原 著

鉛中毒に対する生体の感受性に関する研究

第1報 ラットおよびヒト末梢赤血球中 δ -aminolevulinic acid dehydratase 活性について

丸 田 英 夫*

SUSCEPTIBILITY OF LIVING ORGANISM TO
LEAD POISONINGPart 1. The Normal Value of Erythrocyte δ -Aminolevulinic Acid
Dehydratase Activity in Rats and Humans

Hideo MARUTA†

Recently, there have been many reports as to the erythrocyte δ -aminolevulinic acid dehydratase (ALA-D) activity of lead workers and lead administrated experimental animals. But, there have been only a few data that investigated the factors effecting the variation of ALA-D activity from the subjects not occupationally exposed to lead. This study was intended to know some factors influencing on the normal ALA-D activities of rats and humans. The ALA-D activity of male Wistar rats were determined in relation to age and the effect of blood drawing was examined. The ALA-D activity of inhabitants in rural and urban districts were also determined.

The results were as follows:

- 1) The ALA-D activity of intact rats showed 0.77 ± 0.09 μ moles PBG/h/ml RBC in those at 3 weeks of age, 0.11 ± 0.02 in 9 weeks, 0.14 ± 0.06 in 17 weeks, 0.15 ± 0.07 in 27 weeks, and 0.19 ± 0.02 in 58 weeks. The value of ALA-D activity of rats indicated remarkable decrease before 9 weeks of age, and then became stable up to 58 weeks, though with apparently slight increase. Those phenomena kept pace inversely with body weight of rats up to 250 g.
- 2) Blood drawing gave a marked difference of ALA-D activity between young and adult rats. The ALA-D activity 24-48 hours after blood drawing was elevated considerably in young rats as compared with adult ones.
- 3) An excellent inverse correlation was found between erythrocyte ALA-D activity and peripheral blood findings of rats. The coefficient of correlation of ALA-D activity with Ht, Hb and RBC value was -0.91 , -0.81 and -0.78 , respectively.
- 4) The ALA-D activity in urban population were studied in three age groups (6 children, 146 youths and 20 the aged). There were no differences in ALA-D activity by age and sex.
- 5) The ALA-D activity in rural residents 47 years old and over were examined too. Significant statistical difference of ALA-D activity was observed between males and females ($p < 0.001$).

I. は じ め に

従来より職業病における健康管理の際に、同じ環境下

の作業でも中毒症状の発現に大きな差のあることが知られている。とくに鉛中毒に対する個体間の感度の違いに関しては、次のような多くの因子が報告されているが十分解明されていない。

すなわち、動物実験では鉛の投与方法の違いにより体内分布が異なること¹⁾。実験動物の系統によって鉛の吸収や、赤血球数、体重、臓器重量、組織所見に差がみられ

* 東京歯科大学衛生学教室 (主任: 西村正雄教授)

昭和51年11月1日受付

† Department of Hygiene, Tokyo Dental College
(Director: Prof. Masao Nishimura)

Received for publication, November 1, 1976

ること²⁾。実験動物の飼育条件については、低タンパク食³⁾や低カルシウム食⁴⁾が鉛の毒性を高め、また鉄分の少ない食餌を与えると尿中鉛排泄の増加や肝臓、腎臓、骨に多量の鉛沈着がおこる⁵⁾という報告もある。鉛中毒と自然環境との関係については、鉛中毒家兎を高原気候下の戸外で飼育すると貧血の回復や体重増加が早い⁶⁾といわれ、さらに鉛中毒前の種々なる金属の前処置により、マウスやラットの致死量に変化をきたすことや、交差耐性の生ずることが報告されている⁷⁻⁹⁾。また酢酸鉛を皮下注射した家兎の場合、幼若期では成熟期にくらべて中毒症状の発現が強く、ことに神経障害において著しいと報告¹⁰⁾されている。アイソトープを用いた実験においては、幼若ラットでは成熟期にくらべ臓器中の鉛の蓄積が多いこと¹¹⁾や、授乳期ラットの²⁰³Pb腸管吸収が非常に高いこと¹²⁾が示されている。

