

三塩化インジウム

用途：透明電極材料用原料

製造業者：新興化学工業、高南無機

水酸化インジウム

用途：酸化インジウム製造用原料、硝酸インジウム、硫酸インジウム製造用原料、電池電極材料

製造業者：新興化学工業、高南無機

4. インジウムおよびインジウム化合物の健康影響

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対する（インジウムおよびインジウム化合物）の急性毒性試験結果を以下にまとめる^{1,5,6)}。

	マウス	ラット
吸入、LC50	データなし	データなし
経口、LD50	3,300 mg/kg(硝酸インジウム水和物)	>10g/kg(酸化インジウム)
経皮、LD50	データなし	データなし
腹腔内 LD50	7.95 mg/kg(硝酸インジウム)	2,370 μg/kg(三塩化インジウム) 5.55 mg/kg(硝酸インジウム)

健康影響

可溶性の三塩化インジウム (InCl_3) の気管内投与や鼻部ばく露による重度の肺障害と肺線維症が報告されている⁵⁾。F344 雌ラットの気管内に InCl_3 、1.3 mg/kg (In として) を 1 回投与し、肺沈着および肺からのクリアランスについて評価した実験⁵⁾ では、 InCl_3 の投与による炎症反応は投与後 56 日目まで持続した。投与後 28 日目では InCl_3 を投与されたラットでは対照群と比較して肺重量は 2.5 倍、肺胞洗浄液中の総細胞数 (67% は好中球) は 32 倍に増加していた。肺中のヒドロキシプロリン量は、投与後 28 日目と 56 日目では対照群の約 2 倍に増加しており、肺胞洗浄液中のファイブロネクチンと $\text{TNF}\cdot\alpha$ は投与後 24 時間まで著明に増加し、56 日目まで持続していた。インジウム量として 0.00016, 0.00325, 0.065, 1.3 mg/kg の InCl_3 を気管内に投与した場合、0.00325 mg/kg のインジウムの投与によっても炎症細胞の浸潤が観察された。これらの結果から、塩化インジウムは重度の肺障害を引き起こし、肺線維症を発現させることが示唆された。インジウムとして 0.2、2.0、20 mg/m³ の濃度で InCl_3 をラットの鼻に 1 時間の吸入ばく露 1 回を行った鼻部吸入ばく露実験⁵⁾ では、肺の炎症は 0.2 mg/m³ のばく露濃度から見られ、20 mg/m³ の濃度では、ばく露 7 日目に肺胞洗浄液中の細胞数、ファイブロネクチン、 $\text{TNF}\cdot\alpha$ のレベルが対照群に比較して、8、40、5 倍に上昇しており、急性の拘束性肺病変とアセチルコリンに対する気道反応性の亢進も観察された。ばく露後 42 日目では 20 mg/m³ ばく露群で代償性の肺容量と CO 拡散能の増加が認められ、肺障害からの回復が示唆された。ばく露 42 日目では用量依存性に肺のコラーゲン量が増加していた。これらの結果から、 InCl_3 の 1 時間の吸入

ばく露によっても、重度の肺炎と線維症が引き起こされると報告されている。

雄 F344 ラットに平均粒径 0.8 μm のリン化インジウム(InP)単結晶粉末を、0、1、10、100 mg/kg(0、0.79、7.9、79 mg In/kg)を単回気管内投与し、翌日および8日後にBAL分析および肺病理検索を実施した結果、いずれの群でも強い肺炎症所見を観察した⁵⁾。

さらに、同様の粉末を、0、1.2、6.0、62.0 $\mu\text{g/kg}$ (0、0.9、4.7、48.8 $\mu\text{g In/kg}$)単回気管内投与を実施した⁵⁾。翌日の検査では、軽度のSODおよびLDHの上昇は観察されたが、炎症細胞の増加や蛋白の増加は見られなかった。8日目の検査では、62.0 $\mu\text{g/kg}$ 投与群でのみ好中球・リンパ球、総蛋白、LDH活性、リン脂質、コレステロールの増加等の炎症所見、肺胞上皮の剥脱、肺胞腔内浸出液が観察された。

イ 刺激性及び腐食性

可溶性の塩は眼に対して非常に刺激性がある⁷⁾。

ウ 感作性

データなし

エ 反復投与毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

吸入ばく露

ラットを用いた酸化インジウムの吸入ばく露実験が報告されている⁷⁾。酸化インジウムを24~97 mg/m³の濃度で、合計224時間、連日吸入ばく露したラットの肺においては広範な肺水腫が観察された。通常の肺水腫と異なり、顆粒状の浸出液や異物を貪食したわずかなマクロファージ、多核巨細胞、核の壊死片が肺胞内に貯留しており、これらの病変は針状や他の形態の細胞が肺胞壁へ浸潤しているのが特徴である。さらに、ばく露期間中およびばく露終了12週間においても、これらの病変はほとんど変わらず、線維化もほとんど観察されなかったことから、酸化インジウムは肺全体に肺胞蛋白症に類似した特異的な病像を引き起こすと考えられた。

