

# マレーシアにおけるガソリン無鉛化政策が 健康リスク低減に及ぼす効果の PBPKモデルによる評価

颯田尚哉<sup>1</sup>・森澤眞輔<sup>2</sup>・米田稔<sup>3</sup>・中山亜紀<sup>4</sup>

<sup>1</sup>正会員 工博 岩手大学助教授 農学部農林環境科学科 (〒020-8550 盛岡市上田3-18-8)

E-mail:satta@iwate-u.ac.jp

<sup>2</sup>フェロ-会員 工博 京都大学教授 工学研究科環境地球工学専攻 (〒606-8501 京都市左京区吉田本町)

<sup>3</sup>正会員 工博 京都大学助教授 工学研究科環境地球工学専攻 (〒606-8501 京都市左京区吉田本町)

<sup>4</sup>工博 京都大学助手 工学研究科環境地球工学専攻 (〒606-8501 京都市左京区吉田本町)

近年多くの発展途上国で、ガソリンへの鉛化合物の添加が規制され、大気中の鉛とそれに関連する健康リスクを低減する努力が続けられている。本研究では、マレーシアにおけるガソリンの無鉛化政策が人の健康リスクを低減する効果を定量的に検討した。一般的なマレーシア人について経口と吸入の両経路からの鉛曝露量を推定し、血液中鉛濃度を生理学的薬物動態モデル(PBPKモデル)を用いて評価した。

現時点の鉛曝露レベルであればマレーシア人の血液中鉛濃度は健康障害評価上の目安値とされる30 $\mu$ g/dLを超える可能性はほとんど存在せず、10 $\mu$ g/dLという安全レベル以内に大多数の人々が収まることを示した。

*Key Words : lead exposure, leaded gasoline regulation, Malaysian, health risk analysis, PBPK model*

## 1. はじめに

多くの発展途上国で、無鉛ガソリンの供給システムが国策として整備されつつある。ガソリン無鉛化政策は、大気中の鉛への曝露に起因する人の健康リスクを低減するために、特に大都市のような高濃度鉛汚染地域において、優先的に講ずべき施策である。わが国 (Table 1参照) を始め、先進諸国においては既にガソリン無鉛化を達成して久しい。しかしながら、先進国を始め発展途上国においても、ガソリンの無鉛化政策が健康リスクの低減化に及ぼした効果を定量的に評価した事例は極めて稀である。

本研究では、マレーシアにおけるガソリン無鉛化

政策が人々の健康リスクの低減に及ぼした効果を定量的に評価する。

マレーシアではガソリンの無鉛化政策は、Table 1に示すように進行し、現時点ではほとんど完了している。マレーシアにおけるガソリン無鉛化の効果を定量的に評価するために、(1)大気中鉛濃度のモニタリングデータと血液中鉛濃度の調査データの両面から、鉛の経気道曝露環境を推定し、(2)経口曝露される鉛の影響を含め、標準的なマレーシア人 (付録1参照) について、大気中鉛濃度が血液中鉛濃度に及ぼす影響を生理学的薬物動態モデル (PBPKモデル: Physiologically-based Pharmacokinetic Model) を用いて評価し、かつ(3)が

Table 1 History of leaded gasoline regulations in Malaysia and Japan

Year	Malaysia		Japan
	Gasoline situations and regulations	Pb concentration in gasoline	Gasoline regulations
1970	All gasoline was leaded until this year.	0.84 g/L	Lead content in gasoline was reduced.
1975			Leaded regular gasoline was phased out.
1982 <sup>1)</sup>			Leaded premium gasoline was phased out. All gasoline was unleaded in Japan.
1983			
1985 <sup>2)</sup>	A regulation was promulgated, which requires the reduction of lead content in automobile gasoline.		
1992 <sup>1)</sup>	Unleaded gasoline was first introduced.		
1993 <sup>2)</sup>	Unleaded gasoline was used 30%.		
1994 <sup>1)</sup>	Lead content in automobile gasoline was reduced.	0.15 g/L	
1994 <sup>3)</sup>	Price of unleaded petrol was reduced less than that of leaded one.		
1995 <sup>2)</sup>	Unleaded Gasoline was used 64%.		
1997 <sup>4)</sup>	Unleaded Gasoline was used 83%.		
1998 <sup>5)</sup>	Price of unleaded petrol was almost same as leaded one. Government regulated petrol prices.		
2000 <sup>3)</sup>	Leaded gasoline sale and use were banned by 2000.		
2001	Leaded gasoline was phased out.	0 g/L	

ソリンの無鉛化政策が健康リスクを低減した効果について血液中鉛濃度を指標にして考察する。

鉛が人の健康に及ぼす影響については、多くの知見が報告されている。特に造血組織と血液に強い悪影響を及ぼすことが知られている。低濃度で長期間曝露した場合の慢性影響としては、腎臓の機能障害、血圧上昇、不妊、内分泌系の攪乱などが、また高濃度曝露による急性影響では、脳をはじめとする神経系の障害が知られている。