ヒトの鉛中毒に対する感受性に関しては、小児の鉛脳症で代表されるように年齢因子が大きいこと^{13,14)}はよく知られている。発症時期は春から夏に多い¹⁵⁾とされ、人種的には同じ居住環境下でも有色人種のほうが血中鉛濃度が高い¹⁶⁾と報告されている。また同一環境の鉛作業ではアルコール常用者がより中毒になりやすい¹⁷⁾といわれている。

一方、近年鉛暴露に対して非常に感度の高い検査項目として末梢血中デルタアミノレブリン酸脱水酵素活性(以下ALA-Dと略す)の測定が広く行なわれるようになった。しかしこのALA-Dの評価にしても、まず正常値が問題となってくる。そこでヒトおよびラットのALA-D正常値を追求したところ、とくにラットのALA-Dが加齢とともに減少し、また採血などによっても著しく変動することを認めた。

加齢によるALA-Dの著しい低下がヒトを含め他の動物にも共通の現象か否かは、前述のこととも関連して重要なことである。それゆえ、鉛中毒に対する感受性について議論する際にまず問題となるのはALA-Dの生理的変動、とくに性、年齢は重要な要因と考えられる。そこで、一連の本研究の第一の問題として、鉛によってその活性低下が鋭敏に示されるALA-Dの値について動物およびヒトにおいて、性、年齢などの要因を以下のように検討した。

II. 実験方法および調査対象

ラットおよびヒトにつき、加齢や貧血によるALA-Dの変化とヘマトクリット値との関連をみるため、以下の方法で実験を行なった。

1. 測定方法

a) 貧血をみるための検査：ヘマトクリット値(Ht)は毛細管法、血色素量(Hb)はシアノメトヘモグロビン法、赤血球数(RBC)は東亜医用電子KK製ミクロセルカウンターで測定した。

b) ALA-D測定法：ALA-DはJ. Nikkanenらの方法¹⁸⁾により測定したが、以下にその概略を述べる。

試薬—実験に用いた試薬はすべて特級を使用した。①ALA溶液—Sigma社製δ-aminolevulinic acid HClの168 mgを二次蒸留水で溶解し、リン酸1ナトリウム780 mg、リン酸2ナトリウム710 mgを加え、pH 6.4に調整後、全量100 mlとした。②エールリッヒ試薬—ジメチルアミノベンズアルデヒド1 gを酢酸で溶解し、16 mlの70%過塩素酸と酢酸を加えて50 mlとした。③トリクロル酢酸溶液(TCA)—トリクロル酢酸10 gと塩化第二水銀2.715 gを溶解し100 mlとした。

使用器具および装置—ALA-D測定に用いた器具はすべて洗剤洗後、10%硝酸液で洗浄、さらに二次蒸留水で洗ったものを使用した。吸光度測定には島津分光光度計201型を用いた。

測定法—全血0.2 mlを1.3 mlの二次蒸留水に加え、37°C 10分間加温して完全に溶血させた。この溶血液にALA溶液1 mlを加え十分攪拌後、盲検用としてこの1 mlとTCA溶液1 mlを混合し、検体、盲検とも37°C 1時間加温した。検体に1 mlのTCA溶液を加えて反応を停止させた後、遠沈し、上清液1 mlにエールリッヒ試薬1 mlを加え、5分後に波長555 nmにて、盲検に対する吸光度を測定した。ALA-Dは次式で示される。

$$\text{ALA-D} = \frac{\text{吸光度} \times 80.6}{\text{Ht}(\%) } \quad \mu\text{mol PBG/h/ml RBC}$$

2. 動物実験

a) 実験動物：Wistar系雄ラット(静岡実験動物協同組合より購入したSTD-Wistar)を用い、3週齢より気温20~24°C、湿度60~70%の恒温室にて飼育した。飼料はオリエンタル酵母KK製MF固形飼料を、また水は自動給水器にて水道水を自由摂取させた。

b) 実験方法：上記のように管理したラットにつき以下の実験を行なった。なお採血はエーテル麻酔後、頸静脈より行なった。①使用したラットの匹数、週齢および体重はTable 1に示した。3週齢より58週齢の各週齢群につき、ALA-D、Ht、HbおよびRBCを測定し、その関連をみた。②採血によるALA-Dの変化をみるため次のような実験を行なった。5~6週齢と17週齢の

Table 1. Number and body weight of rats used in the experimental groups according to weeks of age.

