

- 29) White GP, Mathias CGT, Davin JS. Dermatitis in workers exposed to antimony in a melting process. *J Occup Med* 1993; 35: 392-5.
- 30) Motolese A, Truzzi M, Giannini A, Seidenari S. Contact dermatitis and contact sensitization among enamellers and decorators in the ceramics industry. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 59-62.
- 31) Cavallo D, Iavicoli I, Setini A, et al. Genotoxic risk and oxidative DNA damage in workers exposed to antimony trioxide. *Environ Mol Mutagen* 2002; 40: 184-9.
- 32) Jones RD. Survey of antimony workers: mortality 1961-1992. *Occup Environ Med* 1994; 51: 772-6.
- 33) Schnorr TM, Steenland K, Thun MJ, Rinsky RA. Mortality in a cohort of antimony smelter workers. *Am J Ind Med* 1995; 27: 759-70.
- 34) IARC, International Agency for Research on Cancer. IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1989; 47: p291.
- 35) ACGIH Antimony and compounds. Antimony trioxide, production. In: Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 6th ed. Cincinnati: ACGIH Inc, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2001; p.73-75.
- 36) Brieger H, Semisch CW III, Stasney J, Piatnek DA. Industrial antimony poisoning. *Ind Med Surg* 1954; 23: 521-3.

鉛および鉛化合物（アルキル鉛化合物を除く）

Pb

[CAS No.7439-92-1]

生物学的許容値 15 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 血液

1. 物理化学的性質

表 1. 鉛の物理化学的性質

原子番号	82
原子量	207.2
融点	327.5°C
沸点	1,749°C
比重	11.34 (20°C)
硬度	1.5
蒸気圧	186 Pa (1,273 K)

出典 ICSC.

炭素族元素の1つである鉛は青灰色または銀灰色を呈しており、4種の安定な自然同位元素（質量数 204, 206, 207, 208）があり、主に硫化物である方鉛鉱として産出する。鉛の化合物には2価と4価があり、2価の化合物（第一鉛化合物）の方が安定で、第一鉛化合物が酸化されると4価の第二鉛化合物が得られる。無機の鉛塩、硫化鉛、及び鉛の酸化物は水に対する溶解度が低いが、硝酸塩と塩酸鉛塩は例外的に易溶性である。鉛の有機酸塩のうち酢酸鉛は易溶性であるが、シュウ酸鉛は不溶性である。

2. 主な用途

鉛は低融点で柔らかく加工しやすいこと、また高比重で水中でも腐食されにくく採鉱・精錬も簡単であることから、古代より陶磁器の釉薬、料理器具、塗料、化粧品、水道管用などに幅広く用いられてきた。国内でも昭和の後半まで水道配管やガソリンのオクタン価改質剤として使用されてきたが、徐々に無鉛化が勧められ、現代では鉛蓄電池の電極、合金、光学レンズやクリスタルガラスの鉛ガラス、車錆止顔料（鉛丹、亜鉛化鉛、クロム酸鉛）、銃弾、防音・制振シート、放射線遮断材、美術工芸品などに用いられている。現在の年間の鉛生産量は402万t（2009年）となっている。

3. 吸収・分布・排泄

職業性曝露の際には、無機鉛は経気道および経口・消化管により吸収されるが、特に呼吸器からの吸入が重視される。空气中鉛の成人肺内沈着率は30～50%であり¹⁾、肺胞に達した鉛粒子の40～50%が吸収される²⁾。塩化鉛と水酸化鉛（粒径0.25 μm ）の沈着率は各々23%と26%であり³⁾、また酸化鉛では粒径0.04 μm で45%、

0.09 μm で 30% とされる⁴⁾。吸収されなかった鉛はいずれも気道粘膜細胞の繊毛運動あるいはマクロファージの捕捉等により肺外に排出される。経口的に摂取された鉛は約 10% が吸収されるが、絶食状態やカルシウム、セレン、亜鉛等の栄養素不足の場合に吸収率が高くなる。

吸収された鉛は、血液および肝・腎臓等の軟部組織へ速やかに取り込まれた後、骨組織に緩慢に再分布される。骨はヒトの生涯期間の大部分を通じて鉛を蓄積し、鉛の内生的な曝露源となり、鉛作業からの離脱後であっても骨中鉛濃度を測定することにより過去の鉛曝露状況を推定できる。鉛は主に腎と消化管から排泄され、汗、脱落毛、落屑皮膚へも若干の鉛が排出される。血中鉛の半減期は約 28 ~ 36 日であり、ヒトの骨中鉛の生物学的半減期は約 7 年といわれている⁵⁾。

4. ヒトにおける毒性情報

ヒトの鉛曝露には、鉛を取り扱う産業現場で鉛粒子を肺から吸収する場合と鉛含有物を経口的に消化管から吸収する場合がある。いずれの場合でも、鉛曝露量が多くなると、造血系（ヘム合成系デルタアミノレブリン酸脱水酵素抑制、貧血等）、神経系（末梢神経障害、脳症等）、消化器系（痙攣等）、腎臓（腎症等）の障害が起こる⁶⁾。この他、高血圧を含む心血管系影響も報告されている。

1) 急性毒性

IPCS によると¹⁾、急性中毒の明らかな症状として、感情鈍麻、落着きのなさ、怒りっぽい、注意力散漫、頭痛、筋肉の震え、腹部痙攣、腎障害、幻覚、記憶喪失などがあり、脳障害は血中鉛濃度が成人で 100 ~ 200 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ 、小児で 80 ~ 100 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ で起こるとし、ATSDR は鉛中毒による急性脳障害では死亡のリスクがあると述べている⁷⁾。

