

- Jr, Barrow CS. The toxicity of dimethylamine in F-344 rats and B6C3F1 mice following a 1-year inhalation exposure. *Fundam Appl Toxicol* 1985; 5: 341-352.
- 18) Swenberg JA. Twenty four month final report. Inhalation toxicity of dimethylamine in F-344 rats and B6C3F1 mice and third party audit report summary. Docket #11957, NTIS/OTS0530078. Research Triangle Park, NC: Chemical Industry Institute of Toxicology, 1990.
- 19) Gross EA, Patterson DL, Morgan KT. Effects of acute and chronic dimethylamine exposure on the nasal mucociliary apparatus of F-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987; 90: 359-376.
- 20) Varma DR, Guest I, Smith S, Mulay S. Dissociation between maternal and fetal toxicity of methyl isocyanate in mice and rats. *J Toxicol Environ Health* 1990; 30: 1-14.
- 21) Guest I, Varma DR. Developmental toxicity of methylamines in mice. *J Toxicol Environ Health* 1991; 32: 319-330.
- 22) Green NR, Savage JR. Screening of safrole, eugenol, their ninhydrin positive metabolites and selected secondary amines for potential mutagenicity. *Mutat Res* 1978; 57: 115-121.
- 23) Kawachi T, Yahagi T, Kada T, et al. Cooperative programme on short-term assays for carcinogenicity in Japan. *IARC Sci Publ* 1980; 27: 323-330.
- 24) Khudoley VV, Mizgirev IV, Pliss GB. Mutagenic activity of carcinogens and other chemical agents in Salmonella typhimurium tests. *Vopr Onkol* 1986; 32: 73-80.
- 25) Zeiger E, Anderson A, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W. Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. *Environ Mutagen* 1987; Suppl 9: 1-110.
- 26) Odashima S. Cooperative development in Japan of methods for screening chemicals for carcinogenicity. *IARC Sci Publ* 1976; 12: 61-75.
- 27) Hsie AW, San Sebastian JR, Perdue SW, Schenley RL, Waters MD. Multiple-endpoint mutagenesis with Chinese hamster ovary (CHO) cells: evaluation with eight carcinogenic and non-carcinogenic compounds. *Mol Toxicol* 1987; 1: 217-234.
- 28) Mayer VW. Mutagenicity of dimethylnitrosamine and diethylnitrosamine for Saccharomyces in an in vitro hydroxylation system. *Mol Gen Genet* 1971; 112: 289-294.
- 29) Mayer VW. Induction of mitotic crossing over in Saccharomyces cerevisiae by breakdown products of dimethylnitrosamine, diethylnitrosamine, 1-naphthylamine and 2-naphthylamine formed by an in vitro hydroxylation system. *Genetics* 1973; 74: 433-442.
- 30) Szybalski W. Special microbiological systems. II. Observations on chemical mutagenesis in microorganisms. *Ann N Y Acad Sci* 1958; 76: 475-489.
- 31) Galli A, Paolini M, Lattanzi G, Cantelli-Forti G, Bronzetti G. Genotoxic and biochemical effects of dimethylamine. *Mutagenesis* 1993; 8: 175-178.
- 32) Abe S, Sasaki M. Studies on chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges induced by chemicals. *Proc Japan Acad* 1977; 53: 46-49.
- 33) Ishidate M Jr, Odashima S. Chromosome tests with 134 compounds on Chinese hamster cells in vitro—a screening for chemical carcinogens. *Mutat Res* 1977; 48: 337-354.
- 34) Martelli A, Fugassa E, Voci A, Brambilla G. Unscheduled DNA synthesis induced by nitrosated ranitidine in primary cultures of rat hepatocytes. *Mutat Res* 1983; 122: 373-376.
- 35) Couch DB, Friedman MA. Interactive mutagenicity of sodium nitrite, dimethylamine, methylurea and ethylurea. *Mutat Res* 1975; 31: 109-114.
- 36) Whong WZ, Speciner ND, Edwards GS. Mutagenicity detection of in vivo nitrosation of dimethylamine by nitrite. *Environ Mutagen* 1979; 1: 277-282.
- 37) Friedman MA, Staub J. Inhibition of mouse testicular DNA synthesis by mutagens and carcinogens as a potential sample mammalian assay for mutagenesis. *Mutat Res* 1976; 37: 67-76.
- 38) Rubenchik BL, Romanenko AM, Gulich MP, Karpilovskaia ED, Pliss MB. Possibility of endogenous dimethylnitrosamine synthesis in rats administered dimethylamine and nitrite with the food. *Vopr Pitan* 1980; 3: 50-54.
- 39) NIOSH. NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. DHHS (NIOSH) Publication No. 2005-149. Cincinnati: National Institute for Occupational Safety and Health, 2010.
- 40) EC. Commission Directive 2000/39/EC-indicative occupational exposure limit values. *Official Journal of the European Communities*. Brussels: European Commission, 2000; L142/47-50.
- 41) EC SCOEL. Occupational Exposure Limits, Recommendations of the Scientific Expert Group 1991-92. Dimethylamine. Brussels: European Commission-The Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, 1994; 30-32.
- 42) DFG. Dimethylamine [MAK Value Documentation, 1996]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. Weinheim: Wiley-VCH, 2012: 76-89.
- 43) DFG. List of MAK and BAT values 2015. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area, Report No. 51. Weinheim: Wiley-VCH, 2015.
- 44) HSE. EH40/2005 Workplace exposure limits. Health and Safety Executive, 2011.
- 45) IARC. IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2015.

