

学位論文

「近年の低濃度鉛曝露を受けた作業者に対する調査に基づく  
現行の鉛中毒予防のための安全基準についての再評価」

DM17003 小野 晃

北里大学大学院医療系研究科医学専攻博士課程  
環境医科学群 環境毒医科学  
指導教授 堀口 兵剛

## 著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

## 要旨

### 【背景と目的】

鉛は様々な分野で使用されてきた主要金属である。産業では鉛精錬、印刷、蓄電池の製造などで取り扱われ、鉛を含む粉塵を吸入して、貧血、腹痛、鉛緑、末梢神経障害、中枢神経障害などの鉛中毒に罹患する者が過去には多かった。しかし、近年の日本においては、防塵マスクや排気装置などの鉛への曝露防止策により高濃度の鉛に曝露する作業者はほとんどいない。鉛がヘム合成に関与するいくつかの酵素プロセスに影響を与えることはよく知られている。鉛の曝露によって、 $\delta$ -アミノレブリン酸(ALA)シンテターゼ(ALAS)の活性は亢進され、 $\delta$ -アミノレブリン酸デヒドラターゼ(ALAD)の活性が阻害される。ALAS 活性亢進と ALAD 活性阻害の影響により、血中 ALA 濃度が上昇し、続いて ALA の尿中排泄が増加する。血中鉛 (Pb-B) 濃度は、職業上の鉛曝露の生物学的曝露指標 (BEI) の代表である。尿中 ALA (ALA-U) 濃度は、鉛曝露による健康影響の指標として労働衛生でも受け入れられている。1970 年代半ばから ALA-U 濃度の上昇を誘発する Pb-B 濃度について、世界中で議論がなされてきた。また、1970 年代から Pb-B 濃度と気中鉛 (Pb-A) 濃度の関係についても研究されてきた。しかし、これらの報告では労働者への鉛の曝露レベルが高く、しかも個人曝露測定ではなく場の測定で得られたものであった。従って、鉛曝露レベルが低減している最近の鉛作業における Pb-B 濃度と ALA-U 濃度及び Pb-A 濃度の関係に基づいて、ALA-U 濃度が上昇する Pb-B 濃度の閾値や Pb-A の許容濃度について再評価する必要がある。本研究では、鉛作業者の Pb-B 濃度と ALA-U 濃度の定量的関係を調査し、ALA-U 濃度の上昇を誘発した Pb-B 濃度とそれに対応する ALA-U 濃度を明確にすること、そして個人サンプラーを用いて測定した Pb-A 濃度と Pb-B 濃度との関係を調査し、Pb-B 濃度の生物学的許容値に対応する鉛の許容濃度を推定することを目的とした。

### 【対象と方法】

研究 1: 1995 年から 2018 年の期間に日本の鉛蓄電池及び鉛製錬工場で鉛特殊健康診断を受けた 808 名の労働者 (男性: 771 名、女性: 37 名) から、Pb-B 濃度、ALA-U 濃度、年齢、喫煙習慣の 10,562 データセットを収集した。女性の各データ数は全体の約 3% であったため、除外して男性のみ解析を行った。704 名 (延べ 10,067 名、健診時平均年齢  $43.8 \pm 11.4$  歳) を鉛作業者とした。雇入れ時の鉛特殊健康診断を受診した 169 名 (健診時平均年齢  $26.0 \pm 10.5$  歳) のデータを対照として使用した。Pb-B は黒鉛炉原子吸光光度法、ALA-U は高速液体クロマトグラフィーで測定した。ALA-U の測定値は、尿比重 1.020 で補正した。対数値の Mean+2SD より ALA-U 濃度の基準範囲の上限値 1.842mg/l を設定した。Pb-B 濃度、ALA-U 濃度、年齢についてスピアマンの相関係数を確認した。Pb-B レベルで階級化した対照者と鉛作業者の ALA-U 濃度及びその異常率について、Dunnett の多重比較検定及び Fisher の正確確率検定を行った。また、Pb-B 濃度と ALA-U 濃度の回帰分析から回帰曲線を推定した。健診時の喫煙習慣の有無による比較も行った。

研究 2：2007 年から 2020 年の期間に日本の鉛蓄電池工場で働く 32 名の労働者（男性：19 名、女性：13 名）から、個人曝露測定による Pb-A 濃度と鉛特殊健康診断の記録より性別、年齢、喫煙習慣、Pb-B 濃度及び ALA-U 濃度の全 36 データセットを収集した。Pb-B は黒鉛炉原子吸光光度法、ALA-U は高速液体クロマトグラフィーで測定した。ALA-U の測定値は、尿比重 1.020 で補正した。Pb-A 濃度、Pb-B 濃度、ALA-U 濃度、年齢についてピアソンの相関係数を算出し、Pb-A 濃度と Pb-B 濃度の単回帰分析を行った。Pb-B 濃度を従属変数とし Pb-A 濃度、性別、年齢、喫煙習慣を独立変数として重回帰分析を行った。

#### 【結果と考察】

研究 1：対照者と鉛作業者のいずれにおいても、年齢と Pb-B 濃度、年齢と ALA-U 濃度のスピアマンの相関係数は 0.2 未満と低く、年齢の関与は低いと考えられた。Dunnett の多重比較検定により、対照者と鉛作業者全体との間で各 Pb-B 階級において ALA-U 濃度に有意な差があった。Fisher の正確確率検定により、対照者と鉛作業者全体の間で Pb-B 濃度が 25.1-30.0 ( $\mu\text{g/dl}$ ) 以上の階級で異常率に有意な差があった。喫煙の有無別では、どちらも Pb-B 濃度が 30.1-35.0 ( $\mu\text{g/dl}$ ) 以上の階級で異常率に有意な差があった。鉛作業者において Pb-B 濃度と ALA-U 濃度の関係の 1 次から 3 次までの回帰モデルを作成したところ、3 次回帰式の決定係数 ( $R^2$ ) が最も高く、よく適合した。そして、鉛作業者全体、非喫煙者、喫煙者の ALA-U 濃度が上昇し始める Pb-B 濃度の極小値はそれぞれ 16.2、22.3、18.6  $\mu\text{g/dl}$  であり、対応する ALA-U 濃度はそれぞれ 1.17、1.08、1.21  $\text{mg/l}$  であった。以上の結果より、ALA-U 濃度の上昇に対する血中鉛濃度の閾値は約 20  $\mu\text{g/dl}$  であり、それに対応する ALA-U 濃度は約 1  $\text{mg/l}$  であると考えられた。ところで、この ALA-U 濃度の値は我が国における現行の安全基準よりも低く、改訂の必要があることが示唆された。

鉛作業者の Pb-B 濃度と ALA-U 濃度は、非喫煙者よりも喫煙者の方が有意に高かった。しかし対照者では、Pb-B 濃度は非喫煙者より喫煙者の方が有意に高かったが値は低く、ALA-U 濃度はそれらの間で有意差はなかった。これらの結果より、喫煙により Pb-B 濃度は上昇するが、その結果として生じる Pb-B 濃度の上昇が ALA-U 濃度に影響を与えること、つまり ALA-U 濃度上昇に対する Pb-B 濃度の閾値を設定する際に喫煙習慣を考慮する必要はないことが示唆された。

研究 2：全体のデータセットにおいて性別や喫煙習慣別による年齢、Pb-B 濃度、Pb-A 濃度に有意差はなかったが、ALA-U 濃度は非喫煙者よりも喫煙者の方が有意に高かった。全体のデータセットと性別のデータセットにおいて、Pb-A 濃度と Pb-B 濃度の散布図と単回帰直線より、いずれも Pb-A 濃度と Pb-B 濃度の相関係数は有意ではなく、単回帰式も有意ではなかった。ピアソンの相関係数は、女性の年齢と Pb-A 濃度のみが有意であり、男性の年齢と Pb-B 濃度の相関係数は有意ではなかったが比較的高かった。Pb-B 濃度を従属変数とし、Pb-A 濃度とその他の交絡要因を独立変数として関係性を調査したところ、有意な重回帰モデルが得られた。モデル 1 は、定数項を含め Pb-A 濃度、年齢、性別、喫煙習慣を独立変数とし、Pb-B



濃度を従属変数として解析した結果、Pb-A 濃度と性別は Pb-B 濃度と有意な相関を示した。また、年齢は統計的に有意ではなかったが境界線上にあり、若干の関連性を認めた。Pb-B 濃度と喫煙習慣の間には有意な関連がみられなかった。モデル 2 では、 $\beta$  が低いために独立変数から喫煙習慣を除外したが、モデル 1 と同様に Pb-A 濃度と性別は Pb-B 濃度と有意な相関を示した。モデルの  $R^2$  は有意であり、Pb-B 濃度を予測可能であることが示唆された。それは、Pb-A 濃度と性別、おそらく年齢も Pb-B 濃度に影響を与える可能性があり、つまり Pb-B 濃度は女性よりも男性の方が高く、加齢により増加するが喫煙とは関係ない可能性が示唆された。

#### 【結論】

鉛作業における ALA-U 濃度上昇に対する Pb-B 濃度の閾値は、喫煙習慣に関係なく約 20  $\mu\text{g/dl}$  であり、それに対応する ALA-U 濃度は約 1  $\text{mg/l}$  であると考えられた。

また、鉛の低濃度曝露環境下において、個人サンプラーを用いて測定された Pb-A 濃度によって Pb-B 濃度を予測できる可能性が示唆され、現在の鉛の許容濃度には性別と年齢に関する補足条件が必要になる可能性があると考えられた。

## 目次

	頁
第 1 章. 序論 .....	1
第 2 章. 鉛作業における尿中 $\delta$ -アミノレブリン酸濃度の上昇に対する血中鉛濃度の閾値の再評価	
1. 緒言 .....	4
2. 対象および方法	
2-1. 対象者 .....	5
2-2. 調査・測定項目 .....	5
2-2-1. 血中鉛(Pb-B)濃度の測定 .....	5
2-2-2. 尿中 $\delta$ -アミノレブリン酸(ALA-U)濃度の測定 .....	6
2-3. 統計解析方法 .....	6
2-4. 倫理的配慮 .....	7
2-4-1. インフォームド・コンセント .....	7
2-4-2. 個人情報の保護 .....	7
3. 結果	
3-1. 対象者 .....	7
3-2. 年齢、Pb-B 濃度、ALA-U 濃度との相関 .....	8
3-3. Pb-B 濃度 .....	8
3-4. ALA-U 濃度 .....	8
3-5. ALA-U 濃度の異常者率 .....	9
3-6. Pb-B 濃度と ALA-U 濃度の関係 .....	10
4. 考察 .....	10
5. 小括 .....	14
6. 今後の課題 .....	14

第3章. 許容濃度を決定する重回帰モデルを適用した低濃度曝露作業者の 個人曝露測定による気中鉛濃度と血中鉛濃度との関係	
1. 緒言 .....	15
2. 対象および方法	
2-1. 対象者 .....	16
2-2. 調査・測定項目	
2-2-1. 気中鉛(Pb-A)濃度の測定 .....	17
2-2-2. 血中鉛(Pb-B)濃度の測定 .....	17
2-2-3. 尿中 $\delta$ -アミノレブリン酸(ALA-U)濃度の測定 .....	18
2-3. 統計解析方法 .....	18
2-4. 倫理的配慮 .....	19
2-4-1. インフォームド・コンセント .....	19
2-4-2. 個人情報の保護 .....	19
3. 結果	
3-1. 対象者 .....	19
3-2. 年齢、Pb-B 濃度、ALA-U 濃度、Pb-A 濃度との相関 .....	21
3-3. Pb-B 濃度を予測する重回帰モデル .....	21
4. 考察 .....	22
5. 小括 .....	25
6. 今後の課題 .....	25
第4章. 総括 .....	26
謝辞 .....	27
引用文献 .....	28
図表 .....	34

## 第 1 章. 序論

鉛は様々な分野で使用されてきた主要金属である。産業界では鉛精錬、印刷、蓄電池の製造などで取り扱われ、鉛を含む粉塵を吸入して、貧血、腹痛、鉛緑、末梢神経障害、中枢神経障害などの鉛中毒に罹患する者が過去には多かった。しかし、近年の日本においては、防塵マスクや排気装置などの鉛曝露防止策により高濃度の鉛に曝露する作業者はほとんどいない。鉛がヘム合成に関与するいくつかの酵素プロセスに影響を与えることはよく知られている。鉛は骨髓赤芽球に作用してポルフィリン・ヘム合成系に影響を与え、 $\delta$ -アミノレブリン酸合成酵素 ( $\delta$ -Aminolevulinic acid synthetase, ALAS) 活性の亢進、 $\delta$ -アミノレブリン酸脱水酵素 (ALA-dehydratase, ALAD) および鉄導入酵素 (Ferrochelatase) を阻害することが明らかにされている。<sup>1)</sup> 鉛中毒における尿中への ALA およびコプロポルフィリン (CP) の排泄増加や赤血球中の CP の増加は、ALAS 活性の亢進による ALA の過剰生成に始まるポルフィリンの生成亢進に ALAD と ferrochelatase の阻害が加わって起こるものと考えられている。<sup>2)</sup> ALAS 活性亢進と ALAD 活性阻害の影響により、血中 ALA 濃度が上昇し、続いて ALA の尿中排泄が増加する。血中鉛 (Pb-B) 濃度は、職業上の鉛曝露の生物学的曝露指標 (BEI) の代表である。<sup>3,4)</sup> 鉛曝露の最も敏感な曝露指標として労働衛生で受け入れられている。尿中 ALA (ALA-U) 濃度も、鉛曝露による健康影響の指標の 1 つとして受け入れられている。鉛作業における Pb-B 濃度と ALA-U 濃度の関係は、1950 年代から調査されており、ALA-U 濃度の上昇を誘発する Pb-B 濃度も 1970 年代半ばから世界中で調査されてきた。Pb-B 濃度と ALA-U 濃度の関係を解明するために直線の線形回帰が適用されたが<sup>5-8)</sup>、曲線回帰がより適していると報告されている。<sup>9,10)</sup> ALA-U 濃度は、40  $\mu\text{g}/\text{dl}$  を超える Pb-B 濃度で顕著に増加することが認識されている。<sup>9,11)</sup> しかし、

