

< 別添 2 >

一次報告以降に公表又は更新
された情報

目次

頁

I. 評価対象物質の概要	3
1. 名称等	3
2. 物理化学的性状	3
3. 現行規制等	6
(1) 国内	6
(2) 国際機関等	9
II. ばく露状況	10
1. 食事からのばく露	10
(1) 国内	10
(2) 海外	22
2. 環境等からのばく露	25
(1) 環境等の鉛濃度	25
(2) 環境等からのばく露量推定	27
3. 各媒体からのばく露量推定	29
(1) 各媒体中鉛濃度からのばく露量及び寄与率推定	29
(2) モデル等を用いたばく露量推定	33
4. 血中鉛濃度	35
(1) 国内	35
(2) 海外	39
III. 安全性に係る知見の概要	46
1. 体内動態	46
(1) 吸収	46
(2) 分布	53
(3) 代謝及び排泄	54
(4) バイオキネティックモデルによる血中鉛濃度推定	58
2. 実験動物等における影響	62
(1) 急性毒性	62
(2) 神経系への影響	62
(3) 心血管系への影響	68
(4) 血液及び造血系への影響	69
(5) 生殖・発生への影響	71
(6) 遺伝毒性	74

(7) 発がん性	76
(8) その他	76
3. ヒトにおける影響	78
(1) 国内	79
(2) 海外	83
IV. 国際機関等の評価	134
1. 世界保健機関 (WHO)	134
2. 国際がん研究機関 (IARC)	134
3. 米国疾病管理予防センター (CDC)	134
4. 米国食品医薬品庁 (FDA)	136
5. 米国国家毒性プログラム (NTP)	137
6. 米国毒性物質疾病登録機関 (ATSDR)	138
7. カナダ保健省 (Health Canada)	138
8. 欧州食品安全機関 (EFSA)	139
9. フランス食品環境労働衛生安全庁 (ANSES)	141
10. ドイツ連邦リスク評価研究所 (BfR)	142
11. オランダ国立公衆衛生環境研究所 (RMM)	143
12. オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ)	145
13. 日本産業衛生学会	146
14. 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH)	146
15. ドイツ研究振興協会 (DFG)	147
＜略称＞	148
＜参照＞	150
＜付録＞	185

I. 評価対象物質の概要

1. 名称等

和名：鉛

英名：Lead

CAS 登録番号：7439-92-1 (ICSC) (参照 1)

2. 物理化学的性状

鉛には様々な化学的形態がある。鉛及び鉛化合物の物理化学的性状を表 1 に示す。

表 1 鉛及び鉛化合物の物理化学的性状

名称	鉛	酢酸鉛	酸化鉛	炭酸鉛	硝酸鉛
CAS 登録番号	7439-92-1	301-04-2 (無水物) 6080-56-4* (三水和物)	1317-36-8	598-63-0	10099-74-8
化学式	Pb	C ₄ H ₆ O ₄ Pb (無水物) C ₄ H ₆ O ₄ Pb · 3H ₂ O* (三水和物)	PbO	PbCO ₃	Pb(NO ₃) ₂
分子量	207.2 (原子量)	325.3 (無水物) 379.33* (三水和物)	223.2	267.2	331.2
外観	青白色又は 銀灰色金属、 空気にさらす と変色する	無色結晶、 白色結晶性粉末 (無水物) 無色結晶、白色 顆粒又は粉末* (三水和物)	赤色～黄色 結晶	無色結晶	白色又は無 色 結晶
融点 (°C)	327.5	280 (無水物) 75* (三水和物)	888	315 (分解)	290 (分解)
沸点 (°C)	1,740	—	1,470	—	—

名称	鉛	酢酸鉛	酸化鉛	炭酸鉛	硝酸鉛
密度 (g/cm ³)	11.34	3.3 (比重) (無水物) 2.55* (三水和物)	9.5	6.6	4.53*
溶解性 (水)	不溶	44 g/100 mL (20°C) (無水物) 1 g/1.6 mL* (三水和物)	不溶	0.0001 g /100 mL	52 g/100 mL (20°C)
溶解性** (その他)	塩酸：反応 硝酸：反応 酢酸：反応 (熔融状態) 硫黄：反応 セレン：反応 テルル：反応	エチレングリコール： 可溶 エタノール：微溶 (無水物) 熱湯：可溶* アルコール：可溶* グリセロール：可溶* (三水和物)	水酸化アルカリ： 可溶 希硝酸：可溶	酸：可溶 アルカリ水溶液： 可溶 液体アンモニア： 不溶 エタノール：不溶	エタノール：可溶 濃硝酸：不溶 水酸化アルカリ： 可溶 液体アンモニア： 可溶

(ICSC、Merck Index 2013*、化学大辞典 1989**) (参照 1-3)

表 1 鉛及び鉛化合物の物理化学的性状 (続き)

名称	塩化鉛*	硫酸鉛*	硫化鉛*	クロム酸鉛
CAS 登録番号	7758-95-4	7446-14-2	1314-87-0	7758-97-6
化学式	PbCl ₂	PbSO ₄	PbS	PbCrO ₄
分子量	278.10	303.26	239.26	323.2
外観	白色 結晶性粉末	白色 結晶性粉末	黒色粉末	黄色～橙黄色 結晶性粉末
融点 (°C)	501	1,170	1,114**	844
沸点 (°C)	950	—	—	—
密度 (g/cm ³)	5.85	6.2	7.5**	6.3

名称	塩化鉛*	硫酸鉛*	硫化鉛*	クロム酸鉛
溶解性 (水)	1.08 g/100 g** (25°C) 3.34 g/100 g** (100°C)	4.25 mg/100 g** (25°C) 5.6 mg/100 g** (40°C)	不溶	不溶
溶解性* (その他)	熱湯：可溶 塩化アンモニウム：可溶 硝酸アンモニウム：可溶 水酸化アルカリ：可溶 グリセロール：可溶 希塩酸：難溶** 濃塩酸：可溶**	希塩酸：可溶 硝酸：可溶 希硫酸：わずかに可溶 水酸化ナトリウム：可溶 酢酸アンモニウム：可溶 酒石酸アンモニウム：可溶 ヨウ化水素酸：可溶 アルコール：不溶	硝酸：可溶 希塩酸：可溶 アルカリ：不溶**	水酸化アルカリ：可溶 希硝酸：可溶 酢酸：不溶

(ICSC、Merck Index 2013*、化学大辞典 1989**) (参照 1-3)

表 1 鉛及び鉛化合物の物理化学的性状 (続き)

名称	テトラメチル鉛	テトラエチル鉛
CAS 登録番号	75-74-1	78-00-2
化学式	Pb(CH ₃) ₄	Pb(C ₂ H ₅) ₄
分子量	267.4	323.45
外観	無色液体	無色粘稠性液体
融点 (°C)	-27.5	-136.8
沸点 (°C)	110 (1.33 kPa)	110 より高温で分解
密度 (g/cm ³)	2.0 (比重)	1.7 (比重)
溶解性 (水)	不溶	非常に溶けにくい
溶解性* (その他)	有機溶媒：可溶**	ベンゼン：可溶 石油エーテル：可溶 ガソリン：可溶 アルコール：僅かに可溶

(ICSC、Merck Index 2013*、化学大辞典 1989**) (参照 1-3)

3. 現行規制等

(1) 国内

国内の基準値等を表 2 に示す。

表 2 国内の基準値、その他のリスク管理措置

法律名	項目	規格又は基準値
食品衛生法	食品、添加物等の規格基準 (厚生労働省 2021a) (参照 4) 1. 食品 (残留農薬)	○食品一般の成分規格 ①ばれいしょ、トマト、きゅうり、なつみかん、もも、いちご、ぶどう： 1.0 ppm (1.0 mg/kg) 以下 ②ほうれんそう、なつみかんの外果皮、りんご、日本なし：5.0 ppm (5.0 mg/kg) 以下
	2. 食品 (清涼飲料水)	○各条 ・ミネラルウォーター類 (殺菌・除菌有) 製品：0.05 mg/L 以下 ・ミネラルウォーター類 (殺菌・除菌無) 製品：0.05 mg/L 以下 ・ミネラルウォーター類以外の清涼飲料水 成分規格：不検出
	3. 器具・容器包装	○器具・容器包装又はこれらの原材料一般の規格 (含有量規格) ①器具は鉛又はその合金が削り取られるおそれのある構造であってはならない ②食品接触部分のメッキ用スズ、器具・容器包装の製造・修理用金属：0.1%以下 ③器具・容器包装の製造・修理用ハンダ：0.2%以下 ○器具・容器包装又はこれらの原材料の材質別規格 ①ガラス製、陶磁器又はホウロウ引き溶出試験 ・深さ 2.5 cm 以上 (ただし、ホウロウ

法律名	項目	規格又は基準値																																																	
		<p>引きのものであって容量 3 L 以上のものを除く)</p> <table border="1" data-bbox="874 412 1369 1010"> <tr> <td rowspan="3">ガラス製</td> <td colspan="2">加熱調理用器具</td> <td>0.5 µg/mL 以下</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">加熱調理用器具以外</td> <td>容量 600 mL 未満</td> <td>1.5 µg/mL 以下</td> </tr> <tr> <td>容量 600 mL 以上 3 L 未満</td> <td>0.75 µg/mL 以下</td> </tr> <tr> <td></td> <td>容量 3 L 以上</td> <td>0.5 µg/mL 以下</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">陶磁器</td> <td colspan="2">加熱調理用器具</td> <td>0.5 µg/mL 以下</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">加熱調理用器具以外</td> <td>容量 1.1 L 未満</td> <td>2 µg/mL 以下</td> </tr> <tr> <td>容量 1.1 L 以上 3 L 未満</td> <td>1 µg/mL 以下</td> </tr> <tr> <td></td> <td>容量 3 L 以上</td> <td>0.5 µg/mL 以下</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ホウロウ引き</td> <td colspan="2">加熱調理用器具、容量 3 L 未満</td> <td>0.4 µg/mL 以下</td> </tr> <tr> <td colspan="2">加熱調理器具以外、3 L 未満</td> <td>0.8 µg/mL 以下</td> </tr> </table> <p>・深さ 2.5 cm 未満又はホウロウ引きのものであって容量が 3 L 以上</p> <table border="1" data-bbox="874 1106 1369 1326"> <tr> <td colspan="3">ガラス製</td> <td>8 µg/cm² 以下</td> </tr> <tr> <td colspan="3">陶磁器</td> <td>8 µg/cm² 以下</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ホウロウ引き</td> <td rowspan="2">深さ 2.5 cm 未満</td> <td>加熱調理用器具</td> <td>1 µg/cm² 以下</td> </tr> <tr> <td>加熱調理用器具以外</td> <td>8 µg/cm² 以下</td> </tr> <tr> <td colspan="3">深さ 2.5 cm 以上、容量 3 L 以上</td> <td>1 µg/cm² 以下</td> </tr> </table> <p>②合成樹脂又は一般用ゴム製器具・容器包装 材質試験：100 µg/g 以下 溶出試験：1 µg/mL 以下</p> <p>③ゴム製ほ乳器具 材質試験：10 µg/g 以下 溶出試験：1 µg/mL 以下</p> <p>④金属缶 溶出試験：0.4 µg/mL 以下</p>	ガラス製	加熱調理用器具		0.5 µg/mL 以下	加熱調理用器具以外	容量 600 mL 未満	1.5 µg/mL 以下	容量 600 mL 以上 3 L 未満	0.75 µg/mL 以下		容量 3 L 以上	0.5 µg/mL 以下	陶磁器	加熱調理用器具		0.5 µg/mL 以下	加熱調理用器具以外	容量 1.1 L 未満	2 µg/mL 以下	容量 1.1 L 以上 3 L 未満	1 µg/mL 以下		容量 3 L 以上	0.5 µg/mL 以下	ホウロウ引き	加熱調理用器具、容量 3 L 未満		0.4 µg/mL 以下	加熱調理器具以外、3 L 未満		0.8 µg/mL 以下	ガラス製			8 µg/cm ² 以下	陶磁器			8 µg/cm ² 以下	ホウロウ引き	深さ 2.5 cm 未満	加熱調理用器具	1 µg/cm ² 以下	加熱調理用器具以外	8 µg/cm ² 以下	深さ 2.5 cm 以上、容量 3 L 以上			1 µg/cm ² 以下
ガラス製	加熱調理用器具			0.5 µg/mL 以下																																															
	加熱調理用器具以外	容量 600 mL 未満		1.5 µg/mL 以下																																															
		容量 600 mL 以上 3 L 未満	0.75 µg/mL 以下																																																
	容量 3 L 以上	0.5 µg/mL 以下																																																	
陶磁器	加熱調理用器具		0.5 µg/mL 以下																																																
	加熱調理用器具以外	容量 1.1 L 未満	2 µg/mL 以下																																																
		容量 1.1 L 以上 3 L 未満	1 µg/mL 以下																																																
	容量 3 L 以上	0.5 µg/mL 以下																																																	
ホウロウ引き	加熱調理用器具、容量 3 L 未満		0.4 µg/mL 以下																																																
	加熱調理器具以外、3 L 未満		0.8 µg/mL 以下																																																
ガラス製			8 µg/cm ² 以下																																																
陶磁器			8 µg/cm ² 以下																																																
ホウロウ引き	深さ 2.5 cm 未満	加熱調理用器具	1 µg/cm ² 以下																																																
		加熱調理用器具以外	8 µg/cm ² 以下																																																
深さ 2.5 cm 以上、容量 3 L 以上			1 µg/cm ² 以下																																																
	4. おもちゃ	<p>○おもちゃ又はその原材料の規格</p> <p>①うつし絵、折り紙、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン 溶出試験：1 µg/mL 以下</p>																																																	

法律名	項目	規格又は基準値
		②ゴム製おしゃぶり 材質試験：10 µg/g 以下 溶出試験：1 µg/mL 以下 ③塗膜、金属製アクセサリ玩具 溶出試験：90 µg/g 以下
水道法 ^{※1}	水道水質基準（厚生労働省 2020）（参照 5）	鉛及びその化合物：鉛の量に関して、 0.01 mg/L 以下
環境基本法	公共用水域の水質汚濁に係る環境基準（環境省 2020a）（参照 6）	0.01 mg/L 以下
	地下水の水質汚濁に係る環境基準（環境省 2020b）（参照 7）	0.01 mg/L 以下
	土壌汚染に係る環境基準（環境省 2020c）（参照 8）	検液 1L につき 0.01 mg 以下
大気汚染防止法	ばい煙排出基準（環境省 2020d）（参照 9）	鉛及び鉛化合物：10～30 mg/Nm ³ 以下 （施設の種類ごとに異なる）
水質汚濁防止法	一律排水基準（健康項目）（環境省 2019）（参照 10）	鉛及びその化合物：0.1 mg/L（許容限度）
下水道法	健康に係る有害物質についての排出基準（環境省 2019）（参照 10）（再掲）	鉛及びその化合物：0.1 mg/L（許容限度） （水質汚濁防止法の基準と同様）
土壌汚染対策法	指定基準（環境省 2020e）（参照 11）	土壌溶出量 ^{※2} ：0.01 mg/L 以下 土壌含有量 ^{※3} ：150 mg/kg 以下
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（経済産業省・環境省 2019）（参照 12）		第一種に指定

※1 平成元年 6 月、厚生省は以下のとおり通知している。

- ①新設の給水管には、鉛溶出のない管を使用すること
- ②現在布設されている鉛管について、配水管の更新を行う場合等には、それに付随する鉛管を鉛の溶出のないものに布設替の努力をすること
- ③pH の低い水道は、その改善に努めること
- ④鉛溶出が問題となる開栓初期の水は、飲用以外に用いることが望ましく、その旨の広報活動を行うこと

また、水道ビジョン（平成 20 年 7 月改訂）では、鉛製給水管の解消を重点施策に挙げており、「鉛製給水管総延長をできるだけ早期にゼロにする」という目標が掲げられている。水道事業者においては、厚生省通知や、水質基準改正内容等を受けて、鉛製給水管の取替や pH 調整、広報活動等の対策を進めてきたところである。（厚生労働省 2012）（参照 13）

平成 30 年度末の鉛製給水管の残存状況は延長が 4,399 km、使用戸数が約 245 万件で、減少は図られているものの近年は鈍化傾向にある。（厚生労働省 2021b）（参照 14）

※2 土壌溶出量とは土壌と水とを混合した場合に溶出する物質の量をいう。

※3 土壌含有量とは土壌と 1mol/L 塩酸とを混合した場合に溶出する物質の量をいう。

(2) 国際機関等

①食品

食品中の鉛について、国際食品規格委員会（Codex Alimentarius Commission : Codex）、欧州連合（European Union : EU）、米国、カナダ、オーストラリア・ニュージーランド等が基準値を設定している。（詳細は付録に記載）

②飲料水

世界保健機関（World Health Organization : WHO）：飲料水について、0.01 mg/L（暫定値）（WHO 2017）（参照 15）

EU：ナチュラルミネラルウォーターについて、0.010 mg/L（EU 2003）（参照 16）

飲料水（ナチュラルミネラルウォーターを除く。）について、10 µg/L（EU 1998）（参照 17）

米国環境保護庁（United States Environmental Protection Agency : US EPA）：飲料水について、アクションレベル¹0.015 mg/L（Treatment Technique）（US EPA 2018）（参照 18）

Codex: ナチュラルミネラルウォーターについて、0.010 mg/L（Codex 2011）（参照 19）

カナダ：飲料水について、0.005 mg/L（Health Canada 2019a）（参照 20）

オーストラリア：飲料水について、0.01 mg/L（NHMRC 2018）（参照 21）

③器具・容器

器具・容器中の鉛について、EU、米国、オーストラリア・ニュージーランド、カナダ、デンマーク等が溶出基準値を設定している。（詳細は付録に記載）

¹ 鉛は飲料水中の物質濃度を減少させるのに要求されるプロセスとして規定される TT（Treatment Technique）に分類して規制されており、水の腐食性を制御するシステムが求められる。水道水試料の 10%以上がアクションレベルを超過した場合、追加的な措置を講じる必要がある。

Ⅱ. ばく露状況

1. 食事からのばく露

(1) 国内

① 食事中の鉛濃度

a. 各食品中の鉛濃度

農林水産省は、食品中の鉛含有量の分析を行った「有害化学物質含有実態調査結果データ集」を2012年、2014年、2016年、2018年に公表している。結果を表3～6に示す。(農林水産省 2012、2014、2016、2018) (参照 22-25)

表3 食品に含まれる鉛の分析結果 (2003～2010年度)

食品名	試料点数	定量限界 (mg/kg)	定量限界未満 の点数	鉛濃度 (mg/kg)			
				最小値	最大値	平均値	中央値
米	600	0.02	580	<0.02	0.04	0.011	-
小麦	300	0.02	238	<0.02	0.05	0.02	-
大豆	300	0.02	265	<0.02	0.06	0.02	-
ばれいしょ	100	0.04	99	<0.04	0.04	0.01	-
かんしょ	100	0.04	99	<0.04	0.04	0.02	-
さといも (皮付き)	400	0.04	364	<0.04	0.36	0.03	-
さといも (皮なし)	30	0.04	30	-	-	0.02	-
だいこん	100	0.04	100	-	-	0.01	-
にんじん	100	0.04	100	-	-	0.02	-
はくさい	101	0.05	101	-	-	0.02	-
キャベツ	100	0.05	100	-	-	0.02	-
ブロッコリー	100	0.05	100	-	-	0.02	-
レタス	100	0.05	100	-	-	0.02	-
ほうれんそう	401	0.05	364	<0.05	0.34	0.04	-
ねぎ	100	0.04	99	<0.04	0.05	0.01	-
たまねぎ	100	0.04	100	-	-	0.01	-
きゅうり	100	0.04	100	-	-	0.01	-
かぼちゃ	100	0.02	99	<0.02	0.02	0.01	-
なす	100	0.04	100	-	-	0.01	-
トマト	100	0.04	100	-	-	0.01	-
ピーマン	100	0.04	100	-	-	0.01	-

食品名	試料 点数	定量限界 (mg/kg)	定量限 界未満 の点数	鉛濃度 (mg/kg)			
				最小値	最大値	平均値	中央値
さやいんげん	101	0.03	101	-	-	0.02	-
いちご	100	0.05	100	-	-	0.02	-
みかん (外果皮付き)	40	0.02	40	-	-	0.01	-
みかん (外果皮なし)	61	0.04	61	-	-	0.01	-
なつみかん (外果皮付き)	70	0.02	69	<0.02	0.02	0.01	-
なつみかん (外果皮なし)	30	0.04	30	-	-	0.02	-
なつみかん (外果皮)	30	0.04	28	<0.04	0.05	0.02	-
りんご	400	0.04	400	-	-	0.01	-
なし	400	0.02	400	-	-	0.01	-
かき	400	0.05	400	-	-	0.02	-
もも	100	0.02	100	-	-	0.01	-
ぶどう	399	0.03	399	-	-	0.02	-
キウイフルーツ (果皮付き)	70	0.03	69	<0.03	0.03	0.02	-
キウイフルーツ (果皮なし)	29	0.05	29	-	-	0.02	-
しいたけ	100	0.04	98	<0.04	0.09	0.02	-

注) 平均値は、定量限界未満の試料数が全試料数の 60%以下の食品については以下に示す平均値①を、定量限界未満の試料数が 60%を超える食品については平均値②及び平均値③を算出し、掲載データではこれらの平均値のうち、平均値①又は平均値②を記載。

平均値①：定量限界未満の濃度を定量限界の 1/2 として算出。

平均値②：検出限界未満の濃度を検出限界とし、検出限界以上かつ定量限界未満の濃度を定量限界として算出。

平均値③：定量限界未満の濃度をゼロとして算出。

(農林水産省 2012) (参照 22)

表 4 食品に含まれる鉛の分析結果 (2011 年度)

食品名	試料 点数	定量限界 (mg/kg)	定量限 界未満 の点数	鉛濃度 (mg/kg)			
				最小値	最大値	平均値	中央値
スイートコーン缶詰	39	0.02	37	<0.02	0.02	0.01	-
ゆであずき缶詰	39	0.02	39	-	-	0.01	-
トマト缶詰	33	0.02	32	<0.02	0.02	0.01	-

注) 平均値は、定量限界未満の試料数が全試料数の 60%以下の食品については以下に示す

平均値①を、定量限界未満の試料数が 60%を超える食品については平均値②及び平均値③を算出し、掲載データではこれらの平均値のうち、平均値①又は平均値②を記載。

平均値①：定量限界未満の濃度を定量限界の 1/2 として算出。

平均値②：検出限界未満の濃度を検出限界とし、検出限界以上かつ定量限界未満の濃度を定量限界として算出。

平均値③：定量限界未満の濃度をゼロとして算出。

(農林水産省 2014) (参照 23)

表 5 食品に含まれる鉛の分析結果 (2013 年度)

食品名	試料点数	定量限界 (mg/kg)	定量限界未満の点数	鉛濃度 (mg/kg)			
				最小値	最大値	平均値	中央値
かんきつ類	30	0.01	30	-	-	0.01	-
西洋なし	10	0.01	10	-	-	0.01	-
びわ	1	0.01	1	-	-	0.01 ^{※1}	-
核果類	30	0.01	29	<0.01	0.02	0.01	-
ベリー類及びその他の小粒果実類	5	0.01	5	-	-	0.01	-
熱帯及び亜熱帯果実類	25	0.01	25	-	-	0.01	-
牛乳	40	0.01	40	-	-	0.01	-
果実缶詰	103	0.01	14	<0.01	0.19	0.06	0.03
乳製品	40	0.01	39	<0.01	0.01	0.01	-
調製粉乳等 ^{※2}	20	0.01	19	<0.01	0.01 (0.0014)	0.01 (0.0013)	-
乳児用調製粉乳	10	0.01	10	-	-	0.01 (0.0013)	-
フォローアップ [®] ミルク	10	0.01	9	<0.01	0.01 (0.0014)	0.01 (0.0014)	-
果実飲料	30	0.01	29	<0.01	0.01	0.01	-

注) 平均値は、定量限界未満の試料数が全試料数の 60%以下の食品については以下に示す平均値①を、定量限界未満の試料数が 60%を超える食品については平均値②及び平均値③を算出し、掲載データではこれらの平均値のうち、平均値①又は平均値②を記載。

平均値①：定量限界未満の濃度を定量限界の 1/2 として算出。

平均値②：定量限界未満の濃度を定量限界として算出。

平均値③：定量限界未満の濃度をゼロとして算出。

※1 分析点数が 1 点のため分析値を記載。

※2 カッコ内は粉末を溶解させたときの計算値。各試料について、粉末状態で測定した結果を、容器包装に表示されている希釈倍率で割った値から算出している。最小値、最大値、平均値、中央値の単位は mg/L。

(農林水産省 2016) (参照 24)

表 6 食品に含まれる鉛の分析結果 (2015~2016 年度)

食品名	試料 点数	定量限界 (mg/kg)	定量限 界未満 の点数	鉛濃度 (mg/kg)			
				最小値	最大値	平均値	中央値
さといも (皮つき)	59	0.01	19	<0.01	0.09	0.01-0.02	0.01
さといも (皮なし)	59	0.01	59	-	-	0-0.01	-
ほうれんそう	120	0.01	61	<0.01	0.07	0.01-0.02	-
セロリ	60	0.01	57	<0.01	0.01	0-0.01	-
アスパラガス	60	0.01	60	-	-	0-0.01	-
きゅうり	60	0.01	60	-	-	0-0.01	-
ピーマン	60	0.01	60	-	-	0-0.01	-
大豆の缶詰・パウチ	10	0.01	10	-	-	0-0.01	-
きゅうりの漬物	38	0.01	7	<0.01	0.18	0.05-0.05	0.04
果実缶詰	120	0.01	31	<0.01	0.06	0.02-0.02	0.01
ジャム類	30	0.01	30	-	-	0-0.01	-
ぶどうジュース	30	0.01	22	<0.01	0.02	0-0.01	-

注) 分析結果がすべて定量限界以上の場合は平均値①、定量限界未満の試料がある場合は、平均値②及び③を算出。これらの平均値のうち、平均値①又は、平均値②及び平均値③の範囲を記載。

平均値①：測定値の算術平均値を算出。

平均値②：定量限界未満の濃度を定量限界として算出。

平均値③：定量限界未満の濃度をゼロとして算出。

(農林水産省 2018) (参照 25)

農林水産省 (2020) は、鶏卵中の鉛等含有実態調査を行った。2019 年 12 月から 2020 年 2 月に全国 10 地域の小売店及び鶏卵洗卵選別施設から鶏卵 150 点 (1 点当たり 10 個入り×1 パック) を購入し鉛濃度を測定した (検出下限 0.005 mg/kg)。その結果、今回調査した鶏卵全てにおいて鉛は検出下限以下であった。

鶏卵中の鉛濃度と鶏卵の消費量データを用いて、鶏卵からの鉛の経口摂取量を推定した。消費量データは、2005~2007 年度厚生労働省委託事業「食品摂取頻度・摂取量の特別集計業務」における鶏卵の消費量データ (30,706 人日) を用いた。国内で販売されている鶏卵が検出下限値で鉛を含むと仮定しても、推定される鶏卵からの鉛の摂取量は約 0.0039 µg/kg 体重/日であった (表 7)。農林水産省は、これは、実際の卵からの鉛の摂取量を過大評価しており、鉛摂取への鶏卵の寄与は小さいとしている。(農林水産省 2020) (参照 26)

表 7 鶏卵を通じた鉛の推定一日摂取量

鶏卵中の鉛濃度 (mg/kg)	鉛の推定摂取量 (µg/kg 体重/日) n = 30,407 (10 歳以下は n = 2,487)			
	平均値	中央値	95 パーセンタイル値	
			全年齢	10 歳以下
0.005	0.0039	0.0039	0.0092	0.018

b. 飲料水中の鉛濃度

(a) 水道水における検出状況

2018 年度の水道統計における鉛化合物の給水栓水での検出状況 (表 8) から、各測定地点における最高値別でみると、全 8,047 測定地点中、7,710 地点で 0.001 mg/L 以下であった。((公社) 日本水道協会 平成 30 年度調査結果 (給水栓水 : 最高値)) (参照 27)

表 8 給水栓水での鉛化合物の検査結果

水源 種別	測定 地点 数	区分										0.011 (mg/L) ~
		~ 0.001 (mg/L)	~ 0.002 (mg/L)	~ 0.003 (mg/L)	~ 0.004 (mg/L)	~ 0.005 (mg/L)	~ 0.006 (mg/L)	~ 0.007 (mg/L)	~ 0.008 (mg/L)	~ 0.009 (mg/L)	~ 0.010 (mg/L)	
全体	8,047	7,710	187	75	31	12	11	5	8	4	2	2
表流水	1,758	1,715	21	9	7	1	1	1	1	0	1	1
ダム湖沼	309	302	3	2	0	0	1	0	1	0	0	0
地下水	4,113	3,885	133	50	21	7	6	3	4	4	0	0
その他	1,867	1,808	30	14	3	4	3	1	2	0	1	1

Asami ら (2021) は、水道水を滞留させた後の鉛濃度について検討した。日本における公式な水道水の採水方法は、流水させた後の 15 分滞留水を用いることとなっている。2017 年に関東、関西、東北、北海道及び九州の 5 地域で現在実際に使用されている 110 の蛇口から得た水道水 (各試料 100 mL) は、流水させた後では基準値 (10 µg/L 未満) を下回っていたが、6 時間以上滞留させた初流水の 29% は基準値を超えていた。(Asami et al. 2021) (参照 28)

Deshommes ら (2013) は、カナダのモントリオールで 2006~2010 年にかけて水道水を採取し、鉛管の有無、サンプリングの季節、住居の建築時期による水道水中鉛濃度の違いを検討した。それぞれの水道水中鉛濃度

を比較した結果、鉛管のない住宅よりも鉛管のある住宅の方が鉛濃度は高く、鉛管のある住宅では、5 分間水を流した後に採取した試料よりも 30 分間水を流さず放置した後に採取した試料の方が鉛濃度は高かった。

また、1970 年以前の住宅及びその他の住宅よりも 1940～1950 年の戦時中に建築された住居で鉛濃度が最も高かった。さらに、鉛濃度は季節変動が大きく、冬よりも夏の方が高かった。(Deshommes et al. 2013) (参照 29)

上述の Deshommes ら (2013) の 2009～2010 年に水道水を採取した住居から 2011 年にも水道水を採取し、同じ住居から採取した試料で季節変動を検討した。鉛管のある住宅では、冬に比べて夏の水道水中鉛濃度が高く、その差は、5 分間水を流してから採取した試料で 6 $\mu\text{g/L}$ 、30 分間水を流さず放置した後に採取した試料で 10.55 $\mu\text{g/L}$ であった。鉛管のない住宅では季節変動は大きくなかった。(Ngueta et al. 2014) (参照 30)

Wu ら (2018) は、2010 年 8 月に、中国の 8 地方における原水及び沸騰水からの鉛摂取量を推定した。原水 59 試料、沸騰水 163 試料の計 222 試料について、ICP 質量分析法により鉛濃度を測定した(検出限界 (Limit of Detection : LOD) 0.004 $\mu\text{g/L}$)。LOD を上回った試料は、原水 28 試料、沸騰水 79 試料であった。原水及び沸騰水の鉛濃度の中央値 (90 パーセンタイル値) は、それぞれ <0.004 (3.93) $\mu\text{g/L}$ 、<0.004 (3.28) $\mu\text{g/L}$ であった。また、沸騰水からの鉛摂取量の平均値 (90 パーセンタイル値) は 0.0434 (0.1147) $\mu\text{g/kg}$ 体重/日であった。(Wu et al. 2018) (参照 31)

(b) ミネラルウォーター類における検出状況

片岡ら (2017) は、2013 年度及び 2014 年度に購入した国産及び輸入ミネラルウォーター類 (イタリア、フランス、日本、米国等 15 か国) の鉛濃度を ICP 質量分析法により測定した(定量限界 (Limit of Quantitation : LOQ) 0.010 $\mu\text{g/L}$)。2013 年度は 115 試料中 37 試料 (検出率 32%²) で検出され、検出濃度の平均値は 0.15 $\mu\text{g/L}$ 、中央値は 0.10 $\mu\text{g/L}$ (検出範囲 0.015～1.1 $\mu\text{g/L}$) であった³。また、2014 年度は 110 試料中 30 試料 (検出率 27%³) で検出され、検出濃度の平均値は 0.15 $\mu\text{g/L}$ 、中央値は 0.076

² 定量下限値を超える濃度で検出された試料数の総分析試料数に対する比率を検出率としている。

³ 片岡ら (2017) の Supplemental Table S1 のデータを用いて、全 115 試料の平均値を算出した結果、ND=0 とした場合、ND=1/2LOQ とした場合ともに 0.05 $\mu\text{g/L}$ であった。

μg/L (検出範囲 0.012~0.92 μg/L) であった⁴。(片岡ら 2017) (参照 32)

②食事からのばく露量推定

a. マーケットバスケット方式による鉛摂取量推定

穂山ら (2019) は、マーケットバスケット方式により日常的な食事を通じた国民平均の一日鉛摂取量を推定した。2019 年 5~10 月に全国 10 地域の地方衛生研究所等において、小売店から購入した食品を 14 群 (1 群: 米及びその加工品、2 群: 雑穀・芋、3 群: 砂糖・菓子類、4 群: 油脂類、5 群: 豆・豆加工品、6 群: 果実類⁵、7 群: 有色野菜、8 群: その他の野菜・海藻類⁶、9 群: 嗜好飲料⁷、10 群: 魚介類、11 群: 肉・卵、12 群: 乳・乳製品、13 群: 調味料、14 群: 飲料水⁸) に分割して試料を調製した。ICP 質量分析法により鉛濃度を測定した後、2014~2016 年の国民健康・栄養調査の結果から各食品群の平均消費量を求めて摂取量を推定した。なお、本調査では、LOQ (0.006~1.2 ng/g (食品群により異なる。))⁹ を下回った分析結果を不検出 (Not Detected: ND) とし、ND=0 又は 1/2LOQ として摂取量を推定した (ND 数については記載なし)。

2019 年の全国・全年齢層における鉛の 1 人当たりの推定一日摂取量は ND=0 とした場合 8.55 μg/日、ND=1/2LOQ とした場合 8.88 μg/日であった。1977~2019 年の鉛の推定一日摂取量 (ND となったデータには 0 を代入し平均値を算出) の経年変化を図 1 に示す¹⁰。

著者らは、鉛の推定一日摂取量における 1977~1982 年における急激な減少には、1975 年の有鉛ガソリンの使用禁止が寄与しており、1996 年以降の緩やかな減少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¹¹から環境への排出量が減少したことが要因であると考えられ、これらの要因により、2019 年の推定一日摂取量は 1977 年の 10%以

⁴ 片岡ら (2017) の Supplemental Table S2 のデータを用いて、全 110 試料の平均値を算出した結果、ND=0 とした場合、ND=1/2LOQ とした場合ともに 0.05 μg/L であった。

⁵ 6 群には果実、果汁が含まれる。

⁶ 8 群には他の野菜類、キノコ類、海藻類が含まれる。

⁷ 9 群には酒類、嗜好飲料が含まれる。

⁸ 14 群の飲料水としては、主に水道水 (時にミネラルウォーター類) が使われる。なお、14 群以外の食品群の調製の際にも (例えば、9 群の茶やコーヒー等については浸出液として測定)、主に水道水が用いられる。著者からの情報提供による。

⁹ 著者からの情報提供による。

¹⁰ 1977~2008 年のデータは、一次報告の再掲。

¹¹ 原著では「廃棄物処理事務所」であった。

下まで減少していたとしている。総摂取量に対する各食品別摂取量の寄与率は、11群で21.4%、1群で20.5%であった。(穂山ら 2019) (参照 33)

2018年の鉛摂取量では、2017年に高かった2群の寄与率は減少し、1群の寄与率が高くなっている(図2)。著者らは、2013~2015年の3年間分の寄与のパターンとも合わせて考察すれば、鉛摂取量への寄与率は多くの食品群によって分割されており、特定の食品群ひいては特定の食品からの寄与が大きくなると明確にいうことが難しいとしている。(穂山ら 2018) (参照 34)

2006~2019年の鉛の食品群別1人当たりの推定一日摂取量を表9に示す。(松田ら 2006、2007、2008、2009、2010、2011、2012、渡邊ら 2013、2014、2015、穂山ら 2016、2017、2018、2019) (参照 33-46)



図1 鉛摂取量の経年変化(1977~2019年)(穂山ら 2019(参照 33))

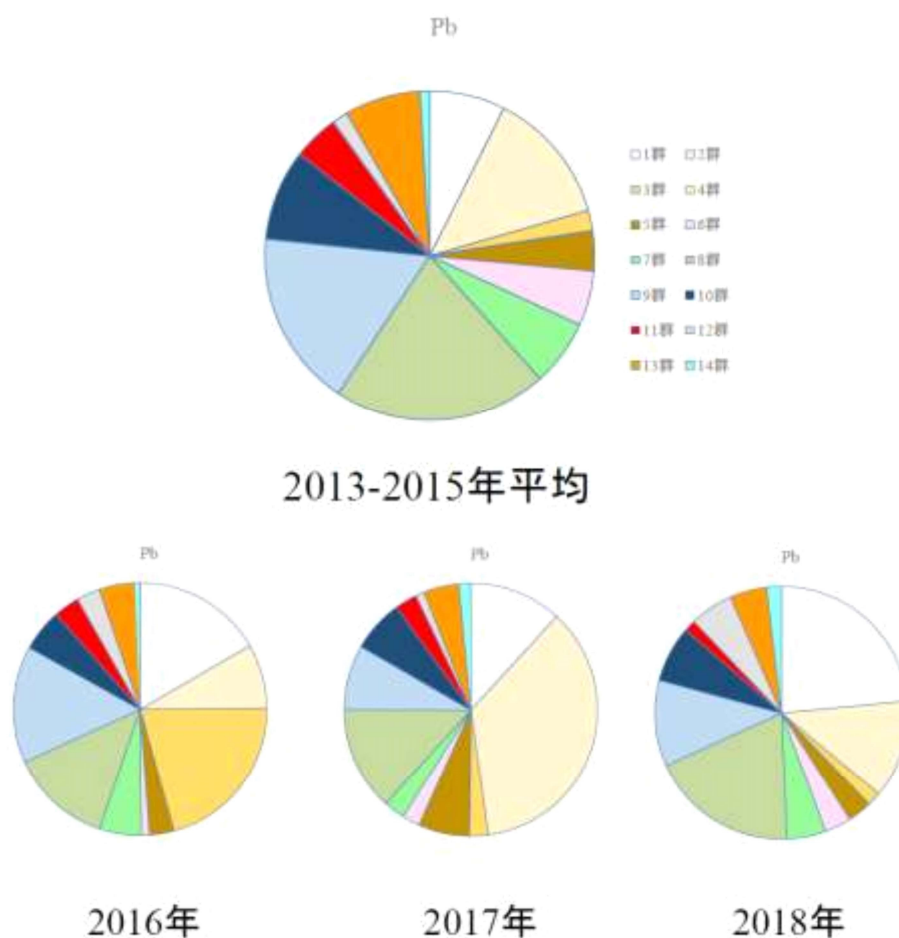


図2 総摂取量に対する各群摂取量の寄与率（穂山ら 2018(参照 34)）

表9 鉛の食品群別の1人当たり一日摂取量（ μg ）

食品群 ¹²	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
1群：米及びその加工品	4.97	13.27	6.40	4.66	3.26	1.90	3.32
2群：雑穀・芋	3.48	3.75	0.56	0.65	2.05	1.51	0.78
3群：砂糖・菓子類	0.27	0.47	0.30	0.23	0.81	0.25	0.43
4群：油脂類	0.10	0.65	0.09	0.06	0.04	0.12	0.02
5群：豆・豆加工品	1.44	0.67	0.74	0.23	0.31	0.27	0.24
6群：果実類	0.91	0.37	0.91	0.50	0.46	0.56	0.72
7群：有色野菜	1.12	0.94	1.28	0.70	0.61	0.70	0.4
8群：その他の野菜・海草類	1.38	3.52	2.60	1.06	1.91	1.99	1.46

¹² 穂山ら（2019）（参照 33）で報告されている群の分類を記載した。

食品群 ¹²	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
9群：嗜好飲料	3.54	0.87	0.06	0.67	2.16	1.39	1.84
10群：魚介類	0.96	2.98	1.36	0.47	0.75	1.28	1.34
11群：肉・卵	0.68	1.56	1.32	1.08	0.75	0.87	1.35
12群：乳・乳製品	0.85	1.53	1.84	0.35	0.73	0.66	0.49
13群：調味料	1.24	1.43	0.75	1.62	0.77	0.92	0.75
14群：飲料水	0.18	0.02	0.00	0.04	0.03	0.03	0.03
合計	21.1	32.0	18.2	12.3	14.6	12.45	13.2

表9 鉛の食品群別の1人当たり一日摂取量(μg)(続き)

食品群 ¹²	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年
1群：米及びその加工品	0.6	0.8	0.921	1.65	1.2	2.36	1.74
2群：雑穀・芋	2.3	0.7	0.939	0.814	3.6	1.3	0.772
3群：砂糖・菓子類	0.2	0.1	0.252	2.05	0.23	0.18	0.230
4群：油脂類	0.0	0.0	0.0174	0.00	0.01	0.00	0.002
5群：豆・豆加工品	0.3	0.3	0.612	0.308	0.65	0.31	0.445
6群：果実類	0.4	0.3	0.875	0.100	0.22	0.34	0.240
7群：有色野菜	0.5	0.5	1.06	0.528	0.27	0.50	0.289
8群：その他の野菜・海草類	2.2	1.1	3.03	1.29	1.3	1.9	1.37
9群：嗜好飲料	1.1	2.3	1.81	1.47	0.83	1.1	0.293
10群：魚介類	1.1	0.8	0.823	0.530	0.66	0.72	0.739
11群：肉・卵	0.5	0.2	0.668	0.328	0.29	0.15	1.89
12群：乳・乳製品	0.1	0.1	0.203	0.298	0.11	0.56	0.036
13群：調味料	1.0	0.5	0.745	0.447	0.45	0.47	0.309
14群：飲料水	0.0	0.1	0.119	0.0665	0.15	0.19	0.197
合計	10.4	7.82	12.1	9.88	10.0	10.1	8.55

農林水産省(2017)は、2006～2015年に実施された厚生労働科学研究のデータを用い、鉛の1人当たり食品群別摂取量の平均値及び割合を計算した(表10)。(農林水産省2017)(参照47)

表 10 鉛の食品群別摂取量（2006～2015 年平均）

食品群 ¹³	1人当たり一日摂取量 (μg)	割合 (%)
1群：コメ	4.01	26.0
2群：雑穀・芋	1.67	10.8
3群：砂糖・菓子	0.33	2.1
4群：油脂	0.11	0.7
5群：豆・豆加工品	0.51	3.3
6群：果実	0.60	3.9
7群：有色野菜	0.78	5.1
8群：野菜・海藻	2.03	13.1
9群：嗜好品 ¹⁴	1.57	10.2
10群：魚介類	1.19	7.7
11群：肉・卵	0.90	5.8
12群：乳・乳製品	0.69	4.4
13群：加工食品	0.97	6.3
14群：飲料水	0.05 ¹⁵	0.4
合計	15.43	100.0

吉永ら（2017）は、2015年の東海地方における人々（1歳以上の全年齢）の食物を介した一日鉛ばく露量をマーケットバスケット方式により推定した（飲用・調理用の水からのばく露は含まれていない）。

2015年12月に静岡県静岡市内の複数のスーパーマーケットから151食品を購入し、計17の食品群コンポジットを調製した。これ以降の作業は全て国立環境研究所内のクラス1000のクリーンルームで行い、鉛濃度をICP質量分析装置を用いて測定し、平成25年の国民健康・栄養調査の結果から東海地方における各食品群の一日摂取量を求めて食品からの一日鉛ばく露量を推定した（検出下限値0.17 ng/g（食品群コンポジット当たりの濃度。17食品群コンポジット中の鉛濃度は全て検出下限値を超えていた。）。最も濃度が高かったのは「藻類」の124 ng/gで、それ以下は全て10 ng/g未満であった。一日鉛ばく露量推定値は4.69 $\mu\text{g}/\text{日}$ であり、ばく露量に寄与する食物群は「藻類」（28.8%）、「嗜好飲料」（13.8%）、「野菜類」（12.2%）の順で、これらが全体の50%以上を占めていた。（吉永ら 2017）（参照 48）

¹³ 原著では食品群番号の記載がないため、番号を補った。

¹⁴ 酒類、茶、コーヒー、その他の嗜好飲料を指す。

¹⁵ 1人当たり一日摂取量は有効数字二桁とすると0.055であった。

Ohno ら (2010) は、日本の 6 都市における一日鉛摂取量をマーケットバスケット方式により推定した。食品については、日本の 6 都市で約 150 食品を購入し、国民健康・栄養調査の分類に基づいて 13 群に分けた試料を調製、ICP 質量分析法により鉛濃度を分析し、平成 16 年の国民健康・栄養調査の結果から各食品群の一日摂取量を求めて食品からの一日鉛摂取量を推定した (食品収集年、LOD、LOQ、ND 数及び ND データの取り扱いについては記載なし)。飲料水については、食品を購入した都市の蛇口から採水、ICP 質量分析法により鉛濃度を分析し、一日 2L 摂取するとして飲料水からの一日鉛摂取量を推定した。その結果、食品及び飲料水からの一日鉛摂取量の平均値±標準偏差は $44.4 \pm 18.1 \mu\text{g}/\text{日}$ であった。このうち、米及び嗜好飲料の寄与が大きく、鉛の推定摂取量はそれぞれ $9.1 \pm 5.9 \mu\text{g}/\text{日}$ 、 $8.7 \pm 1.1 \mu\text{g}/\text{日}$ であり、飲料水からの一日鉛摂取量は $0.7 \pm 0.3 \mu\text{g}/\text{日}$ であった。(Ohno et al. 2010) (参照 49)

b. 陰膳調査による鉛摂取量推定

Watanabe ら (2013) は、2001～2004 年の冬季 (12～3 月) に、宮城県の小児¹⁶296 名 (男児 159 名、女児 137 名、3～6 歳) を対象に 24 時間の陰膳調査により鉛摂取量の推定を行った。調査期間中に対象者が消費した食品と同様のもの (3 食に加え、お茶や水、その他の飲み物も含むスナック) を金属の溶出のないプラスチック容器に保存し、竹箸を使用して各食品を分け、各食品の重量を測定した後、全ホモジネートを調製し、ICP 質量分析法により鉛濃度を測定した。なお、本調査では、LOD ($1 \mu\text{g}/\text{kg}$) を下回った分析結果は、LOD の 1/2 として算出した (ND 数については記載なし)。鉛摂取量の幾何平均値 (幾何標準偏差) は $2.28 (2.21) \mu\text{g}/\text{日}$ ($0.12 (2.18) \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) であった。年齢に伴い、一日摂取量は増加したが、体重当たりの摂取量に有意な変動は認められなかった。(Watanabe et al. 2013) (参照 50)

Hayashi ら (2019) は、環境省の実施した「ダイオキシン類をはじめとする化学物質の人への蓄積量調査」(2006～2010 年度) における陰膳調査で採取した日本の 5 地域の調査対象者 319 名 (10 代～70 代) の食事試料を用いて、我が国における食事からの鉛摂取量を推定した。陰膳試料をフードプロセッサにより均質化し、ICP 質量分析法により鉛濃度を測定した。なお、本調査では、LOD ($0.0003 \mu\text{g}/\text{g}$) を下回った分析結果は、LOD の 1/2 とし

¹⁶ 一般的に、生後 28 日未満の児を新生児、0 歳児を乳児、小学校入学前までを幼児、生後～15 歳までを小児と定義される。

て算出した（ND 数については記載なし）。その結果、各調査対象者の 3 日間連続した食事試料 949 試料を用いた鉛の一日摂取量の幾何平均値（幾何標準偏差）は 5.61 (1.84) $\mu\text{g}/\text{日}$ (0.0955 (1.88) $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)、95 パーセンタイル値は 17.3 $\mu\text{g}/\text{日}$ (0.319 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) であった。(Hayashi et al. 2019) (参照 51)

環境省 (2017a、2017b) は、平成 28 年度化学物質の人へのばく露量モニタリング調査において、3 地域の 15 名の調査対象者 (40 歳以上 60 歳未満) の 3 日間の陰膳調査を行った。陰膳試料を酸分解した後、ICP 質量分析法により鉛濃度を測定した (検出下限値 0.40 ng/g。ND 数については記載なし)。

その結果、平均値は $0.082 \pm 0.047 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、中央値は $0.069 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、データの範囲は $0.021 \sim 0.17 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。過年度調査との比較を表 11 に示す。(環境省 2017a、環境省 2017b) (参照 52、53)

表 11 過年度調査との比較 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)

	対象者数	平均値	標準偏差	中央値	範囲
平成 23 年度	15 名	0.091	0.040	0.094	0.024~0.17
平成 24 年度	15 名	0.11	0.060	0.11	0.031~0.28
平成 25 年度	15 名	0.088	0.049	0.083	0.036~0.22
平成 26 年度	15 名	0.073	0.036	0.064	0.032~0.17
平成 27 年度	15 名	0.056	0.030	0.048	N.D.*~0.13
平成 28 年度	15 名	0.082	0.047	0.069	0.021~0.17
全対象者	90 名	—	—	0.074	N.D.~0.28

※ ND：検出下限値未満（平均値及び標準偏差を計算する際には、ND=0 として算出）

(2) 海外

海外の食事由来の鉛摂取量として、第 73 回の FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : JECFA) においてまとめられた推定鉛摂取量を表 12、13 に示す。(JECFA 2011a) (参照 54)

表 12 各国の食事由来の推定鉛摂取量 (全体又は成人)

国又は地域	対象集団	平均摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	高摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
オーストラリア	成人男性25~34歳	0.06~0.40 ^{*1}	—
	成人女性25~34歳	0.02~0.35 ^{*1}	—
カナダ	全体 (2002年)	0.11 ^{*2}	—

国又は地域	対象集団	平均摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	高摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
チリ	サンティアゴの成人	3 ^{*3}	—
中国	成人	0.9 ^{*4}	1.8 (97.5 ^{パー} センタイル)
エジプト	全体 (特定作物のみの摂取量)	0.74	—
欧州	成人 (国ごとの個別の推定)	0.36~1.24 ^{*5}	0.73~2.43 (95 ^{パー} センタイル)
インド	ムンバイの成人	0.44 ^{*4}	—
レバノン	全体	0.27 ^{*6}	—
ニュージーランド	成人男性	0.13 ^{*7}	—
米国	全体	0.03 ^{*8}	0.06 (90 ^{パー} センタイル)

- ※1 報告限界 (Limit of Reporting : LOR) 未満の値を 0 と仮定した場合と LOR と同じと仮定した場合の幅
 ※2 LOD や LOQ は示されていない; 平均値はいくつかの食品を除いて全て示されている
 ※3 体重を 68 kg と仮定
 ※4 体重を 63 kg と仮定
 ※5 各国の LOQ 未満の値を 0 と仮定した場合 (lower-bound approach) と LOQ と等しいと仮定した場合 (upper-bound approach) の幅
 ※6 体重を 68 kg と推定; LOQ 未満の値を LOQ の 1/2 として推定
 ※7 LOD 未満の値を LOD の 1/2 として推定
 ※8 LOQ 未満の値を 0 として推定

(JECFA 2011a) (参照 54)

表 13 各国の食事由来の推定鉛摂取量 (小児)

国又は地域	対象集団	平均摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	高摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
オーストラリア	2歳児	0.03~0.93 ^{*1}	—
カナダ	4歳児	0.19 ^{*2}	—
	2~3歳児	0.26 ^{*2}	—
チリ	小児	6~9 ^{*3}	—
中国	2~7歳児	3.1	8.2 (97.5 ^{パー} センタイル)
欧州	1~3歳児	1.10~3.10 ^{*4}	1歳児2.1~5.5 3歳児1.7~5.2
	4~7歳児	0.80~2.61 ^{*4}	4歳児1.5~4.4 7歳児1.4~4.4 (95 ^{パー} センタイル)
インド	小児	0.9~1.3 ^{*3}	—
レバノン	小児	0.5~0.8 ^{*3}	—
ニュージーランド	乳児	0.34 ^{*5}	—
	1~3歳児	0.31 ^{*5}	—

国又は地域	対象集団	平均摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	高摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
米国	6～11か月の乳児 2歳児	0.13 ^{※6} 0.11 ^{※6}	0.3 0.2 (90 ^{パー} センタイル)

- ※1 LOR 未満の値を 0 と仮定した場合と LOR と同じと仮定した場合の幅
- ※2 LOD や LOQ は示されていない；平均値はいくつかの食品を除いて全て示されている
- ※3 小児の体重当たりの摂取量が成人の 2～3 倍と仮定
- ※4 各国の LOQ 未満の値を 0 と仮定した場合と LOQ と等しいと仮定した場合の幅
- ※5 LOD 未満の値を LOD の 1/2 として推定
- ※6 LOQ 未満の値を 0 として推定

(JECFA 2011a) (参照 54)

Schneider ら (2014) は、ドイツの 14～80 歳の男女を対象に食事からの鉛摂取量を推定した。食品中の鉛濃度は 2000～2007 年に実施された German Food Monitoring Programme (GFMP) や既往文献のデータ、各食品の摂取量は 2005～2006 年に実施された German National Nutrition Survey II (Nationale Verzehrsstudie II : NVS II) 等のデータを使用した。LOQ 又は LOD (具体的な数値は記載なし) を下回った分析結果は、それぞれの 1/2 として算出した (ND 数については記載なし)。その結果、鉛摂取量の算術平均値は $0.53 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、高摂取量の見積もりは $0.72 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。このうち、清涼飲料、野菜、果実・ナッツ、穀類、乳製品の寄与が大きく、それぞれ $128.36 \text{ ng}/\text{kg}$ 体重/日、 $87.14 \text{ ng}/\text{kg}$ 体重/日、 $78.06 \text{ ng}/\text{kg}$ 体重/日、 $77.87 \text{ ng}/\text{kg}$ 体重/日、 $72.64 \text{ ng}/\text{kg}$ 体重/日であった。(Schneider et al. 2014) (参照 55)

Marin ら (2017) は、2010 年 6 月から 2011 年 2 月にマーケットバスケット方式により、スペインのバレンシア地域における食事からの鉛摂取量を推定した。ICP 質量分析法により鉛濃度を測定し、LOQ ($0.4\sim 10 \mu\text{g}/\text{kg}$) を下回った分析結果を 0 とした場合 (Optimistic シナリオ) と、LOQ の 1/2 とした場合 (Pessimistic シナリオ) の鉛摂取量を推定した。810 試料のうち、LOQ を上回った試料は 84% であった。鉛摂取量の平均値は、6～15 歳の小児で 0.45 (範囲 $0.41\sim 0.50$) $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 (Optimistic シナリオ) 及び 0.83 (範囲 $0.76\sim 0.90$) $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 (Pessimistic シナリオ)、15 歳以上の成人で 0.21 (範囲 $0.20\sim 0.21$) $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 (Optimistic シナリオ) 及び 0.44 (範囲 $0.43\sim 0.45$) $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 (Pessimistic シナリオ) であった。また、穀類の寄与率が最も大きく、Optimistic シナリオで小児 63%、成人 49% であった。(Marin et al. 2017) (参照 56)

2. 環境等からのばく露

(1) 環境等の鉛濃度

①大気

東京都が 2005～2009 年に都内 3 か所の観測所（2 か所は主要な交差点、1 か所は住宅地）で観測した大気中鉛濃度の 5 年間幾何平均値は、交差点でそれぞれ 14 及び 13 ng/m³、住宅地で 14 ng/m³であった。著者は、交差点と住宅地の間で大気中鉛濃度に差がないことから、自動車は大気中の主要な鉛源ではないことを示唆しているとしている。（Yoshinaga 2012a）（参照 57）

環境省（2020f）は、平成 30 年度有害大気汚染物質モニタリング調査において、全国 15 地点で一般環境大気中の鉛及びその化合物濃度を測定し、当該地点における月 1 回の測定結果の算術平均値を算出した（検出下限値未満の測定結果を検出下限値の 1/2 として算出した。ND 数については記載なし）。大気中鉛濃度の平均値が最も高い地点は埼玉県で 8.7 ng/m³、最も低い地点は新潟県で 2.8 ng/m³であった。（環境省 2020f）（参照 58）

②土壌

Takeda ら（2004）は、日本の 78 か所の森林及び農地から採取した 514 の土壌試料を酸分解後、ICP 質量分析法により鉛濃度を測定した（LOD、LOQ 及び ND 数については記載なし）。その結果、鉛濃度の中央値は 20 mg/kg、算術平均値は 24 mg/kg、範囲は 1.0～1,100 mg/kg であった。（Takeda et al. 2004）（参照 59）

③室内塵

Yoshinaga ら（2014）は、2006～2012 年の四つの異なる時期において国内の一般家庭 100 軒の掃除機ごみから得られた室内塵の多元素分析において、試料を酸分解後、ICP 質量分析法により鉛濃度を測定した（LOD、LOQ 及び ND 数については記載なし）。鉛濃度の最小値、中央値、最大値はそれぞれ 11.9、49.1、3,730 mg/kg であり、幾何平均値幾何標準偏差）は 57.9 (2.50) mg/kg であった。

日本の住宅における室内塵の多元素分析を行い、因子分析を行った結果、鉛はアンチモン及びスズとの相関がみられたことから、著者らは、室内塵中の鉛は土壌由来ではなく、はんだやプラスチックに由来していることが示唆されたとしている。（Yoshinaga et al. 2014）（参照 60）

④生活用品、おもちゃ

伊佐間ら (2011) は、2010 年 5～11 月に、都内の複数の小売店で、家庭内の生活空間に乳幼児が触れ易い状態で置かれ、乳幼児が誤飲する可能性のある合成樹脂製家庭用品 135 製品 (消しゴム類、マーカーペン、ボールペン、キーホルダー類、コンテナ附属品、櫛及びヘアピン類、美術品及び装飾品類、壁飾り、鉛筆、クリップ及びピン類、アクセサリ類その他用品) を購入し、製品及び容易に分離可能な部品から、塗膜の施されていない合成樹脂部分又は塗膜を取り除いた合成樹脂部分を色別に分け、それぞれを検体とした (計 150 検体)。ISO 8124-3 の酸溶出試験を実施し、ICP 質量分析法により鉛の溶出量を測定した (検出及び定量下限値は 2.58 及び 8.59 ng/L)。その結果、アクリル樹脂製デコパーツ (decorations part) の 2 製品が ISO 規格の溶出限度値 (90 mg/kg) を超えており (それぞれ 1,810 及び 1,660 mg/kg)、ポリ塩化ビニル製キーカバーの 4 製品が溶出限度値の 1/10 を超えていた (それぞれ 47.9、19.3、17.7 及び 13.1 mg/kg)。(伊佐間ら 2011) (参照 61)

小栗ら (2017) は、2014 及び 2015 年に、千葉県及び茨城県内で購入した、室内で保管・使用される各種生活用品のうち、保管・使用に伴って細かい破片を生む可能性がある製品 (文房具 8 種類、雑貨 16 種類、台所用品 6 種類、室内装備・装飾品 5 種類、電子・電気製品の電源ケーブル類及び電気用品 10 種類、玩具 5 種類、かばん類 4 種類) を対象に、蛍光 X 線分析により鉛含有量を測定した (定量下限濃度 0.005%)。その結果、250 試料中 18 試料 (ブックエンド、電気ポットの電源ケーブル、延長コード、プライヤ、カードケース、鍋蓋、ダンベル、突っ張り棒及びカメラケース) で鉛が検出され (0.619～14%)、表面が塗装された製品やポリ塩化ビニル (Polyvinyl Chloride : PVC) 被覆された製品の中に、鉛含有製品が存在することが確認された。一方、玩具 (22 試料) 及び内装材・建材 (35 試料) からは鉛が検出されなかった。(小栗ら 2017) (参照 62)

Greenway 及び Gerstenberger (2010) は、米国ラスベガスの保育所から採取したプラスチック製のおもちゃ中の鉛濃度を蛍光 X 線分析により測定した (LOD 10 ppm (PVC 製)、2 ppm (PVC 製以外))。その結果、535 検体中 29 検体で 600 ppm (範囲 621～8,081 ppm) を超過しており、このうち、20 検体は鉛安定剤が使用される PVC 製であり、17 検体はクロム酸鉛を色材として用いる黄色のおもちゃであった。(Greenway and Gerstenberger 2010) (参照 63)

Shen ら (2018) は、中国の主要なオンラインショップで販売されている小児用おもちゃ 100 検体の塗料を削り取り、酸分解後に ICP 質量分析法により鉛濃度を測定した (LOD 0.07 μ g/L (総鉛濃度 1.75 mg/kg 及び可溶性鉛濃度 0.004 mg/kg に相当)。ND 数については記載なし)。その結果、塗料中総鉛濃度の平均値 \pm 標準偏差は 92 \pm 24 mg/kg、可溶性鉛濃度の平均値 \pm 標準偏差は 2.8 \pm 0.4 mg/kg であった。(Shen et al. 2018) (参照 64)

Perez ら (2017) は、米国サンフランシスコで販売されているコスチューム化粧品 (リップスティック、ボディペイント、アイシャドウ) からの鉛ばく露による血中鉛濃度を Integrated Exposure Uptake Biokinetic (IEUBK) モデル (小児) 及び Adult Lead Model (ALM) モデル¹⁷ (成人) を用いて予測した。断続的 (12 回/年) に使用している小児及び成人では化粧品使用による健康リスクはないとする一方、職業的に使用している成人ではカリフォルニアプロポジション 65 で定められた影響を及ぼさない鉛のリスク濃度を超過していたことから、ばく露を予防する更なる評価が必要であると考えられたとしている。(Perez et al. 2017) (参照 65)

(2) 環境等からのばく露量推定

①室内塵 (ハウスダスト)

Yoshinaga ら (2014) は、2006~2012 年に、国内の一般家庭 100 軒の掃除機ごみから調製した室内塵を酸分解後、ICP 質量分析法により鉛濃度を測定した (LOD、LOQ 及び ND 数については記載なし)。鉛濃度の中央値 49.1 mg/kg と US EPA が公表している小児の室内塵摂取率のデフォルト値 (100 mg/日) から算出された室内塵由来の推定鉛摂取量は 4.9 μ g/日であった。

(Yoshinaga et al. 2014) (再掲) (参照 60)

②生活用品、おもちゃ

小栗ら (2017) は、2014 及び 2015 年に、千葉県及び茨城県内で購入した、室内で保管・使用される各種生活用品のうち、保管・使用に伴って細かい破片を生む可能性がある製品 (文房具 8 種類、雑貨 16 種類、台所用品 6 種類、室内装備・装飾品 5 種類、電子・電気製品の電源ケーブル類及び電気用品 10 種

¹⁷ 非居住地域の汚染された土壌にばく露された妊娠可能年齢の女性及びその胎児の血中鉛濃度を予測するモデル。汚染土壌にばく露されていない妊娠可能年齢の女性の基準血中鉛濃度 (typical PbB concentration) に、土壌中鉛濃度や吸収率等を考慮して算出される土壌からのばく露分の血中鉛濃度を加算することにより算出する。パラメータに食事及び飲料水の項目は含まれていない。