2) 慢性毒性

鉛の慢性影響は、通常、継続的な鉛曝露を受けている人に見られ、造血系や神経系障害が特徴的であるが、臨床所見はしばしば明らかでない。筋骨格系やその他の非特異的な自覚症状も多い。高尿酸血症をみるが、貧血、痙攣、腎糸球体障害は重くない。遅発症状は痛風、慢性腎障害、脳障害を特徴とし、高濃度曝露のあと年余の後発症する。しばしば、急性中毒が発症したことが既往症として認められる⁸⁾。

3) 発がん性

主として鉛蓄電池、鉛製錬所、あるいはこれらの鉛作業から引退した労働者（男性）を対象に疫学調査が行われ、肺癌⁹⁻¹³⁾、全癌¹⁰⁾、胃癌^{9, 12)}、腎癌¹⁴⁾の発生率や標準化死亡比の上昇あるいは過剰死亡が報告されている。しかしながら、これらの研究の中には他の発癌物質（特に、肺癌における砒素）との混合曝露も報告されている^{11, 13)}。これらを踏まえ、IARC は鉛のヒトに対する

発がん性を示す限定的な証拠があると評価している¹⁵⁾。

4) 生殖毒性

労働者の鉛中毒として、男性では生殖能力の低下が、女性では受胎能力の低下や流産率の上昇などが古くから報告されている。IPCS は、鉛が男女いずれに対しても生殖毒性を有することについて定性的な証拠はあるが、女性では用量 - 反応関係を推定するためのデータは不十分であると指摘した¹⁾。

5. ヒトにおける用量 - 反応関係

ある有害物質の影響が臨界臓器に現れ始める濃度を臨界濃度（あるいは閾値）と呼び、この値以下であれば曝露影響は通常現れないと考えられている。この臨界濃度の推定に、最小毒性量（LOAEL）や無毒性量（NOAEL）がこれまで用いられてきた。しかしながら、これらは比較集団間の標本数に左右されやすく、標本数が小さいと高めに算出されるという問題が指摘されている。また、今日の一般人の血中鉛濃度は 5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ 未満であるが、1980 年代までの鉛研究における対照群の平均血中鉛濃度は 10 ~ 30 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ とかなり高値であり、このことが曝露・非曝露群間の有意差を認めなかった理由の 1 つとして示唆されている¹⁶⁾。鉛に関しては、動物実験研究も数多く存在するものの、ヒトへの健康影響（用量 - 反応関係）を扱った膨大な研究報告がある。そこで、比較的新しい疫学研究で提示された LOAEL/NOAEL を整理し、次に、上述の問題を解消する方法と期待され、かつ環境保健領域で多用されている“ベンチマークドーズ（Benchmark dose, BMD）法”による臨界濃度を集約する。

1) 最小毒性量による研究

①造血系への影響

鉛作業員 191 名を血中鉛濃度（2.5 ~ 115.4 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ）で 11 分割し、デルタアミノレブリン酸脱水酵素（ALAD）活性、血漿中デルタアミノレブリン酸（ALA）、尿中 ALA の用量 - 反応関係を調べた研究によると¹⁷⁾、ALAD 活性は、血中鉛 2.5 ~ 4.9（平均 3.8） $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ の対照群と比べ、血中鉛 5.0 ~ 9.9（平均 6.9） $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ より高い群で有意な低下が認められた。同様に、血漿中 ALA 濃度と尿中 ALA 濃度は各々 5.0 ~ 9.9 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ 群以上および 15.0 ~ 19.9（平均 17.4） $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ 群以上で有意な上昇が観察された。これより、ALAD 活性と血漿中 ALA に対する LOAEL は 6.9 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ 、尿中 ALA に対する LOAEL は 17.4 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ 、その NOAEL は 10.1 ~ 14.9（平均 11.2） $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ と推定された。

②神経系への影響

鉛作業員に関する過去の神経系影響に関する横断研究 102 論文をレビューした Araki らの総説によると¹⁸⁾、

事象関連電位 (P300), 身体重心動揺, 心電図 RR 間隔変動への悪影響とともに, 末梢神経伝導速度の低下は平均血中鉛濃度が $30 \sim 40 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ で見られると報告している. さらに, 短潜時体性感覚誘発電位, 視覚誘発電位, 聴性脳幹誘発電位の各潜時に及ぼす影響も平均血中鉛濃度が $40 \sim 50 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ の鉛作業場で観察されたとしている. また, ドイツの研究者は職業性鉛曝露による神経行動学的影響に関するメタ分析を行い, 神経行動障害が現れ始める血中鉛濃度は $37 \sim 52 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ と報告している^{19, 20)}. 国際的なレビュー機関である IPCS¹⁾ や ATSDR⁷⁾ も, 鉛作業場の末梢神経伝導速度の低下や知覚運動機能障害の閾値レベルは血中鉛濃度で $30 \sim 40 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ と推定している. このため, ACGIH²¹⁾ は鉛の生物学的曝露指標を $30 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ としている. なお, これらの数値は LOAEL を用いて推定された値であり, 鉛作業場群と対照群の間で有意差が認められた論文における鉛作業場群の集団平均値 (血中鉛) が最も小さかった値である.

多くの研究が鉛作業場群と対照群との 2 群間比較である中, 鉛濃度別に検討した報告もある. Teruya らは鉛作業場 132 名の心電図 RR 間隔時間を計測し, 血中鉛 $20 \sim 29 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 群, $30 \sim 39 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 群, $40 \sim 49 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 群, $50 \sim 76 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 群の深呼吸時心拍変動係数が血中鉛 $5 \sim 19 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ の対照群と比べて有意に低下していることを報告した. これより, LOAEL は $20 \sim 29 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ と推定された²²⁾.