Roels ら<sup>12)</sup>は 30～45 µg/dl の範囲を下回る Pb-B 濃度の上昇によって ALA-U 濃度は変化しなかったことを報告している。Makino ら<sup>13)</sup>は、20 µg/dl 未満の Pb-B 濃度で ALA-U 濃度が低下することを報告している。これまでの調査結果はさまざまであるがこれらの調査結果は、Pb-B 濃度には ALA-U 濃度が上昇する特定の閾値があることを示唆している。

Pb-B 濃度の生物学的許容値は 1994 年に 40 µg/dl であると提案され<sup>14)</sup>、その後日本では 2013 年に 15 µg/dl に改訂された<sup>15,16)</sup>。ACGIH によると 2016 年に 20 µg/dl となっている。<sup>17)</sup> Pb-B 濃度の生物学的許容値は低下してきた背景があるが、ALA-U 濃度の生物学的許容値は 1994 年に日本で 5 mg/l に設定されて以来変わっていない。<sup>14)</sup> さらに、ALA-U 濃度の生物学的許容値は、比色法を用いて得られた測定値に基づいており、その精度は ALA-U 濃度だけでなく他の尿物質についても測定してしまうという欠点がある。<sup>18)</sup> ALA-U 濃度の現在の生物学的許容値は、特に比色法よりも信頼性がある高速液体クロマトグラフィー (HPLC)<sup>19,20)</sup>を使用して測定された最近の鉛作業における Pb-B 濃度と ALA-U 濃度の関係に基づいて、再評価の必要性を示している。さらに、Pb-B 濃度および ALA-U 濃度の生物学的許容値を設定した以前の研究の対象は、高レベルの鉛曝露の労働者で構成されていたため、これまでの値は鉛曝露のレベルが著しく減少している現在の鉛作業には適さない可能性がある。したがって、ALA-U 濃度を上昇させる Pb-B 濃度の閾値と、それに対応する ALA-U 濃度の値は、鉛曝露が少ない最近の鉛作業における Pb-B 濃度と ALA-U 濃度の関係に基づいて再評価する必要がある。

また、1970 年代から Pb-B 濃度と気中鉛 (Pb-A) 濃度の関係についても研究されてきた。しかし、以前の報告は鉛の曝露レベルが高かったことから鉛曝露レベルが少ない最近の鉛作業における Pb-B 濃度と Pb-A 濃度の関係に基づいて、Pb-A 濃度の許容濃度 (OEL) についても再評価する必要がある。

本研究では、最近の鉛特殊健康診断の記録を用いて、日本の鉛作業における Pb-B 濃度と ALA-U 濃度の定量的関係を調査し、ALA-U 濃度を上昇させる Pb-B 濃度の閾値とそれに対応する HPLC によって測定された ALA-U 濃度を明確にすることと、そして個人サンプラーを用いた個人曝露測定による Pb-A 濃度と Pb-B 濃度との関係を調査し、Pb-B 濃度の生物学的許容値に対応する鉛の OEL を推定することを目的とした。

## 第2章. 鉛作業における尿中 $\delta$ -アミノレブリン酸濃度の上昇に対する

### 血中鉛濃度の閾値の再評価

#### 1. 緒言

Pb-B 濃度は、職業上の鉛曝露の生物学的曝露指標 (BEI) の代表である。<sup>3,4)</sup>鉛曝露の最も敏感な曝露指標として労働衛生で受け入れられているが、尿中 ALA-U 濃度も、鉛曝露による健康影響の指標の 1 つとして受け入れられている。Pb-B 濃度の生物学的許容値は低下してきた背景があるが、ALA-U 濃度の生物学的許容値は 1994 年に日本で 5 mg/l に設定されて以来変わっていない。<sup>14)</sup> さらに、ALA-U 濃度の生物学的許容値は、比色法を用いて得られた測定値に基づいており、その精度は ALA-U 濃度だけでなく他の尿物質についても測定してしまうという欠点がある。<sup>18)</sup> ALA-U 濃度の現在の生物学的許容値は、特に比色法よりも信頼性がある高速液体クロマトグラフィー (HPLC) <sup>19,20)</sup> を使用して測定された最近の鉛作業における Pb-B 濃度と ALA-U 濃度の関係に基づいて、再評価の必要性を示している。さらに、Pb-B 濃度および ALA-U 濃度の生物学的許容値を設定した以前の研究の対象は、高レベルの鉛曝露の労働者で構成されていたため、これまでの値は鉛曝露のレベルが著しく減少している現在の鉛作業には適さない可能性がある。したがって、ALA-U 濃度を上昇させる Pb-B 濃度の閾値と、それに対応する ALA-U 濃度の値は、鉛曝露が少ない最近の鉛作業における Pb-B 濃度と ALA-U 濃度の関係に基づいて再評価する必要がある。

第 2 章では、最近の鉛特殊健康診断の記録を用いて、日本の鉛作業における Pb-B 濃度と ALA-U 濃度の定量的関係を調査し、ALA-U 濃度を上昇させる Pb-B 濃度の閾値とそれに対応する HPLC によって測定された ALA-U 濃度を明確にすることを検討した。

## 2. 対象および方法

### 2.1 対象者

対象工場は、鉛蓄電池工場と鉛製錬工場である。鉛蓄電池工場は、自動車用の鉛蓄電池を製造しており、酸化鉛の粉塵やヒュームが工場内に存在している。鉛製錬工場では、古い鉛蓄電池を解体して鉛を再生し、酸化鉛の粉塵やヒュームが発生している。これらの工場では、1995年から2018年にかけて、鉛中毒予防規則に基づき、808名の労働者（男性771名、女性37名）が鉛特殊健康診断を受診している。特殊健康診断項目のPb-B濃度とALA-U濃度のデータを特殊健康診断の記録から収集した。また、健診時点での年齢と喫煙習慣の情報についても収集した。これらのデータには、各労働者の複数の鉛特殊健康診断の結果が含まれる。また、鉛作業に従事する前の労働者の鉛特殊健康診断記録を対照データとして収集し使用した。健診当日に血液や尿を採取できなかったなどの理由で、情報やデータが不足しているものもあり、それらを欠損値として扱った。

### 2-2. 調査・測定項目

#### 2-2-1. 血中鉛（Pb-B）濃度の測定

Pb-B濃度は、黒鉛炉原子吸光分光光度計（ZA3700、ZA3000、日立ハイテクサイエンス株式会社）を使用し、283.3 nmの測定波長で測定された。分析は、Subramanianら<sup>21)</sup>の方法を改変して行われた。Subramanianらは、標準添加法や簡易標準添加法の検量線を使用する必要はないと述べているが、簡易標準添加法を用いて一次曲線の検量線を作成し定量された。界面活性剤としてトリトンX-100、干渉抑制剤としてリン酸水素二アンモニウムを添加した超純水で希釈して分析が行われた。Pb-B濃度は、1.0 µg/dlを定量下限とした。2005年の春まで慶應義塾大学で測定が行われ、2005年



秋以降、測定方法は引き継いで株式会社エスアールエルで測定された。

#### 2-2-2. 尿中 $\delta$ -アミノレブリン酸 (ALA-U) 濃度の測定

ALA-U 濃度は、HPLC (LaChrom Elite L-2000 シリーズ、日立ハイテクサイエンス株式会社) で測定された。分析は岡山ら<sup>22)</sup>、圓藤ら<sup>19)</sup>の方法を改変して行った。尿に反応液 A (アセチルアセトン/エタノール/塩化ナトリウム/超純水) と反応液 B (ホルムアルデヒド/超純水) を加えて沸騰水中で加熱し、ALA を蛍光誘導体化して分析された。液体クロマトグラフでは、移動相 (メタノール/酢酸/超純水) と ODS カラムで分離を行い、蛍光検出器 (励起波長 363 nm、測定波長 463 nm) で検出された。絶対検量線法で一次曲線の検量線を作成し定量された後、測定値は尿比重 1.020 で補正が行われた。ALA-U 濃度は、0.1 mg/l を定量下限とした。また、Pb-B 濃度の測定と同じ測定機関にて行われた。

#### 2-3. 統計解析方法

対象者を対照群と鉛作業群に分け、さらにタバコの煙に含まれる鉛の含有量は無視できないと考え、それぞれ喫煙習慣別に分類した。対象者全体、非喫煙者、喫煙者の Pb-B 濃度および ALA-U 濃度は、対数正規分布の仮定に基づき幾何平均値 (GM) を示した。対照群と鉛作業群について、年齢、Pb-B 濃度、ALA-U 濃度それぞれとの間のスピアマンの順位相関係数を求めた。対象者の全体において、対照群と鉛作業群との間の Pb-B 濃度および ALA-U 濃度の比較は、Student の t 検定で行った。対照群と鉛作業群との間および喫煙習慣別に分類した非喫煙者と喫煙者との間の Pb-B 濃度および ALA-U 濃度の比較は、Games-Howell 検定で行った。Dunnett の多重比較検定と Bonferroni 補正を行った Fisher の正確確率検定を用いて、対照群と鉛作業群との間の ALA-U 濃度の GM と ALA-U 濃度の異常者率をそれぞれ Pb-B

濃度で細分類して比較した。Pb-B 濃度と ALA-U 濃度の関係を調査するために、回帰分析を行った。統計分析は、IBM SPSS Statistics V25 (SPSS Japan、東京) と簡単な計算には Excel 2016 を使用して行った。すべての検定は両側検定とし、統計学的有意水準は 5%未満とした。

#### 2-4. 倫理的配慮

北里大学医学部・病院倫理委員会の承認を得ており、内容は以下の通りである。

(承認番号：B-18-121)

##### 2-4-1. インフォームド・コンセント

研究対象者に対して、本研究に関する情報を研究対象機関内の掲示板へ公開し、研究対象者が健康診断情報の使用を拒否する機会を保障した。

##### 2-4-2. 個人情報の保護

研究対象者の健康診断情報は、氏名を削除したデータで個人情報が特定できないよう管理した。

### 3. 結果

#### 3-1. 対象者

収集されたデータの概要と各統計解析で使用されたデータについて、図 1 にフローを示した。収集されたデータセットの総数は、808 名の労働者から 10,562 であった。女性の労働者は 37 名と人数が少なかったため、解析対象者から除外した。その結果、データセットの数は、対照者が 169 名から 169、鉛作業員では 704 名から 10,067 となった。鉛作業員群の健診時平均年齢は  $43.8 \pm 1.4$  歳であった。雇入れ時の鉛特殊

健康診断を受診した対照群 169 名の健診時平均年齢は  $26.0 \pm 10.5$  歳であった。

### 3-2. 年齢、Pb-B 濃度、ALA-U 濃度との相関

対照者と鉛作業者の年齢、Pb-B 濃度、ALA-U 濃度それぞれのペアのスピアマンの順位相関係数を表 1 に示した。分析は、3 つの項目のいずれかで値が欠落しているデータセットを除外した後に行った。対照群では、年齢と Pb-B 濃度、年齢と ALA-U 濃度との間の相関係数はそれぞれ 0.195 ( $p < 0.05$ ) と 0.188 ( $p < 0.05$ ) であったが、鉛作業群では、年齢と Pb-B 濃度および年齢と ALA-U 濃度との間のスピアマンの順位相関係数は、それぞれ 0.052 (ns) と -0.122 ( $p < 0.05$ ) であった。これらの結果から、対照群および鉛作業群の年齢は Pb-B 濃度および ALA-U 濃度と相関していないことが示唆された。したがって、年齢の情報がないデータセットも対象から除外することなく、他の統計分析でデータを用いた。

### 3-3. Pb-B 濃度

対照群と鉛作業群のそれぞれ全体のデータセットと喫煙習慣別のデータセットの Pb-B 濃度を表 2 に示した。鉛作業群の全体のデータセットには、喫煙習慣の情報がない人が含まれていた。鉛作業群は、全体および喫煙習慣別で比較しても対照群よりも有意に Pb-B 濃度が高いことを示した。また、喫煙者は、対照群と鉛作業群の両方で非喫煙者よりも有意に Pb-B 濃度が高いことを示した。喫煙習慣の情報がないデータセットを除外した検定でも、同様の結果が得られた。

### 3-4. ALA-U 濃度

対照群と鉛作業群のそれぞれ全体のデータセットと喫煙習慣別のデータセットの ALA-U 濃度を表 3 に示した。鉛作業群のデータセットは、Pb-B 濃度が  $70.0 \mu\text{g/dl}$