アメリカ National Toxicity Program(NTP)⁸⁾ は雌雄のF344ラットおよび雌雄のB6C3Fマウスを用いてリン化インジウム(平均粒子径1.2 μm)を0(対照群)、1、3、10、30、100 mg/m³のばく露濃度で1日6時間、週5日間あるいは週7日間、14週間の吸入ばく露実験を行った。ほとんどすべてのばく露群のラットおよびマウスでは、肺の肺胞蛋白症、慢性炎症、間質性線維症、および肺胞上皮細胞の増生が観察された。さらに、NTPは雌雄のF344ラットおよび雌雄のB6C3Fマウスを用いてリン化インジウムの長期吸入ばく露実験を行った。ばく露濃度は0(対照群)、0.03、0.1、0.3 mg/m³であった。ラットおよびマウスの対照群および0.03 mg/m³群では105週間ばく露したが、0.1 mg/m³群および0.3 mg/m³群では一般状態が悪化したため、ラットでは22週間、マウスでは21週目でばく露を中止し、その後、正常空気をばく露した。各リン化インジウムばく露群の雌雄のほとんどすべてのラットの肺では肺胞上皮の異型性増生、慢性活動性炎症、肺胞上皮の化生、肺胞蛋白症、間質の線維症、肺胞上皮の増生が観察された。さらに雌ラットでは用量依存性に肺のsquamous cystの発生増加が観察された。雌雄のマウスの肺では慢性活動性炎症、漿膜の線維化が観察された。

鼻部ばく露および気管内投与

ハムスターに砒化インジウム（1回投与量；0.5mg as As/kg）およびリン化インジウム（1回投与量；0.5 mg as P/kg）を週1回、15週間にわたり気管内投与を行い、その後無処置で放置し、生涯観察を行った実験では、砒化インジウム群で体重増加の抑制が観察されたが、リン化インジウム群では対照群と同様の推移を示した。肺胞蛋白症、肺胞および細気管支上皮の増殖、肺炎、肺気腫、骨異形成が対照群と比較して有意に増加していた。砒化インジウムおよびリン化インジウムの気管内投与で肺障害が引き起こされることが明らかになった⁵⁾。

ハムスターの気管内に砒化インジウム（1回投与量；7.7mg as InAs/kg）、ガリウムヒ素（同；7.7mg as GaAs/kg、または三酸化ヒ素（同；1.3mg as As₂O₃/kg）を週2回、7週（砒化インジウム群）または8週間（リン化インジウム群、三酸化ヒ素群、対照群）にわたって投与し、最終投与日の翌日に肺病変について評価した気管内投与実験が報告されている。砒化インジウム群では投与期間中体重増加の抑制が著しく、他の投与群に比べて、肺炎の程度が著しく重度であった。さらに、砒化インジウム群でのみ、前がん病変と考えられる肺の限局性扁平上皮の増生、扁平上皮化生を伴った限局性肺胞および細気管支上皮の増生、扁平上皮化生が認められ、砒化インジウムの発がん性が強く示唆された⁵⁾。同モルの砒化インジウム（1回投与量；4 mg as InAs/kg）およびリン化インジウム（同；3 mg as InP/kg）をハムスターの気管内に週2回、8週間にわたって投与し、投与終了翌日、8週目、16週目、40週目、64週目、88週目に血清中のインジウム濃度を測定した結果によると、血清中の各群のインジウム濃度は投与終了直後が最も高く、砒化インジウム群のインジウム濃度は、7.62 μM、リン化インジウム群では3.17 μMで、2相性に減少し、砒化インジウムの半減期は第1相が2.5週、第2相は60.8週、リン化インジウムの第1相の半減期は6.2週、第2相は60.0週と、半減期は非常に長かった。

インジウム・スズ酸化物（Indium-tin oxide；ITO）およびリン化インジウムの肺障害について、ハムスターの気管内に6mg/kg（各粒子として）を週1回、16週間にわたって投与し、投与終了直後に評価を行った実験では、投与期間中、リン化インジウム投与群では体重増加の抑制が観察されたが、ITO投与群では対照群と同様の増加を示した。肺炎や線維性の増殖が両群で観察され、その程度はリン化インジウム投与群が重度であったが、ITOの気管内投与によっても肺障害が発現することが明らかになった⁵⁾。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

報告は見当たらない。

オ 生殖・発生毒性

三塩化インジウム（InCl₃）の経口投与または静注による報告が行われている⁵⁾。Swiss マウスに InCl₃ を 250 mg/kg 以下(130 mg In/kg)を毎日強制経口投与した実験では、雄の生殖能および肝機能に影響なかったが、尿中 NAG は減少した。同様に雌については、受胎能には影響なかったが、雌の体重減少によると考えられる子宮内胎仔死亡は増加した。妊娠 6～15 日に InCl₃ 250 mg/kg 以下の濃度を強制経口投与した発生毒性試験では、胎仔奇形は増加しなかった。妊娠 9 日目の全胚培養による in vitro の試験では、5 μM 48 時間ばく露でも奇形が増加し 50 μM で直接毒性により胚死亡が発生した⁵⁾。

ラットを用いた実験⁵⁾では、妊娠9日目のWistarラットに、InCl₃を静注(0.1~0.4 mg In/kg)または経口(75~300 mg In/kg)で1回投与し、妊娠20日に胎仔の成長と奇形を観察した。0.4 mg In/kg 静注では、有意に胎仔体重が低下し、胎仔死亡、奇形発生は有意に増加し、尾と指の奇形発生頻度が最も高かった。経口ばく露では、300 mg In/kg でも対照群と有意な差はなかった。