類、玩具 5 種類、かばん類 4 種類) を対象に、蛍光 X 線分析により鉛含有量を測定した (定量下限濃度 0.005%)。その結果、250 試料中 18 試料 (ブックエンド、電気ポットの電源ケーブル、延長コード、プライヤ、カードケース、鍋蓋、ダンベル、突っ張り棒及びカメラケース) で鉛が検出され (0.619~14%)、表面が塗装された製品や PVC 被覆された製品の中に、鉛含有製品が存在することが確認された。一方、玩具 (22 試料) 及び内装材・建材 (35 試料) からは鉛が検出されなかった。また、鉛が検出された 18 試料のうち 9 試料について鉛含有量に対して可給態¹⁸分画が占める割合¹⁹及び小児の推定可給態鉛一日摂取量²⁰を算出した結果、それぞれ 0.43~4.6% 及び 0.21~90 µg/日と推定された。(小栗ら 2017) (再掲) (参照 62)

<参考>

都道府県等が実施した公共用水域における鉛濃度の測定結果 (2010~2019 年度) (表 14-1、14-2) によると、現在の環境基準 (0.01 mg/L) を超える検体の割合は、いずれの年度においても 1%以下であった。(環境省 2020g) (参照 66)

表 14-1 鉛の健康項目の環境基準達成状況 (非達成率) (2019 年度)

	調査地点数	超過地点数	割合 (%)
河川	3,137	3 ^{※1}	/
湖沼	266	0	
海域	774	0	
全体	4,177	3	0.07

※1 最大値は 0.021 mg/L

表 14-2 鉛の健康項目に係る環境基準値超過検体数
(2010~2019 年度)

	測定検体数	環境基準値を 超える検体数	割合 (%)
2010 年度	13,215	45	0.34
2011 年度	12,383	45	0.36
2012 年度	11,969	43	0.36

¹⁸ 可給態とはヒトの消化管の中で溶出しうる分画を表す。(小栗ら 2017) (参照 62)
ここでは「*in vitro* バイオアクセシブル」と同義。

¹⁹ *in vitro* バイオアクセシビリティのこと。

²⁰ 模擬胃液で抽出される可給態鉛濃度を測定。ハウスダストの成分が 100%塗膜や PVC 樹脂片で構成されるというワーストケースを仮定し、小児のハウスダスト平均一日摂取量 (25 mg) と可給態鉛濃度を掛けあわせて推定。(小栗ら 2017) (参照 62)

	測定検体数	環境基準値を 超える検体数	割合 (%)
2013 年度	12,276	24	0.20
2014 年度	12,275	20	0.16
2015 年度	12,057	24	0.20
2016 年度	11,702	13	0.11
2017 年度	11,561	26	0.22
2018 年度	11,376	18	0.16
2019 年度	11,120	19	0.17

国及び地方公共団体が実施した地下水の水質測定結果（2010～2019 年度）によると、2019 年度において、鉛が検出された地点の割合は 4.6%であり、このうち現在の環境基準（0.01mg/L）を超える地点の割合は 0.4%であった（表 15）。（環境省 2021）（参照 67）

表 15 鉛の年度別地下水質測定結果（概況調査）（2010～2019 年度）

	調査数（本）	超過数（本）	超過率 (%)
2010 年度	3,041	12	0.4
2011 年度	2,975	13	0.4
2012 年度	2,962	12	0.4
2013 年度	2,964	9	0.3
2014 年度	2,755	7	0.3
2015 年度	2,712	3	0.1
2016 年度	2,758	9	0.3
2017 年度	2,689	4	0.1
2018 年度	2,726	10	0.4
2019 年度	2,786	12	0.4

※ 超過数とは、測定当時の基準を超過（年間平均値）した井戸の数であり、超過率とは、調査数に対する超過数の割合である。

3. 各媒体からのばく露量推定

（1）各媒体中鉛濃度からのばく露量及び寄与率推定

Takagi ら（2020）は、2006～2010 年に、静岡県及び東京都の小児（3～11 歳）のいる家庭 12 戸から小児の潜在的鉛源となる環境試料（食事（1 日分の陰膳）、家庭・小学校・幼稚園の土壌、室内塵（掃除機ごみ）、室外塵（外向きの窓枠に蓄積した塵）等）の採取を行い、得られた試料を酸分解後、ICP 質量分析法によ

り鉛濃度を測定した（LOD、LOQ 及び ND 数については記載なし）。

食事の摂取重量は実測値（陰膳の重量）を、土壌摂取量、室内塵摂取量及び換気率はそれぞれ既往の文献に基づく値（土壌 8.5 mg/日、室内塵 25 mg/日、及び換気率 9.9 m³/日）を用い、 $\Sigma([\text{濃度}] \times [\text{摂取量}])$ により一日鉛総摂取量を推定した。対象小児のうち、データの揃った 8 名の一日鉛総摂取量推定値の平均値±標準偏差は 6.1±4.6 µg/日（範囲 2.4~13.9 µg/日）であった。そのうち、従来の方法で推定した各媒体の寄与率（範囲）は食事で 18~87%、室内塵で 11~78%、土壌で 1.8~6.8%、大気で 0.073~2.0%であった。

また、小児の血中鉛の起源を推定するために、マルチコレクター型 (MC) ICP 質量分析法を用いて血液及び環境試料中鉛の安定同位体比 (²⁰⁷Pb/²⁰⁶Pb、²⁰⁸Pb/²⁰⁶Pb) を測定し、その結果と鉛濃度データとをあわせて、同位体比測定に十分な試料が得られた 6 名を対象とした血中鉛への各環境試料の寄与を線形計画法によって解析した。体内に取り込まれた鉛（血中鉛）との比較のためには人体に吸収しうる鉛の同位体比を測定する必要があることから、環境試料については模擬胃液（0.4 mol/L グリシン水溶液、pH 1.5）を用いて抽出したバイオアクセシブルな鉛を分析対象とした。結果的に解が得られたのは 3 名であった（表 16）。主な寄与率は、1 名は土壌及び室内塵、1 名は室内塵、及び 1 名は全ての媒体が同等であった。残り 3 名は解が得られなかった。著者らは、この研究における限界点及び不確実性として、(1) 血中鉛濃度から鉛摂取量への換算に関する情報の不足、(2) 採血時期と環境試料の収集時期のタイムラグ、(3) 陰膳及び環境試料の代表性、及び (4) 収集した媒体以外からの鉛ばく露源の四点を挙げている。（Takagi et al. 2020）（参照 68）

表 16 線形計画法によって推定された鉛摂取源ごとの寄与内訳

性別、年齢	媒体	Pb Uptake ^{*1}		Pb Intake ^{*2}	
		(µg/日)	(%)	(µg/日)	(%)
女兒、8 歳	食事	0.81	19	1.2	8.6-12
	土壌	1.1-2.1	26-49	5.7-11	57-79
	室内塵	1.4-2.4	32-55	1.4-3.2	10-32
	合計	4.25	100	10-14	100
女兒、8 歳	食事	1.5	24	1.6	15
	土壌 1	0-0.84	0-13	0-2.3	0-21
	土壌 2	0-0.94	0-15	0-1.8	0-16
	室内塵	3.9-4.8	61-76	7.3-9.1	66-83
	合計	6.29	100	11	100

性別、年齢	媒体	Pb Uptake ^{※1}		Pb Intake ^{※2}	
		($\mu\text{g}/\text{日}$)	(%)	($\mu\text{g}/\text{日}$)	(%)
男児、7歳	食事	0.68	34	0.88	5.9-11
	土壌	0.60-0.93	30-46	1.5-2.3	10-28
	室内塵	0.39-0.70	20-36	4.9-13	60-87
	合計	1.96	100	8.1-15	100

※1 線形計画法で算出

※2 Pb Intake は各媒体からの Pb Uptake と測定した *in vitro* バイオアクセシビリティから算出した各媒体の総鉛摂取量

Ohtsu ら (2019) は、2014 年 1 月～2015 年 10 月に、栃木県下野市の既に 1～3 歳半の小児がいる妊婦とその小児 89 組（うち全ての試料とデータが得られたのは妊婦 86 名及び小児 87 名）を対象に 3 日間の陰膳調査を行った。陰膳試料を均質化し、ICP 質量分析法により鉛濃度を測定した（LOD 0.001 ng/mL。ND 数については記載なし）。あわせて、陰膳調査期間中の 7 日間に対象者の住宅から収集した室内塵（掃除機ごみ）中鉛濃度をエネルギー分散型蛍光 X 線分析により測定し（LOD (2.5 $\mu\text{g}/\text{g}$) を下回った分析結果は、LOD の 1/2 として算出。ND 数については記載なし）、室内塵摂取食率（妊婦：0.03 g/日、小児：0.06 g/日）を用いて鉛摂取量を算出した。室内塵中鉛濃度の最小値は 1.20 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、中央値は 46.00 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、最大値は 234.00 $\mu\text{g}/\text{g}$ であり、平均値は 53.37 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。さらに、小児の末梢血、妊婦の末梢血、出産時の臍帯血を採取し、血中鉛濃度を測定した（LOD 0.001 ng/mL）。

妊婦及び小児の食品（飲料水以外の飲料を含む）、飲料水（水道水及びミネラルウォーター）及び室内塵由来の鉛摂取量、鉛総摂取量並びに末梢血及び臍帯血中鉛濃度の算術平均値±標準誤差を表 17 に示す。経口鉛ばく露のうち室内塵の寄与率の平均値は、妊婦が 16.1%（範囲 0.35～55.5%）、小児が 38.4%（範囲 0.6～81.3%）であった。妊婦においては、喫煙と受動喫煙の有無及び各経路由来の鉛摂取量と末梢血/臍帯血中鉛濃度に相関はみられなかった。小児においては、室内塵由来の鉛摂取量と末梢血中鉛濃度に弱い相関がみられた（ $p=0.029$ 、スピアマンの順位相関係数（ ρ ）=0.234）。著者らは、食品と室内塵が日本の高リスク集団における主要な経口鉛ばく露源であり、試料間で寄与率の変動は大きいものの、小児では室内塵の寄与が大きいことが示されたとしている。（Ohtsu et al. 2019）（参照 69）

表 17 鉛のばく露経路別推定摂取量及び血中鉛濃度

対象集団	平均鉛摂取量±標準誤差 (µg/kg 体重/週)				血中鉛濃度 (µg/dL)
	食品	飲料水	室内塵	総摂取量	
妊婦	1.23±0.10	0.01±0.00	0.19±0.01	1.47±0.13	末梢血： 0.69±0.04 臍帯血： 0.542±0.05
小児	3.28±0.26	0.03±0.01	1.90±0.13	5.21±0.30	末梢血： 1.30±0.07

Pizzol ら (2010) は、文献調査により収集した大気、土壌、食品及び飲料水の鉛濃度、並びに US EPA (1997、2008) で示された摂取率 (Intake rates) 及び体重を用い、デンマークにおける小児及び成人女性の鉛摂取量を推定した (表 18)。主な摂取源は、生後 6 か月未満の乳幼児においては飲水又は母乳であったが、生後 6 か月以降の小児及び成人女性においては食品であった。(Pizzol et al. 2010) (参照 70)

表 18 鉛摂取量の推定結果 (µg/kg 体重/日)

対象集団	吸入	食事	飲水	土壌	合計
生後 1 か月 未満	0.00445	0.146	0.165	—	0.315
生後 1～3 か 月未満	0.00435	0.117	0.175	—	0.295
生後 3～6 か 月未満	0.00329	0.204	0.211	—	0.418
生後 6～12 か月未満	0.00348	0.408	0.168	0.137	0.717
1～2 歳未満	0.00417	0.656	0.102	0.184	0.946
2～3 歳未満	0.00409	0.539	0.0989	0.152	0.794
3～6 歳未満	0.00348	0.444	0.0880	0.113	0.649
成人女性	0.00104	0.146	0.134	0.0327	0.314

Oulhote ら (2013) は、2008～2009 年にフランスで実施した Saturn-Inf 2008-2009 Survey の対象者から抽出した小児 484 名 (6 か月～6 歳) の環境媒体 (飲料水、室内塵 (室内及びアパート共用部分)、土壌) からの鉛ばく露の寄与について調査した。環境媒体及び血中鉛濃度は ICP 質量分析法にて測定した (LOQ:

1 µg/L (飲料水)、1 µg/m² (室内塵及び硬い土壌 (hard soil) の溶出 (leachable) 鉛濃度)、2 µg/m² (室内塵及び硬い土壌の総 (total) 鉛濃度)、0.5 mg/kg (緩い土壌 (loose soil) の溶出鉛濃度) 及び 1.3 mg/kg (緩い土壌の総鉛濃度)、0.037 µg/L (血中鉛濃度)。ND 数については記載なし)。

フランスの小児全員について考察するためにサンプリングの重み及びデザインを考慮した。血中鉛濃度の幾何平均値は 14 (範囲 2.6~308) µg/L (1.4 (範囲 0.26~30.8) µg/dL) であった。環境媒体中の鉛濃度の範囲は、飲料水は LOQ 未満~74 µg/L、室内塵は LOQ 未満~3,204 µg/m²、アパート共用部分の室内塵は 2~5,968 µg/m²、硬い質の土壌は 5~3,172 µg/m²、緩い質の土壌は LOQ 未満~3,075 mg/kg であった。室内塵、緩い質の土壌、硬い質の土壌及び飲料水中の鉛含有量がそれぞれ 25 パーセンタイルから 95 パーセンタイルに増加すると、血中鉛濃度がそれぞれ 65、13、25 及び 5%増加した。

著者らは、室内塵が血中鉛濃度に対する主な要因であると考えられ、室内塵からの鉛ばく露を最低限に抑える対策が必要であるとしている。(Oulhote et al. 2013) (参照 71)

Glorennec ら (2016) は、2007 年 6 月~2009 年 1 月におけるフランスの 3~6 歳の小児を対象としたマーケットバスケット方式による調査、“Plomb-Habitat” 全国調査等の結果から、食事、水道水、大気、土壌及び室内塵からの鉛摂取量を推定した。LOD や LOQ (具体的な数値は記載なし) を下回った分析結果は、それぞれの 1/2 として算出した (ND 数については記載なし)。粉塵や土壌も含めた鉛の推定総摂取量及び食事由来の摂取量の中央値 (95 パーセンタイル値) はそれぞれ 0.71 (2.52)、0.37 (0.42) µg/kg 体重/日であった。食事由来の鉛摂取のうち、牛乳、清涼飲料、野菜及びパンの順に寄与率が大きく、それぞれ 15、11、6 及び 6%であった。

平均的なばく露における食事由来の摂取の寄与は半分であるが、高ばく露では、変動はあるものの土壌や室内塵が主要なばく露経路であった。なお、大気と水の寄与は極めて小さかった。(Glorennec et al. 2016) (参照 72)

(2) モデル等を用いたばく露量推定

Ikeda ら (2011) は、1980~2008 年の日本を含むアジア各国における職業ばく露を除いた一般集団を対象とした血中鉛濃度、尿中鉛濃度及び陰膳に係る公表文献のデータから、血中、尿中鉛濃度と食事中鉛濃度との関連について回帰分析を行った。得られた回帰式を用いて、2003 年から 2008 年の調査で得られた日本人女性の幾何平均血中鉛濃度 (15 µg/L) から推定した日本人女性の典型的な食事からの鉛摂取量は 13.5 µg/日であった。(Ikeda et al. 2011) (参照 73)

Dong 及び Hu (2012) は、China National Knowledge Infrastructure (CNKI) 及び Science Citation Index (SCI) データベースから中国における鉛ばく露に関するパラメータ (1~6 歳の小児の血中鉛濃度、食事、塗料、土壌、大気及び飲料水中の鉛濃度) を収集し、ベイジアン階層モデル (Bayesian hierarchical Model) により事後分布 (posterior distribution) の各種パラメータを推定後、IEUBK モデルを用いて食事、塗料、土壌、大気及び飲料水からの鉛摂取量及び寄与率を推定した。鉛の総摂取量は $18.84 \mu\text{g}/\text{日}$ 、食事、塗料、土壌、大気及び飲料水からの鉛摂取量の平均値±標準偏差は、それぞれ 13.80 ± 7.23 、 3.80 ± 3.28 、 2.57 ± 1.08 、 0.57 ± 0.17 及び $0.034 \pm 0.017 \mu\text{g}/\text{日}$ であった。また、食事、塗料、土壌、大気及び飲料水の寄与率は、それぞれ 65.8 ± 7.92 、 17.0 ± 7.88 、 13.7 ± 5.05 、 3.36 ± 1.75 及び $0.20 \pm 0.14\%$ であった。(Dong and Hu 2012) (参照 74)

Fierens ら (2016) は、ベルギーにおける 2~6 歳の小児の媒体別の寄与率を工業地域及びその周辺地域、対照地域の三つに分けて、MERLIN-Expo tool²¹を用いて推定した。データは、土壌及び粉塵、大気中の鉛濃度については 2006 年に実施された環境モニタリング調査の結果から、外国産食品中の鉛濃度については既往の文献から得られた値を使用した。地元で生産された食品の鉛濃度については、MERLIN-Expo tool により推定された値を使用した。全ての地域において、鉛の主要なばく露源は粉塵と外国産の食品であり、粉塵の寄与率は 24 (対照地域) ~72% (工業地域)、外国産の食品の寄与率は 12 (工業地域) ~73% (対照地域) の間であった。また、血中鉛濃度の平均値±標準偏差は、工業地域では $4.55 \pm 2.67 \mu\text{g}/\text{dL}$ 、周辺地域では $3.68 \pm 1.80 \mu\text{g}/\text{dL}$ 、対照地域では $2.93 \pm 1.02 \mu\text{g}/\text{dL}$ と推定されたとしている。(Fierens et al. 2016) (参照 75)

Zartarian ら (2017) は、US EPA の Stochastic Human Exposure and Dose Simulation (SHEDS) -マルチメディアモデルと IEUBK [win v1.1 build 11] モデルを組み合わせて、米国の小児の鉛ばく露の血中鉛濃度への寄与率を予測した。米国国民健康栄養調査 (National Health and Nutrition Examination Survey : NHANES) (2009~2014) の血中鉛濃度の実測値と比較して、モデルでの予測値の相対誤差は 0~23% であった。1 歳から 2 歳未満の小児では飲料水よりも土壌及び塵並びに食事の寄与が大きかった (血中鉛濃度の 90 パーセント以上で土壌及び塵 : 77%、食事 : 16%、飲料水 : 7%)。0~6 か月児では、土

²¹ EU の資金提供プロジェクトの中で開発された、マルチメディア及び生物濃縮、Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) モデルといった様々なモデルを統合したばく露シミュレーションツール。

壤及び塵の寄与が最も大きく、次に飲料水の寄与が大きかった（血中鉛濃度の90パーセントイル以上で土壌及び塵：～52%、飲料水：～39%）。水道水中鉛濃度の増加に伴って血中鉛濃度が増加することが予測された。また、0～7歳児の血中鉛濃度の97.5パーセントイル値が3.5²²及び5 µg/dLを超過しない飲料水濃度は20及び30 ppbと予測されたとしている。（Zartarian et al. 2017）（参照76）

4. 血中鉛濃度

（1）国内

①子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）

子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）は、国内15か所の地域センターのある地域に住む妊婦103,099名（募集期間2011年1月～2014年3月）を対象に、出生児が13歳になるまで追跡し、母体及び小児への影響を調査する出生コホート調査である。この調査から報告された妊婦（解析対象：2017年4月に固定された金属類第一次固定データ（妊婦約2万人に関する血中濃度）²³の血中鉛濃度を表19に示す。（Kawamoto et al. 2014、Michikawa et al. 2018）（参照77, 78）

なお、Nakayamaら（2019）は、血中鉛濃度に影響を及ぼす主な予測因子として母親の年齢及び非アルコール飲料の摂取量が考えられたが、その影響は小さく、ばく露源を特定するための更なる研究が必要であると考察している。また、妊婦の血中鉛濃度は過去25年間で1/5～1/10に低下したとしている。

（Nakayama et al. 2019）（参照79）

表19 エコチル調査での妊婦の血中鉛濃度

採血時期	平均年齢±標準偏差	対象者数 ^{*1}	血中鉛濃度(µg/dL)	参考文献
妊娠中/後期 (妊娠14～39週)	31.4±4.9歳	妊婦14,847名	中央値5.96 (25～75%ile ^{*2} : 4.80～7.44) ng/g 中央値0.63 (25～75%ile : 0.50～0.78) ^{*3}	Tsuji et al. 2018(参照 80)

²² 原著では、ATSDR（2016）を引用する形で、米国疾病管理予防センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）が血中鉛濃度の参照値を3.5 µg/dLにすることを検討していると記載されている。

²³ エコチル調査ホームページ。（<https://www.env.go.jp/chemi/ceh/index.html>）

採血時期	平均年齢±標準偏差	対象者数※ ¹	血中鉛濃度(μg/dL)	参照文献
妊娠中/後期 (中央値妊娠 26 週)	30.9±4.9 歳	妊婦 14,408 名	平均値±標準偏差 6.44±2.86 ng/g 平均値±標準偏差 0.68±0.30※ ³	Tsuji et al. 2019a(参照 81)
妊娠中/後期	31.3±5.0 歳	妊婦 16,019 名	中央値 5.96 (25～75%ile : 4.80～7.45) ng/g 中央値 0.63 (25～75%ile : 0.50～0.78) ※ ³	Tsuji et al. 2019b(参照 82)
妊娠 22～28 週	非妊娠糖尿病群 31.1±5.0 歳 妊娠糖尿病群 33.2±5.0 歳	妊婦 16,955 名	幾何平均値 (幾何標準誤差) 6.05 (1.42) (範囲 1.50～70.9) ng/g 0.64 (0.15) (範囲 0.16～7.45) ※ ³	Oguri et al. 2019(参照 83)
妊娠中/後期	31.2±5.0 歳 (平均出産年齢)	妊婦 17,997 名	平均値±標準偏差 0.68±0.30 (範囲 0.16～7.45) (95%ile : 1.15 μg/dL)	Nakayama et al. 2019(参照 79) (再 掲)
妊娠中/後期 (平均値±標準偏差 妊娠 27±3 週)	31.0±5.0 歳	妊婦 17,267 名	幾何平均値 0.58 (範囲 0.14～6.75)	Ishitsuka et al. 2020(参 照 84)
妊娠中/後期※ ⁴	31.7±4.9 歳	妊婦 58,670 名	中央値 5.83 (25～75%ile : 4.69～7.31) ng/g 中央値 0.61 (25～75%ile : 0.49～0.77) ※ ³	Jung et al. 2021(参照 85)
妊娠中/後期	31±5.0 歳	妊婦 16,243 名	平均値±標準偏差 0.69±0.3 (範囲 0.16～7.4)	Goto et al. 2021(参照 86)

※¹ 各文献の対象者の重複は不明である。

※² この表での%ile はパーセンタイル値のこと。

※³ Nakayama ら (2019) 及び Goto ら (2021) に 1.0506 を用いて換算したという記載があったため、同様の換算を行った。

※⁴ 採血の多くは妊娠中又は後期に行われたが、いくつかは妊娠前期に採血されているという記載があった。

②東北コホート調査

東北コホート調査は東北地方の都市部及び沿岸部に住む妊娠 22 週の単胎妊娠の妊婦 749 名（募集期間：都市部 2001 年 1 月～2003 年 9 月、沿岸部 2002 年 12 月～2006 年 3 月）を対象に、出生児を追跡し、母体及び小児への影響を調査する出生コホート調査である。

妊婦は重篤な疾患（甲状腺機能障害、肝炎、免疫不全、悪性腫瘍、精神疾患等）がなく、母国語が日本語であること、正期産での出産（妊娠 36～42 週）であること、出生児の出生時体重が 2,400 g 以上であること、出生児に先天異常又は疾患がないこと等を参加基準としている。(Nakai et al. 2004) (参照 87)

Iwai-Shimada ら (2019) の調査では、東北地方の都市部の妊婦 594～649 名の妊娠中の母体血中鉛濃度（妊娠 28 週に採血）(n=649) は中央値 1.083 (範囲 0.310～7.024) $\mu\text{g/dL}$ 、臍帯血中鉛濃度 (n=594) は中央値 0.989 (範囲 0.366～6.161) $\mu\text{g/dL}$ 、胎盤中鉛濃度 (n=617) は中央値 11.21 (2.14～125.00) ng/g 湿重量であった。母体血中鉛濃度と臍帯血中鉛濃度に中等度の相関がみられた。(Iwai-Shimada et al. 2019) (参照 88)

Tatsuta ら (2020) は、東北沿岸部の母親及び 12 歳の小児 289 組の血中鉛濃度を測定した。臍帯血中鉛濃度の中央値は男児の母親で 0.8 (5～95 パーセンタイル値：0.4～1.4) $\mu\text{g/dL}$ 、女児の母親で 0.8 (5～95 パーセンタイル値：0.4～1.5) $\mu\text{g/dL}$ 、血中鉛濃度 (2015～2018 年に採血) の中央値は男児で 0.7 (5～95 パーセンタイル値：0.4～1.1) $\mu\text{g/dL}$ 、女児で 0.6 (5～95 パーセンタイル値：0.3～1.0) $\mu\text{g/dL}$ であった。男児及び女児いずれでも、臍帯血中鉛濃度と小児の血中鉛濃度に有意ではあるが弱い相関がみられた。(Tatsuta et al. 2020) (参照 89)

③その他

Yoshinaga ら (2012) の調査では、東京都、静岡県及び大阪府で収集 (2005～2006 年：静岡県、2008～2010 年：東京都、静岡県及び大阪府) した 1～14 歳の小児の血液 352 検体の鉛濃度幾何平均値は 1.07 $\mu\text{g/dL}$ であった。年齢別血中鉛濃度の幾何平均値 (幾何標準偏差) は、1～3 歳で 1.22 (1.50) $\mu\text{g/dL}$ 、4～6 歳で 1.06 (1.53) $\mu\text{g/dL}$ 、7～10 歳で 1.04 (1.50) $\mu\text{g/dL}$ 、11 歳以上で 0.970 (1.49) $\mu\text{g/dL}$ であり、血中鉛濃度と年齢に負の相関がみられた。小児の前で喫煙する家族がいる家庭の小児の血中鉛濃度は、そのような家族がいない家庭の小児の血中鉛濃度よりも高く (それぞれ 1.21 $\mu\text{g/dL}$ 及び 1.07 $\mu\text{g/dL}$)、著者らは、受動喫煙が小児の鉛ばく露源となる可能性が示されたとしている。

(Yoshinaga et al. 2012b) (参照 90)

Sakamoto ら (2012) の調査では、福岡県宗像市の妊婦 16 名 (平均年齢±標準偏差: 30.4 ± 4.3 (範囲 22~36 歳)) (調査参加時期不明) の赤血球中鉛濃度 (出産後 1 日目の朝食前に採血)、臍帯血の赤血球中鉛濃度と生まれた小児の 3 か月時の赤血球中鉛濃度を測定した結果、鉛濃度の中央値はそれぞれ 24.5 ng/g、14.8 ng/g、15.3 ng/g であった。また、母乳中鉛濃度は中央値 0.029 (範囲 0.018~0.420) $\mu\text{g/dL}$ であった。母体赤血球中鉛濃度と臍帯血赤血球中鉛濃度、臍帯血赤血球中鉛濃度と小児の赤血球中鉛濃度に相関がみられた。(Sakamoto et al. 2012) (参照 91)

Ilmiawati ら (2015) の調査では、北海道旭川市及び栃木県下野市の小児 229 名 (9~10 歳) (2008 年及び 2009 年の春に調査に参加) の血中鉛濃度の平均値±標準偏差は 1.00 ± 0.32 (範囲 0.41~3.00) $\mu\text{g/dL}$ であった。(Ilmiawati et al. 2015) (参照 92)

平成 28 年度化学物質の人へのばく露量モニタリング調査において、80 名の調査対象者 (40 歳以上 60 歳未満、平均年齢 49.1 歳: 男性 44 名、女性 36 名) の血中鉛濃度は、平均値 1.4 $\mu\text{g/dL}$ 、中央値 1.2 $\mu\text{g/dL}$ 、データの範囲は 0.60~5.4 $\mu\text{g/dL}$ であった (検出下限値 0.08 $\mu\text{g/dL}$)。過年度調査との比較を表 20 に示す。(環境省 2017a、2017b) (参照 52, 53) (再掲)

表 20 過年度調査との比較 ($\mu\text{g/dL}$)

	対象者数	平均値	標準偏差	中央値	範囲
平成 24 年度	84 名	1.2	0.44	1.2	0.50~2.8
平成 25 年度	83 名	1.1	0.44	1.0	0.48~3.1
平成 26 年度	81 名	1.4	0.06	1.3	0.52~3.7
平成 27 年度	76 名	1.1	0.43	1.1	0.43~2.5
平成 28 年度	80 名	1.4	0.78	1.2	0.60~5.4
全対象者	404 名	—	—	1.1	0.43~5.4

Ohtsu ら (2019) は、2014 年 1 月~2015 年 10 月に、栃木県下野市の既に 1~3 歳半の小児がいる妊婦とその小児 89 組 (うち全ての試料とデータが得られたのは妊婦 86 名及び小児 87 名) を対象に、小児の末梢血、妊婦の末梢血、出産時の臍帯血を採取し、血中鉛濃度を測定した。

妊婦及び小児の末梢血中鉛濃度の算術平均値±標準誤差は、それぞれ 0.69

±0.04 µg/dL 及び 1.30±0.07 µg/dL、臍帯血中鉛濃度の算術平均値±標準誤差は 0.542±0.05 µg/dL であった。(Ohtsu et al. 2019) (参照 69) (再掲)

また、1990 年代以前にも以下のような血中鉛濃度が報告されている。

Tsuchiya ら (1984) の調査では、愛知県名古屋市の妊婦 231 名 (年齢不明) (1974~1978 年に採血) の母体血中鉛濃度及び臍帯血中鉛濃度の平均値±標準偏差はそれぞれ 7.8±5.4 (範囲 1.7~25.3) µg/dL 及び 8.4±7.7 (範囲 0.9~51.9) µg/dL であった。(Tsuchiya et al. 1984) (参照 93)

大原ら (1988) は、大阪府で 1983 年及び 1985 年に生まれた新生児の臍帯血及び出産した母親の血中鉛濃度を測定した。臍帯血中鉛濃度の平均値±標準偏差は 2.5±1.2 (範囲 0.7~4.7) µg/dL、母親の血中鉛濃度の平均値±標準偏差は 3.7±1.5 (範囲 1.3~7.3) µg/dL であった。(大原ら 1988) (参照 94)

Kaji ら (1997) の調査では、静岡県の小児 188 名 (1~15 歳) (1993 年に調査に参加) の血中鉛濃度の平均値±標準偏差は 3.16±1.50 (範囲 0.80~9.51) µg/dL であった。(Kaji et al. 1997) (参照 95)

(2) 海外

海外の主なヒューマンバイオモニタリング等で報告されている血中鉛濃度を表 21 に示す。

表 21 各国の血中鉛濃度

国・地域	調査年	対象者	人数	血中鉛濃度 (µg/dL)	引用元
米国 (National Health and Nutrition Examination Survey : NHANES)					
	2015-2016	1 歳以上	4,988 名 男性 : 2,488 名 女性 : 2,500 名 1-5 歳 : 790 名 6-11 歳 : 1,023 名 12-19 歳 : 565 名 20 歳以上 : 2,610 名	幾何平均値(95%CI) (50%ile ^{*1} , 95%ile) 全体 : 0.820 (0.772-0.872) (0.780,2.75) 男性 : 0.921 (0.864-0.981) (0.860,2.93) 女性 : 0.735 (0.679-0.795) (0.720,2.39) 1-5 歳 : 0.758 (0.675-0.850) (0.690,2.76) 6-11 歳 : 0.571 (0.523-0.623) (0.550,1.59) 12-19 歳 : 0.467 (0.433-0.504) (0.450,1.17) 20 歳以上 : 0.920 (0.862-0.982) (0.880-2.89)	CDC 2019(参照 96)
	2011-2016	15-49 歳の女性	3,450 名 15-24 歳 : 1,144 名 25-34 歳 : 907 名 35-44 歳 : 941 名 45-49 歳 : 458 名	幾何平均値(95%CI) 全体 : 0.61 (0.59-0.64) 15-24 歳 : 0.46 (0.43-0.49) 25-34 歳 : 0.57 (0.54-0.60) 35-44 歳 : 0.72 (0.67-0.76) 45-49 歳 : 0.87 (0.82-0.93)	Ettinger et al. 2020(参照 97)

国・地域	調査年	対象者	人数	血中鉛濃度 (µg/dL)	引用元
	1999-2016	15-44 歳の女性	10,066 名 妊婦：1,283 名 非妊娠女性：8,783 名	幾何平均値(95%CI) 90%ile 妊婦：0.624 (0.576-0.676) 1.30 非妊娠女性：0.781 (0.762-0.800) 1.61	Watson et al. 2020(参照 98)
	2015-2016	18-65 歳	1,899 名 女性：51% 26-44 歳：40.7%	幾何平均値(95%CI) 全体：0.82 (0.77-0.87) 男性：0.94 (0.86-1.02) 女性：0.70 (0.64-0.77) 18-25 歳：0.55 (0.52-0.59) 26-44 歳：0.96 (0.64-0.76) 45-65 歳：1.06 (0.97-1.16)	Wiener and Bhandari 2020(参照 99)
	2015-2016	20 歳以上	2,610 名	幾何平均値(95% CI) 中央値(95% CI) 0.92 (0.86-0.98) 0.88 (0.81-0.96)	Lermen et al. 2021(参照 100)
	2011-2016	20 歳以上	4,901 名	幾何平均値(95%CI) 0.99 (0.97-1.01)	Zhao et al. 2020(参照 101)
	2011-2016	18-74 歳	2,499 名 (Fatty Liver Index が 60 以上の非アルコール性脂肪性肝疾患の患者)	平均値 1.01	Reja et al. 2020(参照 102)
	2013-2014	40 歳以上	1,578 名 男性：764 名 女性：814 名 40-59 歳：849 名 60 歳以上：729 名	幾何平均値(標準誤差) 全体：1.24 (1.01) 男性：1.43 (1.02) 女性：1.08 (1.02) 40-59 歳：1.08 (1.02) 60 歳以上：1.45 (1.02)	Wang et al. 2019a(参照 103)
	2013-2014	18 歳以上	2,761 名	平均値(標準偏差) 1.25 (0.05)	Ibrahimou et al. 2019(参照 104)
	2011-2012	6-19 歳	1,820 名 6-11 歳の男児：431 名 6-11 歳の女児：426 名 12-19 歳の男性：493 名 12-19 歳の女性：470 名	幾何平均値, 中央値(25-75%ile) 6-11 男：0.76, 0.72 (0.52-1.02) 6-11 女：0.68, 0.65 (0.48-0.93) 12-19 男：0.68, 0.66 (0.47-0.96) 12-19 女：0.47, 0.47 (0.35-0.63)	Yao et al. 2019(参照 105)
	2011-2012	6-17 歳	1,234 名	中央値(四分位範囲) 0.56 (0.37)	Madrigal et al. 2018(参照 106)
カナダ (Canadian Health Measures Survey : CHMS)					
	2016-2017	3-79 歳	4,517 名	幾何平均値(95% CI) 中央値(10-95%ile) 全体：0.93 (0.85-1.0) 0.92 (0.39-2.5)	Health Canada 2019b(参照 107)

国・地域	調査年	対象者	人数	血中鉛濃度 (µg/dL)	引用元
			男性：2,257名 女性：2,260名 3-5歳：473名 6-11歳：511名 12-19歳：521名 20-39歳：1,038名 40-59歳：990名 60-79歳：984名	男性：1.0 (0.93-1.2) 1.0 (0.48-2.8) 女性：0.82 (0.77-0.88) 0.82 (0.34-2.2) 3-5歳：0.56 (0.42-0.73) 0.52 (0.31-*) 6-11歳：0.54 (0.48-0.59) 0.51 (0.28-1.3) 12-19歳：0.48 (0.43-0.52) 0.46 (0.25-1.0) 20-39歳：0.78 (0.70-0.86) 0.82 (0.35-1.9) 40-59歳：1.0 (0.94-1.2) 1.0 (0.50-2.6) 60-79歳：1.4 (1.3-1.5) 1.4 (0.69-3.1) *unreliable	
ドイツ					
German Environmental Specimen Bank 4地域 (ミュンスター、ウルム、ハレ、グライフスヴァルト)	2010-2019 2015-2016	各調査年の 20-29歳 20-29歳	4,936名 男性：2,310名 女性：2,626名 995名	幾何平均値 (95% CI) 中央値(最小値-最大値) 全体：1.15 (1.13-1.17) 1.12 (0.28-10.31) 男性：1.27 (1.24-1.30) 1.24 (0.30-9.85) 女性：1.05 (1.03-1.07) 1.02 (0.28-10.31) 幾何平均値(95% CI) 中央値 (95% CI) 1.13 (1.10-1.16) 1.12 (1.10-1.13)	Lermen et al. 2021(参照 100) (再掲)
GerES IV (fourth German Environmental Survey)	2003-2006	3-14歳	1,560名 男性：813名 女性：747名 3-5歳：315名 6-8歳：377名 9-11歳：407名 12-14歳：460名	幾何平均値(95% CI) 中央値(10-95%ile) 全体：1.63 (1.59-1.67) 1.69 (0.91-3.38) 男性：1.75 (1.69-1.81) 1.82 (0.99-3.70) 女性：1.51 (1.46-1.56) 1.54 (0.83-3.19) 3-5歳：1.91 (1.81-2.02) 1.96 (1.01-3.99) 6-8歳：1.73 (1.65-1.81) 1.79 (1.01-3.34) 9-11歳：1.56 (1.49-1.64) 1.56 (0.87-3.14) 12-14歳：1.45 (1.39-1.52) 1.46 (0.76-3.05)	Becker et al. 2008(参照 108)

国・地域	調査年	対象者	人数	血中鉛濃度 (µg/dL)	引用元
フランス (環境・バイオサーベイランス、身体活動・栄養に関する健康調査)					
	2014-2016	6-74 歳	6-17 歳 : 904 名 6-10 歳 : 387 名 11-14 歳 : 342 名 15-17 歳 : 175 名 男児 : 455 名 女児 : 449 名 18-74 歳 : 999 名 18-29 歳 : 61 名 30-44 歳 : 249 名 45-59 歳 : 361 名 60-74 歳 : 328 名 男性 : 405 名 女性 : 594 名	幾何平均値(95% CI) 中央値(10-95%ile) 6-17 歳 : 0.989 (0.938-1.044) 0.976 (0.561-2.166) 6-10 歳 : 1.084 (1.014-1.160) 1.076 (0.631-2.389) 11-14 歳 : 0.943 (0.886-1.004) 0.970 (0.522-1.917) 15-17 歳 : 0.905 (0.790-1.038) 0.863 (0.519-2.206) 男児 : 1.136 (1.051-1.228) 1.123 (0.655-2.420) 女児 : 0.864 (0.805-0.928) 0.859 (0.511-1.814) 18-74 歳 : 1.850 (1.743-1.965) 1.902 (0.807-5.038) 18-29 歳 : 1.127 (0.956-1.329) 1.068 (0.526-3.165) 30-44 歳 : 1.446 (1.315-1.591) 1.451 (0.708-3.324) 45-59 歳 : 2.193 (2.050-2.344) 2.203 (1.197-4.689) 60-74 歳 : 2.758 (2.553-2.980) 2.757 (1.432-6.685) 男性 : 2.240 (2.079-2.412) 2.195 (1.063-5.870) 女性 : 1.553 (1.440-1.681) 1.572 (0.676-3.892)	フランス 公衆衛生 局 2020(参 照 109)
イタリア (Programme for biomonitoring the Italian population exposure : PROBE)					
	2008-2010	13-15 歳	252 名	幾何平均値 0.95、95%ile 2.94	フランス 公衆衛生 局 2020(参 照 109) (再掲)
	2008-2010	18-65 歳	1,423 名 男性 : 953 名 女性 : 470 名 18-35 歳 : 516 名 36-50 歳 : 582 名 51-65 歳 : 325 名	幾何平均値(95% CI) 中央値(5-95%ile) 全体 : 1.99 (1.92-2.05) 2.02 (0.738-5.17) 男性 : 2.22 (2.14-2.30) 2.28 (0.873-5.39) 女性 : 1.59 (1.50-1.69) 1.51 (0.621-4.49) 18-35 歳 : 1.56 (1.48-1.65) 1.51 (0.637-4.17) 36-50 歳 : 2.06 (1.97-2.16) 2.05 (0.811-5.02) 51-65 歳 : 2.72 (2.55-2.89) 2.87 (0.905-6.22)	Alimonti et al. 2011(参 照 110)

国・地域	調査年	対象者	人数	血中鉛濃度 (µg/dL)	引用元
スペイン (BIOAMBIENTES project)					
	2009-2010	18-65 歳	1,880 名 男性 : 962 名 女性 : 918 名 29 歳以下 : 372 名 30-39 歳 : 764 名 40-49 歳 : 466 名 50 歳以上 : 278 名	幾何平均値(95% CI) 中央値(10-95%ile) 全体 : 2.403 (2.298-2.512) 2.290 (1.300-5.680) 男性 : 2.833 (2.676-2.999) 2.730 (1.560-6.400) 女性 : 1.947 (1.855-2.405) 1.870 (1.120-4.480) 29 歳以下 : 1.905 (1.789-2.029) 1.840 (1.120-4.630) 30-39 歳 : 2.192 (2.087-2.303) 2.110 (1.270-4.790) 40-49 歳 : 2.732 (2.572-2.901) 2.590 (1.480-5.910) 50 歳以上 : 3.389 (3.151-3.644) 3.360 (1.820-7.210)	Canas et al. 2014(参照 111)
スロベニア (first national HBM)					
都市部、農村部、汚染の可能性のある地域	2008-2014	18-49 歳	1,084 名 男性 : 548 名 女性 : 536 名	幾何平均値(95% CI) 中央値 (5-95%ile) 全体 : 1.80 (1.75-1.85) 1.75 (0.913-4.15) 男性 : 1.93 (1.85-2.01) 1.87 (0.916-4.61) 女性 : 1.67 (1.62-1.73) 1.63 (0.882-3.32)	Snoj Tratnik et al. 2019(参照 112)
ベルギー (Flemish Environment and Health Study : FLEHS)					
北部のフランドレン地域	FLEHS I 2002-2006 FLEHS II 2007-2011 FLEHS III 2012-2015	乳児の臍帯血 14-15 歳の青年	FLEHS I 乳児 : 1,072 名 青年 : 1,650 名 FLEHS II 乳児 : 241 名 青年 : 207 名 FLEHS III 乳児 : 281 名 青年 : 204 名	調整後幾何平均値(95% CI) FLEHS I 乳児 : 1.37 (1.29-1.46) 青年 : 2.25 (2.18-2.33) FLEHS II 乳児 : 0.86 (0.80-0.92) 青年 : 1.46 (1.38-1.55) FLEHS III 乳児 : 0.64 (0.60-0.67) 青年 : 0.95 (0.90-1.00) ※Adjustment factors Newborns : Maternal age, smoking Adolescents : Age, sex, smoking	Schoeters et al. 2017(参照 113)
セルビア					
ベオグラード及び周辺地域	2018	18-65 歳	305 名 男性 : 151 名 女性 : 154 名	幾何平均値 ^{※2} (95% CI) 中央値(2.5-97.5%ile) ^{※2} 全体 : 2.20 (44.7) 2.22 (0.78-4.74) 男性 : 2.49 (45.3) 2.84 (1.04-4.64) 女性 : 2.11 (44.2) 2.14 (0.75-4.60)	Stojsavljević et al. 2019(参照 114)

国・地域	調査年	対象者	人数	血中鉛濃度 (μg/dL)	引用元
			18-39 歳：不明 40-65 歳：不明	18-39 歳：2.14 (47.6) 2.19 (0.71-4.86) 40-65 歳：2.28 (43.6) 2.92 (0.90-4.42)	
韓国					
KorEHS-C (Korean Environmental Health Survey in Children and Adolescents)	2012-2014	3-18 歳	2,346 名 男性：1,228 名 女性：1,160 名 3-5 歳：427 名 6-11 歳：958 名 12-18 歳：1,003 名	幾何平均値(95% CI) 95%ile (95% CI) 全体：1.23 (1.21-1.25) 2.14 (2.10-2.21) 男性：1.31 (1.28-1.34) 2.23 (2.17-2.34) 女性：1.15 (1.12-1.17) 2.05 (1.98-2.11) 3-5 歳：1.34 (1.27-1.41) 2.28 (2.08-2.50) 6-11 歳：1.26 (1.24-1.31) 2.12 (2.03-2.27) 12-18 歳：1.14 (1.11-1.17) 2.09 (1.93-2.18)	Burn et al. 2016(参照 115)
KoNEHS (Korean National Environmental Health Survey)	2012-2014	19 歳以上	6,455 名 男性：2,766 名 女性：3,689 名	幾何平均値(95% CI) 中央値(25-95%ile) 全体：1.94 (1.89-1.99) 1.97 (1.43-4.09) 男性：2.28 (2.22-2.35) 2.27 (1.73-4.53) 女性：1.66 (1.61-1.70) 1.68 (1.24-3.39)	Choi et al. 2017a(参照 116)
KNHANE S (Korea National health and nutrition examination survey)	2013	19 歳以上	1,688 名	加重幾何平均値 1.96	Choi et al. 2020(参照 117)
KNHANE S (Korea National health and nutrition examination survey)	2017	19 歳以上	記載なし ※2008-2017 で 16,873 名	調整後幾何平均値(95% CI) ^{*3} 全体：1.46 (1.43-1.49) 男性：1.65 (1.61-1.69) 女性：1.25 (1.22-1.28) 30 歳未満：1.14 (1.09-1.19) 30-39 歳：1.31 (1.26-1.37) 40-49 歳：1.56 (1.51-1.62) 50-59 歳：1.78 (1.72-1.84) 60 歳以上：1.80 (1.74-1.87)	Ahn et al. 2019(参照 118)
中国					
湖南省	2016-2017	0-6 歳	2,500 名	平均値 (標準偏差) 4.76 (2.28) ^{*4}	鄧 美 2018(参照 119)

国・地域	調査年	対象者	人数	血中鉛濃度 (µg/dL)	引用元
広東省	2014-2017	0-5 歳	17,486 名 男児：10,229 名 女児：7,257 名 1 歳未満：5,844 名 1 歳-：4,763 名 2 歳-：2,248 名 3 歳-：2,384 名 4-5 歳：2,247 名	平均値 (標準偏差) 全体：3.15 (16.61) 男児：3.206 (1.682) 女児：3.072 (1.629) 1 歳未満：2.835 (1.546) 1 歳-：3.097 (1.637) 2 歳-：3.220 (1.670) 3 歳-：3.512 (1.745) 4-5 歳：3.628 (1.712) ※鉛と Iron status の関連を調査した論文であり、 血中鉛濃度>10µg/dL の対象者を除外している	Guo et al. 2021(参照 120)
中国健康栄養調査	2010-2012	18-44 歳の妊婦	1,400 名	中央値(2.5-97.5%ile) 0.19 (0.06-0.90) ※血清濃度 ※Reference values were calculated covering the central 95% reference intervals (P2.5-P97.5) after excluding outliers by Dixon's test.	Liu et al. 2017(参照 121)
東部、西部、中部の 8 省 (北京市、広東省、江蘇省、山東省、遼寧省、河北省、青海省、河南省)	2009-2010	6-60 歳	13,373 名 男性：6,696 名 女性：6,677 名 6-12 歳：2,078 名 13-16 歳：2,376 名 17-20 歳：1,980 名 21-30 歳：2,294 名 31-45 歳：2,269 名 46-60 歳：2,376 名	幾何平均値(95% CI)、(50%ile, 95%ile) 全体：3.49 (3.45-3.53)、(3.53,10.0) 男性：4.01 (3.94-4.08)、(4.08,11.10) 女性：3.04 (2.98-3.09)、(3.02,8.74) 6-12 歳：3.38 (3.28-3.47)、(3.49,8.20) 13-16 歳：3.55 (3.46-3.64)、(3.61,8.63) 17-20 歳：3.22 (3.13-3.32)、(3.20,9.91) 21-30 歳：3.43 (3.33-3.53)、(3.45,9.85) 31-45 歳：3.31 (3.19-3.44)、(3.53,11.50) 46-60 歳：4.02 (3.91-4.14)、(3.97,12.60)	丁春光ら 2014(参照 122)

※1 この表での%ile はパーセンタイル値のこと。

※2 原著には ng/g の単位で記載されているが、Nakayama ら (2019) 及び Goto ら (2021) に記載されていた係数 1.0506 で乗じて ng/g から µg/dL に換算を行った。

※3 性別、年齢、居住地域、就業状態、喫煙及び飲酒習慣、居住エリア (都市部又は郊外) 並びに運動習慣で調整した値

※4 原著には µmol/L の単位で記載されているが、Navas-Acien ら (2009)、Krishnan ら (2012) に記載されていた係数 0.0483 で除して µmol/L から µg/dL に換算を行った。

その他、水道水による血中鉛濃度への影響について報告されている。

Miranda ら (2007) は、米国ノースカロライナ州において、6 歳未満の小児の血中鉛濃度を測定した。調査対象地域では主に 2 つの水道供給システムがあり、Wayne Water System (WWS) は消毒剤として塩素を使用しており、Goldsboro Water System (GWS) は 2000 年 3 月から消毒剤としてクロラミンを使用し始めた。2000 年 3 月の前後で血中鉛濃度を比較すると、後者の血中鉛濃度は高くなっていた。2000 年 3~12 月における平均血中鉛濃度は、WWS を使用している家庭 (4.19 µg/dL) より GWS を使用している家庭 (4.93 µg/dL) で高くなっていた (p<0.00001)。著者らは、クロラミン消毒が血中鉛濃度の上昇を誘引することが示唆され、また、築年数が低い住居では、クロラミン消毒による血中鉛濃度への影響が緩和されると考えられたとしている。(Miranda et al.

2007) (参照 123)

なお、クロラミンは塩素よりも酸化電位が低く、電気化学水晶振動子マイクロバランス (Electrochemical Quartz crystal Microbalance : EQCM) を用いた試験から、クロラミンは鉛 (II) を生成することで鉛を溶出させ、塩素は酸化鉛の被膜を形成することで鉛の溶出を低下させることが明らかになっている。

(Switzer et al. 2006) (参照 124)

Pieper ら (2017) は、2014 年 4 月に米国ミシガン州において、腐食防止対策を行わずに、一時的な飲料水源としてフリント川からの取水に切り替えたことによる影響について報告している。2015 年 4 月に家庭の台所から採取した水道水試料全てから鉛が検出され、鉛濃度の平均値及び中央値は 2,393 及び 1,747 $\mu\text{g/L}$ であり、5,000 $\mu\text{g/L}$ 以上となる試料もあった。小児で血中鉛濃度の上昇が確認されたことを受けて、地方、州及び連邦の保健当局から非常事態宣言が出された。直接の原因は、配水管に蓄積した鉛を含んだ腐食錆層の不安定化であることが明らかになった。(Pieper et al. 2017) (参照 125)

その後、2015 年後半に配水システムが回復したことから、US EPA は 2016 年 1 月～11 月まで、ミシガン州フリント市の一戸建て住宅の水道水を 4 期間に分けて採取し、鉛の評価を行った。そのうち、5 戸において鉛管の除去により水道水中総鉛質量が平均 86%減少していた。Lytle ら (2019) は、これは水道水からの鉛ばく露のうち鉛管から溶出される鉛によるものが大部分を占めることを示すとしている。(Lytle et al. 2019) (参照 126)

Simon ら (2007) は、かつて鉛製錬所があったオーストラリアのポートペーリーの乳児 13 名を出生時から 36 か月まで追跡した。乳幼児及び母親の血中鉛濃度とそれぞれ手からふき取った鉛に相関がみられ、また、乳幼児の手からふき取った鉛と母親の手からふき取った鉛に相関がみられた。(Simon et al. 2007) (参照 127)

Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

(1) 吸収

Gulson ら (1997) は、東ヨーロッパからオーストラリアに移住してきた 9 組の母子を対象に鉛の吸収について調査した。これらの地域における鉛同位体比には差があり、移住後の血中鉛同位体比の変化から、血液中の内因性鉛量 (骨から放出される鉛の量) が推定できる。血中鉛濃度は、小児 (6～11 歳) で 2.1～3.9 $\mu\text{g/dL}$ 、母親 (29～37 歳) で 1.8～4.5 $\mu\text{g/dL}$ であり有意差はみられなかつ

た。6日間の陰膳データから、小児の体重当たりの平均鉛摂取量は母親の約2倍であった（小児：0.218 µg Pb/kg 体重/日、母親：0.113 µg Pb/kg 体重/日）。血中鉛濃度に対する骨（skeletal）の寄与は、小児で26～64%、母親で16～70%であり有意差はみられなかった。小児の体重当たりの平均食事摂取量が母親の約2倍であるにもかかわらず、母子の血中の鉛同位体比及び血中鉛濃度のパターンが類似していたこと、また、成人の女性と比較して小児は骨中鉛濃度が低く、骨のリモデリング及び再利用の速度が速いにもかかわらず、血中鉛濃度への寄与において母親と小児に違いがみられなかったことは、鉛の吸収率が成人と6歳以上の小児とで類似していることを示唆している。すなわち、6歳以上の小児における鉛吸収率は10～15%程度であるとしている。（Gulson et al. 1997）（参照128）

また、動物の科学的知見ではあるが、Elsenhansら（2011）がC57BL6マウス（各群6匹）に鉄欠乏（6 mg/kg 飼料）、鉄充足（180 mg/kg 飼料）の餌を与え、十二指腸及び回腸での鉛の吸収を調査した結果、鉄の栄養状態における影響は小さかったことを報告している。著者らは、鉛の吸収には二価金属トランスポーター1（Divalent Metal Transport 1：DMT1）に依存しない経路があると考えられたとしている。（Elsenhans et al. 2011）（参照129）

<バイオアクセシビリティ試験>

鉛のばく露源である食品や土壌等に含まれる鉛の *in vitro* バイオアクセシビリティが調査されている（表22～26）。

食品中の鉛の *in vitro* バイオアクセシビリティは、模擬消化液やpH、食品の種類によって大きく異なっていた。Huら（2013）は、食品中の重金属のリスク評価はバイオアクセシビリティを考慮の上行われるべきであるとしている。また、Crewsら（1985）は、食品の化学的性質（フィチン酸、食物繊維又は金属酵素の存在）、pH等が食品中の鉛の溶解度に影響を与える要因であるとしている。（Hu et al. 2013、Crews et al. 1985）（参照130, 131）

土壌の *in vitro* バイオアクセシビリティは、採取場所、土壌中に含有されている鉛化合物の種類、測定方法の違いによって大きく異なっている。（Yang and Cattle 2015）（参照132）Luら（2011）は、土壌における鉛の *in vitro* バイオアクセシビリティは様々な土壌パラメータ（pH、有機物、粒度分布、鉛濃度等）に依存しているとし、土壌に含まれる鉛の100%がバイオアベイラブルであると仮定することは、鉛の潜在的なリスクを過大評価することになるとしている。

(Lu et al. 2011) (参照 133)

また、Bradham ら (2017) は、土壤中鉛濃度及びバイオアクセシブルな鉛濃度のいずれも血中鉛濃度と相関がみられたが、バイオアクセシブルな鉛濃度の方が血中鉛濃度を予測する精度がより高かった。よって、土壤中鉛濃度を土壤からのばく露量とすると過大評価となる可能性があり、バイオアベイラビリティを推定するための *in vitro* バイオアクセシビリティデータはリスクの正確さを改善することができると考えられたとしている。(Bradham et al. 2017) (参照 134)

SBRC 法²⁴を用いて測定した *in vitro* バイオアクセシビリティの平均値は陰膳で 52 (範囲 43~62) %、室内塵で 57 (範囲 44~67) %、及び土壌で 43 (範囲 8~73) %であった。(Aung et al. 2004) (参照 135)

欧州規格の EN-71 法を用いて測定した *in vitro* バイオアクセシビリティの結果は、土壌で 1.7%及び室内塵で 34~80%であり、室内塵の *in vitro* バイオアクセシビリティは、粒子の大きさ、ハウスダスト室内塵中鉛濃度の違いによって大きく異なっていた。(Beauchemin et al. 2011、Rasmussen et al. 2011) (参照 136, 137)

RBALP 法²⁴を用いて測定した *in vitro* バイオアクセシビリティの平均値は、土壌で 37 (範囲 12~58) %及び室内塵で 43 (範囲 22~74) %であった。(Argyrazi et al. 2014) (参照 138)

US EPA Method 9200.2-86 を用いて測定した *in vitro* バイオアクセシビリティの平均値は、野菜で $69.6 \pm 9.2\%$ 、米で $65.0 \pm 3.6\%$ 、室内塵で $70.7 \pm 8.8\%$ 及び土壌で $81.4 \pm 5.8\%$ であった。土壌及び室内塵では大きな違いはみられなかった。(Li et al. 2015) (参照 139)

模擬胃液 (0.4 mol/L グリシン水溶液、pH 1.5) を用いて測定した *in vitro* バイオアクセシビリティの平均値±標準偏差は、陰膳で 87.2 ± 13.6 (範囲 66.0~100) %、土壌で 34.6 ± 13.4 (範囲 5.5~52.6) %及び室内塵で 56.9 ± 21.6 (範

²⁴ *in vitro* バイオアクセシビリティの測定法

IVG : in Vitro Gastrointestinal Method、PBET : Physiologically Based Extraction Test、RBALP : Relative Bioavailability Leaching Procedure、RIVM : the in vitro Digestion Model of RIVM (The Netherland)、SBRC : the Solubility Bioaccessibility Research Consortium assay、SBET : Simple Bioaccessibility Extraction Test、UBM : the unified BioAccessibility Research Group Europe (BARGE) method

困 7.7~96.3) %であった。(Takagi et al. 2020) (参照 68) (再掲)

表 22 食品

対象地域	対象食品	測定数	試験法	<i>in vitro</i> バイオアクセシビリティ (%)	参照文献
英国	カニの身 コーンビーフ缶 (塊 又は缶に接着して いる部分) 全粒パン トマト缶 ほうれん草	各食 品 1	①模擬胃液 (酸性 (pH2.5))、②模 擬胃液及び腸液 混合物 (中性 (pH7.2~7.4))、 ③模擬胃液及び 腸液混合物 (酸性 (pH2.5) に調整)	カニの身 : ①70 ②0 ③120 コーンビーフ缶 : ・塊 ①30 ②30 ③60 ・缶に接着している部分 ①20 ②0 ③20 全粒パン : ①70 ②0 ③100 トマト缶 : ①10 ②40 ③10 ほうれん草 : ①0 ②0 ③0	Crews et al. 1985(参 照 131) (再掲)
東京都	陰膳	6	SBRC 法 ²⁴	胃 : 52 (43~62)	Aung et al. 2004(参 照 135) (再掲)
香港	葉菜 アブラナ属野菜 茎菜 鱗茎菜 マメ科野菜 塊根菜 果菜 (ウリ科、きの こ、その他) (2011 年購入)	各食 品 3	模擬胃液及び腸 液	葉菜 : 胃 38±22 腸 18±13 アブラナ属野菜 : 胃 23±17 腸 0.9 ±1.0 茎菜 : 胃 16±8.5 腸 4.2±3.4 鱗茎菜 : 胃 22±7.4 腸 0.7±0.6 マメ科野菜 : 胃 24±7.7 腸 5.7± 8.4 塊根菜 : 胃 42±32 腸 26±22 果菜 : ・ウリ科 胃 26±27 腸 18±15 ・きのこ 胃 30±16 腸 15±4.2 ・その他 胃 21±11 腸 18±23	Hu et al. 2013(参 照 130) (再掲)
中国 (江 蘇省)	野菜 (ほうれん草、 チンゲン菜、ニラ、 アスパラガス、レタ ス、春菊、フジマメ、 サツマイモ) 精米 (2013 年購入)	野菜 25 米 9	US EPA Method 9200.2- 86	胃 : 野菜 69.6±9.2 胃 : 米 65.0±3.6	Li et al. 2015(参 照 139) (再掲)
静岡県、 東京都	陰膳	9	模擬胃液 (0.4 mol/L グリシン水 溶液、pH 1.5)	胃 : 87.2±13.6 (66.0~100)	Takagi et al. 2020(参 照 68) (再掲)

表 23 土壌

対象地域	対象土壌	測定数	試験法	<i>in vitro</i> バイオアクセシビリティ (%)	参照文献
東京都	公園の土壌	44	SBRC 法 ²⁴	胃 : 43 (8~73)	Aung et al. 2004(参照 135)(再掲)
カナダ (オタワ)	庭	1	欧州規格の EN-71 法 (模擬胃酸)	胃 : 1.7	Beauchemin et al. 2011(参照 136)(再掲)
中国 (広州市)	居住地域 工業地帯 都市公園 沿道	各土壌 6~7	IVG 法 (模擬胃液及び腸液) ²⁴	居住地域 : 胃 42.3±17.1 (16.4~64.9) 腸 2.13±2.22 (0.63~7.02) 工業地帯 : 胃 39.5±2.56 (36.9~42.9) 腸 1.39±1.08 (0.25~2.98) 都市公園 : 胃 38.7±11.6 (21.3~52.0) 腸 1.35±0.92 (0.42~2.94) 沿道 : 胃 35.3±5.55 (27.6~44.5) 腸 2.56±2.23 (0.63~6.56)	Lu et al. 2011(参照 133)(再掲)
ギリシャ (ストラトニ)	硫化鉍の採掘及び加工を行う村の居住地域 (大きさ <100 µm)	10	RBALP 法 (模擬胃液) ²⁴	胃 : 37 (12~58)	Argyra ki 2014(参照 138)(再掲)
中国 (江蘇省)	小児が遊ぶ場所の表層土 (0~5 cm)	22	US EPA Method 9200.2-86	胃 : 70.7±8.8	Li et al. 2015(参照 139)(再掲)
オーストラリア (ブローケンヒル)	鉛・亜鉛・銀・鉍山があった付近の居住地域の表層土 (0~10 cm) 及び下層土 (30~50 cm) (2013年に採取)	表層土 53 下層土 50	US EPA's <i>in vitro</i> bioaccessibility assay (IVBA) 法 (模擬胃液)	表層土 : 胃 61.2±14.0 (23.7~89.3) 下層土 : 胃 50.0±22.7 (15.7~100)	Yang and Cattle 2015(参照 132)(再掲)

対象地域	対象土壌	測定数	試験法	<i>in vitro</i> バイオアクセシビリティ (%)	参照文献
オーストラリア	炭鉱及び製錬所のある汚染土壌 (大きさ<250 μm)	10	RBALP 法 (模擬胃液)、SBRC 法 (模擬胃液及び腸液)、PBET 法 (模擬唾液及び腸液)、UBM 法 (模擬胃液、十二指腸液及び胆汁)、RIVM 法 (模擬唾液、胃液、十二指腸液及び胆汁) ²⁴	胃: RBALP 14.5~104 SBRC 21.9~106 PBET 0.4~67.0 UBM 10.8~82.9 RIVM 15.6~101 腸: SBRC 0.6~34.5 PBET 0.2~6.5 UBM 0.02~23.7 RIVM 8.3~78.6	Yan et al. 2016(参照 140)
オーストラリア (シドニー)	都市部	18	IVBA 法 (模擬胃液)	胃: 77±11 (57~98)	Laidlaw et al. 2017(参照 141)
米国 (フィラデルフィア)	庭 (多くの家が 1900 年以前に建築)	38	IVBA 法 (模擬胃液)	胃: 93 (66~100)	Bradham et al. 2017(参照 134) (再掲)
中国 (遼寧省瀋陽市及び河南省済源市)	鉛汚染土壌 ※ <i>in vitro</i> バイオアクセシビリティが蒸しパンへの添加によってどのように変化するかを検討 (土壌以外に、炭酸鉛(II)、硝酸鉛(III)についても検討)	2	PBET 法 (模擬胃液及び腸液) ²⁴	蒸しパン量の増加に伴って、胃では低下 (特に炭酸鉛(II): 95.03%から 85.40%)、腸では上昇 (硝酸鉛(III): 1.85%から 5.66%、炭酸鉛(II): 0.89%から 1.80%)。炭酸鉛(II)汚染土壌は炭酸鉛(II)と同様傾向。	Kan et al. 2017(参照 142)
静岡県、東京都	家庭・小学校又は幼稚園の土壌	17	模擬胃液 (0.4 mol/L グリシン水溶液、pH 1.5)	胃: 34.6±13.4 (5.5~52.6)	Takagi et al. 2020(参照 68) (再掲)