まで 5～10 µg/dl 毎に細分類された。鉛作業群の全体のデータセットには、喫煙習慣の情報がない人が含まれていた。鉛作業群は、全体のデータセットおよび非喫煙者、喫煙者において対照群よりも有意に ALA-U 濃度が高いことを示した。さらに、非喫煙者の Pb-B 濃度が 5.0 µg/dl 以下のグループと喫煙者の Pb-B が 5.1～10.0 µg/dl のグループを除いて、Pb-B 濃度を分類した全グループの鉛作業者の ALA-U 濃度は対照群と比較して有意に高かった。Pb-B 濃度が 70.0 µg/dl 超の非喫煙者のグループは、対象者数 (n = 3) が非常に少なかったため、統計解析には適していなかった。対照群の喫煙習慣別の比較では、非喫煙者と喫煙者との間で ALA-U 濃度に有意な差は認められなかった。

### 3-5. ALA-U 濃度の異常者率

はじめに ALA-U 濃度の基準範囲の上限値を算出した。対照群 (n = 169) の ALA-U 濃度の値を対数値に変換した後、平均値と標準偏差 (SD) を計算して平均+2SD の値を算出した。次に、この対数値を返して ALA-U 濃度の基準範囲の上限値として 1.842 mg/l を設定した。図 2 は、全体のデータセットと喫煙習慣別のデータセットによる ALA-U 濃度の基準範囲上限値を超える者の率を表し、表 3 に示した。ここで、ALA-U 濃度の基準範囲上限値を超える者の率を ALA-U 濃度の異常者率と定義した。対照群における全体のデータセットでの ALA-U 濃度の異常者率は 3.0% であり、Pb-B 濃度が 25.1～30.0 µg/dl (13.6%) 以上のすべての鉛作業群で有意に高かった。対照群の非喫煙者と喫煙者における ALA-U 濃度の異常者率はそれぞれ 2.5% と 2.4% であり、Pb-B 濃度が 30.1～35.0 µg/dl (24.6% と 24.2%) 以上の鉛作業群の非喫煙者と喫煙者で有意に高かった。

### 3-6. Pb-B 濃度と ALA-U 濃度の関係

鉛作業群の Pb-B 濃度と ALA-U 濃度の関係を調査するため、1 次から 3 次回帰式のパラメーターを求め、表 4 に示した。決定係数 ( $R^2$ ) は、1 次から 3 次の回帰式の次数が増加するにつれて大きくなった。1 次から 2 次で大きく増加し、2 次から 3 次ではわずかに増加することがわかった。したがって、 $R^2$  が最大であった 3 次回帰式を最適な回帰式として採用した。Pb-B 濃度と ALA-U 濃度の散布図および鉛作業群の 3 次回帰曲線を図 3~5 に示した。Pb-B 濃度が上昇しても、ALA-U 濃度は Pb-B 濃度の低い範囲で大きな変化はみられなかった。しかし、特定の Pb-B 濃度で上昇し始め、その後継続的に上昇することがわかった。ALA-U 濃度の上昇する Pb-B 濃度を特定するために  $R^2$  が最大であった 3 次回帰式を使用して極小値 X (Pb-B 濃度) を計算して求めた。得られた 3 次回帰式はそれぞれ次のようになった。鉛作業群の全体 :  $Y = 0.00005x^3 - 0.00133x^2 + 0.00309x + 1.2045$ 、非喫煙者 :  $Y = 0.00011x^3 - 0.00594x^2 + 0.10596x + 0.55713$ 、喫煙者 :  $Y = 0.00008x^3 - 0.00373x^2 + 0.05937x + 0.92392$ 。極小値 X は、微分方程式が 0 になるときの値で計算方法は  $dy/dx = b + 2cx + 3dx^2 = 0$  で求めた。計算した結果、鉛作業群全体での極小値 X は 16.2 であった。喫煙習慣別では、それぞれ非喫煙者が 22.3、喫煙者が 18.6 であった。

## 4. 考察

第 2 章では、日本の最近の鉛作業群の鉛特殊健康診断の記録から得られたデータを解析し、喫煙習慣の有無にかかわらず、Pb-B 濃度と ALA-U 濃度の間に有意な用量反応関係があることを見出した。ALA-U 濃度の異常者率の比較や回帰分析を行い、これらの結果に基づいて、ALA-U 濃度の異常者率の有意な上昇点から 25.1~35.0  $\mu\text{g/dl}$ 、3 次回帰式から 16.2~22.3  $\mu\text{g/dl}$  の ALA-U 濃度を上昇させる Pb-B 濃度の閾値を導き出した。

データ解析を行う前に、対照者群の ALA-U 濃度の平均+2SD として計算された基準範囲上限値として 1.842 mg/l を設定した。The National Committee for Clinical Laboratory Standard (NCCLS) <sup>23)</sup> が提案した基準範囲の基本概念に従い、計算は福武 <sup>24)</sup> の方法で行った。ALA-U 濃度の基準範囲は ALA-U の全測定値の約 95% を含むよう計算した。ALA-U 濃度を増加させる急性間欠性ポルフィリン症 (AIP) など、鉛曝露以外の要因によって ALA-U 濃度が高レベルになることがある。<sup>14)</sup>したがって、ALA-U 濃度の基準範囲上限値を平均+2SD として設定することは合理的である。

基準範囲の上限値を使用して、ALA-U 濃度がその上限値 1.842 mg/l を超える割合は、鉛作業群の全体で 25.1~30.0 µg/dl (13.6%)、非喫煙者で 30.1~35.0 µg/dl (24.6%)、喫煙者で 30.1~35.0 µg/dl (24.2%) の Pb-B 濃度で対照群より有意に高かった。表 3 および図 3~5 に示すように同様のパターンが ALA-U 濃度の GM においてもみられた。Pb-B 濃度が 20.1~25.0 µg/dl 以下では ALA-U 濃度に変化はないか、もしくはわずかの上昇がみられたが、それより高い Pb-B 濃度では ALA-U 濃度が上昇することが認められた。これらの結果は、Pb-B 濃度の NOAEL が約 20.1~25.0 µg/dl であることを示していると考えられた。Makino ら <sup>13)</sup> は、Pb-B 濃度が 20 µg/dl 未満のときに ALA-U 濃度が低下したことを報告した。本研究の結果では ALA-U 濃度の低下はみられなかったものの、ほぼ一致していると考えられた。

次に、Pb-B 濃度と ALA-U 濃度の関係の回帰モデルを散布図に基づいて、直線や多項式曲線などで作成した。これらのモデルからは 3 次回帰曲線が最適であり、鉛作業群の全体と非喫煙者および喫煙者で Pb-B 濃度の極小値がそれぞれ 16.2、22.3、および 18.6 µg/dl になり、これらの Pb-B 濃度から ALA-U 濃度が上昇し始めることがわかった。これらの結果は、Higashikawa ら <sup>25)</sup> による 1 次から 3 次の回帰式の次数が大きくなるにつれて決定係数が増加するという報告と一致していた。

Pb-B 濃度は、鉛作業群で非喫煙者よりも喫煙者の方が有意に高く (表 2)、ALA-U 濃度も鉛作業群で非喫煙者より喫煙者の方が有意に高かった (表 3)。ただし、Pb-B 濃度の分類グループにおいて一部では喫煙者の ALA-U 濃度の異常者率が有意に高かったものの、すべての分類グループでは有意な差は認められなかった (表 3)。さらに、Pb-B 濃度は対照群において非喫煙者より喫煙者で有意に高かったが (表 2)、ALA-U 濃度においては数値が低く、非喫煙者と喫煙者との間で有意な差は認められなかった (表 3)。これらの結果から、喫煙により Pb-B 濃度は上昇し、その結果として ALA-U 濃度も上昇するが、ALA-U 濃度自体には直接影響を与えないことが示唆された。したがって、ALA-U を上昇させる Pb-B 濃度の閾値を設定する際に、喫煙習慣を考慮する必要はないと考えられた。

本研究における結果と以前に Pb-B 濃度と ALA-U 濃度との関連について報告されたものとの比較では、ALA-U 濃度の測定に用いられる方法の違いを考慮する必要がある。本研究の ALA-U 濃度は HPLC を使用して測定されたが、以前に報告された鉛特殊健康診断の多くの ALA-U 濃度は、さまざまな比色法によって測定されてきた。

Tomokuni ら<sup>26)</sup> は、ALA-U 濃度が 1mg/l より低い場合、比色法は HPLC より 2 倍以上高い値を示す傾向があることを確認した。ただし、ALA-U 濃度が 5 mg/l 超の場合、2つの方法で測定された ALA-U 濃度は互いに一致した。さらに、以前の研究では、HPLC で測定された ALA-U 濃度は比色法で得られた値の 1/3 であると報告されている。<sup>20)</sup> 比色法には、尿中物質の測定を妨げるアミノアセトンなどのピロールを生成するという欠点がある。<sup>18)</sup> Okayama ら<sup>22)</sup> は、アセチルアセトンを用いて ALA を蛍光導出する方法を開発した。ホルムアルデヒドと HPLC を使用して測定し、これらの尿中物質の影響を排除することに成功した。したがって、比色法によって分析

された以前の研究における低 Pb-B 濃度での ALA-U 濃度は、本研究で得られた値よりも高い可能性がある。

本研究の結果に基づいて、ALA-U 濃度が上昇する Pb-B 濃度の閾値は 20 µg/dl であると提案する。鉛作業者の Pb-B 濃度の閾値に対応する ALA-U 濃度は、対象者全体、非喫煙者、喫煙者でそれぞれ 1.17、1.08、1.21 mg/l であった。ところで、ALA-U 濃度の現在の生物学的許容値は 5 mg/l であり、さまざまな従来の比色法による ALA-U の測定に基づいている。例えば、日本では、鉛特殊健康診断における ALA-U 濃度の分布は、5 mg/l 以下で「分布 1」、5 mg/l 超 10 mg/l 以下で「分布 2」、10 mg/l 超の場合で「分布 3」に設定されている。したがって、生物学的に許容できる ALA-U 濃度は安全側に立って 1 mg/l が推奨されることが考えられた。

これまでに報告されている Pb-B 濃度の閾値は、本研究で提案した Pb-B 20 µg/dl よりも高い。WHO の研究グループ<sup>27)</sup> は、鉛が 40～49 µg/dl の Pb-B 濃度範囲で造血系および末梢神経系に悪影響を与えることを発見し、Pb-B 濃度の基準を 40 µg/dl と提案した。さらに IPCS<sup>28)</sup> と ATSDR<sup>29)</sup> は、鉛作業者の末梢神経伝導速度の低下および感覚運動機能障害の閾値レベルは 30～40 µg/dl の Pb-B 濃度であると推定した。ACGIH は、Pb-B 濃度の BEI を 2016 年に 20.0 µg/dl に設定した。<sup>17)</sup> Araki ら<sup>30)</sup> のレビューでは、末梢神経伝導速度の低下が平均 30～40 µg/dl の Pb-B 濃度で観察された。ヘム合成に影響を与える Pb-B 濃度は末梢神経系に影響を与えるレベルよりも低いいため、Pb-B 濃度の閾値のこれらの違いは、標的臓器に由来する可能性がある。

本研究の強みは、鉛曝露レベルの範囲が広く、その中でも特に鉛曝露が比較的低い対象者が多く含まれており、以前の研究よりも低い範囲の Pb-B 濃度でより正確な分析が可能であることである。もう 1 つの強みは、ALA-U 濃度が HPLC で測定されたことであり、さまざまな比色法よりも特異的に感度が高くなっていることが考えられ



た。また、本研究においての限界がいくつか考えられた。作業環境中の気中鉛濃度レベルと鉛作業による鉛への曝露期間に関する情報は得られなかった。そもそも本研究で得られた Pb-B 濃度自体が信頼性の高い鉛曝露の指標である。また、本研究では対象者の ALA-U は比色法で測定されていないため、2 つの方法で測定された値を統計的に比較することはできなかった。さらに、本研究の解析対象者は男性のみであった。したがって、得られた結果は女性には当てはまらない可能性がある。そして、Pb-B 濃度と ALA-U 濃度の半減期は異なり、前者は 28～36 日であり<sup>31)</sup>、後者は曝露の中止後すぐに正常レベルに戻る。<sup>15)</sup> この差は両者の関係に影響を与える可能性があるが、本研究のほとんどの鉛作業者は、一定の条件で働いていたため、可能性は無視できるほど小さいと考えられた。バルビツール酸塩<sup>32)</sup> やグリセオフルビン<sup>33)</sup> などの薬剤は、ALA-U 濃度に影響を与える可能性があるが、対象者から薬の服用についての情報は入手していないため、薬剤の影響については把握していない。

## 5. 小括

最近の日本の鉛特殊健康診断の記録を用いた男性の鉛作業における Pb-B 濃度と ALA-U 濃度の関係に基づいて、ALA-U 濃度を上昇させる Pb-B 濃度の閾値は約 20 µg/dl であると提案する。また、喫煙習慣に関係なく Pb-B の閾値に対応する ALA-U 濃度は、1 mg/l である。

