労災疾病臨床研究事業費補助金

インジウム等レアメタルによる
職業性疾患予防および病態解明のための
疫学研究および動物実験研究

平成 28 年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　　田中　昭代

平成 29（2017）年　3 月

目　次

Ⅰ．　総括研究報告
　　インジウム等レアメタルによる職業性疾患予防および病態解明のための
　　疫学研究および動物実験研究 -- 1
　　　田中　昭代　（九州大学大学院 医学研究院 環境医学分野・講師）

Ⅱ．　分担研究報告
　1.　インジウム曝露の疫学研究 -- 11
　　　田中　昭代　（九州大学大学院 医学研究院 環境医学分野・講師）
　　　二宮　利治　（九州大学大学院 医学研究院 衛生・公衆衛生学分野・教授）
　　　中津　可道　（九州大学大学院 医学研究院 基礎放射線医学分野・准教授）
　　　平田　美由紀（九州大学大学院 医学研究院 環境医学分野・助教）
　　　米本　孝二　（琉球大学 医学部 先端医学研究センター・特命教授）

　2.　インジウム化合物取り扱い工場の作業環境測定および個人曝露濃度測定 ------ 19
　　　田中　昭代　（九州大学大学院 医学研究院 環境医学分野・講師）
　　　二宮　利治　（九州大学大学院 医学研究院 衛生・公衆衛生学分野・教授）
　　　中津　可道　（九州大学大学院 医学研究院 基礎放射線医学分野・准教授）
　　　平田　美由紀（九州大学大学院 医学研究院 環境医学分野・助教）
　　　米本　孝二　（琉球大学 医学部 先端医学研究センター・特命教授）

　　　研究協力者
　　　田中　茂　　（十文字学園女子大学大学院 人間生活学研究科・教授）
　　　宮内　博幸　（産業医科大学 産業保健学部 環境マネジメント学科・教授）

　3.　ラットを用いたCIGSの亜慢性影響評価 ------------------------------------ 40
　　　田中　昭代　（九州大学大学院 医学研究院 環境医学分野・講師）
　　　二宮　利治　（九州大学大学院 医学研究院 衛生・公衆衛生学分野・教授）
　　　中津　可道　（九州大学大学院 医学研究院 基礎放射線医学分野・准教授）
　　　平田　美由紀（九州大学大学院 医学研究院 環境医学分野・助教）
　　　米本　孝二　（琉球大学 医学部 先端医学研究センター・特命教授）

Ⅲ．　研究成果の刊行に関する一覧表 -- 50

Ⅳ．　研究成果の刊行物・別冊 -- 51

厚生労働省　労災疾病臨床研究事業費補助金事業
インジウム等レアメタルによる職業性疾患予防および病態解明のための
疫学研究および動物実験研究

総括研究報告書

研究代表者　田中昭代
（九州大学大学院 医学研究院 環境医学分野・講師）

研究要旨

平成28年度の疫学研究では、インジウム製造工場およびリサイクル工場および健康調査および作業環境調査を実施し、動物実験ではレアメタルを含む太陽電池素材である銅-インジウム-ガリウム-セレン（CIGS）の肺障害について検討を行った。

疫学研究ではインジウム製造工場およびリサイクル工場場に勤務する作業者に健康調査を施行し、さらに金属リサイクル工場ではテルル、ガリウム取り扱い作業者の曝露調査を施行した。さらに、2か所のインジウム取り扱い工場では作業環境測定を施行した。

本年度の調査では、肺がん発症者は認めなかった。また、インジウム曝露開始歴が平成22年以降の者にはIn-S≧3μg/Lの有所見者はおらず、本集団では労働衛生管理が良好であることが示唆された。また、これまでの影響指標として明瞭な量・反応関係、量・影響関係を示していた間質性肺炎のバイオマーカーである血清KL-6濃度も同時に低下し、現曝露群・過去曝露群ともに非曝露群と比して平均値や有所見率に有意な差は認められなかった。一方、インジウム曝露量の高い過去曝露群では、不可逆性の慢性影響として、閉塞性変化が継続することが示唆された。今後も肺発がんを含めた慢性影響評価のために継続した経過観察が必要である。肺障害の診断基準に関しては、本研究で測定した10年目の追跡データを基に詳細胸部CT画像所見等も加味し、確立していく。

テルル（Te）、ガリウム（Ga）取り扱い作業者の曝露評価では、血清中のTe、Ga濃度測定を行った。現曝露群の血清Te濃度と血清Ga濃度の中央値は各々1.3μg/L(Te)、0.3μg/L(Ga)、最高値は、45.0μg/L（Te）、3.2μg/L（Ga）であった。過去曝露群の血清Te濃度と血清Ga濃度は、ともにほぼ定量下限以下で、非曝露群と過去曝露群の間では明らかな差は認めなかった。今後は、レアメタルの曝露指標の精度管理の組織を組み、確立させていく。

2か所のインジウム取り扱い工場のITO研削作業場の作業環境測定調査を施行した。さらに、当該作業者のインジウムの曝露状況を把握するために、2工場の5名を対象にして個人曝露濃度測定、粉じんリアルタイム曝露測定、および作業中における防じんマスク内濃度測定などを行った。環境中のインジウム濃度、吸入性粉じん中のインジウム濃度は2作業場ともに「速やかに作業環境改善に取り組む必要がある」と評価された。電動ファン付き呼吸用保護具のマスク内インジウム濃度は許容される濃度 0.3μg/m^3 より低いか、それに近い値を示し、電動ファン付き呼吸用保護具の使用によりインジウム吸入の低減効果が示された。ただし、マスクの面体顔面接触部位におけるインジウム付着量は午前より午後の作業後に増加しており、使用毎のマスク面体の確実な清拭や、正しい装着方法の定期

的な確認の指導が重要と考えられた。さらに、作業映像とリアルタイム粉じん濃度データを合成させた画像より高濃度にインジウム曝露されている作業を特定することが可能となり、作業環境改善や作業改善を行うに際し、映像を用いた高濃度インジウム曝露作業工程の解析は有用であると考えられた。

太陽電池素材である CIGS のラットを用いた亜慢性影響評価を行った。平成 27 年度に実施した CIGS 亜慢性影響実験において用いた CIGS 粒子の最小投与量 3mg/kg の 1/3 を最大投与量とし、1 回投与量を 0.1mg/kg、0.3mg/kg, 1mg/kg の 3 倍の公比で設定し、ラットの気管内に CIGS 粒子を 1 回投与した。その結果、CIGS 投与群では間質性肺炎マーカーである血清 SP-D 濃度は対照群に比べて有意に上昇し、さらに、肺炎を主体とした組織障害が観察され、肺病変の程度は経時的に進展した。以上の結果より、低投与量の CIGS 粒子の気管内投与により肺障害が引き起こされ、亜慢性毒性が発現することを認めた。今回の最小投与量 0.1mg/kg の投与により、肺障害が発現したことより、今回の投与量の範囲において最小毒性量は 0.1mg/kg であり、吸入曝露濃度は 0.01mg/m^3 と推計された。この推計濃度は厚労省の通達の目標濃度（In として 0.01mg/m^3）とほぼ同じレベルであり、低濃度の CIGS の曝露においても十分に注意を払う必要であると考えられた。

研究分担者：
二宮　利治　（九州大学大学院 医学研究院 衛生・公衆衛生学分野・教授）
中津　可道　（九州大学大学院 医学研究院 基礎放射線医学分野・准教授）
平田　美由紀（九州大学大学院 医学研究院 環境医学分野・助教）
米本　孝二　（琉球大学 医学部 先端医学研究センター・特命教授）

A. 研究目的

インジウム肺は、平成 22 年 12 月に厚生労働省から「インジウム・スズ酸化物（ITO）等の取扱い作業による健康障害防止に関する技術指針」により間質性肺炎や続発性慢性閉塞性肺疾患の発症防止目的の健診施行を通達された新しい職業性肺疾患である。

その背景は、平成 10 年に間質性肺炎を発症し、平成 13 年にその間質性肺炎に併発した両側性気胸を発症し死亡した症例は、インジウムに起因する間質性肺炎として世界で初めてわが国で発生し、日本産業衛生学会英文誌 *Journal of Occupational Health*（Homma *et al.* 2003）に公表された。我々はこの症例発生の情報を得た後、日本の主要 ITO 製造工場の 3 社 4 工場で実施した断面疫学調査をおこない、血清中のインジウム濃度（In-S）を曝露指標とし、血清中の間質性肺炎のバイオマーカーである KL-6 等を影響指標とし、非常に明確な量・影響関係、量・反応関係を示した(Hamaguchi *et al.*2007)。その後、3 社 4 工場以外のインジウム取扱工場で疫学調査を実施し、3 社 4 工場での観察結果は再現し、インジウムによる間質性肺障害の因果関連を世界で初めて確立し（Nakano *et al.*2009）、現在もそのフィールドを維持継続している。

さらに、ITOの長期曝露動物実験では肺発がん性が証明されたこと(Nagano *et al.* 2011)より、インジウム作業者での発がんの可能性

が危惧される。観察開始からまだ10年余りのために評価できていない肺がんを含む未知の慢性健康影響などの評価は重要な課題である。

平成27年度の疫学調査では、胸部CT結果が契機となった新たな肺がんの診断をされた者はいなかったが、肺がん2名を認めた。すでに調査実施工場では作業環境管理・作業管理が改善され、インジウムの曝露濃度が改善されてきていることから、インジウム曝露開始歴が平成22年以降の者には血清インジウム濃度（In-S）≧3μg/Lの有所見者はおらず、本集団では労働衛生管理が良好であることが示唆された。また、これまでの影響指標として明瞭な量・反応関係、量・影響関係を示していた間質性肺炎のバイオマーカーである血清KL-6濃度も同時に低下しているが、インジウム曝露量の高い過去曝露群では、不可逆性の慢性影響として、閉塞性変化や肺拡散能低下が示唆された。ITO研削作業場の作業環境測定では「速やかに作業環境改善に取り組む必要がある」と評価され、インジウム取り扱い作業場ではさらなる作業環境改善が必要であることを明らかにした。一方、動物実験では太陽電池素材であるCIGS粒子や化合物半導体IGZO粒子の肺障害性を明らかにした。

平成28年度の疫学調査では、前年度に引き続き、インジウム労働者コホートのインジウム製造工場、リサイクル工場に勤務する作業者に健康調査を施行した。一方、インジウム以外のレアメタルの健康影響に関する知見は非常に乏しく、曝露の実態も明らかではない。そこで、金属リサイクル工場においてレアメタルであるTeおよびGa取り扱い作業者の調査を行なった。さらに、インジウム取り扱い工場2か所では作業環境測定および個人曝露濃度測定を施行した。動物実験ではラットを用いて、低曝露量におけるCIGSの肺障害について検討を行った。

B. 研究方法

① ITO等インジウム化合物製造・リサイクル作業者の疫学調査

平成28年4月～平成29年3月の間に、10事業所（ITO等インジウム化合物製造　7事業所・リサイクル　3事業所）（A工場およびG-O工場）で疫学調査を291名に施行した。

疫学調査は、曝露指標としてIn-S測定および曝露歴、影響指標として呼吸器系自覚症状、胸部高分解能CT（HRCT）撮影、スパイロメトリー、一酸化炭素肺拡散能試験（%DLco）、血清KL-6濃度、血清SP-D濃度等を測定した。また、健康調査票にて年齢、性別、身長、喫煙歴を調査した。HRCT撮影は、A工場以外の9工場で施行した。

② Te、Ga取り扱い作業者の調査

Te、Gaなどを取り扱うレアメタル曝露作業者の調査をM工場の31名で調査した。影響の指標として、曝露歴、血清Te濃度（Te-S）および血清Ga濃度（Ga-S）を測定した。