Wistarラットの9.5日胚または10.5日胚にInCl₃を25~200 μMを48時間培養ばく露した結果、25 μMで卵黄嚢の縮小、神経管の縮小、奇形が観察され、インジウムは胚に直接毒性を示した。

InAs、InP、ITOの気管内投与によるハムスターまたはラットにおける精巣障害が報告されている⁶⁾。ハムスターにInAs(1回投与量;7.7mg as InAs/kg)、GaAs(同;7.7mg as GaAs/kg)、As₂O₃(同;1.3mg as As₂O₃/kg)を7~8週間気管内に投与した結果、GaAs投与では精巣障害が観察されたが、InAsやAs₂O₃投与では、精巣障害は認められなかった。しかし、ラットにハムスターと同量のInAs、GaAs、As₂O₃を気管内に週2回8週間にわたって投与した場合には、精巣上体の精子数の減少が観察され、GaAsに比べて軽度ではあるが、InAsによる精巣障害がみられた⁶⁾。さらに、同モルのInAs(1回投与量;4 mg as InAs/kg)およびInP(同;3 mg as InP/kg)をハムスターの気管内に週2回8週間投与し、約2年間観察を行った結果、雄性生殖器の重量の低下、精巣上体尾部の精子数の減少、重度の精巣の病理学的変化が観察され、InPやInAs投与によって明らかな精巣障害が認められた⁶⁾。ITO(6 mg ITO/kg)およびInP(6 mg InP/kg)をハムスターの気管内に週1回16週間投与した実験では、精細管上皮の空胞化が両インジウム化合物の投与によって観察され、InPに比べて軽度ではあるが、ITOによっても精巣障害が起こった⁶⁾。

カ 遺伝毒性 (変異原性)

リン化インジウム

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
In vivo	小核試験 (NCEs)	マウス(雄、雌) ⁸⁾	-
	小核試験(PCEs)	マウス(雄) ⁸⁾	+
	小核試験(PCEs)	マウス(雌) ⁸⁾	-
	体細胞突然変異 (<i>H-ras</i> mutation 肝腫瘍細胞)	マウス(雄、雌) ⁸⁾	-
	体細胞突然変異 (β -catenin mutation 肝腫瘍細胞)	マウス(雄、雌) ⁸⁾	+

- : 陰性 + : 陽性

NTPによるInP 30 mg/m³の14週間吸入ばく露実験(2001)⁸⁾において雌雄のマウスの正染性赤血球を用いた小核試験は陰性であった。雄のマウスの多染性赤血球を用いた小核試験では陽性であったが、雌では陰性であった。さらにInP 0.03 mg/m³(105週間吸入ばく露)群および0.3 mg/m³(21週間吸入曝露)群の雌雄のマウスでは肝細胞腺腫および肝細胞がんの*H-ras* codon 61 mutationsの頻度は対照群と同様であったが、 β -catenin mutationの頻度は用量依存性に増加し、0.3 mg/m³群では40%(対照群では10%)であった。

三塩化インジウム

放射性同位体(¹¹¹In)による復帰突然変異試験では陰性であった。

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
In vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌(S9+, -) TA100,TA2637,TA94,TA98 ⁹⁾	-
		大腸菌(S9+, -) WP2 <i>uvrA</i> ⁻ , WP2 <i>uvrA</i> ⁺⁹⁾	-

- : 陰性 + : 陽性

キ 発がん性

吸入ばく露

NTP が行った InP の吸入ばく露実験 (2001)⁸⁾において発がん性が確認されている。雌雄のラットおよびマウスを用いて InP (平均粒子径 ; 1.2 μm) の 1 日 6 時間、週 5 日間の吸入ばく露を行った。InP の 0.03 mg/m³ のばく露濃度では 2 年間、0.1 mg/m³ および 0.3 mg/m³ のばく露濃度では 22 週間 (ラット) および 21 週間 (マウス) 吸入ばく露を行い、その後は実験終了時 (ばく露開始より 105 週) まで清浄空気下で飼育した。各ばく露群で肺腫瘍の発生が観察された。肺腺腫または腺がん担腫瘍動物発生率は、ラットの雄では対照群 : 14%、0.03 mg/m³ 群 : 44%、0.1 mg/m³ 群 : 60%、0.3 mg/m³ 群 : 70%、であり、ラットの雌では対照群 : 2%、0.03 mg/m³ 群 : 20%、0.1 mg/m³ 群 : 12%、0.3 mg/m³ 群 : 52%、マウスの雄では対照群 : 12%、0.03 mg/m³ 群 : 30%、0.1 mg/m³ 群 : 44%、0.3 mg/m³ 群 : 26%、マウスの雌では対照群 : 8%、0.03 mg/m³ 群 : 22%、0.1 mg/m³ 群 : 30%、0.3 mg/m³ 群 : 28%であった。一方、肺腺腫と肺腺がんに加えてラットの雄でのみ 0.3 mg/m³ 群で扁平上皮がんの発生 (発生率 : 8%) が認められている。ラットでは最低ばく露濃度の 0.03 mg/m³ 群を含むすべてのばく露群で対照群に比べて有意に増加し、用量依存性に発生率は増加し、特に雄では顕著であった。同様に、雌雄のマウスにおいても肺腺腫と腺がんの発生率が最低ばく露濃度の 0.03 mg/m³ 群を含むすべてのばく露群で対照群に比べて有意に増加したが、ラットに比べて肺腫瘍発生率には明らかな用量依存性の関係を認めなかった。肺以外の臓器では、ラットの副腎褐色細胞腫 (雄、雌) とマウスの肝臓がん (雄、雌) は対照群と比べて有意な発生増加が認められた。さらに、ラットでは単核性白血病 (雄、雌)、皮膚の線維腫 (雄)、乳がん (雌)、マウスでは小腸の腺腫および腺がん(雄)が対照群と比べて有意ではないが、増加していた。