## 6. 今後の課題

本研究の対象者は男性のみであったため、鉛曝露された女性の Pb-B 濃度と ALA-U 濃度の関係について調査し明確にする必要があると考えられる。

### 第3章. 許容濃度を決定する重回帰モデルを適用した低濃度鉛曝露を受けた作業者の個人曝露気中鉛濃度と血中鉛濃度との関係

#### 1. 緒言

Pb-B 濃度は、職業上の鉛曝露の BEI の代表である。<sup>14,15)</sup> 鉛曝露の最も敏感な曝露指標として労働衛生で受け入れられている。日本での Pb-B 濃度の生物学的許容値は、1994 年に設定されていた 40 µg/dl から 2013 年に改正され、現在は日本産業衛生学会によって 15 µg/dl として提案されている。Pb-B 濃度の生物学的許容値はこれまで低下してきた背景がある。

Pb-B 濃度と Pb-A 濃度との関係は、鉛の許容濃度を推定するために 1970 年代から研究されてきたが、多くの研究は鉛曝露レベルが高い作業者が対象であった。King ら<sup>34)</sup>は 3 つの鉛工場の作業者を調査し、Pb-A 濃度と Pb-B 濃度の回帰式の傾きが 0.014~0.068 であり、切片は 30~46 µg/dl であることがわかった。Garside ら<sup>35)</sup>も同様に回帰式  $Y = 0.0514X + 38.54$  が得られたが、これは Pb-B 濃度が 30 µg/dl 以上の作業者の結果に基づいている。Bishop と Hill<sup>36)</sup>も同様の結果を得たが、作業者の鉛の曝露レベルが高く、日本の Pb-B 濃度の生物学的許容値である 15 µg/dl 付近のデータがなかった。

近年、Karita ら<sup>37)</sup>は、鉛の曝露レベルが比較的低い日本の銅精錬工場の作業者を調査した結果、回帰式  $Y (\text{Pb-B 濃度}) = 10.34 \log X (\text{Pb-A}) - 0.64$  となり、Pb-B 濃度の生物学的許容値 15 µg/dl に対応する鉛の OEL として 32 µg/m<sup>3</sup>を推定した。その結果に基づいて、日本産業衛生学会は 2016 年に鉛の OEL を 30 µg/m<sup>3</sup>に設定した。<sup>31)</sup> ただし、Pb-B 濃度は 8.9 から 25.7 の範囲で比較的低かったものの、作業場での Pb-A 濃度の範囲は 7 から 313 µg/m<sup>3</sup>であり、個人曝露測定ではなく

場の測定で得られたものであった。つまり、これらの以前の研究では、日本における Pb-B 濃度の生物学的許容値を考慮していないか、個人曝露測定が行われていないため、Pb-A 濃度の曝露評価が正確ではなかった可能性がある。

第 3 章では、最近の比較的鉛曝露量が少ない日本の労働者における Pb-B 濃度と個人曝露測定による Pb-A 濃度の定量的関係を調査し、重回帰モデルに基づいて Pb-B 濃度の生物学的許容値 15  $\mu\text{g}/\text{dl}$  に対応する Pb-A 濃度を明確にすることを検討した。

## 2. 対象および方法

### 2.1 対象者

対象工場は、鉛蓄電池工場である。工場では、自動車用および産業用の鉛蓄電池を製造しており、酸化鉛の粉塵やヒュームが工場内に存在している。工場の 7 つの作業場を対象として、大きく電池組立、洗濯、電槽成形、電池検査及び梱包、鋳造の 5 つに分類された。2017 年 9 月から 2020 年 3 月までの期間に、32 名の労働者（男性 19 名、女性 13 名）の襟元に個人曝露測定用の個人サンプラーを装着して測定を行った。個人曝露測定は、鉛中毒予防規則による鉛特殊健康診断の前後 1 ～ 2 週間以内に行った。鉛特殊健康診断の Pb-B 濃度と ALA-U 濃度は 6 か月毎に測定された。また、鉛特殊健康診断の結果から、健診時点での年齢と喫煙習慣の情報についても収集した。男性 1 名と女性 3 名が 6 か月毎で 2 回測定され、男性 19 名から 20、女性 13 名から 16 と収集されたデータセットの総数は 36 であった。作業環境の Pb-A 濃度は高くないと判断され、作業場の作業者は防塵マスクを着用していなかった。

## 2-2. 調査・測定項目

### 2-2-1. 気中鉛 (Pb-A) 濃度の測定

Pb-A 濃度を測定するための個人サンプラーは、ミニポンプ (MP-W5P、柴田科学株式会社)、ろ紙ホルダー (PS-33、柴田科学株式会社)、フッ素樹脂処理ガラス繊維フィルター (TF98、φ25、柴田科学株式会社)、トアロンチューブで構成された。ろ紙ホルダーを作業者の襟元に装着し、2.5 L/min の流量で約 8 時間の就業時間中にサンプリングした。サンプリング期間は、原則 1 名あたり連続した 3 日から 10 日間とし、作業者がその作業場で行う全作業が含まれるように期間の日数を設定した。サンプリングした試料は、「作業環境測定ガイドライン 4 金属類」<sup>38)</sup>に基づき、60%硝酸で希釈した溶液中で加熱溶解し、ICP 発光分光分析装置 (iCAP7400 Duo、Thermo Fisher Scientific) を使用して 220.353nm の波長で定量分析した。マトリックスマッチング法により一次曲線の検量線を作成し、鉛濃度を定量した。測定値から各測定日の 8 時間加重平均値を算出し、測定期間中の全日の幾何平均値を個別の Pb-A 濃度とした。Pb-A 濃度の定量下限は、0.17 µg/m<sup>3</sup>であった。

### 2-2-2. 血中鉛 (Pb-B) 濃度の測定

Pb-B 濃度は、黒鉛炉原子吸光分光光度計 (ZA3700、ZA3000、日立ハイテクサイエンス株式会社) を使用し、283.3 nm の測定波長で測定された。分析は、Subramanian ら<sup>21)</sup>の方法を改変して行われた。Subramanian らは、標準添加法や簡易標準添加法の検量線を使用する必要はないと述べているが、簡易標準添加法を用いて一次曲線の検量線を作成し定量された。界面活性剤としてトリトン X-100、干渉抑制剤としてリン酸水素二アンモニウムを添加した超純水で希釈して分析が行われた。Pb-B 濃度は、株式会社エスアールエルで測定され、1.0 µg/dl を定量下限とした。

### 2-2-3. 尿中 $\delta$ -アミノレブリン酸 (ALA-U) 濃度の測定

ALA-U 濃度は、HPLC (LaChrom Elite L-2000 シリーズ、日立ハイテクサイエンス株式会社) で測定された。分析は岡山ら<sup>22)</sup>、圓藤ら<sup>19)</sup>の方法を改変して行った。尿に反応液 A (アセチルアセトン/エタノール/塩化ナトリウム/超純水) と反応液 B (ホルムアルデヒド/超純水) を加えて沸騰水中で加熱し、ALA を蛍光誘導体化して分析された。液体クロマトグラフでは、移動相 (メタノール/酢酸/超純水) と ODS カラムで分離を行い、蛍光検出器 (励起波長 363 nm、測定波長 463 nm) で検出された。絶対検量線法で一次曲線の検量線を作成し定量された後、測定値は尿比重 1.020 で補正が行われた。ALA-U 濃度は、2018 年秋の測定のみ株式会社エスアールエルで測定され、それ以外は慶應義塾大学で測定された。ALA-U 濃度の定量下限値は、0.1 mg/l とした。

### 2-3. 統計解析方法

性別または喫煙習慣別に分類した非喫煙者と喫煙者との間の年齢、Pb-B 濃度、ALA-U 濃度、Pb-A 濃度の平均値の比較は、Student の t 検定で行った。性別で分類した男性と女性の喫煙率は、カイ二乗検定によってカイ二乗値とファイ係数を計算し比較した。年齢、Pb-B 濃度、ALA-U 濃度、Pb-A 濃度間のピアソンの相関係数を計算し、さらに Pb-A 濃度と Pb-B 濃度の関係を調査するために、単回帰分析を行った。外れ値は、Smirnov-Grubbs 検定によって判断した。また、Pb-B 濃度を従属変数として使用し、Pb-A 濃度、年齢、性別、喫煙習慣などの他の要因を独立変数として使用して、全体のデータセットに対して重回帰分析を行った。重回帰モデルの  $R^2$  を計算して適合性を判断し、その有意性を分散分析 (ANOVA) によって検定した。さらに、多重共線性の診断のために分散拡大係数 (VIF) を確認した。統計分析は、IBM

SPSS Statistics V25 (SPSS Japan、東京) と簡単な計算には Excel 2016 を使用して行った。すべての検定は両側検定とし、統計学的有意水準は 5%未満とした。

## 2-4. 倫理的配慮

北里大学医学部・病院倫理委員会の承認を得ており、内容は以下の通りである。

(承認番号：B-17-108)

### 2-4-1. インフォームド・コンセント

研究対象者に対して、本研究に関する情報について説明文書を用いて説明し、文書による同意を得て研究対象者とした。

### 2-4-2. 個人情報の保護

研究対象者の健康診断情報は、氏名を削除したデータで個人情報が特定できないよう管理した。

## 3. 結果

### 3-1. 対象者

表 5 は、対照と全体のデータセットおよび作業場別に分類した Pb-A 濃度を示した。Pb-A 濃度の対照に関するデータは、同じ会社の鉛曝露がないと考えられる事務所から入手したものである。組立職場は、鉛蓄電池の極板を取扱う作業場であった。洗濯場は、作業者の作業服を洗濯する作業場であった。工場 A の作業服の洗濯に加え、工場 B の作業者は、洗濯場以外の事務所内の清掃にも従事していた。工場 B の Pb-A 濃

度は、工場Aよりも高かったが、これは工場Aよりも工場Bの方が作業服を取扱う量が多かったためと考えられた。電槽成形職場は、鉛蓄電池の容器である電槽を成形する作業場であった。電池検査及び梱包職場は、出荷前に鉛蓄電池を検査して梱包する作業場であった。鋳造職場は、鉛蓄電池の基板を鋳造する作業場であった。鉛の粉塵やヒュームが発生しやすい組立職場及び鋳造職場では、Pb-A 濃度が比較的高い傾向であった。対照の Pb-A 濃度は、非常に低いレベルではあったが検出された。

収集された全体の 36 データセットから 4 データセットを以後の解析対象から除外した。1 名の男性のデータセットは、異常に高い ALA-U 濃度が含まれていた。これは、鉛以外の不明な要因に起因した異常な状態にあったことを示唆している。また、閉経後と考えられる 50 歳代の女性 3 名の 3 データセットは、これまで貯蔵された鉛が骨から放出され Pb-B 濃度が上昇した可能性があるため除外した（表 6）。<sup>39-42)</sup>

表 7 は、作業者の調査したデータセットの基本統計量を性別と喫煙習慣別に分類して示した。性別や喫煙習慣による年齢、Pb-B 濃度、Pb-A 濃度に有意差はなかったが、ALA-U 濃度は非喫煙者より喫煙者の方が有意に高かった。全体および性別や喫煙習慣別に分類した群の Pb-B 濃度の平均値は、すべて生物学的許容値(15 µg/dl)よりも低かったが、それを超える 3 データセットが存在した。ただし、すべての ALA-U 濃度は、生物学的許容値(5 mg/l)より低く、すべての Pb-A 濃度も鉛の許容濃度である 30 µg/m<sup>3</sup>よりも低かった。

表 8 は、性別で年齢階級別に喫煙者数や Pb-B 濃度を示した。男性の喫煙率は女性よりも高かったが、有意差はなかった( $\chi^2 = 0.622$ ,  $p = 0.430$ ,  $\phi = 0.139$ )。統計解析はデータ数が少ないために実行できなかったが、男性または女性のデータセットで年齢と Pb-B 濃度、または年齢階級別喫煙率と Pb-B 濃度との間に明確な関係性はみられなかった。

### 3-2. 年齢、Pb-B 濃度、ALA-U 濃度、Pb-A 濃度との相関

作業者における Pb-A 濃度と Pb-B 濃度の関係について調査した。図 6～8 は、全体のデータセットと性別のデータセットにおける Pb-A 濃度と Pb-B 濃度の散布図と回帰直線を示した。データは全体のデータセットの散布図に広く散在していたが、性別に分割すると男性では比較的高い Pb-B 濃度分布であり、女性では低い Pb-B 濃度分布であった。全体および性別での単回帰式は、有意ではなかった。実際に、男性と女性の Pb-A 濃度と Pb-B 濃度の相関係数は、有意ではなかったが全体のデータセットよりも高いことを示した（表 9）。女性の年齢と Pb-A 濃度の相関係数のみが有意であり、男性の年齢と Pb-B 濃度の相関係数は有意ではなかったが、比較的高かった。また、Pb-B 濃度と ALA-U 濃度の相関係数は比較的低かった。

### 3-3. Pb-B 濃度を予測する重回帰モデル

Pb-B 濃度とその他の要因を含む Pb-A 濃度との関係性を調べるため、線形重回帰分析を行った。表 10 には、全体のデータセットで Pb-B 濃度を予測する重回帰モデルの概要を示した。モデル 1 では、Pb-B 濃度を従属変数とし、定数項を含めて Pb-A 濃度、年齢、性別、喫煙習慣を独立変数とした。独立変数のうち、Pb-A 濃度と性別については Pb-B 濃度と有意な相関を示し、年齢は境界線上で有意性を示した。 $\beta$  が低いために独立変数から喫煙習慣を除外したモデル 2 においても、Pb-B 濃度と Pb-A 濃度および性別との有意な相関を示した。すべての VIF は、10.0 未満であり多重共線性に問題がないことを示し、モデルの  $R^2$  は有意であったため Pb-B 濃度の予測可能性を示した。