鉛はIARCではグループ2Bに、U.S.EPAではグループB2に分類される等、人間に対する発ガン性が疑われている物質である。また、鉛には古くから中毒症状が知られており、鉛曝露量と血液中鉛濃度との間の関係に注目した疫学調査により、身体的症状と血液中鉛濃度との関係が明らかにされている。日本産業衛生学会は、勧告値の範囲内であればほとんどすべての労働者に健康上の悪い影響がみられないと判断される濃度として、血液中鉛濃度40 µg/dLを勧告<sup>6)</sup>している。本研究では、職業人でなく公衆の構成員（一般人）を健康リスク評価の対象に設定していることから、U.S.ATSDRが血圧上昇や聴力低下のような機能障害発現の閾値として示した30 µg/dL（以下「障害レベル」と呼ぶ）を超過してはならない上限値とする。また、乳・胎児への影響も考慮して安全な血液中濃度と考えられている10 µg/dL（以下「安全レベル」と呼ぶ）を健康影響評価のための基準値とする。

## 2. マレーシアの環境中鉛と曝露特性

一般の生活環境における鉛への曝露経路としては、経口曝露と経気道（吸入）曝露が支配的である。本研究で注目しているガソリン添加物としての鉛は、内燃機関中での燃焼後は無機態（PbO, PbCl<sub>2</sub>, PbClBrなど）として環境中に放出されると考えられる。

環境の鉛汚染原因としては、ガソリン添加物、製缶、塗料、セラミック原料、鉛管、産業排出（金属精錬、製鉄、石炭火力発電、軍事工業）、プリント基板に用いられるハンダ等を挙げることができる。幼児に対しては、鉛で汚染された土壌の摂取や玩具からの接触曝露にも留意する必要がある。

煙草に含まれる鉛は大きな曝露源であり、約1.2 µg/本の曝露と考えられ、このうちの10%が主流煙に移行し、そのうちの50%が体内に吸収される<sup>7)</sup>と考えられている。

マレーシアでは、塩に対して鉛濃度の限度値2ppmが設定されているが、“the Cap Tukang Masak”という塩中の鉛濃度が4.7ppmと判明し、販売禁止になった事例が報告<sup>8)</sup>されている。一方、1993年から1995年にかけて、2702個の民間療法薬が検査され、このうち11.6%が基準以上の鉛を含有していたが、10ppmは超えなかったという報告<sup>9)</sup>もある。このように、マレーシア人に特有の曝露源として、伝統的な化粧品、民間療法薬剤、食器、調理器

具（民族的嗜好）、house dust（家の塗装に起因）等が考えられる。これらの要因は、特異な生活パターンを有する集団に対しては複合することがあり、鉛曝露が特異的に大きな、いわゆるハイリスク集団を構成することがある。乳幼児に対する曝露を含め、ハイリスク集団に対する評価は、本研究の範囲を超えるため、別の機会に譲ることにする。

また本研究では、煙草を吸わない標準的なマレーシア人を対象に考え、喫煙者、鉛に特異的に曝露する職業人、乳幼児を含む子供も検討の対象外とする。

### 3. 鉛の曝露量評価

マレーシアでは、Table 1に示すように、ガソリン中の鉛平均濃度は無鉛ガソリンの販売が始まる1992年から減少し始める。本研究では、鉛曝露によりもたらされる健康リスクを血液中鉛濃度を指標として評価する。

#### (1) 鉛の経口摂取

Table 2にマレーシアにおける鉛の経口摂取量を示す。データは比較的最近（1990年代）の報告値に限られており、鉛汚染が重篤であったと考えられる1980年代の食品中鉛濃度の報告値がない。そこで本研究では、日本における食品中鉛濃度の経年変化の報告値<sup>10),11)</sup>を参照して、PBPKモデルの入力値として適用可能なマレーシアにおける鉛経口摂取量を推定する。すなわち、日本では、1950年代以降について、食品中鉛濃度の報告値<sup>10),11)</sup>があり、それに基づいて経口摂取量の経年変化を把握することが可能である。その結果、1950年代から1980年代にかけて、食品中の鉛濃度はほぼ一定とみなすことができ、1980年代から現在にかけて、土壌（食料生産の場）中の鉛濃度もほぼ一定とみなせる<sup>12)</sup>。従って、経気道鉛摂取量の急激な減少に比較して、有鉛ガソリン規制後（1970～80年代）の日本人による経口鉛摂取量には大きな経年変化は無く、有鉛ガソリン規制後（1980年代）の飲料水中濃度と食品中濃度の合計として評価される値<sup>12)</sup>を鉛経口摂取量としてPBPKモデルの入力値に採用している。この値（Table 2参照）は日本人の代表的な献立に対して材料中の濃度変動を反映させた最小値-最大値として与えられている。

マレーシアにおいても、ガソリン中の鉛規制が経口鉛摂取量に及ぼす影響は小さいと仮定し、マレーシアの報告値（Table 2参照）をモデル入力値とす

Table 2 Dietary intake of lead including drinking water

Dietary intake <sup>a)</sup>	Nation	People	Year
10.1 (GM) <sup>b)</sup>	Malaysian <sup>2)</sup>	Pregnant women	1996
133 (AM) <sup>c)</sup>	Malaysian <sup>13)</sup>	Female Univ. students	1995
70-170	Japanese <sup>12)</sup>	General publics	1980
105-295	Japanese <sup>12)</sup>	Hard/Heavy workers	1980

Note: a) Unit is  $\mu\text{g}/\text{day}$ . b) GM is geometric mean., and c) AM is arithmetic mean.

