

# 学 位 論 文 要 旨

氏 名 小野 晃



論 文 題 目

「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」

指 導 教 授 承 認 印

堀口 良 剛



# 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

氏 名 小野 晃

---

### 【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、鉛縁、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 と気中鉛濃度(Pb-A)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者における Pb-B と ALA-U 及び Pb-A 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 と ALA-U 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 と Pb-B との関係を調査し、Pb-B 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、ALA-U、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  $1.842\text{mg/l}$  を設定した。Pb-B、ALA-U、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

と ALA-U 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 人）から、個人曝露測定による Pb-A と鉛特殊健康診断の記録より性別、年齢、喫煙習慣、Pb-B 及び ALA-U 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、Pb-B、ALA-U、年齢についてピアソンの相関係数を算出し、Pb-A と Pb-B の単回帰分析を行った。Pb-B を従属変数とし Pb-A、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、年齢と ALA-U 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 と ALA-U 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 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、Pb-A に有意差はなかったが、ALA-U 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 と Pb-B の散布図と単回帰直線より、いずれも Pb-A と Pb-B 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 のみが有意であり、男性の年齢と Pb-B の相関係数は有意ではなかったが比較的高かった。Pb-B を従属変数とし、Pb-A 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、年齢、性別、喫煙習慣を独立変数とし、Pb-B を従属変数として解析した結果、Pb-A と性別は Pb-B 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 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 と性別は Pb-B と有意な相関を示した。モデルの  $R^2$  は有意であり、Pb-B を予測可能であることが示唆された。それは、Pb-A と性別、おそらく年齢も Pb-B に影響を与える可能性があり、つまり Pb-B 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 によって Pb-B 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。