③腎への影響

Verschoor らは血中鉛 $8.3 \sim 97.6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ の鉛作業場 155 名と年齢ほかの交絡因子をマッチした対照群 126 名 ($3.1 \sim 18.8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) に腎機能検査を行った²³⁾. 蛋白尿や腎障害を表す症状に有意差は見られなかったが, 鉛作業場の N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ (NAG) レベルは対照群と比べ有意に高く, かつ血中鉛濃度の増加に伴い高くなった. これらの結果より, 血中鉛 $60 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 以下の曝露で腎尿細管機能に影響が現れること, また糸球体よりも尿細管の腎指標に変化が現れやすいと記した.

鉛曝露者を含む対象 278 名の腎機能を検討した Lin & Tai-Yi の研究によると²⁴⁾, 尿中総蛋白は血中鉛 $0 \sim 20.9 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ の対照群と比べ, $41.0 \sim 60.9 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 群以上で, また尿中 β_2 -ミクログロブリンと尿中 NAG は $21.0 \sim 40.9 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 群以上で有意に高くなることを示した.

④循環器系への影響

Muntner らは血中鉛と慢性腎症 (米国の慢性腎臓病の診断定義に準拠) の関係を米国一般人で検討した²⁵⁾. 高血圧症集団 4,813 名では, 血中鉛濃度 $0.7 \sim 2.4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ を対照群とすると, 交絡因子の調整の有無にかかわら

ず $2.5 \sim 3.8$, $3.9 \sim 5.9$, $6.0 \sim 56.0 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ のいずれの群も慢性腎症の Odds 比 (OR) は有意に高かった. 一方, 高血圧症のない集団 10,398 名では血中鉛 $0.7 \sim 1.6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ を対照群としたが, $1.7 \sim 2.8$, $2.9 \sim 4.6$, $4.7 \sim 52.9 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 群の OR はいずれも有意でなかった. これらの高血圧群と非高血圧群の年齢, 人種, 血中鉛濃度 (各々 4.21 ± 0.14 と $3.30 \pm 0.10 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) および慢性腎症有病率 (各々 10.0% と 1.1%) は有意に異なっていたことから別々の集団と考えられる. そのうえ, 高血圧症の影響を取り除くと有意な OR が得られなかったことからリスク評価の研究に加えるには問題がある.

Menke らは血中鉛濃度 $0.05 \sim 10 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (幾何平均値 $2.58 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) の米国一般成人 13,946 名を 12 年間追跡した²⁶⁾. 研究当初の血中鉛濃度で 3 群に分け, 高値群 ($> 3.63 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) のその後の全死亡リスクが 1.25 倍 (95% 信頼区間 1.04 ~ 1.51), 心血管系死亡リスクが 1.55 倍 (同 1.08 ~ 2.24) であると報告した. しかしながら, 重要な交絡因子 (睡眠時間など) の影響を調整していないことに加え, これまでに知られている生物学的曝露指標値 (BEL, $30 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) を超える集団が全く含まれていない解析結果であるとの指摘がある²⁷⁾.

⑤生殖毒性

Vigeh らは妊娠 37 週未満の早期出産したイラン人妊婦の妊娠前期 (first trimester) の血中鉛濃度 ($4.52 \pm 1.63 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) が妊娠 37 週以上の満期産妊婦 ($3.72 \pm 1.63 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) と比べて有意に高いことを報告した²⁸⁾. その上, 全妊婦の血中鉛濃度が増加するに伴い在胎週数は有意に短縮した. 研究に適用された対象妊婦の除外基準には鉛作業場や肥満者 (BMI > 30) などが含まれており, このため血中鉛濃度は $1 \sim 20.5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ と低かった.

2) ベンチマークドース法による研究

LOAEL/NOAEL の算出に絡む問題に対処するために, BMD 法が 1980 年代に開発された²⁹⁾. この方法には, LOAEL (NOAEL) 法の考え方を延長した BMD 法と, 健康影響を 2 値変量として扱う多重ロジスティック回帰モデルに近似した Hybrid 法の 2 つの方法がある²⁷⁾. 欧州食品安全機関 (EFSA) や米国環境保護庁 (EPA) は前者を推奨しており^{30, 31)}, 後者は米国科学アカデミー (NAS) によって推奨された³²⁾.

EFSA/EPA が推奨する BMD 法は, 従来の動物実験で NOAEL や LOAEL を算出する方法と同じデータを用いる. 手順は, ① 3 以上の異なる用量群から得られる健康影響指標の値 (平均値 \pm 標準偏差, あるいは発症率) に有意な量-反応関係が存在することを確認し, ② その量-反応関係に最も適合する数理曲線モデルを選択する. ③ 数理曲線モデル上の非曝露群 (曝露量 = 0) の影響指標値を読み取り, ④ 曝露によって生じると考えら

れる過剰増加率 (Benchmark response, BMR) を $\alpha\%$ として, 非曝露群の影響指標値に加える. ⑤加算後の値 ($100 + \alpha, \%$) に相当する用量 (曝露量) を当該数理論曲線モデルから読み取り, その用量を Benchmark dose (BMD_α) と定義する. さらに, ⑥当該数理論曲線モデルの 95% 信頼曲線から算出される BMD_α 値の 95% 信頼下限値を Benchmark dose level ($BMDL_\alpha$) とする^{27, 30)}. 上述したように, LOAEL (NOAEL) は非曝露群と各々の曝露量群との影響指標値の有意差検定から導出される. これに対し, BMD 法は全てのデータに適合する数理論曲線モデルを決定し, また非曝露群の影響指標値を, 当該研究で得られた非曝露群の数値 (平均値 \pm 標準偏差, あるいは発症率) ではなく, 選択されたモデルから算出される値 (切片) を用いて導出される.