Table 3 Dietary intake of lead including drinking water in Malaysia

Dietary intake <sup>a)</sup>	Estimation <sup>b)</sup>	People
100-243	$(70-170) \times 10/7$	General public
150-421	$(105-295) \times 10/7$	Hard/Heavy worker

Note: a) Unit is  $\mu\text{g}/\text{day}$ .

b) Refer to text for parameter of 10/7.

る手法が望ましい。しかしながら、マレーシアの鉛経口摂取量データは2つしか得られず、値が大きく異なっている。報告値が大きな変動を呈する原因の一つとして、鉛の分析方法の相違を挙げることができ、分析方法は必ずしも不適切とは断定できず、PBPKモデルの入力値として信頼できる値を現地実測値から選定できない。

本研究では、マレーシアの報告値と関連づけられる鉛経口摂取量の推定を行った。1990年代に、ほぼ同じ分析法（Watanabe<sup>13)</sup>）により測定された経口鉛摂取量は日本人に対して $7 \mu\text{g}/\text{day}$ <sup>13)</sup>、マレーシア人に対して $10 \mu\text{g}/\text{day}$ <sup>2)</sup>と報告されている。そこで、日本人に対する鉛経口摂取量<sup>12)</sup>（公衆の構成員、 $70-170 \mu\text{g}/\text{day}$ ：重・強作業員、 $105-295 \mu\text{g}/\text{day}$ ）に補正係数（国状の相違を補正する係数）を乗じて、マレーシア人の鉛経口摂取量の推定値（Table 3参照）とする。

文献<sup>14)</sup>によれば、マレーシア女子大生50人の食事経路の鉛摂取量は、 $133 \pm 77 \mu\text{g}/\text{day}$ （算術平均値、以下AM）（ $0-333 \mu\text{g}/\text{day}$ ）である。鉛経口摂取の支配経路は魚介類である。マレーシア産米中の鉛濃度は報告者により変動がみられ、 $0.6 \mu\text{g}/\text{g}$ （幾何平均値、以下GM）との報告<sup>15)</sup>や、 $8.94 \text{ng}/\text{g}$ との報告<sup>2)</sup>がある。前者の米を1日1人当たり216 g（マレーシアの統計値<sup>14)</sup>）摂取すると $130 \mu\text{g}$ （ $=0.6 \times 216$ ）の鉛を米だけから摂取することになる。これらの調査データはTable 3の推定値と矛盾しない。

本研究ではTable 3の値を経口摂取量のモデル入力値とするが、大気中鉛濃度の減少が経口鉛摂取量の減少に反映されるには長い時間が必要である。例えば、Toyoda<sup>20)</sup>は日本人による経口鉛摂取量が1980年代に暫減し、1990年代に平衡値（約 $40 \mu\text{g}/\text{day}$ ）に

**Table 4** Lead concentration in ambient air (PbA)

Nation	Concentration <sup>a)</sup>	Year
Malaysia <sup>17)</sup>	0.03~0.462	1990's
Malaysia <sup>2),18)</sup>	0.85~1.5	1980's
Japan <sup>19)</sup>	0.05~4.71	1970's
Japan <sup>19)</sup>	0.005~0.13	1990's

Note: a) Unit is  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ .

達していることを報告している。地表などに沈着した鉛の動態や食物連鎖を介しての人体移行などによる長期影響については別途検討する必要がある。

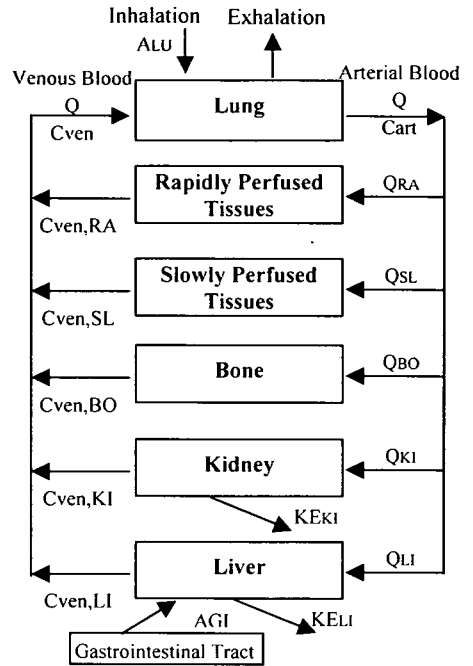
(2) 鉛の経気道摂取

日本では1972年以降、全国の主要都市において環境庁(当時)により大気中鉛濃度が計測されている。この大気中鉛濃度の報告値<sup>12)</sup>によると、ガソリンの無鉛化が進められた1970年代の初頭から、大気中鉛濃度は大都市において大きく減少している。