Group (weeks)	Number	Body weight (g)
3	14	40—58
4	19	78—100
5	11	112—137
7	20	152—182
9	10	207—238
11	4	234—237
17	10	268—335
27	5	305—362
58	10	400—472

ラット3匹ずつ, おおの 0.4 ml, 1.0 ml 採血し, 24 および 48 時間後の ALA-D の変動をみた. また 13 週齢のラットにつき 2.0~3.0 ml 採血し, ALA-D の変化を追求した.

3. 被検者

今回対象とした被検者は職業的鉛暴露のない健康な都市在住の小児, 青年, 老人と, 農村在住の 47 歳以上のグループについて ALA-D を測定した. また検査時期は季節変動を考慮して 7 月中旬から 9 月上旬にかけて行なった.

a) 都市在住一般住民について: 若年者と高齢者の ALA-D を同時に測定するため, 千葉県市川市に居住する小児 6 名 (4~11 歳, 男子) と高齢者 20 名 (60~80 歳, 男子 7 名, 女子 13 名) を対象とした. また青年については都内に 3 年以上居住する某大学学生 146 名 (21~25 歳, 男子 119 名, 女子 27 名) を対象とした.

b) 環境よりの鉛暴露の少ないと考えられる農村住民について: 新潟県小千谷市郊外の農村住民 71 名と南伊豆町小浦の住民 12 名, 計 83 名を対象とした. 対象者中 9 名に貧血がみられたので除外し, Ht 35% 以上の 74 名につき検討した. その内訳は 47~59 歳の住民 29 名 (男子 12 名, 女子 17 名), 老人 45 名 (60~86 歳, 男子 10 名, 女子 35 名) である.

III. 実験成績

1. 週齢別ラット ALA-D 正常値について

各群の匹数は Table 1 に示した.

ラット ALA-D の平均値と標準偏差は Table 2 に示したように, 3 週齢で 0.77 ± 0.09 , 4 週齢で 0.63 ± 0.13 , 5 週齢で 0.41 ± 0.06 , 7 週齢で 0.23 ± 0.07 , 9

Table 2. Blood ALA-D activity and Ht value of intact rats in relation to age in group.

Age group (weeks)	ALA-D activity* ($\mu\text{mol PBG/h/ml RBC}$)	Ht* (%)
3	0.77 ± 0.09	34.5 ± 2.3
4	0.63 ± 0.13	36.5 ± 1.2
5	0.41 ± 0.06	40.0 ± 1.4
7	0.23 ± 0.07	43.0 ± 1.5
9	0.11 ± 0.02	45.0 ± 0.8
11	0.13 ± 0.03	45.3 ± 0.3
17	0.14 ± 0.01	47.5 ± 1.1
27	0.15 ± 0.07	45.3 ± 0.6
58	0.19 ± 0.02	44.0 ± 0.7

* Table values are mean $\pm$ S.D.

Table 3. Difference of Hb and RBC of intact rats in relation to age.

Age weeks	Hb: g/dl*	RBC: $\times 10^4/\text{mm}^3$ *
3	11.2 ± 0.8 (7)	499 ± 63 (14)
4	12.7 ± 0.7 (19)	532 ± 29 (10)
5	13.9 ± 0.5 (9)	—
7	15.0 ± 0.7 (19)	653 ± 58 (19)
11	—	773 ± 26 (4)
58	16.5 ± 0.4 (10)	—

* Table values are mean $\pm$ S.D.

Figures in parentheses indicate number of rats examined.

週齢で 0.11 ± 0.02 , 11 週齢で 0.13 ± 0.03 , 17 週齢で 0.14 ± 0.01 , 27 週齢で 0.15 ± 0.07 , 58 週齢で 0.19 ± 0.02 ($\mu\text{mole PBG/h/ml RBC}$) であった. Fig. 1 に図示したが, ALA-D は 9 週齢まではほぼ直線的に低下し, 10 週齢以後は比較的低値で一定の値を示すが 58 週齢でやや上昇傾向がみられた. 体重と ALA-D の関係は Fig. 2 のごとく, 250 g までは ALA-D は急速に低下し以後一定となった.