表 24 室内塵

対象地域	対象室内塵	測定数	試験法	<i>in vitro</i> バイオアクセシビリティ (%)	参照文献
東京都	小児がいる住居の室内塵 (掃除機ごみ)	20	SBRC 法 ²⁴	胃: 57 (44~67)	Aung et al. 2004(参照 135) (再掲)

対象地域	対象室内塵	測定数	試験法	<i>in vitro</i> バイオアクセシビリティ (%)	参照文献
カナダ (オタワ)	室内塵 (掃除機ごみ) (大きさ <36 μm、大きさ 80~150 μm (1998~2000 年に採取)) 表面室内塵 (小児の寝室、予備の寝室 (2002 年に採取))	各室内塵 1	欧州規格の EN-71 法 (模擬胃酸)	胃: 大きさ <36 μm : 80 胃: 大きさ 80~150 μm : 34 胃: 小児の寝室 : 42 胃: 予備の寝室 : 49	Beauchemin et al. 2011(参照 136) (再掲)
カナダ (オタワ)	室内塵 (掃除機ごみ) (大きさ <80 μm (2007~2010 に採取))	1,025	欧州規格の EN-71 法 (模擬胃酸)	胃: 64±18 鉛濃度によって差あり <250 μg/g : 63±18 ≥250~<975 μg/g : 75±18 ≥975 μg/g : 81±8	Rasmussen et al. 2011(参照 137) (再掲)
ギリシャ (ストラトニ)	硫化鉱の採掘及び加工を行う村の居住地域家庭の掃除機ごみ (大きさ <75 μm)	10	RBAL 法 (模擬胃液) ²⁴	胃: 43 (22~74)	Argyra ki 2014(参照 138) (再掲)
中国 (江蘇省)	プラスチックブラシで採取した床、窓台及び家具の表面のダスト	24	US EPA Method 9200.2-86	胃: 81.4±5.8	Li et al. 2015(参照 139)(再掲)
静岡県、東京都	室内塵 (掃除機ごみ)	17	模擬胃液 (0.4 mol/L グリシン水溶液、pH 1.5)	胃: 56.9±21.6 (7.7~96.3)	Takagi et al. 2020(参照 68) (再掲)

表 25 塗料

対象地域	対象塗料	測定数	試験法	<i>in vitro</i> バイオアクセシビリティ (%)	参照文献
カナダ (オタワ)	1965 年以前に使用された塗料 1970 年以降に使用された塗料	3	欧州規格の EN-71 法 (模擬胃酸)	胃: 1965 年以前 2 点 : 38~64 胃: 1970 年以降 : 61	Beauchemin et al. 2011(参照 136) (再掲)

表 26 生活用品

対象地域	対象生活用品	測定数	試験法	<i>in vitro</i> バイオアクセシビリティ (%)	参照文献
日本 (千葉県、茨城県)	ブックエンド 電気ポットの電源ケーブル 延長コード ダンベル 突っ張り棒 (2014 年、2015 年購入)	合計 9	模擬胃液	胃: ブックエンド (表面塗料) : 0.74 胃: 電気ポットの電源ケーブル (PVC 被覆) 4 点 : 0.43~4.6 胃: 延長コード (PVC 被覆) 2 点 : 0.77~0.83 胃: ダンベル (PVC 被覆) : 2.3 胃: 突っ張り棒 (PVC 被覆) : 0.66	小栗ら 2017(参照 62) (再掲)

Dong ら (2016) は、9 文献の 252 の組合せの相対バイオアベイラビリティ²⁵ *in vitro* バイオアクセシビリティデータを用いてメタアナリシスを行い、*in vitro* バイオアクセシビリティから *in vivo* の相対バイオアベイラビリティを予測する一般的な線形モデル式を特定した。それぞれのモデルの推定式は直線関係があるということを前提にして行っているが、バイオアクセシビリティと相対バイオアベイラビリティには直線関係がなかった。3 種類の土壌と 1 種類の室内塵の相対バイオアベイラビリティは、全体で 49±25%、居住地の土壌で 58±19%、室内塵で 46±20%、炭鉱及び製錬所の土壌で 45±31%、その他の土壌で 45±24%であった。

著者らは、今回の相対バイオアベイラビリティの推定値 (49%) は IEUBK モデルの値 (60%) と異なっていたことから、IEUBK モデルの値は conservative である可能性があり、今回の推定値に更新することで、鉛ばく露量がより許容できるものになる可能性があるかと考察している。(Dong et al. 2016) (参照 143)

土壌中の鉛のバイオアベイラビリティ測定に影響を及ぼす影響についての総説では、以下のように記載されている。

in vivo でバイオアベイラビリティを測定する時の不確実性として、投与量、空腹又は摂食状態、投与頻度、種差及び個体差、実験動物からヒトへの外挿が考えられた。また、ブタを用いた *in vivo* 試験が鉛にばく露された小児の鉛の相対バイオアベイラビリティをよく推定していたが、ラット、マウス及びサルよりも費用がかかるという点がある。

in vitro でのバイオアクセシビリティの予測には、pH、混合法及び固体/液体比が影響を及ぼすことが考えられ、六つの方法 (PBET、UBM、RIVM、IVG、RBALP 及び SBRC)²⁴ の中でも RBALP 及び UBM を使用することが推奨されている。また、土壌のタイプ、粘土、有機物や酸化物含量等の土壌の特性、鉛含有量も鉛のバイオアベイラビリティに影響を及ぼすことが考えられたが、土壌中鉛濃度とバイオアベイラビリティには相関はみられなかった。(Yan et al. 2017) (参照 144)

(2) 分布

雌カニクイザル (①継続投与群 5 匹、②短期投与群 1 匹、③対照群 2 匹) に、①生後 300 日から酢酸鉛(II)三水和物 (1,500 µg/kg 体重/日) を約 12 年間、そ

²⁵ 本文で引用している 9 文献では、相対バイオアベイラビリティは基準物質との比較で示されている。基準物質として、8 文献は酢酸鉛を用いており、1 文献は過去のいくつかの論文で測定されている相対バイオアベイラビリティを用いているため不明であった。

の後鉛の安定同位体 ($[^{204}\text{Pb}]$ 、 $[^{206}\text{Pb}]$ 及び $[^{207}\text{Pb}]$ 酢酸鉛(II)三水和物 (1,072~1,261 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)) を1種類ずつ1~2年間経口摂取(合計約14年間)、②10歳頃に $[^{204}\text{Pb}]$ 酢酸鉛(II)三水和物 (1,500 $\mu\text{g Pb}/\text{kg}$ 体重/日) を4か月经口摂取させた。その間13~14歳頃に鉛未投与の雄と交配させ、胎児の組織中鉛濃度を測定した。

妊娠中に骨から血中への鉛の移行が起こり、ほとんどの継続投与群では妊娠前よりも血中鉛濃度が増加した。鉛が胎盤を通過し胎児に移行したことから、胎児の血中鉛濃度は母体血中鉛濃度とほぼ同じ濃度を示し、胎児の骨、脳、肝臓及び腎臓でも鉛が検出された。(Franklin et al. 1997) (参照 145)

鉛にばく露されていないヒトの膝蓋骨及び大腿骨頭の骨軟骨領域の鉛の化学形態をX線吸収端近傍構造(X-ray Absorption Near-Edge Structure: μ -XANES)で調査した。14の参照鉛化合物と比較した結果、非石灰化と石灰化の関節軟骨間の移行帯及び骨梁の鉛の形態は、鉛を含む炭酸ヒドロキシアパタイトとスペクトルが一致した。Meirerら(2011)は、鉛がヒドロキシアパタイト構造に組み込まれていることが示唆されたとしている。(Meirer et al. 2011) (参照 146)

<メカニズム>

鉛は血液脳脊髄液関門の構造基礎である脈絡叢に蓄積することが知られている。脈絡叢で最も普遍的に発現されるギャップ結合タンパク質であるコネキシン43(Cx43)が上皮細胞へ鉛を取り込む役割について検討した。*In vitro*血液脳脊髄液関門モデルであるZ310細胞を形質転換したドキシサイクリン誘導性Cx43発現細胞株(iZCx43)では、ドキシサイクリンはCx43発現増加に伴って、鉛の取り込みを3倍増加させた。Cx43による鉛の取り込みは、その阻害剤であるカルベノキソロンによるCx43ヘミチャネルの遮断によって低下した。鉛ばく露によりCx43発現が減少し、プロテインキナーゼErkも活性化された。Songら(2016)は、Erk阻害剤によって鉛によるCx43発現変化が逆転したことから、Erk活性が鉛ばく露によるCx43発現低下に必要であると示されたとしている。また、鉛の細胞生物学の観点から、脈絡膜上皮細胞は、過剰な鉛の蓄積を抑制する固有のメカニズムを持っていると考えられたとしている。(Song et al. 2016) (参照 147)

(3) 代謝及び排泄

Gulsonら(1997)は、東ヨーロッパからオーストラリアに移住した9組の母子を対象に鉛の吸収について調査した。これら地域における鉛同位体比には差があり、移住後の血中鉛同位体比の変化から、血液中の内因性鉛量(骨から放出

される鉛の量)が推定できる。血中鉛濃度は、小児(6~11歳)で2.1~3.9 µg/dL、母親(29~37歳)で1.8~4.5 µg/dLであり有意差はみられなかった。6日間の陰膳データから、小児の体重当たりの平均鉛摂取量は母親の約2倍であった(小児:0.218 µg Pb/kg 体重/日、母親:0.113 µg Pb/kg 体重/日)。血中鉛濃度に対する骨(skeletal)の寄与は、小児で26~64%、母親で16~70%であり有意差はみられなかった。小児の体重当たりの平均食事摂取量が母親の約2倍であるにもかかわらず、母子の血中の鉛同位体比及び血中鉛濃度のパターンが類似していたこと、また、成人の女性と比較して小児は骨中鉛濃度が低く、骨のリモデリング及び再利用の速度が速いにもかかわらず、血中鉛濃度への寄与において母親と小児に違いがみられなかったことは、鉛の吸収率が成人と6歳以上の小児とで類似していることを示唆している。すなわち、6歳以上の小児における鉛吸収率は10~15%程度であるとしている。(Gulson et al. 1997) (参照 128) (再掲)

Gulson ら(1999)は、オーストラリアへの移民女性23名(うち妊婦15名)及びオーストラリア出身の女性5名を対象に食事からの鉛摂取量と血中鉛濃度、同位体比の変化について関連を調査した。血中鉛濃度の幾何平均値は移民女性で3.0(範囲1.5~20) µg/dL、オーストラリア出身の女性で3.1(範囲1.9~4.3) µg/dLであった。6日間の陰膳データから、食事中鉛濃度の平均値±標準偏差は5.8±3 µg Pb/kg、平均食事摂取量の平均値は8.5(範囲2.7~39) µg Pb/日であった。著者らは、妊娠中及び出産後に観察された血中鉛濃度及び鉛同位体比の変化は食事試料の分析結果と一致していなかったことから、環境中鉛ばく露及び食事からの鉛摂取量が低い場合には、妊娠中及び出産後にみられた血中鉛濃度の増加は食事の寄与は少なく、血中への骨格(skeleton)からの移行が主な要因であると考えられたとしている。(Gulson et al. 1999) (参照 148)

Gulson ら(2004)は、オーストラリアへの移民女性10名(19~32歳)に妊娠中及び産後6か月間カルシウムサプリメント(炭酸カルシウム1,200 mg/日又はクエン酸、リン酸、アミノ酸及びカルシウム混合物920 mg/日)を摂取させ、血中鉛濃度と同位体比の変化を調査した。初めの採血での血中鉛濃度は2.4(範囲1.4~6.5) µg/dLであったが、妊娠後期には25(範囲10~50)%増加した(ヘマトクリットで補正)。この増加率はカルシウム摂取量の少ない妊婦で行った試験と同様の結果であった。また、鉛同位体比は同様に増加しており、カルシウムのサプリメントを摂取しても骨格(skeleton)からの鉛の移行は増加することを示している。しかし、カルシウム摂取量が少ない妊婦では妊娠3~6か月目から血中鉛濃度が増加したのに対し、カルシウムサプリメントを摂取した妊婦では妊娠6~8か月目から血中鉛濃度が増加したことから、著者らは、カルシウムサ

プリメントによって骨から鉛が移行される時期を遅らせ、発達中の胎児及び新生児への鉛ばく露をある程度少なくすることができる可能性があるとしている。(Gulson et al. 2004) (参照 149)

Hernandez-Avila ら (2000) は、メキシコシティの The Mexico City Diabetes Study に参加した女性 903 名 (平均年齢±標準偏差: 46.8 ± 8.2 (範囲 36~70) 歳) の血中鉛濃度と閉経との関係を調査した。血中鉛濃度の平均値 (11.0 (範囲 $1.0 \sim 43.8$) $\mu\text{g/dL}$) は加齢とともに逆 U 字カーブを描き、49~50 歳がピークであった。閉経した女性の血中鉛濃度は閉経前の女性と比較して平均 $0.76 \mu\text{g/dL}$ 高かった。また、未経産、鉛コーティングされたセラミック調理器具の使用は血中鉛濃度を増加させた。著者らは、閉経によって血中鉛濃度が増加した原因として、骨の代謝回転が速くなり、骨からの鉛の移行が促進されたためであると考えられたとしている。(Hernandez-Avila et al. 2000) (参照 150)

Carbone ら (1998) は、159 組の母子の母体血及び臍帯血中鉛濃度、6~12 か月の乳児 15 名の血中鉛濃度、生後 1、3 及び 7 日目の新生児 3 名の血中及び 24 時間蓄尿中鉛濃度を測定した。母体血及び臍帯血中鉛濃度に相関がみられた。乳児よりも新生児の血中鉛濃度の平均値±標準偏差が高かった (乳児: $2.24 \pm 0.54 \mu\text{g/dL}$ 、新生児: $4.87 \pm 3.60 \mu\text{g/dL}$)。著者らは、新生児では、生後 1 週間以内に血中鉛濃度が減少し、尿中鉛濃度が増加したが、これは、生後 1 週間うちに溶血が促進され、遊離血漿鉛が増加し、尿排泄のために腎臓に運ばれる鉛が増えるメカニズムのためであると考えられたとしている。また、出生後に大量の鉛ばく露がない場合、腎臓の鉛排泄により妊娠中に移行した鉛を除去することができる。一方、新生児では、最初の数日間の機能的腎不全が頻繁であるため、急速な鉛除去のメカニズムが損なわれ、遊離血漿鉛濃度が持続的に上昇したままの場合があり、その結果、鉛に対する親和性が高い骨等の組織に沈着する可能性があるとしている。(Carbone et al. 1998) (参照 151)

Simon ら (2007) は、かつて鉛製錬所があったオーストラリアのポートピーリーの乳児 13 名を出生時から 36 か月まで追跡した。生後 10 日以内の乳児の血中鉛濃度は母親の血中鉛濃度 ($4.7 \mu\text{g/dL}$) の約 83%であったが、生後 1~2 か月で約 47%まで減少した。その後、2~3 か月頃から 12 か月頃まで増加した後、一時的にプラトーになり、18 か月頃から減少した。血中鉛濃度の幾何平均値のピークは高リスク地域の乳幼児で 17.2 ($10 \sim 43$) $\mu\text{g/dL}$ (12.4 か月)、低リスク地域の乳幼児で 10.8 ($7 \sim 15$) $\mu\text{g/dL}$ (18.0 か月) であった (ポートピーリーでは小児の血中鉛濃度 $15 \mu\text{g/dL}$ を基準として高リスク地域と低リスク地域に分け

ている。)(Simon et al. 2007) (参照 127) (再掲)

Arbuckle ら (2016) は、カナダの The Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC) Study に参加した 妊婦 2,001 名 (18 歳以上) の妊娠前期及び後期の母体血、臍帯血及び胎便中鉛濃度を測定した。また、食品摂取頻度調査 (Food Frequency Questionnaire : FFQ) 及びサプリメント摂取調査 (dietary supplement questionnaire) でビタミン D、鉄及びカルシウムの摂取量を調査した。血中鉛濃度の中央値は、妊娠前期及び後期の母体血で 0.6009 (範囲 0.1554~5.1803) $\mu\text{g}/\text{dL}$ 及び 0.5595 (範囲 ND~4.1442) $\mu\text{g}/\text{dL}$ (LOD 0.1036 $\mu\text{g}/\text{dL}$)、臍帯血で 0.7667 (範囲 ND~5.1803) $\mu\text{g}/\text{dL}$ (LOD 0.2072 $\mu\text{g}/\text{dL}$)、胎便で ND (ND~0.48) $\mu\text{g}/\text{g}$ (LOD 0.004 $\mu\text{g}/\text{g}$) であった。カルシウム及びビタミン D と血中鉛濃度に負の関連がみられたことから、妊娠中のカルシウム及びビタミン D の摂取量増加が母体血及び臍帯血中の鉛濃度を減少させることが示唆された。

著者らは、次のように考察している。妊娠中のカルシウム摂取量が少ないと骨からのカルシウムの移行が増えるため鉛の骨からの移行も同様に多くなるという報告、また、妊娠中のカルシウムサプリメント摂取で血中鉛濃度の減少がみられたという報告がある。カルシウム及びビタミン D は食事から同じように摂取され、また、強力な相互依存があることから、血中鉛濃度に同様の影響を及ぼしても不思議ではないと考えられた。ビタミン D の過剰摂取が有害金属の吸収を促進する可能性があることが示唆されているため、更なる研究が必要である。(Arbuckle et al. 2016) (参照 152)

Watson ら (2020) は、NHANES (1999~2016) に参加した妊婦 1,283 名及び妊娠可能年齢の女性 8,783 名 (いずれも 15~44 歳) の血中及び尿中鉛濃度を測定した。年齢、人種及び民族、家庭の貧困度、BMI 並びに log 血清コチニン (コチニンは喫煙の状況を反映) で調整した血中鉛濃度は非妊娠女性の方が高く (幾何平均値 (95%CI) は妊婦で 0.717 (0.666~0.771) $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、非妊娠女性で 0.797 (0.777~0.818) $\mu\text{g}/\text{dL}$)、尿中鉛濃度は妊婦の方が高かった (幾何平均値 (95%CI) は妊婦で 0.600 (0.518~0.695) $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、非妊娠女性で 0.400 (0.380~0.422) $\mu\text{g}/\text{dL}$)。著者らは、妊娠時に尿中鉛濃度が高かったことは、妊娠中に鉛が骨から放出される根拠になり得ると考えられるが、研究参加者の妊娠期 (妊娠初期、中期、後期) の情報がないため、妊娠期を通じての血中鉛濃度の変化を解析することはできないと考察している。(Watson et al. 2020) (参照 98) (再掲)

(4) バイオキネティックモデルによる血中鉛濃度推定

①UBKモデル

US EPA が開発した Uptake Biokinetic Model (UBK) は大気、食事、飲料水、塵及び土壌並びに塗料からの鉛ばく露と、行動及び生理学的パラメータ(屋内/屋外にいる時間、睡眠時間、呼吸器及び消化管の吸収効率等) から、血中鉛濃度を予測するモデルとされている。小児の血中鉛濃度の実測値と比較して、このモデルを用いた予測値は、塗料、塵、土壌等のパラメータの値を変更しても概ね実測値に近い値を示した。(Choudhury et al. 1992) (参照 153)

②ADBMモデル

Pizzol ら (2010) は、文献調査から得られた大気、土壌、食品及び飲料水の鉛濃度(文献からそれぞれの低、中及び高濃度を算出)、並びに US EPA(1997、2008) で示された摂取率(Intake rates) 及び体重を用い、デンマークにおける小児及び成人女性の血中鉛濃度を Age-Dependent Biokinetic Model (ADBM)²⁶を用いて推定した。推定には、小児は生後から5歳まで、成人女性は25歳から10年間鉛ばく露を受けたというシナリオを想定し、鉛ばく露開始後100、365、730、1,825(小児のみ)及び3,650(成人女性のみ)日目における血中鉛濃度を推定した。その結果、2年ばく露されたシナリオでの血中鉛濃度は小児で約2.2 µg/dL、成人女性で約1 µg/dLであった(表27)。ADBMモデルの有効性を確認するために、同様のデータを用いてIEUBKモデルで推定した血中鉛濃度の結果と比較したところ、結果は同様であったが、730及び1,825日目の小児の血中鉛濃度は、ADBMモデルの推定値の方が高い値となり、よりconservativeであると考えられたとしている。(Pizzol et al. 2010) (参照70) (再掲)

表27 血中鉛濃度の推定結果 (µg/dL)

ばく露日数		ADBM			IEUBK
		低	中	高	中
小児	100	0.55	0.55	0.55	1.10
	365	1.53	1.86	2.12	1.30
	730	1.78	2.18	2.49	1.20
	1,825	2.08	2.49	2.80	1.20

²⁶ 国際放射能防護委員会 (International Commission for Radiation Protection : ICRP) が開発した、経口及び経気道鉛ばく露から臓器や組織における鉛の分布や蓄積、排泄を考慮して、子ども及び成人の血中鉛濃度を推定する多重コンパートメントモデル。

ばく露日数		ADBM			IEUBK
		低	中	高	中
成人女性	100	0.48	0.54	0.58	0.58
	365	0.68	0.75	0.81	0.81
	730	0.75	0.83	0.90	0.90
	3,650	0.87	0.96	1.04	1.04

③IEUBKモデル²⁷

Biesiada 及び Hubicki (1999) は、ポーランドのカトヴィツェの3地域の小児の血中鉛濃度を IEUBK[0.99d]モデルで予測し、実測値と比較した。大気、土壌、飲料水、食事中鉛濃度はポーランドの測定値を使用した。血中鉛濃度の予測幾何平均値（幾何標準偏差）は 9.3 (1.51) $\mu\text{g/dL}$ 、実測幾何平均値（幾何標準偏差）は 6.66 (1.51) $\mu\text{g/dL}$ であった。10 $\mu\text{g/dL}$ を超えた小児の割合は予測値で 41%、実測値で 14.8% と大きく異なった。著者らは、これは、IEUBK モデルには対数正規分布のテンプレートが組み込まれているが、実測値は高濃度側に裾野が広い分布であったため、高濃度の予測が過大評価されたためであると考えられたとしている。(Biesiada and Hubicki 1999) (参照 154)

Deshommes ら (2013) は、カナダのモントリオールで 2006～2010 年にかけて水道水を採取し、鉛管の有無、サンプリングの季節、住居の建築時期による水道水中鉛濃度、小児の血中鉛濃度 (IEUBK [win v1.1 build 11]モデルを用いて予測) の違いを検討した。それぞれの水道水中鉛濃度を比較した結果、鉛管のない住宅よりも鉛管のある住宅の方が鉛濃度は高く、鉛管のある住宅では、5 分間水を流してから採取した試料よりも 30 分間水を流さず放置した後に採取した試料の方が鉛濃度は高かった。また、1970 年以前の住宅及びその他の住宅よりも 1940～1950 年の戦時中に建築された住居で鉛濃度が最も高かった。さらに、鉛濃度は季節変動が大きく、冬よりも夏の方が高かった。IEUBK モデルで予測した小児の血中鉛濃度は水道水中鉛濃度の季節変動と同じ傾向を示した。(Deshommes et al. 2013) (参照 29) (再掲)

上述の Deshommes ら (2013) の 2009～2010 年に水道水を採取した住居から 2011 年にも水道水を採取し、同じ住居から採取した試料で季節変動を検討した。鉛管のある住宅では、冬に比べて夏の水道水中鉛濃度が高く、その差は、5 分間水を流してから採取した試料で 6 $\mu\text{g/L}$ 、30 分間水を流さず放置し

²⁷ US EPA は 2019 年に、IEUBK モデルを全年齢適用に改良した All-Ages Lead Model (AALM) モデルの External Review Draft を公表している。(US EPA 2019) (参照 358)

た後に採取した試料で 10.55 µg/L であった。鉛管のない住宅では季節変動は大きくなかった。IEUBK [win v1.1 build 11]モデルで予測した小児の血中鉛濃度は、冬よりも夏で高く、また、水を流してから採取した試料を用いて予測した方が低かったことから、水道水を摂取する前に水を流すことは血中鉛濃度の上昇を抑える効果があると考えられたとしている。(Ngueta et al. 2014) (参照 30) (再掲)

Li ら (2016) は、中国中央部 (湖北省襄陽市、湖南省郴州市) のバッテリー工場及び鉛亜鉛鉱山周辺に住む 61~84 か月の小児の血中鉛濃度を測定し、IEUBK [win v1.1 build 11]モデルの予測値と比較した。屋内又は屋外での活動時間、換気率 (ventilation rate)、飲水量は IEUBK モデルのデフォルト値と異なっていた。バイオアベイラビリティのみデフォルト値を用いて予測した血中鉛濃度と実測値の血中鉛濃度とに大きな差はみられず、IEUBK モデルは中国の様々な状況で使用できるとされた。鉛ばく露の血中鉛濃度への寄与率の中央値は食事が 83.39 (範囲 57.40~93.84) %、土壌及び塵が 15.18 (範囲 3.25~41.60) %と大半を占めており、大気 (0.32 (範囲 0.24~0.65) %) 及び飲料水 (1.07 (範囲 0.13~2.85) %) はわずかであった。(Li et al. 2016) (参照 155)

Perez ら (2017) は、米国サンフランシスコで販売されているコスチューム化粧品 (リップスティック、ボディペイント、アイシャドウ) からの鉛ばく露による血中鉛濃度を IEUBK モデル (小児) 及び ALM モデル¹⁷ (成人) を用いて予測した。断続的 (12 回/年) に使用している小児及び成人では化粧品使用による健康リスクはないとする一方、職業的に使用している成人ではカリフォルニアプロポジション 65 で定められた影響を及ぼさない鉛のリスク濃度を超過していたことから、ばく露を予防する更なる評価が必要であると考えられたとしている。(Perez et al. 2017) (参照 65) (再掲)

Zartarian ら (2017) は、US EPA の Stochastic Human Exposure and Dose Simulation (SHEDS) -マルチメディアモデルと IEUBK [win v1.1 build 11] モデルを組み合わせて、米国の小児の鉛ばく露の血中鉛濃度への寄与率を予測した。米国 NHANES (2009~2014) の血中鉛濃度の実測値と比較して、モデルでの予測値の相対誤差は 0~23%であった。1~2 歳の小児では飲料水よりも食事並びに土壌及び塵の寄与が大きかった (血中鉛濃度の 90 パーセント以上で土壌及び塵 : 77%、食事 : 16%、飲料水 : 7%)。0~6 か月児では、土壌及び塵の寄与が最も大きく、飲料水の寄与が次に大きかった (血中鉛濃度の 90 パーセント以上で土壌及び塵 : ~52%、飲料水 : ~39%)。水道水中鉛

濃度の増加に伴って血中鉛濃度が増加することが予測された。また、0～7 歳児の血中鉛濃度の 97.5 パーセントイル値が 3.5²² 及び 5 µg/dL を超過しない飲料水濃度は 20 及び 30 ppb と予測されたとしている。(Zartarian et al. 2017) (参照 76) (再掲)

Gulson ら (2018) は、オーストラリアのシドニーの小児を 5 年以上モニタリングし、土壌試料の代替として家の周りを掃いて集めた塵、室内塵の代替として 30 日間ペトリ皿の上に堆積させた塵又は外遊びをした小児の手をふき取って得た塵を用いて、IEUBK [win v1.1 build 11]モデルで血中鉛濃度を予測した。代替試料を用いた予測血中鉛濃度はいずれも実測値よりも低かったが有意な差ではなかった。土壌及び塵のバイオアベイラビリティをデフォルト値の 30%から 50%に変更しても値は大きく変わらなかった。年齢での層別解析では、5 歳以上のグループで血中鉛濃度の実測値と予測値の差が最も大きかった。1～2 歳児の鉛ばく露の血中鉛濃度への寄与率の幾何平均値は、食事 42 (範囲 10～92) %、土壌及び塵 42 (範囲 7～89) %、飲料水 5.3%、大気 0.09%であった。(Gulson et al. 2018) (参照 156)

Gulson ら (1997) は、東ヨーロッパからオーストラリアに移住した 9 組の母子を対象に鉛の吸収について調査した。鉛同位体比の分析から、血中鉛濃度に対する骨格 (skeletal) の寄与は、小児で 26～64%、母親で 16～70%であり有意差はみられなかった。

著者らは、骨の血中鉛濃度への寄与において母親と小児に違いがみられなかったことは、鉛の吸収率が成人と 6 歳以上の小児で類似していることを示唆している。すなわち、6 歳以上の小児における鉛吸収率は 10～15%程度であるとしている。IEUBK モデル等の薬物動態モデルは 7 歳の小児に吸収率 40～50%を適用しているため、再検討が必要であり、本論文で調査した幼児よりも更に若齢の幼児の鉛吸収に関する研究は特に必要であると考察している。(Gulson et al. 1997) (参照 128) (再掲)

④その他

Bert ら (1989) は、典型的な 70 kg の男性の鉛の摂取、分布及び輸送のコンパートメントモデルを、Rabinowitz ら (1976) や Batschelet ら (1979) 等の薬物動態モデルや鉛の実験結果に基づいて開発した。大気や食事から取り込まれた鉛が、血液、骨及び他のコンパートメントに到達したときの鉛濃度を予測するこのモデルは、Rabinowitz ら (1976) による良く制御された研究の血中鉛濃度の測定値とよく一致していた。喫煙やスナック等に由来する鉛が測

定されていないことを許容すれば、Griffin ら (1975) によって報告された血液及び尿の結果とも良好な一致がみられた。新しく開発したモデルを Bernard (1977) のモデルと比較した結果、短期 (数か月) の血中鉛濃度の予測は、新しく開発したモデルの方がより適合しており、さらにどちらのモデルも長期 (5 年以上) で同様の挙動を予測すると考えられたとしている。(Bert et al. 1989) (参照 157)

Brito ら (2005) は、カナダの鉛バッテリー再生工場及び鉛製錬所の男性労働者の脛骨及び踵骨の皮質骨及び骨梁中鉛濃度、血中鉛濃度を測定し、コンパートメントモデルを用いて血中への取り込み、血中と骨中の交換、排泄物を介した血中からの放出 (release) を予測した。キネティックパラメータの推定にはグリッドサーチ法を用いた。鉛の取り込み及び放出はばく露期間に依存しており、皮質骨及び骨梁から血中への移動はばく露期間が増加するほど減少した。(Brito et al. 2005) (参照 158)

2. 実験動物等における影響²⁸

(1) 急性毒性

健康影響は単回ばく露では通常観察されず、酢酸鉛、塩化鉛、硝酸鉛、オレイン酸鉛、酸化鉛及び硫酸鉛の経口半数致死量 (Median Lethal Dose : LD₅₀) は 300~4,000 mg/kg 体重であると報告されている。(JECFA 2011b) (参照 159)

(2) 神経系への影響

生後 7 日 (PND7) 及び 14 日 (PND14) の C57BL/6 マウス (観察項目ごとに各群 4~9 匹) に酢酸鉛を腹腔内投与 (0 又は 700 mg/kg (0 又は 446 mg Pb/kg²⁹) (投与群は実験開始時及び 4 時間後にそれぞれ 350 mg/kg (223 mg Pb/kg²⁹)) し、24 時間後に脳の状態を観察した。

投与群でみられた所見³⁰を表 28 に示す。

著者らは、急性の鉛ばく露は神経発達期においてアポトーシス性の神経変性を増加させ、この結果は鉛ばく露の未成熟な神経系への作用メカニズム解明の基礎となるとしている。(Dribben et al. 2011) (参照 160)

²⁸ 有意差がみられた結果及びそれらに基づく著者らの考察のみを記載した。

²⁹ 原著に記載の鉛化合物濃度に基づき、換算した値。

³⁰ 原著において、有意差の記載のある所見を表中に記載した。

表 28 腹腔内投与試験（マウス）

投与条件	影響
PND7 350 mg/kg (223 mg Pb/kg) × 2 回	大脳皮質領域の表層及び深層、尾状核被殻、視床核における細胞死増加
PND14 350 mg/kg (223 mg Pb/kg) × 2 回	—

C57BL/6J マウス（雌、各群 9 匹）に酢酸鉛（0 又は 0.2%（0 又は 229.3 mg Pb/kg 体重/日²⁹⁾）を出産後 1 日から 20 日までの授乳期に飲水投与することにより雄の児動物（各群 3 匹）を経授乳ばく露し、生後 20 日、180 日又は 700 日の脳への影響（アルツハイマー病に関連する神経毒性タンパク質を標的とするマイクロ RNA（miRNA）発現量）を調べた。

投与群の児動物でみられた所見³⁰を表 29 に示す。

著者らは、鉛ばく露直後に増加がみられた miRNA やこれに類似する miRNA は鉛ばく露後の遺伝子発現の正常化に関与し、鉛ばく露後に経時的に減少がみられた miRNA やそれらに関連する miRNA は後の神経毒性タンパク質の過剰発現に寄与する可能性が示唆されたとしている。（Masoud et al. 2016）（参照 161）

表 29 授乳期飲水投与試験（マウス）

投与群 0.2% (229.3 mg Pb/kg 体重/日)	影響（児動物（雄））
生後 20 日	miR-106b（アミロイド β 前駆体タンパク質（AβPP） mRNA に関与）、miR-29b（DNA メチル化酵素 3a,b（DNMT3a,b）及び特異性タンパク質 1（SP1） mRNA に関与）、miR-132（メチル化 CpG 結合タンパク質 2（MECP2） mRNA に関与）の発現増加
生後 180 日	miR-34c（微小管結合タンパク質（MAPT） mRNA に関与）の発現減少
生後 700 日	miR-106b 及び miR-124（SP1 mRNA に関与）の発現減少

マウスタウ遺伝子をノックアウトし、ヒトタウ遺伝子を導入したトランスジェニックマウス（系統名：B6.Cg-Mapttm1(GFP)Klt Tg(MAPT)8cPdav/J）（雌、

各群 15 匹) に酢酸鉛 (0 又は 0.2% (0 又は 229.3 mg Pb/kg 体重/日³¹)) を出産後 1 日から 20 日までの授乳期に飲水投与することにより児動物 (各群 3 匹) を経授乳ばく露し、生後 20、30、40、50 又は 60 日のアルツハイマー病に関連するタウタンパク質及び遺伝子の発現への影響を調べた。

投与群の児動物でみられた所見³⁰を表 30 に示す。

著者らは、出生後初期のばく露による mi-R34c 発現増加がばく露後のタウタンパク質発現の正常化と一致することから、miR-34c を含む miRNA は鉛ばく露によって引き起こされる一時的なタウタンパク質の過剰発現の正常化に重要な役割を果たすことが示唆されたとしている。(Dash et al. 2016) (参照 162)

表 30 授乳期飲水投与試験 (マウス)

投与群 0.2% (229.3 mg Pb/kg 体重/日)	影響 (児動物)
生後 30 日以前	大脳皮質中総タウタンパク質及びリン酸化タウ Ser396 タンパク質の発現量増加
生後 40 日以降	サイクリン依存性キナーゼ (CDK) 5 タンパク質発現量増加
生後 50 日	miR-34c の発現増加*

※ 生後 20 日及び 50 日のみ測定。

アルツハイマー病のトリプルトランスジェニックマウス (3×TgAD)³² から生まれた児動物 (雌雄、各群 3~6 匹) に酢酸鉛 (0 又は 100 ppm (0 又は 0.6 mg Pb/kg 体重/日²⁹)) を生後 5 日から 15 日まで強制経口投与し、生後 50、90 又は 180 日の児動物の鉛ばく露とアルツハイマー病との関連を調べた。

投与群でみられた所見³⁰を表 31 に示す。

著者らは、雄では、生後 50 日に小膠細胞活性化がみられたが、アミロイド密度の増加がみられなかったことから、小膠細胞の活性化はアルツハイマー病の初期病変であるアミロイド蓄積に対する神経保護作用があること、また、鉛の早期ばく露が後に神経変性に対する感受性を高める可能性が示唆されたとしている。一方、雌では、生後 50 日に海馬中のアミロイド密度の増加及び早期発生、小膠細胞活性化マーカーの減少がみられたことから、若年期の小膠細胞損傷の感受性が雄よりも高いことが示唆されたとしている。(vonderEmbse et al. 2017)

³¹ 原著に記載の鉛化合物濃度に基づき、換算係数 (EFSA 2012) を用いて換算した値。(参照 359)

³² 家族性アルツハイマー病の原因遺伝子として同定されたヒト変異型アミロイド前駆タンパク質遺伝子、ヒト変異型タウタンパク質遺伝子、ヒト変異型プレセニン 1 タンパク質遺伝子を導入したアルツハイマー病モデルマウス。

(参照 163)

表 31 生後 10 日間強制経口投与試験 (マウス)

投与群 100 ppm (0.6 mg Pb/kg 体重/日)	影響	
	雄	雌
生後 50 日	CD11b*発現増加、海馬中の小膠細胞密度の増加	海馬中のアミロイド密度増加
生後 90 日以降	海馬中のアミロイド密度増加	海馬中のアミロイド密度増加

※ 小膠細胞とマクロファージ活性化のマーカー。

妊娠 Wistar ラット (雌、各群 6 匹) に酢酸鉛 (0 又は 0.1% (0 又は 76.4 mg Pb/kg 体重/日³¹⁾) を妊娠期から児動物が離乳するまで飲水投与し、生後 8 日の児動物の血中及び小脳中鉛濃度を測定した。あわせて、児動物の小脳顆粒細胞を 5~7 日間培養し、培養小脳顆粒細胞中のミトコンドリア量及び膜電位、細胞内及びミトコンドリア中活性酸素種 (ROS) の生成を蛍光法 (Fluorescence study) により画像化し、評価した。さらに、神経細胞のエネルギー状態への影響を調べるために、小脳顆粒細胞内のアデノシン三リン酸 (ATP)、アデノシン二リン酸 (ADP) 及びアデノシン一リン酸 (AMP) 及びアデノシン濃度を測定した。

投与群の児動物でみられた所見³⁰を表 32 に示す。

著者らは、低濃度の鉛ばく露による神経細胞のエネルギー状態への影響を示唆する結果が得られ、神経変性に関与するニューロン機能の重要な変化を引き起こす可能性が示唆されたとしている。(Baranowska-Bosiacka et al. 2011) (参照 164)

表 32 妊娠期及び授乳期飲水投与試験 (ラット)

投与群 % (mg Pb/kg 体重/日)	影響 (児動物)
0.1 (76.4)	血中鉛濃度及び小脳中鉛濃度上昇 培養小脳顆粒ニューロン中ミトコンドリア膜電位差の低下、培養小脳顆粒細胞内及びミトコンドリア中 ROS 濃度上昇、Na ⁺ /K ⁺ アデノシン三リン酸分解酵素 (ATP アーゼ) 活性阻害、培養小脳顆粒細胞内アデニル酸エネルギー電荷値、ATP 及び ADP 減少、培養小脳顆粒細胞内 AMP 及び総アデニンヌクレオチド (TAN) 増加

カニクイザル (*Macaca fascicularis*) (雌、各群 3~5 匹) に酢酸鉛 (0 又は 1.5

mg/kg 体重/日 (0 又は 0.96 mg Pb/kg 体重/日²⁹⁾) を生後 400 日間、離乳までは乳児用調整粉乳、離乳後はその他の飲み物 (vehicle) に混ぜて投与した。その後、アメリカ国立衛生研究所 (National Institutes of Health) で 23 歳になるまで飼育し、23 歳時の大脳皮質におけるアミロイド β タンパク質前駆体 ($A\beta$ PP) 及び神経生物学に関連する遺伝子発現、DNA メチル化及びヒストン修飾に関するタンパク質発現を調べた。

投与群でみられた所見³⁰を表 33 に示す。

著者らは、幼少期の鉛ばく露は高齢期の神経変性の促進に関する遺伝子発現に影響することが示唆されたとしている。(Bihaqi et al. 2011) (参照 165)

表 33 生後 400 日間経口投与試験 (カニクイザル)

投与群 mg/kg 体重/日 (mg Pb/kg 体重/日)	影響 (雌)
1.5 (0.96)	A β PP 増加、 神経由来オーファン受容体 1 (NOR1)、ヘム酸素添加酵素 2 (HO2)、フラボタンパク質合成物 II 及び分泌型ホスホリパーゼ A2 (sPLA2) 増加、 5-ヒドロキシトリプタミン受容体 1B (5HT1B)、ダイナミン 2、 δ オピオイド受容体 1 (DOR-1) 及び Ras 関連タンパク質 Rab 5c (RAB-5C)減少、 DNA メチル化酵素 (Dnmt) 1、Dnmt3a、メチル化 CpG 結合タンパク質 2 (MeCP2)、ヒストン修飾関与タンパク質 (H3K9ac、H4K8ac、H4K12ac 及び H3K4me2) の減少

ヒト胚性幹細胞に酢酸鉛 (0、0.4、0.8、1.2、1.5 又は 1.9 μ M (0、8.3、16.6、24.9、31.1 又は 39.4 μ g Pb/dL²⁹⁾) をばく露し、鉛ばく露によるヒト胚性幹細胞の神経前駆細胞及び神経細胞への分化に関わる遺伝子発現を調べた。ばく露は、Paradigm A (分化開始 1 日前から 24 時間ばく露)、Paradigm B (分化開始 5 日目から 24 時間ばく露)、Paradigm C (分化開始直後から 19 日目まで長期ばく露)、Paradigm D (分化開始 11 日目から 19 日目まで長期ばく露) の 4 パターンに分けて行った。

各濃度でみられた所見³⁰を表 34 に示す。

著者らは、ヒト胚性幹細胞の神経前駆細胞及び神経細胞への分化中に受けた鉛ばく露は、生成されるニューロン数と形態を変化させ、これは脳の発達に関わる遺伝子 DNA のメチル化状態の変化を誘発したことによる可能性が示唆されたとしている。(Senut et al. 2014) (参照 166)

表 34 *in vitro* 試験 (ヒト胚性幹細胞)

濃度 μM (μg Pb/dL)	影響			
	Paradigm A (分化開始 1 日前から 24 時 間ばく露)	Paradigm B (分化開始 5 日目から 24 時 間ばく露)	Paradigm C (分化開始直 後から 19 日目 まで長期ばく 露)	Paradigm D (分化開始 11 日目か ら 19 日目まで長期ば く露)
1.9 (39.4)	—	ヒト胚性幹細胞生存率低下	β III -tubulin (<i>TUJ1</i>) ^{※1} 陽 性神経細胞増 加	<i>Musashi1</i> (<i>MSI1</i>) ^{※2} 及び <i>PAX6</i> ^{※2} 発現減 少、神経突起長 (neuritic length)、 交差数及び分枝数減 少
1.5 (31.1)	<i>SOX2</i> ^{※2} 発現 減少	ヒト胚性幹細胞生存率低下	—	<i>MSI1</i> 発現減少
1.2 (24.9)	—	—	—	<i>MSI1</i> 発現減少
0.8 (16.6)	—	—	—	<i>MSI1</i> 発現減少
0.4 (8.3)	—	—	—	—

※1 初期神経マーカー。

※2 神経マーカー遺伝子の一種。

分化したヒト神経芽細胞由来 SH-SY5Y 細胞に酢酸鉛 (0、5、50 又は 100 μM Pb (0、0.1、1 又は 2 mg Pb/dL²⁹)) を 48 時間ばく露し、24、48、72 又は 144 時間後のアルツハイマー病に関連するタウタンパク質の発現、タウタンパク質の部位特異的なリン酸化への影響を調べた。

各濃度でみられた所見³⁰を表 35 に示す。

著者らは、鉛ばく露はタウタンパク質の発現増加やタウタンパク質の過剰リン酸化を誘導する可能性があることが示されたとしている。(Bihaqi et al. 2017) (参照 167)

表 35 *in vitro* 試験 (ヒト神経芽細胞由来 SH-SY5Y細胞)

濃度 $\mu\text{M Pb}$ (mg Pb/dL)	影響	
	72 時間後	144 時間後
100 (2)	タウタンパク質発現増加、スレオニン (Thr) -212 リン酸化増加、セリン (Ser) -396 リン酸化増加	タウタンパク質発現増加、Thr-181 及び Thr-212 リン酸化増加、Ser-235 及び Ser-396 リン酸化増加、サイクリン依存性キナーゼ (CDK) 5 タンパク質発現増加、p35 [*] 発現減少、p25 [*] 発現増加
50 (1)	Ser-396 リン酸化増加	タウタンパク質発現増加、Ser-396 リン酸化増加
5 (0.1)	—	—

※ CDK5 活性化因子の一種。

(3) 心血管系への影響

Wistar ラット (各群 10 匹) に酢酸鉛 (0, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1 又は 2% (0, 7.6, 38.2, 76.4, 382.2, 764.3 又は mg Pb/kg 体重/日³¹)) を 60 日間飲水投与し、心血管組織におけるカテコールアミン濃度への影響、アドレナリン β 受容体密度及び反応性への影響を調べた。

各投与群でみられた所見³⁰を表 36 に示す。

一元配置分散分析及び傾向検定の結果、腎臓でのアドレナリン β 受容体密度、拡張期及び収縮期血圧については、対照群から 0.5%までの投与群の間で上昇又は上昇傾向がみられた。血漿中ノルアドレナリン濃度、血液、心臓、大動脈及び腎臓中鉛濃度、赤血球中 zinc protoporphyrin (ZPP) 濃度については、対照群から 2%までの投与群の間で上昇傾向がみられた。心臓及び大動脈アドレナリン β 受容体密度については、対照群から 2%までの投与群の間で減少傾向がみられた。

著者らは、血漿中ノルアドレナリン濃度の上昇、大動脈中アドレナリン β 受容体及び環状アデノシン-リン酸 (cAMP) の減少、腎臓中アドレナリン β 受容体及び cAMP の増加が鉛によって引き起こされる高血圧に寄与することが示唆されたとしている。(Tsao et al. 2000) (参照 168)

表 36 60 日間飲水投与試験（ラット）

投与群 % (mg Pb/mL)	影響
0.1 以上 (76.4 以上)	心臓及び大動脈中 cAMP 減少、腎臓中 cAMP 増加*
0.05 (38.2)	—
0.01 (7.6)	—

※ 投与群の心臓、大動脈及び腎臓に 10 μ M のイソプロテノールで刺激作用を与えた結果。

Wistar ラット（雄、対照群 21 匹、投与群 19 匹）に酢酸鉛（0（対照群）、投与群（初日 4 μ g/100g 体重/日、その後 0.05 μ g/100g 体重/日（3、0.03 μ g Pb/100g 体重/日²⁹））を 30 日間筋肉内注射し、長期鉛ばく露による心血管系への影響（心拍変動、自律神経反射及び交感神経迷走神経バランス）を調べた。

各投与群でみられた所見³⁰を表 37 に示す。

著者らは、低濃度の鉛の慢性的なばく露による動脈性高血圧のような心血管変化は、圧反射感受性の低下、交感神経迷走神経がアンバランスになることによる心血管系の自律神経調整の障害に伴って起こることが示されたとしている。

（Simoes et al. 2017）（参照 169）

表 37 30 日間筋肉内投与試験（ラット）

投与条件 (μ g/100 g 体重/日 (μ g Pb/100 g 体重/日))	影響
初日 4 (3)、 その後 29 日間 0.05 (0.03)	収縮期動脈圧、拡張期動脈圧及び平均動脈圧上昇、 圧反射（フェニレフリン誘発性の高血圧及びニトロプルシド誘発性の低血圧）の感受性低下、心拍変動（低頻度帯（LF band）の上昇、高頻度帯（HF band）の低下、LF/HF 比の上昇）、メチルアトロピン誘発性心拍上昇の減少、内因性心拍の減少

（４）血液／造血系への影響

ヒト赤血球細胞を酢酸鉛（0、0.1、0.25 又は 0.5 μ M Pb²⁺）で 24 時間培養後、フローサイトメーターでホスファチジルセリン（Phosphatidylserine : PS）露出量及び微小胞（Microvesicle : MV）生成を測定し、鉛ばく露が引き起こす貧血と PS 露出の関連性を調べた。各濃度でみられた所見³⁰を表 38-1 に示す。

鉛ばく露による赤血球貪食への影響を調べるために、ヒト赤血球細胞を酢酸鉛（0、0.1、0.25 又は 0.5 μ M Pb²⁺）で 24 時間培養後、マクロファージに分化した THP-1 細胞と共培養し、フローサイトメーターで赤血球を貪食しているマ

クロファージ数を測定した。各濃度でみられた所見³⁰を表 38-2 に示す。

ヒト赤血球細胞と同様にラットの赤血球細胞を酢酸鉛 (0、0.1、0.25 又は 0.5 μM Pb^{2+}) で 24 時間培養し、フローサイトメーターで PS 露出量及び MV 生成を測定した。各濃度でみられた所見³⁰を表 38-3 に示す。

鉛ばく露による PS 露出への影響を調べるために、Sprague-Dawley (SD) ラット (雄) に酢酸鉛 (0、10 又は 50mg Pb^{2+}/kg) を単回経口投与し、投与 4 時間後の採血により得られた赤血球の PS 露出量を測定した。各投与群でみられた所見³⁰を表 38-4 に示す。

鉛の長期ばく露による赤血球クリアランスの影響を調べるために、SD ラット (雄) に酢酸鉛 (0、50、250 又は 1000 ppm (0、3.8、19.1 又は 76.4 mg Pb/kg 体重/日³¹)) を 4 週間飲水投与する試験が行われた。各投与群でみられた所見³⁰を表 38-5 に示す。

著者らは、鉛ばく露により引き起こされる貧血は、赤血球の PS 露出と赤血球貪食による脾臓の赤血球捕捉の増加が関連している可能性が示されたとしている。(Jang et al. 2011) (参照 170)

表 38-1 *in vitro* 試験

濃度 μM Pb^{2+}	影響 (ヒト赤血球細胞)
0.25 以上	アデノシン三リン酸 (ATP) 濃度低下
0.1 以上	PS 露出量増加、MV 生成促進

表 38-2 *in vitro* 試験

濃度 μM Pb^{2+}	影響 (ヒト赤血球細胞)
0.5	マクロファージ分化細胞による赤血球貪食増加
0.25	—
0.1	—

表 38-3 *in vitro* 試験

濃度 μM Pb^{2+}	影響 (ラット赤血球細胞)
0.5	PS 露出量増加、MV 生成促進、ATP 濃度低下
0.25	—
0.1	—

表 38-4 単回経口投与試験 (ラット)

投与群 mg Pb^{2+}/kg	影響 (SD ラット (雄))
10 以上	PS 露出量増加

表 38-5 4 週間飲水投与試験 (ラット)

投与群 ppm (mg Pb/kg 体重/日)	影響 (SD ラット (雄))
1000 (76.4)	ヘマトクリット値減少、ヘモグロビン濃度低下、腎臓及び肝臓相対重量増加
250 (19.1)	—
50 (3.8)	—

(5) 生殖・発生への影響

妊娠 Swiss マウス (F0 マウス) (雌、各群 3 匹) に酢酸鉛三水和物 (0.02、0.06、0.11、0.2 (対照群)、2、4、20 又は 40 ppm (0.002、0.007、0.012、0.02、0.2、0.4、2 又は 4 mg Pb/kg 体重/日³¹⁾) を混餌投与した。産生した F1 マウスを離乳まで母動物に哺育させた後、母動物 1 匹に対し雌の F1 マウス 4 匹を無作為に選択、隔離した。F0 マウスには離乳まで投与を継続し、離乳後は F1 マウス (雌、各投与群 12 匹) に F0 マウスと同濃度の酢酸鉛三水和物を混餌投与した。この F1 マウスと F0 世代の雄と交配させ、F2 世代を産生した。

F1 マウスでみられた所見³⁰を表 39 に示す。

著者らは、雌マウスにおいて、米国の小児における平均血中鉛濃度 (2 µg/dL) に相当する血中鉛濃度より高い濃度では性成熟の遅延、低い濃度では性成熟の早期化と異なる影響がみられているが、一方で、本結果では血中鉛濃度と性成熟との間に単調な用量反応関係がみられることから、鉛ばく露の増加に伴い性成熟が漸進的に遅延したと解釈することが可能だとしている。また、この用量反応関係から、以前は影響がないと考えられていた低い血中鉛濃度においても、鉛は生物学的に有意な変化を引き起こす可能性が示唆されたとしている。(Iavicoli et al. 2004) (参照 171)

表 39 二世代混餌投与試験 (マウス)

投与群 ppm (mg Pb/kg 体重/日)	血中鉛濃度 (µg/dL) ※1 平均 (標準偏差)	影響 (F1)
40 (4)	13.20 (1.70)	性成熟遅延
20 (2)	8.35 (0.72)	性成熟遅延
4 (0.4)	3.80 (0.34)	—
2 (0.2)	3.46 (0.28)	—
0.2 (0.02) (対照群※2)	1.94 (0.13)	—

投与群 ppm (mg Pb/kg 体重/日)	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$) ※1 平均 (標準偏差)	影響 (F1)
0.11 (0.012) 以下	1.58 (0.09)	性成熟 (膾開口、発情、膾栓形成、出産) 早期化
0.06 (0.007) 以下	1.32 (0.10)	生後 21 及び 28 日における体重増加
0.02 (0.002)	0.69 (0.14)	生後 14 日及び 35 日における体重増加

※1 各投与群での血中鉛濃度を示す。

※2 0.2ppm 投与群の血中鉛濃度は米国の小児における平均血中鉛濃度 (2 $\mu\text{g}/\text{dL}$) に相当することから、これを対照群とした。

上述の Iavicoli ら (2004) で産生した F1 マウス (Swiss マウス (雌、各投与群 15 匹)) に酢酸鉛三水和物 (0.02、0.06、0.11、0.2 (対照群)、2、4、20 又は 40 ppm (0.002、0.007、0.012、0.02、0.2、0.4、2 又は 4 mg Pb/kg 体重/日³¹⁾) を混餌投与した。また、Iavicoli ら (2004) で産生した F2 マウスを離乳まで母動物に哺育させた後、F2 マウス (雌、各投与群 15 匹) に F1 マウスと同濃度の酢酸鉛三水和物を混餌投与した。

各投与群でみられた所見³⁰を表 40 に示す。

著者らは、本調査にて得られた結果は上述の Iavicoli ら (2004) と一致していたとしている。(Iavicoli et al. 2006) (参照 172)

表 40 三世代混餌投与試験 (マウス)

投与群 ppm (mg Pb/kg 体重/日)	F1		F2	
	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$) ※1 平均 (標準偏差)	影響	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$) ※1 平均 (標準偏差)	影響
40 (4)	12.69 (1.57)	性成熟遅延	12.89 (1.71)	性成熟遅延
20 (2)	8.09 (0.78)	性成熟遅延	8.05 (0.80)	性成熟遅延
4 (0.4)	3.86 (0.36)	—	3.75 (0.33)	—
2 (0.2)	3.46 (0.26)	—	3.41 (0.27)	—
0.2 (0.02) (対照群※2)	1.94 (0.11)	—	1.92 (0.10)	—
0.11 (0.012) 以下	1.59 (0.08)	性成熟 (膾開口、発情、膾栓形成、出産) 早期化	1.57 (0.08)	性成熟早期化

投与群 ppm (mg Pb/kg 体重/ 日)	F1		F2	
	血中鉛濃度 ($\mu\text{g/dL}$) ※1 平均 (標準偏 差)	影響	血中鉛濃度 ($\mu\text{g/dL}$) ※1 平均 (標準偏 差)	影響
0.06 (0.007)	1.31 (0.12)	—	1.29 (0.14)	—
0.02 (0.002)	0.69 (0.13)	—	0.70 (0.13)	—

※1 各投与群での血中鉛濃度を示す。

※2 0.2ppm 投与群の血中鉛濃度は米国の小児における平均血中鉛濃度 (2 $\mu\text{g/dL}$) に相当することから、これを対照群とした。

発達期の鉛ばく露による造血及び免疫系への影響をみるために、BALB/c マウス (雌) に酢酸鉛 (0 又は 0.1 mM (0 又は 3.7 mg/kg 体重/日³¹)) を妊娠 8 日から授乳 21 日まで飲水投与し、児動物 (各群 3 匹) における脾臓の遺伝子発現への影響を調べた。

投与群の児動物でみられた所見³⁰を表 41 に示す。

著者らは、鉛による異化酵素発現、アポトーシス及び細胞ストレスの増加は自己免疫疾患の遺伝的浸透率を高めること、これまでに明らかとされている中枢神経系や心血管系、生殖器系を含む複数の臓器に対する鉛の影響は、鉛により誘発された異化作用に起因する全身炎症反応に関連する可能性があることが示唆されたとしている。(Kasten-Jolly et al. 2010) (参照 173)

表 41 妊娠期及び授乳期飲水投与試験 (マウス)

投与群 mM (mg/kg 体重/日)	影響 (児動物)
0.1 (3.7)	脾臓中鉛濃度上昇、 アミラーゼ、タンパク質分解酵素 (カルボキシペプチダーゼ、キモトリプシン、トリプシン及びエラスターゼ)、リパーゼ及びリボヌクレアーゼ A (RNaseA) 遺伝子発現増加、アミラーゼ及びトリプシン活性増加、アポトーシス阻害関連遺伝子 (Bcl2 及び Akt1) 及びカスパーゼ 6 遺伝子発現減少、アポトーシス促進関連遺伝子 (カスパーゼ 7、Traf2、Fadd 及び Trail) 及び Bcl10 遺伝子発現増加、 B 細胞関連遺伝子 (インターロイキン (IL) -7、MHC class II、Igh-6、Notch2、CD27、IL-7 受容体及び Bcl6) 発現増加、DNA 組み換え (Rag2) 及び転写制御 (ヒストン脱アセチル化酵素 7A) 関連遺伝子発現増加、 IL-4 遺伝子発現増加、インターフェロン (IFN) - γ 遺伝子発現減少

Bcl2 : B-cell leukemia/lymphoma 2、Akt1 : Thymoma viral proto-oncogene 1、Traf2 : Tnf receptor-associated factor 2、Fadd : Fas (TNFRSF6)-associated via death domain、Trail : tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 10、Bcl10 : B-cell leukemia/lymphoma 10、MHC : major histocompatibility complex、Igh-6 : Immunoglobulin heavy chain 6、Notch2 : Notch gene homolog 2 (Drosophila)、CD27 : CD antigen 27、Bcl6 : B-cell leukemia/lymphoma 6、Rag2 : Recombination activating gene 2

Wistar ラット (雌) に酢酸鉛 (0 又は 0.1% (0 又は 76.4 mg Pb/kg 体重/日³¹⁾) を妊娠期、授乳期に飲水投与し、母動物の鉛ばく露が児動物の脳に与える影響 (脳重量、活動性、酸化ストレス、炎症反応、アポトーシス及び脳発達/認知関連タンパク質発現) を調べた。

投与群でみられた所見³⁰を表 42 に示す。

投与群の児動物の体重は生後 1 日及び 10 日のみ対照群よりも低かったが、と殺した生後 20 日の児動物には有意差はみられなかった。

著者らは、母親の妊娠期及び授乳期における鉛ばく露は、乳児のシナプス前後マーカータンパク質や脳発達及び認知関連タンパク質発現の低下を引き起こすことが示唆されたとしている。(Hossain et al. 2016) (参照 174)

表 42 妊娠期及び授乳期飲水投与試験 (ラット)

投与群 % (mg Pb/kg 体重/ 日)	影響	
	母動物	児動物
0.1 (76.4)	母乳中鉛濃度上昇 ^{※1} 、母乳及び乳腺中過酸化脂質 (LPO) 及び TNF- α 濃度上昇 ^{※1}	脳重量減少 ^{※2} 、運動行動距離減少 ^{※2} 、脳中鉛濃度上昇 ^{※2} 、脳中 LPO 及び TNF- α 濃度上昇 ^{※2} 、脳でのアポトーシス増加 ^{※2} 、脳中 SNAP-25、PSDN-95、BDNF、TrkB 及び VACHT 濃度低下 ^{※2}

※1 児動物の結果は記載されていない。

※2 母動物の結果は記載されていない。

SNAP-25 : presynaptic synapto-some-associated protein-25、PSD-95 : postsynaptic density protein-95、BDNF : brain-derived neurotropic factor、TrkB : tyrosine receptor-kinase protein B、VACHT : vesicular acetylcholine transporter、TNF- α : tumor necrosis factor alpha

(6) 遺伝毒性

長期的な鉛ばく露による遺伝毒性を評価するために、Wistar ラット (雄 : 各群 5~6 匹、雌 : 各群 8 匹) に酢酸鉛三水和物 (0 又は 100 mg/L (0 又は 5 mg

Pb/kg 体重/日³¹⁾) を 125 日間飲水投与し、骨髄の赤血球中の小核発生頻度を調べた。なお、計数基準は、Mac Gregor ら (1987) 及び OECD TG474 (哺乳類赤血球小核試験) によった。

著者らは、雌雄ともに、小核を有する多染性赤血球 (MNPCEs) の増加がみられ、遺伝毒性が示唆された (4 週以上の投与の場合には遺伝毒性の指標として使用される小核を有する正染性赤血球 (MNNCEs) の増加は、雌雄ともにみられなかった) としている。また、雄ラットにおいて、多染性赤血球 (PCEs) / 正染性赤血球 (NCEs) 比の減少がみられ、細胞毒性を有することが示唆されたとしている。(Alghazal et al. 2008) (参照 175)

ヒト骨髄性白血病細胞 (HL-60 細胞) に硝酸鉛 (0、10、20 又は 30 µg/mL (0、6、13 又は 19 µg Pb/mL²⁹⁾) を 24 時間ばく露し、鉛ばく露による毒性メカニズム (DNA 損傷、細胞周期及びアポトーシス等) を調べた。DNA 損傷はコメットアッセイにより調べた。

各濃度でみられた所見³⁰を表 43 に示す。

硝酸鉛のばく露量増加に伴い、ネクローシス性細胞死増加、G0/G1 チェックポイントでの細胞周期停止がみられた。また、コメットアッセイによる試験結果は、DNA 損傷の濃度依存的な増加を示し、コメットテールの長さ及び DNA 切断の割合の増加を示した。

著者らは、硝酸鉛ばく露が HL-60 細胞に対して細胞毒性や遺伝毒性、アポトーシスの潜在的影響を与えることが示唆されたとしている。(Yedjou et al. 2016) (参照 176)

表 43 *in vitro* 試験 (ヒト骨髄性白血病細胞)

濃度 µg/mL (µg Pb/mL)	影響
20 (13) 以上	アポトーシス増加
10 (6) 以上	細胞生存率低下

欧州食品安全機関 (European Food Safety Authority : EFSA)³³⁾は、IARC (2006) 等において、*in vitro* の試験系では、細菌を用いた復帰突然変異試験でクロム酸鉛と臭化鉛のみ陽性の結果が得られたが、クロム酸及び臭化物が原因であると考えられたことを報告している。また、哺乳類細胞を用いた染色体異常試験、小核試験、姉妹染色分体交換試験、DNA 損傷試験では化合物によって陰性及び陽性の結果が得られたことを報告している。*in vivo* の試験系では、マウ