（倫理面での配慮）

インジウムコホート研究は、「疫学研究に関する倫理指針」に基づき研究計画書を作成し、九州大学医学研究院倫理審査委員会および慶応大学医学部倫理委員会の承認のもとで継続実施した。本研究は、すべての対象者から同意を取得したうえで実施した。

③ インジウム化合物取り扱い工場の作業環境測定および個人曝露濃度測定

2工場（A工場、O工場）のITO研削作業場において、作業環境測定調査を施行した。また、当該作業者のインジウムの曝露状況を把握するために、2工場の5名を対象にして個人曝露濃度測定、粉じんリアルタイム曝露測定、および作業中における防じんマ

スク内濃度測定を行った。研削作業時映像とリアルタイム粉じん測定値の同期再生画像より、個人曝露濃度と作業工程との関連について解析した。

④ 動物実験
本年度は昨年度のCIGS粒子1回投与量の最小投与量 3mg/kg の 1/3 を最大投与量とし、1 回投与量を 0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kgの3倍の公比とし、上記3群と対照群の4群を設定し、ラットの気管内にCIGS粒子を1回投与した。投与後12週間にわたって経時的にラット肺、血清インジウム濃度測定、間質性肺炎バイオマーカー血清SP-D濃度の測定、肺の病理学的変化について評価した。

（倫理面への配慮）
本研究は、研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針、九州大学動物実験規則および九州大学動物実験規則細則に基づき動物実験計画を作成し、九州大学大学院医学研究院等動物実験委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

① ITO等インジウム化合物製造・リサイクル作業者の疫学調査

平成 28 年度の全体健診受診者 291 名、男性は270名（92.8%）、平均年齢は42.9歳（範囲：20歳-74歳）、曝露者280名（現曝露217名、過去曝露63名）、非曝露者11名、曝露開始からの平均期間は9.4年(0.2-33.2年)、In-S は算術平均 1.5μg/L（範囲：＜0.1μg/L - 45.2μg/L)、In-S≧3μg/Lの有所見者数は29名（10.0%)、間質性肺炎のマーカーであるKL-6の幾何平均は264U/mL（正常値＜500U/mL）（範囲：120U/mL-1940U/mL）、KL-6 の有所見者数は 18 名（6.2%)、SP-Dの幾何平均は45.8ng/mL（正常値＜110ng/mL）（範囲：<17.2ng/mL-207.0ng/mL)、SP-D の有所見者数は 18 名（7.0%)であった。肺機能検査は254名に施行し、性別、年齢、身長で補正した平成 13 年日本呼吸器学会予測値を使用した。呼吸機能検査ガイドラインに準じて検査を施行し、基準を満たさない検査結果（21 名）は除外し 233 名で解析した。%VC の算術平均は、101.5%(範囲：68.8%-134.6%)、%VC＜80%の有所見者数は9名（3.9%)、%FVCの算術平均は、100.3%（範囲：67.9% -129.8%)、%FVC＜80%の有所見者数は18名(7.7%)、%FEV1.0の算術平均は、95.6%（範囲：54.8% -125.6%)、%FEV1.0＜80%の有所見者数は22名（9.4%)、FEV1.0%の算術平均は、82.4%（範囲：62.1 %-99.7 %)、FEV1.0%＜70%の有所見者数は11名（3.9%）であった。

平成 28 年健診受診者のうち、平成 21 年までにインジウム曝露開始歴があった現曝露者および過去曝露者は 187 名であった。男性は176名（94.1%)、平均年齢は43.3歳（範囲：25歳-74歳)、現曝露者138名、過去曝露者49名、曝露開始からの平均期間は12.5年(6.3-33.2年)、平成28年のIn-Sは算術平均2.1μg/L(範囲：＜0.1μg/L-45.2μg/L)、In-S≧3μg/Lの有所見者数は29名（15.5%）と平成28年のIn-S有所見者全員は、平成21年以前からのインジウム曝露歴がある者であった。

この 187 名を平成 28 年時の曝露状況で、現曝露・過去曝露の 2 群に分類し、平成 28 年の非曝露群との 3 群で比較した。曝露指標のIn-Sの算術平均値は、非曝露群と比し、現および過去曝露群とも有意に高値であった。しかし、影響指標は、非曝露群と比した

現および過去曝露群の平均値の比較は、すべての影響指標（KL-6、SP-D、%VC、%FVC、%FEV1.0、FEV1.0%、%DLco）において有意な差はなかった。

3群での有所見率の比較では、曝露指標のIn-Sで有意な差は認めなかったが、過去曝露群では、9/49名（18.4％）が今なおIn-S 3μg/Lを超えている。また、FEV1.0%を除く影響指標（KL-6、SP-D、%VC、%FVC、%FEV1.0、%DLco）において有意な差はなかった。FEV1.0%は、過去曝露群で閉塞性障害（FEV1.0%＜70%）の有所見率が高い傾向にあった。さらに喫煙歴で層別化し、検討したところ、過去曝露群の非喫煙者でFEV1.0%の有所見率が高い傾向があり、喫煙でのみ説明できる結果ではなく、過去曝露群のFEV1.0%の低下の傾向はインジウム曝露による影響も示唆された。また、過去曝露群の喫煙者で%FEV1.0＜80%の有所見率が有意に高かった。

② Te、Ga取り扱い作業者の調査

Te、Ga取り扱うレアメタル曝露作業者の調査において、Te曝露者は現曝露群8人、過去曝露群11人の計19人、曝露期間の中央値は現曝露群4.5年（範囲：2-52年）、過去曝露群6.0年（同：1～50年）であった。Te現曝露群8人中5人において血清中でTeが検出され、Te-Sの中央値は1.3μg/Lであった。Te過去曝露群および非曝露群のTe-Sは全員定量下限以下であった。

Ga曝露者は現曝露群12人、過去曝露群9人の計21人であった。曝露期間の中央値は現曝露群6.0年（範囲：2-16年）、過去曝露群6.0年（同：2-43年）であった。Ga現曝露群12人中9人、過去曝露群9人中1人(Ga-S)：0.2μg/L)、非曝露群10人中1人（同：0.8μg/L）が血清中でGaが検出された。Ga現曝露群のGa-Sの中央値は0.3μg/Lであった。

現曝露群のTe-SとGa-Sの最高値は、各々45.0μg/L、3.2μg/Lであった。過去曝露群のTe-SとGa-Sは、ともにほぼ定量下限以下で、非曝露群と過去曝露群の間では明らかな差は認めなかった。

③ インジウム化合物取り扱い工場の作業環境測定および個人曝露濃度測定

1. A工場

a) インジウムの作業環境測定

吸入性粉じん中のインジウム濃度は、午前中に行った研削作業場のA測定幾何平均値（M）は1.91μg/m³、第1評価値は19.28μg/m³、平面研削盤作業者位置にて行ったB①測定値は3.57μg/m³、切断作業者位置にて行ったB②測定値は7.73μg/m³であり、各B測定値は目標濃度を下回ったものの、第1評価値は目標濃度10μg/m³の約1.9倍のため、当該作業場の評価は「速やかに作業環境改善に取り組む必要がある」と評価された。

b) マスク外（個人曝露濃度測定）とマスク内濃度測定他

マスク外濃度（個人曝露濃度）の最大値はA氏（午後）の20.33μg/m³、最小値はC氏（午前）の0.14μg/m³であった。また、マスク内測定の最大値はA氏（午後）の0.73μg/m³、最小値はC氏（午前・午後）の0.01μg/m³であった。また使用されていたマスクは重松製作所製Sy-11V型で、マスク内濃度／マスク外濃度（個人曝露濃度）は、A氏の午前が5.9%、午後3.6%、B氏の午前が3.0%、午後4.9%、C氏は午前7.2%、午後4.0%であった。

c）粉じんリアルタイム測定

作業者 3 名について経時的な粉じん個人曝露濃度の推移を測定した。さらにマスク内側についても同様にリアルタイム測定を実施した。A 氏は研削作業時に瞬間的に高い濃度（1.0～2.0mg/m^3）のピークが、B 氏も平面研削作業時にやや高い濃度（0.5～1.5mg/m^3）のピークが、C 氏も当該作業時にやや高い濃度のピーク（0.5～3.5mg/m^3）が認められた。しかし、3 名ともマスク内側の濃度には高いピークが認められず、極く低濃度にて推移した。

d）マスク漏れ率測定

午前中の作業開始時における漏れ率の最大値は A 氏の 0.10%、最小値は B 氏の 0.00%であった。また、午前中の作業終了時における最大値は A 氏の 0.74%、最小値は C 氏の 0.00%であった。午後の作業前最大値は A 氏の 1.57%、最小値は B 氏と C 氏の 0.01%、作業後の最大値は A 氏の 0.38%、最小値は B 氏 0.00%であった。午後の A 氏作業前における 1.57%は、喫煙後の呼気中粉じんの影響を受けていると推測された。それ以外は全員とも 1.0%以下であり、良好なマスクの装着状態と考えられた。

2.　O 工場

a）インジウムの作業環境測定

午前中に行ったインジウム加工室の A 測定幾何平均値（M）は 4.25μg/m^3、第 1 評価値は 14.66μg/m^3、10 時 12 分から行った B①（平面研削盤作業者位置）測定値は 3.57μg/m^3 となった。B①測定値は目標濃度 10μg/m^3 の約 1/3 倍、第 1 評価値は約 1.5 倍となり、当該作業場の評価は「速やかに作業環境改善に取り組む必要がある」と評価された。午後に行った同作業場の A 測定幾何平均値（M）は 6.47μg/m^3、第 1 評価値は 20.32μg/m^3、13 時 48 分から行った B②測定は仕上げ研磨作業者位置で、インジウム濃度は 5.61μg/m^3 となった。第 1 評価値は約 2.0 倍、B②測定値は目標濃度の約 1/2 倍であり、当該作業場の評価は午前中と同様に「速やかに作業環境改善に取り組む必要がある」と評価された。

b） ITO の平面研削作業者 2 名についてのマスク内側およびマスク外側（個人曝露）のインジウム濃度測定

D 氏のマスク外濃度（個人曝露濃度）は午前が 1.49μg/m^3、午後が 11.04μg/m^3 であった。また、マスク内は午前が 0.28μg/m^3、午後は 0.52μg/m^3 であった。E 氏のマスク外濃度（個人曝露濃度）は午前が 1.83μg/m^3、午後は 6.76μg/m^3、マスク内は午前が 0.32μg/m^3、午後は 0.44μg/m^3 であった。

これらより求めたマスク内濃度／マスク外濃度（個人曝露濃度）は、D 氏の午前が 19.1%、午後が 4.7%、E 氏の午前が 17.4%、午後が 6.5%であった。

c） マスク内側およびマスク外側（個人曝露）の経時的な粉じん濃度の推移および研削作業時映像とリアルタイム粉じん測定値の同期再生

作業者 1 名の経時的な粉じんの個人曝露濃度推移より、特に平面研削・エアーブロー時に高い濃度のピークが確認された。この研磨作業時の動画データとリアルタイムの粉じん濃度データを合成させた画像よりも確認された。

d）マスク漏れ率測定

使用していたマスクの漏れ率に関し、D 氏の午前作業前における電動ファン停止時の

漏れ率は 4.43%、終了では 6.33%であった。それに比べ、ファン稼働時は　作業前後とも 0.06%であった。午後の作業前と後のファン停止時の漏れ率は 26.79%、28.86%と高値であったのに比べ、ファン稼働時は　作業前 0.10%、作業後 0.04%であった。