また週齢別ラットの Ht, Hb, RBC の平均値とその標準偏差は, Table 2, Table 3 に示したが, 17 週齢までは加齢とともに増加し, 27 週齢以後はやや低値となった. ALA-D と Ht は加齢にもなって正反対の動きを示した.

Ht と Hb はよく相関し, $r=0.91$ ($n=74$) であった. ALA-D と末梢血液所見はよく逆相関し, Ht とは, $r=-0.91$ ($n=103$), 回帰直線式は $Y=-0.05X+2.49$. Hb とは $r=-0.81$ ($n=74$), $Y=-0.11X+1.97$. RBC

Fig. 1. Blood ALA-D activity and Ht value of rats in relation to weeks of age.

● indicates mean±S.D. of ALA-D activity, ○ of Ht value.

Fig. 2. Relationship between ALA-D activity and body weight of rats by age in week.

とは $r = -0.78$ ($n=56$), $Y = -0.002 \times 10^4 X + 1.72$ であった. Fig. 3 にそのうち ALA-D と Hb の関係を週齢別に図示した.

2. 採血のラット血液 ALA-D におよぼす影響

幼若および成熟ラットにつき, 0.4 ml, 1.0 ml 採血後の ALA-D の変化は Fig. 4 に示した. 幼若ラットでは

ALA-D の著しい上昇がみられたが成熟ラットではほとんど変化を認めなかった. 体重当たりの採血量の違いも考えられたので, 13 週齢のラットで 2.0~3.0 ml 採血したところ, ALA-D の上昇がみられたが 5~6 週齢の幼若ラットほど著明ではなかった.

Fig. 3. Correlation between ALA-D activity and hemoglobin of rats.

Fig. 4. Effects of blood letting on ALA-D activity.

3. ヒト ALA-D 正常値について

a) 都市住民について (Table 4)

ALA-D の平均値と標準偏差は小児で 1.34 ± 0.48 , 青年男子は 1.23 ± 0.27 , 青年女子は 1.24 ± 0.26 , 老人男子は 1.17 ± 0.29 , 女子は 1.31 ± 0.26 であり, 青年老人とも男女差は認めなかった. また年齢差もみられなかった.

b) 農村住民について (Table 5)

74名の対象者につき, 59歳以下と60歳以上の男女に分けて検討した. 男女とも47~59歳のグループと60歳以上の老人間にALA-Dの有差はなかった. ALA-Dの平均値と標準偏差は男子22名で 1.29 ± 0.22 , 女子52

Table 4. Comparison of blood ALA-D activity of three age groups in urban population.

Group	Sex	Number	ALA-D activity ($\mu\text{mol PBG/h/ml RBC}$) Mean $\pm$ S.D.
Children (4—11)	male	6	1.34 ± 0.48
Adult young (21—25)	male	119	1.23 ± 0.27
	female	27	1.24 ± 0.26
	total	146	1.23 ± 0.29
old (60—)	male	7	1.17 ± 0.29
	female	13	1.31 ± 0.26
	total	20	1.26 ± 0.27

Table 5. Blood ALA-D activity of rural population aged 47 to 86 years.

Sex	Age	Number	ALA-D activity Mean $\pm$ S.D.
Male	59 yrs. and under	12	1.28 ± 0.24
	60 yrs. and over	10	1.29 ± 0.20
	total	22	1.29 ± 0.22
Female	below 59 yrs.	17	1.52 ± 0.34
	above 60 yrs.	35	1.51 ± 0.24
	total	52	$1.52 \pm 0.27^*$

* Statistically significant differences between two means ($p < 0.001$)

名で 1.52 ± 0.27 であり, 男女の ALA-D は 0.1% 以下の危険率で有意差を認めた. また Ht との関係では女子において 5% 以下の危険率で相関関係を認めた. ALA-D と年齢とは関係はみられなかった.

Fig. 5 に都市および農村在住の 60 歳以上の老人の ALA-D と Ht の関係を示した. 図より明らかなように農村在住の 60 歳以上の女子の ALA-D と Ht の間には相関が認められ, $r = -0.39$ ($p < 0.05$) であった. 都市と農村住民の ALA-D を比較すると男子では差がないが, 女子では農村住民に有意に高かった ($p < 0.05$).