鉛および鉛化合物（アルキル鉛を除く）
 (Pb) として

Pb

[CAS No. 7439-92-1]

許容濃度 0.03 mg/m³

発がん性分類 第2群B

日本産業衛生学会の許容濃度は、1982年に0.1 mg/m³に定められ¹⁾、生物学的許容値（血液）は、2013年に15 µg/100 mlが提案された²⁾。よって、生物学的許容値に対応する許容濃度を検討した。また、IARC³⁾では、1987年以後のデータをもとに、2006年に鉛（無機）を発がん分類2Aに、有機鉛を3に分類している。こちらについても見直しを検討した。

1. 物理化学的性質ならびに用途

鉛は、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) を示す青灰色または銀灰色を呈する柔らかい金属である。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, 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。

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, 徐々に無鉛化が進められ, 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。現在の年間の鉛消費量は 29.8 万 t (2014 年, 非鉄金属等需給動態統計) で, 蓄電池用がそのほとんどである。特殊健康診断受診者数は, 59,057 名 (2014 年) であり, 近年減少傾向にある。血中鉛検査結果の濃度分布は, 分布 1 (20 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 以下) が 95.2%, 分布 2 (20~40 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 以下) が 4.0%, 分布 3 (40 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 超過) が 0.8% であった⁴⁾。作業環境測定結果 (2013 年) は, 管理濃度が 0.05 mg/m^3 に対し, 第 1 管理区分が 77.4%, 第 2 管理区分が 11.8%, 第 3 管理区分が 10.8% であった⁵⁾。

2. 吸収・分布・蓄積・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。空気中鉛の濃度が低い場合は, 消化管から吸収は無視できない⁶⁾。空気中鉛の成人肺内沈着率は 30~50% であり⁷⁾, 肺胞に達した鉛粒子の 40~50% が吸収される⁸⁾。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⁹⁾, また酸化鉛では粒径 0.04 μm で 45%, 0.09 μm で 30% とされる¹⁰⁾。吸収されなかった鉛はいずれも気道粘膜細胞の絨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¹¹⁾。

気中鉛濃度と血中鉛濃度の関係に関する研究は, 1970 年ころから, 盛んに行われているが, 近年の研究は多くない。1970 年代の一般住民を対象にした調査や実験的な曝露実験の結果から, 気中鉛濃度 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (X) と血中鉛濃度 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (Y) の回帰式が得られている¹²⁾。成人男性を対象とした実験的な 3 つの曝露実験では, 回帰式の傾きは, 1.25 から 2.14 であった。これらのデータをプールした回帰式の傾きは, 1.64 ± 0.22 であった。一般住民の調査では, 傾きは 1.32 であった。Snee¹³⁾ も, 気中鉛濃度が 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度またはそれ以下での気中濃度と血中濃度の関係を検討した論文のレビューを行っている。成人男性のデータを見てみると, Azar らは 150 名の個人曝露測定を行っているが, 気中濃度は 0.2~9.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ のとき, 回帰式の傾きは, 0.9 ± 0.5 であった。以下は個人曝露でなく定点の気中鉛測定と住民の血中鉛から, 回帰式の傾きを見たものである。Johnson は, 気中鉛濃度 6.34 と 0.64 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の 2 地区の住民 65 名から, 傾き 0.8 ± 0.7 を得た。Nordman は, 気中濃度 0.025~1.32 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の地区の住民 536 名から, 傾き 1.2 ± 1.0 を得た。また Tuchiya らは, 傾き 3.1 ± 2.2 を, Fugas らは 0.08~3.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の気中濃度から, 傾き 2.2 ± 0.7 を得ている。以上の結果から回帰式の傾きの加重平均を 1.0 ± 0.3 としている。切片は 0~6 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 程度とばらつく。しかし, これらのデータは一般住民を対象としたものであり, 曝露レベルが低く曝露作業者の推定には使えないであろう。

一方, 1980 年代の職業性曝露による気中鉛と血中鉛との関連が報告されている。曝露レベルは今よりかなり高かったと思われる。King ら¹⁴⁾ は, 3 つの鉛工場で調査を行い, 気中鉛濃度 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (X) と血中鉛濃度 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (Y) の回帰式の傾きは, 0.014~0.068, 切片は 30~46 を得ているが, 曝露濃度が高く, 血中鉛の範囲は 20~90 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 程度で, 我々が検討目的にしている血中鉛 15 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 付近のデータはない。Garside ら¹⁵⁾ も, 同様に回帰式 $Y = 0.0514X + 38.54$ を得ているが, これも血中鉛 30 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 以上の集団で, 15 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 付近のデータはない。Bishop と Hill¹⁶⁾ の結果も同様である。