さらに、ラットおよびマウスの吸入ばく露実験における InP の発がん性のメカニズムに関しては、InP が肺内に長期にわたって貯留することによって炎症が慢性的に持続し、そのために酸化的ストレス、DNA 傷害を引き起こし、肺胞・細気管支上皮の増生から肺がんへと進展すると推測されている⁵⁾。

ハムスターを用いた InP や InAs の気管内投与による慢性実験は行われているが、約 2 年間の観察では肺腫瘍発生は観察されていない⁵⁾。

経口投与/経皮投与・その他の経路等

インジウム化合物の吸入ばく露、気管内投与以外の投与方法による発がん性の報告は見当たらない。

(2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

ア 急性毒性

報告は見当たらない。

イ 刺激性及び腐食性

報告は見当たらない。

ウ 感作性

報告は見当たらない。

エ 反復ばく露毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

2003年以降、7例の症例（症例1～7）が報告されている⁵⁾。

Homma et al. は、1994年よりITOターゲット板研磨作業に3年間従事していた28歳の男性の症例を報告した⁵⁾。1998年初めに、増悪する乾性咳嗽や呼吸困難、寝汗、食欲低下、および10ヶ月間で10kgの体重減少を自覚し、某病院を受診した。喫煙歴は10本/日を10年間で、既往歴はなく、常用内服薬もなかった。バチ状指、呼吸音でfine crackle聴取、胸部X線撮影では全肺野のスリガラス状陰影(ground-glass pattern)、および胸部高解像度CT(HRCT)では全肺野で胸膜直下の蜂窩肺とスリガラス状陰影(GGA)を認めた。胸腔鏡下肺生検(video-assisted thoracoscopic lung biopsy, 以下VATS)で、肺胞腔内に赤血球、フィブリン、コレステロール結晶や微細粒子を貪食した肺胞マクロファージを認め、間質にはリンパ球と形質細胞が浸潤し、リンパ球小節がいたるところに存在していた。直径1μm前後の微細粒子が肺胞腔内、肺胞中隔、気管支内腔に認められ、X線分析によりインジウムとスズが検出されたことからITO粒子と同定された。血清中インジウム濃度(In-S)は、290μg/Lと著明に上昇していた。以上よりITO粒子吸入による間質性肺炎と診断された。間質性肺炎に対してステロイドによる治療をおこなわれたが効果はなく、2001年4月に両側気胸を併発し死亡した。

2例目は1例目と同一職場の30歳の男性の報告⁵⁾である。喫煙歴は3本/日を3年間、1994年よりITO研磨作業に従事し、1997年より乾性咳嗽、労作性呼吸困難を自覚した。健康上以外の理由で転勤し、定期健診で異常陰影を指摘され、2002年1月に某病院受診した。胸部X線撮影で右上肺野に網状影、胸部HRCTで、右上肺野の末梢側に浸潤影を認め、それに沿ってびまん性のGGA、全肺野に散在する小葉中心性の粒状影や気腫性変化が認められた。血清学的検査では、KL-6は799 U/mL（正常範囲：<500 U/mL）、In-Sは51 μg/Lであった。VATSで、胸膜直下の気腫状変化の部位にはびまん性に黄色の小結節が認められ、コレステロール結晶と茶色の微細粒子を含んだ異物巨細胞を伴う小葉中心性気管支周囲の線維組織増殖像であった。また、コレステロール結晶と茶色の微細粒子を含んだ異物巨細胞を伴う肺胞炎を認めた。茶色の微細粒子のX線分析でインジウムとスズが検出され、ITO吸入による肺線維症、肺気腫と診断された。

症例3～5は、症例1、2と同一職場であり、2002年に実施されたインジウム呼吸器検診で発見された⁵⁾。症例3～5の年齢は31, 39, 28歳、喫煙歴は非喫煙、18箱・年、非喫煙であった。症例3では、%DLco軽度低下、胸部HRCTでGGA、経気管支鏡生検(TBLB)でコレステリン結晶を伴う線維性変化、KL-6は1930 U/mL、In-Sは40 μg/Lであった。症例4では、HRCTでGGA、TBLBでコレステリン結晶を伴う線維性変化、KL-6は3750 U/mL、In-Sは127μg/Lであった。症例5では、閉塞性障害、%DLco軽度低下、HRCTでGGA、多発ブラ、線維性変化、右気胸、左気胸の既往、左気胸手術標本でコレステリン肉芽腫と肺胞上皮の肥厚、KL-6は1190 U/mL、In-Sは99 μg/Lであった。