IV. 考 察

加齢によるラット ALA-D は実験成績に示したように, 9 週齢までは急速に低下し, 10 週齢以後 27 週齢までは 3 週齢の約 1/7 の活性値で一定となり, 58 週齢でやや上昇傾向がみられた. また体重については 250 g 以上より 400 g まで一定値を示した. 加齢に伴うラット

Fig. 5. Relation between blood ALA-D activity and Ht value of residents in urban and rural areas.

● indicates rural old woman, ○ : rural oldman, × : urban old woman, ▽ : urban oldman

ALA-D の低下はすでに報告された千葉らの成績^{19,20)}と同様の傾向がみられた。またラット ALA-D は4週齢から6週齢にかけて非常にばらつきが多く、日齢の2~3日の差でも活性値に大きな違いがみられた。Fig. 1, 2, Table 2 に示した ALA-D 正常値はすべて日齢が同一のものにつきまとめたものである。ALA-D を指標とする動物実験の際には、とくにこれらの点に留意すべきことを強調したい。

ラットの Ht, RBC, Hb は加齢とともに増加し27週齢をピークに以後やや減少傾向を示し、しかも ALA-D との間にはきわめて高い相関関係が認められた。たとえば Fig. 1 に示したように Ht の低い幼若ラットでは ALA-D は高値を示した。さらに採血の ALA-D に対する影響をみた実験では、幼若ラットでは Ht の低下と ALA-D の上昇がみられた。成熟ラットでは採血量 1.0 ml の場合 Ht は2~3%しか低下せず、ALA-D は変化しなかった。成熟ラットに大量採血するとやはり Ht の低下と ALA-D の上昇がみられた。採血による ALA-

D の変化は年齢差による反応性の差異がみられるにせよ、失血性貧血の影響と考えられる。逆にマウスで輸血をくり返して多血症にすると ALA-D は著減することが高橋²¹⁾により報告されている。マウスやラットで、瀉血や多血症の際にエリスロポエチンが増減することはよく知られた事実である。またエリスロポエチンは幹細胞に作用して、赤芽球系細胞へと分化、動員させるばかりでなく、造血器の DNA 合成や RNA 合成を高め、ALA-D も上昇させることが認められている²²⁾。加齢に伴うラット ALA-D の変化をきたす原因は不明であるが、上記のような理由より、エリスロポエチンがその一つの因子ではないかと考えられる。加齢とエリスロポエチンに関しては次のような平嶋ら²³⁾の実験もある。若年ラットと老齢ラットで全血液量の約40%を瀉血した場合、老齢群では貧血の回復が不十分なことを認め、その際のエリスロポエチン濃度は老若で差がなく、むしろ老齢ラットでは赤血球産生能力が高揚しないことを報告している。また臨床的には鉄欠乏性貧血、出血性貧血や溶血性貧血の場合では、エリスロポエチンと Hb は逆相関するという報告²⁴⁾もある。しかし、ALA-D との関連については、鉄欠乏性貧血(失血性貧血を含めて)では上昇がみられるという報告²⁵⁾や対照と変わらないという報告²⁶⁾もあり一定しない。末梢血液所見と ALA-D の関連については、エリスロポエチンやヘム生合成に関与する諸因子、また骨髓や肝臓の ALA-D の動き、さらに末梢血液中の ALA-D の意義など未解決の問題が多く、今後さらに追求するつもりである。

ヒト ALA-D 正常値については従来鉛作業者の対照として測定されたものが多く、一般健康人についての報告は少ない。本調査では都市と農村の各年齢層の比較を目的としたが、農村では都市就職者や長期出かせぎの人が多く、中老年人のみしか測定できなかった。

年齢による ALA-D の差については、都市在住の小児、青年、老人間に有意差はみられなかった。Weissberg ら²⁷⁾の報告でも1~6歳の小児98名と成人26名の ALA-D には差がなかったとしている。また Millar²⁸⁾らは1~12歳の小児30名で成人とは活性値に違いはなく、しかも年齢との関係はなかったと報告している。一方千葉ら²⁰⁾は気中鉛濃度の低い地域の女性47名(24~62歳)で ALA-D と年齢には有意な負の相関がみられたとしており、この理由として体内鉛蓄積の加齢による増加と老化に伴う造血機能の低下を推察している。今回の調査では、鉛による環境汚染の少ないと思われる農村在住の47~59歳の女性17名と60~86歳の老人女性35名の二つのグループで ALA-D には差が認められず、また年