非曝露集団における健康影響指標の正常限界値 (あるいは異常限界値) を異常確率 P_0 で決めるが, 有害物質濃度とその影響指標の間に用量依存関係が認められるならば, 曝露量が高くなるにつれて異常者割合 (異常確率) も増加する. Hybrid 法は, ある一定の BMR を $\alpha\%$ とする時, その異常確率が P_0 から $P_0 + \alpha$ となる時の曝露量を BMD, その 95% 信頼下限値を $BMDL$ と定義する. 多重ロジスティック回帰モデルを用いる場合には, 曝露量を分割してダミー変数に置換し, 健康影響に対する各曝露量群の OR を算出することによって有意性を判断する³³⁾.

EFSA/EPA 推奨の BMD 法と Hybrid 法の相違点は, BMR の増加を前者は選択された数理論曲線モデル上の健康影響指標値に, また後者は健康影響の異常者割合にあてはめていることである. いずれの方法も, 対象者数が多い場合, $BMDL$ は NOAEL と, また BMD は LOAEL とほぼ等しくなると考えられ^{30, 33)}, 臨界濃度とみなすことができる. それゆえ, 鉛の臨界濃度の推定を, LOAEL/NOAEL だけでなく, BMD/Hybrid 法や Hockey-stick 回帰モデル³⁴⁾ を用いて検討することが望まれる.

①造血系への影響

血中鉛濃度の増加に伴い, ヘム代謝経路にある ALAD 活性が抑制される. これにより ALA からポルホピリノーゲンへの代謝が抑制され, 血漿, 赤血球, 尿中の ALA が増加する. このような変化が起こる臨界濃度を Hybrid 法で算出すると, 鉛作業員 154 名 (血中鉛濃度 $2.1 \sim 40 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) の ALAD 活性の抑制が始まる血中鉛の $BMDL$ (カッコ内は BMD) は 2.3 (2.7) $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ であり, 血漿中および血液中 ALA が増加し始める $BMDL$ は各々 2.9 (3.3) $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ と 3.5 (4.2) $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ と算出された³⁵⁾. なお, 血中鉛濃度 $5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 未満の ALAD 活性の抑制は生理的な反応であり, これを“有害影響”とみなす十分な根拠はな

い. すなわち, NOEL (LOEL) であっても, NOAEL (LOAEL) とは言えない.

ヘモグロビン, ヘマトクリット, 赤血球数の低下として定義される貧血も鉛曝露により起こる. 血中鉛濃度が $1 \sim 115 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ である鉛作業員 388 名で解析した $BMDL$ (BMD) はヘモグロビンで 19.5 (28.7) $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$, ヘマトクリットで 29.6 (44.2) $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$, 赤血球数で 19.4 (29.0) $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ であった³⁶⁾.

②神経系への影響

多くの研究者によって鉛作業員の末梢神経伝導速度の低下が報告されているが^{1, 7, 18)}, その量 - 影響関係を図示した論文は少ない. Araki & Honma は血中鉛が $2 \sim 73 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ である鉛作業員 38 名の正中および後脛骨神経の最大運動神経伝導速度を測定し, 鉛濃度との間に有意な負の相関があることを報告した³⁷⁾. これらの量 - 影響関係図をスキャナーを用いて個々の数値を読み取り, Hybrid 法で BMD を算出すると³⁸⁾, $BMDL_{05}$ (BMD_{05}) は正中神経で 7.5 (11.6) $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$, 後脛骨神経で 8.2 (13.1) $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ であった. 同様に, Seppäläinen らの論文³⁹⁾ から対象者 112 名の血中鉛と正中神経の運動神経伝導速度を読み取ると, $BMDL$ (BMD) は 8.4 (12.0) $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ であった³⁸⁾.

Benchmark dose 法と異なる Hockey-stick 回帰モデルを用いて, Chuang らは鉛蓄電池工場で働く労働者 217 名から, 振動感覚閾値を用いた知覚神経障害の評価を行った⁴⁰⁾. この方法によると, 血中鉛濃度の閾値は $31 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (BMD 相当) と推定された.

認知・注意機能を反映すると考えられる事象関連電位の P300 潜時が鉛作業員で測定された⁴¹⁾. 血中鉛濃度 $12 \sim 59 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ の砲金作業員 22 名の P300 潜時は $8 \sim 18 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ の対照者群 14 名と比べ有意に延長していた. このデータから, 年齢, 血漿亜鉛濃度, 喫煙習慣, 飲酒量を調整して $BMDL$ (BMD) を算出すると, 6.1 (11.3) $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ であった³⁸⁾. Hirata らも血中鉛濃度 $33 \sim 106 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ の鉛作業員 14 名の P300 潜時を測定し, 対照群 19 名との比較で同様の有意な延長を認められた⁴²⁾, 対象者数が少なく $BMDL$ を算出できなかった.

鉛作業員の平衡機能は対照群と比べ低下していることが報告されている⁴³⁻⁴⁸⁾. Iwata らは血中鉛が $6 \sim 89 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ の鉛作業員 121 名において身体重心動揺を検査し, 血中鉛濃度の増加に伴い身体重心動揺が大きくなることを見出した⁴⁹⁾. この量 - 影響関係から $BMDL$ (BMD) を算出すると, $12.1 \sim 16.9$ (平均 14.3) $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ($18.3 \sim 30.7 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) であった.