マレーシアの大気中鉛濃度の報告値は限られているが、例えばTable 4に示すように、1980年代および1990年代の測定データを得ることができた。これらの報告値は、首都Kuala Lumpur (E105.5, N3.0° ; 人口150万人, 241km<sup>2</sup>) およびその周辺のKlang Valley (人口: 295万人, 2830km<sup>2</sup>) における測定値であり、マレーシア全土についての平均値や統計的変動は報告されていない。本研究ではガソリン無鉛化政策の効果を評価することを目的としている。ガソリン消費量が多く自動車排気ガスの影響を強く受けている大都市に注目し、そこに居住する標準的なマレーシア人を検討対象とする必要があることから、文献<sup>17)</sup> (Table 4参照) の大気中鉛濃度を鉛の経気道摂取量評価の入力データとして利用する。これらの値は、算術平均値として首都の中心部 (0.462  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) と周辺部 (0.03  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) に対して与えられており、大都市の平均的な大気最大値及び最小値として利用できると考えられる。

(3) 血液中鉛濃度を評価するためのPBPKモデル

本研究では、Morisawa<sup>12)</sup>がO'Flaherty<sup>22)</sup>のモデルを簡略化(骨表面から骨内部への鉛の拡散移動を無視)して作成したPBPKモデルを血液中鉛濃度の計算に適用した。モデルの基本構造をFig.1に示す。記号の意味は付録2に一覧する。PBPKモデルは、Fig.1に示す臓器・組織毎に鉛の物質収支関係を記述することにより得られる、一連の常微分方程式で構成される。このモデルの妥当性はマウスおよび人への鉛投与実験データに照らして検証済みである<sup>12)</sup> ことから、モデルに含まれるパラメータ値等はMorisawa<sup>12)</sup>と同じ値を用いることにする。マレーシ



**Fig. 1** PBPK model of lead used in this study

**Table 5** Lead concentration in blood of Malaysian (PbB)

People	PbB ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	Year
Women/Pregnant women	4.56 <sup>2)</sup> ~7.71 <sup>1)</sup>	1990's
Pregnant women	15.5~17.3 <sup>21)</sup>	1980's

ア人の体重や臓器・組織重量の報告値を入手できないため、同じアジア人である標準日本人のデータ<sup>23)</sup> を準用した。マレーシア人に対する鉛経口摂取量 (Table 3) と大気中鉛濃度 (Table 4) を入力することで、マレーシア人の血液中鉛濃度を計算することができる。

(4) マレーシア人の血液中鉛濃度 (PbB)

マレーシア人について、Table 5に示すように1980年代および1990年代の血液中鉛濃度(測定場所は、首都Kuala Lumpur およびその近郊のKlang Valley地域)を得ることができた。

Table 5によればマレーシアにおいて、1980年代から1990年代にかけて、血液中の鉛濃度(PbB)が半分以下に低下していることがわかる。1982年から推進されたガソリンの無鉛化政策の効果が血液中鉛濃度の減少として現れているとおもわれる。

文献<sup>1)</sup>に示される1990年代マレーシアの血液中鉛濃度平均値(幾何平均値7.71  $\mu\text{g}/\text{dL}$ )は、安全と考えられる10  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満であるが、濃度範囲は、2.03~29.48  $\mu\text{g}/\text{dL}$ に及び、10  $\mu\text{g}/\text{dL}$ を示す人々は確実に

存在する。

#### (5) PBPKモデルによる血液中鉛濃度の評価

都市部に居住する平均的なマレーシア人成人の1990年代における血液中鉛濃度を、一般人と重・強作業者に分けて評価した。計算手法上の一般人と重・強作業者との相違は、食料の消費に伴う鉛の経口摂取量のみである。マレーシア人の経口鉛摂取量としてTable 3の値を採用し、かつ大気中鉛濃度としてTable 4の値を採用し、PBPKモデルを用いて血液中鉛濃度を算定した。評価結果をTable 6の下段に示す。

一般的なマレーシア人成人の血液中鉛濃度が2.8~7.0 µg/dLの範囲にあることをTable 6は示している。この推定値は、女性及び妊婦の幾何平均値である4.6~7.7 µg/dL (Table 5参照) とほぼ一致しており、本研究で推定したマレーシア人の平均的な経口鉛摂取量は妥当な値であるといえる。

重・強作業者の場合には、鉛の経口摂取量が多いと安全レベルである10 µg/dLをわずかに超える可能性が示唆されたが、機能障害に対する閾値の30 µg/dLには達しない。つまり、一般人、重・強作業者ともに、現在の日常レベルにおける平均的なレベルで鉛に曝露されている限りは、鉛に起因する健康障害を起こすリスクは心配のないレベルであると考えられる。

### 4. 健康リスク評価

#### (1) 大気中鉛濃度の減少と血液中鉛濃度

ガソリン無鉛化の効果を評価するために、現在の大気中鉛濃度と総ガソリン販売量とから、鉛添加が全く規制されなかった場合の大気中鉛濃度(PbA)を以下の手順により推定する。すなわち、

- a) 1997年のマレーシアにおけるガソリン販売量は、有鉛ガソリンが110万リットルに低下し、無鉛ガソリンは500万リットルを超えていると報告<sup>4)</sup>さ