## 4. 考察

第 3 章では、日本の鉛蓄電池工場で鉛曝露が比較的少ない作業者の Pb-B 濃度と Pb-A 濃度の関係を、個人サンプラーで測定した Pb-A 濃度のデータを使用して調査した。線形重回帰分析を行うことで、年齢、性別、喫煙習慣および Pb-A 濃度から Pb-B 濃度を予測する重回帰モデルが得られた。

作業者全体のデータセットの平均 Pb-A 濃度は、 $6.65 \mu\text{g}/\text{m}^3$  で  $1.61$  から  $17.74 \mu\text{g}/\text{m}^3$  の範囲であり、すべての Pb-A 濃度は対照職場の Pb-A 濃度 ( $0.68 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) を上回り、Pb-A 濃度の OEL ( $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) を下回った。<sup>31)</sup> 平均 Pb-B 濃度は、 $10.2 \mu\text{g}/\text{dl}$  であり、 $3.1$  から  $18.0 \mu\text{g}/\text{dl}$  の範囲であり、これは表 2 に示すように以前に報告された鉛取扱い作業に従事する前の労働者の Pb-B 濃度の GM ( $2.2 \mu\text{g}/\text{dl}$ )<sup>43)</sup> を上回った。3 つのデータセットを除いて、Pb-B 濃度の生物学的許容値 ( $15 \mu\text{g}/\text{dl}$ ) を下回った。これらの結果は、対象者が鉛曝露の少ない作業者を対象とする本研究の目的に適していることを示している。実際に対象の作業場は、鉛中毒予防措置に必要な鉛作業場として指定しておらず、Pb-A 濃度の測定結果からも低く観測されたことで、労働安全衛生が確保された。したがって、作業者は防塵マスクを着用する必要がなく、作業者における Pb-A 濃度と Pb-B 濃度の関係について、阻害されることなく調査することができた。ただし、Pb-B 濃度が生物学的許容値を超えた作業者のデータセットは 3 つ存在した。この詳しい理由については不明であるが、全員が男性で 2 名は喫煙者であり、鉛に汚染された食品や作業場での鉛曝露の変動など他の要因によって Pb-B レベルに影響を受けた可能性がある。

以前の研究では、Pb-B 濃度と Pb-A 濃度の単回帰式が鉛曝露された作業者から導き出され、Pb-B 濃度の生物学的許容値に対応する Pb-A 濃度がいくつか提案された (表 11)。これらのほとんどの場合、調査対象の作業者は高濃度レベルの鉛に曝露さ

れており、Pb-B 濃度と Pb-A 濃度の範囲が広いため、適切な回帰直線を描くことができたと考えられる。しかし、本研究では鉛の曝露レベルが比較的 low、Pb-B 濃度と Pb-A 濃度の有意な相関を特定することはできなかった（相関係数は 0.167、回帰式は  $Y = 0.156x + 9.135$ 、 $p = 0.361$ ）。そこで、鉛特殊健康診断結果から得られた年齢、性別、喫煙習慣などの交絡要因が関連する可能性を調査するため、これらを独立変数として線形重回帰分析を行った。

全体の 36 データセットから 4 データセットを除外して、重回帰モデルを決定した。除外された男性の ALA-U 濃度は、その Pb-B 濃度を考慮すると非常に高く、Smirnov-Grubbs 検定でも統計的に外れ値と判断された（表 6）。一般に、ALA-U レベルは、ALA-U を増加させる急性間欠性ポルフィリン症（AIP）やバルビツール酸塩などの薬剤が ALA-U に影響を与える可能性があり、<sup>32・33</sup> 鉛以外のさまざまな要因の影響を受けると考えられる。ALA-U 濃度が高い（4.84 mg/l）理由は不明であるが、Pb-A 濃度と Pb-B 濃度の関係を変えてしまう可能性のある外れ値を除外することは妥当であると考えられた。さらに、50 歳代の女性 3 名の 3 データセットを除外し、そのうち 2 名が生物学的許容値を超える Pb-B 濃度を示した。一般に、閉経後の女性の Pb-B 濃度は、エストロゲン分泌が減少することで骨代謝の亢進が誘導され、骨に蓄積された鉛が末梢血へ放出されるため増加する可能性がある。<sup>39・42</sup> したがって、閉経後の女性を除外することも合理的であると考えられた。

得られた重回帰モデルによると、Pb-B 濃度は、低濃度の鉛に曝露された労働者の Pb-A 濃度によって説明でき、性別とおそらく年齢にも影響されるが、喫煙習慣には影響されないことが示唆された。つまり、男性の Pb-B 濃度は女性よりも高く、Pb-B 濃度は加齢とともに増加する可能性があるが、喫煙習慣は Pb-B 濃度とは関連がないと考えられた。骨中の鉛濃度は、男性と女性の両方で年齢とともに増加し、成人男性

は女性よりも骨中の鉛濃度が高くなる。<sup>44)</sup> さらに、鉛は赤血球に結合するが男性は女性よりも血中ヘマトクリット値が高いため、男性の血中により多くの鉛が濃縮される。性別と年齢が Pb-B 濃度に及ぼす潜在的な影響は、上述のように説明することができる。タバコには鉛が含まれているため、喫煙者は非喫煙者よりも Pb-B 濃度が高いと広く信じられているが<sup>45, 46)</sup>、この研究結果とは一致しなかった。これは、いくつかの交絡因子に由来する偶然の結果に過ぎないかもしれず、喫煙習慣と Pb-B 濃度との密接な関係を再考する必要があるかもしれない。

喫煙習慣は有意な変数ではなかったため、回帰モデル 2 を使用して、Pb-B 濃度 15  $\mu\text{g}/\text{dl}$  に対応する Pb-A 濃度を性別と年齢に置き換えて計算した。以下のように重回帰式が得られた。労働者の予測 Pb-B 濃度は、 $1.787 + 0.351 \times (\text{Pb-A}) + 0.091 \times (\text{年齢}) + 4.030 \times (\text{性別})$  に等しく、Pb-A 濃度は「 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 」、年齢は「歳」、性別は「0 = 女性」、「1 = 男性」としてコード化された。年齢については、20 歳、40 歳、60 歳、平均年齢の 4 パターンに置き換えた結果を表 12 に示した。平均年齢での Pb-A 濃度の計算値は、男性と女性でそれぞれ 16.8  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  と 26.0  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  であったが、60 歳の男性の 10.6  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  から 20 歳の女性の 32.5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  まで範囲があり、加齢に伴い Pb-A 濃度は減少した。日本の現在の Pb-A 濃度の OEL を 30.0  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  とした場合、Ibiebele<sup>47)</sup> と Karita らの調査結果から、Pb-B 濃度 15  $\mu\text{g}/\text{dl}$  に対応する Pb-A 濃度は、それぞれ 22~25 および 32  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  であることが明らかになった (表 11)。本研究結果は、Pb-A 濃度の測定方法が異なるにもかかわらず、これらの以前の結果と同様であった。Pb-A 濃度については、いわゆる場の測定よりも個人曝露測定の方がより信頼できるデータが得られるため、現在の日本の OEL である 30.0  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  は、本研究の結果によってさらに検証された。ただし、性別、年齢等の条件を付帯する必要があると考えられた。

本研究において、いくつかの限界が考えられた。研究のデータサイズは、以前のものと比べると比較的小さかった（表 11）。しかし、場の測定よりもはるかに正確で価値のある個人曝露測定で作業員から Pb-A 濃度に関するデータを入手することは困難だった。50 歳代の女性作業員のデータを除外したため、閉経後の女性を対象とする追加検討の必要性が残された。確立された値ではないが、現在の生物学的許容値である Pb-B 濃度 15  $\mu\text{g}/\text{dl}$  に対応する Pb-A 濃度を算出した。その Pb-B 濃度レベルは、生殖毒性を示す可能性があるため<sup>48)</sup>、今後は、Pb-B 濃度の生物学的許容値とそれに対応する OEL の見直しが必要である。

## 5. 小括

日本の鉛蓄電池工場で働く労働者の Pb-B 濃度が、性別と年齢を独立変数とする重回帰モデルにより、個人サンプラーを用いて測定された Pb-A 濃度から予測できることが示唆された。モデルに基づいて、Pb-B 濃度 15  $\mu\text{g}/\text{dl}$  に対応する Pb-A 濃度を計算し、性別と年齢によるわずかな変動はあるものの、現在の OEL 30  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  に近い値が得られた。これらの結果は現在の OEL を支持するが、性別と年齢に関する補足条件の必要性が示唆された。

## 6. 今後の課題

本研究の解析対象者から閉経後に骨に蓄積された鉛が末梢血へ放出されたと考えられる女性を除外したため、鉛曝露された 50 歳代の女性の Pb-B 濃度と Pb-A 濃度の関係については、さらに検討する必要があると考えられる。

## 第4章. 総括

最近の日本の鉛特殊健康診断の記録を用いた男性の鉛作業において、ALA-U 濃度上昇に対する Pb-B 濃度の閾値は、喫煙習慣に関係なく約 20  $\mu\text{g}/\text{dl}$  であり、それに対応する ALA-U 濃度は約 1  $\text{mg}/\text{l}$  であると考えられた。

また、低濃度の鉛曝露を受ける作業環境下において、50 歳代の女性を対象者から除外はしたものの、個人サンプラーを用いて測定された Pb-A 濃度によって Pb-B 濃度を予測できる可能性が示唆され、現在の鉛の OEL には性別と年齢に関する補足条件が必要になる可能性があると考えられた。

## 謝辞

本研究を遂行するにあたり、ご指導、ご鞭撻とご支援を賜りました方々に感謝の意を表します。

本研究の計画から論文作成に至るまで、終始あたたかいご指導を賜りました、北里大学医学部衛生学教室の堀口兵剛教授に心より厚く御礼申し上げます。また、論文作成にあたり、ご指導とご協力を賜った慶應義塾大学の大前和幸名誉教授、慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室の永滝陽子さんに深く感謝いたします。さらに、本研究に参加していただいた企業の皆様に心より御礼申し上げます。

北里大学医学部衛生学教室の皆様、並びに北里大学医学部公衆衛生学教室の堤明純教授をはじめ教室の皆様にご指導とご鞭撻を賜りました。深く感謝するとともに厚く御礼申し上げます。

最後に本研究を遂行するにあたり、多大なご支援を賜りました古河電池株式会社の皆様、並びに献身的に支援してくれた家族に心から感謝いたします。

## 引用文献

- 1) 堀口俊一：「鉛」環境中の鉛と生体影響，初版，労働科学研究所出版部，川崎，1993，p.179-180.
- 2) 三浦創，原田幸一，大森昭子：鉛—ポルフィリン・ヘム代謝に及ぼす影響，化学の領域，1980，126：p.99-109.
- 3) Alessio L, Foa V (1983) Lead. In: Human biological monitoring of industrial series Vol. 1. Eds. by Alessio L, Berlin A, Roi R, Boni M, 105-32, CEC Joint Research Centre Ispra Establishment, Ispra, Italy.
- 4) World Health Organization (1996) 3.3 Inorganic lead. In: Biological monitoring of chemical exposure in the workplace. Vol. 1. World Health Organization, Geneva.
- 5) WHO (1995) ICPS Environmental health criteria 165, Inorganic lead. 136-44, World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- 6) Wada O, Yano Y, Ono T, Toyokawa K. The diagnosis of different degrees of lead absorption; in special references to choice and evaluation of various parameters indicative of an increased lead absorption. Ind Health 1973; 11, 55-67.
- 7) Odachi H, Kawai T, Mizunuma K, Okada Y, Horiguchi S. Relation between blood lead and  $\delta$ -aminolevulinic acid as findings in health examination for lead-exposed workers. Jpn J Ind Health 1994; 36, S223.
- 8) Tomokuni K, Ichiba M, Fujishiro K. Interrelation between urinary delta-aminolevulinic acid (ALA), serum ALA, and blood lead in workers exposed to lead. Ind Health 1993; 31, 51-7.

- 9) Selander S, Cramer K. Interrelationships between lead in blood, lead in urine, and ALA in urine during lead work. *Brit J industr Med* 1970; 27, 28–39.
- 10) Haeger-Aronsen B. An assessment of the laboratory tests used to monitor the exposure of lead workers. *Brit J industr Med* 1971; 28, 52–8.
- 11) Tola S, Hernberg S, Asp S, Nikkanen J. Parameterers indicative of absorption and biological effect in new lead exposure: prospective study. *Brit J industr Med* 1973; 30, 134–41.
- 12) Roels HA, Lauwerys R, Buchet JP, Vreust MTh. Response of free erythrocyte porphyrin and urinary delta-aminolevulinic acid men and women moderately exposed to lead. *Int Arch Arbeitsmed* 1975; 34, 97–108.
- 13) Makino S, Tsuruta H, Takata T. Relationship between blood lead level and urinary ALA level in workers exposed to very low levels of lead. *Industrial Health* 2000; 38, 95–98.
- 14) 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 (1994)の提案理由. 鉛および鉛化合物 (アルキル鉛除く) Pb として. *産業医学* 1994; 36: 278-282
- 15) 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 (アルキル鉛除く) Pb として. *産業医学* 2013; 55: 214-221
- 16) Japan Society for Occupational Health. Recommendation of Occupational Exposure Limits (2018-2019). *J Occup Health* 2018; 60: 419-452
- 17) 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. ACGIH; 2019.