E 氏の午前作業前における電動ファン停止時の漏れ率は 6.88%、作業後では 5.40%であったのに比べ、ファン稼働時は作業前 0.09%、作業後 0.03%であった。午後の作業前と後のファン停止時の漏れ率は 21.25%、11.64%と高値であったのに比べ、ファン稼働時は各々0.06%、0.04%であった。

④　動物実験：ラットを用いた CIGS の亜慢性影響評価

CIGS 粒子の平均 1 次粒子径は 0.1μm、2 次粒子径は 0.6μm であった。

各群の総投与量は粒子量として CIGS 0.1mg 群;0.03±0.0mg（平均±平均偏差)、CIGS 0.3mg 群；0.08±0.0mg、CIGS 1mg 群；0.27±0.0mg であった。

投与期間および観察期間中の体重推移に関し、各 CIGS 群は対照群と同様の推移を示し、CIGS 投与による全身性の影響が認められなかった。

各 CIGS 投与群の各評価時点の肺重量は対照群に比べて有意に増加し、経時的に増加した。さらに、1 週、5 週、12 週時において、CIGS 0.3mg 群および 1mg 群では肺重量が CIGS　0.1mg 群に比べて有意に増加した。投与期間および観察期間中の体重推移に関し、各 CIGS 群は対照群と同様の推移を示し、CIGS 投与による全身性の影響が認められなかった。

各 CIGS 投与群の各評価時点の肺重量は対照群に比べて有意に増加し、経時的に増加した。さらに、各評価時点において、CIGS 0.3mg 群および 1mg 群では肺重量が CIGS 0.1mg 群に比べて有意に増加した。

各群の投与 1 週目の肺内 CIGS 粒子沈着率は 0.1mg 群；58%、0.3mg 群；57%、1mg 群；27%、投与 12 週目は 0.1mg 群；52%、0.3mg 群；28%、1mg 群；22%であり、肺 CIGS 粒子量は経時的に減少した。CIGS 粒子の肺の半減期は CIGS 0.1mg 群；68 週、0.3mg 群；11 週、1mg 群；29 週であった。各時点の血清 In および Ga 濃度は CIGS　投与量依存性に上昇したが、血清 Cu および Se 濃度は対照群と同様の推移を示した。各 CIGS 投与群では血清 SP-D 濃度は各時点で対照群に比べて有意に上昇し、1 週から 5 週まで増加した。5 週目から 12 週では横ばいで推移した。

各群の肺の病理変化に関し、瀰漫性の細気管支上皮細胞・肺胞上皮細胞の増生を伴った炎症性、肺胞腔内に肺胞マクロファージの壊死片を含む滲出物の貯留、PAS 陽性物質の貯留、肺胞腔の拡張、線維組織の増生が観察された。肺胞腔の拡張は 1 週目では発現しなかったが、5 週目以降観察された。各病変の程度は投与量依存性に発現した。肺病変の程度は 12 週目まで経時的に進展した。

D. 考察

本年度の健康調査の結果からインジウム曝露開始歴が平成 22 年以降の者には In-S ≧3μg/L の有所見者はおらず、本集団では労働衛生管理が良好であることが示唆された。これまでの影響指標として明瞭な量・反応関係、量・影響関係を示していた間質性肺炎のバイオマーカーである KL-6 値も同時に低下してきており、現曝露群および過去曝露群の KL-6 値は非曝露群と比して有意な差を認めなかった。肺機能検査の拘束性変化（%VC＜80%、%FVC＜80%）、一酸

化炭素肺拡散能障害（%DLco）も、現曝露群および過去曝露群で非曝露群と有意な差は認めなかった。一方、肺機能検査の閉塞性変化（%FEV1.0、FEV1.0%）は、インジウム曝露量の多い過去曝露群で低い傾向にあり、これまでに曝露した難溶性化合物のITOは今も肺内に残存し、5年～9年の追跡研究での気腫性変化の増悪（Nakano *et al.*2014, Amata *et al.*2015）が継続する結果であった。

本年度の胸部CT結果含む調査が契機となり、新たな肺がんの診断をされた者、および新たな肺がん罹患者は認めなかった。動物実験でも低濃度慢性曝露で発がん性（肺がん）を認めることから（Nagano *et al.* 2011）今後も継続した経過観察が必要である。

肺障害の診断基準に関しては、本研究で測定した10年目の追跡データを基に詳細胸部CT画像所見等も加味し今後確立していく。

Te、Gaを取り扱い作業者の調査では、Teの現曝露群8人中5人、Gaの現曝露者12人中9人の血清中にTeまたはGaが検出されたことより、Te-SやGa-Sは曝露の指標となる可能性が示唆された。また、Te、Gaの過去曝露群のTe-SやGa-Sはともにほぼ定量下限以下であり、TeやGaの体内動態は明らかではないが、Inに比べて排泄が早いために過去曝露者では血清中にTeやGaが検出されなかった可能性も否定できない。一方、Ga-Sに関してGa曝露者1名と非曝露者の管理職の1名に血清中でGaが検出された。工場内のGaの汚染による曝露なのか、過去曝露時のGa粉塵が肺内に沈着している結果なのか、検討する必要があると考えられる。今後は、レアメタルの曝露指標の精度管理の組織を組み、確立させていく。

インジウム化合物取り扱い工場の作業環境管理・作業管理が改善され、インジウムの曝露濃度が改善されてきているが、作業環境濃度測定の結果から小規模工場では作業環境測定濃度の改善が鈍化してきている。しかし、In-Sは改善していることから、電動ファン付き呼吸用保護具による実質的なインジウム曝露の防止効果が認められた。さらに、作業映像とリアルタイム粉じん濃度データを合成させた画像解析より高濃度にインジウム曝露されている作業の特定が可能になり、映像を用いた高濃度インジウム曝露作業工程の解析は今後の作業環境改善や作業改善に有用であると考えられた。

本年度の動物実験の結果からCIGS投与による体重推移に及ぼす影響は観察されなかったが、最小投与量0.1mg/kg投与群から肺重量や血清SP-D濃度の上昇、肺病変の発現が観察された。各時点での血清InとGa濃度は投与量依存性に増加したが、血清CuとSe濃度は明らかな投与量依存性の変化はなかった。このことより血清InおよびGa濃度は曝露の指標として有用だと考えられた。2年間の吸入曝露で、ラットの呼吸量を561mL分/kg体重、肺への沈着率を60%とした場合、CIGS 0.1mg/kg（0.025mgIn/kg）ではInの吸入曝露濃度は0.014mg/m^{3}と推計される。この推計濃度は厚労省の通達の目標濃度（Inとして0.01mg/m^3）とほぼ同じレベルであり、低濃度のCIGSの曝露においても十分に注意を払う必要があると考えられた。

今回、肺で観察された病理学的変化はITOや酸化インジウムの吸入によって引き起こされる肺病変と類似し、主にはCIGS粒子から溶出してきたインジウムによって肺病変が引き起こされたと推測されるが、インジウムに加えて、他のCIGS構成元素や粒子そ

のものの複合影響も考慮する必要があると考えられた。

ラットを用いた CIGS の気管内投与によって、肺障害が経時的に進展し、亜慢性影響が発現することが明らかになった。さらに、今回 CIGS 最小投与量 0.1mg/kg 投与群から肺障害が発現したことから、低濃度の CIGS の曝露においても注意を払う必要があると考えられた。

E. 結論

本年度の調査では、新規肺がん罹患者はいなかった。追跡期間による限界も有り、肺発がんを含めた慢性影響評価のために継続した経過観察が今後も必要である。

Te、Gaの現曝露者では血清中からTeとGaが検出されたことより、Te-S、Ga-Sは曝露の指標として有用であると考えられた。

電動ファン付き呼吸用保護具による実質的なインジウム曝露の防止効果が認められた。

低濃度のCIGSの吸入性曝露においても健康障害が発現する可能性があり、注意が必要である。

F. 健康危険情報

- インジウム曝露量の多い過去曝露群で肺機能検査の閉塞性変化が認められ、気腫性変化の増悪が継続していた。
- レアメタル取り扱い作業者では Te および Ga の曝露が認められた。
- 小規模のインジウム取り扱い工場では作業環境測定濃度の改善が鈍化してきている。
- 低濃度 GIGS の吸入により亜慢性肺障害が惹起された。

G. 研究発表

1.論文発表

1. M. Nakano, A. Tanaka, M. Hirata, H. Kumazoe, K. Wakamatsu, D. Kamada, *et al.*, An advanced case of indium lung disease with progressive emphysema, J Occup Health, 58, 477-481, 2016.
2. S. Iwasawa, M. Nakano, H. Miyauchi, S. Tanaka, Y. Kawasumi, I. Higashikubo, A. Tanaka, M. Hirata, *et al.*, Personal indium exposure concentration in respirable dusts and serum indium level, Ind Health, 55, 87-90, 2017.

2. 学会発表

1. 中野真規子、田中昭代、平田美由紀、吉岡範幸、岩澤聡子他、インジウム曝露と新規肺がん発生についての現状報告:コホート研究（10 年観察）、第 86 回日本衛生学会、2016 年 5 月 11-13 日、旭川市。
2. 平工雄介、田中昭代、平田美由紀、村田真理子、インジウム曝露ラット肺におけるマイクロ RNA 発現の網羅的解析と標的遺伝子の探索、第 86 回日本衛生学会、2016 年 5 月 11-13 日、旭川市。
3. 田中昭代、平田美由紀、松村渚、清原裕、インジウムを構成元素とする化合物半導体 IGZO の亜慢性毒性評価、第 89 回日本産業衛生学会、2016 年 5 月 24-27 日、福島市。
4. 平工雄介、田中昭代、平田美由紀、村田真理子、インジウム曝露ラット肺におけるマイクロ RNA と標的遺伝子の発現解析、第 89 回日本産業衛生学会、2016 年 5 月 24-27 日、福島市。

5. 中野真規子、田中昭代、平田美由紀、吉岡範幸他、インジウム曝露と腎影響の関係：時間断面観察、第 89 回日本産業衛生学会、2016 年 5 月 24-27 日、福島市。
6. 田中昭代、平田美由紀、松村渚、古閑一憲、白谷正治、インジウムナノ粒子のラット皮下投与による体内動態、第 27 回日本微量元素学会、2016 年 7 月 30-31 日、京都市。
7. 田中茂、インジウム曝露軽減のための電動ファン付き呼吸用保護具のマスク内容濃度の測定、第 75 回全国産業安全衛生大会、2016 年 10 月 21 日、仙台市。
8. K. Koga, A. Tanaka, M. Hirata, T. Amano, T. Sarinont, H. Seo, N. Itagaki, M. Shiratani, Long-term evaluation of In nanoparticle transport in living body, IS Plasma 2017 /IC-PLANTS 2017, March 1-5, 2017, Aichi, Japan.
9. 平工雄介、田中昭代、平田美由紀、村田真理子、インジウム曝露ラット肺における遺伝子発現の網羅的解析、第87回日本衛生学会、2017年3月26-28日、宮崎市。

H.知的所有の取得状況

1. 特許取得　なし
2. 実用新案登録　なし

インジウム曝露の疫学研究

研究代表者　田中　昭代
（九州大学大学院 医学研究院 環境医学分野・講師）

研究分担者
二宮　利治
（九州大学大学院 医学研究院 衛生・公衆衛生学分野・教授）
中津　可道
（九州大学大学院 医学研究院 基礎放射線医学分野・准教授）
平田　美由紀
（九州大学大学院 医学研究院 環境医学分野・助教）
米本　孝二
（琉球大学 医学部 先端医学研究センター・特命教授）