³³⁾ 一次報告にも概要が記載されているが、詳細を記載した。

スを用いた優性致死試験で陰性の結果が得られており、マウス及びラットを用いた DNA 損傷試験及び姉妹染色分体交換試験で陽性の結果、サルを用いた染色体異常試験で陽性及び陰性の結果が得られたことを報告している。これらのデータから、EFSA のフードチェーンにおける汚染物質に関する科学パネル (Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain : CONTAM パネル) は、鉛は直接的な遺伝毒性物質ではないとしている。(EFSA 2010) (参照 177)

また、JECFA³³ は IARC (2006) 等で報告された知見から、*in vitro* の試験系では、細菌を用いた復帰突然変異試験ではほぼ陰性の結果が得られたこと、動物細胞を用いた試験で、遺伝子突然変異試験では相反する結果が得られ、UV や X 線との共ばく露では DNA 修復阻害等がみられたこと、染色体異常試験はほぼ陰性の結果が得られ、DNA 損傷試験、姉妹染色分体交換試験は及び小核試験は化合物によって陰性又は陽性の結果が得られたことを記載している。これらの結果から、JECFA は鉛に直接的な DNA 反応性はなく、鉛の遺伝毒性メカニズムは ROS 生成や DNA 修復阻害等、複数の間接的な影響によるものであるだろうとしている。*in vivo* の試験系では、ラットを用いた DNA 損傷試験及び小核試験で陽性結果が得られたが、マウス及びサルの試験では一貫した結果は得られなかったこと、職業性ばく露されたヒトの細胞を用いた DNA 損傷試験、染色体異常試験、小核試験は陽性の結果を示したことを報告している。JECFA は、ヒトの *in vivo* の試験は他の遺伝毒性金属の共ばく露や喫煙の影響を排除できないため、鉛のみの評価は困難であるとしている。(JECFA 2011b) (参照 159) (再掲)

(7) 発がん性

EFSA³³ は、IARC (2006) 等で報告された多くの動物実験の結果から、高用量の様々な鉛化合物がげっ歯類の様々な部位に腫瘍を誘発する可能性があること、鉛は他の腎臓発がん物質にばく露したラット及びマウスに対する腎腫瘍の発がん物質/プロモーターであることが示されたとしている。CONTAM パネルは、げっ歯類を用いた試験で腫瘍を誘発した鉛のばく露量はヒトの摂取量と比較して非常に高いことから、食事を介した鉛のヒトへのばく露が重大な発がんリスクになるとは考えにくいとしている。(EFSA 2010) (参照 177) (再掲)

また、JECFA³³ は、IARC (2006) で報告された知見から、無機鉛化合物の発がん性を示す十分な証拠があるとしている。また、鉛は実験動物において腎腫瘍及び脳腫瘍を誘発するが、他の腎臓発がん物質のプロモーターとしても鉛が作用するであろうと考えられたとしている。(JECFA 2011b) (参照 159) (再掲)

(8) その他

イエネコ (*Felis sylvestris catus*) (雌雄、5 匹) に酢酸鉛 (50~150 mg/kg/

日 (32~96 mg Pb/kg/日²⁹) を、血中鉛濃度が 20~80 µg/dL で 2~3 週間維持されるまで混餌投与した (Pb1 期間)。その後、2 週間酢酸鉛の混餌投与を一旦止めた後 (POST-Pb1 期間)、2 匹のイエネコについては、さらに 2~3 週間酢酸鉛 (50~150 mg/kg/日 (32~96 mg Pb/kg/日²⁹)) を混餌投与し (Pb2 期間)、その後休止期間を設けた (POST-Pb2 期間)。視床下部外側野への電気刺激を行い、捕食性の攻撃性を調べた。

Pb1 期間及び Pb2 期間では、血中鉛濃度の上昇、捕食性行動発現に必要な視床下部外側野電気刺激の閾値の低下がみられた。POST-Pb1 期間及び POST-Pb2 期間では血中鉛濃度の低下、捕食性行動発現に必要な視床下部外側野電気刺激の閾値の上昇がみられた。また、血中鉛濃度と捕食性攻撃誘発に必要な視床下部外側野電気刺激閾値との間に負の関連があった。

著者らは、この結果から、低度の鉛中毒が反社会的及び攻撃的な行動の要因となる可能性があるとしている。(Li et al. 2003) (参照 178)

C57BL/6 マウス (雌) に酢酸鉛三水和物³⁴ (0、27、55 又は 109 ppm Pb (0、4.9、9.9、20 mg Pb/kg 体重/日³¹)) を交尾 2 週間前から授乳 10 日まで飲水投与し、妊娠期の鉛ばく露による児動物での杆体シグナル経路に関与する神経細胞への影響を調べた。

各投与群の児動物でみられた所見³⁰を表 44 に示す。

著者らは、妊娠期の低濃度の鉛ばく露は杆体と杆体双極細胞の神経発生の比例的増加を特徴とする持続的な網膜変化を引き起こすことが示唆されたとしている。(Giddabasappa et al. 2011) (参照 179)

表 44 交尾前-授乳期飲水投与試験 (マウス)

投与群 ppm Pb (mg Pb/kg 体重/日)	影響 (児動物)
27 以上 (4.9 以上)	網膜の外顆粒層、内顆粒層及び全層厚増大、杆体及び双極細胞増加

SD ラット (雄、各群 6 匹) に酢酸鉛 (0、0.01 又は 0.02% (0、7.6 又は 15.3 mg Pb/kg 体重/日³¹)) を 6 週間飲水投与し、鉛ばく露による網膜及び血液網膜関門透過性への影響、並びに血液網膜関門透過性に関与するタイト結合タンパク質である Claudin-5 及び Occludin 発現、血液網膜関門透過性上昇のメカニズムとしての Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) -Akt シグナル伝達経路の寄

³⁴ 本試験の投与条件は、Leasure ら (2008)と同様。(参照 360)

与について調べた。

各投与群でみられた所見³⁰を表 45 に示す。

著者らは、成人における環境鉛ばく露は、網膜層厚の減少、血液網膜関門の透過性上昇及びタイト結合タンパク質の発現減少を含む血液網膜関門への障害が網膜損傷を引き起こすこと、職業ばく露や高レベルの鉛ばく露は加齢黄斑変性、糖尿病及び脳卒中のリスクを高めることが示唆されたとしている。(Shen et al. 2016) (参照 180)

表 45 6 週間飲水投与試験 (ラット)

投与群 % (mg Pb/kg 体重 /日)	影響
0.02 (15.3)	網膜の外顆粒層、内顆粒層及び全層厚の減少、Claudin-5 発現減少、Occludin 発現減少
0.01 (7.6) 以上	血中鉛濃度上昇、血液網膜関門透過性上昇、pAkt (Ser473) リン酸化増加

pAkt (Ser473) : anti-Phospho-Akt

ヒト大動脈血管平滑筋細胞に硝酸鉛 (II) ($1 \mu\text{M Pb}^{2+}$) をばく露し、鉛ばく露が引き起こす炎症反応の分子メカニズム (プロスタグランジン E_2 (PGE_2) 分泌、細胞質性ホスホリパーゼ A_2 (cPLA_2) 及びシクロオキシゲナーゼ 2 (COX-2) 遺伝子発現等) を調べた。

濃度でみられた所見³⁰を表 46 に示す。

著者らは、鉛は血管平滑筋細胞の細胞外シグナル調節キナーゼ (ERK) 1/2 経路を通じて媒介される上皮成長因子受容体 (EGFR) のリン酸化を介した PGE_2 分泌や cPLA_2 及び COX-2 遺伝子発現を調節することが示されたとしている。(Chang et al. 2011) (参照 181)

表 46 *in vitro* 試験 (ヒト大動脈血管平滑筋細胞)

濃度 $\mu\text{M Pb}^{2+}$	影響
1	PGE_2 増加、 cPLA_2 及び COX-2 遺伝子発現増加、ERK1/2 リン酸化促進

3. ヒトにおける影響

一次報告で有害影響を及ぼさないとされた血中鉛濃度 (小児³⁵においては $4 \mu\text{g/dL}$ 以下、成人においては $10 \mu\text{g/dL}$ 以下) よりも低い血中鉛濃度での影響に

³⁵ 生後~15歳までを小児と定義される。(一次報告 P.89 脚注 33 参照)

ついて検討している疫学文献や新たな影響指標を認めたとする文献を選定した。

なお、一次報告で有害影響を及ぼさないとされた血中鉛濃度より高い血中鉛濃度での影響について検討している文献であっても、評価に有用であると判断した文献は選定対象とした。

上記の選定した文献を表 47～56 に示し、食品健康影響評価に用いた文献及び国内の情報を扱う文献は別添 2 本文にも記載した。

(1) 国内

①子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）

エコチル調査は前向き出生コホート調査であるが、以下は当該調査結果に基づく横断研究の知見である。

エコチル調査の知見を表 47 に示す。

妊婦 14,847 名（平均年齢±標準偏差：31.4±4.9 歳）を対象に妊娠中の母体血中鉛濃度と早産との関連を調査した。採血は妊娠中/後期（14～39 週）に行い、血中鉛濃度は中央値 5.96（25～75 パーセンタイル値：4.80～7.44）ng/g であった。血中鉛濃度により四分位群に分けて多変量ロジスティック回帰分析（潜在的交絡因子（年齢、妊娠前の体格指数（Body Mass Index：BMI）、喫煙習慣、パートナーの喫煙習慣、飲酒習慣、妊娠回数、出産回数、帝王切開分娩回数、子宮感染症、世帯収入、教育レベル及び小児の性別）で調整）を行ったところ、第 1 四分位（≤4.79 ng/g）に対する第 4 四分位（≥7.44 ng/g）のオッズ比は有意ではなかった。（Tsuji et al. 2018）（参照 80）（再掲）No.1³⁶

妊婦 14,408 名（平均年齢±標準偏差：30.9±4.9 歳）を対象に妊娠中の母体血中鉛濃度と免疫グロブリン E（Immunoglobulin E：IgE）との関連を調査した。総 IgE 及び卵白、室内塵、スギ花粉、動物のふけ及び蛾のアレルゲン特異的 IgE の測定は妊娠前期（中央値 15 週）に採血した血液試料で行い、鉛の測定は妊娠中又は後期（中央値 26 週）に採血した血液試料で行った。血中鉛濃度の平均値±標準偏差は 6.44±2.86 ng/g であった。血中鉛濃度により四分位群に分けて多変量回帰分析（因子（年齢、BMI、アレルギー疾患、妊娠中の喫煙/飲酒、パートナーの喫煙習慣、ペット、妊娠前期の採血時期及び居住地）で調整）を行ったところ、第 1 四分位（≤4.78 ng/g）に対する第 4 四分位（≥7.43 ng/g）のオッズ比は有意ではなかった。（Tsuji et al. 2019a）（参照 81）（再掲）No.2

³⁶ 「3. ヒトにおける影響」の各知見の概要に記載されている番号は後述の疫学の表の通し番号と対応している。

単胎妊娠 (singleton pregnancies) の妊婦 16,019 名 (平均年齢±標準偏差 : 31.3±5.0 歳) を対象に妊娠中の母体血中鉛濃度と前置胎盤及び癒着胎盤との関連を調査した。採血は妊娠中期及び後期に行い、血中鉛濃度は中央値 5.96 (25~75 パーセンタイル値 : 4.80~7.45) ng/g であった。血中鉛濃度により四分位群に分け、さらに前置胎盤及び癒着胎盤の有無を別々に多変量ロジスティック回帰分析 (共変量 (年齢、喫煙習慣、パートナーの喫煙習慣、飲酒習慣、妊娠回数、出産回数、帝王切開分娩回数、居住地域及び前置胎盤の有無 (癒着胎盤の分析のみ)) で調整) を行ったところ、前置胎盤の分析において、第 1 四分位 (≤ 4.79 ng/g) に対する第 2 四分位 (4.80~5.95 ng/g) のオッズ比 (2.59 (95%CI : 1.40~4.80, P=0.003)) は有意であったが、第 3 四分位 (5.96~7.44 ng/g) (1.32 (95%CI : 0.66~2.64, P=0.436)) 及び第 4 四分位 (≥ 7.45 ng/g) (1.34 (95%CI : 0.67~2.67, P=0.411)) は有意ではなかった。傾向性検定は有意であった (p-trend=0.007)。癒着胎盤との関連はみられなかった。

著者らは、前置胎盤について、用量反応関係はみられなかったが、鉛ばく露が前置胎盤に影響を及ぼす可能性を否定することはできないと考察している。(Tsuji et al. 2019b) (参照 82) (再掲) No.3

妊婦 16,955 名 (平均年齢±標準偏差 : 非妊娠糖尿病群 31.1±5.0 歳、妊娠糖尿病群 33.2±5.0 歳) を対象に妊娠中の母体血中鉛濃度と妊娠糖尿病との関連を調査した。採血は妊娠 22~28 週に行い、血中鉛濃度は幾何平均値 (幾何標準偏差) 6.05 (1.42) (範囲 1.50~70.9) ng/g であった。血中鉛濃度により四分位群に分け、さらに未産婦群と経産婦群に分けてロジスティック回帰分析 (共変量 (出産年齢、妊娠前の BMI、妊娠高血圧症、喫煙量及び妊娠糖尿病の既往歴 (経産婦群のみ)) で調整) を行ったところ、第 1 四分位 (≤ 5.00 ng/g) に対する第 4 四分位 (≥ 15.1 ng/g) のオッズ比は有意ではなかった。(Oguri et al. 2019) (参照 83) (再掲) No.4

妊婦 17,267 名 (平均年齢±標準偏差 : 31.0±5.0 歳) を対象に妊娠中の母体血中鉛濃度と妊婦のうつ症状との関連を調査した。うつ症状の診断にはメンタルヘルスを計測する質問票である K6³⁷⁾ を用いた。K6 のカットオフ値として

³⁷⁾ K6 (Kessler Psychological Distress Scale) : Kessler 心理的ストレス尺度とも呼ばれている。六つの質問 (nervousness、hopelessness、restlessness、worthlessness、effortfulness、feeling so depressed) について 4 段階で回答し、合計数 (0~24) で診断する。スコアが高いほどうつ症状のレベルが大きいことを示している。

スコアの合計が 13 個以上³⁸⁾ 又は 5 個以上³⁹⁾ を用いた。採血は妊娠中/後期 (平均値±標準偏差: 妊娠 27±3 週) に行い、血中鉛濃度は中央値 0.58 (範囲 0.14~6.75) µg/dL であった。血中鉛濃度により五分位群に分けて多変量ロジスティック回帰分析 (年齢、出産回数、婚姻状態、教育年数、就業状態、家族の年収、喫煙及び飲酒で調整) を行ったところ、第 1 五分位 (0.143~0.433 µg/dL) に対する第 5 五分位 (0.754~6.752 µg/dL) のオッズ比は有意ではなかった。一方、血中鉛濃度と社会的要因 (婚姻、教育、年収等) に関連がみられた。(Ishitsuka et al. 2020) (参照 84) (再掲) No.5

妊婦 16,243 名 (平均年齢±標準偏差: 31±5.0 歳) を対象に妊娠中の母体血中鉛濃度と出生時体重、胎児発育不全多変量線形回帰モデルで分析 (母親の出産年齢、妊娠前の BMI、妊娠中の体重増加量、教育年数、妊娠中の飲酒及び喫煙並びに出産回数で調整) を行った。血中鉛濃度は平均値±標準偏差 0.69±0.3 (範囲 0.16~7.4) µg/dL であり、母体血中鉛濃度 0.1 µg/dL 増加当たり、出生時体重 5.4 g の減少がみられた (95%CI: -7.5~-3.4)。また、同様の因子で調整して多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、母体血中鉛濃度 0.1 µg/dL 増加当たりの胎児発育不全 (Small for Gestational Age: SGA) 児のオッズ比は 1.03 (95%CI: 1.02~1.05)、低出生時体重児 (<2,500 g) のオッズ比は 1.03 (95%CI: 1.02~1.05) であった。一方、早産のオッズ比は有意ではなかった。(Goto et al. 2021) (参照 86) (再掲) No.6

妊婦 58,670 名 (平均年齢±標準偏差: 31.7±4.9 歳) を対象に妊娠中の母体血中鉛濃度と妊娠期間中の望ましい体重増加量との関連を調査した。採血は多くは妊娠中期又は後期に行ったが、妊娠前期に採血した人もいた。血中鉛濃度は中央値 5.83 (25~75 パーセンタイル値: 4.69~7.31) ng/g であった。妊娠期間中の望ましい体重増加の範囲の検討には、短期的な健康指標として、1 分後アプガースコア 7 未満、帝王切開、妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群、低出生体重、SGA、Large for Gestational Age (LGA)、巨大児、鉗子分娩及び吸引分娩並びに早産を用いた。長期的な健康指標として、出産後 6 か月の母親の体重並びに 3 歳時の小児の身長及び体重を用いた。妊婦を BMI によってやせ型、普通体型及び肥満体型の 3 群に分け、また、血中鉛濃度により四分位群に分けてロジスティック回帰分析 (収入、妊娠期間、年齢、飲酒、教育年数、就業、喫煙、騒音、出産回数、受動喫煙及び小児の性別で調整) を行い、オッズ比が 1 を超えない範囲を体重増加範囲とした。その結果、第 4 四分位群の肥満体型

³⁸⁾ Kessler らがカットオフ値に最適としているスコア数。

³⁹⁾ 日本人のカットオフ値に最適と考えられるスコア数。

の妊婦では妊娠期間中の望ましい体重増加量を決定することができなかった。
(Jung et al. 2020) (参照 85) (再掲) No.7

②東北コホート調査

東北コホート調査の知見を表 48 に示す。

幼児 387 名 (生後 42 か月) を対象に K-ABC⁴⁰ (Kaufman Assessment Battery for Children) を行った。重回帰分析 (交絡因子 (小児の性別、出生順、妊娠中の飲酒及び喫煙習慣、授乳期間、家族の年収並びに母親の知能指数 (Intelligence Quotient : IQ) で調整) を行ったところ、臍帯血中鉛濃度 (中央値 1.0 (範囲 0.4~4.8) $\mu\text{g}/\text{dL}$) と K-ABC スコアに関連はみられなかった。(Tatsuta et al. 2014) (参照 182) No.8

東北地方沿岸部の 12 歳の小児 289 名 (男児 : 148 名、女児 : 141 名) を対象に児童向けウェクスラー知能検査第 4 版 (Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition : WISC-IV) 及び Boston Naming Test (BNT) ⁴¹ を行い、母親の臍帯血中鉛濃度及び小児の血中鉛濃度と知能との関連が調査された。臍帯血中鉛濃度の中央値は男児の母親で 0.8 (5~95 パーセンタイル値 : 0.4~1.4) $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、女児の母親で 0.8 (5~95 パーセンタイル値 : 0.4~1.5) $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、血中鉛濃度 (2015~2018 年に採血) の中央値は男児で 0.7 (5~95 パーセンタイル値 : 0.4~1.1) $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、女児で 0.6 (5~95 パーセンタイル値 : 0.3~1.0) $\mu\text{g}/\text{dL}$ であった。全検査 IQ (Full-Scale IQ : FSIQ) の平均値±標準偏差は男児で 96.3±12.0、女児で 99.6±10.8 であった。重回帰分析 (出生時体重、妊娠中の飲酒及び喫煙、小児の受動喫煙状況、家族の年収、小児が生後 18 か月時点の母親の Raven スコア⁴²、検査実施者並びに臍帯血中総水銀濃度で調整) を行ったところ、男児の母親の臍帯血中鉛濃度と BNT スコア、男児の血中鉛濃度と FSIQ スコア及び BNT スコア (cues あり) に負の関連がみられた。男児の血中鉛濃度を四分位群に分け、Scheffe 多重比較検定を行ったところ、第

⁴⁰ 子どもの知的能力を、認知処理過程と知識・技能の習得度の両面から評価し、得意な認知処理様式を見つけ、それを子どもの指導・教育に活かすことを目的としている。適用年齢は、2 歳 6 か月から 12 歳 11 か月。(日本 K-ABC アセスメント学会)

⁴¹ BNT は 1983 年に米国で開発された語彙検査である。白黒の線で描かれた絵を対象児に提示してその名称を回答させるものであり全 60 問から構成される。まず絵を提示し制限時間内に正答が得られれば次問に進む。誤答の場合や制限時間内に回答されなかった場合は「手がかり (cues)」を与え、制限時間内に正答が得られれば次問に進む。

⁴² Raven standard progressive matrices : アメリカの心理学者レーヴンによって 1938 年に考案された知能検査。法則性のある幾何学図形が与えられ、一箇所欠けている図柄を選択肢より選ばせる課題である。

1～3 四分位 (0.33～0.89 $\mu\text{g/dL}$) と比較して第 4 四分位 (0.90～1.71 $\mu\text{g/dL}$) の WISC-IV スコア及び BNT スコア (cues あり) が低下⁴³した。著者らは、出生前及び出生後の低濃度の鉛ばく露が小児の神経発達に有害影響を及ぼすことが示唆され、また、影響は男児のみにみられ、女児にはみられなかったことから、男児は女児よりも鉛ばく露に対してより脆弱であるとしている。(Tatsuta et al. 2020) (参照 89) (再掲) No.9

(2) 海外

①小児の神経系への影響

a. コホート研究

小児における鉛ばく露による神経への影響を調査した知見 (コホート研究) を表 49 に示す。

英国ブリストルのコホート調査 (Avon Longitudinal Study of Parents and Children : ALSPAC) に参加した小児 488 名を対象に幼少期の血中鉛濃度と 7～8 歳時の行動 (behaviour) との関連を調査した。行動の評価指標として Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)、Development And Well-being Assessment (DAWBA)、Anti-social Behaviour Interview、注意 (attention) の評価指標として Test of Everyday Attention for Children (TEACh)、及び学力 (educational performance) の指標として national Standard Assessment Tests (SATs) を用いた。採血は生後 30 か月時に行い、血中鉛濃度分布は 0～2 $\mu\text{g/dL}$ が 21%、2～5 $\mu\text{g/dL}$ が 52%、5～10 $\mu\text{g/dL}$ が 21%、>10 $\mu\text{g/dL}$ が 6%であった。回帰分析 (regression analysis) (潜在的交絡因子 (小児の性別、母親の教育歴、喫煙、家の所有権、6 か月時の家の施設スコア、妊娠中の父親の社会経済的地位、Family Adversity Index (住居の質、金銭的な困難、partner relationships、母親の精神状態、犯罪性、過剰アルコールと薬物) 及び 6 か月時の親の態度) で調整) したところ、血中鉛濃度 0～2 $\mu\text{g/dL}$ に対して、2～5 $\mu\text{g/dL}$ ではオッズ比の低下はみられなかったが、5～10 $\mu\text{g/dL}$ 及び 10 $\mu\text{g/dL}$ 以上で学力 (書き) のオッズ比が低下し (5～10 $\mu\text{g/dL}$ 0.49 (95%CI : 0.31～0.78、P=0.003) 及び 10 $\mu\text{g/dL}$ 以上 0.44 (95%CI : 0.21～0.93、P=0.031))、血中鉛濃度 10 $\mu\text{g/dL}$ 以上で教師が報告した過活動、問題行動及び反社会的行動のオッズ比が上昇した (過活動 2.82 (95%CI : 1.08～7.35、P=0.034)、問題行動 2.69 (95%CI : 1.06～6.81、P=0.037) 及び反社会行動 2.90 (95%CI : 1.05～8.03、P=0.040))。

⁴³ 原著の Figure 2 から、第 1～3 四分位群と比較して第 4 四分位群において FSIQ スコアが 3 ポイント以上低下しているように読み取れる。

親が報告した過活動及び問題行動、活動及び注意スコア、注意に関するテスト、学力（読解、つづり、数学）のオッズ比は有意ではなかった。
(Chandramouli et al. 2009) (参照 183) No.15

台湾 台中市の妊婦 119 名（平均年齢 29.2（範囲 20～40）歳）及び出生児を対象に妊娠期の母体血中鉛濃度、臍帯血中鉛濃度及び幼少期の血中鉛濃度と神経発達への影響及び認知機能との関連を調査した。採血は妊娠後期（妊娠 28 週以降）、出産時（臍帯血）、小児の 2～3 歳、5～6 歳及び 8～9 歳に行い、血中鉛濃度の幾何平均値はそれぞれ 2.21（範囲 0.4～7.2）、1.30（範囲 0.26～2.92）、2.48（範囲 0.5～8.4）、2.49（範囲 1.1～4.8）、1.97（範囲 0.9～5.3） $\mu\text{g}/\text{dL}$ であった。IQ の指標として 5～6 歳の測定には Chinese version of Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - Revised (WPPSI-R)、8～9 歳の測定には WISC-III を用いた。認知機能の指標として 2～3 歳の測定にベイリー乳幼児発達検査 (Bayley Scales of Infant Development : BSID) - II の精神発達指標 (Mental Development Index : MDI) 及び精神運動発達指標 (Psychomotor Development Index : PDI) を用いた。IQ の平均値 \pm 標準偏差は 5～6 歳で言語性 IQ (Verbal IQ : VIQ) 103.7 ± 13.2 （範囲 73～140）、動作性 IQ (Performance IQ : PIQ) 106.9 ± 14.1 （範囲 69～141）及び FSIQ 105.9 ± 13.7 （範囲 78～136）、8～9 歳で VIQ 110.8 ± 12.3 （範囲 75～137）、PIQ 108.2 ± 12.4 （範囲 82～136）及び FSIQ 110.2 ± 11.9 （範囲 86～138）であった。ピアソン相関分析では、2～3 歳の血中鉛濃度と 5～6 歳時の PIQ 及び FSIQ、5～6 歳の血中鉛濃度と 5～6 歳時の PIQ、8～9 歳時の PIQ 及び FSIQ との間に負の関連がみられた（2～3 歳の血中鉛濃度との相関係数：5～6 歳 PIQ -0.240、5～6 歳 FSIQ -0.229、5～6 歳の血中鉛濃度との相関係数：5～6 歳 PIQ -0.277、8～9 歳 PIQ -0.270 及び 8～9 歳 FSIQ -0.296、全て $P<0.05$ ）。多変量重回帰分析（小児の性別、母親の血中鉛濃度、年齢、教育年数及び妊娠中の飲酒で調整）を行ったところ、5～6 歳時の血中鉛濃度と 8～9 歳時の FSIQ に負の関連がみられた（ β -0.313 (95%CI : -17.1～-2.16、 $P=0.012$))。 (Huang et al. 2012) (参照 184) No.18

b. 横断研究

小児における鉛ばく露による神経への影響を調査した知見（横断研究）を表 50 に示す。

米国 NHANES (2001～2004) のデータを用いて、3,081 名の小児 (8～

15歳)の血中鉛濃度と Conduct Disorder との関連が調査された。対象者の 2.06%に Conduct Disorder がみられた。Conduct Disorder は Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV) で診断した。血中鉛濃度により四分位群に分けてロジスティック回帰分析(小児の年齢、性別、人種、コチニン濃度、母親の出産年齢、出生前受動喫煙及び貧困度で調整)を行ったところ、第1四分位(0.2~0.7 µg/dL)に対する第2四分位(0.8~1.0 µg/dL)、第3四分位(1.1~1.4 µg/dL)及び第4四分位(1.5~10 µg/dL)のオッズ比が上昇した(第2四分位 7.24 (95%CI : 1.06~49.47)、第3四分位 12.37 (95%CI : 2.37~64.56) 及び第4四分位 8.64 (95%CI : 1.87~40.04))。また、出生前受動喫煙及びコチニン濃度によってもオッズ比が上昇した。(Braun et al. 2008) (参照 185) No.24

米国 NHANES (2001~2004) のデータを用いて、2,588名の小児(8~15歳)の血中鉛濃度と ADHD との関連が調査された。対象者の 8.7%は ADHD 児であった。ADHD は DSM-IVで診断した。血中鉛濃度により三分位群に分けてロジスティック回帰分析(logistic regression analyses)(予測因子(出生時体重、小児の性別、年齢、人種及び民族、出産年齢、出生後受動喫煙、貧困、Neonatal Intensive Care Unit (NICU)に入っていたかどうか並びに幼稚園又は保育園に通っていたかどうか)で調整)を行ったところ、第1三分位(0.2~0.8 µg/dL)に対する第3三分位(>1.3 µg/dL)のオッズ比が上昇した(2.3 (95%CI : 1.5~3.8, P=0.001))。また、女兒よりも男児のオッズ比が高く(1.9 (95%CI : 1.4~2.5, P<0.001))、出生前受動喫煙及び幼稚園等の通園によってもオッズ比が上昇した。(Froehlich et al. 2009) (参照 186) No.25

米国 NHANES (2003~2004) のデータを用いて、1,411名の小児(6~15歳)の血中鉛濃度と学習障害(Learning Disabilities)との関連が調査された。血中鉛濃度の平均値±標準偏差は 1.32±0.95 µg/dL であった。ロジスティック回帰分析(標準共変量(性別、人種等)で調整)したところ、血中鉛濃度 1 µg/dL の増加で学習障害のオッズ比が 1.19 に上昇した(95%CI : 1.00~1.40, P=0.044))。また、男児よりも女兒のオッズ比が低かった(0.45 (95%CI : 0.246~0.83, P=0.011))。血中鉛濃度を 0~50 パーセンタイル(0.2~1.007 µg/dL)、50~75 パーセンタイル(1.007~1.53 µg/dL) 及び 75~100 パーセンタイル(1.530~13.50 µg/dL) の 3 群に分けて解析したところ、0~50 パーセンタイルに対する 50~75 及び 75~100 パーセンタイルの有病率比(prevalence ratio)はそれぞれ 1.46 (95%CI: 1.11~1.92, P=0.0017)

及び 1.95 (95%CI : 1.16~3.29、P=0.0033) であった。(Geier et al. 2017)
(参照 187) No.26

韓国 (大邱広域市、慶州市及び安養市) の小学 3 年生及び 6 年生 302 名を対象に血中鉛濃度と認知機能 (IQ) 及び個人能力との関連が調査された。IQ の指標として KIT-P set (Korean Institute for Research in the Behavior Science, Intelligence Test, and Primary)、個人能力の指標として KPI-C set (Korean Personality Inventory for Children) を用いた。血中鉛濃度の高濃度群及び低濃度群の幾何平均値 (幾何標準偏差) はそれぞれ 3.74 (1.23) 及び 1.92 (1.41) $\mu\text{g/dL}$ であった。母親の教育歴及び居住地域で調整した結果、血中鉛濃度高濃度群では低濃度群と比較して約 4 ポイントの IQ 低下がみられた (高濃度群 : 106.4 ± 13.7 、低濃度群 : 110.0 ± 14.9 (P=0.034))。同様に、血中鉛濃度高濃度群で多動性及び自閉スコアの増加がみられた (それぞれ P=0.037 及び P=0.012)。その他の認知機能 (語彙、推測、数学、知覚)、個人的な能力 (自己中心的、語彙発達、姿勢発達、不安、抑うつ、構成、非行、家族との関わり、社会との関わり、精神疾患) に関連はみられなかった。(Kim et al. 2010a) (参照 188) No.42

②胎児期ばく露の小児への影響

胎児期鉛ばく露による鉛の影響を調査した知見を表 51 に示す。

台湾 台中市の妊婦 119 名 (平均年齢 29.2 (範囲 20~40) 歳) 及び出生児を対象に妊娠期の母体血中鉛濃度、臍帯血中鉛濃度及び幼少期の血中鉛濃度と神経発達への影響及び認知機能との関連を調査した。採血は妊娠後期 (妊娠 28 週以降)、出産時 (臍帯血)、小児の 2~3 歳、5~6 歳及び 8~9 歳に行い、血中鉛濃度の幾何平均値はそれぞれ 2.21 (範囲 0.4~7.2)、1.30 (範囲 0.26~2.92)、2.48 (範囲 0.5~8.4)、2.49 (範囲 1.1~4.8)、1.97 (範囲 0.9~5.3) $\mu\text{g/dL}$ であった。IQ の指標として 5~6 歳の測定には Chinese version of WPPSI-R、8~9 歳の測定には WISC-III を用いた。認知機能の指標として 2~3 歳の測定に BSID-II の MDI 及び PDI を用いた。IQ の平均値 \pm 標準偏差は 5~6 歳で VIQ 103.7 ± 13.2 (範囲 73~140)、PIQ 106.9 ± 14.1 (範囲 69~141) 及び FSIQ 105.9 ± 13.7 (範囲 78~136)、8~9 歳で VIQ 110.8 ± 12.3 (範囲 75~137)、PIQ 108.2 ± 12.4 (範囲 82~136) 及び FSIQ 110.2 ± 11.9 (範囲 86~138) であった。多変量重回帰分析 (multivariate multiple regression analysis) (小児の性別、母親の血中鉛濃度、教育年数及び妊娠中の飲酒で調整) を行ったところ、母体血及び臍帯血中鉛濃度と小児の神経発達及び認知機

能に関連はみられなかった。(Huang et al. 2012) (参照 184) (再掲) No.18

韓国の Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study に参加した妊婦 884 名 (平均年齢 30.2 ± 3.6 歳) 及び出生児を対象に妊娠期の母体血中鉛濃度と幼少期の認知機能との関連を調査した。認知機能は小児が生後 6 か月の時に行った BSID-II の MDI 及び PDI を用いた。採血は妊娠前期 (妊娠 20 週以前) 及び出産前 (中央値 39 週) に行い、血中鉛濃度の幾何平均値はそれぞれ 1.36 (範囲 0.26~9.10) $\mu\text{g/dL}$ 及び 1.27 (範囲 0.12~4.28) $\mu\text{g/dL}$ であった。多変量回帰分析 (出生時体重、小児の性別、母親の年齢、教育歴、収入、授乳期間、居住地域及び出産前の血中カドミウム濃度で調整) したところ、出産前の血中鉛濃度と MDI スコア低下に関連がみられた。(Kim et al. 2013) (参照 189) No.64

③成人の腎臓への影響

成人における鉛ばく露による腎臓への影響を調査した知見を表 52 に示す。

米国 NHANES (1988~1994) のデータを用いて、769 名の成人 (12~20 歳) の血中鉛濃度と推算糸球体ろ過量 (estimated Glomerular Filtration Rate : eGFR) (血清シスタチン C 及び血清クレアチニン濃度を用いて算出) との関連が調査された。血中鉛濃度の中央値は 1.5 (25~75 パーセンタイル値 : 0.7~2.9) $\mu\text{g/dL}$ であった。血中鉛濃度により四分位群に分けて直線回帰分析 (linear regression) (年齢、性別、人種及び民族、居住地域、収入、喫煙、肥満及び family reference person の教育歴で調整) を行ったところ、第 1 四分位 ($\leq 1.0 \mu\text{g/dL}$) に対する第 4 四分位 ($> 2.9 \mu\text{g/dL}$) の eGFR が低下した (-6.6 (95%CI : -12.6~-0.7)、p-trend=0.009)。血清クレアチニン濃度で算出した eGFR は有意に低下しなかった。(Fadrowski et al. 2010) (参照 190) No.67

米国 NHANES (1999~2002) のデータを用いて、3,941 名の成人 (20 歳以上) (妊婦を除外) の血中鉛濃度と eGFR (①Modification of Diet in Renal Disease (MDRD 式)、②Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI 式)、③Cystatin C single variable 式、④Cystatin C multivariable 式、⑤Combined cystatin C/creatinine 式の五つの算出式を用いて算出。このうち、①MDRD 式、②CKD-EPI 式、⑤Combined 式の三つの算出式では血清クレアチニンを使用) との関連が調査された。血中鉛濃度の幾何平均値は 1.7 (25~75 パーセンタイル値 : 1.1~2.5) $\mu\text{g/dL}$ であった。血中鉛濃度により三

分位群に分けて直線回帰分析（調査年、性別、年齢、人種及び民族、BMI、教育歴、喫煙、コチニンカテゴリー、飲酒、高血圧、糖尿病、対数変換した血中カドミウム濃度で調整）を行ったところ、CKD-EPI 以外の四つの式での算出結果において、第 1 三分位 ($\leq 1.3 \mu\text{g/dL}$) に対する第 3 三分位 ($> 2.2 \mu\text{g/dL}$) の eGFR が有意に低下した。また、60 歳以上に限定して、eGFR がカットオフ値 ($60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$) を下回る人の割合について、ロジスティック回帰分析が行われた。その結果、全ての式での eGFR 算出結果において、第 1 三分位 ($\leq 1.3 \mu\text{g/dL}$) に対する第 3 三分位 ($> 2.2 \mu\text{g/dL}$) のオッズ比が上昇した (MDRD : 1.90 (95%CI : 1.26~2.87) (p-trend=0.002)、CKD-EPI : 1.78 (95%CI : 1.18~2.69) (p-trend=0.003)、Cystatin C single variable : 1.57 (95%CI : 1.01~2.46) (p-trend=0.040)、Cystatin C multivariable : 2.02 (95%CI : 1.28~3.17) (p-trend=0.004)、Combined : 2.00 (95%CI : 1.29~3.08) (p-trend=0.003))。 (Spector et al. 2011) (参照 191) No.68

米国 NHANES (1999~2006) のデータを用いて、14,778 名の成人 (20 歳以上) (妊婦を除外) の血中鉛濃度とアルブミン尿及び eGFR (MDRD を用いて算出) との関連が調査された。血中鉛濃度の幾何平均値は $1.58 \mu\text{g/dL}$ ($0.076 \mu\text{mol/L}$)、中央値は 1.60 (25~75 パーセンタイル値 : $1.00\sim 2.40$) $\mu\text{g/dL}$ であった。血中鉛濃度により四分位群に分けて、eGFR がカットオフ値 ($60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$) を下回る人の割合について、ロジスティック回帰分析 (調査年、性別、年齢、人種及び民族、BMI、教育歴、喫煙、対数変換した血清コチニン濃度、飲酒、高血圧、糖尿病、月経の有無並びに対数変換した血中カドミウム濃度で調整) が行われた。その結果、第 1 四分位 ($\leq 1.1 \mu\text{g/dL}$) に対する第 4 四分位 ($> 2.4 \mu\text{g/dL}$) のオッズ比が上昇し (1.56 (95%CI : $1.17\sim 2.08$))、傾向性検定でも有意であった (p-trend < 0.001)。アルブミン尿の有無についても第 1 四分位に対する第 4 四分位のオッズ比が上昇したが、対数変換した血中カドミウム濃度で調整すると関連はみられなくなった。また、サブグループ解析では、人種によって、eGFR がカットオフ値を下回る人の割合に関するオッズ比に差がみられた (White 1.31 (95%CI : $1.16\sim 1.48$)、Black 1.61 (95%CI : $1.28\sim 2.03$)、Mexican American 1.54 (95%CI : $1.29\sim 1.84$)、Others 0.99 (95%CI : $0.62\sim 1.58$)、 $P_{\text{interaction}}=0.03$)。 (Navas-Acien et al. 2009) (参照 192) No.69

米国 NHANES (2007~2012) のデータを用いて、4,875 名の成人 (幾何平均年齢 (標準誤差) : 44.10 (0.49) 歳) (妊婦及び授乳婦を除外) の血中鉛濃度と eGFR (血清クレアチニン濃度を用いて算出) 及び尿中アルブミンとの

関連が調査された。対象者の 6.13%は慢性腎疾患（Chronic Kidney Disease : CKD）があり、8.79%は潜在的なアルブミン尿があった。血中鉛濃度及び尿中鉛濃度の幾何平均値（標準誤差）はそれぞれ 1.23 (0.02) $\mu\text{g/dL}$ 及び 0.45 (0.01) $\mu\text{g/L}$ であった。血中鉛濃度により四分位群に分けて多変量線形回帰分析（multivariate linear regression）（年齢、人種及び民族、性別、糖尿病、飲酒、教育歴、喫煙、体重、高血圧、腎機能低下及び腎不全並びに血清コチニン濃度で調整）を行ったところ、第 1 四分位 ($\leq 0.79 \mu\text{g/dL}$) に対する第 3 四分位 (1.21~1.82 $\mu\text{g/dL}$) 及び第 4 四分位 ($> 1.82 \mu\text{g/dL}$) の eGFR が低下し、傾向性検定も有意であった (β : 第 3 四分位 -2.02 (95%CI : -4.00~-0.05) 及び第 4 四分位 -3.27 (95%CI : -5.39~-1.16)) ($p\text{-trend}=0.02$) が、対数変換した血中カドミウム濃度で調整すると第 3 四分位では影響はみられなくなり傾向性も有意でなくなった ($p\text{-trend}=0.08$)。尿中鉛濃度により四分位群に分けて同様の解析（さらに対数変換した尿中クレアチニン濃度で調整）を行ったところ、第 1 四分位 ($\leq 0.25 \mu\text{g/L}$) に対する第 3 四分位 (0.47~0.79 $\mu\text{g/L}$) 及び第 4 四分位 ($> 0.79 \mu\text{g/L}$) の eGFR が上昇し、傾向性も有意であった (β : 第 3 四分位 5.96 (95%CI : 4.13~7.78) 及び第 4 四分位 8.51 (95%CI : 6.46~10.55)) ($p\text{-trend}<0.01$)。血中鉛濃度及び尿中鉛濃度と尿中アルブミンとの関連はみられなかった。(Buser et al. 2016) (参照 193) No.70

フランスのノイエール=ゴドー及びオービーの汚染地域（非鉄製錬所周辺）又は非汚染地域に居住する成人 600 名（18~54 歳）及び小児 400 名（8.5~12.3 歳）を対象に血中鉛濃度と尿中腎臓パラメータとの関連を調査した。総タンパク濃度、アルブミン濃度、トランスフェリン濃度、 β_2 -ミクログロブリン濃度、レチノール結合タンパク濃度、尿細管刷子縁抗原、総 *N*-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ (*N*-acetyl- β -D-glucosaminidase : NAG) 活性、並びに血清及び尿中クレアチニン濃度（成人のみ）（クレアチニン濃度以外は全てクレアチニンで補正）を指標とした。血中鉛濃度の幾何平均値（幾何標準偏差）は汚染地域及び非汚染地域でそれぞれ、成人男性で 6.78 (0.172)（範囲 1.24~24.3）及び 7.13 (0.183)（範囲 1.08~26.24） $\mu\text{g/dL}$ 、成人女性で 5.25 (0.181)（範囲 0.58~18.79）及び 4.17 (0.201)（範囲 0.15~15.35） $\mu\text{g/dL}$ 、男児で 4.22 (0.202)（範囲 0.457~14.8）及び 3.42 (0.192)（範囲 0.229~10.7） $\mu\text{g/dL}$ 、女児で 3.69 (0.174)（範囲 0.78~16.6）及び 2.74 (0.200)（範囲 0.16~12.6） $\mu\text{g/dL}$ であった。変数増減法による重回帰分析（予測因子（対数変換した血中カドミウム濃度、対数変換した尿中水銀及びクレアチニン濃度、年齢、性別、BMI、居住地域、喫煙（成人のみ）並びに飲酒（成人のみ））で調整）を行ったところ、血中カドミウム濃度と尿中総 NAG 活性値間のみ正の関連がみら

れたが、血中鉛濃度との関連は認められなかった。成人及び小児のいずれの腎臓パラメータも汚染地域住民と非汚染地域住民で有意差はみられなかった。

(de Burbure et al. 2003) (参照 194) No.73

スウェーデンの一般集団を対象とした Malmö Diet and Cancer Study の心血管コホート (MDCS-CC) において、1991~1994 年に行われたベースライン調査に参加した成人 6,103 名 (46~67 歳) のうち解析対象となった 4,341 名 (平均年齢 57 ± 5.9 歳、年齢中央値 56 歳、年齢範囲 46~67 歳) 及び 2007~2012 年のフォローアップ調査に参加し解析対象となった 2,567 名について、ベースライン調査時の血中鉛濃度と腎機能との関連を調査した。具体的には、eGFR (①CKD-EPI 式 (血清クレアチニンベースの式)、②シスタチン C ベースの式、③血清クレアチニン及びシスタチン C を合わせた Combined 式の三つの算出式を用いて算出) について、ベースライン調査時とフォローアップ調査時との間の eGFR 変化量及び慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD) 発症 (CKD の診断は、Swedish National Hospital Discharge Register に記録された情報に基づく) を調査した。赤血球で測定した鉛濃度をヘマトクリットで除して血中鉛濃度に換算しており (著者らは、鉛は主に赤血球中に存在し、血漿中に存在するのは 1%未満としている)、ベースライン調査時の 4,341 名の血中鉛濃度の中央値は 2.5 (範囲 0.15~25.8) $\mu\text{g/dL}$ であった。ベースライン調査時の血中鉛濃度による四分位と eGFR 変化量 (追跡期間は平均 16 年間) との関連について、多変量線形回帰分析 (年齢、性別、喫煙、飲酒、高血圧、糖尿病、胴囲、ベースライン調査時の eGFR 及び教育歴で調整) を行ったところ、第 1 四分位群 (血中鉛濃度中央値 1.5 (範囲 0.15~1.85) $\mu\text{g/dL}$) と比較すると、第 3 四分位群 (血中鉛濃度中央値 2.9 (範囲 2.47~3.30) $\mu\text{g/dL}$) 及び第 4 四分位群 (血中鉛濃度中央値 4.6 (範囲 3.30~25.8) $\mu\text{g/dL}$) では、eGFR 低下の程度が大きかった (第 3 四分位群: 血清クレアチニン式で -2.9 (95%CI: -4.3~-1.5)、 $p < 0.001$ 、combined 式で -2.6 (95%CI: -4.0~-1.2)、 $p < 0.001$ 、第 4 四分位群: 血清クレアチニン式で -2.3 (95%CI: -3.8~-0.73)、 $p = 0.004$ 、combined 式で -2.3 (95%CI: -3.8~-0.85)、 $p = 0.002$)。ベースライン調査から 2013 年までの追跡期間中の CKD 発症 (対象集団全体で 185 症例) については、ベースライン調査時の血中鉛濃度第 1 四分位群から第 3 四分位群を合わせた群に対する第 4 四分位群のハザード比は上昇した (1.49 (95%CI: 1.07~2.08)、 $p = 0.02$) が、第 1 四分位群に対する第 4 四分位群のハザード比では上昇はみられなかった。(Harari et al. 2018) (参照 195) No.74

韓国 KNHANES (2008~2010) のデータを用いて、5,924 名の成人 (20 歳

以上) (妊婦を除外) の血中鉛濃度と eGFR (血清クレアチニン濃度を用いて算出) との関連が調査された。血中鉛濃度の幾何平均値は 2.289 (95%CI: 2.258 ~ 2.319) $\mu\text{g/dL}$ であった。血中鉛濃度により四分位群に分けてロジスティック回帰分析 (logistic regression analysis) (性別、年齢、居住地域、教育歴、喫煙習慣、飲酒習慣、高血圧、糖尿病、ヘモグロビン濃度、血中カドミウム濃度及び血中水銀濃度で調整) を行ったところ、第 1 四分位 ($\leq 1.734 \mu\text{g/dL}$) に対する第 4 四分位 ($> 3.010 \mu\text{g/dL}$) の eGFR 低下 ($< 80.63 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) のオッズ比が上昇した (1.631 (95%CI: 1.246 ~ 2.136))。 (Kim and Lee 2012) (参照 196) No.76

④成人 (妊婦を含む) の心血管系への影響

成人及び妊婦における鉛ばく露による心血管系への影響を調査した知見を表 53-1、表 53-2、表 53-3 に示す。

米国 NHANES (1988~1994) のデータを用いて、6,016 名の成人 (平均年齢 44 歳) の血中鉛濃度と血圧との関連が調査された。22.7% に高血圧 (降圧剤服用の自己申告、拡張期血圧 $\geq 90 \text{ mmHg}$ 、収縮期血圧 $\geq 140 \text{ mmHg}$) がみられた。血中鉛濃度の平均値 \pm 標準誤差は $2.99 \pm 0.09 \mu\text{g/dL}$ であった。血中鉛濃度により四分位群に分けたところ、第 1 四分位 ($0.7 \sim 1.4 \mu\text{g/dL}$) に対する第 4 四分位 ($3.8 \sim 52.9 \mu\text{g/dL}$) の拡張期及び収縮期血圧並びに高血圧の割合が高く、傾向性検定も有意であった ($p\text{-trend} < 0.001$)。対象者を非ヒスパニック系白人、非ヒスパニック系黒人及びメキシコ系アメリカ人に分けて多変量ロジスティック回帰分析 (multivariable logistic regression) (性別、年齢、BMI、教育年数、喫煙、飲酒、教育歴、血清クレアチニン濃度、血清カルシウム濃度、糖化ヘモグロビン濃度及びヘマトクリットで調整) を行ったところ、非ヒスパニック系黒人のみで第 1 四分位に対する第 2 四分位 ($1.5 \sim 2.3 \mu\text{g/dL}$)、第 3 四分位 ($2.4 \sim 3.7 \mu\text{g/dL}$) 及び第 4 四分位 ($3.8 \sim 52.9 \mu\text{g/dL}$) の高血圧のオッズ比が上昇した (第 2 四分位 1.83 (95%CI: 1.08 ~ 3.09)、第 3 四分位 2.38 (95%CI: 1.40 ~ 4.06) 及び第 4 四分位 2.92 (95%CI: 1.58 ~ 5.41))。この解析ではアミノレブリン酸脱水素酵素遺伝子 (*ALAD*) *1-1* と *ALAD1-2/2-2* の違いによる高血圧への影響はみられなかったが、*ALAD1-2/2-2* のみで行った解析では非ヒスパニック系白人のみで第 4 四分位の高血圧のオッズ比が上昇した (2.00 (95%CI: 1.12 ~ 3.55))。 (Scinicariello et al. 2010) (参照 197) No.79

米国 NHANES (1999~2008) のデータを用いて、8,194 名の成人 (40~65

歳) (妊婦を除外) の血中鉛濃度と血圧との関連が調査された。血中鉛濃度の幾何平均値 (幾何標準誤差) は 1.69 (0.02) $\mu\text{g/dL}$ であった。血中鉛濃度により五分位群に分けて多重ロジスティック回帰分析 (性別、年齢、人種及び民族、教育歴、婚姻状態並びに喫煙、飲酒及び降圧剤使用の有無で調整) を行ったところ、第 1 五分位 (<1.05 $\mu\text{g/dL}$) に対する第 3 五分位 (1.45~1.90 $\mu\text{g/dL}$)、第 4 五分位 (1.91~2.69 $\mu\text{g/dL}$) 及び第 5 五分位 (>2.70 $\mu\text{g/dL}$) の拡張期血圧上昇 (≥ 90 mmHg) のオッズ比が上昇した (第 3 五分位 1.56 (95%CI: 1.11~2.19)、第 4 五分位 1.80 (95%CI: 1.24~2.60) 及び第 5 五分位 1.77 (95%CI: 1.25~2.50))。対象者をアロスタティック負荷 (Allostatic Load : AL) ⁴⁴ のスコアで分けて解析した結果、高 AL 群の拡張期血圧上昇のオッズ比が上昇し、低 AL 群の拡張期血圧上昇のオッズ比、高 AL 群の収縮期血圧上昇 (≥ 140 mmHg) のオッズ比は傾向性検定のみ有意であった。(Zota et al. 2013) (参照 198) No.81

ベルギーの非鉄製錬所からの排気によって汚染された地域と非汚染地域の住民を対象に行われた横断研究 (cross-sectional CadmiBel (Cadmium in Belgium) Study) 及びフォローアップ期間の研究 (PheeCad (Public Health and Environmental Exposure to Cadmium)) に参加した成人 728 名 (20~82 歳) を対象に血中鉛濃度と血圧との関連が調査された。血中鉛濃度の平均値 (5~95 パーセンタイル値) はベースラインの男性及び女性で 11.4 (5.6~28.8) 及び 6.6 (3.3~14.5) $\mu\text{g/dL}$ 、フォローアップ後の男性及び女性で 7.7 (3.7~20.1) 及び 4.8 (1.7~11.8) $\mu\text{g/dL}$ であった。血圧測定は従来の座位での測定方法と 24 時間携帯式モニタリングの二つの方法で行った。多変量解析 (共変量 (性別、年齢、BMI、喫煙又は飲酒習慣、身体活動、仕事でのばく露、社会階級、月経の有無、薬の服用 (降圧剤、経口避妊薬、ホルモン補充療法)、ヘマトクリット、ヘモグロビン濃度、血清カルシウム濃度、24 時間尿中ナトリウム及びカリウム排泄量並びに γ -グルタミルトランスフェラーゼ活性) で調整) を行ったところ、血圧増加との関連は一貫していなかった。(Staessen et al. 1996) (参照 199) No.86

スウェーデン ストックホルムのコホート調査 (Kungsholmen project) に参加した成人 762 名 (75 歳以上 (平均年齢 87.3 歳)) を対象に血中鉛濃度と

⁴⁴ ストレスレベルがある閾値を超えてしまうと、それが原因で脳や身体に障害が発生する。このストレスによる心身の疲弊のこと。原著では尿中クレアチニン、尿中 C 反応性タンパク質、血清アルブミン、血清中性脂肪、血清 HDL コレステロールの血漿グリコヘモグロビンの七つのスコアから計算している。

血圧との関連が調査された。血中鉛濃度の平均値±標準偏差は $3.7 \pm 2.3 \mu\text{g/dL}$ ($0.18 \pm 0.11 \mu\text{mol/L}$) であった。鉛を従属変数として異なる重回帰モデルによる解析を行ったが、血中鉛濃度と年齢、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、又は認知機能（ミニメンタルステート検査（MMSE））の間に関連はみられなかった。（Nordberg et al. 2000）（参照 200） No.87

米国メリーランド州ボルチモアの cohorts 調査（Baltimore Tracking Health Related to Environmental Exposures (THREE) Study）に参加した妊婦 285 名（平均年齢 26（範囲 14～43）歳）（アフリカ系アメリカ人 70.9%）を対象に臍帯血中鉛濃度と陣痛及び出産時の血圧との関連を調査した。血圧は分娩入院時（Admission）の収縮期及び拡張期血圧（SBP 及び DBP）、最大（Maximum）の収縮期血圧及びこれに付随する（corresponding）拡張期血圧並びに最小（Minimum）の収縮期血圧及びこれに付随する（corresponding）拡張期血圧で解析を行った。臍帯血中鉛濃度の幾何平均値は $0.66 \mu\text{g/dL}$ であった。血中鉛濃度により四分位群に分けて重回帰分析（年齢、人種、近隣住民の収入の中央値、出産回数、妊娠中の喫煙、妊娠前の BMI 及び貧血で調整）を行ったところ、第 1 四分位 ($\leq 0.46 \mu\text{g/dL}$) に対する第 4 四分位 ($\geq 0.96 \mu\text{g/dL}$) の入院時の収縮期及び拡張期血圧、最大収縮期血圧及びこれに付随する拡張期血圧が上昇し、傾向性検定においても入院時血圧は有意であった（入院時血圧：SBP 6.87 mmHg (95%CI : $1.51 \sim 12.21$, $P < 0.05$) (p-trend=0.033) 及び DBP 4.40 mmHg (95%CI : $0.21 \sim 8.59$, $P < 0.05$) (p-trend=0.036)、最大血圧：SBP 7.72 mmHg (95%CI : $1.83 \sim 13.60$, $P < 0.05$) (p-trend=0.055) 及び DBP 8.33 mmHg (95%CI : $1.14 \sim 15.53$, $P < 0.05$) (p-trend=0.086))。ベンチマークレスポンス（Benchmark Response : BMR）を血圧の標準偏差分の上昇とし、ベンチマークドーズ信頼下限値（Benchmark Dose Lower Confidence Limit : BMDL）_{1sd} を算出したところ、入院時並びに最大の SBP 及び DBP に関する BMDL_{1sd} は $1.41 \sim 1.43 \mu\text{g/dL}$ であった。（Wells et al. 2011）（参照 201） No.92

フランス ポワチエ及びナンシーの cohorts 調査（Etude des Déterminants pré et post natalis du développement et de la santé de l'Enfant (EDEN) mother-child cohort study）に参加した妊婦 971 名（平均年齢±標準偏差： 29.3 ± 4.9 （範囲 18～45）歳）を対象に妊娠中の母体血中鉛濃度と妊娠高血圧罹患との関連を調査した。採血は妊娠中期及び妊娠後期（24～28 週）に行い、血中鉛濃度の平均値±標準偏差は妊娠高血圧群（106 名）及び正常血圧群（865 名）でそれぞれ 2.2 ± 1.4 （範囲 0.2～8.5；幾何平均 1.9）及び 1.9 ± 1.2 （範囲

0.2~6.9 : 幾何平均 1.6) $\mu\text{g/dL}$ であった。血中鉛濃度により四分位群に分けて多変量ロジスティック回帰分析 (年齢、血中カドミウム濃度、血中マンガン濃度、血中セレン濃度、ヘマトクリット、出産回数、BMI、妊娠糖尿病、教育年数、社会経済的地位、居住地域及び妊娠中の喫煙で調整) を行ったところ、第 1 四分位 ($<1.20 \mu\text{g/dL}$) に対する第 4 四分位 ($>2.30 \mu\text{g/dL}$) の妊娠高血圧罹患 (SBP ≥ 140 mmHg 及び/又は DBP ≥ 90 mmHg) のオッズ比が上昇した (2.56 (95%CI : 1.05~6.22, P=0.09))。対数変換した母体血中鉛濃度 $1 \mu\text{g/dL}$ 増加当たりのオッズ比は 3.29 (95%CI : 1.11~9.74, P=0.03) であった。(Yazbeck et al. 2009) (参照 202) No.93

米国 NHANES (1999~2010) に参加した 18,602 名の成人 (40 歳以上) を 2011 年まで追跡し、血中鉛濃度と心血管疾患 (Cardiovascular Disease : CVD) による死亡との関連が調査された。ベースライン時の血中鉛濃度の幾何平均値 (幾何標準誤差) は 1.73 (0.02) $\mu\text{g/dL}$ であった。中央値 6.2 年の追跡期間で 985 名が CVD で死亡した。Cox ハザード回帰分析 (性別、人種及び民族、喫煙、飲酒、教育歴、血清鉄濃度、血中カドミウム濃度、血清 C 反応性タンパク濃度並びに血清カルシウム濃度で調整) を行ったところ、血中鉛濃度が 10 倍増加当たりの CVD 死亡の相対リスクは 1.44 (95%CI : 1.05~1.98) であった。(Aoki et al. 2016) (参照 203) No.96

米国 NHANES (1999~2012) に参加した 16,028 名 (training set 群 : 8,043 名、testing set 群 : 7,985 名⁴⁵⁾) の成人 (training set 群 : 平均年齢 59.4 歳 (40~85 歳)、testing set 群 : 平均年齢 59.3 歳 (40~85 歳)) を 2015 年まで追跡し、血中鉛濃度と CVD による死亡との関連が調査された。ベースライン時の血中鉛濃度の中央値 (25~75 パーセンタイル値) は 1.62 (1.10~2.49) $\mu\text{g/dL}$ であった。training set 群では中央値 7.1 年 (範囲 0.1~16.8 年) の追跡期間で 1,211 名が死亡し、そのうち 261 名が CVD による死亡であった。testing set 群では中央値 7.2 年 (範囲 0.2~16.7 年) の追跡期間で 1,207 名が死亡し、そのうち 256 名が CVD による死亡であった。Cox ハザード回帰分析 (年齢、性別、人種及び民族、喫煙、収縮期血圧、降圧剤の使用の有無、総コレステロール、HDL コレステロール、糖尿病の有無並びに BMI で調整) を行ったところ、血中鉛濃度 25 パーセンタイル群と比較して血中鉛濃度 75 パー

⁴⁵⁾ 原著では群分けについて、"We randomly split our study by a ratio of 1:1 into the training set (n=8043) for construction of the CVD death-related ERS (Environmental Risk Score) of blood metals, and the testing set (n=7985) for evaluation of performances of blood metals, including the constructed ERS, for predicting CVD mortality in addition to the established risk factors."と記載している。

センタイル群の CVD 死亡のハザード比は 1.45 (95%CI : 1.21~1.74) であった。(Wang et al. 2019b) (参照 204) No.97

スウェーデンの心血管コホートである MDCCS-CC に 1991~1994 年に参加した成人 6,103 名 (46~67 歳) のうち解析対象となった 4,172 名 (平均年齢 57 ± 5.9 歳) を対象に、血中鉛濃度と頸動脈のアテローム性動脈硬化症の有病率との関連が調査された。赤血球で測定した鉛濃度をヘマトクリットで除して換算することで血中鉛濃度を算出し、調査開始時点の中央値は 2.5 (範囲 0.15~25.8) $\mu\text{g}/\text{dL}$ であった。血中鉛濃度により四分位群に分けてロジスティック回帰分析 (喫煙、胴囲、高血圧、性別、年齢、総コレステロール/HDL コレステロール比、C 反応性タンパク、スタチン処方、ヘモグロビン A1c、教育歴及び身体活動で調整) を行ったところ、第 1 四分位 (中央値 1.5 (範囲 0.15~1.85) $\mu\text{g}/\text{dL}$) に対する第 4 四分位 (中央値 4.2 (3.30~25.8) $\mu\text{g}/\text{dL}$) の頸動脈のプラークの有病率のオッズ比が全体及び女性で上昇した (全体 1.35 (95%CI : 1.09~1.66)、p-trend=0.011、女性 1.58 (95%CI : 1.20~2.08、p-trend=0.002)。男性 (1.18 (95%CI : 0.83~1.69)、p-trend=0.76) では関連はみられず、女性については層別解析を行った結果、閉経後の女性のみオッズ比が上昇し、閉経前の女性では関連はみられなかった。(Harari et al. 2019) (参照 205) No.98

<参考>

なお、我が国における CKD と CVD との関連については、以下のような一般成人を対象とした前向きコホートによる調査結果が報告されている⁴⁶。

福岡県久山町の 40 歳以上の住民を対象に行われている前向きコホート研究 (Hisayama Study) において、1988 年に行われたベースライン調査に参加した成人 2,634 名 (平均年齢 : 男性 CKD 群 73 ± 11 歳、非 CKD 群 58 ± 11 歳、女性 CKD 群 71 ± 11 歳、非 CKD 群 58 ± 11 歳) を 2000 年まで 12 年間追跡し、CKD と CVD との関連を調査した。なお、本調査では、eGFR が $60 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ 未満を CKD と定義している。12 年間の追跡期間中に、99 名が初めて虚血性心疾患になり、また 197 名が初めて脳卒中 (そのうち 137 名が脳梗塞及び 60 名が脳出血) になった。年齢調整した男女別の解析において、男性の虚血性心疾患及び女性の脳梗塞の発症率が非 CKD 群と比較して CKD 群で高かった ($P < 0.05$)。また、非 CKD 群及び CKD 群で Cox 比例ハザード回帰分析 (年齢、収縮期血圧、降圧剤の処方、心電図の異常、糖尿病、総コレステロール濃度、HDL コ

⁴⁶ 我が国における知見であるが、CKD と CVD との関連について補足する情報であるため、本項で記載することとした。

コレステロール濃度、中性脂肪濃度、BMI、喫煙習慣、飲酒、血清総ホモシステイン濃度及び血清高感度 C 反応性タンパク質濃度で調整)を行った結果、非 CKD 群と比較して CKD 群において、男性では虚血性心疾患のハザード比が上昇し (2.26 (95%CI : 1.06~4.79、P<0.05))、女性では脳梗塞のハザード比が上昇した (1.91 (95%CI : 1.15~3.15、P<0.05))。 (Ninomiya et al. 2005) (参照 206)