- 18) Witting U, Binding N, Muller G. Evaluation of a new specific analysis of urinary delta-aminolevulinic acid in man. *Int Arch Occup Environ Health* 1989; 59: 375-383.
- 19) Endo Y, Okayama A, Endo G, Ueda T, Nakazono N, Horiguchi S. Improvement of urinary delta-aminolevulinic acid determination by HPLC and fluorescence detection using condensing reaction with acetylacetone and formaldehyde. *Sangyo Igaku*. 1994 Mar; 36(2):49-56.
- 20) Okayama A, Ogawa Y, Miyajima K. A new HPLC fluorimetric method to monitor urinary delta-aminolevulinic acid (ALA-U) levels in workers exposed to lead. *Int Arch Occup Environ Health* 1989; 61: 297-302.
- 21) Subramanian, K S; Meranger, J C. A rapid electrothermal atomic absorption spectrophotometric method for cadmium and lead in human whole blood. *Clinical chemistry*. , 1981, Vol.27(11), 1866-1871
- 22) Okayama A, Fujii S, Miura R. Optimized fluorometric determination of urinary delta-aminolevulinic acid by using pre-column derivatization, and identification of the derivative. *Clin Chem*. 1990 Aug; 36(8 Pt 1):1494-7.
- 23) NCCLS Document: How to define in the clinical laboratory. Approved Guideline. NCCLS Document C28-PA 15 (4), Replaces C28-P, 1995
- 24) 福武勝幸：総合健診における精度管理—基準値・カットオフ値の考え方—。日本総合健診医学会誌 1999; 26: 406-9.
- 25) Higashikawa K, Furuki K, Takada S, Okamoto S, Ukai H, Yuasa T and Ikeda M. Blood lead level to induce significant increase in urinary  $\delta$ -Aminolevulinic acid level among lead-exposed workers: a statistical approach. *Industrial Health* 2000; 38, 181-8

- 26) Tomokuni K, Ichiba M, Hirai Y. Measurement of  $\delta$ -aminolevulinic acid (ALA) by fluorometric HPLC and colorimetric methods. *Ind Health* 1992; 30, 119-28.
- 27) WHO Study Group. Recommended health-based limits in occupational exposure to heavy metals. WHO Tech Rep Ser 1980; 36-80.
- 28) IPCS (International Programme on Chemical Safety). Environmental health criteria 165: inorganic lead. Geneva: World Health Organization; 1995.
- 29) ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological profile for lead. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf>. 2020. Accessed September 20, 2020.
- 30) 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
- 31) 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. 許容濃度 (2016) の提案理由. 鉛および鉛化合物 (アルキル鉛除く) Pb として. *産業医学* 2016; 58: 222-8
- 32) 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン. バルビツール酸, 公益社団法人日本麻酔科学会, 第3版, 2015 ; 93-5
- 33) Inafuku K, Takamiyagi A, Oshiro M, Kinjo T, Nakashima Y, Nonaka S. Alteration of mRNA levels of delta-aminolevulinic acid synthase, ferrochelatase and heme oxygenase-1 in griseofulvin induced protoporphyria mice. *J Dermatol Sci.* 1999 Apr; 19(3): 189-98.
- 34) King E, Conchie A, Hiett D, Milligan B. Industrial lead absorption. *Ann Occup Hyg.* 1979; 22(3): 213-239.

- 35) Garside 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): 1-10
- 36) Bishop L, Hill WJ. A study of the relationship between blood levels and occupational air lead levels. *Am Stat*. 1983; 37(4): 471-457.
- 37) Karita K, Shinozaki T, Yano E, Amari N. Blood lead levels in copper smelter workers in japan. *Ind Health*. 2000; 38(1): 57-61.
- 38) 作業環境測定ガイドブック 4 金属類, 第5版, 第6刷, 公益社団法人日本作業環境測定協会, 東京, 2017, p.154-184.
- 39) Symanski E, Hertz-Picciotto I. Blood lead levels in relation to menopause, smoking, and pregnancy history. *Am J Epidemiol*. 1995; 141(11): 1047-1058.
- 40) Garrido Latorre F, Hernández-Avila M, Tamayo Orozco J, Albores Medina CA, Aro A, Palazuelos E, Hu H. Relationship of blood and bone lead to menopause and bone mineral density among middle-age women in Mexico City. *Environ Health Perspect*. 2003; 111(4): 631-636.
- 41) Jackson LW, Cromer BA, Panneerselvamm A. Association between bone turnover, micronutrient intake, and blood lead levels in pre- and postmenopausal women, NHANES 1999-2002. *Environ Health Perspect*. 2010; 118(11): 1590-1596.
- 42) Manocha A, Srivastava LM, Bhargava S. Lead as a Risk Factor for Osteoporosis in Post-menopausal Women. *Indian J Clin Biochem*. 2017; 32(3): 261-265.

- 43) Ono A, Horiguchi H. Reassessment of the threshold of the blood lead level to increase urinary delta-aminolevulinic acid based on their relationship in recent lead workers in Japan. *J Occup Health*. 2021; 63(1): e12202.
- 44) Barry PS. A comparison of concentrations of lead in human tissues. *Br J Ind Med*. 1975; 32(2): 119-139.
- 45) Lazarević K, Nikolić D, Stosić L, Milutinović S, Videnović J, Bogdanović D. Determination of lead and arsenic in tobacco and cigarettes: an important issue of public health. *Cent Eur J Public Health*. 2012; 20(1): 62-66.
- 46) Pinto E, Cruz M, Ramos P, Santos A, Almeida A. Metals transfer from tobacco to cigarette smoke: Evidences in smokers' lung tissue. *J Hazard Mater*. 2017; 325: 31-35.
- 47) Ibiebele DD. Air and blood lead levels in a battery factory. *Sci Total Environ*. 1994; 152(3): 269-273.
- 48) National Toxicology Program. NTP monograph on health effects of low-level lead. Office of Health Assessment and Translation, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, 2012.