研究要旨

本研究期間中に10箇所のインジウム製造工場およびリサイクル工場に勤務する作業者に健康調査を施行した。本年度の調査では、肺がん発症者は認めなかった。また、インジウム曝露開始歴が平成22年以降の者にはIn-S≧3μg/Lの有所見者はおらず、本集団では労働衛生管理が良好であることが示唆された。また、これまでの影響指標として明瞭な量・反応関係、量・影響関係を示していた間質性肺炎のバイオマーカーである血清KL-6濃度も同時に低下し、現曝露群・過去曝露群ともに非曝露群と比して平均値や有所見率に有意な差は認められなかった。一方、インジウム曝露量の多い過去曝露群では、不可逆性の慢性影響として、閉塞性変化が継続することが示唆された。今後も肺発がんを含めた慢性影響評価のために継続した経過観察が必要である。肺障害の診断基準に関しては、本研究で測定した10年目の追跡データを基に詳細胸部CT画像所見等も加味し確立していく。

テルル（Te）、ガリウム（Ga）取り扱い作業者の曝露評価を行った。現曝露群の血清 Te 濃度（Te-S）と血清 Ga 濃度（Ga-S）の中央値は各々1.3μg/L（Te）、0.3μg/L（Ga）、最高値は、45.0μg/L（Te）、3.2μg/L（Ga）であった。過去曝露群の Te-S と Ga-S はともにほぼ定量下限以下で、非曝露群と過去曝露群の間では明らかな差は認めなかった。今後は、レアメタルの曝露指標の精度管理の組織をくみ確立させていく。

A. 研究目的

インジウム肺は、平成 22 年 12 月に厚生労働省から「インジウム・スズ酸化物（ITO）等の取扱い作業による健康障害防止に関する技術指針」により間質性肺炎や続発性慢性閉塞性肺疾患の発症防止目的の健診施行を通達された新しい職業性肺疾患である。

その背景は、平成 10 年に間質性肺炎を発症し、平成 13 年にその間質性肺炎に併発した両側性気胸を発症し死亡した症例は、インジウムに起因する間質性肺炎として世界で初めてわが国で発生し、日本産業衛生学会英文誌 *Journal of Occupational Health* (Homma *et al.* 2003) に公表された。我々はこの症例発生の情報を得た後、日本の主要 ITO 製造工場の 3 社 4 工場で実施した断面疫学調査をおこない、血清中のインジウム濃度（In-S）を曝露指標とし、血清中の間質性肺炎のバイオマーカーである KL-6 等を影響指標とし、非常に明確な量・影響関係、量・反応関係を示した (Hamaguchi *et al.*2007)。その後、3 社 4 工場以外のインジウム取扱工場で疫学調査を実施し、3 社 4 工場での観察結果は再現し、インジウムによる間質性肺障害の因果関連を世界で初めて確立し（Nakano *et al.*2009)、現在もそのフィールドを維持継続している。

さらには、ITOの長期曝露動物実験では肺発がん性が証明されたこと(Nagano *et al.* 2011)より、インジウム作業者での発がんの可能性が危惧される。観察開始からまだ10年余りのために評価できていない肺がんを含む未知の慢性健康影響などの評価は重要な課題である。

平成26年度の本調査研究で、金属インジウム曝露作業者は、学的な情報が欠落していることから、安衛法の改正においては法規制から外れたが、高温溶解作業では、同様の肺影響が生じることが示唆された。

一方、レアメタル工場ではインジウム以外のレアメタルの健康影響に関する知見は非常に乏しく、曝露の実態も明らかではない。レアメタルの中でテルル（Te）は化合物半導体太陽電池のCdTe太陽電池の素材や快削鋼向けの合金添加材料、DVD-RAMの記憶媒体や熱電変換素子として用いられ、国内需要は年々増加している。さらに、ガリウム（Ga）はGaAs系化合物半導体、磁石への添加剤、照明・テレビバックライトなどに使われる白色LEDの原料となるトリメチルガリウム、CIGS方式の太陽電池の素材、液晶パネル用途向けの化合物半導体であるIGZOなどがあり、年々需要が増加している。TeやGaは国内ではリサイクルによる供給が増加しており、TeやGa等のレアメタル作業者の曝露調査が必要である。

本年度は以下の調査を行った。

① ITO等インジウム化合物製造・リサイクル作業者の疫学調査
② Te、Ga取り扱い作業者の調査

B. 研究方法

① ITO等インジウム化合物製造・リサイクル作業者の疫学調査

平成28年4月～平成29年3月の間に、10事業所（ITO等インジウム化合物製造　7事業所・リサイクル　3事業所）(A工場およびG-O工場）で疫学調査を291名に施行した。疫学調査は、曝露指標としてIn-S測定および曝露歴、影響指標として呼吸器系自覚症状、胸部高分解能CT（HRCT）撮影、スパイロメトリー、一酸化炭素肺拡散能試験（%DLco）、血清KL-6濃度、血清SP-D濃度等を測定した。また、健康調査票にて年齢、性別、身長、喫煙歴を調査した。HRCT撮影は、A工場以外の9工場で施行した。

② Te、Ga取り扱い作業者の調査

1. 対象者

テルル（Te）、ガリウム（Ga）などを取り扱うレアメタル曝露作業者の調査をM工場31名を対象にして調査した。影響の指標として、曝露歴、血清テルル濃度（Te-S）および血清ガリウム濃度（Ga-S）を測定した。

2. 試料中金属濃度分析方法

試料量は血清では 1mL、全血では 0.5mL である。超高純度硝酸 4mL および超高純度過酸化水素水 2mL を添加して、マイクロ波試料分解装置 Multiwave PRO（Anton Paar 製）で酸加熱分解を行った。前処理液は超純水で希釈した後、PTFE 0.45μm フィルター(ADVANTEC 製)でろ過して測定液とした。In、Te および Ga 濃度は ICP-MS （Agilent 7700x)で測定した。

（倫理面での配慮）

インジウムコホート研究は、「疫学研究に関する倫理指針」に基づき研究計画書を作成し、九州大学医学研究院倫理審査委員会および慶応大学医学部倫理委員会の承認のもとで継続実施した。本研究は、すべての対象者から同意を取得したうえで実施した。

C. 研究結果

① ITO等インジウム化合物製造・リサイクル作業者の疫学調査

平成 28 年度の全体健診受診者は 291 名、男性は 270 名（92.8%）、平均年齢は 42.9 歳（範囲：20 歳-74 歳）、曝露者 280 名（現曝露 217 名、過去曝露 63 名）、非曝露者 11 名、曝露開始からの平均期間は 9.4 年（0.2-33.2 年)、In-S は算術平均 1.5μg/L（範囲：＜0.1μg/L － 45.2μg/L)、In-S ≧3μg/L の有所見者数は 29 名（10.0%)、間質性肺炎のマーカーである KL-6 の幾何平均は 264U/mL（正常値＜500U/mL）（範囲：120U/mL-1940U/mL)、KL-6 の有所見者数は 18 名(6.2％)、SP-D の幾何平均は 45.8ng/mL（正常値＜110ng/mL）（範囲：＜17.2ng/mL -207.0ng/mL)、SP-D の有所見者数は 18 名（7.0%）であった。肺機能検査は 254 名に施行し、性別、年齢、身長で補正した平成 13 年日本呼吸器学会予測値を使用した。呼吸機能検査ガイドラインに準じて検査を施行し、基準を満たさない検査結果(21 名）は除外し 233 名で解析した。%VC の算術平均は、101.5%（範囲：68.8%-134.6%)、%VC ＜80%の有所見者数は 9 名（3.9%)、%FVC の算術平均は、100.3%（範囲：67.9% -129.8%)、%FVC＜80%の有所見者数は 18 名（7.7%)、%FEV1.0 の算術平均は、95.6%（範囲：54.8%-125.6%)、%FEV1.0＜80%の有所見者数は 22 名（9.4%)、FEV1.0%の算術平均は、82.4%（範囲：62.1%-99.7%)、FEV1.0% ＜70%の有所見者数は 11 名（3.9%）であった。

平成 28 年健診受診者のうち、平成 21 年までにインジウム曝露開始歴があった現曝露者および過去曝露者は 187 名であった。男性は 176 名（94.1%)、平均年齢は 43.3 歳（範囲：25 歳-74 歳)、現曝露者 138 名、過去曝露者 49 名、曝露開始からの平均期間は 12.5 年（6.3-33.2 年)、平成 28 年の In-S は算術平均 2.1μg/L（範囲：＜0.1 μg/L-45.2μg/L)、In-S≧3μg/L の有所見者数は 29 名（15.5%）と平成 28 年の In-S 有所見者全員は、平成 21 年以前からのイ

ンジウム曝露歴がある者であった。

この 187 名を平成 28 年時の曝露状況で、現曝露・過去曝露の 2 群に分類し、平成 28 年の非曝露群との 3 群で比較した。曝露指標の In-S の算術平均値は、非曝露群と比し、現および過去曝露群とも有意に高値であった。しかし、影響指標は、非曝露群と比した現および過去曝露群の平均値の比較は、すべての影響指標（KL-6、SP-D、%VC、%FVC、%FEV1.0、FEV1.0%、%DLco）において有意な差はなかった（表 1）。

3 群での有所見率の比較では、曝露指標の In-S で有意な差は認めなかったが、過去曝露群では、49 名中 9 名（18.4%）が今なお In-S 3μg/L を超えている。また、FEV1.0%を除く影響指標（KL-6、SP-D、%VC、%FVC、%FEV1.0、%DLco）において有意な差はなかった。FEV1.0%は、過去曝露群で閉塞性障害（FEV1.0%＜70%）の有所見率が高い傾向にあった。さらに喫煙歴で層別化し検討したところ、過去曝露群の非喫煙者で FEV1.0%の有所見率が高い傾向があり、喫煙でのみ説明できる結果ではなく、過去曝露群の FEV1.0%の低下の傾向はインジウム曝露による影響も示唆された。また、過去曝露群の喫煙者で%FEV1.0＜80%の有所見率が有意に高かった（表 2）。

② Te、Ga 取り扱い作業者の調査

対象者 31 名の血清および全血のテルル（Te）およびガリウム（Ga）濃度を測定した。Te、Ga ともに血清濃度が全血濃度よりも高値であったため、血清金属濃度で評価した。

Te、Ga を取り扱う作業者の調査において、Te 曝露者は現曝露群 8 人、過去曝露群 11 人の計 19 人で、曝露期間の中央値は現曝露群 4.5 年（範囲：2-52 年）、過去曝露群 6.0 年（同：1-50 年）であった。Te 現曝露群 8 人中 5 人において血清中で Te が検出され、血清 Te 濃度（Te-S）の中央値は 1.3 μg/L であった。Te 過去曝露群および非曝露群の Te-S は全員定量下限以下であった。

Ga 曝露者は現曝露群 12 人、過去曝露群 9 人の計 21 人であった。曝露期間の中央値は現曝露群 6.0 年（範囲：2-16 年）、過去曝露群 6.0 年（同：2-43 年）であった。Ga 現曝露群 12 人中 9 人、過去曝露群 9 人中 1 人(血清 Ga 濃度（Ga-S）：0.2μg/L)、非曝露群 10 人中 1 人（同：0.8μg/L）が血清中で Ga が検出された。Ga 現曝露群の Ga-S の中央値は 0.3μg/L であった。

現曝露群の血清 Te 濃度（Te-S）と血清 Ga 濃度（Ga-S）の最高値は、45.0μg/L、3.2μg/L であった。過去曝露群の血清 Te 濃度と血清 Ga 濃度は、ともにほぼ定量下限以下で、非曝露群と過去曝露群の間では明らかな差は認めなかった（表 3）。