近年では, Kononen ら¹⁷⁾ は, 自動車工場作業員約 1 万人の血中鉛と約 2000 名の個人曝露測定を, 4 つのプラント別に 1980~85 年にかけて報告している。そのうち最新の 85 年の 4 プラントの平均血中鉛 (Y) は, 11.8~23.6 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$, 気中鉛はばらつきが非常に大きく, その中央値は 8.1~13.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (X) であった。4 つのプラント

の結果をプロットすると、 $Y = 1.26X + 4.97$ が得られた。この式から、 $15 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ に対応する気中鉛濃度は $9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度である。Ibiebele ら¹⁸⁾の蓄電池工場での調査は、10名の作業員について、年2回、6か所の作業場所での気中鉛濃度 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (X) と血中鉛 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (Y) の関係を見ている。2回の測定の間隔はほぼ重なり、 $Y = 0.32X + 7.29$, $Y = 0.28x + 8.99$ が得られ、 $15 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ に対応する気中鉛濃度は 22 から $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度である。Park and Paik¹⁹⁾の12工場、117名の個人曝露調査では、気中鉛濃度 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (X) と、血中鉛 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (Y) では $Y = 15.3 \log X + 7.6$, 吸入性鉛濃度 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (X) では、 $Y = 19.2 \log X + 13.1$ が得られており、血中鉛 $15 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ に対応する気中鉛は 1 から $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となる。しかし、曝露レベルが $1 \text{ mg}/\text{m}^3$ とかなり高いものも含めた回帰式である。Karita ら²⁰⁾は、銅精錬工場における鉛曝露者の調査を行っている。4つの作業場所の123名の平均血中鉛濃度 (Y) は、8.9 から $25.7 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ であり、作業場所の平均気中鉛濃度 (X) は、7 から $313 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。血中鉛 (Y) と気中鉛 (X) の回帰式は、 $Y = 10.34 \log X - 0.64$ であった。この式から、 $15 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ に対応する気中鉛濃度は $32 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となる。これらの調査の保護具の使用の有無は、詳細は不明である。

3. ヒトに対する影響

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²¹⁾。この他、高血圧を含む心血管系の影響も報告されている。

1) 生物学的許容値

日本産業衛生学会の生物学的許容値 (血液) は、2013年に $15 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ が提案された²⁾。曝露作業員の LOAEL および BMDL (BMD95% 信頼下限値) から、臨界臓器を神経系と考えた。神経系に影響を及ぼす血中鉛の BMDL, BMD は、各研究の標本数加重平均値から 10.7 および $17.5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ と推定された。この根拠となる研究結果は以下である。Araki と Honma²²⁾による鉛作業員 38名の正中および後脛骨神経の最大運動神経伝導速度測定から、BMDL (BMD) を計算した結果、それぞれ 7.5 (11.6), 8.2 (13.1) $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ であった²³⁾。同様に、Seppäläinen ら²⁴⁾の112名の正中神経の運動神経伝導速度の結果から、BMDL (BMD) は 8.4 (12.0) $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ と計算できた²⁵⁾。Chuang ら²⁶⁾は鉛蓄電池工場作業員 217名から、振動感覚閾値を用いた知覚神経障害の BMD は、 $31 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ と推定した。砲金作業員 22名の事象関連電位 P300 潜時延長が観察され²⁷⁾、その BMDL (BMD)

は、 6.1 (11.3) $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ であった²⁸⁾。Iwata ら²⁹⁾は鉛作業員 121名において、身体重心動揺検査増加の BMDL (BMD) は、 $12.1 \sim 16.9$ (平均 14.3) $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ($18.3 \sim 30.7 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) としている。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³⁰⁾。下垂体ホルモン FSH, LH, TSH なども、 $30 \sim 40 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 以上の鉛作業員で異常値を示している³¹⁾。ガラス細工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 ($4.7 \sim 8.6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) の調査³²⁾から、心電図 RR 間隔変動の 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¹⁹⁾。

2) 生殖毒性

米国 NTP³³⁾は、女性の鉛曝露について $>5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ の母体血中鉛レベルで胎児の成長遅延や出生体重の低下との関連を示す十分な証拠があるとし、また男性では $\geq 15 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ で精子・精液への有害影響との関連を示す。さらに $\geq 20 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ で配偶者の妊娠までの期間の延長との関連を示す十分な証拠があると総括している。よって、鉛はヒトにおいて生殖毒性を有すると考えられ、日本産業衛生学会でも、生殖毒性第1群に分類している²⁸⁾。

3) 発がん性

日本産業衛生学会では、鉛および鉛化合物 (無機) を 2B に分類している。IARC³⁴⁾では、1987年以後のデータをもとに、2006年に鉛 (無機) を 2A に、有機鉛を 3 に分類していることから、見直しを検討した。鉛の発がん分類に関しては、動物実験では、いくつかの陽性の結果が出ているが、疫学調査の結果をどう評価するかが論点となる。