症例 6⁵⁾は 44 歳の非喫煙者である。2000 年にインジウム化合物の取り扱いを開始し、2002 年より咳嗽、喀痰出現、近医での投薬で自覚症状は一時改善したが、徐々に労作時呼吸困難を自覚するようになった。2005 年に実施したインジウム疫学調査で血液検査、胸部 HRCT で異常を指摘され、某病院受診し精査した。拘束性呼吸機能障害、DLco 低下、胸部 X 線で右優位の上肺野異常影、肺門上昇し上葉の収縮性、HRCT で上肺野優位の間質性陰影、著明な容積減少、牽引性の気管支拡張、下葉でも小葉隔壁の肥厚などの間質性変化を認めた。血清学的検査で KL-6 は 3450 U/mL と著明に上昇し、SP-D も 346 ng/mL (正常範囲 : < 110 ng/mL) も著明に上昇、TLBL による病理所見は、肺胞隔壁にびまん性に軽度の線維性肥厚が認められ、ごく軽度のリンパ球の浸潤が散見された。肺胞腔内には多数のコレステリン結晶の形成、それを貪食したマクロファージが認められた。また、In-S は 64.7 µg/L であった。インジウムによる肺障害と診断された。

症例 7⁵⁾は 20 年間、液晶薄膜材料の製造に従事していた喫煙歴は 20 本を 10 年の 47 歳男性の報告である。酸化インジウムを主に、スズ、亜鉛、アルミ、アンチモン他、多彩な金属を扱っていた。1998 年より咳を自覚、2002 年に某院で胸部異常陰影を精査するも原因不明であった。2003 年に某病院紹介受診、胸部 X 線、胸部 CT にて両側上肺野の容積減少と線状索状影、血清 LDH 462 IU/L、KL-6 6395 U/mL と著明な上昇、TBLB で針状結晶物を取り囲む多核巨細胞、2004 年 VATS で肺表面の不整でびまん性線維化、病理所見は、間質に硝子化した線維組織とリンパ球の集積、肺胞内に針状のコレステリン結晶を認め、間質および肺胞内には褐色粒子が沈着し、一部はマクロファージに貪食、褐色粒子を X 線分析施行したところ、In, Al, Cu, Fe, Mg, Si, Sn, Ti, Zn が検出された。In-S は 92 µg/L であり、肺組織内の他の金属との複合影響は否定できないが、酸化インジウム吸入による間質性肺炎と考えられた。

インジウム化合物取り扱い作業者の疫学調査に関して、以下の報告が行われている。

Chonan ら⁵⁾は、症例 1~5 の事業場における初回のインジウム健康診断の結果を発表した。対象者は、ばく露歴 1 年以上の男性 108 名 (うち 27 名が過去ばく露者)、および、HRCT と In-S の比較対照とした 38 名の成人男性である。18 名 (うち 3 名は非喫煙者) が慢性の咳/痰、4 名がバチ状指、23 名 (21%) が HRCT で網状影および/または GGA の間質性変化、14 名 (13%) が気腫性変化、6 名が拘束性呼吸機能障害、4 名が閉塞性呼吸機能障害、4 名が DLco 低下、40 名 (43%) が KL-6 高値 (基準値 < 500) であり、In-S の幾何平均値 (GM) は 7.9 µg/L (幾何標準偏差 GSD 4.3) と、対照群の GM 0.3 (GSD 2.6) より有意に高かった。In-S を 4 分位 (0.2~2.9、3.2~8.0、8.3~21.7、22.2~126.8 µg/L) に分割し第 1 分位群と比較すると、KL-6 は第 2 分位群以上で有意に増加、%TLC と %DLco は第 4 分位群で有意に低下、KL-6、筆者による HRCT スコア (間質性変化、気腫性変化)、KL-6 有所見率、HRCT の間質性変化有所見率は、第 1~第 4 分位群で有意な正のトレンド、%VC、%TLC、%DLco は第 1~第 4 分位群で有意な負のトレンドがあった。

Hamaguchi et al.⁵⁾は、ITO 製造およびインジウムリサイクル工場で 1 年以上インジウム作業に従事している 93 名の男性ばく露群と 104 名の男性非ばく露群の時間断面研究を発表した。In-S (µg/L) の GM (GSD) は、ばく露群で 8.3 (4.6)、非ばく露群で 0.3 (3.0) であり、KL-6、SP-D (基準値 < 110)、SP-A (基準値 < 43.8) は平均値、有所見率ともにばく露群で有意に高かったが、HRCT およびスパイロメトリーでは両群に差はなかった。In-S により 1.0 µg/L 未満 (GM 0.2、第 0 群)、1.0~4.9 (1.9、第 1 群)、5.0~9.9 (7.4、第 2 群)、10.0~19.9 (13、第 3 群)、20.0~29.9 (24、第 4 群)、30.0~49.9 (41、第 5 群)、50.0 以上 (78、第 6 群) に分割して第 0 群と平均値を比較すると、KL-6 は第 2 群以上、SP-D は第 3 群以上、SP-A は第 5 群以上で有意に高値であった。第 0 群~第 6 群の KL-6 の GM (有所見率)

は、241.9 (2.1%)、252.6 (7.1%)、432.1 (38.5%)、444.9 (33.3%)、847.9 (81.8%)、867.1 (80.0%)、1951.0 (100.0%) であり、非常に明瞭な量影響関係、量反応関係を示した。HRCT による間質性変化については、第 5、6 群で増加傾向は見られたものの、有意なトレンドではなかった。