# 図表

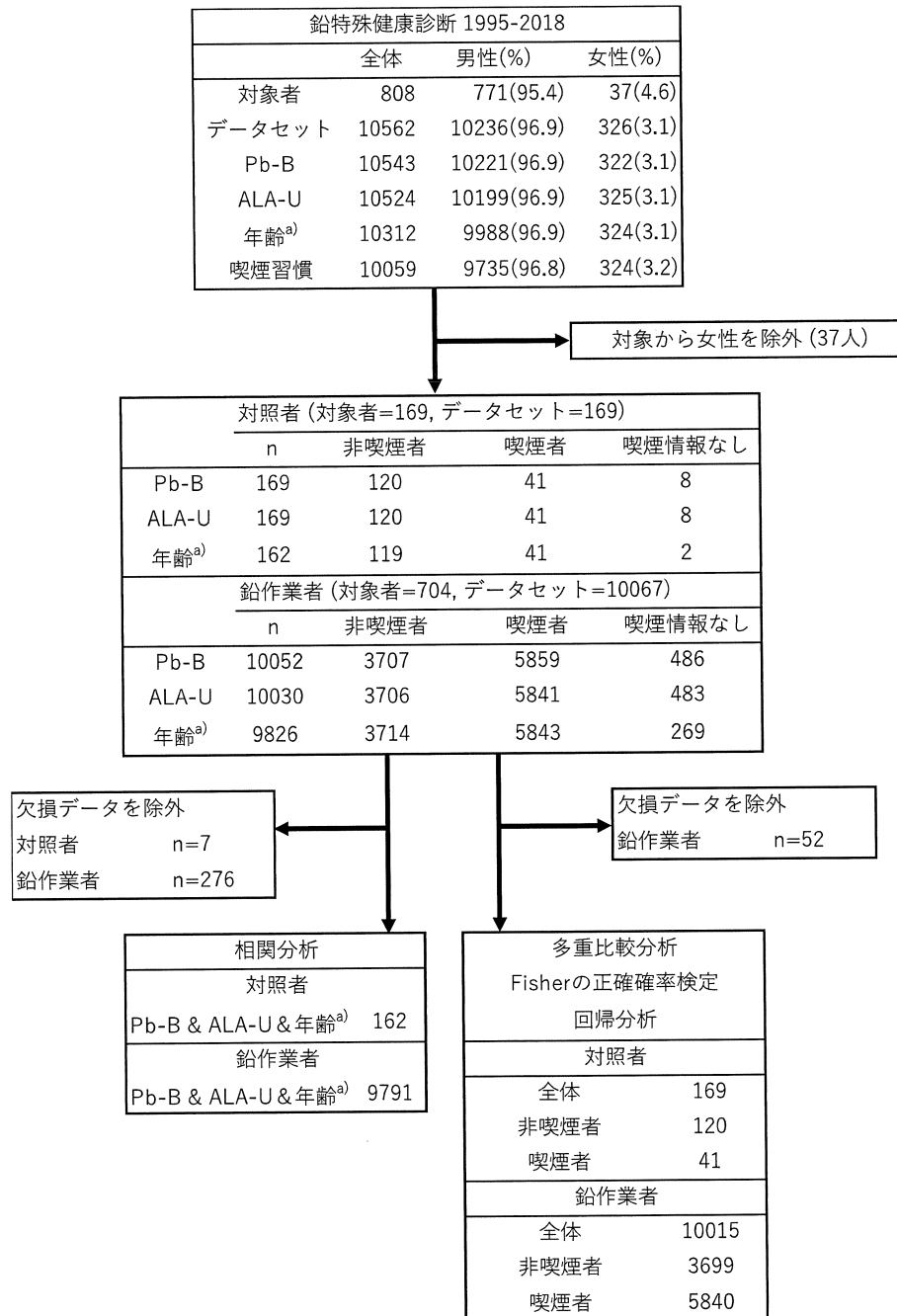


図 1. 研究のフロー

略語 : Pb-B, Lead in blood; ALA-U,  $\delta$ -Aminolevulinic acid in urine

<sup>a)</sup>鉛特殊健康診断実施時の年齢

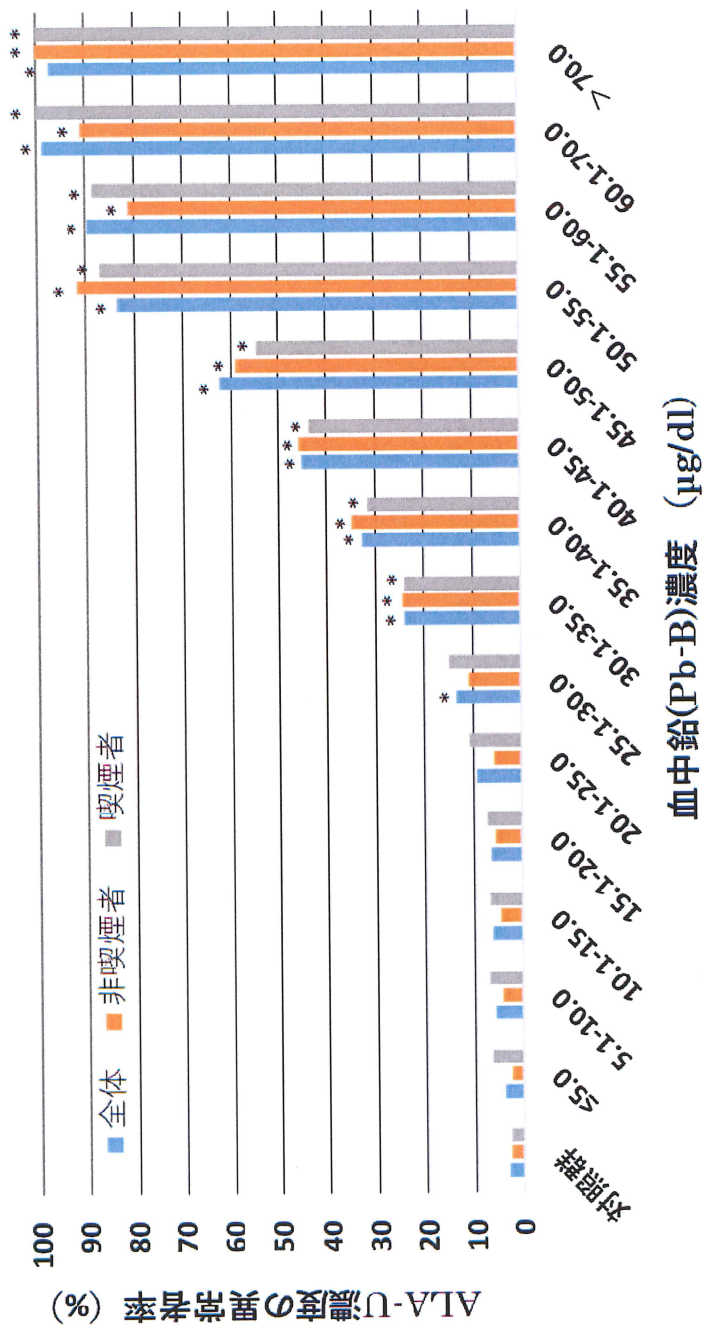


図 2. 全データセット及び喫煙習慣別の ALA-U 濃度の基準範囲上限値に対する異常者率

略語 : ALA-U,  $\delta$ -aminolevulinic acid in urine

\*  $p < 0.00357$  (Bonferroni  $\alpha = 0.05/14$ ) Fisher の正確確率検定にてそれぞれの対照群と比較

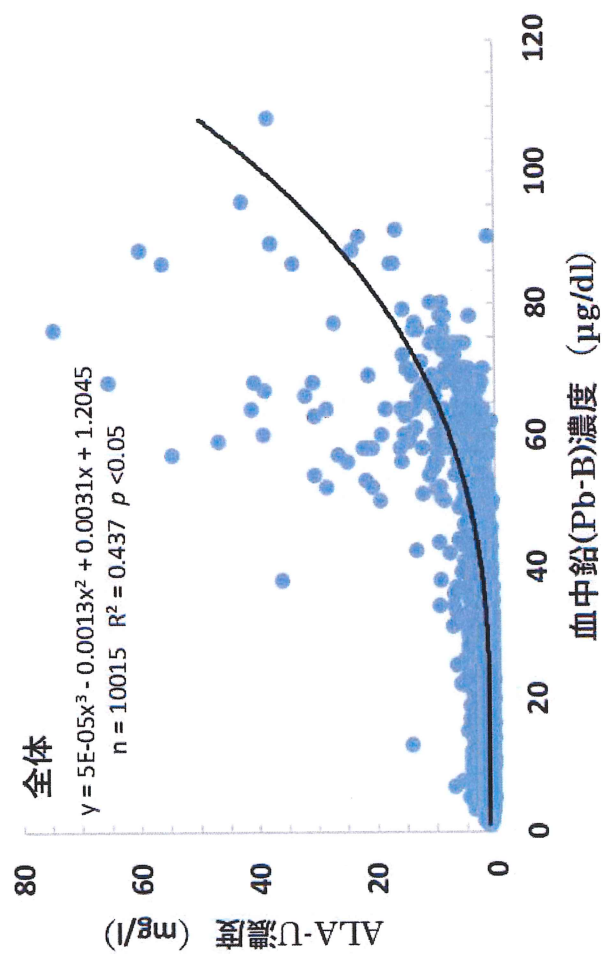


図 3. 鉛作業業者（全体）の Pb-B 濃度と ALA-U 濃度の散布図と回帰曲線

略語：ALA-U, δ-aminolevulinic acid in urine

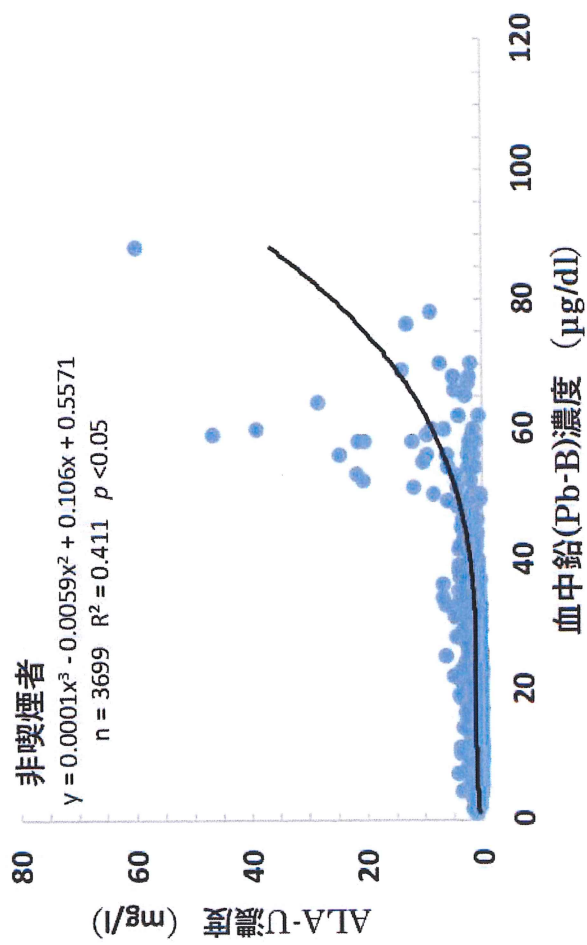


図 4. 鉛作業者（非喫煙者）の Pb-B 濃度と ALA-U 濃度の散布図と回帰曲線

略語：ALA-U,  $\delta$ -aminolevulinic acid in urine



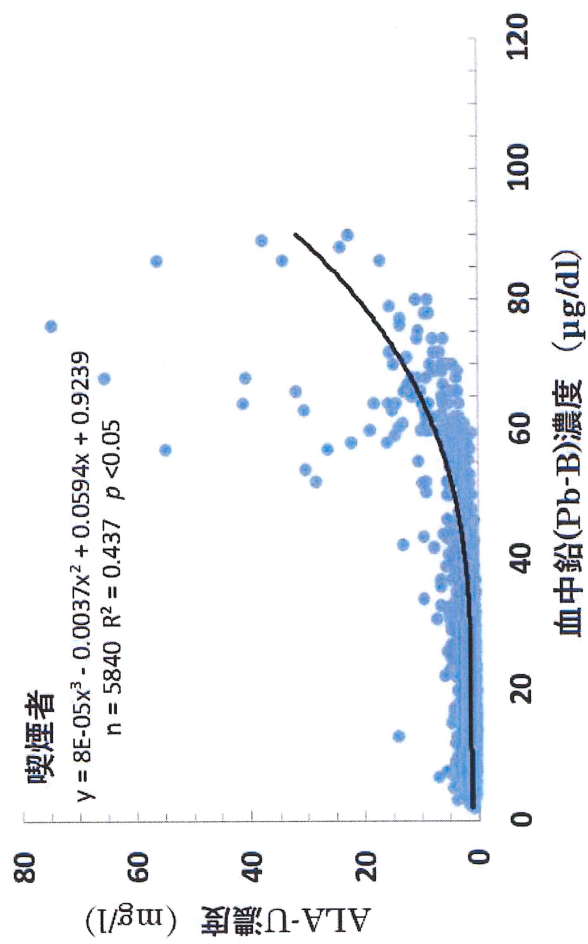


図 5. 鉛作業者（喫煙者）の Pb-B 濃度と ALA-U 濃度の散布図と回帰曲線

略語：ALA-U, δ-aminolevulinic acid in urine

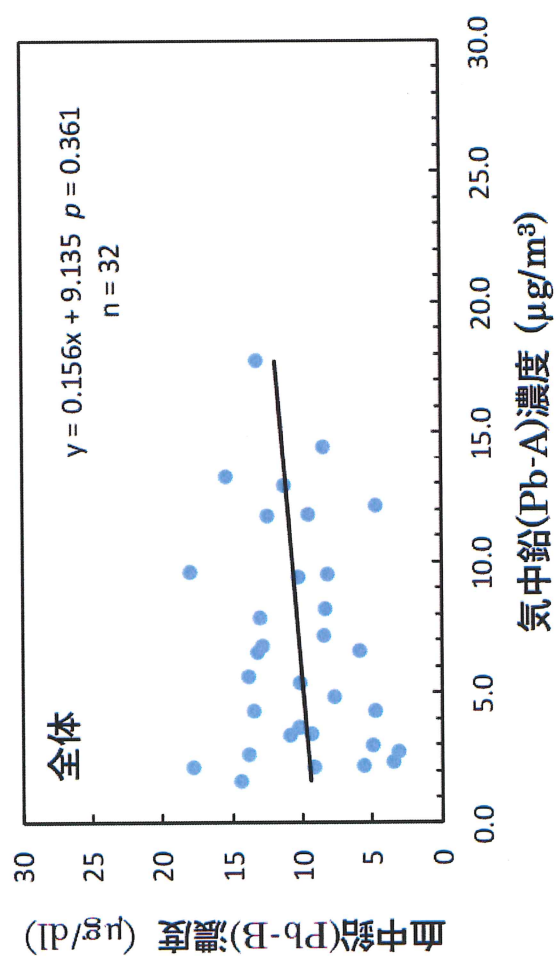


図 6. 作業者（全体）の Pb-A 濃度と Pb-B 濃度との散布図と回帰直線

略語：Pb-A, Lead in the air；Pb-B, Lead in blood

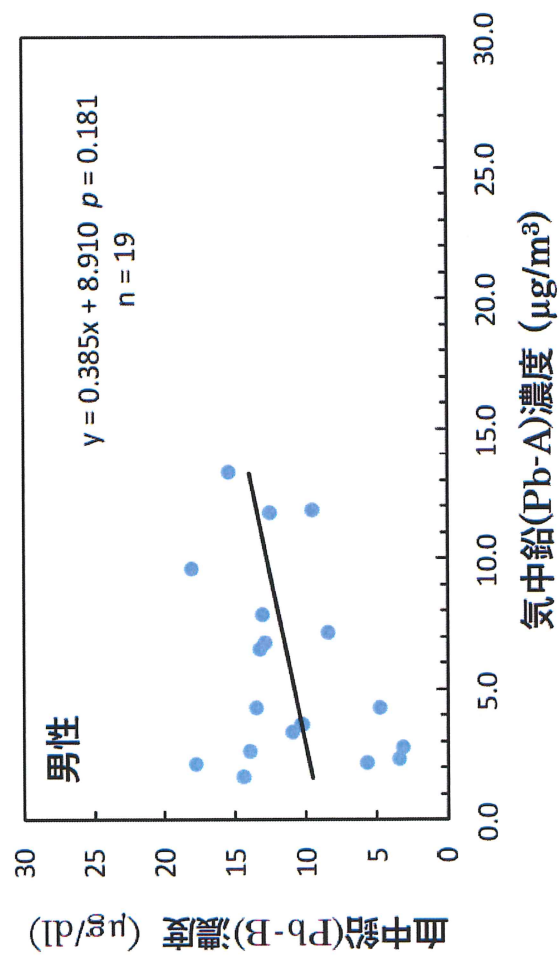


図 7. 作業者（男性）の Pb-A 濃度と Pb-B 濃度との散布図と回帰直線

略語：Pb-A, Lead in the air ; Pb-B, Lead in blood

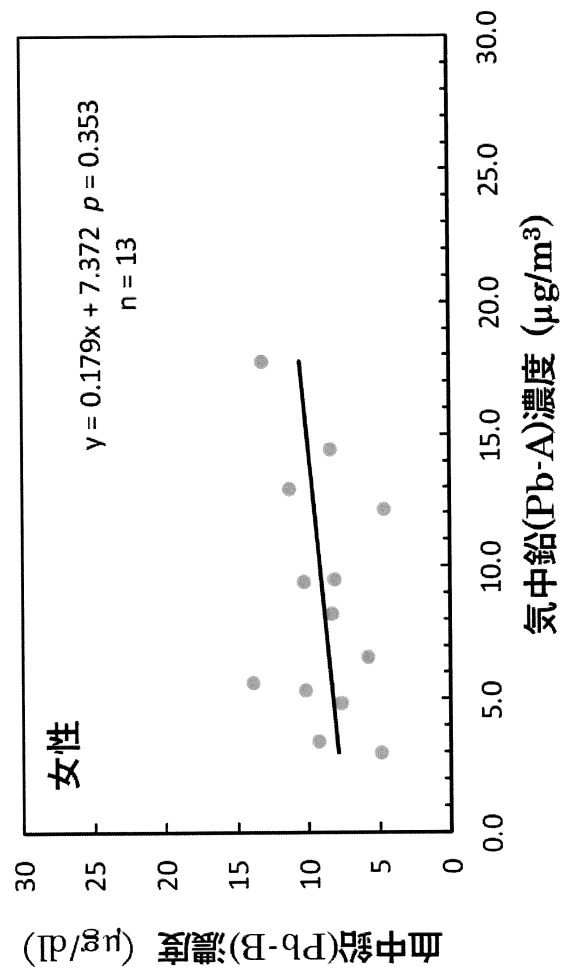


図 8. 作業者（女性）の Pb-A 濃度と Pb-B 濃度との散布図と回帰直線

略語：Pb-A, Lead in the air；Pb-B, Lead in blood

表 1. 年齢、血中鉛 (Pb-B) 濃度および尿中  $\delta$ -アミノレブリン酸 (ALA-U) 濃度の相関

スピアマンの順位相関係数 (q)					
対照群 (n=162)			鉛作業者群 (n=9791)		
年齢	Pb-B	ALA-U	年齢	Pb-B	ALA-U
年齢 (歳)	1		1		
Pb-B ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	0.195*	1	0.052	1	
ALA-U ( $\text{mg}/\text{l}$ )	0.188*	0.203*	-0.122*	0.298*	1

略語 : Pb-B, Lead in blood ; ALA-U,  $\delta$ -Aminolevulinic acid in urine

\*  $p < 0.05$

表 2. 血中鉛 (Pb-B) 濃度の幾何平均値

	全体			非喫煙者			喫煙者		
	n	GM	範囲	n	GM	範囲	n	GM	範囲
対照群	169	2.2	0.5-9.0	120	2.0	0.5-9.0	41	2.9 <sup>†</sup>	1.0-6.0
鉛作業者群	10015	16.7*	1.0-108.0	3699	14.4**	1.0-88.0	5840	18.0** <sup>‡</sup>	1.9-90.0