IARC は疫学調査の結果では、鉛の高濃度曝露がある 6 つコホート研究結果の評価が、重要であると考えている。英国³⁵⁾と米国³⁶⁾の蓄電池作業員、米国^{34, 35)}、スウェーデン^{36)~38)}、イタリア³⁹⁾⁴⁰⁾の溶解作業員であり、また、フィンランドでの生物学的モニタリング調査を主体としたコホート研究⁴¹⁾⁴²⁾も重視している。Faninng ら³³⁾は、蓄電池作業員群 867名の死因を 1,206名の対照者群と比較し、全がんで OR 0.95, 肺がんで OR 0.93, 胃がんで OR 1.34 を得たが、統計学的に有意ではなかった。Wong and Harris³⁹⁾は、蓄電池作業員群 4,518名を 1947~95年に追跡し、全がんの SMR 104.7 (CI 96.6-113.2), 胃がん SMR 152.8 (111.5-204.5), 肺がん SMR 113.9 (99.0-130.4) を得ている。しかし、nested ケースコントロール研究では、有意な差は得られていない。この集団の平均血中鉛濃度は、 $63 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, 尿中鉛濃度は $130 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ であった。蓄電池作業は、他に強い発がん因子曝露はないと思われる集団であるが、胃がんに関しては、人種、食習慣、

ヘリコバクター感染, 社会経済因子の影響は無視できないとしている。

いくつかの鉛溶解業者では, 有意な結果もあるが, 有意でないか, あるいは鉛曝露と弱い関連が見られるという報告がある。Wong & Harris³⁹⁾は, 2,300名のコホートを1947~95年に追跡した。全がんのSMR101.8 (90.1-114.6), 胃がんSMR 133.4 (74.6-220.2), 肺がんSMR121.5 (99.5-146.8)であった。平均血中鉛濃度は, 80 µg/100 ml, 尿中鉛は173 µg/100 mlであった。しかし, 鉛以外に, カドミウム, ヒ素, 二酸化硫黄の曝露もあり, 他の要因の影響は無視できない。上記の蓄電池業者群と合わせた解析でも, 有意な結果は得られなかった。別の米国の1,990名の男性コホート³⁵⁾からは, 全がんのSMR 98 (84-112), 胃がんSMR 136 (74-224), 肺がんSMR 118 (92-148)を得ている。この集団の内, 高濃度曝露のサブコホート(気中鉛0.2 mg/m³)での分析でも, SMRは変わらなかったが, 腎がんはSMR239 (103-471)と有意な増加を見ている。個々人の鉛曝露のデータはないが, 1975年の鉛の8時間個人曝露濃度は3.1 mg/m³, ヒ素は14 µg/m³であった。ヒ素の環境濃度は, ヒ素による肺がん発生がみられる集団より低い。Gerhardsson³⁶⁾は, スウェーデンの男性コホート3,832名を, 1950~81年に追跡した。うち高濃度曝露者のサブコホート集団437名の血中鉛は, 1950年の58 µg/100 mlから1974年の34 µg/100 mlに低下しているが, 全がんのSMR 114 (100-128), 胃がんSMR 143 (105-191), 肺がんSMR 218 (176-269)を得ている。しかし, サブコホートでの分析では, 全がんSMR 87 (55-131), 胃がんSMR 94 (19-274), 肺がんSMR160 (69-315)となった。ヒ素, クロム, ニッケル曝露も確認されており, 喫煙の情報は不足している。継続調査³⁷⁾では, 全がんSMR 120 (100-150), 肺がんSMR280 (200-380)を得ている。また, SIRは, 全がん110 (90-120), 肺がん340 (220-520)であった。しかし, 喫煙の影響は不明である。また, Englystら³⁸⁾の継続調査では, 鉛以外の重金属曝露の有無で, 2群に分けても, 肺がんの有意な増加を認めているが, ヒ素の曝露の可能性はなお残る。イタリアの男性1,345名のコホートが, 1973~91年に追跡された。しかし, 期待値以上のがん発生は得られなかった³⁹⁾。別のイタリアのコホート1,388名⁴⁰⁾からも, 期待値以上のがん発生は得られなかった。フィンランドでは, 生物学的モニタリング調査を主体としたコホート調査が実施された^{41, 42)}。対象者は20,741名(男18,329, 女2,412)で, 63,700件のモニタリング測定が1973~83年に行われた。発病が1990年まで追跡された。血中鉛の年平均値は, 1973年の1.4 µmol/l (29 µg/100 ml)から82年の0.7 µmol/l (14 µg/100 ml)に半減した。1,082名の死亡が観察され, 469名にがんが発症した。全がんのSIRは99 (90-108)であったが, 血中