D. 考察

インジウム曝露開始歴が平成 22 年以降の者には In-S≧3μg/L の有所見者はおらず、本集団では労働衛生管理が良好であることが示唆された。これまでの影響指標として明瞭な量・反応関係、量・影響関係を示していた間質性肺炎のバイオマーカーである血清 KL-6 濃度も同時に低下してきており、現曝露群および過去曝露群の KL-6 値は非曝露群と比して有意な差を認めなかった。肺機能検査の拘束性変化（%VC＜80%、%FVC＜80%）、一酸化炭素肺拡散能障害（%DLco）も、現曝露群および過去曝露

群で非曝露群と有意な差は認めなかった。

一方、肺機能検査の閉塞性変化（%FEV1.0、FEV1.0%）は、インジウム曝露量の多い過去曝露群で低い傾向にあり、これまでに曝露した難溶性化合物のITOは今も肺内に残存し、5 年～9 年の追跡研究で気腫性変化が増悪（Nakano *et al.*2014, Amata *et al.*2015)、継続する結果であった。

本年度の胸部 CT 結果含む調査が契機となり、新たな肺癌の診断をされた者、および新たな肺がん罹患者は認めなかった。動物実験でも低濃度慢性曝露で発がん性（肺がん）を認めることから（Nagano *et al.* 2011）今後も継続した経過観察が必要である。

肺障害の診断基準に関しては、本研究で測定した 10 年目の追跡データを基に詳細胸部 CT 画像所見等も加味し今後確立していく。

Te、Gaを取り扱い作業者の調査では、Teの現曝露群8人中5人、Gaの現曝露者12人中9人の血清中にTeまたはGaが検出されたことより、Te-SやGa-Sは曝露の指標となる可能性が示唆された。また、Te、Gaの過去曝露群のTe-SやGa-Sはともにほぼ定量下限以下であった。TeやGaの体内動態は明らかではないが、Inに比べてTeやGaの排泄が早いために過去曝露者では血清中にTeやGaが検出されなかった可能性も否定できない。一方、Ga-Sに関してGa過去曝露者1名と非曝露者の管理職の1名に血清中でGaが検出され、工場内のGaの汚染による曝露なのか、過去曝露時のGa粉塵が肺内に沈着している結果なのか、今後検討する必要があると考えられる。今後は、レアメタルの曝露指標の精度管理の組織を組み、確立させていく。

E. 結論

本年度の調査では、新規肺がん罹患者はいなかった。追跡期間による限界も有り、肺発がんを含めた慢性影響評価のために継続した経過観察が今後も必要である。

TeやGaの現曝露者では血清中からTeやGaが検出されたため、血清Te、Ga濃度は曝露の指標となる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

M. Nakano, A. Tanaka, M. Hirata, H. Kumazoe, K. Wakamatsu, D. Kamada, et al., An advanced case of indium lung disease with progressive emphysema, J Occup Health, 58, 477-481, 2016.

2. 学会発表

1. 中野真規子、田中昭代、平田美由紀、吉岡範幸、岩澤聡子他、インジウム曝露と新規肺がん発生についての現状報告：コホート研究（10 年観察)、第 86 回日本衛生学会､2016 年 5 月 11-13 日、旭川市。
2. 中野真規子、田中昭代、平田美由紀、吉岡範幸他、インジウム曝露と腎影響の関係：時間断面観察、第 89 回日本産業衛生学会、2016 年 5 月 24-27 日、福島市。

G. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得　なし
2. 実用新案登録　なし

表 1. 曝露群別の平均値

	非曝露(n=11)	現曝露(n=138)	過去曝露(n=49)
	平均(標準偏差)	平均(標準偏差)	平均(標準偏差)
In-S	0.4(0.5)	1.6(3.4)*	3.4(8.1)*
KL-6&	282(1.3)	264(1.4)	300(1.7)
SP-D&	44.4(1.8)	45.9(1.8)	48.3(1.9)
%VC	99.8(11.1)	102.6(11.6)	102.7(12.9)
%FVC	100.0(12.6)	101.6(11.6)	100.2(13.2)
%FEV1.0	97.7(13.1)	96.5(10.9)	94.2(13.5)
FEV1.0%	83.0(5.6)	82.5(5.9)	80.5(6.7)
%DLco	93.1(8.3)	95.3(14.6)	95.7(18.6)

&:幾何平均(幾何標準偏差)、*: P <0.05、 Dunnett test 使用(非曝露群と比して)。 %DLco:西田の補正式使用。SP-D は非曝露:9 名、現曝露:126 名、過去曝露:47 名の 182 名で解析。%VC、%FVC、%FVE1.0、FEV1.0%は非曝露:11 名、現曝露:107 名、過去曝露:42 名の 160 名で解析。%DLco は非曝露:7 名、現曝露:109 名、過去曝露:45 名の 161 名で解析。

表 2. 曝露群別の有所見率

	非曝露(n=11)	現曝露(n=138)	過去曝露 (n=49)	
	n(%)	n(%)	n(%)	p
In-S	0(0.0)	20(14.5)	9(18.4)	0.296
KL-6	0(0.0)	7(5.1)	5(10.2)	0.298
SP-D	0(0.0)	7(5.6)	6(12.8)	0.182
%VC	1(9.1)	2(1.9)	2(4.8)	0.329
%FVC	1(9.1)	4(3.7)	5(11.9)	0.166
%FEV1.0	1(9.1)	5(4.7)	7(16.7)	0.665
非喫煙者	0(0.0)	2(4.3)	1(9.1)	0.715
喫煙者	0(0.0)	2(3.9)	6(20.7)	0.043
FEV1.0%	0(0.0)	1(0.9)	3(7.1)	0.079
非喫煙者	0(0.0)	0(0.0)	1(9.1)	0.095
喫煙者	0(0.0)	1(2.0)	2(6.9)	0.494
%DLco	0(0.0)	7(6.4)	6(13.3)	0.260
非喫煙者	0(0.0)	2(3.8)	1(7.1)	0.786
喫煙者	0(0.0)	5(8.8)	5(16.1)	0.474

P <0.05, .0.01 Pearson χ^2test 使用. Reference: %DLco<70、西田の補正式使用。SP-D は非曝露:9 名、現曝露:126 名、過去曝露:47 名の 182 名で解析。%VC、%FVC、%FVE1.0、FEV1.0%は非曝露:11 名、現曝露:107 名、過去曝露:42 名の 160 名で解析。%DLco は非曝露:7 名、現曝露:109 名、過去曝露:45 名の 161 名で解析。

表 3. 金属リサイクル工場作業者(n=31)の血清 Te および Ga 濃度

		非曝露 (n=12)	現曝露 (n=8)	過去曝露 (n=11)
Te 曝露歴(年)	中央値(範囲)	0	4.5 (2-52)	6.0 (1-50)
血清 Te 濃度	最小値	定量下限以下	定量下限以下	定量下限以下
(μg/L)	第 1 四分位数	定量下限以下	定量下限以下	定量下限以下
	中央値	定量下限以下	1.3	定量下限以下
	第 3 四分位数	定量下限以下	6.3	定量下限以下
	最大値	定量下限以下	45.0	定量下限以下

		非曝露 (n=10)	現曝露 (n=12)	過去曝露 (n=9)
Ga 曝露歴(年)	中央値(範囲)	0	6.0 (2-16)	6.0 (2-43)
血清 Ga 濃度	最小値	定量下限以下	定量下限以下	定量下限以下
(μg/L)	第 1 四分位数	定量下限以下	定量下限以下	定量下限以下
	中央値	定量下限以下	0.3	定量下限以下
	第 3 四分位数	定量下限以下	1.6	定量下限以下
	最大値	0.8	3.2	0.2

定量下限　Te:1.1μg/L、Ga:0.2μg/L

インジウム化合物取り扱い工場の作業環境測定および個人曝露濃度測定

研究代表者　田中　昭代
（九州大学大学院 医学研究院 環境医学分野・講師）

研究分担者
二宮　利治
（九州大学大学院 医学研究院 衛生・公衆衛生学分野・教授）
中津　可道
（九州大学大学院 医学研究院 基礎放射線医学分野・准教授）
平田　美由紀
（九州大学大学院 医学研究院 環境医学分野・助教）
米本　孝二
（琉球大学 医学部 先端医学研究センター・特命教授）

研究協力者
田中　茂
（十文字学園女子大学大学院 人間生活学研究科・教授）
宮内　博幸
（産業医科大学 産業保健学部 環境マネジメント学科・教授）

研究要旨

本研究期間中に 2 工場の ITO 研削作業場において、作業環境測定調査を施行した。また、当該作業者のインジウムの曝露状況を把握するために、2 工場の 5 名を対象にして個人曝露濃度測定、粉じんリアルタイム曝露測定、および作業中における防じんマスク内濃度測定などを行った。環境中のインジウム濃度および吸入性粉じん中のインジウム濃度は、測定の結果 2 作業場ともに「速やかに作業環境改善に取り組む必要がある」と評価された。作業者が呼吸に使用する空気に相当する電動ファン付き呼吸用保護具のマスク内インジウム濃度は許容される濃度 0.3μg/m³より低いか、それに近い値を示した。マスクの面体顔面接触部位におけるインジウム付着量は午前より午後の作業後に増加しており、使用毎のマスク面体の確実な清拭や、正しい装着方法の定期的な確認の指導が重要と考えられた。

さらに、作業映像とリアルタイム粉じん濃度データを合成させた画像を用いた作業工程の解析より、高濃度にインジウム曝露されている作業を特定することが可能となり、画像を用いた高濃度インジウム曝露作業工程の解析は作業環境改善や作業改善を行なうに際し、有用であると考えられた。

A. 研究目的

インジウム・スズ酸化物(ITO)等の取扱い作業による健康障害防止に関する技術指針(平成22年12月22日)により、インジウム(In)の作業環境測定の結果が許容される濃度(3×10^{-4} mg/m^3)を超えている場合、ITO等取扱い作業従事労働者は有効な呼吸用保護具を選択し、装着することが定められた。さらに、インジウム化合物は特定化学物質障害予防規則等の改正(平成24年10月)より特化物管理第2類となり、平成26年1月より作業環境測定が義務付けられた。測定はITO 等の取扱い作業による健康障害防止に関する技術指針(平成 22 年 12 月)により、第1評価値(EA1)およびB測定値が、目標濃度0.01mg/m^{3}や許容される濃度3×10^{-4} mg/m^{3}より判断される。一方、インジウム作業場での環境中インジウム濃度測定による作業場の評価や作業者の曝露状況に関する報告はほとんど見当たらない。

そこで、今回、ITOターゲット製造工程における平面研削作業工程が行われている工場の研磨作業場を対象として、作業時における環境中のインジウム濃度、当該作業者のインジウムの曝露状況を把握するために、インジウムを対象とした作業環境測定と個人曝露濃度測定、粉じんリアルタイム曝露測定、および作業中における防じんマスク内濃度測定などを行った。

B. 研究方法

対象工場（2工場）

A工場　平成28年7月13日実施

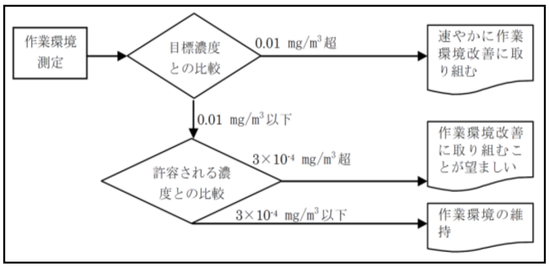
O工場　平成28年12月12日実施

1. 検体の採取

a）インジウムの作業環境測定

作業環境中のインジウム濃度測定を「インジウム・スズ酸化物等の取扱い作業による健康障害防止に関する技術指針 平成 22 年 12 月 22 日」に定められている「空気中の ITO 等の濃度の測定方法について」にしたがって実施した。測定は、ミニポンプΣ3(柴田科学社製)へ、PM-4 NWPS-254型分粒装置(柴田科学社製)を装着して行った。分粒特性は50%カット粒径4μm(流量2.0または2.5L/分)で、4μm以下（吸入性インジウム濃度：肺に沈着しやすいインジウム濃度）と4μm以上の2段階に分けて捕集した。フィルター(4μm 以下をサンプリング)は混合セルロース・エステルメンブレンフィルター No225-1930 25mm(SKC社製)を使用し、衝突板にはグリースを塗布(4μm 以上をサンプリング)した。測定場所の概略を図1および図5に示した。1箇所のサンプリング時間は原則として継続した30分間とし、技術指針にしたがい評価をした。すなわち、表1より作業環境測定の A 測定の吸入性インジウム濃度を用いて第1評価値を計算するとともに、B測定値についても、目標濃度や許容される濃度と比較した。