日本で行われている循環器疾患を対象とした前向きコホート研究を統合した研究 (Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study : JALS) の先行コホート研究成績を統合する研究 (0次統合研究) (JALS- Existing Cohorts Combine : JALS-ECC) の 21 のコホート研究のうち、血清クレアチニン濃度を測定した 10 地域のコホート研究の参加者 35,153 名 (平均年齢 57.6 歳) を平均 7.4 年間追跡し、eGFR と CVD との関連を調査した。平均 7.4 年間の追跡期間中に、727 名が CVD、592 名が脳卒中、180 名が心筋梗塞になり、2,104 名が死亡した。性・年齢調整した解析において、CVD、脳卒中、心筋梗塞及び総死亡の発症率は eGFR が 90 mL/min/1.73 m² 以上群と比較して eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満群で高かった (P<0.001)。また、eGFR で 3 群に分け、Cox 比例ハザード回帰分析 (年齢、性別、コホート、収縮期血圧、糖尿病、血清総コレステロール濃度、BMI 及び喫煙習慣で調整) を行った結果、eGFR が 90 mL/min/1.73 m² 以上群と比較して eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満群において、CVD、心筋梗塞及び総死亡のハザード比が上昇した (CVD 1.57 (95%CI : 1.14~2.15、P=0.005)、心筋梗塞 2.37 (95%CI : 1.29~4.34、P=0.005) 及び総死亡 1.65 (95%CI : 1.38~1.97、P<0.001))。さらに、eGFR の程度にかかわらず、高血圧のレベルが上がるごとに CVD、脳卒中及び総死亡のハザード比が有意に上昇した。(Ninomiya et al. 2008) (参照 207)

⑤成人の神経系への影響

成人における鉛ばく露による神経への影響を調査した知見を表 54 に示す。

米国 NHANES (1999~2004) のデータを用いて、3,698 名の成人 (加重平均年齢 42.06 (範囲 20~69) 歳) の血中鉛濃度と聴力機能との関連が調査された。聴力機能は純音聴力検査を用いて測定し、11.9%に聴力低下 (純音聴力検査の平均値 (Pure-tone Averages : PTA) ≥ 25 dB)) がみられた。血中鉛濃度の年齢で調整した幾何平均値は 1.54 (範囲 0.20~54.00) $\mu\text{g}/\text{dL}$ であった。

血中鉛濃度により五分位群に分けて多重ロジスティック回帰分析 (年齢、性別、人種と民族、教育歴、BMI、耳毒性を有する薬剤使用の有無、喫煙、高血圧、糖尿病及び血中カドミウム濃度で調整) を行ったところ、傾向性検定のみ有意であった (p-trend=0.041)。職業性の騒音、娯楽及び銃器の騒音のばく露で調整すると影響はみられなくなった。(Choi et al. 2012) (参照 208) No.103

米国 NHANES (2005~2008) のデータを用いて、2,535 名 (12~19 歳) の血中鉛濃度と聴力機能との関連が調査された。聴力機能は純音聴力検査を用いて測定した。血中鉛濃度の平均値は男性で 1.08 (95%CI: 1.00~1.17) $\mu\text{g/dL}$ 、女性で 0.75 (95%CI: 0.71~0.80) $\mu\text{g/dL}$ であった。血中鉛濃度により三分位群に分けて多重ロジスティック回帰分析 (年齢、性別、人種、Poverty-to-income Ratio (PIR)、耳の感染症の既往歴、騒音ばく露及び喫煙で調整) を行ったところ、第 1 三分位 ($<1 \mu\text{g/dL}$) に対する第 3 三分位 ($\geq 2 \mu\text{g/dL}$) の 15dB 以上の聴力低下のオッズ比が上昇した (1.95 (95%CI: 1.24~3.07))。 (Shargorodsky et al. 2011) (参照 209) No.104

⑥小児及び成人のその他の影響

小児及び成人における鉛ばく露による影響を調査した知見 (上記①~⑤以外のその他の所見) を表 55、表 56 に示す。

米国 NHANES (1999~2010) のデータを用いて、638 名の自然閉経した女性及び 1,144 名の月経のある女性 (45~55 歳) の血中鉛濃度と自然閉経との関連が調査された。自然閉経した女性及び月経のある女性の血中鉛濃度の幾何平均値 (標準誤差) はそれぞれ 1.71 (0.04) $\mu\text{g/dL}$ 及び 1.23 (0.02) $\mu\text{g/dL}$ であった。血中鉛濃度により四分位群に分けて多重ロジスティック回帰分析 (年齢、人種及び民族、ホルモン補充療法の有無、喫煙並びに貧困度で調整) を行ったところ、第 1 四分位 (LOD~1.0 $\mu\text{g/dL}$) に対する第 2 四分位 (1.0~1.4 $\mu\text{g/dL}$)、第 3 四分位 (1.4~2.1 $\mu\text{g/dL}$) 及び第 4 四分位 (2.1~22.4 $\mu\text{g/dL}$) の自然閉経のオッズ比が上昇した (第 2 四分位 1.7 (95%CI: 1.0~2.8)、第 3 四分位 2.1 (95%CI: 1.2~3.6) 及び第 4 四分位 4.3 (95%CI: 2.6~7.2))。 (Mendola et al. 2013) (参照 210) No.127

米国 NHANES (2011~2012) のデータを用いて、1,279 名 (男性 727 名、女性 552 名、20 歳以上) (妊婦を除外) の血中鉛濃度⁴⁷と甲状腺刺激ホルモン (TSH)、甲状腺ホルモン (遊離及び総トリヨードサイロニンとサイロキシシン (FT3、TT3、FT4、TT4)) 及びサイログロブリン (Tg) との関連が調査された。多変量回帰分析 (独立変数 (年齢、人種及び民族、喫煙、ヨウ素充足度、教育歴、BMI、採血前の空腹時間、PIR、血中金属濃度(血中マンガン、セレン、カドミウム、総水銀、血清中鉄、亜鉛、銅)) で調整) を行ったところ、血中鉛

⁴⁷ 文献には血中鉛濃度について CDC の URL が記載されているが、CDC のページでは「Resource Not Available」と表示されるため、血中鉛濃度は不明である。

濃度は男性における TT4 濃度の減少と関連がみられた。TSH、FT3、FT4、TT3、Tg に関連はみられなかった。(Jain and Choi 2015)(参照 211) No.130

カナダ (モントリオール) の調査に参加した成人 65 名 (平均年齢 59 ± 4 歳 (50~67 歳)) (57.14%は肥満) を対象に血中鉛濃度と唾液中コルチゾール分泌量との関連を調査した。唾液中コルチゾール分泌量は日内変動、ストレス反応 (Trier Social Stress Task (TSST) ストレステスト) による変化を調査した。年齢及び性別で調整した血中鉛濃度の平均値 \pm 標準偏差は 2.41 ± 0.15 (範囲 0.75~8.50) $\mu\text{g/dL}$ であった。血中鉛濃度の中央値で 2 群 ($2.48 \mu\text{g/dL}$ 、 $\geq 2.48 \mu\text{g/dL}$) に分けて回帰分析 (年齢、性別、ウエスト/ヒップ比、喫煙及び収入で調整) を行ったところ、唾液中コルチゾール分泌量に差はみられなかった。(Ngueta et al. 2018) (参照 212) No.135

表 47 エコチル調査の知見

No.	人数 (参加時年齢)	調査参加時期	ばく露指標			影響	テスト名または 診断基準	交絡因子	結果・結論	参考文献
			血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)							
		前期		後期						
1	14, 847 (平均 31.4 ± 4.9 歳)	2011-2014	—	中央値 (25-75%ile) ^{※1} 5.96 (4.80-7.44) ng/g 中央値 (25-75%ile) 0.63 (0.50-0.78) $\mu\text{g}/\text{dL}$ ^{※2} ※妊娠 14-39 週	—	早産	—	※potential confounders 年齢、妊娠前の BMI、喫煙習慣、パートナ ーの喫煙習慣、飲酒回数、妊娠回数、出生 回数、帝王切開分娩回数、子宮感染症、世 帯収入、教育レベル及び小児の性別	母体血中鉛濃度と早産との関連はみられなかつ た	Tsuji et al. 2018 (参 照 80) (再 掲)
2	14, 408 (平均 30.9 ± 4.9 歳)	2011-2014	—	平均値 ± 標準偏差 6.74 ± 2.86 ng/g 平均値 ± 標準偏差 0.68 ± 0.30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ^{※2} ※中央値妊娠 26 週	—	IgE	—	※factors 年齢、BMI、アレルギー疾患、妊娠中の喫 煙/飲酒、パートナターの喫煙習慣、ベッ ト、妊娠前期の採血時期及び居住地域	母体血中鉛濃度と IgE とに関連はみられなかつ た	Tsuji et al. 2019a (参 照 81) (再掲)
3	16, 019 (平均 31.3 ± 5.0 歳)	2011-2014	—	中央値 (25-75%ile) 5.96 (4.80-7.45) ng/g 中央値 (25-75%ile) 0.63 (0.50-0.78) $\mu\text{g}/\text{dL}$ ^{※2}	前置胎盤、 癒着胎盤	—	※covariates 年齢、喫煙習慣、パートナターの喫煙習慣、 飲酒回数、妊娠回数、出生回数、帝王切開 分娩回数、居住地域及び前置胎盤の有無 (癒着胎盤の分析のみ)	前置胎盤の傾向性検定のみ有意であった (p- trend=0.007) 癒着胎盤との関連はみられなかつた	Tsuji et al. 2019b (参 照 82) (再掲)	
4	16, 955 (非妊娠糖尿病群： 31.1 ± 5.0 歳、妊娠糖 尿病群：33.2 ± 5.0 歳)	2011-2014	—	幾何平均値 (幾何標準偏差) (範囲) 6.05 (1.42) (1.50-70.9) ng/g 0.64 (0.15) (0.16-7.45) $\mu\text{g}/\text{dL}$ ^{※2} ※妊娠 22-28 週	妊娠糖尿病	—	※Covariates 出生年齢、妊娠前の BMI、妊娠高血圧症、 喫煙量及び妊娠糖尿病の既往歴 (経産婦群 のみ)	母体血中鉛濃度と妊娠糖尿病との関連はみられ なかつた	Oguri et al. 2019 (参 照 83) (再掲)	
5	17, 267 (平均 31.0 ± 5.0 歳)	2011-2014	—	幾何平均値 (範囲) 0.58 (0.14-6.75) ※平均値 ± 標準偏差 妊娠 27 ± 3 週	うつ症状	K6 (Kessler Psychological Distress Scale)	年齢、出産回数、婚姻状態、教育年数、就 業状態、家族の年収、喫煙及び飲酒	母体血中鉛濃度とうつ症状に関連はみられなかつ た	Ishitsuk a et al. 2020 (参 照 84) (再掲)	
6	16, 243 (平均 31 ± 5.0 歳)	2011-2014	—	平均値 ± 標準偏差 (範囲) 0.69 ± 0.3 (0.16-7.4)	出生時体重、 胎児発育不全	—	母親の出生年齢、妊娠前の BMI、妊娠中の 体重増加量、教育年数、妊娠中の飲酒/喫 煙及び出産回数	母体血中鉛濃度 0.1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 増加当たり、出生時 体重 5.4 g の減少がみられた 母体血中鉛濃度 0.1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 増加当たりの SGA 児 及び低出生体重児のオッズ比はいずれも 1.03 で あつた	Goto et al. 2020 (参 照 86) (再掲)	
7	58, 670 (平均 31.7 ± 4.9 歳)	2011-2014	—	中央値 (25-75%ile) 5.83 (4.69-7.31) ng/g 中央値 (25-75%ile) 0.61 (0.49-0.77) $\mu\text{g}/\text{dL}$ ^{※2, ※3*}	妊娠期間中の体重 増加量	—	収入、妊娠期間、年齢、飲酒、教育年数、 就業、喫煙、騒音、出産回数、受動喫煙及 び小児の性別	第 4 四分位群の肥満体型の妊婦では妊娠期間中 の望ましい体重増加量を決定することができな かつた	Jung et al. 2020 (参 照 85) (再掲)	

交絡因子の※は Table の脚注に記載がなく、Method 等に記載されていた項目を記載している。

※1 この表での%ile はパーセンタイル値のこと。

※2 Nakayama ら (2019) 及び Goto ら (2021) に 1.0506 を用いて換算したという記載があつたため、同様の換算を行った。

※3 採血の多くは妊娠中/後期に行われたが、いくつかは妊娠前期に採血されているという記載があつた。

表 48 東北コホート調査の知見

No.	コホート 開始時期 (調査時期)	ばく露指標				影響指標				交絡因子	結果・結論	参考文献
		対象者	人数	採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	影響 測定 年齢	テスト名	10	10			
8	2001-2006 (2015-2018)	中央値 (範囲) 1.0 (0.4~4.8)	—	—	—	K-ABC (Kaufman Assessment Battery for Children)	—	小児の性別、出生順、妊娠中の飲酒/喫煙習慣、授乳期間、家族の年収及び母親のIQ	胎毒血中鉛濃度とK-ABCスコアに関連はみられなかった	Tatsuta et al. 2014 (参照 182) (再掲)		
9	2001-2006 (2015-2018)	中央値 (5-95%ile**) 0.8 (0.4-1.4) 母親の母親: 0.8 (0.4-1.4) 父親の母親: 0.8 (0.4-1.5)	12歳	中央値 (5-95%ile) 0.7 (0.4~1.1) 母親: 0.7 (0.4~1.1) 父親: 0.6 (0.3~1.0)	12歳	WISC-IV (Japanese-version of the Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition), BNT (Boston Naming Test)	FSIQ: 男児 96.3 \pm 12.0 女児 99.6 \pm 10.8	出生時体重、妊娠中の飲酒/喫煙、小児の受動喫煙状況、家族の年収、小児が生後18か月時点の母親の Raven スコア、検査実施者及び胎毒血中鉛濃度	男児の母親の胎毒血中鉛濃度とBNTスコア、男児の血中鉛濃度とFSIQスコア及びBNTスコア (cuesあり) に負の関連 男児の血中鉛濃度増加 (>0.90 $\mu\text{g}/\text{dL}$) で WISC-IV スコア及び BNT スコア (cuesあり) の低下	Tatsuta et al. 2020 (参照 89) (再掲)		

※1 この表での%ileはパーセンタイル値のこと。

表 49 小児における鉛ばく露による神経への影響を調査した知見 (コホート研究)

No.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数	コホート 開始時期 (調査時期)	ばく露指標				影響指標				交絡因子	結果・結論	参考文献
						胎毒血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	影響測定年齢	テスト名	10	10				
10	—	米国 (マサチューセッツ州ボストン)	—	170	—	胎毒血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$) 低: <3 中: 3-10 高: \geq 10	6, 12, 18, 24, 57 か月	不明	24, 57か月	MDI, GCI	—	不明	生後18, 24, 57か月の血中鉛濃度とz値の低下に関連 ※胎毒血中鉛濃度の高い群では社会階級が上の群及び女児でスコアが高かった	Bellinger et al. 1990 (参照 213)		
11	Boston prospective study	米国 (マサチューセッツ州ボストン)	大学卒業率 81.4% 母親の大学卒業率 60.0% 母親のIQ 122.8 \pm 19.3	43	1979-1981 (2009)	平均値±標準偏差 6.5 \pm 5.3	6, 12, 18, 24, 57 か月、10歳	6か月: 8.0 \pm 5.3 12か月: 10.0 \pm 6.7 24か月: 7.7 \pm 4.0 4歳: 6.7 \pm 3.6 10歳: 3.0 \pm 2.7	29.0 \pm 0.5 (28-30)歳	WASI	4歳: 117.7 \pm 15.3 10歳: 117.7 \pm 15.2 29歳: 約122	※covariate 出生時体重、性別、人種、出生順位、脳産とう又は頭部外傷の既往歴、喫煙、飲酒、母親のIQ、教育歴、妊娠期間、婚姻状態、妊娠中の喫煙又は飲酒	6か月、4歳、10歳、全平均の血中鉛濃度と成人のIQ低下に関連 (未調整の結果のみ記載)	Mazumdar et al. 2011 (参照 214)		

No.	ばく露指標				影響指標				参照文献						
	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数	コホート開始時期 (調査時期)	腸帯血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)		影響測定年齢	影響	テスト名	10	交絡因子	結果・結論
12	North Carolina Childhood Lead Poisoning Prevention Program (NCLPPP)	米国 (ノースカロライナ州)	鉛中毒予防プログラム のスクリーニング結果 に該当	57,678	1995- (2001-2005)	—	9-36 か月	平均値 (範囲) 4.8 (1-16) 1 2 5 9 10+	4年生	学年末試験	EOG test	—	※covariate 人種、家族の収入 及び母親の教育歴、 学校の種類	血中鉛濃度 $3 \mu\text{g}/\text{dL}$ 以上で reading EOG score 低下	Miranda et al. 2009 (参照 215)
13	— 様々な機関 の相互協力	米国 (シカゴ・イリノイ州)	公立学校に通う児童	47,168	1994-1998 (2003-2006)	—	72 か月まで (平均 45 か月)	平均値±標準偏差 4.81±2.22 0-4 5-9	3年生 (9-10歳)	学業成績	3rd grade ISAT score	—	小児の性別、採血 年齢、母親の教育 歴、超低出生体重/ 重/早産かどうか、 人種、低収入かど うか、ISAT vs Iowa	血中鉛濃度と学力 テスト(読解/数学) スコアの低下に 関連 血中鉛濃度 0~4 $\mu\text{g}/\text{dL}$ と 5~9 $\mu\text{g}/\text{dL}$ の 2 群に分 けると、高濃度群 では読解で 13.0%、 及び数学で 14.8%の 不合格がばく露に 起因	Evens et al. 2015 (参照 216)
14	Cord Blood Monitoring Program (CBMP)	カナダ (ケベック州 スナピク)	イスイット	196	1993-1998 (2005-2007)	平均値±標準偏差 (範囲) 4.8±3.4 (0.8-20.9) 0.8-2.5 2.5-3.7 3.7-5.6 5.6-20.9	平均 11.3±0.6 (9.8-12.9 歳)	平均値±標準偏差 (範囲) 2.6±2.2 (0.4-12.8) 0.4-1.3 1.3-2.0 2.0-2.9 2.9-12.8	平均 11.3±0.6 (9.8-12.9 歳)	神経生理学的な反応 阻害	go/no-go課題	—	Go課題: 胎帯血中 DNA濃 度、評価時期、妊 娠中の薬物使用 No-go課題: 小児の性別、 PGI53、授乳期間	高濃度の血中鉛濃 度で go/no-go課題 行動遂行の低下に 関連 (分位群ごとの解析 結果なし (figureの み))	Boucher et al. 2012 (参照 217)
15	Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)	英国 (プリストル 州)	—	488	1991-1992	—	30 か月	0-2 : 21% 2-5 : 52% 5-10 : 21% >10 : 6%	7-8 歳	知的学習 能力	SATs, SDQ, DIMEA, Anti-social Behaviour Interview, TEACH	—	※potential confounder 小児の性別、母親 の教育歴、喫煙、 家の所有権、6 か月 時の家の施設スコ ア、妊娠中の父親 の社会経済的地位、 Family Adversity Index (住居の質、金銭 的な困難、partner relationships、母 親の精神状態、犯 罪性、過剰アルコール/ 薬物)、6 か月 時の親の態度	血中鉛濃度増加 ($>5 \mu\text{g}/\text{dL}$) で学 力 (書き) パフォ ーマンスのオッズ 比低下、血中鉛濃 度増加 ($>10 \mu\text{g}/\text{dL}$) で教師が報告した 過活動及び問題行 動のオッズ比の上 昇 親が報告した過活 動及び問題行動、 活動及び注意スコ ア、注意に関する テスト、学力 (読 解、つづり、数学) のオッズ比は 有意ではなかった	Chandra et al. 2009 (参照 183) (再掲)

No.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数	コホート開始時期 (調査時期)	ばく露指標			影響指標			交絡因子	結果・結論	参照文献
						胎血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	影響測定年齢	影響	テスト名	IQ			
16	Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)	英国 (ブリストル州)	—	4,285	1991-1992	30か月	平均値±標準偏差 (582名) 4.22±3.12	7、10歳	バランス能力	7歳: heel-to-toe walking test 10歳: static and dynamic balance	—	小児の性別、受動喫煙、カルシウム摂取量、鉄摂取量	パランス能力のいずれのテストにおいても関連を示す証拠は得られなかった	Taylor et al. 2015a (参照 218)
17	Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)	英国 (ブリストル州)	—	4,285	1991-1992	30か月	平均値±標準偏差 (582名) 4.22±3.12	4、8歳	IQ	4歳: WPPSI 8歳: WISC-III [®]	4歳(348名): T10: 男 103.5±13.8、 女 107.0±13.7 V10: 男 99.4±12.9、 女 102.5±13.5 P10: 男 107.2±15.1、 女 110.3±13.4 8歳(1,826名): T10: 男 104.4±17.2、 女 105.3±15.6 V10: 男 108.2±17.6、 女 107.7±15.9 P10: 男 98.8±17.3、 女 101.2±16.5	小児の性別、テスト時の年齢、母親の年齢、教育歴、妊娠中の喫煙又は飲酒、出産回数、Avonの居住年数、household crowding、family adversity index、weighted life events score	母体血中鉛濃度とIQの関連はみられなかった ※4歳の男児のIQは女児に比べて低かった	Taylor et al. 2017 (参照 219)
18	—	台湾 (台中市)	—	119 (平均 29.2 (20-40歳))	2001-2002 (follow up 2003-2009)	2-3歳 5-6歳 8-9歳	平均値(範囲) 2-3歳: 2.48 (0.5-8.4) 5-6歳: 2.49 (1.1-4.8) 8-9歳: 1.97 (0.9-5.3)	2-3歳 5-6歳 8-9歳	神経発達 認知機能	2-3歳: BSID-II (MDI、PDI) 5-6歳: Chinese version of the WPPSI-R 8-9歳: WISC-III	5-6歳: V10: 103.7±13.2 (73-140) P10: 106.9±14.1 (69-141) FSIQ: 105.9±13.7 (78-136) 8-9歳: V10: 110.8±12.3 (75-137) P10: 108.2±12.4 (82-136) FSIQ: 110.2±11.9 (86-138)	小児の性別、母親の血中鉛濃度、年齢、教育年数、妊娠中の飲酒	小児の血中鉛濃度とIQに負の関連 母体血、臍帯血中鉛濃度とは関連なし	Huang et al. 2012 (参照 184) (再掲)
19	Mexico City Prospective Lead Study	メキシコ (メキシコシティ)	—	妊婦 128 小児 133	—	6-60か月月 (6か月ごと)	幾何平均値(標準偏差) 8.7 (+8.4/-4.3)	1か月、 5-7歳 (平均 66.7か月) ※頭圍は6歳まで半年ごと	脳幹聴覚誘発反応、頭圍	—	—	※controlled for 性別、テスト時の頭圍、年齢	妊婦の血中鉛濃度、12、48か月の小児の血中鉛濃度と脳幹聴覚誘発反応低下に関連、6歳時の頭圍と負の関連	Rothenberg et al. 2000 (参照 220)

No.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数	コホート 開始時期 (調査時期)	ばく露指標		影響指標		交絡因子	結果・結論	参照文 献	
						採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	影響測定年齢	影響				テスト名
20	—	メキシコ (メキシコシ ティ)	母親のIQ: 88.0	455	1997-2000	12, 24か月	算術平均値±標準 偏差 12か月: 5.1±2.6 (1.5-21.4) 24か月: 5.0±2.9 (1.3-37.2)	12, 18, 24, 30, 36か月	神経発達	BSID-II S (MDI, PDI)	—	血中鉛濃度の鉛共 ばく露でMDI score, PDI score の低下 ※鉛だけでは影響 はみられなかった	Claus Henn et al. 2012 (参照 221)
21	7つのコホ ートのレビ ュー	ポストン、 シンシナテ イ、 クリーブラン ド、 メキシコ、 ポートビリ ー、 ロチェスタ ー、 ユーゴスラビ ア	—	ポストン: 151 シンシナ イ: 221 クリーブラ ンド: 230 メキシコ: 142 ポートビ ー: 349 ロチェスタ ー: 170 ユーゴスラ ビア: 230	—	出生時(臍 帯血)、生 後10日- 144か月 ※コホート ごとに異な る	幾何平均値 (5- 95%ile*) concurrent BPb: ポストン: 4.8(0.9-12.7) シンシナテ: 7.3(3.4-18.8) クリーブランド: 14.2(7.5-28.5) メキシコ: 7.1(3.0-16.0) ポートビリー: 12.5(6.1-24.0) ロチェスター: 4.2(1.5-12.2) ユーゴスラビア: 15.3 (4.7-47.8)	10 テスト平均実 施年齢(か月): ポストン: 57 シンシナテ: 78 クリーブラン ド: 58 メキシコ: 84 ポートビリー: 84 ロチェスター: 72 ユーゴスラビ ア: 84	MC, SB, W-III, WR, WP, WP-R ※コホートごと に異なる	ポストン: 115.3±14.6 シンシナテ: 87.0±11.4 クリーブランド: 88.7±16.2 メキシコ: 108.1±10.9 ポートビリー: 105.9±13.6 ロチェスター: 85.2±14.4 ユーゴスラビア: 74.3±13.4	Lamphearら(2005) が行ったプール解 析(pooled- analysis)を再解 析 小児の血中鉛濃度5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下でIQ低 下と関連	Crump et al. 2013 (参照 222)	

交絡因子の※はTableの脚注に記載がなく、Method等に記載されていた項目を記載している。

※1 この表での%ileはパーセンタイル値のこと。

BSID-II S: Bayley Scales of Infant Development-II, Spanish version, DANBA: Development, EDG: end-of-grade, GCI: General Cognitive Index, FSIQ: Full Scale IQ, HOME: Home Observation for Measurement of the Environment, ISMT: Illinois Standard Achievement Test, MDI: Mental Development Index, PDI: Psychomotor Development Index, PIQ: Performance IQ, SMIs: Standard Assessment Tests, SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire, TEACh: Test of Everyday Attention for Children, VIQ: Verbal IQ, WPPSI-R: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - Revised

表 50 小児における鉛ばく露による神経への影響を調査した知見 (横断研究)

No.	国名 (地域名)	対象者	人数	採血年齢	ばく露指標		影響指標		交絡因子	結果・結論	参照文 献
					血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	影響	影響測定年齢	影響			
22	米国 (NHANES III)	—	12-16 歳: 842 20-59 歳: 2,093 60歳以 上: 1,799	12-16歳 20-59歳 60歳以上	平均値±標準誤 差(範囲) 12-16歳: 1.95±0.16 (0.7-39.8) 20-59歳: 2.85±0.16 (0.7-28.1) 60歳以上: 4.02±0.08 (0.7-52.9)	12-16歳 20-59歳 60歳以上	認知機能	12-16歳: WISC-R, WRAT-R 20-59歳: NES2 60歳以上: word recall test, story recall test	※Covariate: 共通: 性別、教育、家族の収入、人種/ 民族、テスト言語、 20-59歳: 年齢、ゲーム時間、3時間前 までの飲酒 60歳以上: 年齢	12-16歳では血中鉛濃度増加でテス トパフォーマンスが低下した (ビタミンD受容体の遺伝子型の違 いによって結果が異なった) 20-59歳では遺伝子型の違いでテス ト結果に差がみられたが血中鉛濃 度による影響はみられなかった 60歳以上ではいずれの影響もみら れなかった	Krieg et al. 2010 (参照 223)

No.	国名 (地域名)	対象者	人数	ばく露指標		影響測定年齢	影響	影響指標		IQ	交絡因子	結果・結論	参考文献
				採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)			テスト名または診断基準	影響指標				
23	米国 (NHANES 1999-2002)	4.2%はADHD児 (治療薬物(中 枢刺激薬)使 用)	4,704	4-15歳	範囲 ND-5 ND-0.7 0.8-1.0 1.1-1.3 1.4-2.0 >2.0	4-15歳	ADHD	parent report of a diagnosis of ADHD, medication use	—	—	小児の年齢、性別、血清フェリチン濃 度、出生前ETS、家内での喫煙者、人種/ 民族、幼稚園に通っていたかどうか、被 健康保険者かどうか	血中鉛濃度増加(>2.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$)で ADHDのオッズ比上昇 ※鉛ばく露以外に性別(男児)、受 動喫煙等でもオッズ比上昇	Braun et al. 2006 (参照 224)
24	米国 (NHANES 2001-2004)	2.06%は Conduct Disorder の DSM- IV の診断基準を 満たしていた	3,081	8-15歳	範囲 0.2-10 0.2-0.7 0.8-1.0 1.1-1.4 1.5-10.0	8-15歳	Conduct Disorder	DSM-IV	—	—	小児の年齢、性別、人種、コチニン濃 度、母親の出産年齢、出生前ETS、PIR	血中鉛濃度増加(>0.8 $\mu\text{g}/\text{dL}$)で Conduct Disorder 診断のオッズ比 上昇 ※鉛ばく露以外に受動喫煙等でも オッズ比上昇	Braun et al. 2008 (参照 185) (再掲)
25	米国 (NHANES 2001-2004)	8.7%はADHDの DSM-IVの診断基 準を満たしてい た	2,588	8-15歳	範囲 0.2-5 0.2-0.8 0.9-1.3 >1.3	8-15歳	ADHD	DSM-IV	—	—	※predictor 出生時体重、小児の性別、年齢、人種/ 民族、母親の出産年齢、出生後ETS、 PIR、NICUに入っていたかどうか、幼稚 園に通っていたかどうか	血中鉛濃度増加(>3 $\mu\text{g}/\text{dL}$)で ADHDのオッズ比上昇 ※鉛ばく露以外に性別(男児)、喫 煙等でもオッズ比上昇	Froehl ich et al. 2009 (参照 186) (再掲)
26	米国 (NHANES 2003-2004)	—	1,411	6-15歳	平均値±標準偏 差 1.32±0.95 0-50%ile ^{※1} : 0.2-1.007 50-75%ile 1.007-1.53 75-100%ile : 1.530-13.50	6-15歳	学習障害	diagnosis status of LDs (variable: MC0060 [Yes=1, No=2], survey question	—	—	※standard covariate 性別、人種等	血中鉛濃度増加で学習障害診断リ スクのオッズ比上昇(分位の解析な し) ※性差あり(男児のリスクが高か った) 血中鉛濃度増加(>1.007 $\mu\text{g}/\text{dL}$)で 有病率比(prevalence ratio)上昇	Geier et al. 2017 (参照 187) (再掲)
27	米国 (オハイオ州)	アフリカ系アメ リカ人:86% 社会経済的地位 が低い:98% 出産前の薬物使 用 アルコール:77% タバコ:61% マリファナ:31% コカイン:51%	278	4歳	平均値±標準偏 差(範囲) 7.0±4.1 (1.3-23.8) <5(36%) 5-<7.5(26%) 7.5-<10(20%) ≥10(19%)	4、9、11歳	認知発達	WPPSI-R:4歳 WISC-IV、WJTA-III:9、11歳	FSIQ: 81±13(4歳) 86±13(9、11歳) (調整なし)	—	出生時頭囲、小児の性別、鉄欠乏性貧血、 人種、母親の配偶者の有無、教育年数、出 産回数、HOME スコア、4歳時の current caregiver の PPVT-R、9歳時の current caregiver の WAIS-PC、母親の出産時の PPVT-R、母親の WAIS-BD、log of prenatal cocaine/alcohol average、log of prenatal marijuana 1st trimester ※解析項目によって異なる	血中鉛濃度とIQ、学力テスト(数 学、読解)スコア低下に関連 サブグループ(血中鉛濃度<10 $\mu\text{g}/\text{dL}$)を2群(<5、≥5 $\mu\text{g}/\text{dL}$)に 分けた高濃度群で4歳時のPIQ、9 歳時の知能性指標、9及び11歳 時の学力テスト(読解)スコア低 下($P<0.05$) 4歳時のFSIQ、9及び11歳時の FSIQ、言語理解力、学力テスト (数学)、11歳時の知覚推理指標、 作業記憶に関連はみられなかった	Min et al. 2009 (参照 225)

No.	国名 (地域名)	対象者	人数	採血年齢	ばく露指標		影響指標			IQ	交絡因子	結果・結論	参考文献
					血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	影響測定年齢	影響	テスト名または診断基準	36か月時: 90(68-123)				
28	米国 (ニューヨーク州ロチェスター)	—	170	6, 12, 18, 24, 36, 48か月	平均値(範囲) 48か月: 6.49 (1.7-20.8)	48, 54か月	実行機能	Shape School task (Control, Inhibit, Switch, Inhibit/Switch) Efficiency scores, Attention/task orientation	36か月時: 90(68-123)	出生時体重、小児の性別、年齢、36か月時のIQ、母親のIQ、教育歴、妊娠期間、出産順位、HOMEスコア、収入、婚姻状態、人種、出生前の喫煙、rating of attention/task orientation during the test phase, rating of color or shape knowledge for the practice phase ※解析項目によって異なる	血中鉛濃度とパフォーマンズ低下に関連	Cantlie et al. 2003 (参照 226)	
29	米国 (ニューヨーク州)	低~中所得者 歴 アフリカ系アメリカ人: 57.2%	203	10.58±0.88 (9.05-11.99)歳	平均値±標準偏差 (範囲) 0.98±0.61 (0.19-3.25)	10.58±0.88 (9.05-11.99)歳	精神、行動の問題	反抗及びその他の破壊的な行動: Cook-Medley Hostility Index - Youth Version, DBD scale, 感情抑制: DERS ASD: ASQ-Adolescent Version 心拍変動: reaction time, mirror image tracing, signal detection	—	性別、人種、年齢、社会経済的地位	血中鉛濃度増加で反抗指標の総スコア及び猜疑性敵意スケール、破壊行動指標の反抗的Conduct Disorder スコア、感情抑制指標の感情の認識及び明確さ (clarity) の欠如と関連	Gump et al. 2017 (参照 227)	
30	米国	IQ75以上を対象 精神疾患のある人等を除外	236	6-17歳	平均値±標準偏差 (範囲) 0.73±0.04 (0.3未滿-2.20)	6-17歳	ADHD	10: WISC-IV ADHD: DSM-IV	平均値±標準偏差 102.2±15-107.9 ±12	※covariate 小児の性別、年齢、ヘモグロビン濃度、妊娠中の喫煙、収入	血中鉛濃度とADHDに関連 ※ADHDの患者対照研究	Nigg et al. 2010 (参照 228)	
31	米国	親又は祖父の76.43%にCVDの既往歴あり	140	9-11歳	範囲 0.14-3.76 0.14-0.68 0.69-0.93 0.94-1.20 1.21-3.76	9-11歳	心血管応答、自律平衡等	収縮期/拡張期血圧、心拍数、1回拍出量、心拍出量、末梢血管抵抗、前駆出期、高周波成分領域、心臓自律神経調節、心臓自律神経平衡 急性ストレス負荷分析: Mirror Tracing, Reaction Time, Continuous Performance task	—	※potential confounder 小児の性別、年齢、人種、BMI、社会経済的地位(親の教育、職業、収入)、親又は祖母の心血管疾患(高血圧、脳卒中、心臓疾患)の既往歴、血中水銀濃度	血中鉛濃度増加で急性ストレスによる末梢血管抵抗上昇、心拍出量及び1回拍出量の減少 血中鉛濃度増加(>1.21 $\mu\text{g}/\text{dL}$)で前駆出期(PEP)及び高周波成分領域(HF)の減少、心臓自律神経調節(CAR)低下	Gump et al. 2011 (参照 229)	
32	米国?	ヒスパニック97% 低所得者居住地	252	5.1-11.8歳 男児: 8.2±1.9 女児: 8.0±1.8	平均値±標準偏差 男児: 2.7±1.5 女児: 2.4±1.0	5.1-11.8歳 男児: 8.2±1.9 女児: 8.0±1.8	神経行動機能	motor dexterity, working memory, visual attention, short-term memory	—	小児の性別、年齢、母親の教育レベル、居住地	血中鉛濃度と作業記憶喪失(miss)に関連 ※6-10歳児多型とペプチドトランスポーターハプロタイプ2*2との関連も調査	Sobin et al. 2015 (参照 230)	
33	ルーマニア (ブカレスト、バンテリモン)	—	83	中央値9.9 (8-12)歳	平均値ブカレスト: 3.2 バンテリモン: 5.1 全体の1-99%ile: 1.1-14.2	中央値9.9 (8-12)歳	ADHD	Test performance: German "Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung für Kinder-KITAP" (Test battery for attention performance of children) Questionnaire-based behavior ratings: IQD-10 (hyperactivity), DSH-IV (attention/deficit)	—	調査地域、小児の性別、年齢、コンピュータ一タ一経験、利き手、目の問題、兄弟数、親の教育歴、妊娠中の喫煙又は飲酒	血中鉛濃度とADHDに関連	Nicole scu et al. 2010 (参照 231)	

No.	国名 (地域名)	対象者	人数	採血年齢	ばく露指標		影響指標				交絡因子	結果・結論	参考文献
					血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	影響	テスト名または診断基準	IQ					
34	イタリア (ブレシア)	—	299	11-14歳	平均値±標準偏差 1.71±0.99 (0.44-10.2)	影響測定年齢 11-14歳	認知機能 (IQ)、行動 (10)、行動	IQ : WISC 行動 : CASS:L	VIQ : 102.0 (69-135) PIQ : 109.2 (66-136) TIQ : 106.3 (71-138)	※potential confounder 小児の性別、年齢、BMI、家族構成、出生順、ヘモグロビン濃度、フェリチン濃度、両親の教育歴、職業、飲酒、喫煙、社会経済的地位、居住地域	血中鉛濃度とIQ低下に関連 ADHD様行動との弱い関連傾向 ※マンガン、ALADの遺伝子型との関連も調査	Lucchini et al. 2012 (参照 232)	
35	ポーランド (シレジア)	鉛製錬所付近にある学校の小学生	339	平均7.6 (5-13)歳	中央値(範囲) 4.2 (0.9-22.0) 幾何平均値 4.12	平均7.6 (5-13)歳	姿勢 (ふらつき)	姿勢動揺検査 (posturographic method)	—	小児の身長、母親の教育歴	血中鉛濃度増加で目を閉じた時のふらつきのエリアと時間の増加 (中枢神経系の影響) ※ALAD、ピタミンD受容体の遺伝子型の違いによる影響も調査	Pawlas et al. 2014 (参照 233)	
36	スロバキア (ブラチスラヴァ)	ADHD群 対照群	ADHD群 : 58 対照群 : 50	6-14歳	平均値±標準偏差 ADHD群 : 0.116±0.08 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 対照群 : 0.113±0.04 $\mu\text{mol}/\text{L}$	6-14歳	ADHD	standard questionnaires : CAP teacher rating scale, CTRS, CPRS, WISC	—	— ※事前matching 年齢	血中鉛濃度と親、教師が評価したADHD症状に関連はみられなかった	Viktorinova et al. 2016 (参照 234)	
37	サウジアラビア (リヤド)	ASD群 対照群 ※男児	ASD群 : 35 対照群 : 30	ASD群 : 7.0±2.34歳 (3-12歳) 対照群 : 7.2±2.14歳	平均値±標準偏差 (範囲) 赤血球中鉛濃度 : ASD群 : 6.04±1.11 (4.63-8.16) 対照群 : 3.89±0.88 (2.84-6.06)	ASD群 : 7.0±2.34歳 (3-12歳) 対照群 : 7.2±2.14歳	自閉症スペクトラム障害 (ASD)	ASD診断 : DSM-IV Text Revision	—	事前matching 年齢、性別	ASDの小児の方が赤血球中の鉛、水銀濃度が高く、セレン濃度が低かった	Ei-Ansary et al. 2017 (参照 235)	
38	中国 (広東省)	ばく露群 対照群 ※製錬所周辺住民をばく露群	ばく露群 : 266 対照群 : 264	9-11歳	幾何平均値 (95%CI) ばく露群 : 6.589 (6.298-6.891) 対照群 : 3.721 (3.570-3.877) <3.468 3.468-4.705 4.705-6.753 >6.753	9-11歳	IQ	WISC-III	ばく露群 : 103.38±10.76 対照群 : 106.23±12.84	小児の年齢、母親の教育歴、収入	血中鉛濃度(>6.753 $\mu\text{g}/\text{dL}$)とIQ低下に関連 (P<0.001)	Pan et al. 2018 (参照 236)	

表 51 胎児期鉛ばく露による鉛の影響を調査した知見

NO.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数 (参加時 年齢)	調査参加 時期	ばく露指標			影響測定 年齢	影響	テレスト名ま たは診断基 準	IQ	交絡因子	結果・結論	参照文 献
						前期	中期	後期							
10	—	米国 (マサチ ュセッ ツ州ボス トン)	—	170	—	—	胎児期血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	胎児期血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	24、57 か月	認知機能	MDI、GCI	—	※covariate 小児の性別、母親 のIQ、年齢、HOME スコア、社会階 級、人種	生後18、24、57 か月時の血中鉛 濃度とz値の低 下に関連、胎児 血中鉛濃度とz 値の増加に関連 ※胎児血中鉛濃 度の高い群では 社会階級が上の 群及び女児でス コアが高かった	Bellin ger et al. 1990 (参照 213) (再 掲)
43	Project Viva	米国 (マサチ ュセッ ツ州)	—	949 (平均 32.4歳)	1999- 2002	—	胎児期血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	胎児期血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	—	早産 出生時体 重	—	—	小児の性別、母親 の年齢、出身国、 採血量、採血時の 妊娠週、妊娠前の BMI、妊娠中期の力 ルンウム採取量、 出産回数、妊娠中 の喫煙、体重増加 量、人種	高濃度の母体赤 血球中鉛濃度 (平均2.02 $\mu\text{g}/\text{dL}$)と早産 のオオツス比上昇 (男児のみ)	Perkin s et al. 2014 (参照 240)
44	Cincinnati Lead Study (CLS)	米国 (オハイ オ州シン シナテ イ)	アフリカ 系アメリ カ人 90.0%、 母親の IQ: 75.3 \pm 9.3 鉛汚染さ れた古い 住宅が集 中してい る貧困地 域	妊婦 250 (平均 22.5 \pm 1.5 (19-24) 歳) 小児 376 (1979- 1984年 生まれ)	1979- 1984	—	胎児期血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	胎児期血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	18歳以 降	犯罪行為 による逮 捕	—	—	小児の性別、母親 のIQ、教育歴、社 会経済的地位 (Hollingshead Score)	母体血、幼少期 (6.5歳まで)の 血中鉛濃度が5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 増加でそ の後(18歳以降) の犯罪行為によ る逮捕のリスク 比(rate ratio) 上昇	Wright et al. 2008 (参照 241)

No.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	調査参加 時期	ばく露指標			影響指標			参照文 献				
					前 期	中 期	後 期	影響測定 年齢	影響	テスト名ま たは診断基 準		10			
45	Health Outcomes and Measures of Environment (HOME) Study	米国 (オハイオ州シンシナティ)	—	2003-2006 (18歳以上)	—	縦断平均値(標準偏差) (25-75%ile*) 0.7(1.4)(0.5-0.8) ※約16、26週	—	—	出生時体重	—	10	—	交絡因子 ※covariate 小児の性別、母親の年齢、出産年齢、婚姻状態、教育歴、喫煙、収入、雇用、被保険者かどうか、出生前のビタミン剤使用、妊娠中のBMI	結果・結論 母体血中鉛濃度と出生時体重に負の関連 ※50%CI(-67.6,-22.2)、95%CI(-110.21.7)	Woods et al. 2017 (参照 242)
46	Newborn Epigenetic Study (NEST)	米国 (ノースカロライナ州)	—	2009-2011 (18歳以上)	—	中央値(範囲) 0.36(0-0.37) 低: 0-0.217 中: 0.218-0.619 高: 0.62-0.37 ※平均12週	—	—	出生時体重	—	—	—	小児の性別、母親の年齢、人種/民族、教育年数、喫煙、身体活動、妊娠前のBMI、妊娠期間、抗生剤使用、出産回数	高濃度の母体血中鉛濃度(≥0.62 μg/dL)と出生時体重に負の関連	Nye et al. 2016 (参照 243)
47	Newborn Epigenetic Study (NEST)	米国 (ノースカロライナ州)	—	2009-2011 (18歳以上)	—	中央値(25-75%ile) ≤30歳: 0.345 (0.153-0.811) 30-35歳: 0.299 (0.152-0.726) >35歳: 0.517 (0.225-1.407) ※12(8-14)週 平均値(範囲) 2.1(0-9.9)	—	—	出生時体重	—	—	—	小児の性別、母親の年齢、民族、喫煙、教育歴、妊娠期間、採血年齢	母体血中鉛濃度と出生時体重の関連はみられなかった	Luo et al. 2017 (参照 244)
48	—	米国 (ニューヨーク州)	—	2003-2005 (平均27.6歳(15-49歳))	—	平均値(範囲) 2.1(0-9.9) ≤1.0 1.1-2.0 2.1-3.0 3.1-9.9	—	—	出生時体重、SGA、早産	—	—	—	小児の性別、妊娠期間、母親の年齢、人種、ヒスパニックかどうか、教育歴、喫煙、飲酒、薬物、婚姻状態、出産回数、採血時期、special financial assistant program	母体血中鉛濃度と出生時体重に負の関連 SGAと早産とは関連なし(用量反応関係もなし)	Zhu et al. 2010 (参照 245)

No.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数 (参加時 年齢)	調査参加 時期	ばく露指標			影響測定 年齢	影響	テスト名ま たは診断基 準	10	交絡因子	結果・結論	参照文 献
						血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	胎毒血中 鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他							
						前期	中期	後期							
52	Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)	英国 (ブリス トル州)	—	4,190 (年齢不 明)	1991- 1992	中央値 (25- 75%) 3.40 (0.20-19.14) ※中央値 11 (1-42)週 (9-13)	—	—	—	出生時体 重、 頭圍、 身長 (頂踵長)	—	—	小児の性別、母親 の教育歴、喫煙、 妊娠期間、身長、 妊娠前の体重	母体血中鉛濃度 と出生時体重、 頭圍、身長との超 線形な用量反応 関係はみられな かった	Taylor et al. 2016 (参照 249)
17	Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)	英国 (ブリス トル州)	—	4,285 (年齢不 明)	1991- 1992	平均値±標準 偏差 (25- 75%) 3.67±1.46 (0.20-19.14) ※中央値 11 (9-13)週	—	—	4、8歳	IQ	4歳、WPPSI 8歳、WISC- III [®]	4歳(348名) : T10 : 男 103.5、女 107.0 V10 : 男 99.4、女 102.5 P10 : 男 107.2、女 110.3 8歳(1,826名) : T10 : 男 104.4、女 105.3 V10 : 男 108.2、女 107.7 P10 : 男 98.8、女 101.2	小児の性別、子 どもの年齢、母親 の年齢、教育歴、 妊娠中の喫煙/飲 酒、出産回数、 Avonの居住年数、 household crowding、family adversity index、 weighted life events score	母体血中鉛濃度 と10の関連はみ られなかった ※4歳の男児の IQは女児に比べ て低かった	Taylor et al. 2017 (参照 219) (再 報)
53	—	オースト リア (ウィー ン)	—	53 (平均30 (16-42) 歳)	2005	—	中央値 (範 圍) 2.49 (1.04- 8.40) ※34-38週	中央値 (範囲) 1.34 (0.02- 6.52)	—	出生時身 長、体 重、頭圍	—	—	母親の身長、妊娠 期間、教育歴	母体血中鉛濃度 と出生時体重に 負の関連	Gundac ker et al. 2010 (参照 250)
54	—	ポーラン ド (クラク フ)	—	224 (18-35 歳)	2001- 2004	—	幾何平均 (95%CI) 1.16 (0.12- 1.22)	幾何平均 (95%CI) 1.6 (1.52-1.67) 5歳 : 2.04(1.95-2.12)	5歳	アトピー 体質 ※3歳時 に室内塵 を採取、 5歳時に アレルギ ー検査	—	—	小児の性別、母親 の年齢、出産回 数、母親の教育 歴、アトピー体 質、出生前ETS	脐帯血中鉛濃度 とアトピー体質 に関連	Jedryc howski et al. 2011 (参照 251)
55	Spanish Environment and Childhood (INMA) Project	スペイン (アスト ウリア ス、ギブ スコア、 グラナ ダ、サバ テル、バ レンシ ア)	—	302 (平均32 歳)	2000- 2008	—	—	中央値 胎盤 : <6.50 ng/g	4、5歳	認知機能、 運動 機能	A validated Spanish adaptation of MSCA	—	小児の性別、子 どもの年齢、担当医、 社会階級、母親の妊 娠中の喫煙、妊娠前 のBMI、母親の教育 歴 (All models are simultaneously adjusted for all metals.)	認知機能、運動 機能に影響はみ られなかった	Freire et al. 2018 (参照 252)

NO.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数 (参加時 年齢)	調査参加 時期	ばく露指標			その他	影響測定 年齢	影響	テスト名ま たは診断基 準	10	交絡因子	結果・結論	参照文 献
						前期中	中期中	後期中								
19	Mexico City Prospective Lead Study	メキシコ (メキシコ コロン イ)	—	妊婦 128 (平均 27.6± 5.8歳) 小児 133	—	前期中 — 中期中 縦向平均 (標準偏差) 8.1 (+8.1/- 4.0) (20週)	後期中 —	縦向平均値(標準 偏差) 18か月: 10.8(+9.4/-5.2) 8.7 60か月: 8.0(+6.2/-3.7) ※6か月ごとに 採血	1か月、 5-7歳 (平均 66.7か 月) ※頭囲は 6歳まで 半年ごと	脳幹髄質 誘発反 応、頭囲	—	—	※controlled for 性別、テスト時の 頭囲、年齢	妊婦の血中鉛濃 度、12、48か月 の小児の血中鉛 濃度と脳幹髄質 誘発反応低下に 関連、6歳時の 頭囲と負の関連	Rothen berg et al. 2000 (参照 220) (再 掲)	
56	—	メキシコ (メキシコ コロン イ)	—	235 (平均 27.1± 5.4歳)	1997- 1999	平均値±標準 偏差 7.2±5.2 (血漿中: 0.17±0.16) ※<13週	平均値±標準 偏差 6.3±4.3 (血漿中: 0.13± 0.10) ※13-27週	平均値±標準 偏差 6.8±4.5 (血漿中: 0.16± 0.26) ※>27週	—	早産	—	—	—	小児の性別、母親 の年齢、教育年 数、history of adverse birth outcome、喫煙、出 産回数	母体血中鉛濃度 と早産に (妊娠初期の濃度 との関連が顕著)	Canton wine et al. 2010 (参照 253)
57	—	メキシコ (メキシコ コロン イ)	—	1,000 (平均 25.7± 5.3歳)	1994- 2005	—	—	平均値±標準偏差 母体尿骨: 8.7±9.7 μg/g 母体胎盤骨: 10.4±11.8 μg/g 0-5歳児血中: 3.8±2.9	0-5歳	体重	—	—	—	小児の身長、母親 の妊娠期間、出産 年齢、6か月時の授 乳状況、ふくらは ぎの周囲、身長、 教育年数、妊娠回 数、calcium treatment group assignment	母親の膝蓋骨、 脛骨中鉛濃度と 24か月から5歳 までの小児の体 重に負の関連 (女児のみ)	Afeich e et al. 2011 (参照 254)
58	Early Life Exposures in Mexico to Environmental Toxicants (ELEMENT) project	メキシコ (メキシコ コロン イ)	—	457 (平均 25.6± 5.4歳)	1994- 2003 (Follow up 2008- 2010)	—	—	中央値(25- 75ile) 5.51± 3.45 μg/g 11.6(4.5-19.9) μg/g 7-15歳児: 2.96±1.72	7-15歳	血圧	—	—	—	出生時体重、小児 の年齢、血圧測定 時の年齢、身長、 BMI、出生順位、母 親の教育年数、妊 娠中の喫煙、カロ リー摂取量、カル シウム摂取量、鉄 摂取量、妊娠期間	母親の脛骨中鉛 濃度と小児の収 縮期及び拡張期 血圧上昇に (女児のみ)	Zhang et al. 2012 (参照 255)
59	—	イラン (テヘラ ン)	—	174 (平均 25.5± 4.3(16- 35)歳)	2006- 2011	平均値±標準 偏差(範囲) 4.15±2.43 (1.6-20.5) ※8-12週	平均値±標準 偏差(範囲) 3.78±1.40 (1.5-8.0)	—	3歳まで	精神発達	Early Child Developm ent Inventory	—	—	※adjusted for 出生時体重、ヘマ トクリット、母親 の教育レベル、 BMI、収入、妊娠期 間、初産かどうか	精神発達テスト スコアの低かつ た8名の妊娠前 期の母体血中鉛 濃度が高かった	Vigeh et al. 2014 (参照 256)
60	—	中国 (山東省 萊州市)	—	252 (平均 28.35± 4.68(20- 41)歳)	2010- 2011	—	中央値(範 囲) 3.20 (1.00- 11.90) ※出産前3 日以内	—	—	出生時体 重、 身長、 頭囲	—	—	—	小児の性別、母親 の年齢、妊娠期 間、教育歴、妊娠 前のBMI、出産回 数、妊娠中の体重 増加量	母体血中鉛濃度 と出生時体重に 負の関連、胎盤 血中鉛濃度と出 生時身長に負の 関連	Xie et al. 2013 (参照 257)

No.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数 (参加時 年齢)	調査参加 時期	ばく露指標			影響指標			10	交絡因子	結果・結論	参照文 献							
						前 期	中 期	後 期	胎毒血中 鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	影響測定 年齢					影響	診断基 準					
61	—	中国 (広東省)	血中鉛濃 度 高濃度 群： ≥ 4.89 低濃度 群： ≤ 1.96	高濃度 群：174 (平均 $27.5 \pm$ 2.9 歳) 低濃度 群：158 (平均 $26.9 \pm$ 2.5 歳)	2009- 2010	前期 平均値±標準 偏差 高濃度群： 6.49 ± 0.62 低濃度群： 1.22 ± 0.28 ※10-14週 全体 $n=332$ ； 平均値±標準 偏差(範囲) 3.98 ± 1.15 (0.38-15.86)	中期 平均値±標準 偏差 高濃度群： 5.63 ± 0.43 低濃度群： 1.01 ± 0.19 ※20-24週	後期 平均値±標準 偏差 高濃度群： 6.31 ± 0.51 低濃度群： 1.19 ± 0.23 ※30-34週	—	平均値±標準 偏差 出生時母体血中 高濃度群： 6.65 ± 0.55 低濃度群： 1.26 ± 0.25	生後3日 生後 3日 目	胎毒行動 発達	胎毒認識記 憶タスクに よる事象関 連電位の測 定	胎毒行動 発達	出生時体重、小児 の性別、母親の IQ、ヘモグロビン 濃度、喫煙、親の 仕事、教育歴、収 入	血中鉛濃度の高 濃度群でNEMAテ スト(神経行動発 達スコア低下 全体の解析では 妊娠前期のみで スコア低下	Liu et al. 2014 (参照 258)					
62	—	中国 (阜陽市)	—	107 (四分 位群の平 均 26.00 ~ 27.39 歳)	2008- 2011	—	—	—	—	—	2か月	胎毒認識 記憶	胎毒認識記 憶タスクに よる事象関 連電位の測 定	胎毒認識記 憶タスクに よる事象関 連電位の測 定	胎毒認識 記憶	胎毒認識記 憶タスクに よる事象関 連電位の測 定	出生時体重、小児 の性別、年齢、年 齢別標準体重又は 頭圍z値、母親の 年齢、妊娠期間、 初産かどうか、普 通分娩かどうか、 家族の人数、家に いるか、親の教育 歴、父親の喫煙、 母親/他人の有効な トリアール数	胎毒血中鉛濃度 増加(≥ 2.00 $\mu\text{g}/\text{dL}$)で聴覚認 識記憶への影響 に関連	Geng et al. 2014 (参照 259)			
63	—	中国 (広州市)	先天性心 疾患患者 対照群	患者群 112名 対照群 107名 (26-30 歳が約 50%)	2012- 2013	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	先天性心 疾患	先天性心疾患 患者群	小児の性別、母親 の年齢、出産回 数、教育年数、移 民かどうか、葉酸 又はマルチビタミ ン使用、喫煙、妊 娠中のBMI、採血時 期	血中鉛濃度増加 で先天性心疾患 の オオオオオオオオオ の	Ou et al. 2017 (参照 260)

No.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数 (参加時 年齢)	調査参加 時期	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)			その他	影響測定 年齢	影響	テスト名 または診断基 準	IQ	交絡因子	結果・結論	参照文 献
						前期	中期	後期								
18	—	台湾 (台中市)	—	119 (平均 29.2 (20-40 歳)	2001- 2002 (follow up 2003- 2009)	—	幾何平均値 (範囲) 2.21 (0.4-7.2)	幾何平均 値(範囲) 1.30 (0.26- 2.92)	幾何平均値(範 围) 2-3歳: 2.48(0.5-8.4) 5-6歳: 2.49(1.1-4.8) 8-9歳: 1.97(0.9-5.3)	2-3歳: BSID- II (MDI, PDI) 5-6歳: Chinese version of the WPPSI- R 8-9歳: (75-137) WISC-III (82-136) FSIQ: 110.2±11.9 (86-138)	神経発達 認知機能	2-3歳: BSID- II (MDI, PDI) 5-6歳: Chinese version of the WPPSI- R 8-9歳: (75-137) WISC-III (82-136) FSIQ: 110.2±11.9 (86-138)	5-6歳: VIQ: 103.7±13.2 (73-140) PIQ: 106.9±14.1 (69-141) FSIQ: 106.9±13.7 (78-136) 8-9歳: VIQ: 110.8±12.3 (75-137) PIQ: 108.2±12.4 (82-136) FSIQ: 110.2±11.9 (86-138)	小児の性別、母親 の血中鉛濃度、年 齢、教育年数、妊 娠中の飲酒	小児の血中鉛濃 度とIQに負の関 連 母体血、臍帯血 中鉛濃度とは関 連なし	Huang et al. 2012 (参照 184) (再 掲)
64	Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study	韓国 (ソウル 特別市、 城南市、 蔚山広域 市)	—	884 (平均 30.2± 3.6歳)	2006- 2010	—	幾何平均値 (範囲) 1.36 (0.26-9.10) 妊娠20週以前 出産前 (中央値39 週)	—	—	MDI, PDI	Korean version of the BSID- II	—	出生時体重、小児の 性別、母親の年齢、 教育歴、収入、授乳 期間、居住地域、出 産前の血中カドミ ウム濃度	妊娠後期の母体 血中鉛濃度と MDIスコアの低 下に関連	Kim et al. 2013 (参照 189) (再掲)	
65	—	ネバール (チトワ ン)	—	100 (平均 22.9± 3.7 (18-37 歳)	—	—	中央値 (範囲) 2.06 (0.683- 22.08)	—	生後1日	神経発達	Brazelton NBAS III	—	※covariate 出生時体重、テス ト時の年齢(生後何 時間)、母親の年 齢、妊娠期間、 BMI、出産回数、教 育歴、収入	臍帯血中鉛濃度 と motor system cluster score (神経発達) と負の関連	Paraju li et al. 2013 (参照 261)	
66	—	ネバール (チトワ ン)	—	100 (平均 22.9± 3.7 (18-37 歳)	—	—	中央値 (範囲) 2.06 (0.683- 22.08)	—	6か月	神経発達	BSID II (MDI, PDI)	—	※covariate 出生時/6か月時の 体重、テスト時年 齢、母親の年齢、出 産期間、BMI、出 産回数、教育歴、 収入	臍帯血中鉛濃度 と神経発達テスト の結果に関連は みられなかった	Paraju li et al. 2014 (参照 262)	

交絡因子の※はTableの脚注に記載がなく、Method等に記載されていた項目を記載している。

※1 この表での%ileはパーセンタイル値のこと。

AGA: appropriate for gestational age, IUGR: intrauterine growth restriction, MSCA: McCarthy Scales of Children's Abilities, NBMA: Neonatal Behavioral Assessment, NBAS III: Neonatal Behavioral Assessment Scale, third edition, SGA: small-for-gestational age

表 52 成人における鉛ばく露による腎臓への影響を調査した知見

No.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数	調査時期	採血年齢	ばく露指標 血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	影響指標 影響	交絡因子	結果・結論	参考文献
67	—	米国 (NHANES 1988-1994)	—	769	—	12~20 歳	中央値 (25-75%ile*) 1.5 (0.7-2.9) <1.0 1.0-1.5 1.6-2.9 >2.9	—	eGFR (血清シスタチンC及び血清クレアチニン濃度を用いて算出)	年齢、性別、人種/民族、居住地域、収入、喫煙、肥満、family reference personの教育歴	血中鉛濃度 (>2.9 $\mu\text{g}/\text{dL}$) と eGFR 低下に関連 (血清シスタチンCで推定した eGFRのみ) 血清クレアチニン濃度で推定した eGFR は関連なし	Fadrow et al. 2010 (参照 190) (再掲)
68	—	米国 (NHANES 1999-2002)	妊婦を除外	3,941	—	20 歳以上	幾何平均値 (25-75%ile) 1.7 (1.1-2.5) ≤ 1.3 >1.3-2.2 >2.2	—	eGFR (血清シスタチンC濃度、MDRD、CKD-EPI を用いて算出)	調査年、性別、年齢、人種/民族、BMI、教育歴、喫煙、コチニンカテコリ一、飲酒、高血圧、糖尿病、log 血中カドミウム濃度	血中鉛濃度 (>2.2 $\mu\text{g}/\text{dL}$) と eGFR 低下に関連 ※60 歳以上に限定した解析でも結果は同様 CKD-EPI では全体では関連はみられなかった (60 歳以上では関連あり)	Specto et al. 2011 (参照 191) (再掲)
69	—	米国 (NHANES 1999-2006)	妊婦を除外	14,778	—	20 歳以上	幾何平均値 (25-75%ile) 1.58 (1.00-2.40) (0.076 $\mu\text{mol}/\text{L}$) ≤ 1.1 >1.1-1.6 >1.6-2.4 >2.4	—	アルブミン尿 eGFR (血清クレアチニン濃度を用いて算出)	調査年、性別、年齢、人種/民族、BMI、教育歴、喫煙、log 血清コチニン濃度、飲酒、高血圧、糖尿病、月経の有無、log 血中カドミウム濃度	血中鉛濃度増加 (>2.4 $\mu\text{g}/\text{dL}$) でアルブミン尿、eGFR 低下のオッズ比上昇 ※アルブミン尿は log 血中カドミウム濃度の調整で関連はみられなかった (p-trend は有意)	Navas-Acien et al. 2009 (参照 192) (再掲)
70	—	米国 (NHANES 2007-2012)	6.13%は慢性腎疾患 8.79%は潜在的なアルブミン尿	4,875	—	平均 44.10 (0.49) 歳	幾何平均値 (標準誤差) 1.23 (0.02) ≤ 0.79 0.80-1.20 1.21-1.82 >1.82	—	尿中アルブミン eGFR (血清クレアチニン濃度を用いて算出)	年齢、人種/民族、性別、糖尿病、飲酒、教育歴、喫煙、体重、高血圧、腎機能低下/腎不全、血清コチニン濃度、log 血中カドミウム濃度、log 尿中クレアチニン濃度 (urinary modelsのみ)	血中鉛濃度 (>1.82 $\mu\text{g}/\text{dL}$) と eGFR 低下に関連 尿中鉛濃度と eGFR 上昇に関連	Buser et al. 2016 (参照 193) (再掲)
71	Normative Aging Study (NAS)	米国 (マサチューセッツ州 ボストン)	退役軍人 ※男性	709	1991-1995	平均 67.0 ± 7.4 歳 (48.0-93.0 歳)	平均値±標準偏差 (範囲) 6.2 ± 4.1 (0-35)	平均値±標準偏差 (範囲) 血清中 : 22.0 ± 13.4 (-3-126) $\mu\text{g}/\text{g}$ 膝蓋骨中 : 32.1 ± 19.5 (-10-165) $\mu\text{g}/\text{g}$	血清尿酸値、血清クレアチニン濃度、クレアチニンクリアランス推定値	年齢、BMI、飲酒、血清尿酸値、拡張期血圧、血清クレアチニン濃度、血清クレアチニン濃度及びクレアチニンクリアランス推定値、高血圧、現在/過去の喫煙、鎮痛剤服用	膝蓋骨及びび脛骨中鉛推定値と血清尿酸値に関連 (Rude モデルのみ有意、脛骨は更に ALAD を考慮した場合のみ) 脛骨中鉛推定値と血清クレアチニン濃度、膝蓋骨中鉛推定値とクレアチニンクリアランス推定値に関連 (脛骨は ALAD を考慮した場合のみ) ALAD 1-2/2-2 遺伝子型の人で膝蓋骨中鉛推定値 (>15 $\mu\text{g}/\text{g}$) と血清尿酸値に関連 (P=0.040)	Wu et al. 2003 (参照 263)