齡との関係もみられなかった。さらに農村女性の ALA-D と Ht はよく逆相関した。これらのことは、静脈内に投与された放射性鉄を利用する能力は老年者と若年者に差はないという報告²⁹⁾とあわせ、老人になっても大きな造血刺激がないかぎり、造血機能は比較的良好に保たれていることを示していると老えられるが、対象人数も少ないので今後の再検討が必要と思われる。ヒトでは RBC や Ht は、胎生 10 週より 40 週まで急速に増加し、出生後 10 日以内の新生児では成人に比べて高く、乳児期にやや低下するも、5 歳以後はほぼ成人と同様になるという³⁰⁾。新生児期の ALA-D が問題となるが、ラットにみられた ALA-D の加齢に伴う変化はヒトの場合には胎生期に終わっていることも考えられる。

ALA-D の性差については都市在住の青年男女にはみられなかったが農村住民では女性に有意に高かった ($t=3.48, p<0.001$)。諸家の報告では Haeger-Aronsen³¹⁾らは同じような年齢構成の男女 50 名ずつを比較して、女性に有意に高いと報告しており、Lauwerys³²⁾らの報告でも女性に高い。本邦では、Araki³³⁾が病院職員男女について検討し性差はないとしており、血中鉛 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下の健康人を対象とした板谷ら³⁴⁾の報告でも有意差はないが女性に高い傾向がみられる。遅塚ら²⁵⁾のデータでは女性に有意に高い。ALA-D と血中鉛は、血中鉛濃度 90 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下ではよく相関することが知られており³⁵⁾、前記 Haeger-Aronsen, Lauwerys, Araki の対象例では、血中鉛が女性に低い。このことが女性の ALA-D の高値の理由とも考えられるが、最近の報告では血中鉛 15~20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下では ALA-D と相関しないというデータもみられ^{36~38)}、鉛に対する男女の感受性の違いも考えられる。

居住環境の ALA-D におよぼす影響については、Secchi ら³⁹⁾が田舎住民の ALA-D は都市住民や鉛工場周辺の住民に比して著しく高いことを報告しており、また小児でも都市と郊外ではその活性値に 0.1% 以下の有意差が認められたという²⁷⁾。Wada⁴⁰⁾や竹尾ら⁴¹⁾も都心に 3 年以上居住するグループと東京以北の田舎に居住する住民の間で、前者において血中鉛の低いことと、ALA-D の高値が著明なことを報告している。今回の調査結果を都市住民と農村住民について検討すると、男性では差がみられないが、農村女性では同一年齢層の都市在住者に比べて著しい活性値の違いが認められた。ALA-D は微量の鉛暴露にも鋭敏に反応することから、大気中の鉛濃度はもとより、過去の職業や居住環境、さらに食事や喫煙による影響も無視できず、これらの評価についてはさらに今後の研究および調査が必要であると

思われる。

V. 結 論

1) ラット ALA-D は加齢とともに 9 週齢までは急速に減少し、10 週齢以後 58 週齢までは、ほぼ 3 週齢の 1/7 の活性値で一定となった。体重についても週齢と同じような関係がみられ、250 g 以上 450 g までは低値で安定した。各週齢群ラットの ALA-D, Ht, Hb, RBC の間には著明な負の相関が認められた。

2) ラットで採血による失血性貧血をおこすと ALA-D の上昇がみられた。この現象は幼若ラットほど著明であった。

3) ヒト ALA-D については、都市在住の小児 6 名、青年 146 名、老人 20 名の三つのグループで検討したが年齢差や性差はみられなかった。また環境汚染の少ないと思われる農村住民 (47~86 歳) 74 名の ALA-D に関しては、60 歳以上と以下で活性値に差がなく、また性別では女性に著明に高かった。都市住民と農村住民を比較すると、男性では活性値に差がなかったが女性では農村住民に有意に高かった。