表1　評価基準



作業環境測定結果：第1評価値又はB測定値

目標濃度　0.01mg/m^3=10μg/m^3

許容される濃度　3×10^{-4} mg/m^3=0.3μg/m^3

b）インジウム含有製品の取扱い者についてのマスク内側およびマスク外側(個人曝

露濃度測定)のインジウム濃度測定

A 工場 3 名、O 工場 2 名の計 5 名を対象として測定を行った。

作業者襟元に捕集部(分粒装置)、腰にポンプを装着し、シフト作業中連続的に捕集し、吸入性粉じん中のインジウム濃度を測定した。またポンプに連結したチューブをマスク面体に取り付け、マスク面体内のインジウム濃度についても同様に測定した。測定は午前と午後に分けて行い、装置はミニポンプΣ3 型（柴田科学社製）および PM4 NWPS-254 型分粒装置（柴田科学社製）を用いた。さらに、午前の作業開始前、作業終了後、午後の作業開始前、作業終了後に使用していたマスク内側をアルコール綿にて清拭し、マスク内側へのインジウム付着の有無を確認した。

c）粉じん個人曝露濃度リアルタイム測定

A 工場 3 名、O 工場 2 名の計 5 名を対象として測定を行った。

作業者にリアルタイム測定が可能なパーソナルダストセンサー LD-6N（柴田科学製）を装着した。10 秒間隔での平均粉じん濃度を記録し、経時的な粉じんの個人曝露濃度の推移を測定した。さらにマスク内側についても同様にリアルタイム測定を実施した。

同時に測定した PM4 NWPS-254 による吸入性粉じん濃度を用い、以下の式よりファクターを算出して、パーソナルダストセンサーの各測定値に乗じて吸入性粉じん濃度を求めた。

ファクター ＝ 個人曝露濃度（吸入性粉じん濃度）による平均濃度／パーソナルダストセンサーによる平均濃度

d）研削作業時映像とリアルタイム粉じん測定値の同期再生画像

O 工場 1 名を対象とした。

デジタルウェアラブルビデオカメラ HX-A500-D(パナソニック製)により撮影した研磨作業の映像に、パーソナルダストセンサー LD-6N によるリアルタイム粉じん個人曝露濃度変化図を合成させた。すなわち、ビデオ画像時に対応する粉じん曝露濃度を同期させ、同一画面の下部に示した。この同期再生には㈱日本ハイソフト社の ADVANCE/Web リスクビューワを用いた。

e）マスク漏れ率測定

A 工場 3 名、O 工場 2 名の計 5 名を対象として測定を行った。

作業者について、マスクフィッティングテスター MT-03 型（柴田科学社製）にて、午前の作業開始時と作業終了時、午後の作業開始時と作業終了時の、面体からのマスク漏れ率測定を実施した。

2. インジウム濃度分析方法

a）フィルター

試料はフィルターの 4 分の 1 量を用いた。超高純度硝酸 4mL および超高純度過酸化水素水 1mL を添加して、マイクロ波試料分解装置 Multiwave PRO（Anton Paar 製)で酸加熱分解を行った。前処理液は超純水で希釈した後、PTFE 0.45μm フィルター(ADVANTEC 製)でろ過して測定液とした。インジウム濃度は ICP-MS(Agilent 7500ce)で測定した。

b）アルコール綿(脱脂綿)

試料は細切した一部を用いた。1 試料につき 2 細切分析試料として、0.1g を用いた。各試料に超高純度硝酸 4mL および超高純度過酸化水素水 1mL を添加して、マイクロ波試料分解装置で酸加熱分解を行った。前処

理液は超純水で希釈した後、PTFE 0.45μm フィルターでろ過して測定液とした。インジウム濃度は ICP-MS で測定した。

c）グリース含有ノルマルヘキサン液

ヘキサン試料は 0.1g を用いた。マイクロ波試料分解装置の分解容器に入れた試料をヒートブロックで蒸発乾固させた後、超高純度硝酸 6mL および超高純度フッ化水素酸 1mL を添加して、マイクロ波試料分解装置で酸加熱分解を行った。前処理液を PTFE 製ビーカーに入れ、ホットプレート上で蒸発乾固直前まで加熱した後、希硝酸を加えて 13%硝酸酸性液とした。測定液は PTFE 0.45μm フィルターでろ過して、ICP-MS でインジウム濃度を測定した。

（倫理面での配慮）

インジウムコホート研究は、「疫学研究に関する倫理指針」に基づき研究計画書を作成し、九州大学医学研究院倫理審査委員会および慶応大学医学部倫理委員会の承認のもとで継続実施した。本研究は、すべての対象者から同意を取得したうえで実施した。

C. 研究結果

1. A 工場

a）インジウムの作業環境測定

ITO 研削作業場の作業環境測定結果として吸入性粉じん中のインジウム濃度等を表 2 に、測定位置の概略を図 1 に示した。午前中に行った研削作業場の A 測定幾何平均値（M）は 1.91μg/m^3、第 1 評価値は 19.28μg/m^3、平面研削盤作業者位置にて行った B①測定値は 3.57μg/m^3、切断作業者位置にて行った B②測定値は 7.73μg/m^3 であり、各 B 測定値は目標濃度を下回ったものの、第 1 評価値は目標濃度 10μg/m^3 の約 1.9 倍のため、当該作業場の評価は「速やかに作業環境改善に取り組む必要がある」と評価された（表 2）。

b）マスク外(個人曝露濃度測定)とマスク内濃度測定他

表 3 にマスク内の吸入性インジウム濃度およびマスク外の吸入性インジウム濃度の測定結果を示した。測定は午前と午後に分けて行った。マスク外濃度（個人曝露濃度）の最大値は A 氏（午後）の 20.33μg/m^3、最小値は C 氏（午前）の 0.14μg/m^3 であった。また、マスク内測定の最大値は A 氏（午後）の 0.73μg/m^3、最小値は C 氏（午前・午後）の 0.01μg/m^3 であった。また使用されていたマスクは重松製作所製 Sy-11V 型で、マスク内濃度／マスク外濃度(個人曝露濃度)は、A 氏の午前が 5.9%、午後 3.6%、B 氏の午前が 3.0%、午後 4.9%、C 氏は午前 7.2%、午後 4.0%であった。また、マスクの面体と顔面との接触面におけるインジウム付着量を表 4 に示した。

c）粉じんリアルタイム測定

作業者 3 名にリアルタイム測定が可能なパーソナルダストセンサー（柴田科学製 LD-6N）を装着し、１０秒間隔での平均粉じん濃度を測定して、経時的な粉じん個人曝露濃度の推移を測定した。さらにマスク内側についても同様にリアルタイム測定を実施した。A 氏の測定結果を図 2、B 氏を図 3、C 氏を図 4 に示した。A 氏は研削作業時に瞬間的に高い濃度（1.0～2.0mg/m^3）のピークが、B 氏も平面研削作業時にやや高い濃度（0.5～1.5mg/m^3）のピークが、C 氏も当該作業時にやや高い濃度のピーク（0.5～3.5mg/m^3）が認められた。しかし、3 名ともマスク内側の濃度には高いピークが認められず、ごく低

濃度にて推移した。

d) マスク漏れ率測定

表 3 にマスクフィッティングテスター MT-03 型によるマスクの漏れ率測定を示した。午前中の作業開始時における漏れ率の最大値はA氏の0.10%、最小値はB氏の0.00%であった。また、午前中の作業終了時における最大値は A 氏の 0.74%、最小値は C 氏の 0.00%であった。午後の作業前最大値はA氏の1.57%、最小値はB氏とC氏の0.01%、作業後の最大値はA氏の0.38%、最小値はB氏0.00%であった。午後のA氏作業前における1.57%は、喫煙後の呼気中粉じんの影響を受けていると推測された。それ以外は全員とも 1.0%以下であり、良好なマスクの装着状態と言えた。

2.　O工場

a) インジウムの作業環境測定

インジウム加工室の作業環境測定結果として、吸入性粉じん中のインジウム濃度等を表5に、測定位置の概略を図5に示した。午前中に行ったインジウム加工室の A 測定幾何平均値 (M) は4.25μg/m^3、第1評価値は14.66μg/m^3、10 時 12 分から行った B① (平面研削盤作業者位置) 測定値は 3.57 μg/m^3 となった。B①測定値は目標濃度 10 μg/m^3 の約1/3倍、第1評価値は約1.5倍となり、当該作業場の評価は「速やかに作業環境改善に取り組む必要がある」と評価された。午後に行った同作業場の A 測定幾何平均値 (M) は 6.47μg/m^3、第 1 評価値は 20.32μg/m^3、13時48分から行ったB②測定は仕上げ研磨作業者位置で、インジウム濃度は5.61μg/m^3 となった。第1評価値は約2.0倍、B②測定値は目標濃度の約1/2倍であり、当該作業場の評価は午前中と同様に「速やかに作業環境改善に取り組む必要がある」と評価された。

b) ITOの平面研削作業者2名についてのマスク内側およびマスク外側(個人曝露)のインジウム濃度測定

表 6 にマスク外の吸入性インジウム濃度 (個人曝露濃度) およびマスク内の吸入性インジウム濃度の測定結果を示した。測定は午前と午後に分けて行った。

D氏のマスク外濃度 (個人曝露濃度) は午前が1.49μg/m^3、午後が11.04μg/m^{3}であった。また、マスク内は午前が0.28μg/m^3、午後は 0.52μg/m^3 であった。E 氏のマスク外濃度 (個人曝露濃度) は午前が1.83μg/m^3、午後は6.76μg/m^3、マスク内は午前が0.32 μg/m^3、午後は0.44μg/m^{3}であった。

これらより求めたマスク内濃度／マスク外濃度(個人曝露濃度)は、D 氏(重松製作所製 Sy-11V 型使用)の午前が 19.1%、午後が 4.7%、E 氏 (重松製作所製 Sy-11V 型使用) の午前が17.4%、午後が6.5%であった。マスクの面体と顔面との接触面におけるインジウム付着量は表7に示した。

c) マスク内側およびマスク外側(個人曝露)の経時的な粉じん濃度の推移

2名の結果を図6と図7に示した。

d) 研削作業時映像とリアルタイム粉じん測定値の同期再生

D 氏の研磨作業時の映像とリアルタイムの粉じん個人曝露濃度データを合成させた画像について、午前作業について図 8-1 から図8-5、午後作業について図8-6から図8-7に示した。

e) マスク漏れ率測定

表 6 にマスクフィッティングテスターMT-03 型による使用していたマスクの漏れ率を示した。D 氏の午前作業前における電動ファン停止時の漏れ率は 4.43%、終了では 6.33%であった。それに比べ、ファン稼働時は 作業前後とも 0.06%であった。午後の作業前と後のファン停止時の漏れ率は 26.79%、28.86%と高値であったのに比べ、ファン稼働時は作業前 0.10%、作業後 0.04%であった。