血中鉛濃度 $21 \sim 86 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ の鉛作業員の血清プロラクチン濃度は対照群と比べ有意に高く, 鉛は神経内分泌にも影響を及ぼす⁵⁰⁾. この視床下部ドーパミン系を反映する血清プロラクチンの異常が現れ始める血中

鉛濃度 (BMDL 相当) は $11.2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (BMD 相当値 $21.7 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) と推定された⁵¹⁾。また, 下垂体ホルモンである FSH, LH, TSH など血中鉛濃度が $30 \sim 40 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 以上の鉛作業場で異常値を示している⁷⁾。

鉛の自律神経機能影響に関して, 曝露者群と非曝露者群を比較した 3 研究で有意差が観察されている^{22, 52, 53)}が, 有意差の見られなかったとする報告もある⁵⁴⁾。このうち, 中国のガラス細工作業に従事する女性労働者 36 名 (血中鉛濃度, $25.8 \sim 79.3 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) と紡績工の女性労働者 15 名 ($4.7 \sim 8.6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) では心電図 RR 間隔変動の交感・副交感神経機能がいずれもガラス細工労働者で低下していた⁵³⁾。これらの集団から BMDL (BMD) を推定すると, $10.3 \sim 15.4$ ($15.2 \sim 27.8$) $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ であった³⁸⁾。

③腎機能への影響

鉛による腎障害の生物学的曝露限界を調べるために, 平均血中鉛濃度 $42.2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ の鉛作業場 135 名と平均血中鉛濃度 $11.9 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ の非曝露集団 143 名の尿中の総蛋白, β_2 -ミクログロブリンおよび NAG 活性が測定された²⁴⁾。この研究から算出された腎障害を起こす血中鉛の BMDL (BMD) は, 順に, 40.2 (58.9) $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$, 26.7 (32.1) $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$, 25.3 (29.9) $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ であった。

④生殖毒性

血中鉛濃度が $4.6 \sim 64.5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ である鉛作業場 362 名と血中鉛濃度が $19.8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 未満の対照作業場 141 名の精液量と精子濃度が測定され, 血中鉛 $50 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 以上である作業場群の精子濃度 (中央値) は血中鉛 $10 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 以下の作業場群と比べ 49% も低下していた⁵⁵⁾。このデータに最小二乗回帰法で算出した閾値は $44 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (BMD 相当) であった。

⑤循環器系への影響

Nash らは 40 ~ 59 歳女性 2,165 名を血中鉛濃度 (平均 $2.9 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, $0.5 \sim 31.1 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) で 4 群に分け, 血圧への影響を検討した⁵⁶⁾。各種交絡因子の影響を調整しても, 鉛最高値群 ($4.0 \sim 31.1 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) の拡張期高血圧 ($> 90 \text{ mmHg}$) の発症頻度が最低値群 ($0.5 \sim 1.6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) と比べ 3.4 倍 (Odds 比, 95% 信頼区間 $1.3 \sim 8.7$) 高かった。収縮期高血圧 ($> 140 \text{ mmHg}$) の頻度では統計的有意性は認められなかった。この研究を含む, 成人の血中鉛と血圧を取扱った 4 つの研究を EFSA は選定し, $\text{BMR} = 1\%$ を用いて成人の収縮期血圧に及ぼす血中鉛の平均 BMDL_{01} を $3.6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ と算出した⁵⁷⁾。しかしながら, この BMDL_{01} 算出に当たっては多くの疑問が投げかけられている²⁷⁾。

3) 臨界濃度の推定

以上より, 鉛の臨界臓器は神経系と考えられる。末梢神経伝導速度や視覚誘発電位潜時は鉛曝露に対し可

逆性を有することが示唆されている^{58, 59)}。また, 神経行動学的検査における認知機能は, 過去の職業性鉛曝露により進行性に低下するという報告^{60, 61)}もあるが, 可逆性があるとする報告⁶²⁾もあり, 今後の研究が待たれる。一方神経系影響のどれを選択するかに関して, 各々の重症度に優劣つけ難い。そこで, 神経行動学的検査成績を除く全ての神経系に及ぼす血中鉛の BMDL および BMD の標本数加重平均値を算出すると, 各々 $10.7 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ および $17.5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ であった³⁸⁾。

6. 提案

鉛作業場の健康影響評価において, 鉛の生物学的許容値を変更するに足る新たな証拠が幾つか提出された。従来の LOAEL に基づく臨界濃度や大規模コホートの群間発症頻度の相対リスクから算出した臨界濃度, 加えて BMD/Hybrid 法の適用による血中鉛の臨界濃度 (BMDL) も考慮した。特に, 後者の方法を用いた鉛影響に関する一連の結果より, 臨界臓器は神経系と考えられ, 神経系に影響を及ぼす血中鉛の BMDL および BMD は各々 $10.7 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ と $17.5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ と推定された。これらの値は鉛作業場データから直接算出されたものであり, したがって, BMD ないし BMDL は鉛作業場の生物学的許容値にそのまま反映されるべきである。

一方, BMD/Hybrid 法で算出される BMD は臨界濃度の点推定値であるのに対し, BMDL は BMD の区間推定値 (95% 信頼下限値) であり, 点推定の算出に絡む不確実性を考慮した値とみなされる。すなわち, BMDL は, 研究対象の標本数が大きいと BMD に限りなく近づき, また標本数が小さいと BMD とかなり解離した小さい数値になる。安全性をより重要視する立場では BMD よりも BMDL を用いることが推奨されるものの³⁰⁾, BMD/Hybrid 法で推定される真の臨界濃度は BMDL と BMD の間にあると考えられる⁶³⁾。今回の神経系影響に関する各々の論文の標本数は概して小さく, かつ BMDL と BMD の差が大きいことを勘案し, 両数値の間にある $15 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ を生物学的許容値として提案する。

