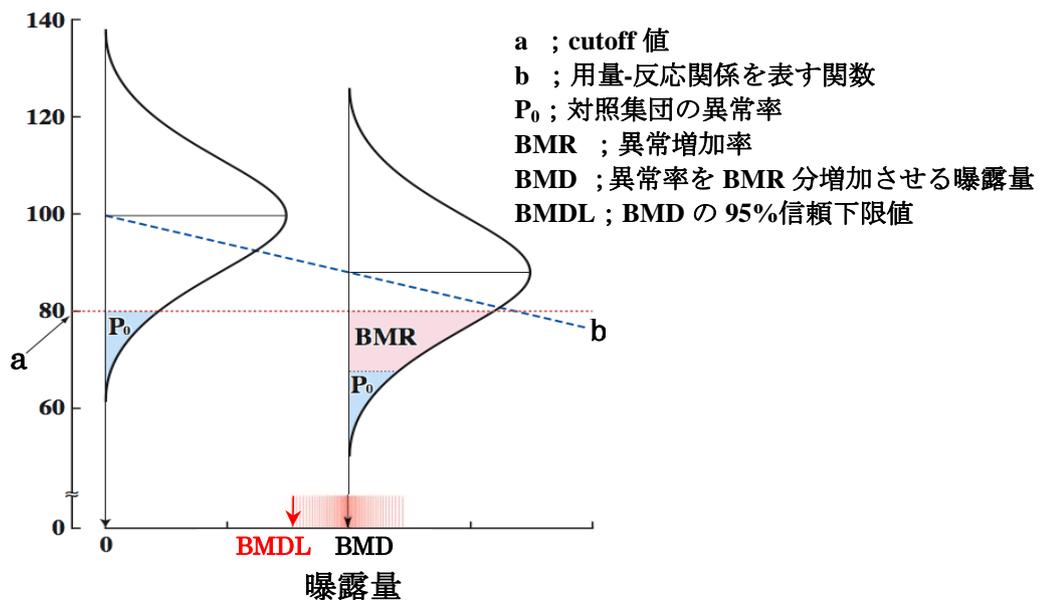


図 11 ベンチマークドースの考え方

1
2 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
3 BMDL (BMD) を表 30 に示す。BMDL が最も低い血液・造血系については、
4 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
5 でも見られること (Morita et al. 1996、ATSDR 2007) や鉛による ALA-D 活性
6 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
7 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
8 ている。BMDL が次に低い神経系については、鉛作業者の末梢神経伝導速度や
9 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)
10 が、中枢神経の認知機能は過去の職業性曝露により進行性に低下すると考えられ
11 ている (Schwartz et al. 2000; Caffo et al. 2008)。これらのことから、神経系を
12 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
13 加重平均して BMDL (BMD) として 10.7 (17.5) µg/dL を算出している (Murata
14 et al. 2009)。

15 血中鉛濃度が10µg/dL以下において、神経系 (Wright et al. 2003、O’Neil et al.
16 2006)、腎臓 (Muntner et al. 2003、Payton et al. 1994、Tsaih et al. 2004、Kim et al.1996、
17 Ekong et al. 2006)、心血管系 (Rothenberg et al. 2002、Korrick et al. 1999、Glenn et
18 al. 2003、Vigeh et al. 2004, 2006、Menke et al.2006) への影響や長期鉛曝露におけ
19 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
20 見における問題点として、高齢者集団、鉛作業者集団、1970年代までの鉛の大気
21 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
22 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
23 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
24 10µg/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
25 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
26 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
27 タか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、
28 慢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
29 因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
30 は難しい。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
31 べた報告については、骨に蓄積した鉛が妊娠期に血液へ動員されて影響を及ぼし
32 て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
33 鉛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
34 る用量-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
35 連を明らかにする必要があると考えられる。

36 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
37 濃度を10µg/dL以下とした。

38
39 表 30 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)
・末梢神経	正中神経の神経伝導速度	8.2	(13.1)
	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)
・平衡感覚	身体重心動揺	12.1~16.9	(18.3~30.7)
・知覚神経	振動感覚	-	(31)* ²
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

*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

*² Hockey Stick 回帰モデルを用いて算出

*³ 最小二乗回帰法を用いて算出

3. ハイリスクグループ

小児の消化管における鉛の吸収率は成人と比較して 3~4 倍高く、小児の体内に取り込まれた鉛は未熟な血液脳関門を通過し、低い血中鉛濃度においても IQ 低下などの神経系への影響を示唆する報告が数多くあることから、小児の鉛に対する感受性は非常に高いと考えられる。また、鉛は胎盤を通過し、母乳中にも分泌されことから、胎児及び乳幼児は環境以外からの鉛曝露を受けている。特に胎児期や乳幼児期は、脳機能が発達段階にあることから、鉛の影響を受けやすいと考えられる。

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けるとともに、胎児や乳幼児の鉛曝露源と考えられる妊婦、妊娠の可能性のある女性、授乳する母親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た。

XI. 結論

有害影響を及ぼさない血中鉛濃度

ハイリスクグループ

4μg/dL 以下

〔小児、妊婦、妊娠の可能性
のある女性、授乳する母親〕

成人

10μg/dL 以下

根拠

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。

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 との関係を調べた 2 つの報告から、有害影響を及ぼさない血中鉛

1 濃度 4 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下を導き出した。また、成人では、神経系を臨界臓器に位
2 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
3 ない血中鉛濃度 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下を導き出した。

4
5
6 〈参考〉有害影響を及ぼさない血中鉛濃度に相当する鉛摂取量

7 血中鉛濃度に相当する鉛摂取量への変換については、モデル式の基礎と
8 なったデータが古いため測定値に大きな誤差が見られること、鉛の体内動
9 態には年齢、性別、体重、吸収率、血流量などの個人差があることから、
10 正確な摂取量に変換することは困難であると考えられた。

11 したがって、有害影響を及ぼさない血中鉛濃度に相当する鉛摂取量は、
12 別紙のとおり試算し、参考値として以下に示す。

13 ハイリスクグループ

小児	18.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週
妊婦、妊娠の可能性のある女性、 授乳する母親	5.2~9.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週
成人男性	15.9~28.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週
成人女性（上記以外）	19.4~34.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週

14
15
16 **XII. まとめ及び今後の課題**

1
2 <引用文献>
3

4 整 理 中
5
6

7 「H19 調査事業」

- 8 ACGIH 2007a. BEI document for lead, 2007
9 ACGIH 2007b. TLV document for lead, 2007
10 | Andrews KW, Savitz DA, Hertz-Picciotto I. 1994. Prenatal lead exposure in
11 relation to gestational age and birth weight: A review of epidemiologic
12 studies. *Am J Ind Med* 26:13-32.
13 Anttila A, Heikkilä P, Pukkala E, et al. 1995. Excess lung cancer among
14 workers exposed to lead. *Scand J Work Environ Health* 21:460-469.
15 | Anttila A, Heikkilä P, Nykyri E, et al. 1996. Risk of nervous system cancer
16 among workers exposed to lead. *J. Occup Environ Med* 38:131-136.
17 Apostoli P, Maranelli G, Micciolo R. 1992. Is hypertension a confounding
18 factor in the assessment of blood lead reference values? *Sci Total*
19 *Environ* 120:127-134.
20 Araki S, Honma T, Yanagihara S, et al. 1980. Recovery of slowed nerve
21 conduction velocity in lead-exposed workers. *Int Arch Occup Environ*
22 *Health* 46:151-157.
23 Assennato G, Paci C, Molinini R, et al. 1986. Sperm count suppression
24 without endocrine dysfunction in lead-exposed men. *Arch Environ.*
25 *Health* 4:387-390.
26 ATSDR 2007. Toxicology profile for lead
27 Aung NN, Yoshinaga J, Takahashi J. 2004. Exposure assessment of lead
28 among Japanese children. *Env Health Prev Med* 9: 257-261.
29 Azar A, Trochimowicz HJ, Maxfield ME. 1973. Review of lead studies in
30 animals carried out at Haskell Laboratory: Two year feeding study
31 and response to hemorrhage study. In: Barth D, Berlin A, Engel R, et
32 al., eds. *Environmental health aspects of lead; Proceedings,*
33 *International Symposium, October 1972, Amsterdam, The*
34 *Netherlands. Luxembourg: Commission of the European Communities,*
35 *199-210.*
36 Baghurst PA, McMichael AJ, Wigg NR, et al. 1992. [Environmental exposure](#)
37 [to lead and children's intelligence at the age of seven years.](#) *New Engl*
38 *J Med* 327:1279-1284.
39 Baker EL Jr, Landrigan PJ, Barbour AG, et al. 1979. Occupational lead
40 poisoning in the United States: Clinical and biochemical findings
41 related to blood lead levels. *Br J Ind Med* 36:314-322.
42 Barry PSI. 1975. A comparison of concentrations of lead in human tissues. *Br*
43 *J Ind Med* 32:119-139.
44 Bellinger D, Leviton A, Wateraux C, et al. 1987. Longitudinal analyses of
45 prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development.
46 *N Engl J Med* 316:1037-1043.
47 Bellinger D, Leviton A, Rabinowitz M, et al. 1991a. Weight gain and maturity
48 in fetuses exposed to low levels of lead. *Environ Res* 54:151-158.