稿を終えるにあたり、種々ご指導ご校閲をいただいた西村正雄教授に深甚の謝意を表します。また、終始研究に協力していただいた金子芳洋助教授、佐藤誠学士はじめ教室員諸氏に感謝いたします。

本研究の一部は第 51 回日本産業衛生学会総会 (昭和 51 年 4 月) に発表した。

文 献

- 1) 堀口俊一：生体内に侵入した鉛の運命について (Ra-D による実験), 阪市大医誌, 6: 68—94, 1957.
- 2) 増野 勇：鉛中毒に対するマウスの系統に依る感受性の差異に関する実験的研究, 日大医誌, 29: 527—539, 1970.
- 3) Baernstein, H. D. and Grand, J. A.: The relation of protein intake to lead poisoning in rats, J. Pharmacol. Exp. Ther., 74: 18—24, 1942 (in "The influence of iron deficiency on tissue content and toxicity of ingested lead in the rat," by Six, K.M. and Goyer, R.A.: J. Lab. Clin. Med., 79: 128—136, 1972).
- 4) Mahaffey, K.R., Goyer, R.A. and Haseman, J. K.: Dose-response to lead ingestion in rats fed low dietary calcium, J. Lab. Clin. Med., 82: 92—100, 1973.
- 5) Six, K.M. and Goyer, R.A.: The influence of iron deficiency on tissue content and toxicity of ingested lead in the rat, J. Lab. Clin. Med., 79: 128—136, 1972.
- 6) 鯉沼苧吾, 博谷博俊, 錦織宣壽, 入谷辰男：高原氣候下における鉛中毒の研究, 労働科学, 31: 198—199, 1955.