7. 他国における許容濃度

ACGIH は鉛の TLV-TWA として $0.05 \text{ mg}/\text{m}^3$, BEI として $30 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ を勧告しているが²¹⁾, 「血中鉛 $10 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 以上の女性が出産した場合, その子どもの認知機能が障害される可能性がある」との注意書を付している。また, ICOH の神経毒性学・精神, 心理生理学および金属毒性学に関する合同科学委員会は「産業労働者においては, 血中鉛基準を世界中の国々において即刻 $30 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ とすべきである。さらに数年先に

は、この基準を $20 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ に下げるよう考慮すべきである」とする Brescia 宣言を行ったが⁶⁴⁾、後者の値に関する明確な根拠は提示していない。一方 Collegium Ramazzini は、前述した Menke ら²⁶⁾ や Muntner ら²⁵⁾ の論文を引用し、労働者の血中鉛濃度を $10 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ を超えないレベルに徐々に下げるよう勧告している⁶⁵⁾。

文 献

- 1) IPCS (International Programme on Chemical Safety). Environmental health criteria 165: inorganic lead. Geneva: World Health Organization, 1995.
- 2) Booker DV, Chamberlain AC, Newton D, Stott AN. Uptake of radioactive lead following inhalation and injection. *Br J Radiol* 1969; 42: 457-66.
- 3) Morrow PE, Beiter H, Amato F, Gibb FR. Pulmonary retention of lead: an experimental study in man. *Environ Res* 1980; 21: 373-84.
- 4) US EPA (U.S. Environmental Protection Agency). Air Quality Criteria Document for Lead. Volume III of IV (EPA-600/8-83/028cF). Washington, DC: Air Quality Planning and Standards, 1986.
- 5) Christoffersson JO, Ahlgren L, Schütz A, Skerfving S, Mattsson S. Decrease of skeletal lead levels in man after end of occupational exposure. *Arch Environ Health* 1986; 41: 312-8.
- 6) 堀口俊一. 鉛—環境中の鉛と生体影響. 川崎: 労働科学研究所出版部, 1993.
- 7) ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological profile for lead. [Online]. 2007 [cited 2012 Nov 30]; Available from: URL: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf>
- 8) Cullen RM, Robins JM, Eskenazi B. Adult inorganic lead intoxication: presentation of 31 new cases and a review of recent advances in the literature. *Medicine* 1983; 62: 221-47.
- 9) Gerhardsson L, Lundström NG, Nordberg G, Wall S. Mortality and lead exposure: a retrospective cohort study of Swedish smelter workers. *Br J Ind Med* 1986; 43: 707-12.
- 10) Anttila A, Heikkilä P, Pukkala E, et al. Excess lung cancer among workers exposed to lead. *Scand J Work Environ Health* 1995; 21: 460-9.
- 11) Lundström NG, Nordberg G, Englyst V, et al. Cumulative lead exposure in relation to mortality and lung cancer morbidity in a cohort of primary smelter workers. *Scand J Work Environ Health* 1997; 23: 24-30.
- 12) Wong O, Harris F. Cancer mortality study of employees at lead battery plants and lead smelters, 1947-1995. *Am J Ind Med* 2000; 38: 255-70.
- 13) Englyst V, Lundström NG, Gerhardsson L, Rylander L, Nordberg G. Lung cancer risks among lead smelter workers also exposed to arsenic. *Sci Total Environ* 2001; 273: 77-82.
- 14) Cocco P, Hua F, Boffetta P, et al. Mortality of Italian lead smelter workers. *Scand J Work Environ Health* 1997; 23: 15-23.
- 15) IARC (International Agency for Research on Cancer). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 87. Inorganic and Organic Lead Compounds. Geneva: World Health Organization, 2006.
- 16) 荒記俊一, 村田勝敬. 鉛による末梢神経障害の診断. *産業医学* 1984; 26: 3-8.
- 17) Sakai T, Morita T. δ -Aminolevulinic acid in plasma or whole blood as a sensitive indicator of lead effects, and its relation to the other heme-related parameters. *Int Arch Occup Environ Health* 1996; 68: 126-32.
- 18) Araki S, Sato H, Yokoyama K, Murata K. Subclinical neurophysiological effects of lead: a review on peripheral, central, and autonomic nervous system effects in lead workers. *Am J Ind Med* 2000; 37: 193-204.
- 19) Meyer-Baron M, Seeber A. A meta-analysis for neurobehavioural results due to occupational lead exposure with blood lead concentrations $<70 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. *Arch Toxicol* 2000; 73: 510-8.
- 20) Seeber A, Meyer-Baron M, Schäper M. A summary of two meta-analyses on neurobehavioural effects due to occupational lead exposure. *Arch Toxicol* 2002; 76: 137-45.
- 21) ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). TLVs and BEIs: based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents & biological exposure indices. Cincinnati (OH): ACGIH, 2012.
- 22) Teruya K, Sakurai H, Omae K, Higashi T, Muto T, Kaneko Y. Effect of lead on cardiac parasympathetic function. *Int Arch Occup Environ Health* 1991; 62: 549-53.
- 23) Vershoor M, Wibowo A, Herber R. Influence of occupational low level lead exposure on renal parameters. *Am J Ind Med* 1987; 12: 341-51.
- 24) Lin T, Tai-Yi J. Benchmark dose approach for renal dysfunction in workers exposed to lead. *Environ Toxicol* 2007; 22: 229-33.
- 25) Muntner P, He J, Vupputuri S, Coresh J, Batuman V. Blood lead and chronic kidney disease in the general United States population: results from NHANES III. *Kidney Int* 2003; 63: 1044-50.
- 26) Menke A, Muntner P, Batuman V, Silbergeld EK, Guallar E. Blood lead below $0.48 \mu\text{mol/L}$ ($10 \mu\text{g/dL}$) and mortality among US adults. *Circulation* 2006; 114: 1388-94.
- 27) 村田勝敬, 荻田香苗, 堀口兵剛, 岩田豊人, 広瀬明彦. ベンチマークドース法の臨床的基準をもつ健康影響指標への適用. *産衛誌* 2011; 53: 67-77.
- 28) Vigeh M, Yokoyama K, Seyedaghamiri Z, et al. Blood lead at currently acceptable levels may cause preterm labour. *Occup Environ Med* 2011; 68: 231-4.
- 29) Crump K. A new method for determining allowable daily intakes. *Fund Appl Toxicol* 1984; 4: 854-71.