- 1 Bellinger DC, Sloman J, Leviton A, et al. 1991b. Low-level lead exposure and
2 children's cognitive function in the preschool years. *Pediatrics*
3 87:219-227.
- 4 Bellinger DC, Stiles KM, Needleman HL. 1992. Low-level lead exposure,
5 intelligence and academic achievement: A long-term follow-up study.
6 *Pediatrics* 90:855-861.
- 7 Bellinger D, Leviton A, Allred E, et al. 1994. Pre- and postnatal lead exposure
8 and behavior problems in school-aged children. *Environ Res* 66:12-30.
- 9 Bogden JD, Thind IS, Louria DG, et al. 1978. Maternal and cord blood metal
10 concentrations and low birth weight: A case control study. *Am J Clin*
11 *Nutr* 31:1181-1187.
- 12 Campara P, D'Andrea F, Micciolo R, et al. 1984. Psychological performance of
13 workers with blood-lead concentration below the current threshold limit
14 value. *Int Arch Occup Environ Health* 53:233-246.
- 15 Canfield RL, Henderson CR, Cory-Slechta DA, et al. 2003. Intellectual
16 impairment in children with blood lead concentrations below 10
17 microgram per deciliter. *N Engl J Med* 348:1517-1526.
- 18 Cardozo dos Santos A, Colacciopo S, Dal Bó CMR, et al. 1994. Occupational
19 exposure to lead, kidney function tests, and blood pressure. *Am J Ind*
20 *Med* 26:635-643.
- 21 Chen A, Dietrich KN, Ware JH, et al. 2005. IQ and blood lead from 2 to 7
22 years of age: Are the effects in older children the residual of high blood
23 lead concentrations in 2-year-olds? *Environ Health Perspect*
24 113:597-601.
- 25 Cheng Y, Schwartz J, Sparrow D, et al. 2001. Bone lead and blood lead levels
26 in relation to baseline blood pressure and the prospective development
27 of hypertension. *Am J Epidemiol* 153:164-171.
- 28 Chiodo LM, Jacobson SW, Jacobson JL. 2004. Neurodevelopmental effects of
29 postnatal lead exposure at very low levels. *Neurotoxicol Teratol*
30 26:359-371.
- 31 Chisolm JJ Jr. 1962. Aminoaciduria as a manifestation of renal tubular injury
32 in lead intoxication and a comparison with patterns of aminoaciduria
33 seen in other diseases. *J Pediatr* 60:1-17.
- 34 Christoffersson JO, Ahlgren L, Schütz A, et al. 1986. Decrease of skeletal lead
35 levels in man after end of occupational exposure. *Arch Environ Health*
36 41:312-318.
- 37 Chuang H-Y, Kuo C-H, Chiu Y-W, et al. 2007. A case-control study on the
38 relationship of hearing function and blood lead concentrations of lead,
39 manganese, arsenic, and selenium. *Sci Total Environ* 387, 79-85.
- 40 Cocco P, Hua F, Boffetta P, et al. 1997. Mortality of Italian lead smelter
41 workers. *Scand J Work Environ Health* 23:15-23.
- 42 Cooney GH, Bell A, McBride W, et al. 1989a. Low-level exposures to lead: The
43 Sydney lead study. *Dev Med Child Neurol* 31:640-649.
- 44 Cooney GH, Bell A., McBride W, et al. 1989b. Neurobehavioural consequences
45 of prenatal low level exposure to lead. *Neurotoxicol Teratol* 11:95-104.
- 46 Cramér K, Goyer RA, Jagenburg R, Wilson MH. 1974. Renal ultrastructure,
47 renal function, and parameters of lead toxicity in workers with
48 different periods of lead exposure. *Br J Ind Med* 31:113-127.

- 1 Cullen MR, Robins JM, Eskenazi B. 1983. Adult inorganic lead intoxication:
2 Presentation of 31 new cases and a review of recent advances in the
3 literature. *Medicine* 62:221-247.
- 4 Davis JM, Svendsgaard DJ. 1990. Nerve conduction velocity and lead: A
5 critical review and meta-analysis. In: Johnson BL, et al., eds.
6 *Advances in neurobehavioral toxicology*. Chelsea, MI: Lewis
7 Publishers, 353-376.
- 8 de la Burd  B, Choate MS Jr. 1972. Does asymptomatic lead exposure in
9 children have latent sequelae? *J Pediatr* 81:1088-1091.
- 10 Den Hond E, Nawrot T, Staessen JA. 2002. The relationship between blood
11 pressure and blood lead in NHANES III. *J Hum Hypertens*
12 16:563-568.
- 13 Dietrich KN, Krafft KM, Bornschein RL, et al. 1987a. Low-level fetal lead
14 exposure effect on neurobehavioral development in early infancy.
15 *Pediatrics* 80:721-730.
- 16 Dietrich KN, Krafft KM, Shukla R, et al. 1987b. The neurobehavioral effects
17 of early lead exposure. *Monogr Am Assoc Ment Defic* 8: 71-95.
- 18 Dietrich KN, Succop PA, Bornschein RL, et al. 1990. Lead exposure and
19 neurobehavioral development in later infancy. *Environ Health*
20 *Perspect* 89:13-19.
- 21 Dietrich KN. 1991. Human fetal lead exposure: Intrauterine growth,
22 maturation, and postnatal neurobehavioral development. *Fund Appl*
23 *Toxicol* 16:17-19.
- 24 Dietrich KN, Berger OG, Succop PA. 1993a. The developmental consequences
25 of low to moderate prenatal and postnatal lead exposure: Intellectual
26 attainment in the Cincinnati lead study cohort following school entry.
27 *Neurotoxicol Teratol* 15:37-44.
- 28 Dietrich KN, Berger OG, Succop PA. 1993b. Lead exposure and the motor
29 development status of urban six-year-old children in the Cincinnati
30 Prospective study. *Pediatrics* 91:301-307.
- 31 Dingwall-Fordyce I, Lane RE. 1963. A follow-up study of lead workers. *Br J*
32 *Ind Med* 20:313-315.
- 33 Draski LJ, Burright RG, Donovan PJ. 1989. The influence of prenatal and/or
34 postnatal exposure to lead on behavior of preweanling mice. *Physiol*
35 *Behav* 45:711-715.
- 36 Englyst V, Lundström N-G, Gerhardsson L, et al. 2001. Lung cancer risks
37 among lead smelter workers also exposed to arsenic. *Sci Total Environ*
38 273:77-82.
- 39 Erenberg G, Rinsler SS, Fish BG. 1974. Lead neuropathy and sickle cell
40 disease. *Pediatrics* 54:438-441.
- 41 Ernhart CB, Morrow-Tlucak M, Marbler MR, et al. 1987. Low level lead
42 exposure in the prenatal and early preschool periods: Early preschool
43 development. *Neurotoxicol Teratol* 9:259-270.
- 44 Ernhart CB, Greene T. 1990. Low-level lead exposure in the prenatal and
45 early preschool periods: Language development. *Arch Environ Health*
46 45:342-354.
- 47 Ernhart CB, Greene T. 1992. Postpartum changes in maternal blood lead
48 concentrations. *Br J Ind Med* 49:11-13.