E 氏の午前作業前における電動ファン停止時の漏れ率は 6.88%、作業後では 5.40%であったのに比べ、ファン稼働時は作業前 0.09%、作業後 0.03%であった。午後の作業前と後のファン停止時の漏れ率は 21.25%、11.64%と高値であったのに比べ、ファン稼働時は各々0.06%、0.04%であった。

D. 考察

1. A 工場

a) ITO 研磨作業場におけるインジウムの作業環境測定結果について

作業場全体的に測定した午前中の A 測定値の範囲は、測定点 No.1 の 0.11μg/m³から測定点 No.7 の 4.94μg/m³であった。第 1 評価値（19.28μg/m³）は「目標濃度」の約 1.9 倍であり、速やかに作業環境改善に取り組む必要がある結果であった。また、測定点 No.1 と 2 は、研削作業場とはビニールカーテンにより仕切られた作業域であり、「許容される濃度」よりは低いものの、検出はされた。A 測定点のうち、No.7 が最も高い値となったが、この測定点は作業場のほぼ中心位置であり、全体換気が比較的弱いことが影響していると考えられた。

b) 作業環境測定結果と個人ばく露濃度（マスク外の濃度）の測定結果について

表 2 より、B1 測定位置のインジウム濃度は 3.57μg/m³であり、「目標濃度」10μg/m³と比べると約 1/3 であったものの、B1 測定作業をしていた A 氏における、午前中全時間を通しての個人曝露濃度は 8.60μg/m³と高値であった。

A 氏は、通常より ITO 製品研削作業場にて ITO ターゲットの平面研磨作業を担当している。図 2 より、A 氏の当該 ITO ターゲット平面研削作業時には、粉じんの曝露濃度ピーク値として約 1000μg/m³（1.0mg/m³）が確認された。高い粉じん濃度が発生する作業であったと言える。さらに午後から行われていた ITO ターゲットの切断作業者位置（B2 測定位置）のインジウム濃度は 7.73μg/m³であり、「目標濃度」10μg/m³より若干低い値であったものの、当該作業をしていた A 氏の、午後全時間を通してのインジウム個人曝露濃度は 20.33μg/m³と高値であった。図 2 からは、当該 ITO ターゲット切断作業時の粉じんの曝露濃度のピーク値として約 600μg/m³（0.6mg/m³）が確認された。

B 氏は、測定時に ITO ターゲット研削作業場に隣接した作業場にて、インジウム非含有、SiC や SiO_2 含有のターゲット研削作業をしており、午前の全時間を通してのインジウム個人曝露濃度は 0.68μg/m³、午後は 0.81μg/m³と比較的低値であった。図 3 より、研削やエアーブロー作業時の粉じん濃度のピーク値は、1200～1400μg/m³（1.2～1.4mg/m³）であった。

C 氏は、ITO ターゲット研削作業場にて、インジウム非含有ターゲットの平面研削作業をしており、午前の全時間を通してのインジウム個人曝露濃度は 0.14μg/m³、午後は 0.25μg/m³と低値であったものの、図 4 より、研削やエアープロー時に 3500～4500μg/m³（3.5～4.5 mg/m³）の比較的高い粉じ

ん濃度ピークが認められた。

c) 電動ファン付き呼吸用保護具による曝露状態の濃度測定（マスク内インジウム濃度）

表3より、A氏以外は、マスク内部のインジウム濃度は「許容される濃度」0.3μg/m3より低い値であることが確認された。電動ファン付き呼吸用保護具の使用により肺へのインジウム取り込み量はかなり減少していることを示唆する結果であった。また、マスクフィッティングテスターによる大気中の粉じんを用いたマスク面体の漏れ率測定結果では、ほぼ1.00%以下と良好な装着を示した。このような電動ファン付き呼吸用保護具を適正に装着することにより健康影響を低減することができると考えられた。

一方、表4より、マスクの面体と顔面との接触面におけるインジウムの付着量は、ブランクである午前の作業前にも 0.28～1.50μgが検出されたものの、午前の作業終了時は1.89～15.19μgが検出され、午後の作業時には作業前0.48～4.41μg から作業後2.11～33.91μgが検出され、作業後には付着量が増加することが確認された。マスク面体について、毎使用時の確実な清拭が重要と考えられた。

2. O工場

a) インジウム加工室におけるインジウムの作業環境測定結果について

インジウムを対象とした作業環境測定の結果、第 1 評価値は午前測定時が 14.66μg/m3 (0.01466mg/m3)、午後が20.32μg/m3 (0.02032mg/m3)となり、各々は目標濃度0.01mg/m3の約1.5倍、約2倍であり、速やかに作業環境改善に取り組む必要がある結果であった。また、この値は、平成24年に実施した測定値（0.00523mg/m3）よりも約3～4 倍高い値であった。一方、B 測定値は、午前に測定した「平面研削盤作業者位置」にて3.57μg/m3であり、目標濃度0.01mg/m3の約1/3倍、午後の「仕上げ研磨作業者位置」にて行ったB測定値は5.61μg/m3と、目標濃度の約 1/2 倍の低い値であった。これらの値は A 測定値とほぼ同様の傾向であり、作業位置より発散したインジウムの影響も考えられるが、作業場内全体的なインジウム濃度の影響も考えられた。また、これらの値は、平成 24 年に測定した時の B 測定値25.55μg/m3（研削作業者位置）に比べると1/5 ～1/8倍であり、低減した値であった。

本測定時の研削は湿式で、研削装置全体はフードにて囲われ、局所排気装置が設置されていた。しかし、フードの両側の一部は開放されており、排気風速が弱くなっていたと推測された。また、ターゲット材研削後の研削液の一部は、その装置周辺や床面に付着しており、乾燥していた。インジウムを含有した粉じんの二次的な飛散を防止するために、可能な限りフードで囲う、研削液は確実に回収する等、排液が装置外部へ飛散しないような構造とする対策が必要と言える。

一方、インジウム加工室の外側通路上にて行ったインジウムの測定値は、0.05μg/m3～0.12μg/m3とごく低濃度であった。インジウム加工室内と室外は遮断されており、出入口以外の漏えいは無いと考えられるものの、わずかな濃度ではあるがインジウム加工室外から検出されたことを考慮すると、加工室内が室外に対して確実に陰圧になっているかを確認する必要がある。また、排気装置の能力を十分に発揮させるために、室内への給気状況も確認する必要がある。さらに、今後も局所排気装置や床面の定期的

な清掃は重要と言える。

b) インジウムのマスク内およびマスク外(個人曝露)のインジウム濃度測定について

表6にマスク内の吸入性インジウム濃度、およびマスク外の吸入性インジウム濃度の測定結果を示した。測定は午前と午後に分けて行った。2 名の午後の個人曝露(マスク外)濃度は 6.76μg/m^3～11.04μg/m^3 で、午前の 1.49μg/m^3～1.83μg/m^3 より高い値であった。作業者 2 名の経時的な粉じんの個人曝露濃度推移を表す図6および図7より、特に平面研削・エアーブロー時に高い濃度のピークが確認された。この研磨作業時の動画データとリアルタイムの粉じん濃度データを合成させた画像（図8）よりも確認された。

今回の午後測定時の値は、前回（平成 24 年）の午後測定時の値 1.48μg/m^3～2.62μg/m^3 より高値の傾向であった。これは、今回、仕上げ作業が局所排気装置の元にて行わけていたものの、完全にはインジウム含有粉体が排気されていなかったことも原因の一つと推定された。

一方、マスク内濃度は、D 氏の午前と午後は 0.28μg/m^3、0.52μg/m^3、E 氏の午前と午後は 0.32μg/m^3、0.44μg/m^3 であった。これらの値から漏れ率を計算すると、D 氏は午前 19.1%、午後 4.7% 、E 氏は午前 17.4%、午後 6.5%であり、漏れ率は午後が午前に比べて低い傾向であった。何れにせよマスク内部のインジウム濃度は 0.28μg/m^3～0.58μg/m^3 であったため、許容される濃度 0.3μg/m^3 の 1 倍から 2 倍となり、比較的低値であったと言える。電動ファン付き呼吸用保護具の使用により、肺へのインジウム取り込み量は減少していることを示唆する結果であった。

ただし、使用毎のマスク面体の確実な清拭や、正しい装着方法の定期的な確認の指導が重要と考えられた。このことは、表 7 のマスク面体顔面接触部位を拭き取ったアルコール綿中のインジウムが、午前の作業前 0.77μg から 0.38μg であったのに比べ、午後の作業後は 10.94μg から 16.10μg と付着量が増加したことからも裏付けられた。

E. 結論

本年度調査した 2 作業場ともに「速やかに作業環境改善に取り組む必要がある」と評価された。電動ファン付き呼吸用保護具の使用によりインジウム吸入の低減効果が示された。ただし、マスクの面体顔面接触部位におけるインジウム付着量は午前より午後の作業後に増加しており、使用毎のマスク面体の確実な清拭や、正しい装着方法の定期的な確認の指導が重要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

S.Iwasawa, M.Nakano, H.Miyauchi, S.Tanaka, Y.Kawasumi, I. Higashikubo, A.Tanaka, M.Hirata et al., Personal indium exposure concentration in respirable dusts and serum indium level, Ind. Health, 55(1), 87-90, 2017.

2. 学会発表

田中茂、インジウム曝露軽減のための電動ファン付呼吸用保護具のマスク内濃度の測定　第 75 回全国産業安全衛生大会 in 仙台、2016 年 10 月 21 日、仙台市。

G. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得　なし
2. 実用新案登録　なし

表 2 インジウム作業環境測定結果（A 工場）

定点番号	開始	終了	作業内容 幾何平均値、評価値等	吸入性In濃度 （μg/m^3）	総In濃度 （μg/m^3）	吸入性In／総Inの割合(%)
A①	10:12	13:42	ITO研削作業場 幾何平均値：1.91 幾何標準偏差：4.09 第1評価値：19.28 （参考：第2評価値：5.13） （μg/m^3）	0.11	9.49	1.2
②				0.12	3.86	3.2
③				1.29	5.76	22.3
④				3.32	10.20	32.5
⑤				1.62	9.96	16.3
⑥				3.50	8.41	41.6
⑦				4.94	7.77	63.5
⑧				4.22	7.37	57.3
⑨				3.10	5.88	52.7
⑩				3.56	9.15	38.9
⑪				3.42	6.77	50.6
⑫				3.41	6.94	49.0
⑬				3.04	5.31	57.2
⑭				3.16	8.69	36.3
B①	10:12	10:22	平面研削盤作業者位置	3.57	4.86	73.5
B②	13:37	13:47	切断作業者位置	7.73	11.18	69.1

表 3 マスク内側と外側のインジウム濃度測定およびマスク漏れ率測定結果（A 工場）

作業者	作業内容	使用したマスクの種類		マスク内外のIn濃度測定結果					マスクフィッティングテスターによるマスク漏れ率測定結果(%)	
		PAPR	フィルター捕集効率(%)	作業時刻	マスク	In濃度（μg/m^3）	In濃度/許容される濃度	内／外(%)	作業開始時	作業終了時
A	研削、研磨	重松製Sy-11V型	99.97	午前	外	8.60	28.7	5.9	0.10	0.74
		重松製Sy-11V型	99.97		内	0.51	1.7			
		重松製Sy-11V型	99.97	午後	外	20.33	67.8	3.6	1.57	0.38
		重松製Sy-11V型	99.97		内	0.73	2.4			
B	研削、研磨	重松製Sy-11V型	99.97	午前	外	0.68	2.3	3.0	0.00	0.04
		重松製Sy-11V型	99.97		内	0.02	0.07			
		重松製Sy-11V型	99.97	午後	外	0.81	2.7	4.9	0.01	0.00
		重松製Sy-11V型	99.97		内	0.04	0.13			
C	研削、研磨	重松製Sy-11V型	99.97	午前	外	0.14	0.5	7.2	0.09	0.00
		重松製Sy-11V型	99.97		内	0.01	0.03			
		重松製Sy-11V型	99.97	午後	外	0.25	0.8	4.0	0.01	0.04
		重松製Sy-11V型	99.97		内	0.01	0.03			