れている。従って、無鉛ガソリンが販売されなければ、合計約600万リットル(6倍)の有鉛ガソリンが販売消費されたと考えられる。特に都市域における大気中鉛濃度の大部分は有鉛ガソリン消費起源であると考えられることから、PbAはガソリン消費量に比例すると仮定し<sup>12)</sup>、Table 4に示す1990年代のPbAを6倍することにより推定値0.18~2.77 µg/m<sup>3</sup> (= 6×(0.03~0.462) µg/m<sup>3</sup>)を得る。

- b) Table 1に示すように1994年以降は、ガソリン中の鉛濃度は0.15 g/Lに規制されている。濃度規制前の鉛濃度0.84 g/Lの有鉛ガソリンが使用され続けたと仮定すると、上記の推定PbAは更に5.6倍(=0.84/0.15)する必要がある。

- c) 従って、ガソリンを無鉛化しない場合のマレーシア都市部にけるPbAは、1.00~15.5 µg/m<sup>3</sup> (= 5.6×(0.18~2.77) µg/m<sup>3</sup>)と推定される。

ここで推定した有鉛ガソリン非規制時のPbAを用い、PBPKモデルにより血液中鉛濃度PbBを評価した。結果をTable 6の上段に示す。ただし、経口摂取量はガソリンの無鉛化に関係なくTable 3の数値を適用している。

ガソリンが無鉛化されず、現在まで高濃度に鉛を含有するガソリンのみが販売されていた場合には、マレーシア人の血液中鉛濃度は一般人では4.1~24.0 µg/dLに上昇し、重・強作業者では5.4~27.1 µg/dLに上昇する(Table 6)。ガソリンへ鉛添加が規制されなくても、平均的なマレーシア人の血液中鉛濃度は機能障害を起こすとされる限度値(障害レベル、30 µg/dL)を超えないことをTable 6は示している。しかしながら同時に、一般人も重・強作業者も、血液中鉛濃度が、本研究で安全レベルとした10 µg/dLを超える可能性が大きいことが示されている。

Table 6によれば、低い大気中鉛濃度に曝露される環境に住む人の血液中鉛濃度がほとんど減少しないのに比較して、高い大気中鉛濃度に曝露される環境に住む人の血液中鉛濃度の減少程度が著しく大きいことが分かる。また、ガソリンへの鉛の添加が規制されている現在では、一般人の血液中鉛濃度(2.8~7.0 µg/dL)は、安全レベル10 µg/dLを下回っている

Table 6 Lead concentration in blood, estimated in cases with and without leaded gasoline regulations

Cases	Simulation Condition	Lead conc. in air [µg/m <sup>3</sup> ]	Lead concentration in blood [µg/dL]			
			General publics		Hard/heavy workers	
			Minimum (Dietary intake, 100 [µg/day])	Maximum (Dietary intake, 243 [µg/day])	Minimum (Dietary intake, 150 [µg/day])	Maximum (Dietary intake, 421 [µg/day])
Without leaded Gasoline regulation	1.00	4.1	7.7	5.4	11.9	
With leaded Gasoline regulation	0.03	2.8	6.5	4.1	10.8	
Without leaded Gasoline regulation	15.5	21.3	24.0	22.3	27.1	
With leaded Gasoline regulation	0.462	3.4	7.0	4.7	11.3	

が、鉛添加規制がない場合にはこれを大きく超える場合が起こりうることを示している。さらに、重・強作業者では安全レベル10 µg/dLを下回るのは、鉛の経口摂取が非常に少ない場合のみである。これらの評価結果は、ガソリンへの鉛の添加規制は、環境中で高濃度の鉛に曝露される人々の健康リスクの低減に大きな効果をもたらすことを示唆している。

## (2) 健康リスクの低減効果

ガソリンの無鉛化による健康リスクの低減効果を、一般人のPbBが障害レベルおよび安全レベルを超える確率を指標にして、定量的に評価することをこころみる。

### a) 障害レベルを超える確率

一般人のPbBが障害レベル(30 µg/dL)を超える確率を評価する。

血液中鉛濃度PbBは、人体への総鉛曝露を直接的に反映している。マレーシア人<sup>1)</sup>及び日本人<sup>13)</sup>に対する疫学調査によれば、PbBの測定値は対数正規分布すると報告されている。確率密度関数 $f(z)$ は次式で与えられる。

$$f(z) = (1/2\pi)^{0.5} \exp(-z^2/2)$$

ここで、 $z = (\log(\text{PbB}) - m) / \sigma$ 、 $m$ 及び $\sigma$ は $\log(\text{PbB})$ のそれぞれ平均と標準偏差である。