野上ら¹⁰⁾はインジウム取り扱い作業者 40 名に対して呼吸器検診を実施し、インジウム吸入の肺に及ぼす影響について報告した。その結果、HRCT で気腫化 4 例、肺がん 1 例を認めたが、間質性変化は認めなかった。9 例(22.5%)が KL-6 値が基準値の 500U/ml を超えていた。血清インジウム濃度高値群 (>3ng/ml; 13 例) と低値群 (<3ng/ml; 27 例) での比較では、就労年数 (高値群; 50.0±116.8 ヶ月、低値群; 29.3±28.1 ヶ月) と KL-6 値 (高値群; 583.3±187.9 U/ml、低値群; 261.0±149.9U/ml) で有意な差を認めた。平均血清インジウム濃度は 2.23±3.32 ng/ml であり、血清インジウム濃度と KL-6 値との間に正の相関(r=0.73)を認めた。

オ 生殖・発生毒性

報告は見当たらない。

カ 遺伝毒性

報告は見当たらない。

キ 発がん性

報告は見当たらない。

発がんの定量的リスク評価

ユニットリスクに関する情報は無い。

発がん性分類

IARC : 2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある物質)¹¹⁾

NTP 11th : 設定なし

産業衛生学会 : 設定なし

DFG MAK : Carc. Cat. 2 (ヒトに対して発がん性があると考えられる物質)

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 0.1 mg/m³, インジウムとして (1969)¹²⁾

ACGIH 勧告要旨 :

インジウム及びその化合物への職業ばく露について TLV-TWA として 0.1mg/m³ (インジウムとして) を勧告する。この値は、肺水腫、急性肺炎、骨格系・胃腸系障害及び肺への悪影響の可能性を最小限とする意図で設定する。毒性反応の程度と性質は個々のインジウム化合物によって固有である。経皮吸収性、感作性、発がん性の表記及び STEL 提案のための十分な情報は入手できなかった。⁷⁾

ACGIH 勧告の根拠として重点を置いているのが酸化インジウムの吸入ばく露実験である。ラットを用いて、酸化インジウムを 24~97 mg/m³ の濃度で、連日吸入ばく露し、合計 224 時間ばく露を行った。ラットの肺において、広範な肺水腫が観察され、通常の肺水腫と異なり、顆粒状の浸出液や異物を貪食したわずかなマクロファージ、多核巨細胞、核の壊死片が肺胞内に貯留していた。これらの障害は肺胞壁が紡錘形細胞や他の形態の細胞に置き換わっているのが特徴である。さらに、

ばく露期間中およびばく露終了12週後においても、これらの病変はほとんど変化せず、線維化もほとんど観察されなかった。酸化インジウムの粉塵の吸入によって肺からの酸化インジウムのクリアランスが減少し、肺胞蛋白症に類似した特異的な病像引き起こされた⁷⁾。

ACGIH TLV 設定における有害性の評価について：

酸化インジウムの吸入ばく露実験においてばく露時間が連日吸入ばく露で224時間であることより、1日8時間、28日間のばく露が推測される。ばく露終了12週間観察している事より、吸入開始から観察終了まで16週間であると考えられる。ばく露期間および観察期間中は蛋白症様の病変が観察されたが、線維化への進展はなかった。

日本産業衛生学会：生物学的許容値：

血清中インジウム濃度 $3\mu\text{g/L}$ の勧告が提案された (2007)⁵⁾ が、許容濃度の勧告は行われなかった。

引用文献

- 1) 15308の化学商品：化学工業日報社 (2008) p221-223
- 2) Hazardous Substances Data Bank, Last Rev. Aug. 29. (2003).
- 3) Speight, J., G. Lange's Handbook of Chemistry 16th Ed. (2005) p1.37
- 4) 「工業レアメタル124、annual review 2008」pp.114-115,アルム出版社 (2008)
- 5) 「許容濃度の勧告 (2007年度)」産業衛生学雑誌 49巻、4号、196-202 (2007)
- 6) 「酸化インジウム」安全衛生情報センター、(2005)
- 7) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001)
“Indium and compounds” ACGIH
- 8) National toxicology program: NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of indium phosphide (CAS No. 22398-80-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies), NTP TR 499, U.S. Department of health and human services, Public Health Service, National Institute of Health, (2001)
- 9) 石館 基 監修「微生物を用いる変異原性試験データ集」Life-Science information center, pp.315-316, (1991)
- 10) 野上ら、インジウム吸入による肺障害について、日本呼吸器学会雑誌、46(1), 60-64 (2008)
- 11) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans IARC Monograph Vol.86 Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and Vanadium Pentoxide (2006)、p197-224
- 12) ACGIH, CD-ROM of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2006)、ACGIH
- 13) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 IPCS
インジウム：ICSC 番号:1293 (2001)

(別添3) ばく露作業報告集計表(インジウム及びその化合物)