- 1 Factor-Litvak P, Kline JK, Popovac D, et al. 1996. Blood lead and blood
2 pressure in young children. *Epidemiology* 7:633-637.
- 3 Factor-Litvak P, Graziano JH, Kline JK, et al. 1991. A prospective study of
4 birthweight and length of gestation in a population surrounding a lead
5 smelter in Kosovo, Yugoslavia. *Int J Epidemiol* 20:722-728.
- 6 Fanning D. 1988. A mortality study of lead workers, 1926-1985. *Arch Environ*
7 *Health* 43:247-251.
- 8 Freeman R. 1965. Reversible myocarditis due to chronic lead poisoning in
9 childhood. *Arch Dis Childn* 40:389-393.
- 10 Fulton M, Raab G, Thomson G, et al. 1987. Influence of blood lead on the
11 ability and attainment of children in Edinburgh. *Lancet* 1:1221-1225.
- 12 Gartside PS. 1988. The relationship of blood lead levels and blood pressure in
13 NHANES II: Additional calculations. *Environ Health Perspect*
14 78:31-34.
- 15 Gennart JP, Bernard A, Lauwerys RA. 1992a. Assessment of thyroid, testes,
16 kidney and autonomic nervous system function in lead-exposed
17 workers. *Int Arch Occup Environ Health* 64:49-57.
- 18 Gennart JP, Buchet JP, Roels H, et al. 1992b. Fertility of male workers
19 exposed to cadmium, lead, or manganese. *Am J Epidemiol*
20 135:1208-1219.
- 21 Gerhardsson L, Lundström NG, Nordberg G, et al. 1986. Mortality and lead
22 exposure: A retrospective cohort study of Swedish smelter workers. *Br*
23 *J Ind Med* 43:707-712.
- 24 Gerhardsson L, Chettle DR, Englyns V, et al. 1992. Kidney effects in long-term
25 exposed lead smelter workers. *Br J Ind Med* 49:186-192.
- 26 Gerr F, Letz R, Stokes L, et al. 2002. Association between bone lead
27 concentration and blood pressure among young adults. *Am J Ind Med*
28 42:98-106.
- 29 Gershanik JJ, Brooks GG, Little JA. 1974. Blood lead values in pregnant
30 women and their offspring. *Am J Obstet Gynecol* 119:508-511.
- 31 Glenn BS, Stewart WF, Links JM, et al. 2003. The longitudinal association of
32 lead with blood pressure. *Epidemiology* 14:30-36.
- 33 Grandjean P, Lintrup J. 1978. Erythrocyte-Zn-protoporphyrin as an indicator
34 of lead exposure. *Scand J Clin Lab Invest* 38:669-675.
- 35 Greene T, Ernhart CB. 1991. Prenatal and preschool age lead exposure:
36 Relationship with size. *Neurotox Teratol* 13:417-427.
- 37 Gump BB, Stewart P, Reihman J, et al. 2005. Prenatal and early childhood
38 blood lead levels and cardiovascular functioning in 9 1/2 year old
39 children. *Neurotoxicol Teratol* 27:655-665.
- 40 Harlan WR, Landis JR, Sch mouder RL, et al. 1985. Blood lead and blood
41 pressure: Relationship in the adolescent and adult US population. *J*
42 *Am Med Ass* 253:530-534.
- 43 Hawk BA, Schroeder SR, Robinson G. et al. 1986. Relation of lead and social
44 factors to IQ of low-SES children: A parital replication. *Am J Ment*
45 *Defic* 91:178-183.
- 46 Hernandez-Avila M, Peterson KE, Gonzalez-Cossio T, et al. 2002. Effect of
47 maternal bone lead on length and head circumference of newborns and
48 1-month-old infants. *Arch Environ Health* 57:482-488.

- 1 Hirata M, Kosaka H. 1993. Effects of lead exposure on neurophysiological
2 parameters. *Environ Res* 63:60-69.
- 3 Hogstedt C, Han M, Agrel A, et al. 1983. Neuropsychological test results and
4 symptoms among workers with well-defined long-term exposure to
5 lead. *Br J Ind Med* 40:99-105.
- 6 Hryhorczuk DO, Rabinowitz MB, Hessel SM, et al. 1985. Elimination kinetics
7 of blood lead in workers with chronic lead intoxication. *Am J Ind Med*
8 8:33-42.
- 9 Hu H, Aro A, Payton M, et al. 1996. The relationship of bone and blood lead to
10 hypertension. The Normative Aging Study. *J Am Med Ass*
11 275:1171-1176.
- 12 [Hu H, Tellez-Rojo MM, Bellinger D, et al. 2006. Fetal lead exposure at each
13 stage of pregnancy as a predictor of infant mental development.
14 *Environ Health Perspect* 114:1730-1735.](#)
- 15 IARC 2004. IARC Monogr Carc Risk hum, Vol 87, Inorganic and organic lead
16 compounds
- 17 JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Fifty-third
18 report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives,
19 World Health Organization technical report series 751, Geneva 2000;
20 81-87.
- 21 Jin Y, Liao Y, Lu C, et al. 2006. Health effects in children aged 3-6 years
22 induced by environmental lead exposure. *Ecotoxicol Environ Saf* 63:
23 313-317.
- 24 Kim R, Rotnitzky A, Sparrow D, et al. 1996. A longitudinal study of low-level
25 lead exposure and impairment of renal function. The Normative Aging
26 Study. *J Am Med Ass* 275:1177-1181.
- 27 Kirkby H, Gyntelberg F. 1985. Blood pressure and other cardiovascular risk
28 factors of long-term exposure to lead. *Scand J Work Environ Health*
29 11:15-19.
- 30 Koren G, Chang N, Gonen R, et al. 1990. Lead exposure among mothers and
31 their newborns in Toronto. *Can Med Ass J* 142:1241-1244.
- 32 Korpela H, Loueniva R, Yrjänheikki E, et al. 1986. Lead and cadmium
33 concentrations in maternal and umbilical cord blood, amniotic fluid,
34 placenta, and amniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol*
35 155:1086-1089.
- 36 Korrick SA, Hunter DJ, Rotnitzky A, et al. 1999. Lead and hypertension in a
37 sample of middle-aged women. *Am J Public Health* 89:330-335.
- 38 Kristensen P, Irgens LM, Daltveit AK, et al. 1993. Perinatal outcome among
39 children of men exposed to lead and organic solvents in the printing
40 industry. *Am J Epidemiol* 137:134-144.
- 41 Lacey RF, More MR, Richards WN. 1985. Lead in water, infant diet and
42 blood: The Glasgow Duplicate Diet Study. *Sci Total Environ*
43 41:235-247.
- 44 Lancranjan I, Popescu HI, Găvanescu O, et al. 1975. Reproductive ability of
45 workmen occupationally exposed to lead. *Arch Environ Health*
46 30:396-401.
- 47 Landrigan PJ, Baker EL Jr, Feldman RG, et al. 1976. Increased lead
48 absorption with anemia and slowed nerve conduction in children near

- 1 a lead smelter. *J Pediatr* 89:904-910.
- 2 Lanphear BP, Dietrich K, Auinger P, et al. 2000. Cognitive deficits associated
3 with blood lead concentrations <10 µg/dL in US children and
4 adolescents. *Public Health Rep* 115:521-529.
- 5 Leviton A, Bellinger D, Allred EN, et al. 1993. Pre- and postnatal low-level
6 lead exposure and children's dysfunction in school. *Environ Res*
7 60:30-43.
- 8 Lillis R, Gavrilescu N, Nestorescu B, et al. 1968. Nephropathy in chronic lead
9 poisoning. *Br J Ind Med* 25:196-202.
- 10 Lindbohm M-L, Sallmén M, Anttila A, et al. 1991. Paternal occupational lead
11 exposure and spontaneous abortion. *Scand J Work Environ Health*
12 17:95-103.
- 13 López CM, Piñeiro AE, Núñez N, et al. 2000. Thyroid hormone changes in
14 males exposed to lead in the Buenos Aires area (Argentina).
15 *Pharmacol Res Commun* 42:599-602.
- 16 Lundström NG, Nordberg G, Englyst V, et al. 1997. Cumulative lead exposure
17 in relation to mortality and lung cancer morbidity in a cohort of
18 primary smelter workers. *Scand J Work Environ Health* 23:24-30.
- 19 Lutz PM, Wilson TJ, Ireland J, et al. 1999. Elevated immunoglobulin E (IgE)
20 levels in children with exposure to environmental lead. *Toxicology*
21 134:63-78.
- 22 Malcolm D, Barnett HAR. 1982. A mortality study of lead workers 1925-76.
23 *Br J Ind Med* 39:404-410.
- 24 Mantere P, Häsninen H, Hernberg S, et al. 1984. A prospective follow-up
25 study on psychological effects in workers exposed to low levels of lead.
26 *Scand J Work Environ Health* 10:43-50.
- 27 McMichael AJ, Baghurst PA, Wigg NR, et al. 1988. Port Pirie cohort study:
28 Environmental exposure to lead and children's abilities at the age of
29 four years. *N Engl J Med* 319:468-475.
- 30 McMichael AJ, Baghurst PA, Vimpani GV, et al. 1994. Tooth lead levels and
31 IQ in school-age children: The Port Pirie cohort study. *Am J Epidemiol*
32 140:489-499.
- 33 Meredith PA, Moore MR, Campbell BC, et al. 1978. δ-Aminolaevulinic acid
34 metabolism in normal and lead-exposed humans. *Toxicology* 9:1-9.
- 35 Milman N, Christensen JM, Ibsen KK. 1988. Blood lead and
36 erythrocyte-Zinc-protoporphyrin in mothers and newborn infants. *Eur*
37 *J Pediatr* 147:71-73.
- 38 Morrow PE, Beiter H, Amato F, et al. 1980. Pulmonary retention of lead: An
39 experimental study in man. *Environ Res* 21:373-384.
- 40 Muntner P, He J, Vupputuri S, et al. 2003. Blood lead and chronic kidney
41 disease in the general United States population: Results from
42 NHANES III. *Kidney Int* 63:1044-1050.
- 43 Myerson RM, Eisenhauer JH. 1963. Atrioventricular conduction defects in
44 lead poisoning. *Am J Cardiol* 11:409-412.
- 45 Needleman HL, Gunnoe C, Leviton A, et al. 1979. Deficits in psychologic and
46 classroom performance of children with elevated dentine lead levels.
47 *N Engl J Med* 300:689-695.