マレーシア人のPbBの標準偏差は、常用対数値で0.20 (=  $\log(1.58)$ )と報告<sup>1)</sup>されている。ここではこの値を一般人の標準偏差とし、常に一定であると仮定する。Table 6に示すようにガソリンへ鉛の添加が規制されず、現在まで高濃度に鉛を含有するガソリンのみが販売されて続けた場合には、血液中の鉛濃度は一般人の場合で4.1~24.0 µg/dLと評価されていることから、規制がない場合のPbBの幾何平均値は、9.9 (=  $(4.1 \times 24.0)^{0.5}$ ) µg/dLと推定される。同様に、規制が実施されている現在の幾何平均値は、4.4 (=  $(2.8 \times 7.0)^{0.5}$ ) µg/dLとなる。これらの平均値と標準偏差を有するPbBの確率密度分布をFig.2に示す。

鉛添加が規制されない場合、PbBが30 µg/dLを超える確率は、 $z = \{\log(30) - \log(9.9)\} / \log(1.58) = 2.4$ から無限大まで確率密度関数を積分することにより $8.0 \times 10^{-3}$ と計算される。鉛添加が規制される場合には、PbBが30 µg/dLを超える確率は、 $z = \{\log(30) - \log(4.4)\} / \log(1.58) = 4.2$ から無限大まで確率密度関数を積分することにより $1.5 \times 10^{-5}$ となる。

この評価計算は、極めて簡単な仮定の下に行われており、本来は規制の有無による標準偏差の変化等、十分な調査データに基づいて評価すべきである。しかし、この評価では、PbBが30 µg/dLを超える確率

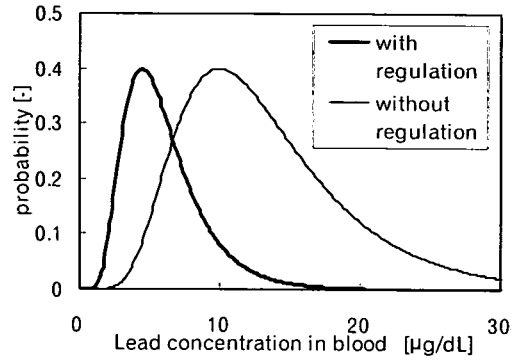


Fig.2 Probability distribution of lead concentration in blood estimated for both cases with and without gasoline regulation

が、ガソリンへ鉛の添加を規制することにより、2桁も低下し、 $10^{-5}$ のレベルに近づくことを示している。

発癌性化学物質の管理では、しばしばリスク管理の目標値として「意に介しないリスクレベル(deminimis level)」が参照され、例えば水道水中に含まれる発癌性化学物質に対する基準値が生涯発癌死亡リスク $10^{-5}$ に相当する濃度として設定されている。マレーシアで実施されたガソリンの無鉛化政策は、PbBが30 µg/dLを超える人々の割合を、 $10^{-5}$ 程度に低減させたことが分かり、リスクレベルを $10^{-5}$ 程度に抑制する施策として有効であったと考えられる。

### b) 安全レベルを超える確率

一般人のPbBが安全レベル(10 µg/dL)を超える確率を評価する。

標準偏差は文献<sup>1)</sup>より、 $\sigma = 0.46 = \log(1.58)$ で常に一定であると仮定する。先と同様に鉛の添加規制がない場合の平均PbBを9.9 µg/dLとし、鉛の添加規制が実施されている現在の平均PbBを4.4 µg/dLとする。

鉛添加が規制されない場合、PbBが10 µg/dLという安全レベルを超える確率は、確率密度関数 $f(z)$ を $z = \{\log(10) - \log(9.9)\} / \log(1.58) = 0.022$ から無限大まで積分することで計算され、0.49となる。これは、安全レベルを超える人々の割合が全体の49%であることを示す。鉛添加が規制される場合、PbBが10 µg/dLを超える確率は、同様に確率密度関数を $z = \{\log(10) - \log(4.4)\} / \log(1.58) = 1.8$ から無限大まで積分することで計算され、 $3.7 \times 10^{-2}$ となる。これは、安全レベルを超える人々の割合が全体の3.7%であることを示す。

ガソリンの無鉛化政策の目標を、PbBの限度値として10 µg/dLという、より厳しい基準値(安全レベル)に設定すると、基準値を超える人々の割合は

$3.7 \times 10^{-2}$ に止まることになる。ただし、基準値を超えるPbBを有する人々の割合は、有鉛ガソリン非規制時の49%から現在では3.7%に減少させており、人々の健康リスクの低減に貢献したことがわかる。

現在の鉛曝露環境であれば、マレーシア人の血液中鉛濃度は、大多数の人々が安全レベルに収まっていることを示唆している。

### c) 評価結果の不確かさ

すでに述べたように本研究で用いたPBPKモデルは、マウスやヒトに対する鉛投与実験データに照らして、その妥当性が検証されている<sup>12)</sup>。しかしマレーシア人の経口摂取量とその経年変化並びに食習慣等、鉛への曝露形態は必ずしも十分には把握されておらず、これらの条件の変動によってPBPKモデルによる計算結果も変動する。Table 6に示した血液中鉛濃度の推定結果は、実測値(Table 5)とよく一致しており、結果的に、PBPKモデルによる推定が妥当性を欠くものではないことを示している。しかし、血液中鉛濃度が障害レベルおよび安全レベルを超える確率の評価においては、血液中鉛濃度の標準偏差がガソリン無鉛化政策の前後で不変であることを仮定していることに見られるように、統計的処理が可能な程度に十分にはデータが蓄積されていないため、多くの仮定の元に設定した基準値を超える確率が試算されている。評価結果にはなお多くの不確かさが包含されていることに留意する必要がある。