- 7) 吉川 博: 少量の金属投与に由る急性金属毒性の抑制効果(1), 医学と生物学, 76: 275—278, 1968.
- 8) Yoshikawa, H.: Tolerance to lethal doses of metals in mice pretreated with their low doses, *Ind. Health*, 8: 184—191, 1970.
- 9) Garber, B. and Wei, E.: Adaptation to the toxic effects of lead, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 33: 756—760, 1972.
- 10) 浅谷成也: 鉛中毒耐性の成熟度による差異に関する実験的研究, 名古屋医学, 70: 379—391, 1955.
- 11) Momčilović, B. and Kostial, K.: Kinetics of lead retention and distribution in suckling and adult rats, *Environ. Res.*, 8: 214—220, 1974.
- 12) Kostial, K., Šimonović, I. and Pisonić, M.: Lead absorption from the intestine in newborn rats, *Nature (London)*, 233: 564, 1971.
- 13) Arena, J. M.: *Poisoning Toxicology-symptoms-treatments*, 2nd. ed., 198—200, Charles C. Thomas Publisher, Springfield, 1970.
- 14) 鈴木庄亮: 小児の鉛中毒, 医学のあゆみ, 37: 262—265, 1970.
- 15) Beyers, R. K.: Lead poisoning, Review of the literature on 45 cases, *Pediatrics*, 23: 585—603, 1959.
- 16) Guinee, V. F.: Lead poisoning, *Am. J. Med.*, 52: 283—288, 1972.
- 17) Cramér, K.: Predisposing factors for lead poisoning, *Acta Med. Scand. Suppl.* 445: 56—59, 1966.
- 18) Nikkanen, J., Hernberg, S. and Tola, S.: Modifications of the δ -aminolevulinic acid dehydratase test and their significance for assessing different intensities of lead exposure, *Work Environ. Health*, 9: 46—52, 1972.
- 19) 千葉百子, 高橋珠江, 塚本喜美, 菊池正一: 時間的要因に伴う血中 δ -アミノレブリン酸脱水酵素の活性の変動, 日衛誌, 27: 131, 1972.
- 20) 千葉百子, 菊池正一: 加齢と血中 δ -アミノレブリン酸脱水酵素活性, 産業医学, 18: 391—394, 1976.
- 21) 高橋 修: 鉛中毒時の赤血球デルタ-アミノレブリン酸脱水酵素活性に関する実験的検討, 横浜医学, 26: 135—150, 1975.
- 22) 中川春寿, 中尾喜久: 血液の生化学, 7—9, 朝倉書店, 東京, 1969.
- 23) 平嶋邦猛, 高久史磨: 造血機能の加齢による変化について—その実験的考察—, 老年病, 6: 407—412, 1962.
- 24) 高田勝利, 野田明孝, 浅川瑞穂, 山本正彦, 滝川清治: 各種貧血患者におけるエリスロポエチン-改良多血症マウス法による検討—, 臨床血液, 15: 774—779, 1974.
- 25) 遅塚令二, 渡辺秀子, 柳原 進, 荒記俊一, 牛尾耕一: 鉛その他の有害業務従事労働者並びに諸種疾患患者の血液 δ -ALA 脱水酵素活性値, 第49回日本産業衛生学会講演集, 233—234, 1974.
- 26) Nakao, K., Wada, O. and Yano, Y.: δ -aminolevulinic acid dehydratase activity in erythrocytes for the evaluation of lead poisoning, *Clin. Chim. Acta*, 19: 319—325, 1968.
- 27) Weissberg, J. B., Lipschutz, F. and Oski, F. A.: δ -aminolevulinic acid dehydratase activity in circulating blood cells. A sensitive laboratory test for the detection of childhood lead poisoning, *N. Engl. J. Med.*, 284: 565—569, 1971.
- 28) Millar, J. A., Battistini, V., Cumming, R. L. C. and Carswell, F.: Lead and δ -aminolevulinic acid dehydratase levels in mentally retarded children and in lead-poisoned suckling rats, *Lancet*, 2, 695—698, 1970.
- 29) 中尾喜久, 高久史磨: 老年者における貧血について, 老年病, 3: 93—101, 1959.
- 30) 大谷敏夫, 松村忠樹, 吉田邦男: 小児血液学, pp. 19—26, 金芳堂, 東京, 1967.
- 31) Haeger-Aronsen, B., Abudulla, M. and Fristedt, F.: Effect of lead on δ -aminolevulinic acid dehydratase activity in red blood cells, *Arch. Environ. Health*, 23: 440—445, 1971.
- 32) Lauwerys, R. R., Buchet, J. P. and Roels, H. A.: Comparative study of effect of inorganic lead and cadmium on blood δ -aminolevulinic acid dehydratase in man, *Br. J. Ind. Med.*, 30: 359—364, 1973.
- 33) Araki, S.: On the behavior of “active deposit of lead (Teisinger)” in the Japanese free from occupational exposure to lead, *Ind. Health*, 11: 203—225, 1973.
- 34) 板谷京子, 三谷一憲, 近藤正人: デルタアミノレブリンの脱水酵素活性簡易測定法について (2) Bonsignore 法の改良, 第49回日本産業衛生学会講演集, 227—228, 1974.
- 35) Baloh, R. W.: Laboratory diagnosis of increased lead absorption, *Arch. Environ. Health*, 28: 198—208, 1974.
- 36) Tomokuni, K. and Kawanishi, T.: Relationship between delta-aminolevulinic acid dehydratase by heating and blood lead level, *Arch. Toxicol.*, 34: 253—258, 1975.
- 37) Saito, T., Sato, T. and Niizuma, K.: Effect of low lead concentration on human body, *Ind. Health*, 11: 85—93, 1973.
- 38) Sakurai, H., Sugita, M. and Tsuchiya, K.: Biological response and subjective symptoms in low level lead exposure, *Arch. Environ. Health*, 29: 157—163, 1974.
- 39) Secchi, G. C. and Alessio, L.: Laboratory results of some biological measures in workers exposed to lead, *Arch. Environ. Health*, 29: 351—354, 1974.
- 40) Wada, T., Yano, Y., Ono, T. and 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*, 11: 55—67, 1973.
- 41) 竹尾恵子, 和田 改, 小野 哲, 長崎 捷, 横尾芳夫, 荻島 活, 野入五男, 石川明芳: 一般環境下低濃度鉛曝露者の末梢赤血球中 δ -aminolevulinic acid dehydratase 活性, 日衛誌, 31: 121, 1976.

著者への通信先: 丸田英夫, 〒101 東京都千代田区三崎町 2-9-18 東京歯科大学衛生学教室
 Reprint requests to Department of Hygiene, Tokyo Dental College, 9-18, Misakicho 2-chome,
 Chiyoda-ku, Tokyo, 101 Japan (H. Maruta)