- 1 O'Neil J, Steele G, McNair CS, et al. 2006. Blood lead levels in NASCAR
2 Nextel Cup teams. *J Occup Environ Hyg* 3: 67-71.
- 3 Park SK, Schwartz J, Weisskopf M, et al. 2006. Low-level lead exposure,
4 metabolic syndrome, and heart rate variability: The VA Normative
5 Aging Study. *Environ Health Perspect* 114: 1718-1724.
- 6 Payton M, Hu H, Sparrow D, et al. 1994. Low-level lead exposure and renal
7 function in the normative aging study. *Am J Epidemiol* 140:821-829.
- 8 [Pocock SJ, Smith M, Baghurst P. 1994. Environmental lead and children's
9 intelligence: a systematic review of the epidemiological evidence. *Br
10 Med J* 309:1189-1197.](#)
- 11 Rabinowitz MB, Wetherill GW, Kopple JD. 1976. Kinetic analysis of lead
12 metabolism in healthy humans. *J Clin Invest* 58:260-270.
- 13 Riess ML, Halm JK. 2007. Lead poisoning in an adult: Lead mobilization by
14 pregnancy? *J Gen Intern Med* 22: 1212-1215.
- 15 Roels HA, Lauwerys R. 1987. Evaluation of dose-effect and dose-response
16 relationships for lead exposure in different Belgian population groups
17 (fetus, child, adult men and women). *Trace Elem Med* 4:80-87.
- 18 Roels HA, Lauwerys RR, Buchet JP, Vreelst M-T. 1975. Response of free
19 erythrocyte porphyrin and urinary δ -aminolevulinic acid in men and
20 women moderately exposed to lead. *Int Arch Arbeitsmed* 34:97-108.
- 21 Rothenberg SJ, Karchmer S, Schnaas L, et al. 1994. Changes in serial blood
22 lead levels during pregnancy. *Environ Health Persp* 102:876-880.
- 23 Rothenberg SJ, Kondrashov V, Manalo M, et al. 2002. Increases in
24 hypertension and blood pressure during pregnancy with increased bone
25 lead levels. *Am J Epidemiol* 156:1079-1087.
- 26 [Ruff HA, Bijur PE, Markowitz M, et al. 1993. Declining blood lead levels and
27 cognitive changes in moderately lead-poisoned children. *J Am Med Ass*
28 *269*:1641-1646.](#)
- 29 [Rummo JH, Routh DK, Rummo NJ, et al. 1979. Behavioral and neurological
30 effects of symptomatic and asymptomatic lead exposure in children.
31 *Arch Environ Health* 34:120-124.](#)
- 32 Ryu JE, Ziegler EE, Nelson SE, et al. 1983. Dietary intake of lead and blood
33 lead concentration in early infancy. *Am J Dis Child* 137:886-891.
- 34 Sallmén M, Lindbohm ML, Nurminen M. 2000. Paternal exposure to lead and
35 infertility. *Epidemiology* 11:148-152.
- 36 Sanín LH, González-Cossio T, Romieu I, et al. 2001. Effect of maternal lead
37 burden on infant weight and weight gain at one month of age among
38 breastfed infants. *Pediatrics* 107:1016-1023.
- 39 [Schroeder SR, Hawk B. 1987. Psycho-social factors, lead exposure and IQ.
40 *Monoger Am Assoc Ment Defic* S:97-137.](#)
- 41 Schütz A, Skerfving S, Ranstam J, et al. 1987. Kinetics of lead in blood after
42 the end of occupational exposure. *Scand J Work Environ Health*
43 13:221-231.
- 44 Schwartz J. 1988. The relationship between blood lead and blood pressure in
45 the NHANES II survey. *Environ Health Perspect* 78:15-22.
- 46 Schwartz J. 1994. Low-level lead exposure and children's IQ: A meta-analysis
47 and search for a threshold. *Environ Res* 65:42-55.

- 1 Schwartz J, Otto D. 1991. Lead and minor hear impairment. Arch Environ
2 Health 46:300-305.
- 3 Schwartz J, Landrigan PJ, Feldman RG, et al. 1988. Threshold effect in lead
4 induced peripheral neuropathy. J Pediatr 112:12-17.
- 5 Secchi GC, Erba L, Cambiaghi G. 1974. Delta-aminolevulinic acid
6 dehydratase activity of erythrocytes and liver tissue in man:
7 Relationship to lead exposure. Arch Environ Health 28:130-132.
- 8 Selander S, Cramér K. 1970. Interrelationships between lead in blood, lead in
9 urine, and ALA in urine during lead work. Br J Ind Med 27:28-39.
- 10 Selevan SG, Landrigan PJ, Stern FB, et al. 1985. Mortality of lead smelter
11 workers. Am J Epidemiol 122:673-683.
- 12 Selevan SG, Rice DC, Hogan KA, et al. 2003. Blood lead concentration and
13 delayed puberty in girls. N Engl J Med 348:1527-1536.
- 14 Seppäläinen AM, Hernberg S, Vesanto R, et al. 1983. Early neurotoxic
15 effects of occupational lead exposure: A prospective study.
16 Neurotoxicology 4:181-192.
- 17 Shiri R, Ansari M, Ranta M, et al. 2007. Lead poisoning and recurrent
18 abdominal pain. Ind Health 45: 494-496.
- 19 Siegel M, Forsyth B, Siegel L, et al. 1989. The effect of lead on thyroid
20 function in children. Environ Res 49:190-196.
- 21 [Silva PA, Hughes P, Williams S, et al. 1988. Blood lead, intelligence, reading
22 attainment, and behavior in eleven year old children in Dunedin, New
23 Zealand. J Child Psychol Psychiatry 29:43-52.](#)
- 24 Singh B, Chandran V, Bandhu HK, et al. 2000. Impact of lead exposure on
25 pituitary-thyroid axis in humans. BioMetals 13:187-192.
- 26 Staessen JA, Lauwerys RR, Buchet J-P, et al. 1992. Imparment of renal
27 function with increasing blood lead concentrations in the general
28 population. N Engl J Med 327:151-156.
- 29 Stollery BT. 1996. Reaction time changes in workers exposed to lead.
30 Neurotoxicol Teratol 18:477-483.
- 31 Stollery BT, Banks HA, Broadbent DE, et al. 1989. Cognitive functioning in
32 lead workers. Br J Ind Med 46:698-707.
- 33 Stollery BT, Broadbent DE, Banks HA, et al. 1991. Short term prospective
34 study of cognitive functioning in lead workers. Br J Ind Med
35 48:739-749.
- 36 Sun L, Hu J, Zhao Z, et al. 2003. Influence of exposure to environmental lead
37 on serum immunoglobulin in preschool children. Environ Res
38 92:124-128.
- 39 Telišman S, Keršanc A, Prpić-Majić D. 1982. The relevance of arguments for
40 excluding ALAD from the recommended biological limit values in
41 occupational exposure to inorganic lead (WHO 1980). Int Arch Occup
42 Environ Health 50:397-412.
- 43 Telišman S, Cvitković P, Jurasović J, et al. 2000. Semen quality and
44 reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead,
45 cadmium, zinc, and copper in men. Environ Health Perspect
46 108:45-53.
- 47 Téllez-Rojo MM, Bellinger DC, Arroyo-Quiroz C, et al. 2006. Longitudinal
48 associations between blood lead concentrations lower than 10 µg/dL

1 and neurobehavioral development in environmentally exposed
2 children in Mexico City. *Pediatrics* 118:e323-e330.

3 Torres-Sánchez LE, Berkowitz G, López-Carrillo L, et al. 1999. Intrauterine
4 lead exposure and preterm birth. *Environ Res* 81:297-301.

5 Tsaih S-W, Korrick S, Schwartz J, et al. 2004. Lead, diabetes, hypertension,
6 and renal function: The Normative Aging Study. *Environ Health*
7 *Perspect* 112:1178-1182.

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

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

35 Wong O, Harris F. 2000. Cancer mortality study of employees at lead battery
36 plants and lead smelters, 1947-1995. *Am J Ind Med* 38:255-270.

37 Wright RO, Tsaih SW, Schwartz J, et al. 2003. Lead exposure biomarkers and
38 mini-mental status exam scores in older men. *Epidemiology*
39 14:713-718.

40 Wu T, Buck GM, Mendola P. 2003. Blood lead levels and sexual maturation in
41 U.S. girls: The Third National Health and Nutrition Examination
42 Survey, 1988-1994. *Environ Health Perspect* 111:737-741.

43 Zarembski PM, Griffiths PD, Walker J, et al. 1983. Lead in neonates and
44 mothers. *Clin Chim Acta* 134:35-49.

45 Ziegler EE, Edwards BB, Jensen RL, et al. 1978. Absorption and retention of
46 lead by infants. *Pediatr Res* 12:29-34.

47 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
48 衛誌 59: 387-394.

1
2 「追加した文献」

3 Altmann L, Weinsberg F, Sveinsson K, Lilienthal H, Wiegand H, Winneke G,
4 Impairment of long-term potentiation and learning following chronic
5 lead exposure. *Toxicology letters* 66:105-112, 1993.