- 30) EFSA (European Food Safety Authority). Use of the benchmark dose approach in risk assessment: guidance of the Scientific Committee. *EFSA Journal* 2009; 1150: 1-72. [cited 2012 Nov 30] Available from: <http://www.med.akita-u.ac.jp/~eisei/EFSA2009BMD.pdf>
- 31) US EPA (U.S. Environmental Protection Agency). Benchmark Dose Technical Guidance. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency [Online]. 2012 [cited 2012 Nov 30]; Available from: URL: http://www.epa.gov/raf/publications/pdfs/benchmark_dose_guidance.pdf
- 32) NRC (National Research Council). Toxicological effects of methylmercury. Washington, DC: National Academic Press, 2000.
- 33) Dakeishi M, Murata K, Tamura A, Iwata T. Relation between benchmark dose and no-observed-adverse-effect level in clinical research: effects of daily alcohol intake on blood pressure in Japanese salesmen. *Risk Anal* 2006; 26: 115-24.
- 34) Yanagimoto T, Yamamoto E. Estimation of safe doses: critical review of the hockey stick regression method. *Environ Health Perspect* 1979; 32: 193-9.
- 35) Murata K, Sakai T, Morita Y, Iwata T, Dakeishi M. Critical dose of lead affecting δ -aminolevulinic acid levels. *J Occup Health* 2003; 45: 209-14.
- 36) Karita K, Yano E, Dakeishi M, Iwata T and Murata K. Benchmark dose of lead inducing anemia at the workplace. *Risk Anal* 2005; 25: 957-62.
- 37) Araki S, Honma T. Relationships between lead absorption and peripheral nerve conduction velocities in lead workers. *Scand J Work Environ Health* 1976; 2: 225-31.
- 38) Murata K, Iwata T, Dakeishi M, Karita K. Lead toxicity: does the critical level of lead resulting in adverse effects differ between adults and children? *J Occup Health* 2009; 51: 1-12.
- 39) Seppäläinen AM, Hernberg S, Kock B. Relationship between blood lead levels and nerve conduction velocities. *Neurotoxicology* 1979; 1: 313-32.
- 40) Chuang H-Y, Schwartz J, Tsai S-Y, Lee M-LT, Wang J-D, Hu H. Vibration perception thresholds in workers with long term exposure to lead. *Occup Environ Med* 2000; 57: 588-94.
- 41) Araki S, Murata K, Yokoyama K, Uchida E. Auditory event-related potential (P300) in relation to peripheral nerve conduction in workers exposed to lead, zinc, and copper: effects of lead on cognitive function and central nervous system. *Am J Ind Med* 1992; 21: 539-47.
- 42) Hirata M, Kosaka H, Yoshida T. A study on the effect of lead on event-related potentials among lead-exposed workers. *Ind Health* 2004; 42: 431-4.
- 43) Linz DH, Barrett ET Jr, Pflaumer JE, Keith RE. Neuropsychologic and postural sway improvement after Ca^{++} -EDTA chelation for mild lead intoxication. *J Occup Med* 1992; 34: 638-41.
- 44) Chia SE, Chua LH, Ng TP, Foo SC, Jeyaratnam J. Postural stability of workers exposed to lead. *Occup Environ Med* 1994; 51: 768-71.
- 45) Yokoyama K, Araki S, Murata K, et al. Subclinical vestibulo-cerebellar, anterior cerebellar lobe and spino-cerebellar effects in lead workers in relation to concurrent and past exposure. *Neurotoxicology* 1997; 18: 371-80.
- 46) Dick RB, Pinkerton LE, Krieg EF Jr, et al. Evaluation of postural stability in workers exposed to lead at a secondary lead smelter. *Neurotoxicology* 1999; 20: 595-608.
- 47) Ratzon N, Froom P, Leikin E, Kristal-Boneh E, Ribak J. Effect of exposure to lead on postural control in workers. *Occup Environ Med* 2000; 57: 201-3.
- 48) Yokoyama K, Araki S, Yamashita K, et al. Subclinical cerebellar anterior lobe, vestibulocerebellar and spino-cerebellar afferent effects in young female lead workers in China: computerized posturography with sway frequency analysis and brainstem auditory evoke potentials. *Ind Health* 2002; 40: 245-53.
- 49) Iwata T, Yano E, Karita K, Dakeishi M, Murata K. Critical dose of lead affecting postural balance in workers. *Am J Ind Med* 2005; 48: 319-25.
- 50) Manzo L, Artigas F, Martinez E, et al. Biochemical markers of neurotoxicity: a review of mechanistic studies and applications. *Hum Exp Toxicol* 1996; 15(Suppl 1): S20-35.
- 51) Mutti A, Smargiassi A. Selective vulnerability of dopaminergic systems to industrial chemicals: risk assessment of related neuroendocrine changes. *Toxicol Ind Health* 1998; 14: 311-23.
- 52) Murata K, Araki S. Autonomic nervous system dysfunction in workers exposed to lead, zinc, and copper in relation to peripheral nerve conduction: a study of R-R interval variability. *Am J Ind Med* 1991; 20: 663-71.
- 53) Murata K, Araki S, Yokoyama K, et al. Autonomic and central nervous system effects of lead in female glass workers in China. *Am J Ind Med* 1995; 28: 233-44.
- 54) Gennart J-P, Bernard A, Lauwerys R. Assessment of thyroid, testes, kidney and autonomic nervous system function in lead-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 64: 49-57.
- 55) Bonde JP, Joffe M, Apostoli P, et al. Sperm count and chromatin structure in men exposed to inorganic lead: lowest adverse effect levels. *Occup Environ Med* 2002; 59: 234-42.
- 56) Nash D, Maqder L, Lustberg M, et al. Blood lead, blood pressure, and hypertension in perimenopausal and postmenopausal women. *JAMA* 2003; 289: 1523-32.
- 57) EFSA (European Food Safety Authority). Scientific opinion on lead in food: EFSA Panel on contaminants in the food chain (CONTAM). *The EFSA Journal* 2010; 1570: 1-147.
- 58) Araki S, Honma T, Yanagihara S, Ushio K. Recovery of slowed nerve conduction velocity in lead-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1980; 46:

151-7.

- 59) Araki S, Murata K, Aono H. Central and peripheral nervous system dysfunction in workers exposed to lead, zinc and copper: a follow-up study of visual and somatosensory evoked potentials. *Int Arch Occup Environ Health* 1987; 59: 177-87.
- 60) Schwartz BS, Stewart WF, Bolla KI, et al. Past adult lead exposure is associated with longitudinal decline in cognitive function. *Neurology* 2000; 55: 1144-50.
- 61) Caffo B, Chen S, Stewart W, et al. Are brain volumes based on magnetic resonance imaging mediators of the associations of cumulative lead dose with cognitive function? *Am J Epidemiol* 2008; 167: 429-37.
- 62) Yokoyama K, Araki S, Aono H. Reversibility of psychological performance in subclinical lead absorption. *Neurotoxicology* 1988; 9: 405-10.
- 63) Budtz-Jørgensen E, Keiding N, Grandjean P. Benchmark dose calculation from epidemiological data. *Biometrics* 2001; 57: 698-706.
- 64) Landrigan P, Nordberg M, Lucchini R, et al. The declaration of Brescia on prevention of the neurotoxicity of metals. *Am J Ind Med* 2007; 50: 709-11.
- 65) Collegium Ramazzini Statements. Call for worldwide reduction in exposure to lead, 2008. [Online]. 2008 [cited 2013 Feb 20]. Available from URL: http://www.collegiumramazzini.org/download/14_FourteenthCRStatement.pdf

トルエン

 $C_6H_5CH_3$

[CAS No.108-88-3]

許容濃度 50 ppm (188 mg/m³)

1. はじめに

American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) は 2007 年の TLV Documentation (理由書¹⁾) でトルエンに対する TLV (日本産業衛生学会の許容濃度に相当する) を従来の 50 ppm から 20 ppm に改訂した。その理由書では主として色覚異常の発生に注目し、その防止のために 20 ppm に改訂するとともに、懸念されているトルエンの生殖毒性もこの改訂により防止し得るとの期待が述べられている。当時のトルエン曝露に伴う色覚異常に関する諸総説にはなお情報の不足が指南されていた。その後数年を経て新たな論文はほぼ出尽くした観があるので、2005 年以降の文献を新たに検索入手し 20 ppm への改訂の必要性についてトルエン曝露作業場で懸念される色覚異常およびトルエンなど有機溶剤乱用者ですでに明らかにされている生殖毒性に焦点を置いて許容濃度改訂の必要性・可能性について検討した。

2. 色覚異常

色覚異常のうち赤緑色覚異常は先天的な異常で日本人での頻度は成書によれば男子 5%, 女子 0.2% 程度とされている。これに対してスチレンなどの有機溶剤曝露では青黄色覚異常の頻度が高まるとされており、トルエンの場合にも青黄色覚異常頻度上昇の有無と上昇をもたらすトルエン曝露程度が検討の中心となる。

この点についての原著論文と総説を要約して表 1 に示す²⁻²¹⁾。

色覚異常の検出には近年は Lanthoney テストが主流を占めている。表より明らかなように色覚異常を記述している文献にはしばしば気中トルエン濃度の記載がなく、色覚異常頻度とトルエン曝露濃度とが記述されていて許容濃度の検討に活用し得る文献は少ない。また、トルエン単独曝露 (あるいはそれに近い曝露) の例も限られている。

ACGIH ではこれらの条件を満たす文献のうち特に Campagna *et al.* の論文に¹⁶⁾ 注目して 20 ppm を提案する主な根拠としている¹⁾。この論文によれば高曝露群 (36 ppm) では低曝露群 (8.5 ppm) ・非曝露群に比して色覚異常の指標である Colour Confusion Index (CCI, 正常者では 1, 異常者では 1 より大きい値となる)²²⁾ は高値を示している。しかしこの論文では Type III (青黄色覚異常) の頻度が非曝露群でも 21% と高く、かつ低