鉛レベルで3曝露群に分けると, 全がんのSIRは, 曝露が低い方から80 (70-100), 120 (100-140), 100 (70-140)であった。同様に肺がんのSIRは, 70 (50-110), 140 (100-190), 110 (60-200)であった。この集団のNestedケースコントロール研究では, 肺がん発症と鉛累積曝露との関連が, コホートと同様に見られたが, 有意ではなかった。胃がんや, 腎臓がんでは関連は見られなかった。しかし, 脳神経系では, 16例のグリオーマの有意な増加が見られた(p=0.037)。

動物実験においては, ほとんどの実験は経口投与であり, 経気道曝露実験はごく一部である。化学形態は, 酢酸鉛, 塩基性酢酸鉛, 酸化鉛, リン酸鉛が使われている。クロム酸鉛のデータもあるが, クロムの発がん性の区別ができない。主な結果を見ると, 酢酸鉛の経口摂取によるラット腎臓がんおよびグリオーマが多く見られている^{43)~51)}。以下概要を示す。Boylandら⁴³⁾は, 20匹のWistarラットに1%酢酸鉛食を1年投与し, 14匹の腎carcinomaを報告した。Schroederら^{44, 45)}は, 50匹の雌雄LongEvantsラットに5 ppm飲水を生涯投与したが, 対照群との間に発がんに有意な差はなかった。Zawirska and Medras⁴⁶⁾は, 酢酸鉛をWisterラット雄94匹, 雌32匹に, 鉛として3 mg/日, 2か月投与し, 続けて4 mg/日で16か月投与した。雄で, 腎腫瘍58匹(腺腫43, 癌腫15), 副腎腫瘍23匹(腺腫22, 癌腫1), 精巣腫瘍23匹, 前立腺腫瘍22匹(腺腫21, 癌腫1)などが観察された。雌では, 腎腫瘍14匹(腺腫12, 癌腫2), 副腎腫瘍9匹が見られた。同じくZawirskとMedras⁴⁷⁾は, 47匹の雌雄Wisterラットに, 3 mg/日で, 60~504日酢酸鉛を投与し, 雌雄計94匹から, 102の腫瘍を得た。内訳は腎腺腫12, 肺腺腫15, 下垂体17, 脳glioma10, 甲状腺11, 乳腺8などであった。Azarら⁴⁸⁾は, 50匹の雌雄ラットに10, 50, 100, 500 ppm酢酸鉛を, 20匹の雌雄ラットに1000, 2000 ppm酢酸鉛を2年間投与した。対照群は, 雌雄各100匹であった。腎腫瘍の発症率は, 雄ラットにおいて500, 1000, 2000 ppm投与群で, 5/50, 10/20, 16/20であった。雌では, 0/50, 0/20, 7/20であった。対照群は発症していない。組織系は, 主に腺腫であった。血中鉛は, 対照群で12.7 µg/100 ml, 10 ppm群で11.0, 50 ppm群で18.5, 100 ppmで35.2, 500 ppm群で77.8であった。Waszynski⁴⁹⁾は, 各群約20匹の雌雄Wisterラットに, 3 mg/日の酢酸鉛を18か月投与し, 14匹の腎腫瘍(内5匹は癌腫)および雌1匹に癌腫をみた。Nogueira⁵⁰⁾は, Wisterラットに, 0, 0.5, 1.0%酢酸鉛(n=10-12)を24週投与し, 1%群で10匹に腎腫瘍を認めた。Fears⁵¹⁾らは, 24匹の雌雄Fischerラットに, 鉛として500, 2000, 8000 ppmの酢酸鉛を与えた。腎がんの発症は, 500 ppm群0/24, 2000 ppm群11/24, 8000 ppm群19/24であり, 雌は, 同じく各群0/24, 1/24, 4/24であった。この実験では, ニト

ロアミン、アフラトキシン、チオウラシルの並行投与も行われたが、相互作用は見られなかった。塩基性酢酸鉛^{52)~56)}の経口投与でも、腎臓がんが見られた。鉛粉の経口投与では、発がんは見られていない⁵⁷⁾。酸化鉛の経気道投与が Monchaux らにより行われた⁵⁸⁾。12W 齢、50 匹のラットに、チャンパー内の鉛濃度として、 $5.3 \pm 1.7 \text{ mg/m}^3$ で、6 時間/日、週 5 日、1 年間投与した。投与レベルは、Azar ら⁵⁹⁾が腎臓がんを観察した経口投与実験と同レベルと考えている。投与群から、結果として肺がんは見られず、1 例の腎臓がんが見られた。対照群では、肺がん、腎臓がんの発症率は 0.64% であった ($n=785$)。今実験では、酸化鉛投与前の中性子照射、投与後のベンゾフラボン投与による、鉛のイニシエーター、プロモーター作用を検討したが、そのような効果は見られなかった。また、生存期間の減少もなかった。