## 5. 結論

本研究で得られた主な結論を以下にまとめる。

- (1) 日本人の経口鉛摂取量を参照してマレーシア人の経口鉛摂取量を推定し、PBPKモデルによりマレーシア人の血液中鉛濃度 PbB を評価した。評価結果はマレーシア人の実測 PbB とほぼ一致し、マレーシア人の経口摂取量の推定が妥当であることが示唆された。
- (2) ガソリンへの鉛添加が規制されず高い鉛濃度の環境に曝露される場合でも、標準的なマレーシア人の血液中鉛濃度は、機能障害を防止するための限度値  $30 \mu\text{g}/\text{dL}$  を下回ると評価された。
- (3) 高い大気中鉛濃度に曝露される人々の血液中鉛濃度の減少程度は、低い大気中鉛濃度に曝露される人々の血液中鉛濃度の減少程度よりも、はるかに大きいことが示された。ガソリンへの鉛添加の規制は、高濃度の鉛に曝露する機会が大きい人々の健康リスクの低減に大きく役立ったと考えられる。

る。

- (4) マレーシアで実施されたガソリンの無鉛化政策は、PbB が  $30 \mu\text{g}/\text{dL}$  を超える人々の全人口に占める割合を  $10^{-5}$  程度にまで低減させたことが示された。
- (5) マレーシアで実施されたガソリンの無鉛化政策は、PbB が  $10 \mu\text{g}/\text{dL}$  を超える人々の割合を全人口の 3.7%程度にまでに減少させたことが示された。現在の鉛曝露環境であれば、マレーシア人の血液中鉛濃度は、大多数の人々が鉛への慢性曝露に起因する健康リスクを心配しなくて良いレベルに収まっていると考えられる。

謝辞：本研究は、著者の一人である颯田が平成13年度文部科学省内地研究員として京都大学において実施した共同研究の成果を取りまとめたものである。岩手大学農学部教授古賀潔先生には本研究を遂行するために多大なご配慮を戴いた。本研究の成果には、日本学術振興会の援助を得て行われている拠点大学方式による学術交流事業(JSPS-VCC)の成果の一部、および科学研究費補助金基盤研究(B)(2)No.11691150(旧国際学術研究)の交付を得て実施した成果の一部が含まれている。PBPKモデルによる数値計算には、京都大学大型計算機センターの計算機を使用した。また、マラヤ大学助教授 Sharifuddin bin Md Zain博士にはマレーシアの環境中鉛について多くの情報を戴いた。記して深謝の意を表します。

### 付録1

標準人(reference man)とは、ICRPが放射線による被曝量評価のために導入した概念<sup>24)</sup>であり、解剖学的生理学的に規格化した人体モデルである。身体組織・器官の大きさ、質量、水・空気の摂取量などが成人した欧米人について決められている。標準的なマレーシア人とは、マレーシア人を解剖学的生理学的に規格化した人体を想定しているが、標準マレーシア人についてのデータが入手できないため本研究では、同じアジア人である標準日本人のデータ<sup>23)</sup>を準用した。また、本研究で言う「一般人」と「重・強作業者」とは、食料消費量の相違を反映して、鉛の経口摂取量が異なるのみである。

### 付録2 PBPKモデル(Fig.1)の記号

AGI：経口吸収(率)

ALU：経気道吸収(率)

KEKI：腎臓からの排泄（速度）  
 KELI：肝臓からの排泄（速度）  
 Cart：動脈血液中鉛濃度  
 Cven：静脈血液中鉛濃度  
 Cven,BO：骨組織から静脈へ向かう血液中鉛濃度  
 Cven,KI：腎臓から静脈へ向かう血液中鉛濃度  
 Cven,LI：肝臓から静脈へ向かう血液中鉛濃度  
 Cven,RA：速い灌流組織から静脈へ向かう血液中鉛濃度  
 Cven,SL：遅い灌流組織から静脈へ向かう血液中鉛濃度  
 Q：血液の心拍出量  
 QBO：骨組織の血液の流量  
 QKI：腎臓の血液の流量  
 QLI：肝臓の血液の流量  
 QRA：速い灌流組織の血液の流量  
 QSL：遅い灌流組織の血液の流量