6 ATSDR, Toxicological Profile for Lead. U.S. Department of Health and
7 Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances
8 and Disease Registry. 1999.

9 ATSDR, Toxicological Profile for Lead(Draft for Public comment). U.S.
10 Department of Health and Human Services, Public Health Service,
11 Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 292-296,2007.

12 Barry PSI, Concentrations of lead in the tissues of children. *Br J Ind Med*
13 1981; 32:119-139.

14 Brooks B. Gump, Paul Stewart, Jacki Reihman, Ed Lonky, Tom Darvill,
15 Patrick J. Parsons, Douglas A. Granger, Low-level Prenatal and
16 Postnatal Blood Lead Exposure and Adrenocortical Responses to
17 Acute Stress in Children. *Environmental Health Perspectives*,
18 VOLUME 116, NUMBER 2, 2008.

19 Bushnell PJ, Levin ED, Effects of zinc deficiency on lead toxicity in rats.
20 *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 5: 283-288, 1983.

21 Chiodo LM, Covington C, Sokol RJ, Hannigan JH, Jannise J, Ager J,
22 Greenwald M, Delaney-Black V, Blood lead levels and specific
23 attention effects in young children. *Neurotoxicol Teratol*, 2007;
24 29(5):538-546.

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

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

30 Getz LL, Haney AW, Larimore RW, McNurney JW, Leland HV, Price PW, Rolfe
31 GL, Wortman RL, Hudson JL, Soloman RL, Reinbold KA, Transport
32 and distribution in a watershed ecosystem. In: Boggess WR(ed.) *Lead*
33 *in the environment*. Springfield, Virginia, National Technical
34 Information Service, 1977; 105-133.

35 JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Forty-first
36 report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives,
37 World Health Organization technical report series 837, Geneva 1993;
38 32-35.

39 JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Thirtieth
40 report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives,
41 World Health Organization technical report series 751, Geneva 1987;
42 35-38.

43 Lanphear Bruce P., Richard Hornung, Jane Khoury, Kimberly Yolton, Peter
44 Baghurst, David C. Bellinger, Richard L. Canfield, Kim N. Dietrich,
45 Robert Bornschein, Tom Greene, Stephen J. Rothenberg, Herbert L.
46 Needleman, Lourdes Schnaas, Gail Wasserman, Joseph Graziano, and
47 Russell Roberts, Low-Level Environmental Lead Exposure and

- 1 Children's Intellectual Function: An International Pooled Analysis.
2 Environmental Health Perspectives Volume 113, Number 7, 2005.
- 3 Lilley SG, Florence TM, Stauber JL, The use of sweet to monitor lead
4 absorption through the skin. *The Science of the Total Environment* 76:
5 1988; 267-278.
- 6 Merian M, Anke M, Ihnat M, Stoeppler M, Elements and Their Compounds in
7 the Environment-Occurrence, Analysis and Biological Relevance 2nd
8 Edition, Volume2: Metals and Their Compounds. WILEY-VCH Verlag
9 GmbH & CO. KGaA Weinheim, Germany. 2004.
- 10 Milford JB & Davidson CI, The size of particulate trace elements in the
11 atmosphere-a review. *Journal of the Air Pollution Control Association*
12 35: 1985; 1249-1260.
- 13 Milford JB & Davidson CI, The sizes of particulate sulfate and nitrate in the
14 atmosphere-a review. *Journal of the Air Pollution Control Association*
15 37: 1987; 125-134.
- 16 Mundell JA, Hill KR, Weaver JW II, In situ case history: leachable lead
17 required precipitation immobilization. *Hazard Waste Manage* 12:
18 1989; 23-27.
- 19 NSF, Transport and Distribution in a watershed ecosystem. In: Bogges
20 WR(ed.), *Lead in the environment* : Chapter 6. Washington DC,
21 National Science Foundation, Report No. NSFRA 770214: 1977;
22 105-133.
- 23 Pilgrim W, Hughes RN, Lead, cadmium, arsenic and zinc in the ecosystem
24 surrounding a lead smelter. *Environmental Monitoring and*
25 *Assessment* 32: 1994; 1-20.
- 26 Pirrone N, Keeler GJ, Warner PO., Trends of ambient concentrations and
27 deposition fluxes of particulate trace metals in Detroit from 1982 to
28 1992. *Science of Total Environment*. 1995; 162: 43-61.
- 29 Reddy KJ, Wang L, Gloss SP, Solubility and mobility of copper, zinc and lead
30 in acidic environments. *Plant and Soil* 171: 1995; 53-58.
- 31 Reed BE, Moore RE, Cline SR, Soil flushing of a sandy loam contaminated
32 with Pb(II), PbSO₄(S) . PbCO₃(3) or Pb-naphthalene: Column results.
33 *Journal of Soil Contamination* 4: 1995; 243-267
- 34 Regina A. Shih, Howard Hu, Marc G. Weisskopf, Brian S. Schwartz,
35 Cumulative lead dose and cognitive function in adults: a review of
36 studies that measured both blood lead and bone lead. *Environmental*
37 *Health Perspectives* VOLUME 115, NUMBER 3, 2007.
- 38 Russ Hauser, Oleg Sergeev, Susan Korrick, Mary M. Lee, Boris Revich,
39 Elena Gitin, Jane S. Burns, Paige L. Williams, Association of Blood
40 Lead Levels with Onset of Puberty in Russian Boys. *Environmental*
41 *Health Perspectives*, VOLUME 116, NUMBER 7, 2008.
- 42 Takaoka M, Yoshinaga J, Tanaka A, Influence of paint chips on lead
43 concentration in the soil of public playgrounds in Tokyo. *J. Environ.*
44 *Monit.*, 2006; 8: 393-398.
- 45 Todd A. Jusko, Charles R. Henderson Jr., Bruce P. Lanphear, Deborah A.
46 Cory-Slechta, Patrick J. Parsons, Richard L. Canfield, Blood Lead
47 Concentrations < 10 mug/dL and Child Intelligence at 6 Years of Age.
48 *Environ Health Perspect.* 2008; 116(2): 243-248.

- 1 US EPA, Air Quality Criteria for Lead: Research Triangle Park, NC, Report
2 EPA-600/8-83/028: 1986.
- 3 US EPA, Air quality criteria for lead (second external review draft), National
4 Center for Environmental Assessment-RTP Office, Office of Research
5 and Development, U.S. Environmental Protection Agency, Research
6 Triangle Park, NC. EPA/600/R-05/144aB 2006.
- 7 US EPA, Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC. 0277
8 Lead and compounds (inorganic); CASRN 7439-92-1; 07/08/2004
9 (discussion), 11/01/1993. Available online at <http://www.epa.gov/iris/>.
- 10 Hui-Li Wang, Xiang-Tao Chen, Bin Yang, Fang-Li Ma, Shu Wang,
11 Ming-Liang Tang, Ming-Gao Hao, Di-Yun Ruan. Case-control study of
12 blood lead levels and attention deficit hyperactivity disorder in
13 Chinese children. Environmental Health Perspectives, 2008;
14 116(10):1401-1406.
- 15 WHO, Air Quality Guidelines-Second Edition, Chapter 6.7 Lead. WHO
16 Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, 2001.
- 17 WHO, Environmental Health Criteria 165: Inorganic Lead. World Health
18 Organization, Geneva, 1995; 76-77.
- 19 WHO, Lead in drinking-water. Background document for development of
20 WHO guidelines for drinking-water quality. World Health
21 Organization, WHO/SDE/WSH/2003.04/09. (Originally published in
22 Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria
23 and other supporting information. World Health Organization,
24 Geneva, 1996.)
- 25 WHO, Safety evaluation of certain food and contaminants. Fifty-third
26 meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
27 Series 44: 2000.
- 28 Ziegler EE, Edwards BB, Jensen LR, Mhaffey RK, Fomon JS, Absorption and
29 retention of lead by infants. Pediatric Research 12: 1978; 29-34.
- 30 Sokol RZ, Madding CE, Swerdloff RS, Lead toxicity and the
31 hypothalamic-pituitary-testicular axis. Biology of Reproduction 33:
32 722-728, 1985.
- 33 Hilderbrand DC, Der R Griffin WT, Fahim MS, Effect of lead acetate on
34 reproduction. American Journal of Obstetrics and Gynecology 115:
35 1058-1065.
- 36 Foster WS, Reproductive toxicity of chronic lead-exposure in the female
37 cynomolgus monkeys. Reproductive Toxicology 6 : 123-131.
- 38 The Japan Society for Occupational Health, Recommendation of Occupational
39 Exposure Limits(2007-2008), J Occup Health, 2007; 49: 328-344.
- 40 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
41 京,2001; p7.
- 42 今井 登, 寺島 滋, 太田充恒, 御子柴(氏家)真澄, 岡井貴司, 立花好子, 富樫茂
43 子, 松久幸敬, 金井 登, 上岡 晃, 谷口政碩, 産業技術総合研究所地質
44 調査総合センター, 「日本の地球科学図」解説・図面集, 2004.
45 <http://riodb02.ibase.aist.go.jp/geochemmap/index.htm>
- 46 大木道則, 大沢利昭, 田中元治, 千原秀昭編, 化学大辞典 第1版. 第6刷, 株式
47 会社 東京化学同人, 2001, p1657.