①作業の種類	②事業場数 ※1	③作業 数	当該作業従事労働				製剤等の製造量・消費量(ト)				対象物の量(トン)			⑩用途	当該作業従事時間(時間/月)					⑬総従 事時間 ※3	⑭事業 場当たり 平均	⑮労働 者当たり 平均
			④総数 ※2	⑤事業 場当たり 平均	⑥総量 ※2	⑦事業場 当たり平 均	⑧労働者 当たり平 均	⑨総量 ※2	⑩事業 場当たり 平均	⑪労働 者当たり 平均	⑬コード(作業数)(割合%)											
											1 ~20hr	2 21~	3 51~100		4 101hr~							
31 掻き落し、剥離又は回収の作業	7	9	91	13.0	687.6	98.2	7.6	482.9	69.0	5.3	01(ばく露作業報告対象物の製造)1作業 02(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)5作業 12(その他)3作業	3	3		3	510	72.9	5.6				
32 乾燥の作業	3	8	48	16.0	1337.6	445.9	27.9	949	316.3	19.8	01(ばく露作業報告対象物の製造)1作業 02(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)6作業 12(その他)3作業	2	5	1		270	90.0	5.6				
33 計量、配合、注入、投入又は小分けの作業	13	44	324	24.9	2239	172.2	6.9	1614.3	124.2	5.0	01(ばく露作業報告対象物の製造)5作業 02(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)39作業	32	3	5	4	1300	100.0	4.0				
34 サンプルング、分析、試験又は研究の作業	2	2	29	14.5	0.9	0.5	0.0	0.7	0.4	0.0	01(ばく露作業報告対象物の製造)1作業 02(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)1作業	2				20	10.0	0.7				
35 充填又は袋詰め等の作業	8	12	128	16.0	1487.7	186.0	11.6	1079	134.9	8.4	01(ばく露作業報告対象物の製造)6作業 02(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)5作業 12(その他)1作業	5	1	3	3	685	85.6	5.4				
37 成型、加工又は発泡の作業	5	13	140	28.0	1028.3	205.7	7.3	843.9	168.8	6.0	01(ばく露作業報告対象物の製造)11作業 02(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)2作業	2	1	5	5	1055	211.0	7.5				
38 清掃又は廃棄物処理の作業	4	4	115	28.8	19.8	5.0	0.2	18	4.5	0.2	02(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)1作業 06(表面処理又は防錆を目的とした使用)2作業 12(その他)1作業	3	1			85	16.3	0.6				
39 接着の作業	2	2	10	5.0	2541.1	1270.6	254.1	2501.1	1250.6	250.1	10(接着を目的とした使用)2作業				1	75	37.5	7.5				
41 洗浄、払しょく、浸漬又は脱脂の作業	2	4	100	50.0	261	130.5	2.6	5.1	2.6	0.1	01(ばく露作業報告対象物の製造)1作業 02(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)1作業 12(その他)2作業	3		1		105	52.5	1.1				
43 鋳造、溶融又は湯だしの作業	6	10	109	18.2	516.6	86.1	4.7	459	76.5	4.2	01(ばく露作業報告対象物の製造)7作業 02(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)3作業	2	1	4	3	730	121.7	6.7				
44 破砕、粉砕又はふるいわけの作業	7	17	105	15.0	2001.3	285.9	19.1	1527.3	218.2	14.5	01(ばく露作業報告対象物の製造)3作業 02(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)11作業	7	5	4	1	670	95.7	6.4				
45 はんだ付け等の作業	2	2	14	7.0	1.2	0.6	0.1	1.2	0.6	0.1	01(ばく露作業報告対象物の製造)1作業 10(接着を目的とした使用)1作業	1		1		85	42.5	6.1				
46 吹き付けの作業	1	1	0	0.0	7.1	7.1	#DIV/0!	0.8	0.8	#DIV/0!	07(顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用)1作業				1	75	75.0	#DIV/0!				
49 ろ過、混合、攪拌、混練又は加熱の作業	5	11	119	23.8	1084.2	216.8	9.1	822.4	164.5	6.9	01(ばく露作業報告対象物の製造)4作業 02(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)7作業	8		2	1	355	71.0	3.0				
50 その他	5	6	32	6.4	154.5	30.9	4.8	45.1	9.0	1.4	01(ばく露作業報告対象物の製造)4作業 02(他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用)1作業 12(その他)1作業	1	1	1	3	495	99.0	15.5				
合計	(※)38	145	1225		11342.7			8917.9				49.3	14.6	20.1	16.0	6495						

①作業の種類	⑪換気設備設置状況(作業数)				⑫保護具使用状況(作業数)						⑬性状(作業数)				⑭温度(作業数)			
	局所排気装置	プッシュプル	全体換気装置	その他	防じんマスク	防毒マスク	保護衣	保護眼鏡	保護手袋	なし	その他	固体	粉末	液体	気体	50°C未満	50°C以上100°C以上	100°C以上
31 掻き落し、剥離又は回収の作業	4		8		8	1	5	7	9			3	4	2		9		
32 乾燥の作業	6		5		8		1	3	8				3	5		4	1	3
33 計量、配合、注入、投入又は小分けの作業	42		10		43	1	34	40	44			3	41			44		
34 サンプルング、分析、試験又は研究の作業	1		2		2			1	2				2			2		
35 充填又は袋詰め等の作業	10		10		12	1	3	9	11			3	8	1		10	1	1
37 成型、加工又は発泡の作業	13		1		10	2	4	7	13			4	6	3		13		
38 清掃又は廃棄物処理の作業			3	1	4		3	3	4				4			4		
39 接着の作業	1		1	1	1		2	2	2	1	1			1				2
41 洗浄、払しょく、浸漬又は脱脂の作業	4		3		4	1	2	3	4							4		
43 鋳造、溶融又は湯だしの作業	10		3		10	5	6	10	9			3	3		1			10
44 破砕、粉砕又はふるいわけの作業	13		11		17		3	10	16			4	11	2		4	11	2
45 はんだ付け等の作業	1		1		1		2	2	2					2				2
46 吹き付けの作業	1	1			1	1	1	1	1									1
49 ろ過、混合、攪拌、混練又は加熱の作業	10		1	1	10		8	10	11		2	5				2	5	4
50 その他	5		4		5	2	4	3	4		4	1		1		4	1	1
全作業数における割合(%)	64.4	0.5	33.5	1.6	28.5	2.9	15.9	23.3	29.1	0.2	0.0	18.6	60.7	20.0	0.7	69.0	13.1	17.9