No.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数	調査時期	採血年齢	ばく露指標	その他	影響指標	交絡因子	結果・結論	参考文献
72	—	ベルギー (ウイレルレイク及びホーボーケン (非鉄製錬所、廃棄物焼却炉等がある地域)、ペアー (対照地域))	—	200	1999	17歳	血中鉛濃度 ($\mu\text{g/dL}$) 性別・喫煙で調整した幾何平均値 (95%CI) ペアー: 72.0 (65.0-79.0) nmol/L ウイレルレイク: 87.0 (75.0-101) nmol/L ホーボーケン: 132 (116-149) nmol/L	—	初期の糸球体機能障害 (血清シスタチンCを測定)	性別、喫煙	対照地域と比較してシスタチンC濃度増加 (ホーボーケンのみ)	Staessen et al. 2001 (参照 264)
73	—	フランス (ノイエールゴド、オービー)	非鉄製錬所 近辺の成人、小児と 非汚染地域の成人、小児	成人: 600 (18-54歳) 小児: 400 (8.5-12.3歳)	—	18-54歳 8.5-12.3歳	幾何平均値 (標準偏差) (範囲) 汚染地域: 成人男性: 6.78 (0.172) (1.24-24.3) 成人女性: 5.25 (0.181) (0.58-18.79) 男児: 4.22 (0.202) (0.457-14.8) 女児: 3.69 (0.174) (0.78-16.6) 非汚染地域: 成人男性: 7.13 (0.183) (1.08-26.24) 成人女性: 4.17 (0.201) (0.15-15.35) 男児: 3.42 (0.192) (0.229-10.7) 女児: 2.74 (0.200) (0.16-12.6)	—	尿中腎臓パラメータ (総タンパク濃度、アルブミン濃度、トランスフェリン濃度、 β 2-ミクログロブリン濃度、レチノール結合タンパク濃度、尿細管硝子線抗原、総N-アセチル- β -D-グルコサミナーゼ活性、血清及び尿中クレアチニン濃度 (成人のみ) (クレアチニン濃度以外は全てクレアチニンで補正))	※predictor log 血中鉛又はカドミウム濃度、log 尿中水銀又はクレアチニン濃度、年齢、性別、BMI、居住地域、喫煙 (成人のみ)、飲酒 (成人のみ)	非汚染地域と汚染地域 (非鉄製錬所近辺) で腎臓パラメータ (総タンパク濃度、アルブミン濃度、トランスフェリン濃度、 β 2-ミクログロブリン濃度、レチノール結合タンパク濃度、尿細管硝子線抗原、総N-アセチル- β -D-グルコサミナーゼ活性、血清及び尿中クレアチニン濃度 (成人のみ)) に有意差なし	de Burbur et al. 2003 (参照 194) (再掲)
74	Maimo Diet and Cancer Study (MDCS-CC)	スウェーデン (マルメ)	—	2,567	Baseline 1991-1994 Follow-up 2007-2012	46-67歳	中央値 (範囲) 2.5 (0.15-25.8) Q1: 1.5 (0.15-1.85) Q2: 2.2 (1.85-2.47) Q3: 2.9 (2.47-3.30) Q4: 4.6 (3.30-25.8)	—	eGFR (CKD-EPI)、血清クレアチニン、シスタチン、血清クレアチニン及びシスタチンCを合わせた (combined) 式で算出)、CKD発症	年齢、性別、喫煙、飲酒、高血圧、糖尿病、eGFR、教育歴	血中鉛濃度 ($\geq 3.30 \mu\text{g/dL}$) と eGFR 低下に関連、CKD発症のハザード比上昇	Harari et al. 2018 (参照 195) (再掲)
75	—	韓国 (KINHAMES 2007-2009)	—	2,005	—	平均 46 (20-87) 歳	幾何平均値 2.5 Q1: 1.38 Q2: 2.10 Q3: 2.74 Q4: 4.13	—	eGFR (血清クレアチニン濃度を用いて算出) タンパク尿	年齢、性別、喫煙、高血圧、糖尿病、BMI	血中鉛濃度 (平均 4.13 $\mu\text{g/dL}$) で eGFR 低下、タンパク尿のオッズ比上昇 ※タンパク尿は喫煙、高血圧、糖尿病、BMI の調整で影響はみられなくなった さらに、いずれも血中カルシウム濃度の調整で影響はみられなくなった	Chung et al. 2014 (参照 265)
76	—	韓国 (KINHAMES 2008-2010)	—	5,924	—	20歳以上	性別・年齢等で調整した幾何平均値 (95%CI) 2.289 (2.258-2.319) ≤ 1.794 $> 1.794-2.305$ $> 2.305-3.010$ > 3.010	—	eGFR (血清クレアチニン濃度を用いて算出)	性別、年齢、居住地域、教育歴、喫煙習慣、飲酒習慣、高血圧、糖尿病、ヘモグロビン濃度、血中カドミウム濃度、血中水銀濃度	血中鉛濃度増加 ($> 3.010 \mu\text{g/dL}$) で eGFR 低下のオッズ比上昇	Kim and Lee 2012 (参照 196) (再掲)

No.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数	調査時期	ばく露指標		影響指標		交絡因子	結果・結論	参考文献
						採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	影響			
77	—	台湾 (台北)	慢性腎不全 患者	121	48か月 追跡	25-82歳	平均値±標準偏差 (範囲) 4.2±2.2 (1.0-13.4) 0.18±0.09 (0.04-0.57) $\mu\text{mol}/\text{L}$	平均値±標準偏差 (範囲) 99.1±83.4 (2.5-530) μg (0.43±0.36 (0.01-2.27) μmol)	eGFR (血清クレアチニン濃度を 用いて算出) クレアチニンクリアランス	記載なし	血中鉛濃度、体内鉛付加量 増加で eGFR 低下に関連	Yu et al. 2004 (参照 266)
78	—	台湾 (台北)	慢性腎疾患 患者	32 (EDTA キレート 法による治療群: 16名、プラセ ボ群: 16名)	—	平均 56.2± 12.7 (30-80) 歳	平均値±標準偏差 (範囲) 2.9±1.4 (0.8-10.3)	平均値±標準偏差 (範囲) 40.2±21.2 (1.7-78) μg	eGFR (血清クレアチニン濃度を 用いて算出) クレアチニンクリアランス	記載なし	プラセボ群で eGFR 低下に 関連 EDTA キレート 法による治療群は eGFR 低下が改善	Lin et al. 2006 (参照 267)

交絡因子の※は Table の脚注に記載がなく、Method 等に記載されていた項目を記載している。

※1 この表での%ile はハーセマンタイル値のこと。

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, eGFR: estimated glomerular filtration rate, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

表 53-1 成人における鉛ばく露による心血管系への影響 (血圧) を調査した知見

No.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数 (参加時年齢)	調査時期	ばく露指標		影響指標		交絡因子	結果・結論	参考文献	
						血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	影響	テスト名				
79	—	米国 (NHANES 1988-1994)	—	6,016 (17歳以上)	—	平均値±標準偏差 (範囲) 2.99±0.09 (0.7-52.9) 0.7-1.4 1.5-2.3 2.4-3.7 3.8-52.9	—	平均値±標準偏差 (範囲) 1.75(0.03) (1999-2000年) 1.41(0.03) (2005-2006年) ≤1.00 1.01-1.59 1.60-2.39 2.40-10 10%ile*: ≤0.7 90%ile: 3.50-10.00	—	血圧	性別、年齢、BMI、喫煙、飲酒、 教育歴、血清クレアチニン又は カルシウム濃度、糖化ヘモグロ ビン濃度、ヘマトクリット	血中鉛濃度増加(≥1.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$) で高血圧のオッズ比上昇 ※ヒスパニック系でない黒人 のみ ※ALAD との関連も調査	Scinic ariell o et al. 2010 (参照 197) (再掲)
80	—	米国 (NHANES 1999-2006)	妊婦、授乳婦を除外	16,222 (20歳以上)	—	—	—	—	—	※adjusted for: 年齢、BMI、糖尿病、飲酒、喫 煙、教育歴、血清クレアチニ ン、カルシウム又はナトリウム 濃度、ヘマトクリット、血中カ ドミウム濃度	血中鉛濃度 90%ile 以上の人 (3.50-10.00 $\mu\text{g}/\text{dL}$) で高血圧 のオッズ比上昇 ※ヒスパニック系でない黒人 男性のみ	Scinic ariell o et al. 2011 (参照 268)	

No.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数 (参加時年齢)	調査時期	ばく露指標		影響	テスト名	交絡因子	結果・結論	参考文献
						血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他					
81	—	米国 (NHANES 1999-2008)	高AL群 低AL群 ※アロスタステリック負荷 (AL) 妊婦を除外	8,194 (40-65歳)	—	幾何平均値(標準誤差) 1.69 (0.02) ≤ 1.05 1.06-1.44 1.45-1.90 1.91-2.69 > 2.70	—	血圧	性別、年齢、人種/民族、教育 歴、婚姻状態、喫煙、飲酒、降 圧剤使用の有無	血中鉛濃度増加(1.45 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上)で拡張期血圧上昇のオッ ズ比上昇(高AL群で顕著) 収縮期血圧上昇のオッズ比は 高AL群の trendのみ有意であ った	Zota et al. 2013 (参照 198) (再掲)	
82	Baltimore Memory Study	米国 (メリーラン ド州ボルチモ ア)	アフリカ系アメリカ人 40%	964 (50-70歳)	2001-2002	平均値±標準偏差 3.5±2.3	—	血圧	性別、年齢、BMI、人種/民族、 社会経済的地位、Na、K摂取 量、総コレステロール又はホモ システイン濃度、日付、担当技 術者、降圧剤服用	血中鉛濃度と収縮期及び拡張 期血圧上昇に関連	Martin et al. 2006 (参照 269)	
83	Normative Aging Study (NAS)	米国 (マサチュー セッツ州ボス トン)	カルシウム摂取量(低摂 取量群: 800 mg/日未 満、高摂取量群: 800 mg/日以上)の2群 ※男性	471 (平均42(21-80) 歳)	1991-1994	平均値±標準偏差 低Ca摂取量群: 6.6± 4.0 高Ca摂取量群: 6.6± 4.6 全体: 6.6±4.3	平均値±標準偏差 脛骨: 低Ca摂取量群: 22.4±13.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ 高Ca摂取量群: 20.6±10.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ 全体: 21.6±12.0 膝蓋骨: 低Ca摂取量群: 33.0±19.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ 高Ca摂取量群: 30.1±16.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ 全体: 31.7±18.3	—	年齢、家族の高血圧の既往歴、 喫煙歴、BMI、ナトリウム摂取 量、飲酒	低カルシウム摂取量群で血中 及び骨中鉛濃度と高血圧のオ ッズ比が僅かに上昇	Elmars afawy et al. 2006 (参照 270)	
84	Normative Aging Study (NAS)	米国 (マサチュー セッツ州ボス トン)	※男性	593 (21-80歳)	1991-1997	平均値±標準偏差 6.12±4.03 (<1-35) 五分位平均値±標準偏 差 2.3±0.8 3.9±0.3 5.4±0.5 7.4±0.6 12.4±4.4	脛骨中: -3-11 12-16 17-21 22-29 30-126 $\mu\text{g}/\text{g}$	—	年齢、身長、人種、心拍数、教 育歴、胸囲、糖尿病、家族の高 血圧の既往歴、喫煙、飲酒、空 腹時の血漿中グルコース濃度、 HDL/総コレステロール比	脛骨中鉛濃度増加で脈圧増加 と関連 (trendのみ) 血中鉛濃度と拡張期血圧に関 連 (血中鉛濃度は分位での関連は なし)	Perlst ein et al. 2007 (参照 271)	
85	First Nations food, nutrition and environment study (FNFNES)	カナダ (オンタリオ)	カナダの先住民族	1,429	(2011- 2012)	—	平均値±標準偏差 食事からの鉛摂取 量: 0.21±0.024 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ 95%ile: 1.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$	—	—	—	伝統食品(鉛含有弾薬で汚染し た食品)を摂取している先住民 族の収縮期血圧上昇のMOEが 低かった 伝統食品中の鉛濃度、24時間 思い出し法による摂取量、 FFQ、飲水データから鉛摂取量 をモンテカルロシミュレーシ ョンにより推定している ヘラジガ及びヒシカ肉の寄与率 が高かった	Juric et al. 2018 (参照 272)

No.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数 (参加時年齢)	調査時期	ばく露指標			影響指標			参考文献
						血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	影響	テスト名	交絡因子	結果・結論	
86	cross-sectional Cadmium in Belgium Study PheeCad (Public Health and Environmental Exposure to Cadmium)	ベルギー	非鉄製錬所からの排気によって汚染された地域と非汚染地域の住民	728 (20-82 歳)	Baseline 1985-1989 Follow-up 1991-1995	範囲 (5-95%ile) 1.7-72.5 (0.08-3.50 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 全体 (平均値) Baseline : 8.7 Follow-up : 2.9	—	血圧 ※血圧測定は従来の測定方法と24時間携帯式モニタリングの2つの方法で行った	—	※controlled for 性別、年齢、BMI、喫煙又は飲酒習慣、身体活動、仕事でのばく露、社会階級、月経の有無、ホルモンの服用(避妊剤、経口避妊薬、ホルモン補充療法)、ヘマトクリット、ヘモグロビン濃度、血清カルシウム濃度、24時間尿中ナトリウム又はカリウム排泄量、7-グルタミルトランスアミノフェラーゼ活性	血中鉛濃度と血圧に一貫した関連なし	Staessen et al. 1996 (参照199) (再掲)
87	Kungsholmen project	スウェーデン (ストックホルム)	—	762 (75 歳以上 (平均 88.4 歳))	1994-1996	Follow-up 男性 7.7 (3.7-20.1) 女性 4.8 (1.7-11.8) 平均値±標準偏差 (範囲) 3.7±2.3 (0.2-29.2)	—	血圧	—	—	血中鉛濃度と血圧に関連なし ※認知機能(MMSE)も調査したが関連なし	Nordberg et al. 2000 (参照200) (再掲)
88	Electric Generating Authority of Thailand (EGAT) Study	タイ	—	924 (平均 42.55±3.15 歳)	2009	平均値 (範囲) 5.45 (1.23-24.63) 1.23-3.47 3.48-4.55 4.56-6.47 6.48-24.63	—	血圧	—	記載なし ※GST遺伝子型の違いによるオッズ比の解析には記載あり	血中鉛濃度 (6.48~24.63 $\mu\text{g}/\text{dL}$) と収縮期血圧上昇に関連 拡張期血圧上昇は関連なし ※GST 遺伝子型の違いによる関連も調査	Sirivrasa et al. 2013 (参照273)

交絡因子の※は Table の脚注に記載がなく、Method 等に記載されていた項目を記載している。
※1 この表での%ile はパーセンタイル値のこと。

表 53-2 成人（妊婦）における鉛による心血管系への影響（血圧）を調査した知見

No.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数 (参加時年齢)	調査時期	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)			その他	交絡因子	結果・結論	参考文献
						前期	中期	後期				
89	—	米国 (ロサンゼルス市)	移民 73% (97.7%はラテン地域から)	1,627 (15-43 歳)	1995- 1998	—	縦断平均値 (標準誤差) (5-95%ile**) 移民: 2.3 (+0.04/- 0.04) (0.9-6.2) 非移民: 1.9 (+0.06/- 0.04)	—	※Characteristic BMI、年齢、コホート採取 量、鉄サプリメントの使用 用、仕事のストレス	血中鉛濃度と血圧上昇 に関連(移民のみ)	Rothen berg et al. 1999 (参照 274)	
90	—	米国 (ニュージャージー 州)	アフリカ系アメリカ人 42%、白人 19%、ヒス パニック 38%	705 (12-34 歳)	—	—	平均値±標準 誤差 1.22±0.04	平均値±標準 誤差 1.08±0.05	平均値±標準 誤差 1.10±0.03	年齢、民族、妊娠中のカル シウム摂取量	血中鉛濃度と妊婦高血 圧に関連	Sowers et al. 2002 (参照 275)
91	—	米国 (ペンシルベニア州 ピッツバーグ)	—	159 (18 歳以上)	1992- 1995	—	—	—	—	※variable 人種、年齢、妊娠前の BMI、教育歴、喫煙習慣、 飲酒	血中鉛濃度と血圧上昇 (30 歳以上、妊娠中の 体重増加、の要因と合 わせて)に関連	Harvil le et al. 2005 (参照 276)
92	Baltimore Tracking Health Related to Environmental Exposures (THREE) Study	米国 (メリーランド州ボ ルチモア)	アフリカ系アメリカ人 70.9%	285 (平均 26 (14-43) 歳)	2004- 2005	—	—	—	—	年齢、人種、近隣住民の収 入の中央値、出産回数、妊 婦中の喫煙、妊娠前の BMI、貧血	脐帯血中鉛濃度増加 ($\geq 0.96 \mu\text{g}/\text{dL}$)で血圧 上昇に関連	Wells et al. 2011 (参照 201) (再掲)
93	EDEN (Etude des Déterminants pré et post natals du développement et de la santé de l'Enfant) mother-child cohort study	フランス (ボワチエ、ナンシ ー)	—	971 (平均 29.3±4.9 (18-45 歳))	2003- 2005	—	—	—	—	母親の年齢、血中カドミウ ム、マンガンはセレン濃 度、ヘマトクリット、出産 回数、BMI、妊娠糖尿病、 教育年数、社会経済的地 位、居住地域、妊娠中の喫 煙	血中鉛濃度増加 (> 2.30 $\mu\text{g}/\text{dL}$)でPIH罹患の オッズ比上昇	Yazbec k et al. 2009 (参照 202) (再掲)

交絡因子の※は Table の脚注に記載がなく、Method 等に記載されていた項目を記載している。

※1 この表での%ile はパーセンタイル値のこと。

PIH: pregnancy-induced hypertension

表 53-3 成人における鉛ばく露による心血管系への影響（その他）を調査した知見

No.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数 (参加時年齢)	調査時期	ばく露指標		影響	テスト名	交絡因子	結果・結論	参照文 献
						血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他					
94	—	米国 (NHANES 1999-2000)	—	2,125 (40歳以上)	—	幾何平均値 (25-75%ile**) 0.10 (0.07-0.14) $\mu\text{mol}/\text{L}$ <0.07 0.07-0.10 0.10-0.14 >0.14 $\mu\text{mol}/\text{L}$	—	ABI	性別、年齢、人種、教育歴、BMI、飲酒、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、eGFR、C-reactive protein	血中鉛濃度増加(>0.14 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (>2.9 $\mu\text{g}/\text{dL}$))で未梢動脈疾患のオッズ比上昇。喫煙、血清コチニン、血中カドミウム濃度で調整すると関連がみられなくなった	Navas-Acien et al. 2004 (参照 277)	
95	—	米国 (NHANES 2007-2008)	—	1,857 (20歳以上)	—	—	幾何平均値 (95%CI) 尿中鉛濃度: 0.59 $\mu\text{g}/\text{g creatinine}$ (0.57-0.61)	—	—	※potential confounder 性別、年齢、人種/民族、教育歴、喫煙/血清コチニン、質問票)、飲酒、貧困度	尿中鉛濃度増加で狭心症のオッズ比上昇	Mendy et al. 2012 (参照 278)
96	—	米国 (NHANES 1999-2010)	—	18,602 (40歳以上)	2011年まで follow up	幾何平均値 (標準誤差) 1.73 (0.02)	—	—	—	性別、人種/民族、喫煙、飲酒、血清鉄、血中カドミウム、血清c反応性タンパク、血清カルシウム	血中鉛濃度が10倍増加当たりのCVD死亡の相対リスクは1.44 (95%CI : 1.05-1.98)であった	Aoki et al. 2016 (参照 203) (再掲)
97	—	米国 (NHANES 1999-2012)	—	16,028 (40歳以上)	2015年まで follow up	中央値 (25-75%ile) Training set 群 : 1.62 (1.10-2.49) Testing set 群 : 1.62 (1.10-2.44)	—	—	—	年齢、性別、人種/民族、喫煙、収縮期血圧、降圧剤の使用の有無、総コレステロール、HDLコレステロール、糖尿病、BMI	血中鉛濃度25パーセンタイル値の群と比較して血中鉛濃度75パーセンタイル値の群のCVD死亡のハザード比は1.45 (95%CI : 1.21-1.74)であった	Wang et al. 2019b (参照 204) (再掲)
98	Malmo Diet and Cancer Study (MDCS-CC)	スウェーデン (マルメ)	—	4,172 (57±5.9歳)	—	中央値 (範囲) 2.5 (0.15-25.8) Q1 : 1.5 (0.15-1.85) Q2 : 2.2 (1.85-2.47) Q3 : 2.9 (2.47-3.30) Q4 : 4.6 (3.30-25.8)	—	—	—	喫煙、腰痛、高血圧、性別、年齢、総コレステロール/HDLコレステロール比、c反応性タンパク、スタチン処方、ヘモグロビンA1c、教育歴、身体活動	頸動脈のプラークの有病率のオッズ比上昇 (全対象者と閉経後女性でのみ、男性及び閉経前女性では関連なし)	Harari et al. 2019 (参照 205) (再掲)
99	—	韓国 (KNHANES 2008-2010)	—	5,361 (男性 2,574、 女性 2,787) (20-79歳) (男性平均 39.3±0.3歳 女性平均 40.9±0.3歳)	—	平均値±標準誤差男性: 2.81±0.32 女性 : 2.04±0.02 男性: 0.711-2.129 2.130-2.700 2.701-3.517 3.519-26.507 女性: 0.421-1.488 1.489-1.946 1.947-2.507 2.508-9.586	—	—	—	BMI、中性脂肪、LDLコレステロール	血中鉛濃度増加(>2.130 $\mu\text{g}/\text{dL}$)で10年以内の冠動脈心疾患発症のオッズ比上昇 (男性のみ)	Cho et al. 2015 (参照 279)

No.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数 (参加時年齢)	調査時期	ばく露指標		影響指標		交絡因子	結果・結論	参考文献
						血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	影響	テスト名			
100	—	韓国 (ソウル)	—	331 (平均 37.9 ± 17.3 歳)	—	算術平均値 ± 標準偏差 (10-90%ile) 2.34 ± 0.86 (1.39-3.45)	—	心血管自律神経機能 ※心拍変動パラメータを 測定	—	血中鉛濃度と心拍変動パラメータに負の関連(単変量解析のみ) ※多変量解析に鉛の記載なし	Jhun et al. 2005 (参照 280)	

交絡因子の※は Table の脚注に記載がなく、Method 等に記載されていた項目を記載している。

※1 この表での%ile はパーセンタイル値のこと。

ABI : ankle-brachial blood pressure index,

表 54 成人における鉛ばく露による神経系への影響を調査した知見

No.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数	コホート 開始時期 (調査時期)	採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	影響測定 年齢	影響	テスト名または 診断基準	10	交絡因子	結果・結論	参考文献
101	—	米国 (NHANES III)	—	4,937	(1988- 1994)	20-59 歳	算術平均値 (範囲) 3.30 (0.7-41.8)	—	20-59 歳	神経行動	Simple reaction time, Symbol-digit substitution, Serial digit learning	—	性別、年齢、教育年数、 収入、人種/民族、飲 酒、テスト言語、 computer or video game familiarity, survey phase	血中鉛濃度と神経 行動テスト結果に 関連なし ※adjusted では Symbol-digit substitution, Serial digit learning に影響	Krieg et al. 2005 (参照 281)
22	—	米国 (NHANES III)	—	12-16 歳 : 842 20-59 歳 : 2,093 60 歳以上 : 1,799	1991-1994	12-16 歳 20-59 歳 60 歳以上	平均値 ± 標準誤差 (範囲) 12-16 歳 : 1.95 ± 0.16 (0.7-39.8) 20-59 歳 : 2.85 ± 0.16 (0.7-28.1) 60 歳以上 : 4.02 ± 0.08 (0.7-52.9)	—	12-16 歳 20-59 歳 60 歳以 上	認知機能	12-16 歳 : WISC- R, WRAT-R 20-59 歳 : NES2 60 歳以上 : word recall test, word story recall test	—	※covariate : 共通 : 性別、教育、家族 の収入、人種/民族、テ スト言語、 20-59 歳 : 年齢、ゲーム 時間、3 時間前までの飲 酒 60 歳以上 : 年齢	12-16 歳では血中鉛 濃度増加でテスト パフォーマンスが 低下した (ビタミンド受容体 の遺伝子型の違い によって結果が異 なった) 20-59 歳では遺伝子 型の違いでテスト 結果に差がみられ たが血中鉛濃度に よる影響はみられ なかった 60 歳以上ではい ずれの影響もみられ なかった	Krieg et al. 2010 (参照 223) (再 掲)

No.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数	コホート開始時期 (調査時期)	ばく露指標		影響指標			交絡因子	結果・結論	参照文献	
						採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	影響測定 年齢	影響				テスト名または 診断基準
102	—	米国 (NHANES 1999-2004)	—	1,987	—	20-39 歳	算術平均値±標準 偏差 (範囲) 1.61±1.72 (0.3-37.3) 0.2-0.7 0.71-1.0 1.01-1.4 1.41-2.1 ≥2.11	—	—	うつ病、パニック 障害、全 般性不安障害	DSM-IV	—	年齢、性別、人種/民 族、教育歴、PIR 血中鉛濃度増加 ($\geq 2.11 \mu\text{g}/\text{dL}$)で うつ病、パニック 障害のオッズ比上 昇 全般的に不安障害の オッズ比は有意で はなかった	Boucha rd et al. 2009 (参照 282)
103	—	米国 (NHANES 1999-2004)	—	3,698	—	加重平均 42.06±0.28 歳 (20-69 歳)	幾何平均値 (範 囲) 1.54(0.20-54.00) 0.20-0.80 0.90-1.30 1.40-1.80 1.90-2.70 2.80-54.00	—	加重平均 42.06± 0.28 歳 (20-69 歳)	聴力機能	純音聴力検査	—	年齢、性別、人種/民 族、教育歴、BMI、耳毒 性薬物使用の有無、喫 煙、高血圧、糖尿症、血 中カドミウム濃度 血中鉛濃度増加で 聴力低下のオッズ 比上昇 (trendのみ 有意) 職業性の騒音、娯 楽及び家庭の騒音 のばく露で調整す ると影響はみられ なくなつた	Choi et al. 2012 (参照 208) (再掲)
104	—	米国 (NHANES 2005-2008)	—	2,535	—	12-19 歳	平均値 (95%CI) 男性 : 1.08 (1.00-1.17) 女性 : 0.75 (0.71-0.80) <1 1-1.99 ≥2	—	12-19 歳	聴力機能	純音聴力検査	—	年齢、性別、人種、 PIR、耳の感染症の既往 歴、騒音ばく露、喫煙 血中鉛濃度増加(≥ 2 $\mu\text{g}/\text{dL}$)で聴力低下 のオッズ比上昇	Shargo rotsky et al. 2011 (参照 209) (再掲)
105	Normative Aging Study (NAS)	米国 (マサチュ ーセッツ州 ボストン)	男性	466	1963 骨中鉛濃度 測定 1991-2002	平均 67.4±6.6 歳	中央値 (25-75%ile *) 4 (3-5)	中央値 (25- 75%ile) 腰骨 : 19 (12-26) $\mu\text{g}/\text{g}$ 膝蓋骨 : 23 (15-35) $\mu\text{g}/\text{g}$	1993 年 から開始	認知機能	MMSE	—	年齢、喫煙、教育年数、 飲酒、テスト実施年齢、 コンピュータ経歴、英語 が第一言語かどうか 膝蓋骨中鉛濃度増 加で MMSE スコアの 低下 (血中鉛濃度との関 連はなし)	Weissk opf et al. 2004 (参照 283)
106	Normative Aging Study (NAS)	米国 (マサチュ ーセッツ州 ボストン)	—	ALAD 1-1 キヤ リア : 818 ALAD 1-2/2-2 キャリア : 164	1961-1970 (1993- 2001)	1961 年当時 : 21-80 歳 採血 1988 年から 開始	平均値±標準偏差 ALAD 1-1 キヤリ ア : 5.3±2.9 ALAD 1-2/2-2 キヤ リア : 4.8±2.7	平均値±標準偏 差 ALAD 1-1 キヤリ ア 腰骨 : 21.9± 13.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ 膝蓋骨 : 29.3± 19.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ ALAD 1-2/2-2 キ ヤリア 腰骨 : 21.2± 11.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ 膝蓋骨 : 27.9± 17.3 $\mu\text{g}/\text{g}$	49 歳以 上	認知機能	CERAD, NES2, WAIS-R	—	成人男性の ALAD 1- 2/2-2 キヤリアの人 の腰骨中鉛濃度増 加で Constructional Praxis (number correct) のパフォ ーマンス低下	Rajan et al. 2008 (参照 284)

No.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数	コホート 開始時期 (調査時期)	採血年齢	ばく露指標		影響指標			10	交絡因子	結果・結論	参照文 献
							血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	影響測定 年齢	影響	テスト名または 診断基準				
107	Normative Aging Study (NAS)	米国 (マサチュー ーセッツ州 ボストン)	退役軍人 ※男性	600 496 (follow up)	1963 (1989- 1996) follow up 期間平均 8.1年	平均 66.7 \pm 7.0 歳	平均値±標準偏差 (25-75%ile) 5.8 \pm 3.6(3.9-7.0) <4 4-6 >6	平均値±標準偏差 (25-75%ile) 脛骨：21.6 \pm 12.0 (13.5-27) $\mu\text{g}/\text{g}$ 膝蓋骨：30.3 \pm 17.7 (18-37) $\mu\text{g}/\text{g}$ 脛骨： <16 16.0-23 >23 $\mu\text{g}/\text{g}$ 膝蓋骨： <22 22-33 >33 $\mu\text{g}/\text{g}$	QT/QT 間隔、 QRS 幅、QT/QT 間隔延長、心 室内伝導障害 (IVCD)、房 室伝導異常 (AVCD)、不 整脈	—	—	年齢、教育歴、喫煙、 BMI、アルブミン調整血 清カルシウム、糖尿病、 心電図検査間隔、QT 間 隔延長のオッズ比 上昇 ※血中鉛濃度及び 膝蓋骨中鉛推計値 は関連なし(There was no association with patella or blood lead.) JT 間隔、JT 間隔延 長、IVCD、AVCD、 Arrhythmia には関 連なし	Elm et al. 2011 (参照 285)		
108	Normative Aging Study (NAS)	米国 (マサチュ ーセッツ州 ボストン)	—	741	1963 (1991- 2011)	平均 67.77 \pm 6.82 歳	—	平均値±標準偏差 脛骨：21.62 \pm 13.33 $\mu\text{g}/\text{g}$ 膝蓋骨：30.64 \pm 19.44 $\mu\text{g}/\text{g}$	認知機能	MMSE、 NES2、 CERAD、 WAIS-R	—	年齢、喫煙、教育年齢、 飲酒	成人男性の膝蓋骨 中鉛濃度増加で MMSE スコアの低下	Farooq ui et al. 2017 (参照 286)	
11	Boston prospective study	米国 (マサチュ ーセッツ州 ボストン)	白人 大学卒業 率 81.4% 母親の大 学卒業率 60.0% 母親のIQ 122.8 \pm 19.3	43	1979-1981 (2009)	6、12、18、24、57 か月、10 歳	平均値±標準偏差 6か月：8.0 \pm 5.3 12か月：10.0 \pm 6.7 24か月：7.7 \pm 4.0 4歳：6.7 \pm 3.6 10歳：3.0 \pm 2.7	平均値±標準偏差 差 脛骨：21.62 \pm 13.33 $\mu\text{g}/\text{g}$ 膝蓋骨：30.64 \pm 19.44 $\mu\text{g}/\text{g}$	10	WASI	4 歳：117.7 \pm 15.3 10 歳：117.7 \pm 15.2 29 歳：約 122	※covariate 出生時体重、性別、人種、 出生順位、脳震とう又は 頭部外傷の既往歴、喫煙、 飲酒、母親のIQ、教育歴、 妊娠期間、婚姻状態、妊娠 中の喫煙又は飲酒	6 か月、4 歳、10 歳、全平均の血中 鉛濃度と成人のIQ 低下に関連 (未調整の結果のみ 記載)	Mazum dar et al. 2011 (参照 214) (再 掲)	
109	Nurses' Health Study (NHS)	米国 (マサチュ ーセッツ 州、ボスト ン、メトロ ポリタン地 域)	看護師	587	1976 (1995- 2005)	平均 61(47-74) 歳	平均値±標準偏差 2.9 \pm 1.9	平均値±標準偏差 差 脛骨：10.5 \pm 9.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ 膝蓋骨：12.6 \pm 11.6 $\mu\text{g}/\text{g}$	認知機能	TIGS、EBMT	—	年齢(鉛濃度測定時、テ スト実施時)、教育歴、 夫の教育歴、飲酒、喫 煙、身体活動、アスピリ ン服用、イブプロフェン 服用、ビタミンEサプリ メント摂取、月経の有 無、閉経後のホルモン制 服用、サブスタテイスコ ア(鉛、認知テスト)	Weuve et al. 2009 (参照 287)		

No.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数	コホート開始時期 (調査時期)	採血年齢	ばく露指標		影響指標			10	交絡因子	結果・結論	参考文献
							血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	影響測定年齢	影響	テスト名または 診断基準				
110	Nurses' Health Study (NHS)	米国 (マサチューセッツ州ボストン)	看護師 ※女性	617	1976 (2001-2004)	平均 60.9 \pm 6.0 歳 (46-74 歳)	—	平均値±標準偏差 腰椎骨: 10.3 \pm 9.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ 膝蓋骨: 12.5 \pm 11.2 $\mu\text{g}/\text{g}$ 脛骨: <7.0 7.0-11.5 \geq 11.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ 膝蓋骨: <8.5 8.5-14.5 \geq 14.5 $\mu\text{g}/\text{g}$	平均 60.9 \pm 6.0 歳 (46-74 歳)	抑うつ症状、 恐怖症性不安 障害	Depressive symptoms: MHI-5 subscale, Anxiety symptoms: phobic anxiety scale of the CGI	—	骨中鉛濃度測定年齢、テスト実施年齢、教育歴、夫の教育歴、飲酒、2004 年のたばこ箱年 (pack-year)、テスト実施時の就業状態	Full sample では関連なし ホルモン補充療法 (HRT) を受けている女性では脛骨中鉛濃度増加 (>11.5 $\mu\text{g}/\text{g}$) で恐怖症性不安障害のオッズ比上昇、>7.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ 以上で MHI-5 スコアの低下 膝蓋骨中鉛濃度計値とは関連なし	Eum et al. 2012 (参照 288)
111	Cincinnati Lead Study (CLS)	米国 (オハイオ州シンシナティ)	母親の 10 75.3 \pm 8.7 (55-100) アフリカ 系アメリカ 人 貧困層	157	1979-1984	出生から 5 歳の 始めまで 3 か月 ごと、 5歳から 6.5 歳ま で 6 か月ごと	平均値±標準偏差 1 歳: 10.6 \pm 5.4 (3.1-35) 2 歳: 17.2 \pm 8.5 (5.7-49.3) 3 歳: 16.3 \pm 7.7 (4.3-50.3) 4 歳: 14 \pm 6.8 (3.1-45.2) 5 歳: 11.8 \pm 5.9 (3.3-38.3) 6 歳: 9.6 \pm 5.2 (2.4-32.7)	平均 20.8 \pm 0.9 歳 (19.7-24.3 歳)	灰白質	—	FSIQ: 86.7 \pm 11.9 (50-116) ※7 歳時	出生時体重、imaging 年齢	幼少期の血中鉛濃度と成人の灰白質量減少に関連 (男性の 5~6 歳時の血中鉛濃度との関連が顕著)	Brubaker et al. 2010 (参照 289)	
112	Cincinnati Lead Study (CLS)	米国 (オハイオ州シンシナティ)	アフリカ 系アメリカ 人 95% 貧困層	159	1980-1985	出生から 5 歳の 始めまで 3 か月 ごと、 5歳から 6.5 歳ま で 6 か月ごと	平均値±標準偏差 (範囲) 13.3 \pm 6.1 (4.65-37.2)	平均 20.8 \pm 0.91 歳 (19.7-22.9 歳)	脳内化学物質 濃度 (N-アセチル アスパラギン 酸、クレアチ ン、クレアチ ニン酸、イ ノシトール、 コリン、グル タミン酸-グ ルタミン混合 物)	—	FSIQ: 86.8 \pm 11.9 (50-116) ※7 歳時	7 歳時の FSIQ、imaging 年齢	幼少期の血中鉛濃度と成人の大脳基底核、小脳半球、頭頂葉白質等での N-アセチルアスパラギン酸、コリン等の減少に関連	Cecil et al. 2011 (参照 290)	

No.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数	コホート開始時期 (調査時期)	ばく露指標		影響指標			交絡因子	結果・結論	参照文献	
						採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	影響測定年齢	影響				テスト名または 診断基準
113	—	米国 (ボルチモア、モンロカヒラ地域)	—	530 ※女性	(1990)	平均 70.5 ± 4.4 歳 (65-87 歳)	縦断平均値 (範囲) 4.8 ± 0.4 (1-21) 4 4-7 >7 (モンロカヒラ地域) >8 (ボルチモア)	—	認知機能	Cognitive tests : MMSE, Trailmarking B, Digit Symbol, Incidental Memory Sensomotor tests : Grooved Pegboard, Reaction Time	—	血中鉛濃度 (>7 $\mu\text{g}/\text{dL}$) と Trailmarking B, Digit Symbol, Reaction Time テストのバフォーマンス低下, Reaction Time 増加に関連 (P<0.03)、Trailmarking B, Digit Symbol, Reaction Time のバフォーマンス低下のオッズ比上昇 (Monongahela Valley 地域のみ) Incidental Memory, Grooved Pegboard は関連なし	Muldoon et al. 1996 (参照 291)	
114	—	米国 (ニューイングランド)	ALS 患者群 対照群	患者群 : 109 対照群 : 256	(1993-1996)	30-80 歳	<1-2 3-4 5-14	脛骨 : -7-7 8-14 15-61 $\mu\text{g}/\text{g}$ 膝蓋骨 : -4-9 10-20 21-107 $\mu\text{g}/\text{g}$	ALS	—	—	性別、年齢、居住地域、教育歴、非活動時間	血中鉛濃度増加 (>3 $\mu\text{g}/\text{dL}$) で ALS のオッズ比上昇	Kamel et al. 2002 (参照 292)
115	Baltimore Memory Study	米国 (メリーランド州ボルチモア)	アフリカ系アメリカ人 40.1%	985	—	平均 59.39 ± 5.96 歳 (50-70 歳)	平均値 ± 標準偏差 3.46 ± 2.23	平均値 ± 標準偏差 脛骨 : 18.72 ± 11.24 $\mu\text{g}/\text{g}$	認知機能	Language, Processing speed, Eye-hand coordination, Executive functioning, Verbal memory and learning, Visual memory, Visuoconstruction	—	脛骨中鉛濃度増加で認知機能テストのバフォーマンス低下 ※教育年齢と人種/民族	Shih et al. 2006 (参照 293)	

No.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数	コホート 開始時期 (調査時期)	ばく露指標			影響指標			参照文 献			
						採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	影響測定 年齢	影響	テスト名または 診断基準		10	交絡因子	結果・結論
116	—	米国 (ニュー イングラン ド)	Kamelら (2002)の 患者群を Follow up	110	1993-1996 (-2003)	—	平均値±標準誤差 患者群：5.2±0.4 対照群：3.4±0.4	平均値±標準誤差 患者群： 14.9±1.6 対照群： 11.1±1.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ 膝蓋骨： 患者群： 20.3±2.1 対照群： 16.7±2.0 $\mu\text{g}/\text{g}$	—	ALS	WALS-IV	—	性別、年齢、過去の喫煙 歴	骨中鉛濃度とALS 患者の生存期間に 負の関連(脛骨中鉛 濃度で顕著) ※血中鉛濃度との 関連は比較的弱い との記載	Kamel et al. 2008 (参照 294)
117	—	米国 (8 コホー ト)	—	800	(2007) ※ control sample 1995年	平均30.0±6.7 (20-44)歳	中央値：4.6-19.3	—	平均 30.0 ± 6.7 歳 (20-44)	10	WALS-IV	FSIQ：100.1 ±15.0	年齢、性別、民族、居住地 域	血中鉛濃度20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ から4 $\mu\text{g}/\text{dL}$ に減少で IQ3.8ポイント増加 (参照 295)	Kaufma n et al. 2014 (参照 295)
118	Veterans with ALS and Lead Exposure (VALE)	米国	ALS患者 群 対照群 軍人	患者群： 200 対照群： 229	2003-2007 2007-2008	患者群： 平均63.3 (34-83)歳 対照群： 平均63.4 (34-84)歳	平均値(範囲)患者 群：2.41(0.72- 7.58) 対照群：1.76 (0.32-6.90)	—	—	ALS	—	—	年齢	血中鉛濃度1umit 増加でALSのオッ ズ上昇	Fang et al. 2010 (参照 296)
119	—	イタリア (サッサリ)	ALS患者 群 対照群	患者群： 34 対照群： 30	2013-2015	ALS群： 平均62±10歳 対照群： 平均65±11歳 ※Bocca et al. 2015より	中央値 患者群：2.465 対照群：2.075	—	—	ALS	—	—	記載なし	鉛濃度増加でALS のオッズ上昇	Ogglan o et al. 2018 (参照 297)
120	—	トルコ (メルスィ ン)	本態性振 戦患者 対照群	患者群：105 対照群：105	2003-2004	患者群：平均 52.9±18.6歳 対照群：平均 50.7±13.7歳	平均値±標準誤差 (範囲) 患者群： 3.2±1.9(0.8-9.4) 対照群： 1.6±0.8(0.7-8.0)	—	—	本態性振戦	—	—	※adjusted for： 年齢、性別、教育年数、 喫煙、エタノール使用の 有無	血中鉛濃度増加で 本態性振戦のオッ ズ上昇	Dogu et al. 2007 (参照 298)
121	Dunedin Study	ニュージー ランド (ダニーデ ン)	—	564	1972-1973 (2019)	11歳	平均値±標準誤差 (範囲) 10.99±4.63 (4-31)	—	45歳	灰白質、海 馬、白質、異 方性比率、脳 年齢推定ギャ ップ、IQ (MRI画像か ら各領域面積 を推計)	WALS-IV	101.00± 14.80	性別、母親のIQ、幼少 期の社会経済的地位、飲 酒、喫煙習慣、高血圧 (45歳時点)	血中鉛濃度5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 増加ごとに 灰白質表面積の減 少、海馬体積の減 少、異方性比率の老 低下、脳年齢の老 化、及びIQの低下 と関連	Reuben et al. 2020 (参照 299)

No.	コホート名	国名(地域名)	対象者	人数	コホート開始時期(調査時期)	採血年齢	ばく露指標		その他	影響測定年齢	影響	テスト名または診断基準	10	交絡因子	結果・結論	参考文献
							血中鉛濃度(μg/dL)	平均値±標準偏差(範囲)								
122	—	ブラジル(サンパウロ)	—	125	—	平均 66.0±8.0 (50-82) 歳	平均値 66.0±8.0 (50-82) 歳	作業記憶能力	CST	—	—	—	—	※covariate 年齢、性別、収入、教育年数、ヘモグロビン、中性脂肪、総又はHDL又はLDLコレステロール濃度、ヘマトクリット、ビタミンD、抑うつ症状	鉛のみでは作業記憶能力への影響はみられなかった ※カドミウムとの共ばく露では影響がみられた	Souza-Talari et al. 2017a (参照 300)
123	—	韓国 (KNHANES 2010-2013)	—	6,409	—	20歳以上 (平均 47.1±0.3 歳)	男性: 平均値: 1.56±0.01 25-50%ile: 2.22±0.01 50-75%ile: 2.82±0.01 75%ile: 4.22±0.08 女性: 平均値: 1.12±0.01 25-50%ile: 1.61±0.01 50-75%ile: 2.11±0.01 75%ile: 3.03±0.03 ※数値は加重平均値標準偏差	聴力機能	純音聴力検査	—	—	—	—	年齢、BMI、教育歴、喫煙、飲酒、運動、糖尿病、高血圧、騒音ばくろ(職業性、車や音楽、銃器)	血中鉛濃度(男性: >2.22 μg/dL, 女性>3.03 μg/dL)と聴力低下 (high frequencyのみ) のオッズ比上昇 low frequencyのオッズ比は有意ではなかった	Kang et al. 2018 (参照 301)

交絡因子の※は Table の脚注に記載がなく、Method 等に記載されていた項目を記載している。

※1 この表での%ile はパーセンタイル値のこと。

ALS: Amyotrophic Lateral Sclerosis, CCI: Crown-Crisp Index, CST: Counting Span Test, EBMT: East Boston Memory Test, MHI-5: Mental Health Index 5-item, MMSE: Mini-Mental State Examination, NES2: Neurobehavioral Evaluation System, TICS: Telephone Interview for Cognitive Status, WAIS-IV: Wechsler Adult Intelligence Scale Fourth Edition, WAIS-R: Wechsler Adult Intelligence Scale Revised, WASI: Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence

表 55 小児における鉛ばく露による影響を調査した知見 (その他の所見)

No.	コホート名	国名(地域名)	対象者	人数	コホート開始時期(調査時期)	採血年齢	ばく露指標		影響測定年齢	影響	交絡因子	結果・結論	参考文献
							血中鉛濃度(μg/dL)	中央値(範囲)					
124	—	米国 (NHANES III)	—	705 ※女兒	(1988-1994)	6-11 歳	平均値 2.5(0.07-29.4)	6-11 歳	生体ホルモン形成ホルモン(LH)	年齢、人種、BMI、PIR、調査地域	血中鉛濃度増加(≥5 μg/dL)で生体ホルモンレベル B のカットオフ値超過のオッズ比低下 (尿中 Cd 濃度の増加、鉄欠乏で顕著) LH は影響なし	Gollenberg et al. 2010 (参照 302)	

No.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数	コホート 開始時期 (調査時期)	ばく露指標			影響指標			交絡因子	結果・結論	参照文 献
						採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	影響測定年齢	影響	影響測定年齢				
125	Russian Children's Study	ロシア (チャブ エフス ク)	—	481 ※男児	2003-2005 (-2008)	平均 3.4±0.5 (8-9) 歳	中央値 3 (5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上 28%, 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上 3%) <5 >5	8-12 歳	精巣容積、生殖器 のサイズと成熟、 陰毛の成長	出生時体重、カロリー摂取量、カロリー 一に對する脂肪、タンパク質の割合、 身長、BMI、妊娠期間、収入、親の教 育歴、妊娠中の飲酒	出生時体重、カロリー摂取量、カロリー 一に對する脂肪、タンパク質の割合、 身長、BMI、妊娠期間、収入、親の教 育歴、妊娠中の飲酒	血中鉛濃度 <5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ と比較して 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ で性差の遅れ (ハザード比低 下) ※陰毛の成長は BMI 及び身長の調整で影 響がみられなくなった	Williams et al. 2010 (参照 303)	
126	—	韓国 (ソウル)	—	210	2014-2016	平均 11.4 か月 (8.7-22.0 か月)	中央値 (10-90%ile*) 0.83 (0.12-1.82)	平均 11.4 か月 (8.7-22.0 か月)	出生後の体重増加 量、頭囲、授乳期 間、鉄欠乏	出生時体重、社会人口学的特性 (妊娠 期間、出生順、母親の年齢、妊娠前の 喫煙父親の室内喫煙、教育レベル、性 別、出産方法)、鉄状態	出生時体重、社会人口学的特性 (妊娠 期間、出生順、母親の年齢、妊娠前の 喫煙父親の室内喫煙、教育レベル、性 別、出産方法)、鉄状態	血中鉛濃度と体重増加量、頭囲と鉄の関 連 授乳期間が長く、父親の室内喫煙があ り、鉄欠乏の乳児の血中鉛濃度が高かつ た	Choi et al. 2017b (参照 304)	

※1 この表での%ile はパーセンタイル値のこと。

MG: McCarthy General Cognitive Index, SB: Stanford-Binet Intelligence Scale, W-III: Wechsler Intelligence Scale for Children-Version III, WR: Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised, WP: Wechsler Preschool and Primary Scales of Intelligence Full Scale IQ, WP-R: Wechsler Preschool and Primary Scales of Intelligence Full Scale IQ- Revised

表 56 成人における鉛ばく露による影響を調査した知見 (その他の所見)

No.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数	コホート 開始時期 (調査時 期)	ばく露指標			影響指標			交絡因子	結果・結論	参照文 献
						採血年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	影響測定年齢	その他	影響				
127	—	米国 (NHANES 1999-2010)	自然閉経した女 性 月経のある女性	自然閉経 : 638 月経あり : 1,144	—	45-55 歳	幾何平均値 (標準誤差) 自然閉経 : 1.71 (0.04) 月経あり : 1.23 (0.02) LOD-1.0 1.0-1.4 1.4-2.1 2.1-22.4	閉経	閉経	年齢、人種/民族、ホルモ ン補充療法の有無、喫煙、 貧困度	血中鉛濃度増加 (1.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上) で自然閉経のオ ッズ比上昇	Mendo la et al. 2013 (参照 210) (再掲)		

NO.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数	コホート 開始時期 (調査時 期)	ばく露指標			影響指標		交絡因子	結果・結論	参考文献
						採血・影響測定年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	影響				
128	—	米国 (NHANES 2005-2008)	—	6,153	—	40-85 歳 平均年齢 痛風群：62.49 歳 非痛風群：56.65 歳	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$) 範囲 0.18~26.80 (0.009-1.294 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 平均値 (95%CI) 痛風群：2.64(2.33- 2.95) (0.128(0.113-0.142) $\mu\text{mol}/\text{L}$) 非痛風群：1.95(1.88- 2.03) (0.094(0.091-0.098) $\mu\text{mol}/\text{L}$) 0.18-1.20 1.21-1.76 1.77-2.59 2.60-26.80	—	痛風 高尿酸血症	性別、年齢、血清クレアチ ニン濃度、人種、現在の喫 煙状況、高血圧、糖尿病、 吸入、BMI、教育歴、利尿 剤の使用	血中鉛濃度増加(≥ 1.21 $\mu\text{g}/\text{dL}$)で痛風、高尿酸血 症のオッズ比上昇	Krishn an et al. 2012 (参照 305)	
129	—	米国 (NHANES 2007-2008)	—	4,652	—	20 歳以上 (平均 51±18 歳)	平均値±標準偏差 (範 囲) 1.52±1.20 (0.18-33.12)	—	甲状腺ホルモン (TSH、総 T3、遊離 T3、総 T4、遊離 T4)	年齢、性別、人種/民族、 喫煙、飲酒、クレアチニン 補正尿中コチニン又はヨウ 素、身体活動、BMI、疫 薬、PIR、骨密度(大腿骨、 脊椎)	血中鉛濃度と甲状腺ホルモ ン(総 T4 のみ)の減少に関 連	Mendy et al. 2013 (参照 306)	
130	—	米国 (NHANES 2011-2012)	妊婦を除外	男性：727 女性：552	—	20 歳以上	※000 の URL が記載され ているがアクセスすると "Resource Not Available"	—	甲状腺ホルモン (TSH、FT3、TT3、 FT4、TT4、Tg)	※independent variable： 年齢、人種/民族、喫煙、 ヨウ素充足度、教育歴、 BMI、採血前の空腹時間、 PIR、血中金属濃度(血中マ ンガン・セレン・カドミウ ム・総水銀、血清鉄・亜 鉛・銅)	血清中鉛濃度と甲状腺ホル モン(男性の TT4 のみ)の減 少に関連 TSH、FT3、FT4、TT3、Tg は 関連はみられなかった	Jain and Choi 2015 (参照 211) (再掲)	
131	Normative Aging Study (NAS)	米国 (ボストン)	※男性	517	1963 (1991- 1999)	72.4±6.5 歳	平均値±標準偏差 4.1±2.4 2.0 >2.0-4.0 >4.0 平均値±標準偏差 脛骨：20.5±14.8 g/g 膝蓋骨：27.4± 19.7 g/g 脛骨： 13.0 >13.0-22 >22 g/g 膝蓋骨： 17.0 >17.0-29 >29 g/g	—	DNAメチル化 (LINE-1又はAluレト ロトランスポゾン)	年齢、BMI、白血球数、教 育歴、喫煙、血中鉛濃度 (骨中解析のみ)	高齢男性の膝蓋骨中鉛濃度 とDNAメチル化減少に関連 (LINE-1のみ)	Wright et al. 2010 (参照 307)	

NO.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数	コホート 開始時期 (調査時 期)	ばく露指標		その他	影響 指標	交絡因子	結果・結論	参照文 献
						採血・影響測定年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)					
132	BioCycle Study	米国 (ニューヨ ーク州)	閉経前の女性	252	2005-2007	18-44 歳	中央値 (25-75%ile*) 0.87 (0.68-1.20)	—	性ホルモン (FSH, E ₂ , LH, プロゲ ステロン), 月経周期	年齢、人種/民族、血中カ ドミウム濃度、血中水銀濃 度	血中鉛濃度と血清ホルモ ン値 (FSH, Estradiol, LH, Progesterone), 月経周期 に関連なし	Jackso n et al. 2011 (参照 308)
133	Johnston County Osteoarthritis Project, Metals Exposure Sub- study	米国 (ノースカ ロライナ州 ジョイント ン)	アフリカ系アメ リカ人: 男性 37.4% 女性 35.1% 変形性膝関節 症: 男性 38.9% 女性 32.8%	男性: 329 女性: 342	2003-2004 (follow up 2006-2008)	男性: 平均 64.5±10.8 歳 女性: 平均 62.4±9.4 歳	中央値 男性: 2.2 (0.5-25.1) 女性: 1.9 (0.5-25.4) ※(範囲)	—	間接経絡代謝のバイオ マーカー (尿中 uNTX- I, uCTX- II, 血清 COMP, C2C, OP II, [C2C:OP II] 比, HA)	年齢、人種、喫煙、仕事の シフト	血中鉛濃度と尿中 uNTX- I 及び uCTX- II の増加 (女性の み)、血清 COMP の増加 (男 性のみ)	Ne lson et al. 2011 (参照 309)
134	—	米国	ばく露群 (鉛製錬 所男性労働者) 対照群 (鉛にばく 露されていない 男性労働者)	ばく露群: 145 対照群: 84	—	ばく露群: 平均 32.9±8.6 歳 対照群: 平均 30.1±9.3 歳	中央値 (範囲) ばく露群: 39 (15-55) 対照群: <2 (2-12)	—	免疫学的検査	年齢、人種、喫煙、仕事の シフト	鉛にばく露されている労働 者と対照群で免疫パラメー タ (31 項目) にほぼ差なし	Pinker ton et al. 1998 (参照 310)
135	—	カナダ (モントリ オール)	57.14% は肥満	65	2004-2006 (2010)	平均 59±4 (50-67) 歳	幾何平均値 (標準偏差) (範囲) 2.41 (0.15) (0.75-8.50)	—	唾液中コルチゾール分 泌量 (日内変動, TSST スト レステスト)	年齢、性別、ウエスト/ヒ ップ比、喫煙、収入	血中鉛濃度のコルチゾール 分泌への影響はみられなか った	Ngue ta et al. 2018 (参照 212) (再掲)
136	—	ポーランド (シュチエ チン)	※男性	313	2013-2014	平均 61±8 (50-75) 歳	平均値±標準偏差 31.04±0.43	—	性ホルモン (TT, FT, E ₂ , DHEAS, SHBG, FAI (TT 及び SHBG から算出))	記載なし	血中鉛濃度と DHEAS, FAI と負の関連	Rotter et al. 2016 (参照 311)
137	PHIME (Public health impact of long-term, low- level mixed element exposure in susceptible population strata)	ポーランド	ばく露群 (鉛製錬 製錬所又はハッ テリー再生工場 男性労働者) 対照群 (男性)	ばく露群: 78 対照群: 38	2009-2010	ばく露群: 平均 36.5±8.6 (20-62) 歳 対照群: 平均 35.0±10.4 (19-61) 歳	平均値±標準偏差 ばく露群: 39.2±10.3 対照群: 3.03±2.94	—	酸化ストレス、DNA 損 傷 (コメットアッセイ、 8-OHdG, 脂質過酸化、 抗酸化能)	—	鉛にばく露されている労働 者の酸化ストレス (8-OHdG) 増加	Pawlas et al. 2017 (参照 312)
138	—	クロアチア (ザグレブ)	※男性	240	2002-2005	中央値 31.9 (19.3-52.8) 歳	中央値 (範囲) 4.92 (1.13-14.91)	—	精子	※adjusting for: 年齢、喫煙、飲酒、血中カ ドミウム、血清銅、亜鉛、 セレン	血中鉛濃度と精液精子、 精子の形態異常 (幅広い、 丸い)、血清テストステロ ン及びエストロジールの 増加、血清プロラクチンの 減少に関連	Telism an et al. 2007 (参照 313)

No.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数	コホート 開始時期 (調査時 期)	ばく露指標			影響指標		交絡因子	結果・結論	参考文献
						採血・影響測定年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	影響	その他			
139	—	ブラジル (サンパウロ)	—	126	—	平均 65.9 \pm 8.1 (50-82) 歳	平均値±標準偏差 (範囲) 2.1 \pm 0.9 (0.6-6.1)	—	唾液中コルチゾール分 泌量、アロスタテック負荷 (AL) index (DHEAS、グルコース、 中性脂肪、総及び HDL コレステロール、BMI)	年齢、性別、社会経済的地 位、PSS、GDS	血中鉛濃度とコルチゾール 分泌量、AL index に関連	Souza- Talarico et al. 2017b (参照 314)	
140	Maternal and Infant Nutrition Interventions of Matlab, MINIMat	ハンガリー シュ (Matlab)	妊娠初期の女性	212	2001-2003 (2002)	中央値 (10-90%ile) 27 (19-35) 歳	中央値 (10-90%ile) 赤血球 : 79 (48-150) $\mu\text{g}/\text{kg}$	中央値 (10- 90%ile) 尿中 : 3.6 (1.9-7.3) $\mu\text{g}/\text{L}$	酸化ストレス (尿中 8-oxod6)	妊娠期間、年齢	赤血球中、尿中鉛濃度と酸 化ストレス (尿中 8- oxod6) に関連なし	Engstr om et al. 2010 (参照 315)	
141	Shanghai Women's Health Study (SWHS) Shanghai Men's Health Study (SMHS)	中国 (上海)	—	男性 : 61,466 女性 : 73,363	男性 : 2002-2006 (follow up 2004-2011) 女性 : 1996-2000 (follow up 2000-2011)	男性 : 平均 55.4 (40-74) 歳 女性 : 平均 52.0 (40-70) 歳	—	中央値 (範囲) 累積ばく露量 : 男性 : 0.46 (0.001-11.0) $\text{mg}/\text{m}^3\text{-years}$ dust : 1.03 (0.006-7.8) $\text{mg}/\text{m}^3\text{-}$ years 女性 : fume : 0.29 (0.003-6.6) $\text{mg}/\text{m}^3\text{-}$ years dust : 1.56 (0.01- 11.2) $\text{mg}/\text{m}^3\text{-years}$	がん (腎臓、肺、胃、脳、 膵臓 (女性のみに))	教育歴、収入、喫煙、月経 (女性のみに)	case は少ないが、鉛ばく露 (fume, dust) で腎臓癌、膵 臓癌 (女性のみの) の相対ハザ ード比 (RR) 上昇 男女別では男性の腎臓癌、 胃癌の RR 上昇	Liao et al. 2016 (参照 316)	
143	The 2014 Survey on Prevalence in East China for Metabolic Diseases and Risk Factors (SPECT- China, 2014)	中国 (長江デル タ地域(浙 江省、上 海))	NAFLD 患者群 対照群	患者群 : 824 対照群 : 1,187	2014	中央値 (25-75%ile) 患者群 : 男性 : 中央値 57 (44-66) 歳 女性 : 中央値 59 (51-64) 歳 対照群 : 男性 : 中央値 56 (44-64) 歳 女性 : 中央値 51 (41-61) 歳	中央値 (25-75%ile) 患者群 : 男性 : 5.05 (4.00-7.76) 女性 : 4.80 (3.20-6.94) 対照群 : 男性 : 5.12 (3.30-6.90) 女性 : 4.24 (2.80-6.24) 男性 ≤ 3.60 3.61-5.29 5.30-7.28 女性 ≥ 7.29 ≤ 2.97 2.98-4.49 4.50-6.59 ≥ 6.60	—	非アルコール性脂肪性 肝疾患 (NAFLD)	Model 2 : 年齢、居住地域、教育歴、 喫煙、飲酒、ALT Model 3 : Model 2 に糖尿病、膵臓、 BMI、総 LDL/HDL コレステ ロール、中性脂肪、血中カ ドミウム濃度を追加	血中鉛濃度増加で NAFLD の オッズ比上昇 男性 : $\geq 7.29 \mu\text{g}/\text{dL}$ 女性 : $\geq 4.50 \mu\text{g}/\text{dL}$ 男性は Model 3 で調整する と影響はみられなくなった	Zhai et al. 2017 (参照 317)	