- 1 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
2 課, 2006, p60.
- 3 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
4 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
5 法の見直しに係る試験検査, 2005.
- 6 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
7 元素およびその溶出試験, 食品衛生学雑誌, 47: 51-57, 2006.
- 8 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)
9 土壤環境センター 平成 12 月 3 日, 2000.
- 10 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
11 鉛の溶出問題について), 1989.
- 12 (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ム
13 ムページ. http://nihn-jst.nih.go.jp:8888/nns/owa/nns_main.hm01
- 14 (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
15 データファイル, 2005.
- 16 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
17 の 1 日摂取量調査 1977~1999 年度.
- 18 齋藤行生ほか, 平成 4 年度厚生科学研究報告書 食品中の有害物質等に関する研
19 究—クリスタルガラス製品及び陶磁器製品からの鉛、カドミウム、その
20 他の金属の溶出, 1993.
- 21 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
22 2001 年 9 月号, 2001.
- 23 <http://www.waterworks.metro.tokyo.jp/water-news/2001/n0109-03.htm>
- 24 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
25 金属の実態調査, 2006.
- 26 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
27 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
28 善株式会社, 2006.
- 29 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
30 元素組成と鉛の起源. Indoor Environment. Vol.11, No.1: 2008; 11-20.
- 31 (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
32 表, 2005. <http://www.jwwwa.or.jp/mizu/index.asp>
- 33 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.
34 [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)
35 [m_pb.pdf](http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/pdf/chem_pb.pdf)
- 36 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出について, 東京
37 衛研年報, 23, 235-259, 1971.
- 38 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
39 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
40 費補助金, 平成 19 年度総括・分担研究報告書.
- 41 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
42 会雑誌第 57 巻 2 号, 2007: 1-11.

43
44
45 「実験動物で追加した文献」

- 1 ATSDR. 1999. Toxicological Profile for Lead. U.S. Department of Health and
2 Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances
3 and Disease Registry.
- 4 Azar A, Trochimowicz HJ, Maxfield ME. 1973. Review of lead studies in
5 animals carried out at Haskell Laboratory: Two year feeding study
6 and response to hemorrhage study. In: Barth D, Berlin A, Engel R, et
7 al., eds. Environmental health aspects of lead: Proceedings,
8 International Symposium, October 1972, Amsterdam, The
9 Netherlands. Luxembourg: Commission of the European Communities,
10 199-210.
- 11 Bushnell PJ, Bowman RE. 1979a. Effects of chronic lead ingestion on social
12 development in infant Rhesus monkeys. *Neurobehav Toxicol*
13 *1*:207-219.
- 14 Bushnell PJ, Bowman RE. 1979b. Persistence of impaired reversal learning in
15 young monkeys exposed to low levels of dietary lead. *J Toxicol Environ*
16 *Health* *5*:1015-1023.
- 17 Chao SL, Moss JM, Harry GJ. Lead-induced alterations of apoptosis and
18 neurotrophic factor mRNA in the developing rat cortex, hippocampus,
19 and cerebellum. *J Biochem Mol Toxicol* *2007*;21:265-272
- 20 Chetty CS, Reddy GR, Murthy KS, Johnson J, Sajwan K, Desai D.
21 Perinatal lead exposure alters the expression of neuronal nitric oxide
22 synthesis in rat brain. *Int J Toxicol* *2001*;20:113-120
- 23 Cohn J, Cox C, Cory-Slechta DA. The effects of lead exposure on learning in a
24 multiple repeated acquisition and performance schedule.
25 *Neurotoxicology*. 1993 Summer-Fall;14(2-3):329-46.
- 26 Cory-Slechta DA. 1995a. Relationships between lead-induced learning
27 impairments and changes in dopaminergic, cholinergic, and
28 glutamatergic neurotransmitter system functions. *Annu Rev*
29 *Pharmacol Toxicol* *35*:391-415.
- 30 Cory-Slechta DA, Weiss B, Cox D. 1985. Performance and exposure indices of
31 rats exposed to low concentrations of lead. *Toxicol Appl Pharmacol*
32 *78*:291-299.
- 33 Cory-Slechta DA, Pokora MJ, Widzowski DV. 1992. Postnatal lead exposure
34 induces supersensitivity to the stimulus properties of a D2-D3 agonist.
35 *Brain Res* *598*:162-172.
- 36 Devi CB, Reddy GH, Prasanthi RP, Chetty CS, Reddy GR. Developmental
37 lead exposure alters mitochondrial monoamine oxidase and
38 synaptosomal catecholamine levels in rat brain. *Int J Dev Neurosci*
39 *2005*;23:375-381
- 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 Ferguson SA, Bowman RE. 1990. Effects of postnatal lead exposure on open
44 field behavior in monkeys. *Neurotoxicol Teratol* *12*:91-97.
- 45 Ferguson SA, Felipa HN, Bowman RE. 1996. Effects of acute treatment with
46 dopaminergic drugs on open field behavior of adult monkeys treated
47 with lead during the first year postpartum. *Neurotoxicol Teratol*
48 *18*:181-188.
- 49 Foster WG, McMahon A, YoungLai EV, Hughes EG, Rice DC. 1993.
50 Reproductive endocrine effects of chronic lead exposure in the male

- 1 cynomolgus monkey. *Reprod Toxicol* 7: 203-209.
- 2 Fox DA, Campbell ML, Blocker YS. 1997. Functional alterations and
3 apoptotic cell death in the retina following developmental or adult
4 lead exposure. *Neurotoxicology* 18(3):645-664.
- 5 Gilbert SG, Rice DC. 1987. Low-level lifetime lead exposure produces
6 behavioral toxicity (spatial discrimination reversal) in adult monkeys.
7 *Toxicol Appl Pharmacol* 91:484-490.
- 8 Hilderbrand DC, Der R, Griffin VWT, et al. 1973. Effect of lead acetate on reproduction.
9 *Am J Obstet Gynecol* 115:1058-1065.
- 10 Jett DA, Kuhlmann AC, Farmer SJ, et al. 1997. Age-dependent effects of
11 developmental lead exposure on performance in the Morris water
12 maze. *Pharmacol Biochem Behav* 57(1-2):271-279.
- 13 Kimmel CA, Grant LD, Sloan CS, et al. 1980. Chronic low-level lead toxicity
14 in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 56:28-41. Krasovskii GN, Vasukovich
15 LY, Chariev OG. 1979. Experimental study of biological effects of lead and
16 aluminum following oral administration. *Environ Health Perspect* 30:47-51.
- 17 Kishi R, Ikeda T, Miyake H, et al. 1983. Effects of low lead exposure on
18 neurobehavioral function in the rat. *Arch Environ Health* 38:25-33.
- 19 Levin ED, Bowman RE. 1983. The effect of pre- or postnatal lead exposure on
20 Hamilton search task in monkeys. *Neurobehav Toxicol Teratol*
21 5:391-394.
- 22 Lilienthal H, Winneke G. 1996. Lead effects on the brain stem auditory
23 evoked potentials in monkeys during and after the treatment phase.
24 *Neurotoxicol Teratol* 18:17-32.
- 25 Marcus WL. 1986. Lead health effects in drinking water. *Toxicol Ind Health*
26 2:363-407.
- 27 Miller CD, Buck WB, Hembrough FB, et al. 1982. Fetal rat development as
28 influenced by maternal lead exposure. *Vet Hum Toxicol* 24:163-166.
- 29 Newland C, Yezhou S, Logdberg B, et al. 1996. In utero lead exposure in
30 squirrel monkeys: Motor effects seen with schedule-controlled
31 behavior. *Neurotoxicol Teratol* 18:33-40.
- 32 Rabe A, French JH, Sinha B, et al. 1985. Functional consequences of prenatal
33 exposure to lead in immature rats. *Neurotoxicology* 6:43-54.
- 34 Reddy GR, Suresh A, Murthy KS, Chetty CS. Lead neurotoxicity: Heme
35 oxygenase and nitric oxide synthase activities in developing rat brain.
36 *Neurotoxicity Res* 2002;4:33-39
- 37 Reddy GR, Basha MR, Devi CB, Suresh A, Baker JL, Shafeek A, Heinz J,
38 Chetty CS. Lead induced effects on acetylcholinesterase activity in
39 cerebellum nd hippocampus of developing rat. *Int J Dev Neurosci*
40 2003;21:347-352
- 41 Reddy GR, Devi BC, Chetty CS. Developmental lead neurotoxicity:
42 alterations in brain cholinergic system. *Neurotoxicology*
43 2007;28:402-407
- 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.
- 47 Rice DC, Karpinski KF. Lifetime low-level lead exposure produces deficits in
48 delayed alternation in adult monkeys. *Neurotoxicol Teratol.* 1988
49 May-Jun;10(3):207-14.