※1 1事業場で複数の作業を行っている場合は重複してカウントしているため、実際の事業場数より多くなっている。ただし、合計欄は実事業場数。
 ※2 同一の労働者又は製剤等の製造に重複してカウントされる場合があるため、実際の労働者数又は製剤等の量より多く見積もっている場合がある。
 ※3 コード1:10時間、コード2:35時間、コード3:75時間、コード4:125時間として算出

インジウム及びその化合物標準測定分析法（作業環境測定）

構造式: In	分子量: 特定できない	CASNo.: 特定できない
許容濃度等: OSHA NIOSH ACGIH 0.1mg/m ³ (Inとして)	— —	物性等 密度: 4.79 g/cm ³ (20℃) 沸点: — °C 融点: 1070 °C
別名		
サンプリング		分析
<p>サンプラー: 47mmΦメンブランフィルター (AAWP04700・日本ミリポア(株))</p> <p>サンプリング流量: 10.0L/min</p> <p>サンプリング時間: 10min</p> <p>採気量: 100L以上</p> <p>保存性: 抽出用混酸で抽出後の試料液(抽出液) は15日間までは常温で変化しないことを 確認</p> <p>ブランク: 検出せず</p>		<p>分析方法: ICP-MS法</p> <p>抽出: 抽出用混酸(水:硝酸:塩酸=4:1:3) 17mL :160℃ホットプレートで蒸発乾固直前ま で加熱、冷却後、希釈用酸(5%抽出用 混酸)で40mLに定容 総インジウムとして定量</p> <p>機器: Agilent 7500 i</p> <p>RFパワー: 1400W</p> <p>RFマッチング: 1.7V</p> <p>キャリアーガス: アルゴン 1.0L/min</p> <p>測定質量数(m/Z): 115</p> <p>積分時間: 0.3sec (3回繰り返し)</p> <p>検量線: 市販標準液(1000µg/mL)を希釈酸 (5%抽出用混酸)で調整 0~100ng/mLの範囲で直線</p> <p>濃度計算: 干渉補正式を使用</p> <p>定量法: 絶対検量線</p>
精度		
<p>回収率 101% (99~103%)</p> <p>検出下限 (3σ) 0.02ng/mL (酸溶液の濃度)</p> <p>定量下限 (10σ) 0.07ng/mL (酸溶液の濃度) 0.00003mg/m³ (採気量100L, 定容液量40mL)</p>		
適用		
妨害		
リット参考 NIOSH Manual of Analytical Methods No.7301		

作成日平成22年2月29日

インジウム及びその化合物標準測定分析法（個人ばく露測定）

構造式: In	分子量: 特定できない	CASNo.: 特定できない
許容濃度等: OSHA NIOSH ACGIH 0.1mg/m ³ (In として)	— —	物性等 密度: 4.79 g/cm ³ (20℃) 沸点: —℃ 融点: 1070℃
別名		
サンプリング		分析
サンプラー: 25mmΦメンブランフィルター (AAWP02500・日本ミリポア㈱) サンプリング流量: 1.0L/min サンプリング時間: 480min 採気量: 480L 保存性: 抽出用混酸で抽出後の試料液(抽出液) は15日間までは常温で変化しないことを 確認 ブランク: 検出せず		分析方法: ICP-MS 法 抽出: 抽出用混酸(水:硝酸:塩酸=4:1:3) 17mL :160℃ホットプレートで蒸発乾固直前ま で加熱、冷却後、希釈用酸(5%抽出用 混酸)で40mLに定容 総インジウムとして定量 機器: Agilent 7500 i RF パワー: 1400W RF マッチング: 1.7V キャリアーガス: アルゴン 1.0L/min 測定質量数 (m/Z): 115 積分時間: 0.3sec (3回繰り返し) 検量線: 市販標準液(1000μg/mL)を希釈酸 (5%抽出用混酸)で調整 0~100ng/mLの範囲で直線 濃度計算: 干渉補正式を使用 定量法: 絶対検量線
精度		
回収率 101% (99~103%) 検出下限 (3σ) 0.02ng/mL (酸溶液の濃度) 定量下限 (10σ) 0.07ng/mL (酸溶液の濃度) 0.000006mg/m ³ (採気量 480L, 定容液量 40mL)		
適用		
妨害		
リット参考 NIOSH Manual of Analytical Methods No.7301		

作成日平成22年2月29日