#### 参考文献

- 1) Hisham, H.J., Chuah, S.Y., Nasri, I.N. and Fairulnizam, M.N.M.: Blood Lead level of pregnant women from the Klang Valley, *Med. J. Malaysia*, Vol.53, pp. 76-81, 1998.
- 2) Moon, C.S., Zhang, Z.W., Watanabe, T., Shimbo, S., Noor, H.I., Jamal, H.H. and Ikeda, M.: Non-occupational exposure of Malay women in Kuala Lumpur, Malaysia, to cadmium and lead, *Biomarkers*, Vol.1, pp. 81-85, 1996.
- 3) Ban on leaded petrol in 2000, *The News Straits Times*, April 2, 1998.
- 4) Leaded petrol to be phased out nationwide by January, *The News Straits Times*, June 4, 1998.
- 5) Team to tackle shortage of essential items, *The Business Times*, December 1, 1998.
- 6) 日本産業衛生学会：許容濃度の勧告(2001), 産業衛生学雑誌 Vol.43, pp. 95-118, 2001.
- 7) Ikeda, M., Watanabe, T., Koizumi, A., Fujita, T., Nakatsuka, H. and Kasahara, M.: Dietary intake of lead among Japanese Farmers, *Arch. Environ. health*, Vol.44, pp. 23-27, 1989.
- 8) Sale of Tainted Salt Withdrawn, *The Star*, December 22, 1995.
- 9) <http://prn.usm.my/report/content.htm>
- 10) Horiguchi, S.: Lead in Foods, *Science for Labor (Roudo-no-Kagaku)*, Vol.14, pp. 665-672, 1959. (in Japanese)
- 11) Horiguchi, S., Kurono, T. and Ninomiya, K.: Lead Content of Daily Foods in Japan at Present (Part9), *Seikatsu-Eisei*, Vol.24, pp. 184-187, 1980. (in Japanese)
- 12) Morisawa, S., Hidaka, H. and Yoneda, M.: Historical review of health risk aspects with the related gasoline regulation in Japan, based on the PBPK model, *J. of Global Env. Eng.*, Vol.7, pp. 63-78, 2001.
- 13) Watanabe, T., Nakatsuka, H., Shimbo S., Iwami O., Y., Moon, C.S., Zhang, Z.W. and Ikeda, M.: Reduced Cadmium and lead Burden in Past 10 Years in Japan, Report for the Grant-in-Aid for Scientific Research No.06454228, pp. 5-42, 1996.
- 14) Zawiah, H. and Rosmiza, A.H.: Evaluation of trace elements iron, Zinc and lead in the diet of female university students, *Malaysian Journal of Nutrition*, Vol.1, pp. 31-40, 1995.
- 15) Siti, M., Tee, E.S. and Chong, T.H.: Lead content of some Malaysian foodstuffs, *Proceedings of Nutritional society of Malaysia*, Vol.3 pp. 93-104, 1988.
- 16) *Rice Post-Harvest Technology*, The Food Agency, Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries, Japan, p.103 1995.
- 17) Jamal, H.H. and Zailina, H.: Lead and cadmium content of total suspended particulates in the atmosphere over the Klang Valley, *Pertanika*, Vol.3 pp. 57-65, 1995.
- 18) Jamal, H. H., Zailina, H., Ariffin, O. and Shamsul, B.S.: Environmental Lead Monitoring, *LAPORAN MESYUARAT PROGRAM PEMANTAUAN PLUMBUM KEBANGSAAN*, p.121, 2000.
- 19) Japanese EPA: *Status of the Atmospheric Pollution in Japan*, Each year edition, Dept. of atmospheric Quality Conservation, Environmental Protection Agency Japan, 1972-1997. (in Japanese)
- 20) Toyoda, M., Matsuda, R., Ikarashi, A. and Saito, Y.: Estimation of Daily Dietary Intake of Environmental Pollutants in Japan and Analysis of the in Contamination Roots, *Food Sanitation Research (Shokuhin-Eisei-Kenkyuu)*, Vol.48, No.9, pp. 43-65, 1998. (in Japanese)
- 21) Lim, H.H., Ong, C.N., Domala, Z., Phoon, W.O. and Khoo, H.E.: Blood Lead level in Malaysian urban and rural pregnant women. *Publ. Hlth Lond*, Vol.95, pp. 23-29, 1985.
- 22) O'Flaherty, E. J.: Physiologically Based Models for Bone-seeking Elements,3. Human Skeletal and Bone Growth, *Toxicol. Aool. Pharmacol.*, No.111, pp. 332-341, 1991.
- 23) Tanaka, G.: Reference Japanese, *Safety Analysis Report*, NIRS-M-85, National Institute of Radiological Sciences, 1992.
- 24) ICRP: *Report of the Task Group on Reference Man*, A report of prepared by a task group of ICRP Committee 2, ICRP publication 23, Pergamon Press, Oxford, 1975.

(2002. 2. 6 受付)



## A HEALTH RISK EVALUATION WITH THE LEADED GASOLINE REGULATION IN MALAYSIA, USING THE PBPK MODEL

Naoya SATTA, Shinsuke MORISAWA, Minoru YONEDA and Aki NAKAYAMA

In many countries, the leaded gasoline regulation has been carrying on these years to prevent the airborne lead related health risks. In this study, the Malaysian leaded gasoline regulation was examined from the viewpoint of the health risk reduction. The lead exposure to reference Malaysian was evaluated through the both pathways of dietary and respiratory intake, and the lead concentration in blood (PbB) was estimated by using the physiologically based pharmacokinetic model (PBPK model).

Consequently, the present lead exposure level of Malaysian is low enough for keeping PbB under the limit concentration of 30  $\mu\text{g}/\text{dL}$ . Most of Malaysians are holding PbB under the lower limit of 10  $\mu\text{g}/\text{dL}$ .