1 Rice DC, Gilbert SG. Lack of sensitive period for lead-induced behavioral
2 impairment on a spatial delayed alternation task in monkeys. *Toxicol*
3 *Appl Pharmacol.* 1990 Apr;103(2):364-73.

4 Rice DC. Behavioral effects of lead in monkeys tested during infancy and
5 adulthood. *Neurotoxicol Teratol.* 1992 Jul-Aug;14(4):235-45.

6 | Rodrigues ALS, Rubin MA, Souza DO, et al. 1993. Lead exposure and latent
7 learning ability of adult female rats. *Behav Neural Biol* 60:274-279.

8 Ronis MJJ, Badger TM, Shema SJ, et al. 1996. Reproductive toxicity and
9 growth effects in rats exposed to lead at different periods during
10 development. *Toxicol Appl Pharmacol* 136:361-371.

11 Ronis MJJ, Gandy J, Badger T. 1998b. Endocrine mechanisms underlying
12 reproductive toxicity in the developing rat chronically exposed to
13 dietary lead. *J Toxicol Environ Health* 54:77-99.

14 Ronis MJJ, Badger TM, Shema SJ, et al. 1998c. Endocrine mechanisms
15 underlying the growth effects of developmental lead exposure in the
16 rat. *J Toxicol Environ Health* 54:101-120.

17 Singh A, Cullen C, Dykeman A, Rice D, Foster W. 1993. Chronic lead exposure
18 induces ultrastructural alterations in the monkey testis. *J Submicrosc*
19 *Cytol Pathol* 25: 479-486.

20 Sokol RZ, Wang S, Wan Y-JY et al. 2002. Long-term, low dose, lead exposure
21 alters the gonadotropin-releasing hormone system in the male rat.
22 *Environ Health Perspect* 110: 871-874.

23 Sokol RZ, Berman N. 1991. The effect of age of exposure on lead-induced testicular
24 toxicity. *Toxicology* 69: 269-278.

25 Taylor DH, Noland EA, Brubaker CM, et al. 1982. Low level lead exposure
26 produces learning deficits in young rat pups. *Neurobehav Toxicol*
27 *Teratol* 4:311-314.

28 | Zurich MG, Eskes C, Honegger P, Bérode M, Monnet-Tschudi F.
29 Maturation-dependent neurotoxicity of lead acetate in vitro:
30 implication of glial reactions. *J Neurosci Res* 2002;70:108-116
31

有害影響を及ぼさない血中鉛濃度に相当する鉛摂取量の試算

血中鉛濃度に相当する鉛摂取量への変換については、データが不十分であることや鉛の吸収率などに不確実性が考えられることから、以下のとおり参考値として試算した。

1. 小児

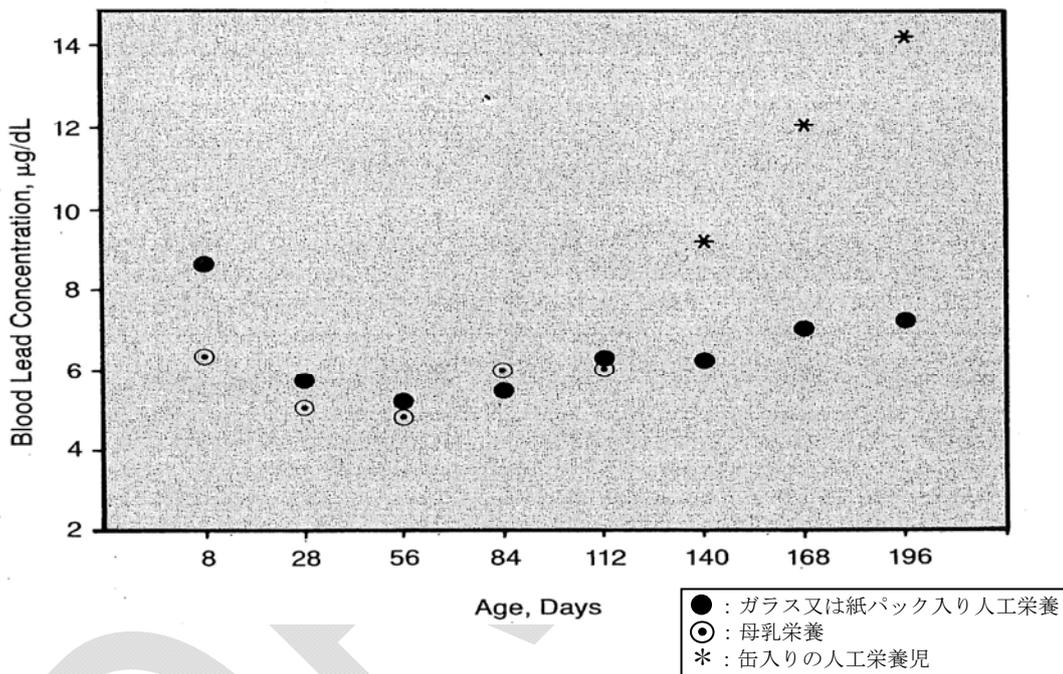
Ryu ら(1983)は、食品以外からの環境中からの鉛曝露が少ないアイオワ市近郊に居住する母乳栄養児 4 名及び人工栄養児 25 名(1975 年 8 月～1976 年 1 月生れ、出生体重 2,450g 以上、)を対象に鉛摂取量と血中鉛濃度を無炎原子吸光法により測定した。出産後 6～9 日後に測定した母親の血中鉛濃度の平均値は 9.6 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (標準偏差 3.2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、範囲 4～16 $\mu\text{g}/\text{dL}$)、母乳中血中鉛濃度の平均値は 26 $\mu\text{g}/\text{L}$ (範囲 15～64 $\mu\text{g}/\text{L}$)、母乳栄養児の鉛摂取量の平均値は約 20 $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。容器の種類別人工栄養中鉛濃度は、ガラス入りで平均値 20 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、紙パック入りで平均値 10 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、缶入りで平均値 70 $\mu\text{g}/\text{L}$ であった。離乳食中鉛濃度は平均 29～32 $\mu\text{g}/\text{L}$ で、容器の種類によって大きな変化はみられなかった。人工栄養児の摂取形態別鉛摂取量を表 1 に、生後 8～196 日までの人工栄養児の摂取形態別血中鉛濃度の推移を表 2 に、摂取形態別の血中鉛濃度と日齢との関係を図 1 に示す。調査対象の人工栄養児(ガラス又は紙パック入り)と母親の血中鉛濃度は、第 2 回米国健康栄養調査(1976～1980 年)の結果(生後 6 ヶ月～2 歳児の平均値 15.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、16～75 歳の平均値 12.8 $\mu\text{g}/\text{dL}$)と比較して低い値であった。一方、缶入りの人工栄養児の血中鉛濃度 9.3 \pm 4.0～14 \pm 4.4 $\mu\text{g}/\text{日}$ と他の群と比較して有意な増加が認められた。飲料水中鉛濃度は、全ての試料で 10 $\mu\text{g}/\text{L}$ 以下であり、人工栄養に飲料水が加えられていないことから、生後 195 日までの摂取量への寄与は無視できるとした。室内空気及びハウスダストからの鉛曝露量は 0.8～1.2 $\mu\text{g}/\text{日}$ と推定された(Ryu et al. 1983)。

表 1 人工栄養児の摂取形態別鉛摂取量

	生後 8～111 日	生後 112～195 日	
	ガラス入り (n=25)	紙パック入り (n=10)	缶入り (n=7)
人工栄養	16 \pm 12.5 $\mu\text{g}/\text{日}$	8 \pm 1.6 $\mu\text{g}/\text{日}$	52 \pm 12.9 $\mu\text{g}/\text{日}$
離乳食	1 \pm 1.0 $\mu\text{g}/\text{日}$	8 \pm 4.0 $\mu\text{g}/\text{日}$	9 \pm 4.0 $\mu\text{g}/\text{日}$
合計	17 \pm 2.5 $\mu\text{g}/\text{日}$	16 \pm 3.0 $\mu\text{g}/\text{日}$	61 \pm 15.4 $\mu\text{g}/\text{日}$

1 表2 生後8～196日までの人工栄養児の摂取形態別血中鉛濃度の推移

生後	人工栄養の摂取形態	血中鉛濃度 (μg/dL)	人工栄養の摂取形態	血中鉛濃度 (μg/dL)
8日	ガラス入り人工栄養 (平均 17μg/日)	8.9±3.2		
28日		5.8±2.2		
56日		5.1±1.7		
84日		5.4±2.8		
112日	紙パック入り牛乳 (平均 16μg/日)	6.1±1.7	缶入り 人工栄養又は牛乳 (平均 61μg/日)	9.3±4.0
140日		6.8±2.7		12.1±4.0
168日		7.0±2.8		14.4±4.4
196日		7.2±2.7		



