

平成 30 年度労災疾病臨床研究事業費補助金
架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物の粉体を扱う労働者に発生した
呼吸器疾患に関する研究 (180301-01)
研究結果概要

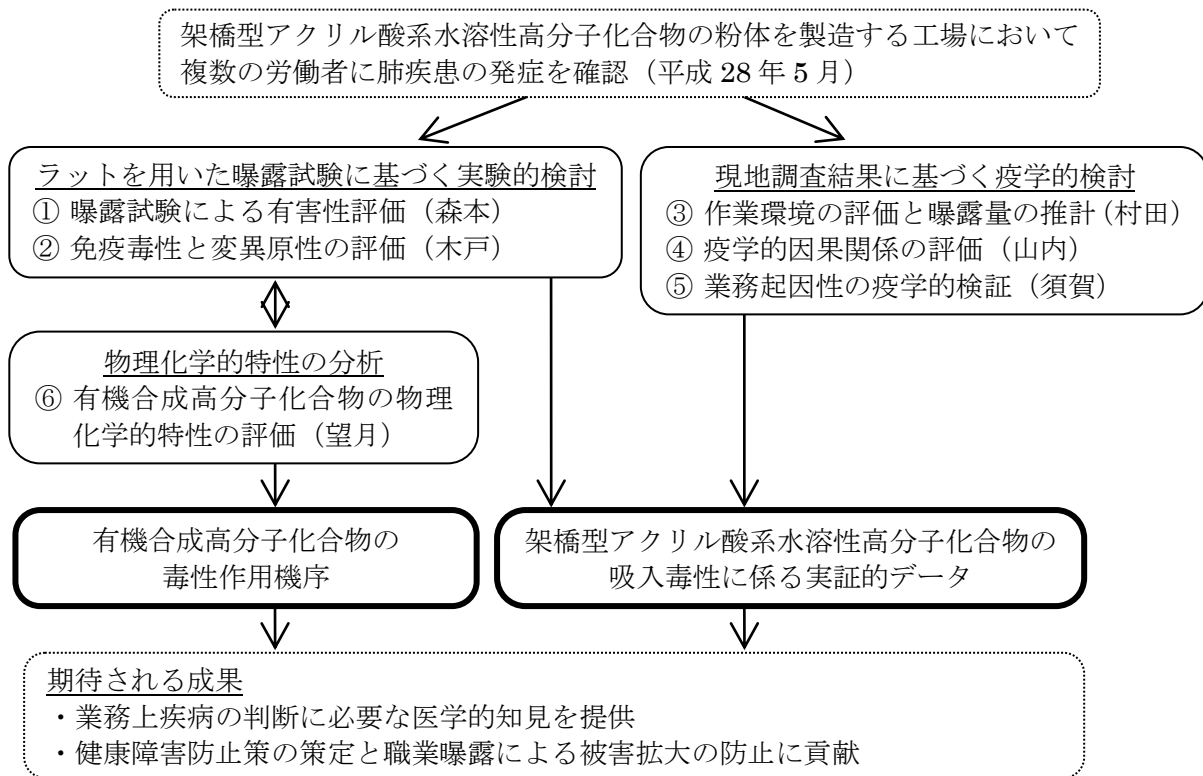
研究代表者 須賀万智 (東京慈恵会医科大学・環境保健医学講座)
研究分担者 森本泰夫 (産業医科大学・産業生態科学研究所)
木戸尊将 (東京慈恵会医科大学・環境保健医学講座)
望月慎一 (北九州市立大学・環境技術研究所)
村田 克 (早稲田大学・理工学術院)
山内貴史 (東京慈恵会医科大学・環境保健医学講座)

1 研究目的

架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物の粉体を製造する工場において間質性肺炎や肺気腫などの肺障害が多発し、当該物質に日常的に高濃度に曝露されたことに起因する可能性が指摘された(厚生労働省平成29年4月28日報道発表資料)。しかし、当該物質曝露と肺障害発生の因果関係を裏付けるエビデンスが全くなかったことから、実験と疫学の両面から業務起因性を検証する研究を実施した。

2 研究方法

本研究の流れを下図に示す。当該工場との研究協力協定に基づき、当該工場より試料・資料の提供を受け、ラットを用いた曝露試験に基づく実験的検討、現地調査結果に基づく疫学的検討、物理化学的特性の分析を実施した。これら結果を総合して、当該物質曝露と肺障害発生の因果関係を検討した。



3 研究結果

・ラットを用いた曝露試験に基づく実験的検討

曝露試験による有害性評価 (森本)、免疫毒性と変異原性の評価 (木戸)

架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物を雄ラットに経気道的に投与し、気管支肺胞洗浄液と肺組織の変化を経時的に観察した。懸濁液の単回気管内投与、粉体の連続吸入曝露 (1日6時間×5日間) のいずれも肺組

織に激しい炎症を生じた。炎症細胞浸潤は長期間（1ヶ月）持続し、比較的早期（3ヶ月以内）から間質の線維化を認めた。これらの反応は、従来、職業性肺疾患の原因として知られるシリカや金属ナノ粒子よりも高度かつ早期に進行することが確認された。

- 現地調査結果に基づく疫学的検討

業務起因性の疫学的検証（須賀）、疫学的因果関係の評価（山内）、作業環境の評価と曝露量の推計（村田）

当該工場で架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物を取り扱う作業に従事した従業員を対象として定期健康診断の胸部レントゲン検査の有所見発症率を計算した。取扱作業者の有所見発症率（人月当たり0.00448）は同年代の喫煙男性に比べ有意に高かった。また、文献レビューから得られた間質性肺疾患の罹患率は10万人年対100未満であり、アウトカムの定義のちがいを考慮しても、取扱作業者の有所見発症率（10万人年対換算5376.0）が極めて高いことが確認された。発症当時の曝露濃度と総曝露量の推計からは、取扱作業中に日常的に高濃度に吸入していた状況が裏付けられた。

- 物理化学的特性の分析

有機合成高分子化合物の物理化学的特性の評価（望月、村田）

架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物の粉体は粒子径5 μm 以下（肺胞まで到達するレスピラブル粉じん）であり、粒子径1 μm 以下の微小粒子も多く含まれ、飛散しやすい性状であることが確認された。

4 結論

ラットを用いた曝露試験や定期健康診断結果の後方視的分析などにより、実験と疫学の両面から、架橋型アクリル酸系水溶性高分子化合物の粉体を取扱作業中に日常的に高濃度に吸入しつづけたことによって肺障害を生じた、すなわち、当該作業が肺障害を生じた原因であること（業務起因性）が裏付けられた。

5 今後の展望

本研究結果により当該物質曝露と肺障害発生の因果関係を裏付けるエビデンスを得られたが、本研究だけでは明らかにできなかった課題として、以下が挙げられる。

- 発癌リスク

ラットを用いた曝露試験は最長3ヶ月しか観察しておらず、発癌性評価が十分に実施できていない。

- 毒性発現機序

病理組織変化や胸部CT画像所見などから、本件肺障害発生は既知の物質とは異なる機序に基づく可能性が考えられるが、明らかでない。

- 喫煙の関与

肺障害を生じた素地として喫煙が影響した可能性が考えられるが、明らかでない。

- 病理組織検体からの検出

吸入物質が肺に到達し、肺組織を障害したことを証明するには、当該物質を病理組織検体内に検出することが望まれるが、組織内で存在を同定するには至っていない。

同様の健康被害の拡大を防止するために、今後も研究を継続し、課題解決に取り組む必要がある。

以上