NO.	コホート名	国名 (地域名)	対象者	人数	コホート 開始時期 (調査時 期)	ばく露指標		影響指標		交絡因子	結果・結論	参考文献
						採血・影響測定年齢	血中鉛濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	その他	影響			
143	—	台湾	鉛酸バッテリー 工場の男性労働 者	181 不妊女性：310 妊婦：57	1991年から follow up	平均43.19 \pm 8.70歳 累積濃度： <10：129.91 \pm 110.86 10-40：501.89 \pm 394.42 >40：733.66 \pm 414.02 μg year/dL	平均値±標準偏差 不妊の女性：1.724 \pm 0.808 妊婦：1.256 \pm 0.459	血清インヒビンB	※independent variable： LH、FSH、TTE、年齢、喫 煙、飲酒、BMI	血清血中鉛濃度増加で血清 インヒビンBの増加	Hsieh et al. 2009 (参照 318)	
144	—	台湾 (台北)	不妊女性 妊婦	不妊女性：310 妊婦：57	2008-2010 平均年齢 不妊女性：35.2 \pm 3.9 妊婦：34.8 \pm 4.1 平均39.78 \pm 9.59 (19-58)歳	平均値±標準偏差 不妊の女性：1.724 \pm 0.808 妊婦：1.256 \pm 0.459	不妊	—	年齢、職業ばく露、収入、 月経、漢方薬使用、飲酒、 身体活動	血中鉛濃度は不妊の女性の 方が高かった 運動不足と漢方薬の頻繁な 使用が血中鉛濃度の増加と 関連があると考えられた	Lei et al. 2015 (参照 319)	
145	—	韓国 (ソウル)	—	523	—	平均値±標準偏差 2.96 \pm 1.59	—	—	※independent variable： 年齢、性別、身長、喫煙習 慣、FEV ₁ 、喘息の有無	血中鉛濃度と気管支反応性 indexの増加に関連 ※鉛ばく露によるI β F濃度 増加によるもの	Min et al. 2008 (参照 320)	
146	Korean Association Resource (KARE) cohort	韓国 (安城市、 安山市)	—	443	2001-2002	平均値±標準偏差 喫煙： Never：0.408 \pm 0.179 Ever：0.500 \pm 0.169 Current：0.518 \pm 0.176	—	骨ミネラル密度 (橈骨遠位端、脛骨の 中央骨幹)	年齢、性別、居住地域、収 入、身体活動	血中鉛濃度増加(第4四分 位群)で喫煙者(current、 ever)の骨ミネラル密度低 下に関連 ※各分位の血中鉛濃度不明	Lee and Park 2018 (参照 321)	

※1 この表での%ileはパーセンタイル値のこと。

AL1: alanine aminotransferase, COMP: cartilage oligomeric matrix protein, C2C: cleavage neopeptide of type II collagen, CP II: type II procollagen synthesis C-propeptide, [C2C:CP II]: ratio of C2C to CP II, DHEAS: dehydroepiandrosterone sulfate, E₂: estradiol, FAI: free androgen index, FEV₁: forced expiratory volume % in one second, FSH: follicle stimulating hormone, FT₃: free triiodothyronine, FT₄: free thyroxine, GDS: Geriatric Depression Scale, HA: hyaluronic acid, HDL: high-density lipoprotein, LH: luteinizing hormone, LINE-1: long interspersed nuclear elements-1, PIR: poverty-income ratio, PSS: Perceived stress scale, RR: relative hazard rate ratio, SHBG: sex hormone-binding globulin, Tg: thyroglobulin, TSH: thyroid stimulating hormone, TSST: Trier Social Stress Task, TT: total testosterone, TTE: testosterone, TT3: total triiodothyronine, TT4: total thyroxine, uCTX-II: urinary C-telopeptide fragments of type II collagen, uCTX-I: urinary cross-linked N telopeptide of type I collagen

IV. 国際機関等の評価

1. 世界保健機関 (WHO)

(1) WHO

WHOは2010年、ブックレット「小児期の鉛中毒(**childhood lead poisoning**)」を公表し、この中で、血中鉛濃度が5 µg/dL及び更に低い濃度において神経行動学的な障害(**neurobehavioural damage**)との関連が示されているとし、発達中のヒトの脳に障害(**injury to the developing human brain**)を引き起こさない鉛の閾値レベルは存在しないようであるとしている。(WHO 2010⁴⁸) (参照 322)

(2) WHO 飲料水水質ガイドライン

WHOが2017年に公表した最新の飲料水水質ガイドライン (**with the first addendum to the fourth edition published in 2016**)において、鉛に関して2011年に公表された内容に変更はなく、暫定的な基準としてガイドライン値0.01 mg/Lが維持されている。(WHO 2017) (参照 15) (再掲)

2. 国際がん研究機関 (IARC)

IARCは2006年、鉛について、無機鉛化合物をGroup 2A (**probably carcinogenic to humans**)、有機鉛化合物をGroup 3 (**not classifiable as to their carcinogenicity to humans**)に分類している。それぞれの化合物については以下のように報告されている。

- ・無機鉛化合物のヒトに対する発がん性の証拠は限定的である。
- ・有機鉛化合物のヒトに対する発がん性の証拠は不十分である。
- ・無機鉛化合物の実験動物に対する発がん性の証拠が十分ある。
- ・酢酸鉛、塩基性酢酸鉛 (**lead subacetate**)、クロム酸鉛、リン酸鉛の実験動物に対する発がん性の証拠が十分ある。
- ・一酸化鉛、ヒ酸鉛の実験動物に対する発がん性の証拠は不十分である。
- ・有機鉛化合物の実験動物に対する発がん性の証拠は不十分である。
- ・四エチル鉛の実験動物に対する発がん性の証拠は不十分である。
- ・鉛粉末の実験動物に対する発がん性の証拠は不十分である。

(IARC 2006⁴⁸) (参照 323)

3. 米国疾病管理予防センター (CDC)

1988年のLead Contamination Control ActによりCDCが米国内の小児の鉛中毒削減の取組を担うこととなり、CDCの小児の鉛中毒予防に関するプログラム (**Childhood Lead Poisoning Prevention Program**) が策定された。また、小

⁴⁸ 一次報告以前の文書であるが、一次報告に記載がないため記載した。

児の鉛中毒予防に関する諮問委員会 (Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention : ACCLPP) が設置され、新たな科学的知見や技術の進展をふまえて、CDC の取組に対し助言を行っている。

CDC は、鉛ばく露による有害影響に関する知見が蓄積するのに伴い、1960 年から 1990 年までにかけて、「懸念される血中鉛濃度レベル (blood lead level of concern : 小児において測定された血中鉛濃度がこの値を超えると個別の介入が必要となるレベル)」を 60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ から 25 $\mu\text{g}/\text{dL}$ へと徐々に引き下げた。1991 年、CDC はこの懸念される血中鉛濃度レベルを 15 $\mu\text{g}/\text{dL}$ に引き下げ、また、血中鉛濃度が 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上の小児が多い地域では、コミュニティレベルの対策が必要と勧告した。

その後、2002 年に ACCLPP の下に作業グループを設置して血中鉛濃度 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満における健康影響について知見の整理を行い、小児における「安全」な閾値は存在しないことが示されたとしたが、CDC は 2005 年に見解を公表し、有害影響に関する疫学研究の知見や低いレベルの血中鉛濃度測定には不確実性が伴うこと、血中鉛濃度を 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ よりも更に低減する臨床的あるいは公衆衛生的介入方法がないこと等を理由として、懸念される血中鉛濃度レベルの 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ という値を変更しなかった。

CDC は 2010 年、再び ACCLPP の下に血中鉛濃度レベルに関する作業グループを設置し、小児において血中鉛濃度 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満での有害影響に関する科学的知見が蓄積していることや、血中鉛濃度の検査のキャパシティ等をふまえて新たなアプローチを検討し、その結果が、2012 年に ACCLPP の報告書として公表された。この報告書では、血中鉛濃度が 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満の鉛ばく露であっても、小児の認知機能だけではなく心血管系や免疫系、内分泌系等に有害影響があることが示唆されており、有害影響を及ぼさない血中鉛濃度レベルは存在しないことや、懸念されるレベルという表現が、毒性の閾値のような印象を与えること等を考慮して、ACCLPP は、今後「level of concern」という言葉を使わないよう勧告するとし、代わりに、血中鉛濃度に関しては「参照値 (reference value)」という言葉を使うこととされている。この参照値は、米国 NHANES の 1~5 歳児の血中鉛濃度分布の 97.5 パーセンタイル値である 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ に設定されている。ACCLPP は、鉛ばく露の影響が不可逆である可能性もふまえて、鉛ばく露の一次予防 (鉛ばく露が起きてから対策をとるのではなく、鉛ばく露を未然に防ぐこと) が重要であるとしており、参照値は高めの鉛ばく露を受けている小児を見いだすために使用し、参照値を超える小児については公衆衛生的措置をとるよう勧告している。(CDC 2012) (参照 324)

また、CDC は、2009~2014 年における血中鉛濃度が 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上及び 70

µg/dL 以上の 5 歳未満の小児の数を報告している（例えば、2014 年に新たに同定された血中鉛濃度が 10 µg/dL 以上の乳児は 10 万人あたり 19.90 人、1～4 歳の小児は 10 万人あたり 50.66 人）。（CDC 2017）（参照 325）

※CDC は Childhood Lead Poisoning Prevention Program のホームページで、小児について安全な血中鉛濃度レベルはないとしている。なお、2012 年の報告書では、米国における小児の血中鉛濃度分布の変化を適切に反映するために、参照値は 4 年毎に再考すべきとされていたが、現在でも参照値は 5 µg/dL のままである。（CDC 2019）（参照 326）

4. 米国食品医薬品庁（FDA）

米国食品医薬品庁（Food and Drug Administration : FDA）は 1993 年、最小影響量（Lowest Observed Effect Level : LOEL）を決定するために最新の科学的知見のレビューを行った。その結果として、乳児及び小児において、血中鉛濃度 10～15 µg/dL レベルの鉛ばく露と、知能の低下（decreased intelligence）や神経行動発達の遅れ（slower neurobehavioral development）とが関連すること、臍帯血中鉛濃度 10 µg/dL 未満の鉛ばく露でも胎児の神経行動発達に有害な影響を及ぼすこと等が記載されている。

また、FDA は、CDC が 1991 年に懸念される血中鉛濃度レベルとして設定した血中鉛濃度 10 µg/dL に相当する食事からの鉛摂取量は 7 歳以下の小児で 60 µg/日、妊娠可能年齢の女性で 250 µg/日であり、この値に不確実係数 10⁴⁹を適用して、鉛の暫定耐容摂取量（Provisional Total Tolerable Intake Level : PTTIL）を乳児及び小児で 6 µg/日、妊娠可能年齢の女性で 25 µg/日と設定した。（FDA 1993⁴⁸）（参照 327）

FDA は 2018 年、CDC が 2012 年に参照値として設定した血中鉛濃度 5 µg/dL を基に、鉛の暫定参照レベル（Interim Reference Level : IRL）⁵⁰を小児で 6 µg/日から 3 µg/日、成人（妊娠可能年齢の女性）で 25 µg/日から 12.5 µg/日に引き下げた。（FDA 2018）（参照 328）

<参考>

FDA は、2012 年に CDC が参照値として設定した血中鉛濃度 5 µg/dL（2007

⁴⁹ FDA has tentatively decided that it is more appropriate to apply this usual uncertainty factor of 10 in the calculation of the PTTIL for lead.

⁵⁰ FDA ホームページには鉛の maximum allowed daily intake を IRL としていると記載されている。

～2008年及び2009～2010年の米国 NHANES における1～5歳児の血中鉛濃度分布の97.5パーセントイル値)を基に IRL を設定した。

換算係数として、小児には Ryu ら (1983)⁵¹の 0.16 µg/dL per 1 µg Pb/日、妊娠可能年齢の女性には US EPA (1986)⁵²の 0.04 µg/dL per 1 µg Pb/日を適用し、食事のみから鉛を摂取すると仮定して、血中鉛濃度 5 µg/dL に到達する食事からの鉛摂取量は小児で 30 µg/日、妊娠可能年齢の女性で 125 µg/日と算出した。これらの値に、血中鉛濃度を食事からの鉛摂取量に換算することの不確実性を考慮して、係数 10 を適用し、小児の IRL を 3 µg/日、妊娠可能年齢の女性の IRL を 12.5 µg/日とした。係数 10 を適用しているため、これらの値はいずれも血中鉛濃度 0.5 µg/dL に相当する。

神経発達への影響 (neurodevelopmental effect) については、これまでの知見から閾値が見出されていないことから、FDA は、集団の血中鉛濃度分布に基づいて CDC が勧告した参照値を基に IRL を設定した。一方、それ以外の影響 (性発達、出生児及び小児の身長・体重、成長ホルモン、出産、血圧、骨等への影響) についてレビューを行い、IRL に相当する血中鉛濃度 0.5 µg/dL のレベルでは、神経発達への影響以外のエンドポイントでは、一貫してみられる有害影響がないことを確認したとしている。(Flannery et al. 2020) (参照 329)

5. 米国国家毒性プログラム (NTP)

米国国家毒性プログラム (National Toxicology Program : NTP) は 2012 年、低濃度の鉛ばく露の健康影響についてモノグラフ (NTP Monograph on Health Effects of Low-Level Lead) を公表し、小児及び成人において、血中鉛濃度 10 µg/dL 未満 (5 µg/dL 未満も含め) のばく露により各種健康への有害影響 (adverse health effects) があることに「十分な根拠 (sufficient evidence) がある」としている。

- ・小児では、血中鉛濃度 5 µg/dL 未満のばく露と、注意及び行動の障害の診断増加、問題行動発症率の増加、認知機能の低下 (低い academic achievement や、IQ の低下、特定の認知機能測定結果の低下で示される) とに関連があるという十分な根拠がある。
- ・成人では、血中鉛濃度 5 µg/dL 未満のばく露と腎機能の低下、母体血中鉛濃度 5 µg/dL 未満のばく露と胎児発育不良とに関連があるという十分な根拠がある。また、血中鉛濃度 10 µg/dL 未満のばく露と血圧上昇や高血圧の増

⁵¹ 母乳栄養児と人工栄養児の鉛摂取量と血中鉛濃度を調べた研究。生後 196 日齢までの幼児の鉛摂取量 45 µg/日の増加に対する血中鉛濃度 7.2 µg/dL 増加から 0.16 が算出されている。

⁵² 酢酸鉛又は硝酸鉛を用いた動物実験。

加、本態性振戦の増加とに関連があるという十分な根拠がある。

(NTP 2012) (参照 330)

6. 米国毒性物質疾病登録機関 (ATSDR)

米国毒性物質疾病登録機関 (The Agency for Toxic Substances and Disease Registry : ATSDR) は、疫学研究により、全ての臓器で鉛ばく露の影響について検討されており、そのうち多くの研究がなされているエンドポイント (神経系、腎、心血管系、血液系、免疫系、生殖及び発達) において、影響が 5 µg/dL 以下の最も低い血中鉛濃度レベルでみられているとしている。また、最も低い血中鉛濃度レベルでは、小児における認知機能の低下のような重篤な有害影響 (serious adverse effects) との関連もみられていることから、最小リスクレベル (Minimal Risk Level : MRL) を設定することはできなかったとしている。(ATSDR 2020) (参照 331)

7. カナダ保健省 (Health Canada)

Health Canada は 2013 年に鉛の健康影響に関する報告書 (Final Human Health State of the Science Report on Lead) 及び鉛のリスク管理戦略に関する報告書 (Risk Management Strategy for Lead) を公表し、それまでの健康影響に関する報告より、血中鉛濃度 10 µg/dL 未満で、神経発達、神経変性 (例えば認知機能低下)、心血管系、腎機能、生殖への影響を含む有害影響 (adverse health effects) があることが明確に示されており、5 µg/dL 未満の血中鉛濃度と有害影響との関連についての十分な証拠 (sufficient evidence) があるとしている。

低濃度の鉛ばく露による影響の中では、小児における神経発達への影響 (一般的には IQ 低下や注意及び行動の障害等によって把握) との関連について最も強い証拠があるとし、ヒトを対象とした観察研究及び動物実験のどちらにおいても、最も低いレベルの鉛ばく露との関連がみられたのは、発達神経毒性 (developmental neurotoxicity) であったとしている。また、利用可能な観察研究データに基づいて行われた用量反応モデリングにおいて、現段階では、発達神経毒性に関し集団レベルでの閾値は見出されていないとしている。そのため、神経発達への影響が最も鋭敏なエンドポイント (most sensitive endpoints) であり、乳幼児は成人と比較して感受性が高い (more susceptible) としている。また、乳幼児を感受性の高い集団とし、神経発達への影響を critical health effects とすることで、他の有害影響を含めて、鉛ばく露による影響について国民全体に関し保護的 (protective) であると考察している。

結論として、低濃度の鉛ばく露と影響との関連には不確実性があるものの、カ

ナダ人のばく露レベルである 1~2 µg/dL と同レベルの低い血中鉛濃度でも健康影響との関連があるとしている。不確実性に関して具体的には、ヒトを対象とした研究では、IQ に影響する社会経済的要因等の交絡因子について必ずしも考慮されていないこと、観察された影響は他の物質との共ばく露によるものである可能性があることを挙げている。また、10 µg/dL 未満のような低いレベルでの血中鉛濃度の測定法が標準化されていなかった時期の研究では、測定値のばらつきが 4 µg/dL 程度であったことや、多くの研究では血中鉛濃度の LOQ が約 3 µg/dL であったことから、用量反応曲線の下端を解釈することは困難としている。加えて、性別や合併疾患、栄養状態、遺伝要因、民族による差を考慮し、小児や、男性、高齢者、妊婦、合併症（高血圧、慢性腎臓病及び糖尿病）を有する者、栄養状態の悪い者を感受性の高い集団としている。さらに、観察された影響は、集団レベルでのものであり、個人レベルでのものではないことも考慮すべきとしている。（Health Canada 2013a、2013b）（参照 332, 333）

Health Canada は 2019 年に公表した飲料水水質ガイドラインのテクニカルドキュメントにおいて、飲料水中の鉛の最大許容濃度（Maximum Acceptable Concentration (MAC) for total lead in drinking water）を 0.01 mg/L から 0.005 mg/L に引き下げている。このドキュメントでは、飲料水中の鉛に関連するあらゆる健康リスクをレビューした上で、実行可能性（処理及び分析技術の利用可能性及び限界）を考慮して、飲料水における総鉛濃度として MAC を設定している。

健康リスクとしては、成人における認知機能低下、血圧上昇及び腎機能低下、小児における神経発達及び行動への有害影響について記載されており、血中鉛濃度と最も強い関連がみられているのは小児における IQ スコアの低下だとしている。また、それ以下であれば神経発達に有害な影響（adverse neurodevelopmental effect）を及ぼさない閾値は見出されていないとしている。また、無機鉛は発がんのリスクがあるが（IARC：グループ 2A）、神経発達への影響の方が、発がん影響よりもはるかに低濃度の飲料水中鉛濃度と関連があるとしている。その上で、MAC は小児の神経発達への影響に関連する濃度を超過しているため、飲料水中の鉛濃度を“無理なく到達可能な範囲でできるだけ低く（as low as reasonably achievable：ALARA）”維持すべく、あらゆる努力がなされるべきとしている。（Health Canada 2019a）（参照 20）（再掲）

8. 欧州食品安全機関（EFSA）³³

EFSA の CONTAM パネルは、2010 年、食品中の鉛に関する科学的意見書を公表した。この中で、CONTAM パネルは、動物実験及び疫学研究での証拠があ

るエンドポイントのうち最も鋭敏なエンドポイントとして、小児における発達神経毒性 (developmental neurotoxicity)、成人における心血管系及び腎臓への影響を特定し、詳細な用量反応評価を行うこととした。具体的には、Reference Point (Point of Departure : POD⁵³と同義) を導き出すためにベンチマークドーズ (Benchmark Dose : BMD) 法を用いた。

発達神経毒性に関しては、小児の知的機能の変化を表すものとして IQ スコアの低下を用い、Lanphear ら (2005) (参照 334) に記載されている 7 つのコホート研究から得られた個人データに BMD 法を適用し、血中鉛濃度と IQ スコアとの用量反応関係を分析した。この分析においては、BMR は 1 %、即ち、FSIQ スコアの 1 ポイントの低下とされ、用量反応モデリングの結果、血中鉛濃度として $BMDL_{01}=1.2 \mu\text{g/dL}$ が算出された。

成人における心血管系への影響に関しては、血中鉛濃度及び脛骨中鉛濃度と収縮期血圧とのそれぞれの用量反応関係を調べた Glenn ら (2003) (参照 335) の五つの研究のデータに BMD 法を適用した。BMR は 1 %、即ち、正常血圧を 120mmHg として 1.2mmHg の上昇とされ、分析の結果、血中鉛濃度として $BMDL_{01}=3.6 \mu\text{g/dL}$ 、脛骨中鉛濃度として $BMDL_{01}=8.1 \mu\text{g/g}$ が得られた。

また、成人における腎臓への影響に関しては、米国 NHANES (1999~2006) の調査結果を基にした Navas-Acien ら (2009) (参照 192) のデータに BMD 法を適用し、血中鉛濃度と CKD 有病率についての用量反応関係を分析した。この分析においては、BMR は 10 %、即ち、CKD 有病率の 10 %増加とされ、用量反応モデリングの結果、血中鉛濃度として $BMDL_{10}=1.5 \mu\text{g/dL}$ が得られた。

これらのエンドポイントにおける低濃度の鉛ばく露の影響についてはデータが不十分なところもあり、算出された BMDL には不確実性が伴っていると考えられた。また、疫学研究データからは、これらのクリティカルエンドポイントについて閾値が存在するという証拠はほとんど又は全く得られなかったことから、CONTAM パネルは、鉛に関して、耐容週間摂取量のような健康影響に基づく指標値 (Health-Based Guidance Value : HBGV) を設定することは適当ではなく、ばく露マージン (Margin of Exposure : MOE) を算出することとした。

血中鉛濃度に相当する食事からの鉛摂取量の推定に際しては、成人では大気及び土壌からのばく露量が無視できると仮定し、心血管系への影響及び腎臓への影響それぞれの血中鉛濃度での BMDL に相当する鉛摂取量を Carlisle and Wade (1992) (参照 336) の式を用いて算出した (それぞれ 1.50 及び 0.63 $\mu\text{g/kg}$)

⁵³ 各種の動物試験や疫学研究から得られた用量反応評価の結果から得られる値で、通常、無毒性量 NOAEL や BMDL を指す。健康影響に基づく指標値 (HBGV) を設定する際や、ばく露マージン (MOE) を算出する際等に用いられる。国際的には、Reference Point ということもある。

体重/日)。一方、小児における発達神経毒性の血中鉛濃度での BMDL に相当する鉛摂取量は、IEUBK モデルを用いて算出した (0.50 µg/kg 体重/日)。

CONTAM パネルは、リスクの判定にあたって、血中鉛濃度での BMDL から食事からの鉛摂取量に換算された値と、欧州における食事からの鉛ばく露量の推算値とを用いて MOE を計算した。その結果、成人の平均的摂取者において、心血管系への影響に関する MOE は 1.2~4.2、腎臓への影響に関する MOE は 0.51~1.8、であった。一方、発達神経毒性に関しては、調整乳を与えられている 3 か月の乳児 (0.79~1.9)、1~7 歳の小児 (0.16~0.63)、20~40 歳の女性 (0.39~1.3) においては、平均的摂取者であっても、MOE が 1 未満となる場合があることが分かった。

CONTAM パネルは、疫学研究データの制約と、血中鉛濃度レベルに関連して観察されている健康影響の重要性を十分に検討した上で、現在の鉛ばく露レベルで、成人において心血管系又は腎臓のいずれかに臨床的に重大な影響が生じるリスクは低いか、若しくは無視できる程度であると結論付けた。一方、乳児や小児、妊婦では、現在のばく露レベルでも、鉛が神経発達に影響を及ぼす潜在的な懸念があり、小児や妊娠可能な年齢層の女性を神経発達への影響の潜在的なリスクから保護することは、全人口を鉛による神経発達への影響以外のすべての有害影響から保護することになるとしている。(EFSA 2010) (参照 177) (再掲)

9. フランス食品環境労働衛生安全庁 (ANSES)

フランス食品環境労働衛生安全庁 (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail : ANSES) は 2013 年、EFSA (2010) (参照 177) の科学的意見書をうけて、血中鉛濃度 100 µg/L (10 µg/dL) 未満での健康影響についてレビューした上で、報告書を公表している。毒性学的参照値 (Valeurs toxicologiques de référence : VTR) ワーキンググループは、鉛ばく露に関し、成人における心血管系及び腎臓への影響、小児における中枢神経系への影響 (客観的には IQ 低下により把握) を示す研究は、血中鉛濃度 10 µg/dL 未満で有害影響があるという十分に頑健な科学的根拠を構成すると結論している。

また、ワーキンググループは、血中鉛濃度に関する臨界濃度 (dose critique) について検討し、慢性鉛ばく露の最も鋭敏な影響は、成人では慢性腎臓病 (maladie rénale chronique) であり、小児では神経毒性 (neurotoxicité) であるとした。

その上で、ワーキンググループは、EFSA (2010) が小児における発達神経毒性に関して算出した BMDL₀₁=1.2 µg/dL という値は臨界濃度として採用しなか

った。その理由としては、EFSA (2010) が算出根拠とした Lanphear ら (2005) (参照 334) で使用されている 7 つのコホート研究が、社会文化的背景、知能検査の方法、対象者の年齢といった点で異なっており、同質性の観点で問題があることや、知能検査の結果は個人内及び個人間変動が大きく、検査状況によっても変わり得ることから 1 ポイントの IQ 低下は、集団レベルでは統計学的に有意かもしれないが個人レベルでは意味がないこと、知能検査は化学物質の神経系への影響を観察するために開発されたものではないこと、分析法の限界から 1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ よりも低い血中鉛濃度と IQ との相関を見出すことは困難であること等が挙げられた。ワーキンググループは、1 ポイントの IQ 低下は、健康影響の定量的リスク評価には使えないとしている。

一方、ワーキンググループは、EFSA (2010) において、成人における腎臓への影響評価に使用された Navas-Acien ら (2009) を臨界濃度算出のための重要文献として選定し、EFSA (2010) が BMD 法を適用して算出した $\text{BMDL}_{10}=1.5 \mu\text{g}/\text{dL}$ を臨界濃度として採用した。この臨界濃度は、小児における中枢神経系への影響についても保護的であると考えられるとしている。また、小児においては、5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満では腎臓への影響はみられないが、成人において腎臓で観察される影響が、(幼児期からの) 生涯ばく露の結果として発現する可能性があり、したがって、腎毒性が(年齢層にかかわらず) 国民全体にとっての臨界影響 (effet critique) とみなされるとしている。

よって、ワーキンググループとしては、成人における腎臓への影響から算出された血中鉛濃度 1.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ という臨界濃度は、現時点で確認されているあらゆる鉛ばく露による有害影響から、小児を含めた国民全体を保護すると結論づけている。

ANSES は、ワーキンググループの結論を承認した上で、フランスでは、小児 (1~6 歳) の 50% 及び成人 (18~74 歳) の 75% の血中鉛濃度が、臨界濃度の 1.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を超過しているとし、鉛ばく露低減の努力や血中鉛濃度のモニタリング等を引き続き行っていくべきであると勧告している。(ANSES 2013) (参照 337)

10. ドイツ連邦リスク評価研究所 (BfR)

ドイツ連邦リスク評価研究所 (Bundesinstitut für Risikobewertung : BfR) は、EFSA (2010) (参照 177) の科学的意見書をうけて、乳児及び幼児用食品中の鉛の基準値に関する意見書を公表している。

2015 年に行われたモニタリング調査の結果に基づき 0.5~3 歳に対する乳児及び幼児用食品中 (“powdered milk formula”、“ready-to-eat milk”、“cereal-based foods in powder form”、“ready-to-eat cereal-based foods”) の鉛につい

て評価している。

EFSA (2010) で算出された小児における発達神経毒性の $BMDL_{01}$ $0.50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と、最も寄与率の高かった $0.5\sim 1$ 歳の“ready-to-eat milk”の摂取量(平均値 $0.048 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、95 パーセンタイル値 $0.092 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)を用いて MOE をそれぞれ 10.4、5.4 と算出している。

BfR は、安全な摂取レベルを提示することはできないため、ばく露を達成可能な限り低くすべきであるとしている。(BfR 2018) (参照 338)

1 1. オランダ国立公衆衛生環境研究所 (RIVM)

オランダ国立公衆衛生環境研究所 (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu : RIVM) は 2017 年、EFSA (2010) (参照 177)の科学的意見書を受けて、オランダにおける食事からの鉛のばく露量を推定している。Medium bound scenario⁵⁴ (MB) で推定した $2\sim 6$ 歳の小児のばく露量の中央値は $0.88 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、95 パーセンタイル値は $1.3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。同様に、MB で推定した $7\sim 69$ 歳のばく露量の中央値は $0.41 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、95 パーセンタイル値は $0.74 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。EFSA (2010) で算出された BMDL (小児の発達神経毒性については $BMDL_{01}=0.50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、成人の心血管系への影響(収縮期血圧上昇)については $BMDL_{01}=1.50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、成人の腎臓への影響(CKD)については $BMDL_{10}=0.63 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)を用いて、 $2\sim 6$ 歳及び 7 歳の小児の発達神経毒性の MOE⁵⁵を平均的ばく露で 0.57 及び 0.66 、95 パーセンタイル値で 0.38 及び 0.38 、成人の心血管系及び腎臓への影響の MOE を平均的ばく露で 3.7 及び 1.5 、95 パーセンタイル値で 2.1 及び 0.90 、妊娠可能な年齢 ($20\sim 40$ 歳)の女性の発達神経毒性の MOE を平均的ばく露で 1.3 、95 パーセンタイル値で 0.71 とした。RIVM は、慢性鉛ばく露の健康リスクは、成人の心血管系への影響については非常に低い、高ばく露集団の腎臓への影響は排除できないとしている。また、 7 歳までの小児及び高ばく露集団の母親の発達段階の胎児の認知機能(少なくとも IQ スコア 1 ポイント)の低下に係る影響は排除できないとしている。

なお、今回のばく露評価は限られた濃度データによって行われており、鉛濃度

⁵⁴ 試料の鉛濃度測定値が LOD 又は LOQ 以下であった場合に値を 0 とした場合 (lower bound scenario : LB)、それぞれの LOD 又は LOQ の $1/2$ とした場合 (medium bound scenario : MB)、それぞれの LOD 又は LOQ とした場合 (upper bound scenario : UB) でそれぞればく露量を算出している。

⁵⁵ MOE が 10 以上であれば公衆衛生上の健康への懸念はない。MOE が 10 未満であっても 1 以上であれば、心血管系及び腎臓への影響に関する懸念は非常に低く、神経発達への影響に関する懸念は低い。しかし、それは潜在的な懸念がないと棄却できる可能性があるということではない。

が LOD を下回る試料が多く、ばく露シナリオによってばく露量に大きな差が生じることから、実際に消費されたものにできるだけ近く、すべての食品群を含む食品で分析された信頼できる濃度データが必要であるとしている。(RIVM 2017) (参照 339)

また、RIVM は 2019 年、二つのシナリオ (Basic シナリオ (オランダの平均的な水道水中鉛濃度 1 µg/L)、High シナリオ (鉛管が用いられている水道水中鉛濃度 35 µg/L)) を用いて食事及び飲料水からの鉛のばく露量を推定し、2017 年と同様に、EFSA (2010) の科学的意見書で算出された BMDL を用いて MOE を算出している (表 57)。RIVM は、水道水中鉛濃度 1 µg/L の Basic シナリオでは、食事及び飲料水からの鉛ばく露による成人における心血管系及び腎臓への影響のリスクは非常に低い、小児における中枢神経系発達への影響 (effect op de ontwikkeling van het centraal zenuwstelsel) は排除できないとしている。しかし、このシナリオにおいては、鉛ばく露量に対する水道水の寄与は非常に低いことから、水道水の鉛を低減しても、総鉛ばく露量の僅かな減少にしかならないとしている。水道水中鉛濃度 35 µg/L の High シナリオでは、小児及び成人に対する臨床的な影響は排除できないとしている。このシナリオにおいては、鉛ばく露量に対する水道水の寄与は非常に大きいことから、水道水の鉛を低減することは総鉛ばく露量を減少させることに重要な意味があるとしている。(RIVM 2019) (参照 340)

表 57 食事及び飲料水からの鉛ばく露量と MOE

	ばく露量 (µg/kg 体重/日)		MOE	
	1 µg/L	35 µg/L	1 µg/L	35 µg/L
胎児 ^{*1}			(IQ 低下)	
50 パーセンタイル	0.34 (0.32~0.36)	0.94 (0.90~0.97)	1.59	0.57
95 パーセンタイル	0.57 (0.53~0.61)	1.94 (1.81~2.90)	0.95	0.28
寄与率 (%) ^{*2}	6	68		
調製乳摂取乳児 (~生後 4 か月)			(IQ 低下)	
50 パーセンタイル	1.4	6.5	0.36	0.08
95 パーセンタイル	1.8	8.0	0.28	0.06
寄与率 (%) ^{*2}	10	80		
2~6 歳			(IQ 低下)	
50 パーセンタイル	0.85 (0.80~1.00)	1.44 (1.39~1.55)	0.59	0.35
95 パーセンタイル	1.25 (1.15~1.64)	2.57 (2.43~2.74)	0.40	0.19

	ばく露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)		MOE	
	1 $\mu\text{g}/\text{L}$	35 $\mu\text{g}/\text{L}$	1 $\mu\text{g}/\text{L}$	35 $\mu\text{g}/\text{L}$
寄与率 (%) ※2	2	45	/	
18～69 歳			(CKD)	
50 パーセンタイル	0.35 (0.34～0.37)	0.89 (0.87～0.92)	1.80	0.71
95 パーセンタイル	0.57 (0.54～0.61)	1.68 (1.63～1.76)	1.10	0.38
寄与率 (%) ※2	5	64	/	
18～69 歳			(収縮期血圧上昇)	
50 パーセンタイル	0.35 (0.34～0.37)	0.89 (0.87～0.92)	4.28	1.68
95 パーセンタイル	0.57 (0.54～0.61)	1.68 (1.63～1.76)	2.63	0.89
寄与率 (%) ※2	5	64	/	

※1 妊娠可能年齢 (20～40 歳) 女性のデータを基に算出。

※2 ばく露量に対する水道水の寄与率。

1.2. オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ)

オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (Food Standards Australia New Zealand : FSANZ) は、オーストラリアにおける食事からの鉛のばく露量を次のとおり推定している。Lower bound (nd=0) で推定した 2 歳以上のばく露量の平均値は 0.016～0.048⁵⁶ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、90 パーセンタイル値は 0.032～0.10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。Upper bound (nd=LOR (Limit of Reporting)) で推定した 2 歳以上のばく露量の平均値は 0.16～0.38 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、90 パーセンタイル値は 0.23～0.56 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。9 か月の乳児の Lower bound で推定したばく露量の平均値及び 90 パーセンタイル値、Upper bound で推定したばく露量の平均値及び 90 パーセンタイル値は、それぞれ 0.040、0.079、0.51、1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。JECFA (2011) で算出された IQ 低下に関連するばく露量 (小児) 及び血圧増加に関連するばく露量 (成人) を用いて、小児 (1～12 歳) の MOE を平均的ばく露で 6～10 (nd=0) 及び 0.8～1 (nd=LOR)、90 パーセンタイル値で 3～5 (nd=0) 及び 0.5～0.8 (nd=LOR)、成人の MOE を平均的ばく露で 70～80 (nd=0) 及び 8 (nd=LOR)、90 パーセンタイル値で 30～40 (nd=0) 及び 5 (nd=LOR) とした。

以上より、FSANZ は、オーストラリアの消費者における鉛のばく露量は健康への有害影響が無視できるレベルよりも更に低かったことから、リスクは許容できる程度に低いとしている。(FSANZ 2019) (参照 341)

⁵⁶ ばく露量の推定は 2～5 歳、6～12 歳、13～18 歳、19 歳以上に分けて行われており、それぞれの値の最小値と最大値の幅を記載している。

1 3. 日本産業衛生学会

日本産業衛生学会は、鉛に関する許容濃度⁵⁷及び生物学的許容値⁵⁸を勧告している（表 58、59）。（日本産業衛生学会 2019）（参照 342）

表 58 鉛の許容濃度

物質名 [CAS No.]	許容濃度		皮膚 吸収	発がん 性分類 ⁵⁹	感作性分類		生殖 毒性 分類 ⁶⁰	提案 年度
	ppm	mg/m ³			気道	皮膚		
鉛・鉛化合物（アルキル鉛化合物を除く鉛） [7439-92-1]	—	0.03		2B			第 1 群 ※	2016

※ 最大許容濃度。常時この濃度以下に保つこと。

表 59 鉛の生物学的許容値

物質	測定対象		生物学的 許容値	試料採取時期	提案 年度
	試料	物質			
鉛	血液	鉛	15 µg/ 100 mL	特定せず	2013

1 4. 米国産業衛生専門家会議（ACGIH）

米国産業衛生専門家会議（American Conference of Governmental Industrial

⁵⁷ 許容濃度とは、労働者が 1 日 8 時間、週間 40 時間程度、肉体的に激しくない労働強度で有害物質にばく露される場合に、当該有害物質の平均ばく露濃度がこの数値以下であれば、ほとんどすべての労働者に健康上の悪い影響がみられないと判断される濃度である。

⁵⁸ 生物学的許容値とは、生物学的モニタリング値がその勧告値の範囲内であれば、ほとんどすべての労働者に健康上の悪い影響がみられないと判断される濃度である。

⁵⁹ 日本産業衛生学会は、IARC が発表している分類を併せて検討し、産業化学物質及び関連物質・要因を対象とした発がん性分類表を定めている。「第 2 群 B」に分類されるのは、証拠が比較的十分でない物質・要因、すなわち、疫学研究からの証拠が限定的であり、動物実験からの証拠が十分でない、または、疫学研究からの証拠はないが、動物実験からの証拠が十分な場合である。

⁶⁰ 日本産業衛生学会は、生殖毒性に関する疫学的研究等のヒトにおける証拠及び動物実験から得られた証拠にもとづき、生殖毒性物質の分類を行っている。本分類は、ヒトに対する生殖毒性の証拠の確からしさによるものであり、生殖毒性の強さを示すものではないとしている。第 1 群は「ヒトに対して生殖毒性を示すことが知られている物質」としている。

Hygienist : ACGIH) は、鉛及び無機鉛化合物の生物学的ばく露指標 (Biological Exposure Indices : BEI) を勧告している (表 60)。(ACGIH 2017) (参照 343)

なお、許容濃度 (Threshold Limited Values : TLV) 及び発がん性分類 (グループ A3「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」) は一次報告で引用した 2001 年から変更されていない。

表 60 鉛及び無機鉛化合物の生物学的ばく露指標 (BEI)

決定要因 (determinant)	試料採取時期	BEI
血中鉛濃度	重要ではない	20 µg/dL

注：この BEI の適用に際し、現在の CDC の血中鉛濃度の参照値 (CDC 2010) を超える血中鉛濃度を持つ小児を出産するリスクについて、出産可能年齢の女性労働者に対し雇用者から助言することを勧めている。

15. ドイツ研究振興協会 (DFG)

ドイツ研究振興協会 (Deutsche Forschungsgemeinschaft : DFG) は、2019 年に許容ばく露限界値 (Maximale Arbeitsplatz-Konzentration : MAK、maximum workplace concentration) 及び生物学的ばく露指標値 (Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte : BAT、biological tolerance values) についてのリストを公表している。鉛及び無機鉛化合物の MAK は 1977 年には 0.1 mg/m³ であったが、2019 年のリストでは値は示されていない。発がん性分類は 2 (ヒトに対して発がん性があると考えられる物質) としている。BAT は、職業性ばく露指標値 (Biologische Leitwerte : BLW、Biological guidance values) について、45 歳以上の女性及び男性で 200 µg/L、非職業性ばく露指標値 (Biologische Arbeitsstoff - Referenzwerte : BAR、Biological reference values) について、女性で 30 µg/L 及び男性で 40 µg/L としている。(DFG 2019) (参照 344)

<略称>

ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienist : 米国産業衛生専門家会議
ADHD	Attention-Deficit Hyperactivity Disorder : 注意欠陥多動性障害
ALAD	(δ -)aminolevulinic acid dehydratase : アミノレブリン酸脱水素酵素 ※斜体の場合は遺伝子
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail : フランス食品環境労働衛生安全庁
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry : 米国毒性物質疾病登録機関
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung : ドイツ連邦リスク評価研究所
BMD	Benchmark Dose : ベンチマークドーズ
BMDL	Benchmark Dose Lower Confidence Limit : ベンチマークドーズ信頼下限値
BMI	Body Mass Index : 体格指数
CDC	Centers for Disease Control and Prevention : 米国疾病管理予防センター
CKD	Chronic Kidney Disease : 慢性腎臓病
Codex	Codex Alimentarius Commission : コーデックス委員会
CONTAM パネル	Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain : フードチェーンにおける汚染物質に関する科学パネル
CVD	Cardiovascular Disease : 心血管疾患
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft : ドイツ研究振興協会
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate : 推算糸球体ろ過量
EU	European Union : 欧州連合
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nation : 国際連合食糧農業機関
FDA	Food and Drug Administration : 米国食品医薬品庁
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand : オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
IARC	International Agency for Research on Cancer : 国際がん研究

	機関
IEUBK モデル	Integrated Exposure Uptake Biokinetic Model
IQ	Intelligence Quotient : 知能指数
ISO	International Organization for Standardization : 国際標準化 機構
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LOEL	Lowest-Observed-Effect Level : 最小影響量
LOD	Limit of Detection : 検出限界
LOQ	Limit of Quantitation : 定量限界
LOR	Limit of Reporting : 報告限界
MOE	Margin of Exposure : ばく露マージン
ND	Not Detected : 不検出
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey : (米国の) 国民健康栄養調査
NHMRC	Natioanal Health and Medical Research Council : 国立保健医 療研究評議会
NTP	National Toxicology Program : 米国国家毒性プログラム
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development : 経済協力開発機構
PTWI	Provisional Tolerable Weekly Intake : 暫定耐容週間摂取量
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu : オランダ国立 公衆衛生環境研究所
US EPA	United States Environmental Protection Agency : 米国環境保 護庁
WHO	World Health Organization : 世界保健機関

<参照>

1. ICSC: (International Chemical Safety Cards). 国際化学物質安全性カード
2. Merck Index: The Merck Index fifteenth edition, Merck & Co. Inc. Whitehouse Station, NJ 2013
3. 化学大辞典: 東京化学同人 1989
4. 厚生労働省: 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年 12 月 28 日厚生省告示第 370 号) 最終改正: 令和 3 年 2 月 3 日厚生労働省告示第 34 号 2021a
5. 厚生労働省: 水質基準に関する省令 (平成 15 年 5 月 30 日厚生労働省令第 101 号) 最終改正: 令和 2 年 3 月 25 日厚生労働省令第 38 号 2020
6. 環境省: 水質汚濁に係る環境基準について (昭和 46 年 12 月 28 日環境庁告示第 59 号) 最終改正: 令和 2 年 3 月 30 日環境省告示 35 号 2020a
7. 環境省: 地下水の水質汚濁に係る環境基準について (平成 9 年 3 月 13 日環境庁告示第 10 号) 最終改正: 令和 2 年 3 月 30 日環境省告示 35 号 2020b
8. 環境省: 土壌の汚染に係る環境基準について (平成 3 年 8 月 23 日環境庁告示第 46 号) 最終改正: 令和 2 年 4 月 2 日環境省告示第 44 号 2020c
9. 環境省: 大気汚染防止法施行規則 (昭和 46 年 6 月 22 日厚生省・通商産業省令第 1 号) 最終改正: 令和 2 年 12 月 28 日環境省令第 31 号 2020d
10. 環境省: 排水基準を定める省令 (昭和 46 年 6 月 21 日総理府令第 35 号) 最終改正: 令和元年 11 月 18 日環境省令第 15 号 2019
11. 環境省: 土壌汚染対策法施行規則 (平成 14 年 12 月 26 日環境省令第 29 号) 最終改正: 令和 2 年 12 月 28 日環境省令第 31 号 2020e
12. 経済産業省・環境省: 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律施行令 (平成 12 年 3 月 29 日政令第 138 号) 最終改正: 令和元年 12 月 13 日政令第 183 号 2019
13. 厚生労働省: 鉛製給水管布設替えに関する手引き。平成 24 年 3 月 2012
14. 厚生労働省: 令和 2 年度全国水道関係担当者会議資料 2021b
15. WHO: (World Health Organization). Guidelines for Drinking-water Quality. Fourth edition - Incorporating the first addendum 2017
16. EU: (European Union). Commission Directive 2003/40/EC of 16 May 2003 establishing the list, concentration limits and labelling requirements for the constituents of natural mineral waters and the conditions for using ozone-enriched air for the treatment of natural mineral waters and spring waters. 2003
17. EU: (European Union). Council Directive 98/83/EC of 3 November 1998

- on the quality of water intended for human consumption. 1998
18. US EPA: (United States Environmental Protection Agency). 2018 Edition of the Drinking Water Standards and Health Advisories Tables. The 2012 Drinking Water Standards and Health Advisories (DWSHA) Tables were amended March 2018 to fix typographical errors and add health advisories published after 2012. 2018
 19. Codex: (Codex Alimentarius Commission). Codex standard for natural mineral waters. Codex Standard 108-1981. Adopted 1981. Amendment 2001, 2011. 2011
 20. Health Canada: Guidelines for Canadian Drinking Water Quality. Guideline Technical Document. Lead 2019a
 21. NHMRC: (Australian Government / National Health and Medical Research Council / Natural Resource Management Ministerial Council). National Water Quality Management Strategy. Australian Drinking Water Guidelines 6. 2011. Version 3.5 Updated August 2018. 2018
 22. 農林水産省: 有害化学物質含有実態調査結果データ集(平成 15~22 年度) 2012
 23. 農林水産省: 有害化学物質含有実態調査結果データ集(平成 23~24 年度) 2014
 24. 農林水産省: 有害化学物質含有実態調査結果データ集(平成 25~26 年度) 2016
 25. 農林水産省: 有害化学物質含有実態調査結果データ集(平成 27~28 年度) 2018
 26. 農林水産省: 鶏卵中の鉛等含有実態調査の調査結果 2020
 27. (公益社団法人) 日本水道協会: 水道水質データベース。平成 30 年度水道統計水質分布表(給水栓水) 最高値
(<http://www.jwwa.or.jp/mizu/pdf/2018-b-03Kyu-01max.pdf>) (2021 年 4 月 30 日時点) .
 28. Asami M, Furuhashi Y, Nakamura Y, Sasaki Y, Adachi Y, Maeda N et al.: A field survey on elution of lead and nickel from taps used in homes and analysis of product test results. *Sci Total Environ* 2021; 771: 144979
 29. Deshommes E, Prévost M, Levallois P, Lemieux F, and Nour S: Application of lead monitoring results to predict 0-7 year old children's exposure at the tap. *Water Res* 2013; 47: 2409-20

30. Ngueta G, Prévost M, Deshommes E, Abdous B, Gauvin D, and Levallois P: Exposure of young children to household water lead in the Montreal area (Canada): the potential influence of winter-to-summer changes in water lead levels on children's blood lead concentration. *Environ Int* 2014; 73: 57-65
31. Wu J, Man Y, Sun G, and Shang L: Occurrence and health-risk assessment of trace metals in raw and boiled drinking water from rural areas of China. *Water* 2018; 10: 641
32. 片岡 洋平, 渡邊 敬浩, 松田 りえ子, 林 智子, 穂山 浩, 手島 玲子: ミネラルウォーター類中の元素類一斉分析法の妥当性確認と実態調査。 *食品衛生学雑誌* 2017; 58: 59-64
33. 穂山 浩, 堤 智昭, 鈴木 美成, 井之上 浩一, 岡 明, 畝山 智香子: 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働行政推進調査事業費補助金 (食品の安全確保推進研究事業)。令和元年度総括・分担研究報告書 2019
34. 穂山 浩, 渡邊 敬浩, 堤 智昭, 井之上 浩一, 岡 明, 畝山 智香子: 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働行政推進調査事業費補助金 (食品の安全確保推進研究事業)。平成 30 年度総括・分担研究報告書 2018
35. 松田 りえ子, 米谷 民雄, 杉山 英男: 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。厚生労働科学研究費補助金 (食品の安心・安全確保推進研究事業)。平成 18 年度総括・分担研究報告書 2006
36. 松田 りえ子, 渡邊 敬浩, 長岡 恵, 杉山 英男: 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。厚生労働科学研究費補助金 (食品の安心・安全確保推進研究事業)。平成 19 年度総括・分担研究報告書 2007
37. 松田 りえ子, 渡邊 敬浩, 杉山 英男: 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。厚生労働科学研究費補助金 (食品の安心・安全確保推進研究事業)。平成 20 年度総括・分担研究報告書 2008
38. 松田 りえ子, 渡邊 敬浩, 堤 智昭, 杉山 英男: 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。厚生労働科学研究費補助金 (食品の安心・安全確保推進研究事業)。平成 21 年度総括・分担研究報告書 2009
39. 松田 りえ子, 渡邊 敬浩, 堤 智昭, 天倉 吉章, 芦塚 由紀, 杉山 英男: 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働科学研究費補助金 (食品の安心・安全確保推進研究事業)。平成 22 年度総括・分担研究報告書 2010
40. 松田 りえ子, 渡邊 敬浩, 堤 智昭, 天倉 吉章, 芦塚 由紀, 杉山 英男:

- 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）。平成 23 年度総括・分担研究報告書 2011
41. 松田 りえ子, 堤 智昭, 渡邊 敬浩, 天倉 吉章, 高橋 浩司: 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）。平成 24 年度総括・分担研究報告書 2012
 42. 渡邊 敬浩, 堤 智昭, 片岡 洋平, 松田 りえ子, 天倉 吉章, 畝山 智香子: 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働科学研究補助金（食品の安全確保推進研究事業）。平成 25 年度総括・分担研究報告書 2013
 43. 渡邊 敬浩, 堤 智昭, 片岡 洋平, 松田 りえ子, 天倉 吉章, 畝山 智香子: 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働科学研究補助金（食品の安全確保推進研究事業）。平成 26 年度総括・分担研究報告書 2014
 44. 渡邊 敬浩, 堤 智昭, 片岡 洋平, 松田 りえ子, 天倉 吉章, 畝山 智香子: 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働科学研究補助金（食品の安全確保推進研究事業）。平成 27 年度総括・分担研究報告書 2015
 45. 穂山 浩, 渡邊 敬浩, 堤 智昭, 井之上 浩一, 岡 明, 畝山 智香子: 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働行政推進調査事業費補助金（食品の安全確保推進研究事業）。平成 28 年度総括・分担研究報告書 2016
 46. 穂山 浩, 渡邊 敬浩, 堤 智昭, 井之上 浩一, 岡 明, 畝山 智香子: 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究。厚生労働行政推進調査事業費補助金（食品の安全確保推進研究事業）。平成 29 年度総括・分担研究報告書 2017
 47. 農林水産省: 食品安全に関するリスクプロファイルシート（化学物質）。鉛 2017
 48. 吉永 淳, Amin MHA, 小栗 朋子: マーケットバスケット調査に基づく食物からの鉛一日曝露量の推計。環境化学 2017; 27: 171-5
 49. Ohno K, Ishikawa K, Kurosawa Y, Matsui Y, Matsushita T, and Magara Y: Exposure assessment of metal intakes from drinking water relative to those from total diet in Japan. Water Sci Technol 2010; 62: 2694-701
 50. Watanabe T, Nakatsuka H, Shimbo S, Yaginuma-Sakurai K, and Ikeda M: High cadmium and low lead exposure of children in Japan. Int Arch

- Occup Environ Health 2013; 86: 865-73
51. Hayashi A, Sato F, Imai T, and Yoshinaga J: Daily intake of total and inorganic arsenic, lead, and aluminum of the Japanese: Duplicate diet study. *J Food Composition and Analysis* 2019; 77: 77-83
 52. 環境省: 平成 28 年度化学物質の人へのばく露量モニタリング調査結果について。平成 29 年 3 月 環境省環境保健部環境安全課環境リスク評価室化学物質の人へのばく露量モニタリング調査検討会 2017a
 53. 環境省: 日本人における化学物質のばく露量について－化学物質の人へのばく露量モニタリング調査 (2011～)－。環境省環境保健部環境リスク評価室 2017b
 54. JECFA: (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series. Evaluation of certain food additives and contaminants. 73rd report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 2011a
 55. Schneider K, Schwarz MA, Lindtner O, Blume K, and Heinemeyer G: Lead exposure from food: the German LExUKon project. *Food Addit Contam: Part A* 2014; 31: 1052-63
 56. Marin S, Pardo O, Báguena R, Font G, and Yusà V: Dietary exposure to trace elements and health risk assessment in the region of Valencia, Spain: a total diet study. *Food Addit Contam Part A* 2017; 34: 228-40
 57. Yoshinaga J: Lead in the Japanese living environment. *Environ Health Prev Med* 2012a; 17: 433-43
 58. 環境省: 平成 30 年度 大気汚染状況について (有害大気汚染物質モニタリング調査結果)。資料編 (有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質以外の物質) 2020f
 59. Takeda A, Kimura K, and Yamasaki S: Analysis of 57 elements in Japanese soils, with special reference to soil group and agricultural use. *Geoderma* 2004; 119: 291-307
 60. Yoshinaga J, Yamasaki K, Yonemura A, Ishibashi Y, Kaido T, Mizuno K et al.: Lead and other elements in house dust of Japanese residences – Source of lead and health risks due to metal exposure. *Environmental Pollution* 2014; 189: 223-8
 61. 伊佐間 和郎, 河上 強志, 西村 哲治: 小児が誤飲する可能性のある合成樹脂製家庭用品からの有害 8 元素の溶出. *YAKUGAKU ZASSHI* 2011; 131: 1135-40
 62. 小栗 朋子, 片岡 修治, 鈴木 剛, 吉永 淳: 生活用品の鉛含有量と可給態

- 鉛量. 環境化学 2017; 27: 9-15
63. Greenway JA and Gerstenberger S: An evaluation of lead contamination in plastic toys collected from day care centers in the Las Vegas Valley, Nevada, USA. *Bull Environ Contam Toxicol* 2010; 85: 363-6
 64. Shen Z, Hou D, Zhang P, Wang Y, Zhang Y, Shi P et al.: Lead-based paint in children's toys sold on China's major online shopping platforms. *Environ Pollut* 2018; 241: 311-8
 65. Perez AL, Nembhard M, Monnot A, Bator D, Madonick E, and Gaffney SH: Child and adult exposure and health risk evaluation following the use of metal- and metalloid-containing costume cosmetics sold in the United States. *Regul Toxicol Pharmacol* 2017; 84: 54-63
 66. 環境省: 令和元年度公共用水域水質測定結果。令和 2 年 12 月 環境省 水・大気環境局 2020g
 67. 環境省: 令和元年度地下水質測定結果。令和 3 年 2 月 環境省 水・大気環境局 2021
 68. Takagi M, Tanaka A, Seyama H, Uematsu A, Kaji M, and Yoshinaga J: Source identification analysis of lead in the blood of Japanese children by stable isotope analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020; 17: 7784
 69. Ohtsu M, Mise N, Ikegami A, Mizuno A, Kobayashi Y, Nakagi Y et al.: Oral exposure to lead for Japanese children and pregnant women, estimated using duplicate food portions and house dust analyses. *Environmental Health and Preventive Medicine* 2019; 24: 72
 70. Pizzol M, Thomsen M, and Andersen MS: Long-term human exposure to lead from different media and intake pathways. *Sci Total Environ* 2010; 408: 5478-88
 71. Oulhote Y, Le Tertre A, Etchevers A, Le Bot B, Lucas JP, Mandin C et al.: Implications of different residential lead standards on children's blood lead levels in France: predictions based on a national cross-sectional survey. *Int J Hyg Environ Health* 2013; 216: 743-50
 72. Glorennec P, Lucas JP, Mercat AC, Roudot AC, and Le Bot B: Environmental and dietary exposure of young children to inorganic trace elements. *Environ Int* 2016; 97: 28-36
 73. Ikeda M, Shimbo S, Watanabe T, Ohashi F, Fukui Y, Sakuragi S et al.: Estimation of dietary Pb and Cd intake from Pb and Cd in blood or

- urine. *Biol Trace Elem Res* 2011; 139: 269-86
74. Dong Z and Hu J: Development of lead source-specific exposure standards based on aggregate exposure assessment: Bayesian inversion from biomonitoring information to multipathway exposure. *Environ Sci Technol* 2012; 46: 1144-52
 75. Fierens T, Van Holderbeke M, Standaert A, Cornelis C, Brochot C, Ciffroy P et al.: Multimedia & PBPK modelling with MERLIN-Expo versus biomonitoring for assessing Pb exposure of pre-school children in a residential setting. *Sci Total Environ* 2016; 568: 785-93
 76. Zartarian V, Xue J, Tornero-Velez R, and Brown J: Children's lead exposure: a multimedia modeling analysis to guide public health decision-making. *Environ Health Perspect* 2017; 125: 097009
 77. Kawamoto T, Nitta H, Murata K, Toda E, Tsukamoto N, Hasegawa M et al.: Rationale and study design of the Japan environment and children's study (JECS). *BMC Public Health* 2014; 14: 25
 78. Michikawa T, Nitta H, Nakayama SF, Yamazaki S, Isobe T, Tamura K et al.: Baseline profile of participants in the Japan Environment and Children's Study (JECS). *J Epidemiol* 2018; 28: 99-104
 79. Nakayama SF, Iwai-Shimada M, Oguri T, Isobe T, Takeuchi A, Kobayashi Y et al.: Blood mercury, lead, cadmium, manganese and selenium levels in pregnant women and their determinants: the Japan Environment and Children's Study (JECS). *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2019; 29: 633-47
 80. Tsuji M, Shibata E, Morokuma S, Tanaka R, Senju A, Araki S et al.: The association between whole blood concentrations of heavy metals in pregnant women and premature births: The Japan Environment and Children's Study (JECS). *Environ Res* 2018; 166: 562-9
 81. Tsuji M, Koriyama C, Ishihara Y, Yamamoto M, Yamamoto-Hanada K, Kanatani K et al.: Associations between metal levels in whole blood and IgE concentrations in pregnant women based on data from the Japan Environment and Children's Study. *J Epidemiol* 2019a; 29: 478-86
 82. Tsuji M, Shibata E, Askew DJ, Morokuma S, Aiko Y, Senju A et al.: Associations between metal concentrations in whole blood and placenta previa and placenta accreta: the Japan Environment and Children's Study (JECS). *Environ Health Prev Med* 2019b; 24: 40

83. Oguri T, Ebara T, Nakayama SF, Sugiura-Ogasawara M, and Kamijima M: Association between maternal blood cadmium and lead concentrations and gestational diabetes mellitus in the Japan Environment and Children's Study. *Int Arch Occup Environ Health* 2019; 92: 209-17
84. Ishitsuka K, Yamamoto-Hanada K, Yang L, Mezawa H, Konishi M, Saito-Abe M et al.: Association between blood lead exposure and mental health in pregnant women: Results from the Japan environment and children's study. *Neurotoxicology* 2020; 79: 191-9
85. Jung CR, Nakayama SF, Isobe T, Iwai-Shimada M, Kobayashi Y, Nishihama Y et al.: Exposure to heavy metals modifies optimal gestational weight gain: A large nationally representative cohort of the Japan Environment and Children's Study. *Environ Int* 2021; 146: 106276
86. Goto Y, Mandai M, Nakayama T, Yamazaki S, Nakayama SF, Isobe T et al.: Association of prenatal maternal blood lead levels with birth outcomes in the Japan Environment and Children's Study (JECS): a nationwide birth cohort study. *International journal of epidemiology* 2021; 50: 156-64
87. Nakai K, Suzuki K, Oka T, Murata K, Sakamoto M, Okamura K et al.: The Tohoku Study of Child Development: A cohort study of effects of perinatal exposures to methylmercury and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children. *Tohoku J Exp Med* 2004; 202: 227-37
88. Iwai-Shimada M, Kameo S, Nakai K, Yaginuma-Sakurai K, Tatsuta N, Kurokawa N et al.: Exposure profile of mercury, lead, cadmium, arsenic, antimony, copper, selenium and zinc in maternal blood, cord blood and placenta: the Tohoku Study of Child Development in Japan. *Environ Health Prev Med* 2019; 24: 35
89. Tatsuta N, Nakai K, Kasanuma Y, Iwai-Shimada M, Sakamoto M, Murata K et al.: Prenatal and postnatal lead exposures and intellectual development among 12-year-old Japanese children. *Environ Res* 2020; 189: 109844
90. Yoshinaga J, Takagi M, Yamasaki K, Tamiya S, Watanabe C, and Kaji M: Blood lead levels of contemporary Japanese children. *Environ Health Prev Med* 2012b; 17: 27-33

91. Sakamoto M, Chan HM, Domingo JL, Kubota M, and Murata K: Changes in body burden of mercury, lead, arsenic, cadmium and selenium in infants during early lactation in comparison with placental transfer. *Ecotoxicol Environ Saf* 2012; 84: 179-84
92. Ilmiawati C, Yoshida T, Itoh T, Nakagi Y, Saijo Y, Sugioka Y et al.: Biomonitoring of mercury, cadmium, and lead exposure in Japanese children: a cross-sectional study. *Environ Health Prev Med* 2015; 20: 18-27
93. Tsuchiya H, Mitani K, Kodama K, and Nakata T: Placental transfer of heavy metals in normal pregnant Japanese women. *Arch Environ Health* 1984; 39: 11-7
94. 大原 昭男, 道辻 広美, 山名 正紀, 山口 恭平, 藤木 幸雄: 新生児と母親の血液中鉛量。 *産業医学* 1988; 30: 396-97
95. Kaji M, Gotoh M, Takagi Y, and Masuda H: Blood lead levels in Japanese children: Effects of passive smoking. *Environ Health Prev Med* 1997; 2: 79-81
96. CDC: (Centers for Disease Control and Prevention). Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables, January 2019. 2019
97. Ettinger AS, Egan KB, Homa DM, and Brown MJ: Blood Lead Levels in U.S. Women of Childbearing Age, 1976-2016. *Environ Health Perspect* 2020; 128: 17012
98. Watson CV, Lewin M, Ragin-Wilson A, Jones R, Jarrett JM, Wallon K et al.: Characterization of trace elements exposure in pregnant women in the United States, NHANES 1999-2016. *Environ Res* 2020; 183: 109208
99. Wiener RC and Bhandari R: Association of electronic cigarette use with lead, cadmium, barium, and antimony body burden: NHANES 2015-2016. *J Trace Elem Med Biol* 2020; 62: 126602
100. Lermen D, Weber T, Göen T, Bartel-Steinbach M, Gwinner F, Mueller SC et al.: Long-term time trend of lead exposure in young German adults - Evaluation of more than 35 Years of data of the German Environmental Specimen Bank. *Int J Hyg Environ Health* 2021; 231: 113665
101. Zhao H, Pan Y, Wang C, Guo Y, Yao N, Wang H et al.: The effects of metal exposures on Charlson Comorbidity Index using zero-inflated

- negative binomial regression model: NHANES 2011-2016. *Biol Trace Elem Res* 2021; 199: 2104-11
102. Reja D, Makar M, Visaria A, Karanfilian B, and Rustgi V: Blood lead level is associated with advanced liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A nationwide survey (NHANES 2011-2016). *Ann Hepatol* 2020; 19: 404-10
 103. Wang WJ, Wu CC, Jung WT, and Lin CY: The associations among lead exposure, bone mineral density, and FRAX score: NHANES, 2013 to 2014. *Bone* 2019a; 128: 115045
 104. Ibrahimou B, Azim SI, and Sun N: Interaction between blood lead level and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on risk of heart attack or stroke: USA NHANES, 2013-2014. *Pulm Pharmacol Ther* 2019; 58: 101805
 105. Yao Q, Zhou G, Xu M, Dai J, Qian Z, Cai Z et al.: Blood metal levels and serum testosterone concentrations in male and female children and adolescents: NHANES 2011-2012. *PLoS One* 2019; 14: e0224892
 106. Madrigal JM, Persky V, Pappalardo A, and Argos M: Association of heavy metals with measures of pulmonary function in children and youth: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Environ Int* 2018; 121: 871-8
 107. Health Canada: Fifth Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals in Canada. Results of the Canadian Health Measures Survey Cycle 5 (2016-2017). November 2019. 2019b
 108. Becker K, Müssig-Zufika M, Conrad A, Lüdecke A, Schulz C, Seiwert M et al.: German Environmental Survey for Children 2003/06 - GerES IV -. Human Biomonitoring Levels of selected substances in blood and urine of children in Germany. Federal Environment Agency (Umweltbundesamt), Dessau-Roßlau Robert Koch-Institut (RKI), Berlin 2008
 109. Santé Publique France: Imprégnation de la population française par le plomb. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 2020
 110. Alimonti A, Bocca B, Mattei D, and Pino A: Programme for biomonitoring the Italian population exposure (PROBE): internal dose of metals. *Rapporti ISTISAN* 2011: 1-85
 111. Cañas AI, Cervantes-Amat M, Esteban M, Ruiz-Moraga M, Pérez-