※ Ryu ら(1983)から引用

24 図1 摂取形態別の血中鉛濃度と日齢との関係

27 EPA(1986)は、Air Quality Criteria for Lead (Volume III of IV final draft)
 28 において、Ryu ら(1983)のデータを用いて血中鉛濃度から摂取量へ変換するモデル
 29 式を考案している。変換係数 0.16 は、生後 112～196 日における低濃度曝露
 30 群 (紙パック入り人工栄養摂取群) が高濃度曝露 (缶入り人工栄養摂取) を受け
 31 た場合における 1 日鉛摂取量当たりの血中鉛濃度の増加量として算出されたも
 32 のである (EPA 1986)。この変換係数 0.16 は、JECFA(1993)においても PTWI
 33 25μg/kg 体重/週に適用して神経行動学的発達への影響が示されない血中鉛濃度
 34 として 5.7 μg/dL 以下 (2 歳児の体重 10kg) が算出されている。

EPA(1986)のモデル式

$$\text{血中鉛濃度 (}\mu\text{g/dL)} = A^* + 0.16 \times \text{鉛摂取量 (}\mu\text{g/日)}$$

* ベースとなる平均血中鉛濃度

〔例えば、生後に鉛曝露を受けない場合における平均血中鉛濃度、母体血中鉛濃度、臍帯血中鉛濃度等に近い値と考えられる。〕

$$\text{変換係数} = \frac{\text{④} - \text{②}}{\text{③} - \text{①}} = 0.16\mu\text{g/dL}/\mu\text{gPb/日}$$

①紙パック入り人工栄養を摂取した場合の平均鉛摂取量 16 $\mu\text{g/日}$

②紙パック入り人工栄養を摂取した場合の生後 196 日の平均血中鉛濃度 7.2 $\mu\text{g/dL}$

③缶入り人工栄養を摂取した場合の平均鉛摂取量 61 $\mu\text{g/日}$

④缶入り人工栄養を摂取した場合の生後 196 日の平均血中鉛濃度 14.4 $\mu\text{g/dL}$

Ryu ら(1983)が調べた調査対象者については、現在の血中鉛濃度の平均値と比較して高めであるが、食品以外の環境中からの鉛曝露が少ない地域に居住し、当時の米国の中では血中鉛濃度が比較的低い。鉛摂取量については、乳幼児期の摂取形態別に推定されているだけでなく、飲料水や室内空気やハウスダストも考慮されていることから、様々な曝露源に由来する血中鉛濃度に対応した経口摂取量を調べた貴重なデータであると考えられる。乳幼児期では、ミルク中のカルシウムとともに鉛が吸収され、成人と同じ食事をする小児期よりも乳幼児期における鉛吸収率は高くなると考えられる。また、乳幼児期は、血液脳関門が未熟であり、脳も発達段階にあると考えられることから、生後 196 日のデータから算出された変換係数 0.16 は、鉛の神経行動学的発達への影響を考慮した安全側に立った値であり、全ての小児期に適用することができると考えられる。

しかし、Ryu らのデータは 1970 年代と古く、一部のデータには著者らが測定値の検定を依頼した外部の 2 研究機関の測定値と 2 倍近い差があるなどの測定誤差がみられたことが報告されている。また、鉛の体内動態には年齢、性別、体重、吸収率、血流量などの個人差があることから、正確な摂取量に変換することは困難であると考えられた。したがって、今回評価で設定した有害影響を及ぼさない血中鉛濃度 4 $\mu\text{g/dL}$ に相当する鉛摂取量については、EPA(1986)のモデル式を用いて参考値として次のように試算した。

最近の日本の 0 歳児における血中鉛濃度の算術平均値 1.5 $\mu\text{g/dL}$ (標準偏差 1.5 $\mu\text{g/dL}$ 、中央値 0.95 $\mu\text{g/dL}$ 、範囲 0.37~7.1 $\mu\text{g/dL}$) (中西ら 2006) をベースとして切片 A に中央値 0.95 $\mu\text{g/dL}$ を適用し、日本の 0 歳児の平均体重 7.1kg (中西ら 2006) にすると、鉛摂取量 18.8 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週が算出された。

日本の小児を対象としたモデル式

$$\text{血中鉛濃度 (}\mu\text{g/dL)} = 0.95\mu\text{g/dL} + 0.16 \times \text{鉛摂取量 (}\mu\text{g/日)}$$

2. 成人

成人については、Sherlock ら(1982)の成人女性を対象にしたデータから変換係数 0.034 (US EPA 1986)、Watanabe ら(1996)の日本の成人女性を対象にしたデータから変換係数 0.038 が算出されている。また、吸収率からも変換係数を算出することができる。生後 2 週～8 歳の小児における鉛の経口摂取による吸収率は約 40%に対し、成人では 10～15%程度と考えられていることから、成人では小児と同じ血中鉛濃度の増加量を得るためには 2.6～4 倍の摂取量が必要であると考えられ、成人の変換係数は EPA(1986)の小児の変換係数 0.16 から算出すると 0.04～0.06 となる。これらの知見から成人の変換係数の範囲は 0.034～0.06 と考えられる。

成人についても、EPA(1986)のモデル式を用い、有害影響を及ぼさない血中鉛濃度 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ に相当する鉛摂取量を参考値として次のように試算した。

1999 年に日本の 5 地域で一般住民 160 名 (20～75 歳、男性 83 名、女性 77 名) を対象として行われた健康調査では、血中鉛濃度の算術平均値は 1.4 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (中央値 1.2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、範囲 0.6～3.6 $\mu\text{g}/\text{dL}$) であった (荒井ら 2005)。この日本の成人における血中鉛濃度をベースにするため、切片 A に中央値 1.2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を適用し、日本の成人男性の平均体重 64.7kg (厚生労働省 平成 15 年度国民健康・栄養調査報告) にすると、鉛摂取量は 15.9～28.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週、日本の成人女性の平均体重 52.8kg (厚生労働省 平成 15 年度国民健康・栄養調査報告) にすると、鉛摂取量は 19.4～34.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週が算出された。

日本の成人を対象としたモデル式

$$\text{血中鉛濃度 } (\mu\text{g}/\text{dL}) = 1.2\mu\text{g}/\text{dL} + (0.034\sim 0.06) \times \text{鉛摂取量 } (\mu\text{g}/\text{日})$$

3. ハイリスクグループ

ハイリスクグループについては、胎児や乳幼児の鉛曝露源と考えられる妊婦、妊娠の可能性のある女性、授乳する母親の小児以外にも有害影響を及ぼさない血中鉛濃度 4 $\mu\text{g}/\text{dL}$ が適用される。この血中鉛濃度に相当する鉛摂取量についても、EPA(1986)のモデル式を用いて参考値として次のように試算した。

成人女性 206 名 (平均年齢 44.8～49 歳、範囲 21～81 歳) を対象に調査した最近の日本の成人血中鉛濃度の算術平均値は 1.6 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (幾何平均値 1.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、標準偏差 0.157 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、範囲 0.51～64.4 $\mu\text{g}/\text{dL}$) である (食品安全委員会平成 20 年度食品健康影響評価技術研究中間報告)。この日本の成人女性における血中鉛濃度をベースとして切片 A に幾何平均値 1.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を適用し、日本の妊婦の平均体重 55.6kg (厚生労働省 平成 10～12 年の国民栄養調査) にすると、鉛摂取量 5.2～9.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週が算出された。

日本の妊婦、妊娠の可能性のある女性、授乳する母親を対象としたモデル式

$$\text{血中鉛濃度 } (\mu\text{g}/\text{dL}) = 1.5\mu\text{g}/\text{dL} + (0.034\sim 0.06) \times \text{鉛摂取量 } (\mu\text{g}/\text{日})$$

小児及び成人の有害影響を及ぼさない血中鉛濃度に相当する鉛摂取量を表 3

1 に整理し、各摂取量と JECFA の PTWI とを比較した。ハイリスクグループで
 2 は、体重当たりの週間鉛摂取量は PTWI よりも低い範囲であった。特に妊婦等
 3 の値は、小児と比較して 2 分の 1～3 分の 1 と低い値になったが、これは、体重
 4 が異なることによるものであり、1 人当たりの 1 日摂取量では PTWI よりも大
 5 きな値となった。成人では、JECFA の PTWI を前後に挟んだ範囲に体重当たり
 6 の週間鉛摂取量であった。成人の 1 人当たりの 1 日摂取量では、他の集団に比
 7 べて鉛摂取量が著しく高くなった。

8
9

表 3 試算された鉛摂取量と JECFA の PTWI との比較

	血中鉛 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	変換係数	切片 A	鉛摂取量 ($\mu\text{g}/\text{日}$)	体重 (kg)	鉛摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週)
ハイリスクグループ 小児	4	0.16	0.95	19.1	7.1	18.8
妊婦、妊娠の可能性 のある女性、授乳す る母親	4	0.034～0.06	1.5	41.7～73.5	55.6	5.2～9.3
成人						
男性	10	0.034～0.06	1.2	146.7～258.8	64.7	15.9～28.0
女性	10	0.034～0.06	1.2	146.7～258.8	52.8	19.4～34.3
JECFA の PTWI	5.7	0.16	—	35.7	10*	25

10 * 2 歳児の体重