鉛の人における変異原性に関しては、様々なアッセイが行われている。結果は、血中鉛との相関で評価されているが、他の変異原物質との混合曝露が多く、鉛単独の評価は難しいといえる。細菌では、酢酸鉛、塩化鉛での変異原性は見られないが、クロム酸鉛、ヨウ化鉛では陽性である。培養細胞では、鉛塩による遺伝子損傷の結果があるが、実験条件により反応の違いはある。

4. 許容濃度の提案

鉛の許容濃度を決定するために気中鉛と血中鉛の量反応関係から、生物学的許容値である血中鉛 $15 \text{ } \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ に対応する気中鉛濃度を推定することとした。有機溶剤曝露研究のように作業環境濃度と健康影響を比較した研究は、鉛ばく露に関してはほとんどなく、多くは血中鉛が曝露指標として使われている。そのため、個人ばく露濃度を測定した結果はわずかである。場の測定を使った結果を利用せざるを得ない。吸収・分布・蓄積・排泄の項で、記載したように、気中濃度と血中濃度の回帰式の傾きは、気中鉛の曝露レベルによりばらつきが大きい。1970~80 年代の曝露調査は、曝露濃度レベルが高く、今日のわが国の状況には当てはまらないと思われるので採用しない。また低濃度曝露の住民調査から $15 \text{ } \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ の曝露を推定することも難しい。そこで近年の低濃度曝露作業者の結果から評価した。血中鉛 $15 \text{ } \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ に対応する気中鉛濃度は、Ibiebele の式からは $22 \sim 25 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、Karita らの調査からは $32 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$ が得られている。Park and Paik の調査からは $3.0 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$ が得られたが、曝露レベルがかなり高いものも含むので除く。これらの数値から $30 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度が妥当ではないか。しかし、今回血中鉛 $15 \text{ } \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ から推定したが、生殖毒性の評価からは、 $15 \text{ } \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 以下での影響があることも示唆されているので、今後の見直しも検討課題である。

発がん分類は、IARC は、人に対する発がんの事実は、

疫学調査から限定的ではあるが存在し、動物実験では十分であるとの評価から 2A と判断している。これらの動物実験では、経口曝露が主体で、主に腎臓がんが発生している。しかし、一例だけであるが経気道曝露実験では、発がんは観察されていない。一方、経気道曝露での疫学調査では、胃がん、肺がんが主で、腎臓がんは多くない。また有意でない結果もある。有意なものでも、他の発がん要因の十分な検証が行われているとは、言えないのではないか。これより疫学の結果は限定的で、動物実験の結果は十分でないとし、2B のままとする考えもある。有機鉛は、3 の評価であるが、4 エチル鉛、4 メチル鉛の記載があるが、国内では職業性曝露の機会はほとんどない。

5. 他機関の提案値

ACGIH は、BEI 血中鉛 $30 \text{ } \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ に対応する値として $TLV_{0.05} \text{ mg}/\text{m}^3$ を提案しているが、血中鉛 $10 \text{ } \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 以上の女性の子の認知機能低下に関して注意書きがある。OSHA は $50 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$ を提案している。MAK は、環境濃度でなく血中鉛濃度を指標としている。発がん分類は、ACGIH は A3 としている。

6. 勧告の履歴

2016 年度 (改定案)

許容濃度 $0.03 \text{ mg}/\text{m}^3$

発がん性分類 第 2 群 B

1982 年度 (新設)

許容濃度 $0.1 \text{ mg}/\text{m}^3$

発がん分類 第 2 群 B

文 献

- 1) 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会。許容濃度、許容基準暫定値 (1982) の提案理由。鉛および鉛化合物 (アルキル鉛を除く)。産業医学 1982; 24: 542-544.
- 2) 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会。生物学的許容値 (2013) の提案理由。鉛および鉛化合物 (アルキル鉛を除く) Pb として。産業医学 2013; 55: 214-221.
- 3) IARC (2006). Summary of Data Reported and Evaluation: Inorganic and Organic Lead Compounds, volume 87: 370-378.
- 4) 平成 26 年度労働安全衛生法による健康診断結果について。労働衛生管理 2015; 26: 8-14.
- 5) 労働衛生のしおり 平成 27 年度, 2015.
- 6) Karita K, Shinozaki T, Tomita K, Yano E. Possible oral lead intake via contaminated facial skin. Sci Total Environ 1997; 199: 125-131.
- 7) IPCS (International Programme on Chemical Safety). Environmental health criteria 165: inorganic lead. Geneva: World Health Organization, 1995.
- 8) Booker DV, Chamberlain AC, Newton D, Stott AN. Uptake of radioactive lead following inhalation and injection. Br J Radiol 1969; 42: 457-466.
- 9) Morrow PE, Beiter H, Amato F, Gibb FR. Pulmonary retention of lead: an experimental study in man. Environ Res 1980; 21:

- 373-384.
- 10) 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.
 - 11) 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: 312-318.
 - 12) U.S. Environmental Protection Agency. Air Quality Criteria for Lead Vol.4. EPA Assessment office. Research triangle park NC (1986).
 - 13) Snee RD. Evaluation of studies of the relationship between blood lead and air lead. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1981; 48: 219-242.
 - 14) King E, Conchie A, Hiatt D, Milligan B. Industrial lead absorption. *Ann Occup Hyg* 1979; 22: 213-239.
 - 15) Gartside PS, Buncher CR, Lerner S. Relationship of air lead and blood lead for workers at an automobile battery factory. *Int Arch Occup Environ Health* 1982; 50: 1-10.
 - 16) Bishop L, Hill WJ. A study of the relationship between blood levels and occupational air lead levels. *Am Stat* 1983; 37: 471-475.
 - 17) Kononen DW, Kintner HJ, Bivol KR. Air lead exposures and blood lead levels within a large automobile manufacturing workforce, 1980-1985. *Arch Environ Health* 1989; 44: 244-251.
 - 18) Ibiebele DD. Air and blood lead levels in a battery factory. *Sci Total Environ* 1994; 152: 269-273.
 - 19) Park DU, Paik NW. Effect on blood lead of airborne lead particles characterized by size. *Ann Occup Hyg* 2002; 46: 237-243.
 - 20) Karita K, Shinozaki T, Yano E, Amari N. Blood lead levels in copper smelter workers in Japan. *Ind Health* 2000; 38: 57-61.
 - 21) 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.
 - 22) Araki S, Honma T. Relationships between lead absorption and peripheral nerve conduction velocities in lead workers. *Scand J Work Environ Health* 1976; 2: 225-231.
 - 23) 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.
 - 24) Seppäläinen AM, Hernberg S, Kock B. Relationship between blood lead levels and nerve conduction velocities. *Neurotoxicology* 1979; 1: 313-332.
 - 25) Chuang HY, Schwartz J, Tsai SY, Lee MLT, Wang JD, Hu H. Vibration perception thresholds in workers with long term exposure to lead. *Occup Environ Med* 2000; 57: 588-594.
 - 26) 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: 539-547.
 - 27) 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: 319-325.
 - 28) Mutti A, Smargiassi A. Selective vulnerability of dopaminergic systems to industrial chemicals: risk assessment of related neuroendocrine changes. *Toxicol Ind Health* 1998; 14: 311-323.
 - 29) 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>
 - 30) 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: 233-244.
 - 31) National Toxicology Program. NTP monograph on health effects of low-level lead. Office of Health Assessment and Translation, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, 2012.
 - 32) 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. 生殖毒性提案理由 (2013) の提案理由. 鉛および鉛化合物 (アルキル鉛を除く) Pb として. *産業医学* 55; 36: 258-259.
 - 33) Fanning D. A mortality study of lead workers, 1926-1985. *Arch Environ Health* 1988; 43: 247-251.
 - 34) Wong O, Harris F. Cancer mortality study of employees at lead battery plants and lead smelters, 1947-1995. *Am J Ind Med* 2000; 38: 255-270.
 - 35) Cocco P, Carta P, Flore C, et al. Mortality of lead smelter workers with the glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient phenotype. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 1996; 5: 223-225.
 - 36) Cocco P, Hua F, Boffetta P, et al. Mortality of Italian lead smelter workers. *Scand J Work Environ Health* 1997; 23: 15-23.
 - 37) Gerhardsson L, Lundström N, Nordberg G, Wall S. Mortality and lead exposure: A retrospective cohort study of Swedish smelter workers. *Br J Ind Med* 1986; 43: 707-712.
 - 38) 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.
 - 39) 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.
 - 40) Steenland K, Selevan S, Landrigan P. The mortality of lead smelter workers: An update. *Am J public Health* 1992; 82: 1641-1644.
 - 41) Anttila A, Heikkilä P, Pukkala E, et al. Excess lung cancer among workers exposed to lead. *Scand J Work Environ Health* 1995; 21: 460-469.
 - 42) Anttila A, Heikkilä P, Nykyri E, et al. Risk of nervous system cancer among workers exposed to lead. *J Occup Environ Med* 1996; 38: 131-136.
 - 43) Boyland E, Dukes CE, Grover PL, Mitchley BCV. The induction of renal tumours by feeding lead acetate to rats. *Br J Cancer* 1962; 16: 283-288.
 - 44) Schroeder HA, Balassa JJ, Vinton WH Jr. Chromium, cadmium and lead in rats: Effects of life span, tumors and tissue levels. *J Nutr* 1965; 86: 51-66.
 - 45) Kanisawa M, Schroeder HA. Life term studies on the effect of trace elements on spontaneous tumors in mice and rats. *Cancer Res* 1969; 29: 892-895.
 - 46) Zawirska B, Medras K. Tumors and disorders of porphyrin metabolism in rats with chronic experimental lead poisoning. I. Morphological studies. 1968 *Zdrav Allg Pathol*; 111: 1-12 (in German).