- Gómez B, Mayor J et al.: Blood lead levels in a representative sample of the Spanish adult population: the BIOAMBIENT.ES project. *Int J Hyg Environ Health* 2014; 217: 452-9
112. Snoj Tratnik J, Falnoga I, Mazej D, Kocman D, Fajon V, Jagodic M et al.: Results of the first national human biomonitoring in Slovenia: Trace elements in men and lactating women, predictors of exposure and reference values. *Int J Hyg Environ Health* 2019; 222: 563-82
113. Schoeters G, Govarts E, Bruckers L, Den Hond E, Nelen V, De Henauw S et al.: Three cycles of human biomonitoring in Flanders - Time trends observed in the Flemish Environment and Health Study. *Int J Hyg Environ Health* 2017; 220: 36-45
114. Stojšavljević A, Borković-Mitić S, Vujotić L, Grujičić D, Gavrović-Jankulović M, and Manojlović D: The human biomonitoring study in Serbia: Background levels for arsenic, cadmium, lead, thorium and uranium in the whole blood of adult Serbian population. *Ecotoxicol Environ Saf* 2019; 169: 402-9
115. Burm E, Song I, Ha M, Kim YM, Lee KJ, Kim HC et al.: Representative levels of blood lead, mercury, and urinary cadmium in youth: Korean Environmental Health Survey in Children and Adolescents (KorEHS-C), 2012-2014. *Int J Hyg Environ Health* 2016; 219: 412-8
116. Choi W, Kim S, Baek YW, Choi K, Lee K, Kim S et al.: Exposure to environmental chemicals among Korean adults-updates from the second Korean National Environmental Health Survey (2012-2014). *Int J Hyg Environ Health* 2017a; 220: 29-35
117. Choi JY, Huh DA, and Moon KW: Association between blood lead levels and metabolic syndrome considering the effect of the thyroid-stimulating hormone based on the 2013 Korea National health and nutrition examination survey. *PLoS One* 2020; 15: e0244821
118. Ahn J, Kim NS, Lee BK, Oh I, and Kim Y: Changes of Atmospheric and Blood Concentrations of Lead and Cadmium in the General Population of South Korea from 2008 to 2017. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16
119. 鄧美: 儿童血铅水平测定及其影响因素分析. *Chin J Clin Pathol (实用检验医师杂志)* 2018; 10: 85-7
120. Guo Y, Deng YH, Ke HJ, and Wu JL: Iron status in relation to low-level lead exposure in a large population of children aged 0-5 years. *Biol*

- Trace Elem Res 2021; 199: 1253-8
121. Liu X, Zhang Y, Piao J, Mao D, Li Y, Li W et al.: Reference values of 14 serum trace elements for pregnant Chinese women: a cross-sectional study in the China Nutrition and Health Survey 2010-2012. *Nutrients* 2017; 9: 309
 122. 丁春光, 潘亚娟, 张爱华, 等.: 中国八省份一般人群血和尿液中铅、镉水平及影响因素调查. *Chin J Prev Med (中华预防医学杂志)* 2014; 48: 91-6
 123. Miranda ML, Kim D, Hull AP, Paul CJ, and Galeano MAO: Changes in blood lead levels associated with use of chloramines in water treatment systems. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 221-5
 124. Switzer JA, Rajasekharan VV, Boonsalee S, Kulp EA, and Bohannon EW: Evidence that monochloramine disinfectant could lead to elevated Pb levels in drinking water. *Environ Sci Technol* 2006; 40: 3384-7
 125. Pieper KJ, Tang M, and Edwards MA: Flint water crisis caused by interrupted corrosion control: investigating "Ground Zero" home. *Environ Sci Technol* 2017; 51: 2007-14
 126. Lytle DA, Schock MR, Wait K, Cahalan K, Bosscher V, Porter A et al.: Sequential drinking water sampling as a tool for evaluating lead in flint, Michigan. *Water Research* 2019; 157: 40-54
 127. Simon DL, Maynard EJ, and Thomas KD: Living in a sea of lead--changes in blood- and hand-lead of infants living near a smelter. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2007; 17: 248-59
 128. Gulson BL, Mahaffey KR, Jameson CW, Vidal M, Law AJ, Mizon KJ et al.: Dietary lead intakes for mother/child pairs and relevance to pharmacokinetic models. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 1334-42
 129. Elsenhans B, Janser H, Windisch W, and Schümann K: Does lead use the intestinal absorptive pathways of iron? Impact of iron status on murine ²¹⁰Pb and ⁵⁹Fe absorption in duodenum and ileum *in vivo*. *Toxicology* 2011; 284: 7-11
 130. Hu J, Wu F, Wu S, Cao Z, Lin X, and Wong MH: Bioaccessibility, dietary exposure and human risk assessment of heavy metals from market vegetables in Hong Kong revealed with an *in vitro* gastrointestinal model. *Chemosphere* 2013; 91: 455-61
 131. Crews HM, Burrell JA, and McWeeny DJ: Trace element solubility from food following enzymolysis. *Z Lebensm Unters Forsch* 1985; 180: 221-6

132. Yang K and Cattle SR: Bioaccessibility of lead in urban soil of Broken Hill, Australia: A study based on *in vitro* digestion and the IEUBK model. *Sci Total Environ* 2015; 538: 922-33
133. Lu Y, Yin W, Huang L, Zhang G, and Zhao Y: Assessment of bioaccessibility and exposure risk of arsenic and lead in urban soils of Guangzhou City, China. *Environ Geochem Health* 2011; 33: 93-102
134. Bradham KD, Nelson CM, Kelly J, Pomales A, Scruton K, Dignam T et al.: Relationship between total and bioaccessible lead on children's blood lead levels in urban residential Philadelphia soils. *Environ Sci Technol* 2017; 51: 10005-11
135. Aung NN, Yoshinaga J, and Takahashi J: Exposure assessment of lead among Japanese children. *Environ Health Prev Med* 2004; 9: 257-61
136. Beauchemin S, MacLean LCW, and Rasmussen PE: Lead speciation in indoor dust: a case study to assess old paint contribution in a Canadian urban house. *Environ Geochem Health* 2011; 33: 343-52
137. Rasmussen PE, Beauchemin S, Chenier M, Levesque C, MacLean LCW, Marro L et al.: Canadian house dust study: lead bioaccessibility and speciation. *Environ Sci Technol* 2011; 45: 4959-65
138. Argyraki A: Garden soil and house dust as exposure media for lead uptake in the mining village of Stratoni, Greece. *Environ Geochem Health* 2014; 36: 677-92
139. Li HB, Chen K, Juhasz AL, Huang L, and Ma LQ: Childhood lead exposure in an industrial town in China: coupling stable isotope ratios with bioaccessible lead. *Environ Sci Technol* 2015; 49: 5080-7
140. Yan K, Dong Z, Liu Y, and Naidu R: Quantifying statistical relationships between commonly used *in vitro* models for estimating lead bioaccessibility. *Environ Sci Pollut Res Int* 2016; 23: 6873-82
141. Laidlaw MAS, Mohmmad SM, Gulson BL, Taylor MP, Kristensen LJ, and Birch G: Estimates of potential childhood lead exposure from contaminated soil using the US EPA IEUBK model in Sydney, Australia. *Environ Res* 2017; 156: 781-90
142. Kan J, Sima J, and Cao X: Transformation and bioaccessibility of lead induced by steamed bread feed in the gastrointestinal tract. *Ecotoxicol Environ Saf* 2017; 137: 158-64
143. Dong Z, Yan K, Liu Y, Naidu R, Duan L, Wijayawardena A et al.: A meta-analysis to correlate lead bioavailability and bioaccessibility and

- predict lead bioavailability. *Environ Int* 2016; 92-93: 139-45
144. Yan K, Dong Z, Wijayawardena MAA, Liu Y, Naidu R, and Semple K: Measurement of soil lead bioavailability and influence of soil types and properties: A review. *Chemosphere* 2017; 184: 27-42
 145. Franklin CA, Inskip MJ, Baccanale CL, Edwards CM, Manton WI, Edwards E et al.: Use of sequentially administered stable lead isotopes to investigate changes in blood lead during pregnancy in a nonhuman primate (*Macaca fascicularis*). *Fundam Appl Toxicol* 1997; 39: 109-19
 146. Meirer F, Pemmer B, Pepponi G, Zoeger N, Wobrauschek P, Sprio S et al.: Assessment of chemical species of lead accumulated in tidemarks of human articular cartilage by X-ray absorption near-edge structure analysis. *J Synchrotron Radiat* 2011; 18: 238-44
 147. Song H, Zheng G, Liu Y, Shen XF, Zhao ZH, Aschner M et al.: Cellular uptake of lead in the blood-cerebrospinal fluid barrier: Novel roles of Connexin 43 hemichannel and its down-regulations via Erk phosphorylation. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016; 297: 1-11
 148. Gulson BL, Mahaffey KR, Jameson CW, Patison N, Law AJ, Mizon KJ et al.: Impact of diet on lead in blood and urine in female adults and relevance to mobilization of lead from bone stores. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 257-63
 149. Gulson BL, Mizon KJ, Palmer JM, Korsch MJ, Taylor AJ, and Mahaffey KR: Blood lead changes during pregnancy and postpartum with calcium supplementation. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1499-507
 150. Hernandez-Avila M, Villalpando CG, Palazuelos E, Hu H, Villalpando MEG, and Martinez D R: Determinants of blood lead levels across the menopausal transition. *Arch Environ Health* 2000; 55: 355-60
 151. Carbone R, Laforgia N, Crollo E, Mautone A, and Iolascon A: Maternal and neonatal lead exposure in southern Italy. *Biol Neonate* 1998; 73: 362-6
 152. Arbuckle TE, Liang CL, Morisset AS, Fisher M, Weiler H, Cirtiu CM et al.: Maternal and fetal exposure to cadmium, lead, manganese and mercury: The MIREC study. *Chemosphere* 2016; 163: 270-82
 153. Choudhury H, Peirano WB, Marcus A, Elias R, Griffin S, and DeRosa CT. Utilization of Uptake Biokinetic (UBK) Lead Model to Assess Risk in Contaminated Sites. Superfund risk assessment in soil

- contamination studies. ASTM International. 1992.
154. Biesiada M and Hubicki L: Blood lead levels in children: Epidemiology vs. simulations. *Eur J Epidemiol* 1999; 15: 485-91
 155. Li Y, Hu J, Wu W, Liu S, Li M, Yao N et al.: Application of IEUBK model in lead risk assessment of children aged 61-84 months old in central China. *Sci Total Environ* 2016; 541: 673-82
 156. Gulson B, Taylor A, and Stifelman M: Lead exposure in young children over a 5-year period from urban environments using alternative exposure measures with the US EPA IEUBK model - A trial. *Environ Res* 2018; 161: 87-96
 157. Bert JL, van Dusen LJ, and Grace JR: A generalized model for the prediction of lead body burdens. *Environ Res* 1989; 48: 117-27
 158. Brito JAA, McNeill FE, Webber CE, and Chettle DR: Grid search: an innovative method for the estimation of the rates of lead exchange between body compartments. *J Environ Monit* 2005; 7: 241-7
 159. JECFA: (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Food Additives Series 64. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Prepared by the 73rd meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). 2011b
 160. Dribben WH, Creeley CE, and Farber N: Low-level lead exposure triggers neuronal apoptosis in the developing mouse brain. *Neurotoxicol Teratol* 2011; 33: 473-80
 161. Masoud AM, Bihaqi SW, Machan JT, Zawia NH, and Renehan WE: Early-life exposure to Lead (Pb) alters the expression of microRNA that target proteins associated with alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2016; 51: 1257-64
 162. Dash M, Eid A, Subaiea G, Chang J, Deeb R, Masoud A et al.: Developmental exposure to lead (Pb) alters the expression of the human tau gene and its products in a transgenic animal model. *Neurotoxicology* 2016; 55: 154-9
 163. vonderEmbse AN, Hu Q, and DeWitt JC: Developmental toxicant exposure in a mouse model of Alzheimer's disease induces differential sex-associated microglial activation and increased susceptibility to amyloid accumulation. *J Dev Orig Health Dis* 2017; 8: 493-501
 164. Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, Marchetti C, Rutkowska M, Marchlewicz M, Kolasa A et al.: Altered energy status of primary

- cerebellar granule neuronal cultures from rats exposed to lead in the pre- and neonatal period. *Toxicology* 2011; 280: 24-32
165. Bihaqi SW, Huang H, Wu J, and Zawia NH: Infant exposure to lead (Pb) and epigenetic modifications in the aging primate brain: implications for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011; 27: 819-33
 166. Senut MC, Sen A, Cingolani P, Shaik A, Land SJ, and Ruden DM: Lead exposure disrupts global DNA methylation in human embryonic stem cells and alters their neuronal differentiation. *Toxicol Sci* 2014; 139: 142-61
 167. Bihaqi SW, Eid A, and Zawia NH: Lead exposure and tau hyperphosphorylation: An in vitro study. *Neurotoxicology* 2017; 62: 218-23
 168. Tsao DA, Yu HS, Cheng JT, Ho CK, and Chang HR: The change of β -adrenergic system in lead-induced hypertension. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000; 164: 127-33
 169. Simões MR, Preti SC, Azevedo BF, Fiorim J, Freire DD, Jr., Covre EP et al.: Low-level chronic lead exposure impairs neural control of blood pressure and heart rate in rats. *Cardiovasc Toxicol* 2017; 17: 190-9
 170. Jang WH, Lim KM, Kim K, Noh JY, Kang S, Chang YK et al.: Low level of lead can induce phosphatidylserine exposure and erythrophagocytosis: a new mechanism underlying lead-associated anemia. *Toxicol Sci* 2011; 122: 177-84
 171. Iavicoli I, Carelli G, Stanek EJ, III., Castellino N, and Calabrese EJ: Effects of low doses of dietary lead on puberty onset in female mice. *Reprod Toxicol* 2004; 19: 35-41
 172. Iavicoli I, Carelli G, Stanek EJ, Castellino N, Li Z, and Calabrese EJ: Low doses of dietary lead are associated with a profound reduction in the time to the onset of puberty in female mice. *Reprod Toxicol* 2006; 22: 586-90
 173. Kasten-Jolly J, Heo Y, and Lawrence DA: Impact of developmental lead exposure on splenic factors. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010; 247: 105-15
 174. Hossain S, Bhowmick S, Jahan S, Rozario L, Sarkar M, Islam S et al.: Maternal lead exposure decreases the levels of brain development and cognition-related proteins with concomitant upsurges of oxidative stress, inflammatory response and apoptosis in the offspring rats.

- Neurotoxicology 2016; 56: 150-8
175. Alghazal M, Šutiaková I, Kovalkovičová N, Legáth J, Falis M, Pistl J et al.: Induction of micronuclei in rat bone marrow after chronic exposure to lead acetate trihydrate. *Toxicol Ind Health* 2008; 24: 587-93
 176. Yedjou CG, Tchounwou HM, and Tchounwou PB: DNA damage, cell cycle arrest, and apoptosis induction caused by lead in human leukemia cells. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13: ijerph13010056
 177. EFSA: (European Food Safety Authority). Scientific Opinion on Lead in Food. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). 2010; 8: 1570
 178. Li W, Han S, Gregg TR, Kemp FW, Davidow AL, Louria DB et al.: Lead exposure potentiates predatory attack behavior in the cat. *Environ Res* 2003; 92: 197-206
 179. Giddabasappa A, Hamilton WR, Chaney S, Xiao W, Johnson JE, Mukherjee S et al.: Low-level gestational lead exposure increases retinal progenitor cell proliferation and rod photoreceptor and bipolar cell neurogenesis in mice. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 71-7
 180. Shen XF, Huang P, Fox DA, Lin Y, Zhao ZH, Wang W et al.: Adult lead exposure increases blood-retinal permeability: A risk factor for retinal vascular disease. *Neurotoxicology* 2016; 57: 145-52
 181. Chang WC, Chang CC, Wang YS, Wang YS, Weng WT, Yoshioka T et al.: Involvement of the epidermal growth factor receptor in Pb²⁺-induced activation of cPLA₂/COX-2 genes and PGE₂ production in vascular smooth muscle cells. *Toxicology* 2011; 279: 45-53
 182. Tatsuta N, Nakai K, Murata K, Suzuki K, Iwai-Shimada M, Kurokawa N et al.: Impacts of prenatal exposures to polychlorinated biphenyls, methylmercury, and lead on intellectual ability of 42-month-old children in Japan. *Environ Res* 2014; 133: 321-6
 183. Chandramouli K, Steer CD, Ellis M, and Emond AM: Effects of early childhood lead exposure on academic performance and behaviour of school age children. *Arch Dis Child* 2009; 94: 844-8
 184. Huang PC, Su PH, Chen HY, Huang HB, Tsai JL, Huang HI et al.: Childhood blood lead levels and intellectual development after ban of leaded gasoline in Taiwan: a 9-year prospective study. *Environ Int*

- 2012; 40: 88-96
185. Braun JM, Froehlich TE, Daniels JL, Dietrich KN, Hornung R, Auinger P et al.: Association of environmental toxicants and conduct disorder in U.S. children: NHANES 2001-2004. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 956-62
 186. Froehlich TE, Lanphear BP, Auinger P, Hornung R, Epstein JN, Braun J et al.: Association of tobacco and lead exposures with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2009; 124: e1054-63
 187. Geier DA, Kern JK, and Geier MR: Blood lead levels and learning disabilities: a cross-sectional study of the 2003-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: 1202
 188. Kim DS, Yu SD, and Lee EH: Effects of blood lead concentration on intelligence and personality in school children. *Mol Cell Toxicol* 2010a; 6: 19-23
 189. Kim Y, Ha EH, Park H, Ha M, Kim Y, Hong YC et al.: Prenatal lead and cadmium co-exposure and infant neurodevelopment at 6 months of age: the Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. *Neurotoxicology* 2013; 35: 15-22
 190. Fadrowski JJ, Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, Guallar E, Weaver VM, and Furth SL: Blood lead level and kidney function in US adolescents: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2010; 170: 75-82
 191. Spector JT, Navas-Acien A, Fadrowski J, Guallar E, Jaar B, and Weaver VM: Associations of blood lead with estimated glomerular filtration rate using MDRD, CKD-EPI and serum cystatin C-based equations. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2786-92
 192. Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, Guallar E, Muntner P, Silbergeld E, Jaar B et al.: Blood cadmium and lead and chronic kidney disease in US adults: a joint analysis. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 1156-64
 193. Buser MC, Ingber SZ, Raines N, Fowler DA, and Scinicariello F: Urinary and blood cadmium and lead and kidney function: NHANES 2007-2012. *Int J Hyg Environ Health* 2016; 219: 261-7
 194. de Burbure C, Buchet JP, Bernard A, Leroyer A, Nisse C, Haguenoer JM et al.: Biomarkers of renal effects in children and adults with low environmental exposure to heavy metals. *J Toxicol Environ Health A*

- 2003; 66: 783-98
195. Harari F, Sallsten G, Christensson A, Petkovic M, Hedblad B, Forsgard N et al.: Blood lead levels and decreased kidney function in a population-based cohort. *Am J Kidney Dis* 2018; 72: 381-9
 196. Kim Y and Lee BK: Associations of blood lead, cadmium, and mercury with estimated glomerular filtration rate in the Korean general population: analysis of 2008-2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey data. *Environ Res* 2012; 118: 124-9
 197. Scinicariello F, Yesupriya A, Chang MH, and Fowler BA: Modification by ALAD of the association between blood lead and blood pressure in the U.S. population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 259-64
 198. Zota AR, Shenassa ED, and Morello-Frosch R: Allostatic load amplifies the effect of blood lead levels on elevated blood pressure among middle-aged U.S. adults: a cross-sectional study. *Environ Health* 2013; 12: 64
 199. Staessen JA, Roels H, and Fagard R: Lead exposure and conventional and ambulatory blood pressure: a prospective population study. *Jama* 1996; 275: 1563-70
 200. Nordberg M, Winblad B, Fratiglioni L, and Basun H: Lead concentrations in elderly urban people related to blood pressure and mental performance: results from a population-based study. *Am J Ind Med* 2000; 38: 290-4
 201. Wells EM, Navas-Acien A, Herbstman JB, Apelberg BJ, Silbergeld EK, Caldwell KL et al.: Low-level lead exposure and elevations in blood pressure during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 664-9
 202. Yazbeck C, Thiebaugeorges O, Moreau T, Goua V, Debotte G, Sahuquillo J et al.: Maternal blood lead levels and the risk of pregnancy-induced hypertension: the EDEN cohort study. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 1526-30
 203. Aoki Y, Brody DJ, Flegal KM, Fakhouri THI, Parker JD, and Axelrad DA: Blood lead and other metal biomarkers as risk factors for cardiovascular disease mortality. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2223
 204. Wang X, Mukherjee B, and Park SK: Does information on blood heavy metals improve cardiovascular mortality prediction? *J Am Heart Assoc* 2019b; 8: e013571

205. Harari F, Barregard L, Östling G, Sallsten G, Hedblad B, Forsgard N et al.: Blood lead levels and risk of atherosclerosis in the carotid artery: results from a Swedish cohort. *Environ Health Perspect* 2019; 127: 127002
206. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Doi Y, Okubo K et al.: Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int* 2005; 68: 228-36
207. Ninomiya T, Kiyohara Y, Tokuda Y, Doi Y, Arima H, Harada A et al.: Impact of kidney disease and blood pressure on the development of cardiovascular disease: an overview from the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. *Circulation* 2008; 118: 2694-701
208. Choi YH, Hu H, Mukherjee B, Miller J, and Park SK: Environmental cadmium and lead exposures and hearing loss in U.S. adults: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 1544-50
209. Shargorodsky J, Curhan SG, Henderson E, Eavey R, and Curhan GC: Heavy metals exposure and hearing loss in US adolescents. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 137: 1183-9
210. Mendola P, Brett K, DiBari JN, Pollack AZ, Tandon R, and Shenassa ED: Menopause and lead body burden among US women aged 45-55, NHANES 1999-2010. *Environ Res* 2013; 121: 110-3
211. Jain RB and Choi YS: Interacting effects of selected trace and toxic metals on thyroid function. *Int J Environ Health Res* 2015; 26: 75-91
212. Ngueta G, Verner MA, Fiocco AJ, Lupien S, and Plusquellec P: Blood lead levels and hypothalamic-pituitary-adrenal function in middle-aged individuals. *Environ Res* 2018; 160: 554-61
213. Bellinger D, Leviton A, and Sloman J: Antecedents and correlates of improved cognitive performance in children exposed in utero to low levels of lead. *Environ Health Perspect* 1990; 89: 5-11
214. Mazumdar M, Bellinger DC, Gregas M, Abanilla K, Bacic J, and Needleman HL: Low-level environmental lead exposure in childhood and adult intellectual function: a follow-up study. *Environ Health* 2011; 10: 24
215. Miranda ML, Kim D, Reiter J, Overstreet Galeano MA, and Maxson P: Environmental contributors to the achievement gap. *Neurotoxicology*

- 2009; 30: 1019-24
216. Evens A, Hryhorczuk D, Lanphear BP, Rankin KM, Lewis DA, Forst L et al.: The impact of low-level lead toxicity on school performance among children in the Chicago Public Schools: a population-based retrospective cohort study. *Environ Health* 2015; 14
 217. Boucher O, Burden MJ, Muckle G, Saint-Amour D, Ayotte P, Dewailly É et al.: Response inhibition and error monitoring during a visual go/no-go task in inuit children exposed to lead, polychlorinated biphenyls, and methylmercury. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 608-15
 218. Taylor CM, Humphriss R, Hall A, Golding J, and Emond AM: Balance ability in 7- and 10-year-old children: associations with prenatal lead and cadmium exposure and with blood lead levels in childhood in a prospective birth cohort study. *BMJ Open* 2015a; 5: e009635
 219. Taylor CM, Kordas K, Golding J, and Emond AM: Effects of low-level prenatal lead exposure on child IQ at 4 and 8 years in a UK birth cohort study. *Neurotoxicology* 2017; 62: 162-69
 220. Rothenberg SJ, Poblano A, and Schnaas L: Brainstem auditory evoked response at five years and prenatal and postnatal blood lead. *Neurotoxicol Teratol* 2000; 22: 503-10
 221. Claus Henn B, Schnaas L, Ettinger AS, Schwartz J, Lamadrid-Figueroa H, Hernández-Avila M et al.: Associations of early childhood manganese and lead coexposure with neurodevelopment. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 126-31
 222. Crump KS, Van Landingham C, Bowers TS, Cahoy D, and Chandalia JK: A statistical reevaluation of the data used in the Lanphear et al. (2005) pooled-analysis that related low levels of blood lead to intellectual deficits in children. *Crit Rev Toxicol* 2013; 43: 785-99
 223. Krieg EF, Jr., Butler MA, Chang MH, Liu T, Yesupriya A, Dowling N et al.: Lead and cognitive function in *VDR* genotypes in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Neurotoxicol Teratol* 2010; 32: 262-72
 224. Braun JM, Kahn RS, Froehlich T, Auinger P, and Lanphear BP: Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1904-9

225. Min MO, Singer LT, Kirchner HL, Minnes S, Short E, Hussain Z et al.: Cognitive development and low-level lead exposure in poly-drug exposed children. *Neurotoxicol Teratol* 2009; 31: 225-31
226. Canfield RL, Kreher DA, Cornwell C, and Henderson CR, Jr.: Low-level lead exposure, executive functioning, and learning in early childhood. *Child Neuropsychol* 2003; 9: 35-53
227. Gump BB, Dykas M, MacKenzie JA, Dumas AK, Hruska B, Ewart CK et al.: High normal lead and mercury exposures: psychological and behavioral problems in children. *Environ Res* 2017; 158: 576-82
228. Nigg JT, Nikolas M, Mark Knottnerus G, Cavanagh K, and Friderici K: Confirmation and extension of association of blood lead with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD symptom domains at population-typical exposure levels. *J Child Psychol Psychiatry* 2010; 51: 58-65
229. Gump BB, MacKenzie JA, Bendinskas K, Morgan R, Dumas AK, Palmer CD et al.: Low-level Pb and cardiovascular responses to acute stress in children: the role of cardiac autonomic regulation. *Neurotoxicol Teratol* 2011; 33: 212-9
230. Sobin C, Flores-Montoya MG, Gutierrez M, Parisi N, and Schaub T: δ -Aminolevulinic acid dehydratase single nucleotide polymorphism 2 (*ALAD*₂) and peptide transporter 2*2 haplotype (*hPEPT2*2*) differently influence neurobehavior in low-level lead exposed children. *Neurotoxicol Teratol* 2015; 47: 137-45
231. Nicolescu R, Petcu C, Cordeanu A, Fabritius K, Schlumpf M, Krebs R et al.: Environmental exposure to lead, but not other neurotoxic metals, relates to core elements of ADHD in Romanian children: performance and questionnaire data. *Environ Res* 2010; 110: 476-83
232. Lucchini RG, Zoni S, Guazzetti S, Bontempi E, Micheletti S, Broberg K et al.: Inverse association of intellectual function with very low blood lead but not with manganese exposure in Italian adolescents. *Environ Res* 2012; 118: 65-71
233. Pawlas N, Broberg K, Skerfving S, and Pawlas K: Disturbance of posture in children with very low lead exposure, and modification by *VDR FokI* genotype. *Ann Agric Environ Med* 2014; 21: 739-44
234. Viktorinova A, Ursinyova M, Trebaticka J, Uhnakova I, Durackova Z, and Masanova V: Changed plasma levels of zinc and copper to zinc ratio

- and their possible associations with parent- and teacher-rated symptoms in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Trace Elem Res* 2016; 169: 1-7
235. El-Ansary A, Bjørklund G, Tinkov AA, Skalny AV, and Al Dera H: Relationship between selenium, lead, and mercury in red blood cells of Saudi autistic children. *Metab Brain Dis* 2017; 32: 1073-80
236. Pan S, Lin L, Zeng F, Zhang J, Dong G, Yang B et al.: Effects of lead, cadmium, arsenic, and mercury co-exposure on children's intelligence quotient in an industrialized area of southern China. *Environ Pollut* 2018; 235: 47-54
237. Ha M, Kwon HJ, Lim MH, Jee YK, Hong YC, Leem JH et al.: Low blood levels of lead and mercury and symptoms of attention deficit hyperactivity in children: a report of the children's health and environment research (CHEER). *Neurotoxicology* 2009; 30: 31-6
238. Kim Y, Kim BN, Hong YC, Shin MS, Yoo HJ, Kim JW et al.: Co-exposure to environmental lead and manganese affects the intelligence of school-aged children. *Neurotoxicology* 2009; 30: 564-71
239. Kim Y, Cho SC, Kim BN, Hong YC, Shin MS, Yoo HJ et al.: Association between blood lead levels (<5 µg/dL) and inattention-hyperactivity and neurocognitive profiles in school-aged Korean children. *Sci Total Environ* 2010b; 408: 5737-43
240. Perkins M, Wright RO, Amarasiriwardena CJ, Jayawardene I, Rifas-Shiman SL, and Oken E: Very low maternal lead level in pregnancy and birth outcomes in an eastern Massachusetts population. *Ann Epidemiol* 2014; 24: 915-9
241. Wright JP, Dietrich KN, Ris MD, Hornung RW, Wessel SD, Lanphear BP et al.: Association of prenatal and childhood blood lead concentrations with criminal arrests in early adulthood. *PLoS Med* 2008; 5: e101
242. Woods MM, Lanphear BP, Braun JM, and McCandless LC: Gestational exposure to endocrine disrupting chemicals in relation to infant birth weight: a Bayesian analysis of the HOME Study. *Environ Health* 2017; 16: 115
243. Nye MD, King KE, Darrah TH, Maguire R, Jima DD, Huang Z et al.: Maternal blood lead concentrations, DNA methylation of *MEG3* DMR regulating the *DLK1/MEG3* imprinted domain and early growth in a

- multiethnic cohort. *Environ Epigenet* 2016; 2: 1-8
244. Luo Y, McCullough LE, Tzeng JY, Darrah T, Vengosh A, Maguire RL et al.: Maternal blood cadmium, lead and arsenic levels, nutrient combinations, and offspring birthweight. *BMC Public Health* 2017; 17: 354
245. Zhu M, Fitzgerald EF, Gelberg KH, Lin S, and Druschel CM: Maternal low-level lead exposure and fetal growth. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 1471-5
246. Rabito FA, Kocak M, Werthmann DW, Tylavsky FA, Palmer CD, and Parsons PJ: Changes in low levels of lead over the course of pregnancy and the association with birth outcomes. *Reprod Toxicol* 2014; 50: 138-44
247. Appleton AA, Jackson BP, Karagas M, and Marsit CJ: Prenatal exposure to neurotoxic metals is associated with increased placental glucocorticoid receptor DNA methylation. *Epigenetics* 2017; 12: 607-15
248. Taylor CM, Golding J, and Emond AM: Adverse effects of maternal lead levels on birth outcomes in the ALSPAC study: a prospective birth cohort study. *BJOG* 2015b; 122: 322-8
249. Taylor CM, Tilling K, Golding J, and Emond AM: Low level lead exposure and pregnancy outcomes in an observational birth cohort study: dose-response relationships. *BMC Res Notes* 2016; 9: 291
250. Gundacker C, Fröhlich S, Graf-Rohrmeister K, Eibenberger B, Jessenig V, Gicic D et al.: Perinatal lead and mercury exposure in Austria. *Sci Total Environ* 2010; 408: 5744-9
251. Jedrychowski W, Perera F, Maugeri U, Miller RL, Rembiasz M, Flak E et al.: Intrauterine exposure to lead may enhance sensitization to common inhalant allergens in early childhood. A prospective prebirth cohort study. *Environ Res* 2011; 111: 119-24
252. Freire C, Amaya E, Gil F, Fernández MF, Murcia M, Llop S et al.: Prenatal co-exposure to neurotoxic metals and neurodevelopment in preschool children: The Environment and Childhood (INMA) Project. *Sci Total Environ* 2018; 621: 340-51
253. Cantonwine D, Hu H, Sánchez BN, Lamadrid-Figueroa H, Smith D, Ettinger AS et al.: Critical windows of fetal lead exposure: adverse impacts on length of gestation and risk of premature delivery. *J Occup Environ Med* 2010; 52: 1106-11

254. Afeiche M, Peterson KE, Sánchez BN, Cantonwine D, Lamadrid-Figueroa H, Schnaas L et al.: Prenatal lead exposure and weight of 0- to 5-year-old children in Mexico city. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 1436-41
255. Zhang A, Hu H, Sánchez BN, Ettinger AS, Park SK, Cantonwine D et al.: Association between prenatal lead exposure and blood pressure in children. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 445-50
256. Vigeh M, Yokoyama K, Matsukawa T, Shinohara A, and Ohtani K: Low level prenatal blood lead adversely affects early childhood mental development. *J Child Neurol* 2014; 29: 1305-11
257. Xie X, Ding G, Cui C, Chen L, Gao Y, Zhou Y et al.: The effects of low-level prenatal lead exposure on birth outcomes. *Environ Pollut* 2013; 175: 30-4
258. Liu J, Gao D, Chen Y, Jing J, Hu Q, and Chen Y: Lead exposure at each stage of pregnancy and neurobehavioral development of neonates. *Neurotoxicology* 2014; 44: 1-7
259. Geng F, Mai X, Zhan J, Xu L, Shao J, Meeker J et al.: Low-level prenatal lead exposure alters auditory recognition memory in 2-month-old infants: an event-related potentials (ERPs) study. *Dev Neuropsychol* 2014; 39: 516-28
260. Ou Y, Bloom MS, Nie Z, Han F, Mai J, Chen J et al.: Associations between toxic and essential trace elements in maternal blood and fetal congenital heart defects. *Environ Int* 2017; 106: 127-34
261. Parajuli RP, Fujiwara T, Umezaki M, and Watanabe C: Association of cord blood levels of lead, arsenic, and zinc with neurodevelopmental indicators in newborns: a birth cohort study in Chitwan Valley, Nepal. *Environ Res* 2013; 121: 45-51
262. Parajuli RP, Fujiwara T, Umezaki M, Furusawa H, and Watanabe C: Home environment and prenatal exposure to lead, arsenic and zinc on the neurodevelopment of six-month-old infants living in Chitwan Valley, Nepal. *Neurotoxicol Teratol* 2014; 41: 89-95
263. Wu MT, Kelsey K, Schwartz J, Sparrow D, Weiss S, and Hu H: A δ -aminolevulinic acid dehydratase (*ALAD*) polymorphism may modify the relationship of low-level lead exposure to uricemia and renal function: the Normative Aging Study. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 335-40

264. Staessen JA, Nawrot T, Hond ED, Thijs L, Fagard R, Hoppenbrouwers K et al.: Renal function, cytogenetic measurements, and sexual development in adolescents in relation to environmental pollutants: a feasibility study of biomarkers. *Lancet* 2001; 357: 1660-9
265. Chung S, Chung JH, Kim SJ, Koh ES, Yoon HE, Park CW et al.: Blood lead and cadmium levels and renal function in Korean adults. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 726-34
266. Yu CC, Lin JL, and Lin-Tan DT: Environmental exposure to lead and progression of chronic renal diseases: a four-year prospective longitudinal study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1016-22
267. Lin JL, Lin-Tan DT, Li YJ, Chen KH, and Huang YL: Low-level environmental exposure to lead and progressive chronic kidney diseases. *Am J Med* 2006; 119: 707.e1-07.e9
268. Scinicariello F, Abadin HG, and Murray HE: Association of low-level blood lead and blood pressure in NHANES 1999-2006. *Environ Res* 2011; 111: 1249-57
269. Martin D, Glass TA, Bandeen-Roche K, Todd AC, Shi W, and Schwartz BS: Association of blood lead and tibia lead with blood pressure and hypertension in a community sample of older adults. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 467-78
270. Elmarsafawy SF, Jain NB, Schwartz J, Sparrow D, Nie H, and Hu H: Dietary calcium as a potential modifier of the relationship of lead burden to blood pressure. *Epidemiology* 2006; 17: 531-7
271. Perlstein T, Weuve J, Schwartz J, Sparrow D, Wright R, Litonjua A et al.: Cumulative community-level lead exposure and pulse pressure: the Normative Aging Study. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1696-700
272. Juric AK, Batal M, David W, Sharp D, Schwartz H, Ing A et al.: Risk assessment of dietary lead exposure among First Nations people living on-reserve in Ontario, Canada using a total diet study and a probabilistic approach. *J Hazard Mater* 2018; 344: 55-63
273. Sirivarasai J, Wananukul W, Kaojarern S, Chanprasertyothin S, Thongmung N, Ratanachaiwong W et al.: Association between inflammatory marker, environmental lead exposure, and glutathione S-transferase gene. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 474963
274. Rothenberg SJ, Manalo M, Jiang J, Cuellar R, Reyes S, Sanchez M et al.: Blood lead level and blood pressure during pregnancy in South

- Central Los Angeles. *Arch Environ Health* 1999; 54: 382-89
275. Sowers M, Jannausch M, Scholl T, Li W, Kemp FW, and Bogden JD: Blood lead concentrations and pregnancy outcomes. *Arch Environ Health* 2002; 57: 489-95
 276. Harville EW, Hertz-Picciotto I, Schramm M, Watt-Morse M, Chantala K, Osterloh J et al.: Factors influencing the difference between maternal and cord blood lead. *Occup Environ Med* 2005; 62: 263-9
 277. Navas-Acien A, Selvin E, Sharrett AR, Calderon-Aranda E, Silbergeld E, and Guallar E: Lead, cadmium, smoking, and increased risk of peripheral arterial disease. *Circulation* 2004; 109: 3196-201
 278. Mendy A, Gasana J, and Vieira ER: Urinary heavy metals and associated medical conditions in the US adult population. *Int J Environ Health Res* 2012; 22: 105-18
 279. Cho HM, Cho DY, Kim MY, Yang SW, Seo YS, and Kim KN: Combined effect of blood cadmium and lead levels on coronary heart disease prediction risk in Korean men. *Angiology* 2015; 67: 582-6
 280. Jhun HJ, Kim H, and Paek DM: The association between blood metal concentrations and heart rate variability: a cross-sectional study. *Int Arch Occup Environ Health* 2005; 78: 243-7
 281. Krieg EF, Jr., Chrislip DW, Crespo CJ, Brightwell WS, Ehrenberg RL, and Otto DA: The relationship between blood lead levels and neurobehavioral test performance in NHANES III and related occupational studies. *Public Health Rep* 2005; 120: 240-51
 282. Bouchard M, Bellinger DC, Weuve J, Matthews-Bellinger J, Gilman SE, Wright RO et al.: Blood lead levels and major depressive disorder, panic disorder, and generalized anxiety disorder in US young adults. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 1313-9
 283. Weisskopf MG, Wright RO, Schwartz J, Spiro A, III., Sparrow D, Aro A et al.: Cumulative lead exposure and prospective change in cognition among elderly men: the VA Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 1184-93
 284. Rajan P, Kelsey KT, Schwartz JD, Bellinger DC, Weuve J, Spiro A, III. et al.: Interaction of the δ -aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) polymorphism and lead burden on cognitive function: the VA Normative Aging Study. *J Occup Environ Med* 2008; 50: 1053-61
 285. Eum KD, Nie LH, Schwartz J, Vokonas PS, Sparrow D, Hu H et al.:

- Prospective cohort study of lead exposure and electrocardiographic conduction disturbances in the Department of Veterans Affairs Normative Aging Study. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 940-4
286. Farooqui Z, Bakulski KM, Power MC, Weisskopf MG, Sparrow D, Spiro A, III. et al.: Associations of cumulative Pb exposure and longitudinal changes in Mini-Mental Status Exam scores, global cognition and domains of cognition: The VA Normative Aging Study. *Environ Res* 2017; 152: 102-08
287. Weuve J, Korrick SA, Weisskopf MA, Ryan LM, Schwartz J, Nie H et al.: Cumulative exposure to lead in relation to cognitive function in older women. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 574-80
288. Eum KD, Korrick SA, Weuve J, Okereke O, Kubzansky L D, Hu H et al.: Relation of cumulative low-level lead exposure to depressive and phobic anxiety symptom scores in middle-age and elderly women. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 817-23
289. Brubaker CJ, Dietrich KN, Lanphear BP, and Cecil K M: The influence of age of lead exposure on adult gray matter volume. *Neurotoxicology* 2010; 31: 259-66
290. Cecil KM, Dietrich KN, Altaye M, Egelhoff JC, Lindquist DM, Brubaker CJ et al.: Proton magnetic resonance spectroscopy in adults with childhood lead exposure. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 403-8
291. Muldoon SB, Cauley JA, Kuller LH, Morrow L, Needleman HL, Scott J et al.: Effects of blood lead levels on cognitive function of older women. *Neuroepidemiology* 1996; 15: 62-72
292. Kamel F, Umbach DM, Munsat TL, Shefner JM, Hu H, and Sandler DP: Lead exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Epidemiology* 2002; 13: 311-9
293. Shih RA, Glass TA, Bandeen-Roche K, Carlson MC, Bolla KI, Todd AC et al.: Environmental lead exposure and cognitive function in community-dwelling older adults. *Neurology* 2006; 67: 1556-62
294. Kamel F, Umbach DM, Stallone L, Richards M, Hu H, and Sandler DP: Association of lead exposure with survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 943-7
295. Kaufman AS, Zhou X, Reynolds MR, Kaufman NL, Green GP, and Weiss LG: The possible societal impact of the decrease in U.S. blood

- lead levels on adult IQ. *Environ Res* 2014; 132: 413-20
296. Fang F, Kwee LC, Allen KD, Umbach DM, Ye W, Watson M et al.: Association between blood lead and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 1126-33
 297. Oggiano R, Solinas G, Forte G, Bocca B, Farace C, Pisano A et al.: Trace elements in ALS patients and their relationships with clinical severity. *Chemosphere* 2018; 197: 457-66
 298. Dogu O, Louis ED, Tamer L, Unal O, Yilmaz A, and Kalegasi H: Elevated blood lead concentrations in essential tremor: a case-control study in Mersin, Turkey. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1564-8
 299. Reuben A, Elliott ML, Abraham WC, Broadbent J, Houts R M, Ireland D et al.: Association of childhood lead exposure with MRI measurements of structural brain integrity in midlife. *Jama* 2020; 324: 1970-9
 300. Souza-Talarico JN, Marcourakis T, Barbosa F, Jr., Moraes Barros SB, Rivelli DP, Pompéia S et al.: Association between heavy metal exposure and poor working memory and possible mediation effect of antioxidant defenses during aging. *Sci Total Environ* 2017a; 575: 750-7
 301. Kang GH, Uhm JY, Choi YG, Kang EK, Kim SY, Choo WO et al.: Environmental exposure of heavy metal (lead and cadmium) and hearing loss: data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES 2010-2013). *Ann Occup Environ Med* 2018; 30: 22
 302. Gollenberg AL, Hediger ML, Lee PA, Himes JH, and Buck Louis GM: Association between lead and cadmium and reproductive hormones in peripubertal U.S. girls. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 1782-7
 303. Williams PL, Sergeev O, Lee MM, Korrick SA, Burns JS, Humblet O et al.: Blood lead levels and delayed onset of puberty in a longitudinal study of Russian boys. *Pediatrics* 2010; 125: e1088-96
 304. Choi J, Chang JY, Hong J, Shin S, Park JS, and Oh S: Low-level toxic metal exposure in healthy weaning-age infants: association with growth, dietary intake, and iron deficiency. *Int J Environ Res Public Health* 2017b; 14: 388
 305. Krishnan E, Lingala B, and Bhalla V: Low-level lead exposure and the prevalence of gout: an observational study. *Ann Intern Med* 2012; 157: 233-41

306. Mendy A, Gasana J, and Vieira ER: Low blood lead concentrations and thyroid function of American adults. *Int J Environ Health Res* 2013; 23: 461-73
307. Wright RO, Schwartz J, Wright RJ, Bollati V, Tarantini L, Park SK et al.: Biomarkers of lead exposure and DNA methylation within retrotransposons. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 790-5
308. Jackson LW, Howards PP, Wactawski-Wende J, and Schisterman EF: The association between cadmium, lead and mercury blood levels and reproductive hormones among healthy, premenopausal women. *Hum Reprod* 2011; 26: 2887-95
309. Nelson AE, Chaudhary S, Kraus VB, Fang F, Chen JC, Schwartz TA et al.: Whole blood lead levels are associated with biomarkers of joint tissue metabolism in African American and white men and women: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Environ Res* 2011; 111: 1208-14
310. Pinkerton LE, Biagini RE, Ward EM, Hull RD, Deddens JA, Boeniger MF et al.: Immunologic findings among lead-exposed workers. *Am J Ind Med* 1998; 33: 400-8
311. Rotter I, Kosik-Bogacka DI, Dołęgowska B, Safranow K, Kuczyńska M, and Laszczyńska M: Analysis of the relationship between the blood concentration of several metals, macro- and micronutrients and endocrine disorders associated with male aging. *Environ Geochem Health* 2016; 38: 749-61
312. Pawlas N, Olewińska E, Markiewicz-Górka I, Kozłowska A, Januszewska L, Lundh T et al.: Oxidative damage of DNA in subjects occupationally exposed to lead. *Adv Clin Exp Med* 2017; 26: 939-45
313. Telišman S, Čolak B, Pizent A, Jurasović J, and Cvitković P: Reproductive toxicity of low-level lead exposure in men. *Environ Res* 2007; 105: 256-66
314. Souza-Talarico JN, Suchecki D, Juster RP, Plusquellec P, Barbosa FJ, Bunscheit V et al.: Lead exposure is related to hypercortisolemic profiles and allostatic load in Brazilian older adults. *Environ Res* 2017b; 154: 261-8
315. Engstrom KS, Vahter M, Johansson G, Lindh CH, Teichert F, Singh R et al.: Chronic exposure to cadmium and arsenic strongly influences concentrations of 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine in urine. *Free*

- Radic Biol Med 2010; 48: 1211-7
316. Liao LM, Friesen MC, Xiang YB, Cai H, Koh DH, Ji BT et al.: Occupational lead exposure and associations with selected cancers: the Shanghai Men's and Women's Health Study Cohorts. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 97-103
 317. Zhai H, Chen C, Wang N, Chen Y, Nie X, Han B et al.: Blood lead level is associated with non-alcoholic fatty liver disease in the Yangtze River Delta region of China in the context of rapid urbanization. *Environ Health* 2017; 16: 93
 318. Hsieh SJ, Chiu YW, Li WF, Wu CH, Chen HI, and Chuang HY: Increased concentrations of serum inhibin B among male workers with long-term moderate lead exposure. *Sci Total Environ* 2009; 407: 2603-7
 319. Lei HL, Wei HJ, Ho HY, Liao KW, and Chien LC: Relationship between risk factors for infertility in women and lead, cadmium, and arsenic blood levels: a cross-sectional study from Taiwan. *BMC Public Health* 2015; 15: 1220
 320. Min JY, Min KB, Kim R, Cho SI, and Paek D: Blood lead levels and increased bronchial responsiveness. *Biol Trace Elem Res* 2008; 123: 41-6
 321. Lee HS and Park T: Nuclear receptor and VEGF pathways for gene-blood lead interactions, on bone mineral density, in Korean smokers. *PLoS One* 2018; 13: e0193323
 322. WHO: (World Health Organization). *Childhood Lead Poisoning 2010*
 323. IARC: (International Agency for Research on Cancer). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 87. Inorganic and Organic Lead Compounds. 2006*
 324. CDC: (Centers for Disease Control and Prevention). *Low Level Lead Exposure Harms Children: A Renewed Call for Primary Prevention. Report of the Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention of the Centers for Disease Control and Prevention. 2012*
 325. CDC: (Centers for Disease Control and Prevention). *Childhood Blood Lead Levels in Children Aged <5 Years – United States, 2009-2014. Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries / Vol. 66 / No. 3. 2017*
 326. CDC: (Centers for Disease Control and Prevention). *Childhood lead*

- poisoning prevention program. Lead poisoning prevention. (<https://www.cdc.gov/nceh/lead/prevention/default.htm>) (ホームページ 2021年4月30日時点). 2019
327. FDA: (Food and Drug Administration). Federal Register. Vol.58. No. 117. 33860. Part II. Department of health and human services. 1993
328. FDA: (Food and Drug Administration). Environmental Defense Fund. FDA reduces maximum daily limit for lead in children's food by half. (<http://blogs.edf.org/health/2018/10/25/fda-reduces-limit-lead-childrens-food/>) (ホームページ 2021年4月30日時点). 2018
329. Flannery BM, Dolan LC, Hoffman-Pennesi D, Gavelek A, Jones OE, Kanwal R et al.: U.S. food and Drug Administration's interim reference levels for dietary lead exposure in children and women of childbearing age. Regul Toxicol Pharmacol 2020; 110: 104516
330. NTP: (National Toxicology Program). NTP Monograph on health effects of low-level lead. June 13, 2012. 2012
331. ATSDR: (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological profile for lead. August 2020. 2020
332. Health Canada: Final human health state of the science report on lead. 2013a
333. Health Canada: Risk management strategy for lead. 2013b
334. Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, Yolton K, Baghurst P, Bellinger DC et al.: Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. Environ Health Perspect 2005; 113: 894-9
335. Glenn BS, Stewart WF, Links JM, Todd AC, and Schwartz BS: The longitudinal association of lead with blood pressure. Epidemiology 2003; 14: 30-6
336. Carlisle JC and Wade MJ: Predicting blood lead concentrations from environmental concentrations. Regul Toxicol Pharmacol 1992; 16: 280-9
337. ANSES: (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Expositions au plomb : effets sur la santé associés à des plombémies inférieures à 100 µg/L. Avis de l'Anses Rapport d'expertise collective. 2013
338. BfR: (Bundesinstitut für Risikobewertung). EU-Höchstgehalte für Cadmium in Säuglings- und Kleinkindernahrung ausreichend -

- Exposition gegenüber Blei sollte grundsätzlich auf das erreichbare Minimum reduziert werden. Stellungnahme Nr. 026/2018 des BfR vom 07. August 2018. 2018
339. RIVM: (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu). Dietary exposure to lead in the Netherlands. RIVM Letter report 2016-0206. 2017
340. RIVM: (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu). Loodinname via kraanwater. RIVM Briefrapport 2019-0090. 2019
341. FSANZ: (Food Standards Australia New Zealand). 25th Australian Total Diet Study. 2019
342. 日本産業衛生学会: 許容濃度等の勧告 (2019 年度)。産業衛生学雑誌 2019; 61: 170-202
343. ACGIH: (American Conference of Governmental Industrial Hygienist). Lead and inorganic compounds BEI. 2017
344. DFG: (Deutsche Forschungsgemeinschaft). List of MAK and BAT values. Permanent senate commission for the investigation of health hazards of chemical compounds in the work area. Report 55. 2019
345. Codex: (Codex Alimentarius Commission). General standard for contaminants and toxins in food and feed. CXS 193-1995. Adopted in 1995. Revised in 1997, 2006, 2008, 2009. Amended in 2010, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018. 2018
346. EU: (European Union). Commission Regulation (EU) 2015/1005 of 25 June 2015 amending Regulation (EC) No 1881/2006 as regards maximum levels of lead in certain foodstuffs. 2015
347. e-CFR: (Electronic Code of Federal Regulations). Title 21: Food and Drugs. Part 165-Beverages. Subpart B-Requirements for specific standardized beverages. 165.110 Bottled water. (<https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=2ace39abbf64e7753b3e81dc1520d649&mc=true&node=pt21.2.165&rng=div5>) (ホームページ 2021 年 4 月 30 日時点) . 2021
348. FDA: (Food and Drug Administration). Guidance Document. Guidance for industry: Juice hazard analysis critical control point hazards and controls guidance, first edition. 2004
349. FDA: (Food and Drug Administration). Guidance Document. Guidance for industry: Lead in candy likely to be consumed frequently by small children. 2006

350. Health Canada: List of contaminants and other adulterating substances in foods.
(<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/food-safety/chemical-contaminants/contaminants-adulterating-substances-foods.html>) (ホームページ 2021年4月30日時点). 2020
351. FSANZ: (Food Standards Australia New Zealand). Food Standards Code. Standard 1.4.1 Contaminants and natural toxicants. Schedule 19 Maximum levels of contaminants and natural toxicants. 2016
352. EU: (European Union). Council Directive of 15 October 1984 on the approximation of the laws of the Member States relating to ceramic articles intended to come into contact with foodstuffs. 1984
353. FDA: (Food and Drug Administration). Compliance Policy Guide (CPG) Sec. 545.450 Pottery (Ceramics); Import and Domestic - Lead Contamination. 2005
354. Canada: Consolidation. Glazed Ceramics and Glassware Regulations. SOR/2016-175. Current to May 22, 2019. 2019
355. Danmark: Bekendtgørelse om fødevarekontaktmaterialer. BEK nr 1248 af 30/10/2018 (Gældende). 2019
356. Standards Australia: Australian Standard. Ceramic tableware. AS 4371 – 2012. First published as AS/NZS 4371:1996. Revised and redesignated AS 4371–2012. 2012
357. Standards Australia: Standards New Zealand. Australian/New Zealand Standard. Ceramic tableware. AS/NZS 4371:1996. 1996
358. US EPA. (United States Environmental Protection Agency). All-Ages Lead Model (AALM), Version 2.0 (External Review Draft, 2019). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 2019. (<https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=343670>). (ホームページ 2021年4月30日時点). 2019
359. EFSA: (European Food Safety Authority). Scientific Opinion Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. 2012; 10(3): 2579
360. Leasure JL, Giddabasappa A, Chaney S, Johnson JE Jr., Pothakos K and Lau YS et al.: Low-level human equivalent gestational lead exposure produces sex-specific motor and coordination abnormalities and late-onset obesity in year-old mice. *Environ Health Perspect* 2008;

116: 355-61

<付録>

1. 国際機関等が設定する食品中の鉛に関する基準値

(1) Codex

農作物／生産物 食品名	最大基準値 (mg/kg)
ベリー及びその他の小果樹類 (クランベリー、スグリ、エルダーベリーを除く)	0.1
クランベリー	0.2
スグリ	0.2
エルダーベリー	0.2
果実類 (クランベリー、スグリ、エルダーベリーを除く)	0.1
アブラナ属野菜類 (ケール、アブラナ属の葉菜を除く)	0.1
鱗茎野菜類	0.1
果菜類 (菌類、きのこ類を除く)	0.05
葉菜類 (アブラナ属の葉菜にも適用、ほうれんそうを除く)	0.3
マメ科野菜類	0.1
生鮮栽培きのこ類 (マッシュルーム、しいたけ、ヒラタケ)	0.3
豆類	0.1
根及び塊茎野菜類	0.1
果実缶詰	0.1
ジャム、ゼリー、マーマレード	0.4
マンゴーチャツネ	0.4
野菜缶詰	0.1
トマト缶瓶詰 (preserved tomatoes)	0.05
テーブルオリーブ	0.4
きゅうりのピクルス	0.1
栗の缶詰、栗ピューレの缶詰	0.05
果実ジュース (ベリー及びその他の小果樹類のみを原料としたものを除く)	0.03
ベリー及びその他の小果樹類のみを原料とした果実ジュース (グレープジュースを除く)	0.05
グレープジュース	0.04
穀類 (ソバ、カニユア、キヌアを除く)	0.2
乳児用調製乳、乳児用特別医療用調製乳、フォローアップミルク	0.01
魚類	0.3
牛肉、豚肉、羊肉	0.1
家きんの肉及び脂	0.1

牛の食用内臓	0.5
豚の食用内臓	0.5
家きんの食用内臓	0.5
食用油脂類	0.08
ファットスプレッド、ブレンデッドスプレッド	0.04
乳	0.02
二次的乳製品	0.02
ナチュラルミネラルウォーター	0.01 (mg/L)
食塩（湿地帯からの塩を除く）	1
ワイン	0.2

(Codex 2018) (参照 345)

(2) EU

	食品名	最大基準値 (mg/kg)
3.1.1	生乳、加熱殺菌乳、乳製品用乳	0.020
3.1.2	乳児用調製乳、フォローアップミルク	
	粉末製品	0.050
	液体製品	0.010
3.1.3	穀類加工食品、乳幼児用食品（3.1.5を除く）	0.050
3.1.4	乳幼児用特別医療用食品	
	粉末製品	0.050
	液体製品	0.010
3.1.5	乳幼児用と表示及び販売された飲料（3.1.2及び3.1.4を除く）	
	液体製品、又は製造者の示す方法で戻す製品、果実ジュースを含む	0.030
	浸出又は煎じて調製する製品	1.50
3.1.6	牛、羊、豚、家きんの肉（内臓を除く）	0.10
3.1.7	牛、羊、豚、家きんの内臓	0.50
3.1.8	魚の筋肉	0.30
3.1.9	頭足動物	0.30
3.1.10	甲殻類	0.50
3.1.11	二枚貝軟体動物	1.50
3.1.12	穀類、豆類	0.20
3.1.13	野菜類（アブラナ属の葉菜、西洋ごぼう、葉菜類、生鮮ハーブ、菌類、海藻、果菜類を除く）	0.10
3.1.14	アブラナ属の葉菜、西洋ごぼう、葉菜類（生鮮ハーブ、菌類（マ	0.30

	ツシユルム、ヒラタケ、シイタケ)を除く)	
3.1.15	果菜類	
	スイートコーン	0.10
	スイートコーン以外	0.05
3.1.16	果実類 (クランベリー、スグリ、エルダーベリー、イチゴノキを除く)	0.10
3.1.17	クランベリー、スグリ、エルダーベリー、イチゴノキ	0.20
3.1.18	油脂類 (乳脂を含む)	0.10
3.1.19	果実ジュース戻した濃縮果実ジュース、フルーツネクター	
	ベリー及びその他の小果樹類のみを原料としたもの	0.05
	ベリー及びその他の小果樹類以外を原料としたもの	0.03
3.1.20	ワイン (スパークリングワインを含む、リキュールワインを除く)	
	2001～2015年度産の果実を原料とした製品	0.20
	2016年度産以降の果実を原料とした製品	0.15
3.1.21	香りづけしたワイン (aromatised wine)、香りづけしたワインを原料とした飲料、香りづけしたワインから作ったカクテル	
	2001～2015年度産の果実を原料とした製品	0.20
	2016年度産以降の果実を原料とした製品	0.15
3.1.22	サプリメント食品	3.0
3.1.23	はちみつ	0.10

(EU 2015) (参照 346)

(3) 米国

食品名	種類	値
飲料水 (密封されたもの)	許容基準値	0.005 mg/L
果実ジュース	ガイダンス値	50 ppb*
子供向けキャンディ	ガイダンス値	0.1 ppm**

(e-CFR 2021、FDA 2004*、2006**) (参照 347-349)

(4) カナダ

食品名	最大基準値 (ppm)
Edible bone meal	10
トマトペースト、トマトソース	1.5
フィッシュプロテイン、ホールトマト	0.5
飲料 (消費される商品に適用)	0.2
無糖練乳、加糖練乳	0.15

乳児用調製乳（消費される商品に適用）	0.01
フルーツジュース、フルーツネクター （消費される商品に適用）	0.05
密封容器に入った飲料水	0.01

(Health Canada 2020) (参照 350)

(5) オーストラリア・ニュージーランド

食品名	最大基準値 (mg/kg)
野菜類（アブラナ属を除く）	0.1
アブラナ属	0.3
穀類、豆類、マメ科	0.2
牛、羊、豚、家きんの肉（内臓を除く）	0.1
牛、羊、豚、家きんの内臓	0.5
軟体動物	2
魚類	0.5
果実類	0.1
乳児用調製乳	0.02
塩	2

(FSANZ 2016) (参照 351)

2. 国際機関等が設定する器具・容器中の鉛に関する溶出基準値

(1) EU

	セラミック製品の種類	基準値
カテゴリー1	深さが 25 mm を超えない製品	0.8 mg/dm ²
カテゴリー2	その他の製品	4.0 mg/L
カテゴリー3	調理用品：容量 3L 以上のパッケージ及び貯蔵容器	1.5 mg/L

(EU 1984) (参照 352)

(2) 米国

セラミック製品の種類	基準 (criteria)	基準値 (µg/mL)
平たい製品（深さが 25 mm を超えないもの）	6 個の平均	3.0
カップ及びマグを除く小さな深さのある製品 （容量が 1.1L を超えないもの）	6 個のうち 1 つ	2.0
カップ/マグ	6 個のうち 1 つ	0.5
ピッチャーを除く大きな深さのある製品 （容量が 1.1L より大きいもの）	6 個のうち 1 つ	1.0

ピッチャー	6個のうち1つ	0.5
-------	---------	-----

(FDA 2005) (参照 353)

(3) カナダ

光沢のあるセラミック及びガラス製品の種類	基準値 (mg/L)
平たい製品 (深さが 25 mm を超えないもの)	3.0
カップ及びマグを除く小さな深さのある製品 (容量が 1.1L を超えないもの)	2.0
ピッチャーを除く大きな深さのある製品 (容量が 1.1L より大きいもの)	1.0
カップ又はマグ	0.5
ピッチャー	0.5

(Canada 2019) (参照 354)

(4) デンマーク

セラミック、エナメル、ガラス製品の種類	基準値
カテゴリー I	0.8 mg/dm ²
1. 満たすことができない製品 (Items that cannot be filled.)	0.8 mg/dm ²
2. 深さが 25 mm を超えないもの (平たい製品)	0.8 mg/dm ²
3. 飲料のための製品	0.8 mg/dm ²
カテゴリー II	4.0 mg/L
満たすことができる製品 (平たい製品 (カテゴリー I の 2) を除く) (Items that can be filled.)	4.0 mg/L
カテゴリー III	1.5 mg/L
1. 調理用品	1.5 mg/L
2. 容量が 3L より大きいパッケージ及び貯蔵容器	1.5 mg/L

(Danmark 2019) (参照 355)

(5) オーストラリア・ニュージーランド

①オーストラリア

セラミック製品の種類	許容基準 (permissible limit criterion)	基準値
平たい製品 (深さが 25 mm を超えないもの)	平均が基準値以下	0.8 mg/dm ²
小さな深さのある製品 (容量が 1.1L を超えないもの)	全ての試料が基準値以下	2.0 mg/L
大きな深さのある製品 (容量が 1.1L より大きいもの)	全ての試料が基準値以下	1.0 mg/L

深さのある貯蔵容器 (容量が 3L より大きいもの)	全ての試料が基準値以下	0.5 mg/L
カップ及びマグ	全ての試料が基準値以下	0.5 mg/L

(Standards Australia 2012) (参照 356)

②ニュージーランド

セラミック製品の種類	基準値
平たい製品 (深さが 25 mm を超えないもの)	0.8 mg/dm ²
深さのある製品 (深さが 25 mm より大きいもの)	4.0 mg/L

(Standards Australia/Standards New Zealand 1996) (参照 357)