全体の対照群と鉛作業者群は、Student の t 検定で比較

対照群と鉛作業者群を喫煙習慣別に分類した 4 群を Games-Howell 検定で比較

略語：GM, Geometric mean；n, Number of data sets

\* $p < 0.05$  Student の t 検定で全体の対照群との比較

\*\* $p < 0.05$  Games-Howell 検定で非喫煙者の対照群との比較

<sup>†</sup>  $p < 0.05$  Games-Howell 検定で対照群の非喫煙者との比較

<sup>‡</sup>  $p < 0.05$  Games-Howell 検定で鉛作業者群の非喫煙者との比較

表 3. 対照群と鉛作業者群の全体と喫煙習慣別の尿中  $\delta$ -アミノレブリン酸 (ALA-U) 濃度と異常者率

Pb-B濃度 (μg/dl)	全体				非喫煙者				喫煙者			
	n	GM	範囲	異常者率(%)	n	GM	範囲	異常者率(%)	n	GM	範囲	異常者率(%)
対照群	169	0.90	0.30-3.06	3.0	120	0.88	0.35-3.06	2.5	41	0.95	0.30-2.72	2.4
全体 <sup>a)</sup>	10015	1.21***	0.13-74.6	12.4	3699	1.1 <sup>†</sup>	0.24-60.08	8.4	5840	1.26 <sup>‡,§</sup>	0.13-74.60	14.0
≤5.0	418	1.03*	0.30-4.35	3.8	264	0.98	0.30-3.74	2.3	137	1.16*	0.43-4.35	6.6
5.1-10.0	1653	1.05*	0.24-6.96	5.8	742	1.00*	0.24-4.28	3.9	853	1.10	0.34-6.96	7.0
10.1-15.0	1968	1.09*	0.13-14.18	6.3	832	1.03*	0.26-3.93	4.2	1042	1.12*	0.13-14.18	6.9
15.1-20.0	1793	1.10*	0.18-4.23	6.5	684	1.05*	0.31-4.22	5.3	1055	1.13*	0.18-4.23	7.4
20.1-25.0	1647	1.17*	0.28-6.47	9.3	497	1.08*	0.28-6.47	5.6	1096	1.21*	0.33-5.70	10.9
25.1-30.0	1154	1.25*	0.37-5.22	13.6**	314	1.18*	0.43-4.49	10.8	782	1.30*	0.42-5.22	15.1
30.1-35.0	628	1.43*	0.36-9.39	24.2**	187	1.41*	0.37-6.90	24.6**	401	1.45*	0.36-9.39	24.2**
35.1-40.0	306	1.61*	0.51-36.10	32.7**	86	1.55*	0.57-6.90	34.9**	202	1.61*	0.51-6.50	31.7**
40.1-45.0	121	1.91*	0.67-13.17	45.5**	24	1.83*	0.85-4.17	45.8**	82	1.96*	0.67-13.17	43.9**
45.1-50.0	85	2.19*	0.36-19.19	62.4**	22	1.99*	0.36-8.54	59.1**	44	2.02*	0.73-5.30	54.6**
50.1-55.0	48	3.80*	1.02-30.37	83.3**	12	5.01*	1.49-21.80	91.7**	31	3.60*	1.25-30.37	87.1**
55.1-60.0	76	5.20*	1.07-54.70	89.5**	21	5.68*	1.25-46.80	81.0**	35	5.04*	1.07-54.70	88.6**
60.1-70.0	81	7.67*	0.64-65.40	98.8**	11	4.20*	0.64-28.46	90.9**	58	8.05*	2.35-65.40	100.0**
> 70.0	37	13.42*	1.15-74.60	97.3**	3	19.17	9.00-60.08	100.0**	22	14.8*	6.08-74.60	100.0**

略語: Pb-B, Lead in blood; GM, Geometric mean; n, Number of data sets, <sup>a)</sup> 鉛作業者群の全データセット

\* $p < 0.05$  Dunnett の多重比較検定で対照群との比較

\*\* $p < 0.00357$  (Bonferroni  $\alpha = 0.05/14$ ) Fisher の正確確率検定で対照群との比較

\*\*\* $p < 0.05$  (two-tailed) Student の t 検定で全体の対照群との比較

†  $p < 0.05$  (two-tailed) Games-Howell 検定で非喫煙者の対照群との比較

‡  $p < 0.05$  (two-tailed) Games-Howell 検定で喫煙者の対照群との比較

§  $p < 0.05$  (two-tailed) Games-Howell 検定で非喫煙者の鉛作業者群との比較

表 4. 血中鉛 (Pb-B) 濃度と尿中  $\delta$ -アミノレブリン酸 (ALA-U) 濃度の回帰式の X の係数と決定係数

	次数	係数 (a to d)			R <sup>2</sup>	P 値
		X <sup>0</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	
全体 (n=10015)	1次	-0.31420	0.09111		0.196	<0.05
	2次	2.26175	-0.15040	0.00419	0.417	<0.05
	3次	1.20450	0.00309	-0.00133	5E-05	<0.05
非喫煙者 (n=3699)	1次	0.17157	0.06431		0.133	<0.05
	2次	2.02233	-0.14023	0.00417	0.346	<0.05
	3次	0.55713	0.10596	-0.00594	1E-04	<0.05
喫煙者 (n=5840)	1次	-0.38360	0.09226		0.187	<0.05
	2次	2.53925	-0.16854	0.00445	0.408	<0.05
	3次	0.92392	0.05937	-0.00373	8E-05	<0.05

係数は  $Y=a+bX+cX^2+dX^3$  の式に当てはめる, X は Pb-B 濃度 ( $\mu\text{g/dl}$ ), Y は ALA-U 濃度 ( $\text{mg/l}$ )



表 5. 対照と全体および作業場別の気中鉛 (Pb-A) 濃度

作業場	n	%	Pb-A (μg/m <sup>3</sup> )	
			Mean ± SD	範囲
対照	2		0.68	0.60-0.76
全体	36	100	6.65 ± 4.20	1.61-17.74
組立	8	22.2	6.79 ± 3.23	3.34-12.89
小型電池	6	16.7	7.90 ± 2.96	4.82-12.89
大型電池	2	5.6	3.49	3.34-3.64
洗濯	8	22.2	9.59 ± 4.35	3.40-17.74
工場A	3	8.3	5.56	3.40-7.14
工場B	5	13.9	12.00 ± 3.42	9.25-17.74
電槽成形	5	13.9	3.17 ± 1.25	1.61-4.27
電池検査および梱包	13	36.1	5.48 ± 4.21	1.67-14.42
铸造	2	5.6	10.55	7.83-13.26

略語 : n, Number of data sets; Pb-A, Lead in the air; SD, Standard deviation

表 6. 解析から除外したデータセット

Code	性別	喫煙習慣	作業場	年齢 (歳)	Pb-B ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	ALA-U ( $\text{mg}/\text{l}$ )	Pb-A ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )
1	男性	喫煙者	電池検査および梱包	27	12.3	4.84	1.67
2	女性	非喫煙者	電池検査および梱包	58	9.2	0.72	2.11
3	女性	非喫煙者	洗濯 / 工場B	57	21.2	0.86	9.25
4	女性	非喫煙者	洗濯 / 工場A	59	17.2	1.41	6.11

表 7. データセットの基本統計量

	n	%	年齢 (歳)		Pb-B (µg/dl)		ALA-U (mg/l)		Pb-A (µg/m <sup>3</sup> )	
			Mean ± SD	範囲	Mean ± SD	範囲	Mean ± SD	範囲	Mean ± SD	範囲
全体	32	100	39.6 ± 14.0	21-73	10.2 ± 4.0	3.1-18.0	1.10 ± 0.29	0.53-1.78	6.88 ± 4.26	1.61-17.74
性別										
男性	19	59.4	36.1 ± 13.3	21-60	11.1 ± 4.4	3.1-18.0	1.09 ± 0.28	0.60-1.78	5.65 ± 3.69	1.61-13.26
女性	13	40.6	44.9 ± 13.8	24-73	8.9 ± 2.9	4.6-13.9	1.10 ± 0.32	0.53-1.58	8.68 ± 4.53	2.97-17.74
喫煙習慣										
喫煙者	15	46.9	37.4 ± 10.6	24-60	11.1 ± 4.3	3.1-18.0	1.28 ± 0.25 *	0.96-1.78	6.29 ± 5.11	1.61-17.74
非喫煙者	17	53.1	41.6 ± 16.5	21-73	9.4 ± 3.6	4.6-15.4	0.93 ± 0.21	0.53-1.36	7.40 ± 3.43	2.17-13.26

略語 : n, Number of data sets; Pb-B, Lead in blood; ALA-U, δ -aminolevulinic acid in urine; Pb-A, Lead in the air

SD, Standard deviation

性別と喫煙習慣別に分類した 2 群を Student の t 検定でそれぞれ比較

\* $p < 0.05$

表 8. 年齢階級別の喫煙者数と血中鉛 (Pb-B) 濃度 (μg/dl)

年齡階級 (歲)	男性						女性					
	n	%	喫煙者	%	Mean ± SD	範圍	n	%	喫煙者	%	Mean ± SD	範圍
全体	19	100	10	52.6	11.1 ± 4.4	3.1-18.0	13	100	5	38.5	8.9 ± 2.9	4.6-13.9
20-29	7	36.8	2	28.6	9.3 ± 5.3	3.4-18.0	2	15.4	1	50.0	6.5	4.6-8.4
30-39	6	31.6	5	83.3	11.4 ± 1.9	9.5-13.9	4	30.8	1	25.0	10.7 ± 3.3	7.7-13.9
40-49	2	10.5	2	100.0	10.5	3.1-17.8	4	30.8	3	75.0	8.7 ± 2.8	4.9-11.3
≥50	4	21.1	1	25.0	14.0 ± 1.1	13.0-15.4	3	23.1	0	0.0	8.5	5.8-10.3

略語 : n, Number of data sets; SD, Standard deviation

表 9. 年齢、血中鉛 (Pb-B) 濃度、尿中  $\delta$ -アミノレブリン酸 (ALA-U) 濃度および気中鉛 (Pb-A) 濃度の相関

ピアソンの相関係数										
全体 (n = 32)					男性 (n = 19)					
年齢	Pb-B	ALA-U	Pb-A	年齢	年齢	Pb-B	ALA-U	Pb-A	年齢	女性 (n = 13)
年齢 (歳)	1			1					1	
Pb-B ( $\mu\text{g/dl}$ )	0.127	1		0.349	1				-0.008	1
ALA-U (mg/l)	-0.121	0.159	1	-0.202	0.130	1			-0.050	0.271
Pb-A ( $\mu\text{g/m}^3$ )	-0.092	0.167	0.000	0.055	0.320	-0.186	1		-0.564*	0.281
								1		0.183
										1

略語 : Pb-B, Lead in blood; ALA-U,  $\delta$ -aminolevulinic acid in urine; Pb-A, Lead in the air

\* $p < 0.05$

表 10. 血中鉛 (Pb・B) 濃度を予測する変数の重回帰分析結果

変数	モデル1				モデル2			
	B	SE	$\beta$	P値	B	SE	$\beta$	P値
定数項	0.231	3.211		0.943	1.787	3.140		0.574
Pb・A ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	0.382	0.166	0.410	<0.05	0.351	0.169	0.376	<0.05
年齢 (歳)	0.102	0.050	0.359	0.050	0.091	0.051	0.321	0.083
性別 (男性/女性)	3.933	1.474	0.494	<0.05	4.030	1.513	0.506	<0.05
喫煙習慣	2.046	1.288	0.261	0.124				
R <sup>2</sup> (調整済みR2乗)	0.306 (0.203) *				0.241 (0.159) *			

略語 : n, Number of data sets; B, Standardized partial regression coefficient; SE, Standard error

$\beta$ , Destandardized partial regression coefficient; Pb・A, Lead in the air

性別は、男性が 1、女性が 0 のダミー変数である

喫煙習慣は、喫煙者が 1、非喫煙者が 0 のダミー変数である

\*  $p < 0.05$

表 11. 血中鉛 (Pb-B) 濃度と気中鉛 (Pb-A) 濃度の関係を示した回帰式と Pb-B 15 µg/dl に対応する Pb-A 濃度

著者	n	回帰式	Pb-B 15 µg/dlに対応 するPb-A濃度 (µg/m <sup>3</sup> )	公開年
Kononen et al. <sup>a)</sup>	Pb-B: 9967 Pb-A: 1871	$Y=1.26X + 4.97$	9	1989
Ibiebele et al.	80	$Y=0.32X + 7.29$ $Y=0.28X + 8.99$	22-25	1994
Karita et al.	123	$Y=10.34 \log X - 0.64$	32	2000
Park and Paik	117	$Y=15.3 \log X + 7.6$ (X: Total Pb-A) $Y=19.2 \log X + 13.1$ (X: Inhalable Pb-A)	1-3	2002

略語 : Pb-B, Lead in blood; Pb-A, Lead in the air.

X は Pb-A 濃度、Y は Pb-B 濃度である

<sup>a)</sup> 1980 年から 1985 年に調査されたうちの 1985 年の調査結果

表 12. 重回帰モデル 2 より算出した血中鉛 (Pb-B) 濃度 15 µg/dl に対応する気中鉛 (Pb-A) 濃度

	男性			女性				
	Mean 36歳	20歳	40歳	60歳	Mean 45歳	20歳	40歳	60歳
Pb-A (μg/m <sup>3</sup> )	16.80	20.98	15.79	10.61	26.00	32.46	27.27	22.09

略語 : Pb-B, Lead in blood; Pb-A, Lead in the air.