- 47) Zawirska B, Medras K. The role of the kidneys in disorders of porphyrin metabolism during carcinogenesis induced with lead acetate. Arch Immunol Ther exp 1972; 20: 257-272.
- 48) Azar A, Trochimowicz HJ, Maxfield ME. (1973) Review of lead studies in animals carried out at Haskell Laboratory: Two-year feeding study and response to hemorrhage study. In: Environmental health aspects of lead. In: Proceedings of an International Symposium, October 2-6 1972 Amsterdam: 199-210.
- 49) Waszynski E. Nonneoplastic and neoplastic changes in the kidneys and other organs in rodents fed lead acetate and sulfathiazole chronically. Pathol pol 1977; 28: 101-111.
- 50) Nogueira E. Rat renal carcinogenesis after chronic simultaneous exposure to lead acetate and N-nitrosodiethylamine. Virchows Arch 1987; B53: 365-374.
- 51) Fears TR, Elashoff RM, Schneiderman MA. The statistical analysis of carcinogen mixture experiment. III Carcinogens with different target systems, aflatoxins B1, N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine, lead acetate, and thiouracil. Toxicol ind Health 1989; 5: 1-23.
- 52) Van Esch GJ, Van Genderen H, Vink HH. The induction of renal tumours by feeding of basic lead acetate to rats. Cancer 1962; 16: 289-297.
- 53) Mao P, Molnar JJ. The fine structure and histochemistry of lead-induced renal tumors in rats. Am J Pathol 1967; 50: 571-603.
- 54) Oyasu R, Battifora HA, Clasen RA, McDonald JH, Hass GM. Induction of cerebral gliomas in rats with dietary lead subacetate and 2-acetylaminofluorene. Cancer Res 1970; 30: 1248-1261.
- 55) Ito N, Hiasa Y, Kamamoto Y, Makiura S, Sugihara S, Marugami M. Histopathological analysis of kidney tumors in rats induced by chemical carcinogens. Gann 1971; 62: 435-444.
- 56) Kasprzak KS, Hoover KL, Poirier LA. Effects of dietary calcium acetate on lead subacetate carcinogenicity in kidneys of male Sprague-Dawley rats. Carcinogenesis 1985; 6: 279-282.
- 57) Furst A, Schlauder M, Sasmore DP. Tumorigenic activity of lead chromate. Cancer Res 1976; 36: 1779-1783.
- 58) Monchaux G, Morin M, Morlier JP, Olivier MF. Long-term effects of combined exposure to fission neutrons and inhaled lead oxide particles in rats. Ann occup Hyg 1977; 41 (Suppl. 1): 630-635.

ノルマル-ブチル-2,3-エポキシプロピルエーテル
C₇H₁₄O₂

[CAS No. 2426-08-6]

許容濃度 0.25 ppm (1.33 mg/m³) (皮)

発がん性分類 第2群B

感作性分類 皮膚2群

生殖毒性分類 第3群

別名 *n*-ブチルグリシジルエーテル (*n*-Butyl glycidyl ether, BGE)

1-ブトキシ-2,3-エポキシプロパン

1. 物理化学的性質ならびに用途¹⁻³⁾

常温では臭気のある無色の液体で、分子量130.2、比重0.91、融点-31℃、沸点164℃、飽和蒸気圧0.43 kPa (25℃)、水への溶解性2 g/100 ml (20℃)、引火性があり(引火点54℃)、空気と接触すると爆発性過酸化物を生成することがある。

エポキシ樹脂やアルキド樹脂の反応性希釈剤、塩素系溶剤の安定剤(樹脂農薬など)、分散染料、木綿・羊毛などの改質剤、反応性染料の染色性改良剤などに用いられる。

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄⁴⁻⁶⁾

ヒトでの体内動態に関する報告は見当たらないが、動物での経口投与実験では速やかに吸収・代謝・排泄されることが知られている。¹⁴Cでラベルしたノルマル-ブチル-2,3-エポキシプロピルエーテル(以下BGE)を単回経口投与した実験では、マウスで64~73%、ラットで84~92%、ウサギで78%のBGEが24時間以内に尿中排泄された。ラット経口投与実験での主な尿中代謝産物は、3-ブトキシル-2-アセチルアミノプロプリオン酸(23%)、ブトキシ酢酸(10%)、3-ブトキシル-2-ヒドロキシプロピオン酸(9%)であった。ウサギでは3-ブトキシル-2-ヒドロキシプロピオン酸(35%)、ブトキシ酢酸(5%)として尿中排泄されたが、3-ブトキシル-2-アセチルアミノプロプリオン酸は排泄されなかった。生物体内では、ブチル-2,3-エポキシプロピルエーテルが加水分解されることで始まる反応系と生体内アンモニウムやアミンによりアミノ化されて始まる反応系の、2種の代謝経路があると推測されている。

3. ヒトに対する影響

ヒトでは事故症例、および皮膚感作性・刺激性を調べた報告のみがあり、疫学調査は行われていない。

誤って床に撒き散らしたBGE含有注入剤(濃度不明: 缶3/4量)を清掃した21歳の男性が、1~1.5時間後に眼・鼻の刺激症状、咳、頭痛、吐き気を訴えた。入院後