表 4　マスクの面体と顔面との接触面におけるインジウム付着量測定結果（A 工場）

作業者	測定		In付着量（μg）	マスクの種類
A	午前	前	0.28	重松製Sy-11V型
		後	15.19	重松製Sy-11V型
	午後	前	4.41	重松製Sy-11V型
		後	33.91	重松製Sy-11V型
C	午前	前	1.50	重松製Sy-11V型
		後	1.89	重松製Sy-11V型
	午後	前	0.97	重松製Sy-11V型
		後	2.11	重松製Sy-11V型
B	午前	前	0.64	重松製Sy-11V型
		後	2.86	重松製Sy-11V型
	午後	前	0.48	重松製Sy-11V型
		後	4.15	重松製Sy-11V型

表 5 インジウム作業環境測定結果（O 工場）

定点番号	開始	終了	作業内容 幾何平均値、評価値等	吸入性In濃度（μg/m^3）	総In濃度（μg/m^3）	吸入性In/総Inの割合(%)
A①	10:12	13:42	ITO研削作業場	3.57	5.49	65.0
A②			幾何平均値:4.25	4.40	6.73	65.4
A③			幾何標準偏差:2.12	4.59	8.36	54.9
A④			第1評価値:14.66	7.06	12.28	57.5
A⑤			(参考:第2評価値:5.64)	4.67	5.93	78.7
A⑥			(μg/m^3)	2.46	3.99	61.6
A①	13:20	14:20	ITO研削作業場	5.11	7.16	71.3
A②			幾何平均値:6.47	6.06	7.22	83.9
A③			幾何標準偏差:2.00	6.93	13.88	49.9
A④			第1評価値:20.32	6.01	13.29	45.2
A⑤			(参考:第2評価値:8.24)	9.18	13.08	70.2
A⑥			(μg/m^3)	6.20	9.54	65.0
B①	10:12	10:22	平面研削盤作業者位置	3.57	4.84	73.8
B②	13:48	13:58	仕上げ研磨作業者位置	5.61	8.01	70.0
外⑪	10:44	11:44		0.09	0.10	92.6
外⑫				0.05	0.05	92.5
外⑬				0.09	0.10	95.8
外⑭				0.12	0.14	82.4
外⑮				0.09	0.13	68.3

表 6　マスク内側と外側（個人曝露）のインジウム濃度測定およびマスク漏れ率測定結果（0 工場）

作業者	作業内容	使用したマスクの種類		マスク内外のIn濃度測定結果					マスク漏れ率(%)（上段はマスク停止時）	
		PAPR	フィルター捕集効率(%)	作業時刻	マスク	In濃度 (μg/m^3)	In濃度/許容される濃度	内／外 (%)	作業開始時	作業終了時
D	研削、研磨	重松製 Sy-11V型	99.97	午前	外	1.49	4.97	19.1	4.43	6.33
					内	0.28	0.95		(0.06)	(0.06)
				午後	外	11.04	36.79	4.7	26.79	28.86
					内	0.52	1.73		(0.10)	(0.04)
				平均	外	6.26	20.88	11.9	15.61	17.60
					内	0.40	1.34		(0.08)	(0.05)
E	研削、研磨	重松製 Sy-11V型	99.97	午前	外	1.83	6.10	17.4	6.88	5.40
					内	0.32	1.06		(0.09)	(0.03)
				午後	外	6.76	22.53	6.5	21.25	11.64
					内	0.44	1.46		(0.06)	(0.04)
				平均	外	4.29	14.31	12.0	14.07	8.52
					内	0.38	1.26		(0.08)	(0.04)

表 7 マスク面体の顔面接触面におけるインジウム付着量測定結果（0 工場）

作業者	測定時	In付着量(μg)	マスクの種類
D	午前作業開始前	0.77	重松製Sy-11V型
E		0.38	
D	午前作業終了後	5.34	
E		24.51	
D	午後作業終了後	16.10	
E		10.94	

図１ A 工場 ITO ターゲット平面研削作業場の作業環境測定概略図

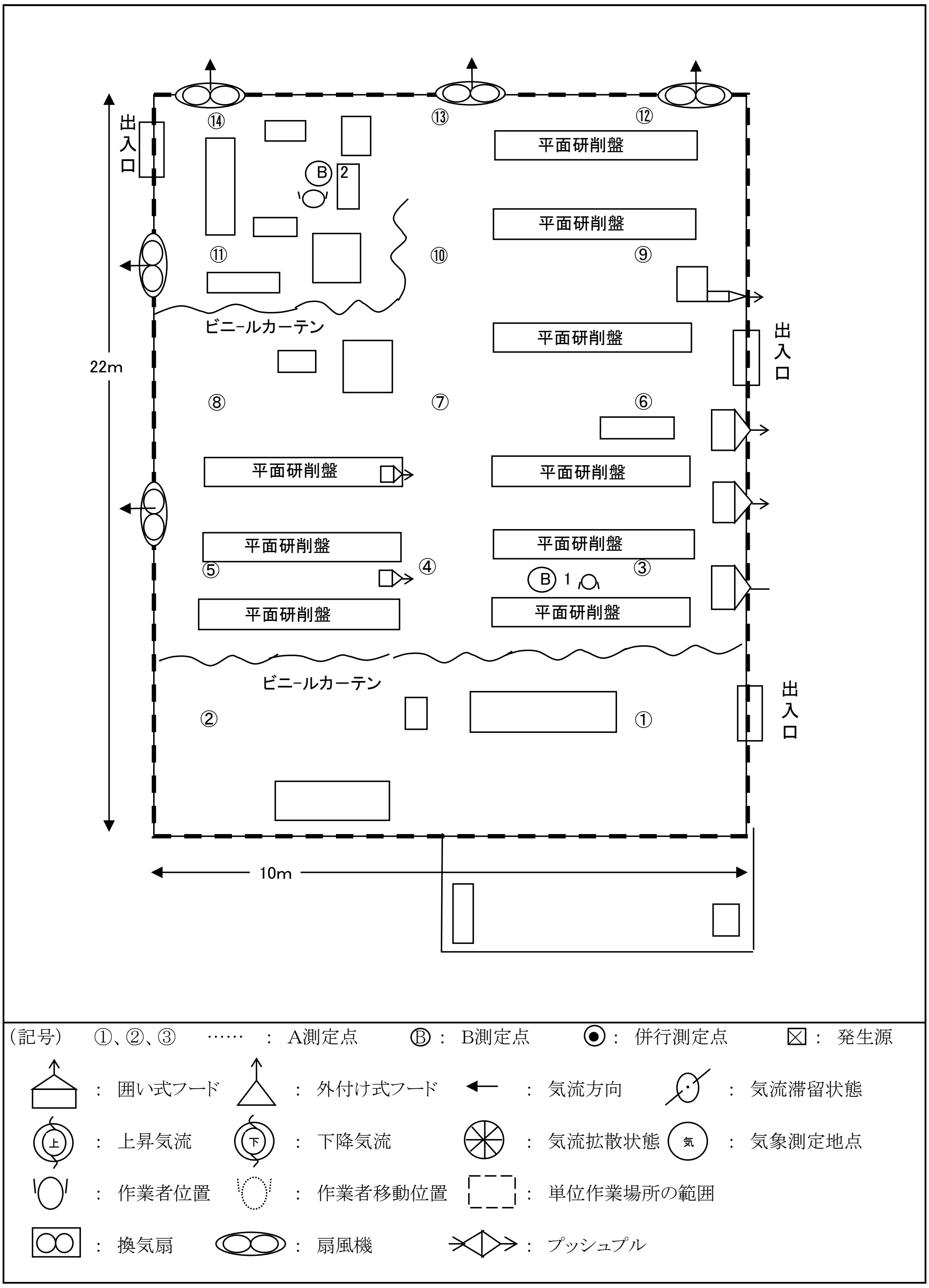


図２ A工場 A氏リアルタイム測定結果 PAPR Sy-11V型（重松製作所製）使用

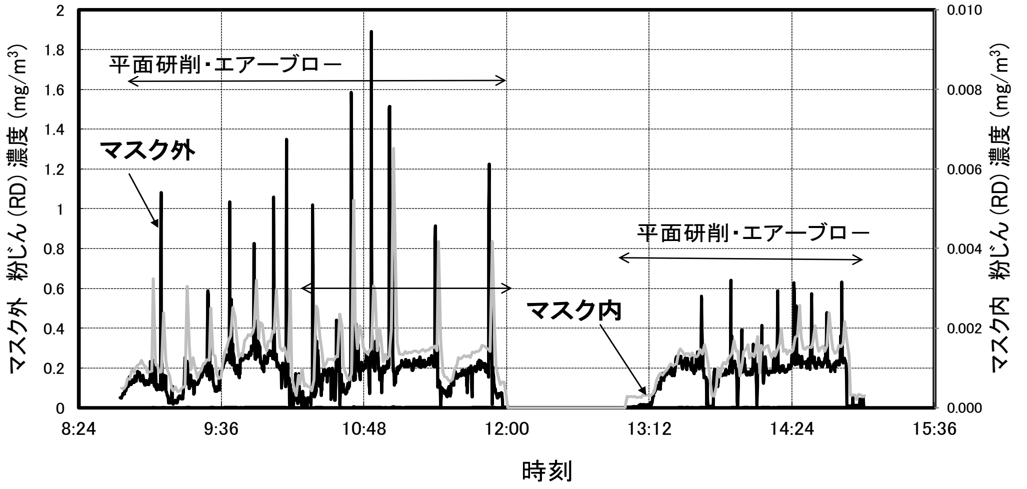


図３ A工場 B氏リアルタイム測定結果　PAPR Sy-11V型（重松製作所製）使用

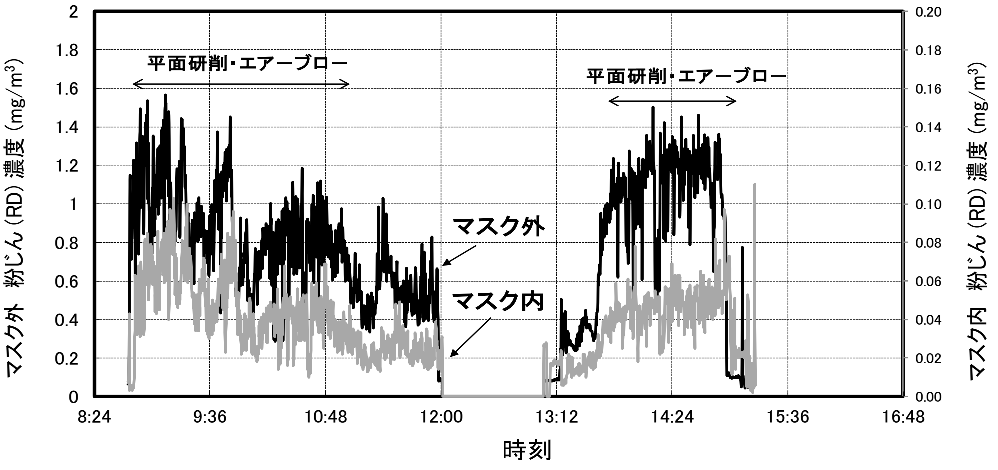


図４ A 工場 C 氏リアルタイム測定結果　PAPR Sy-11V 型（重松製作所製）使用

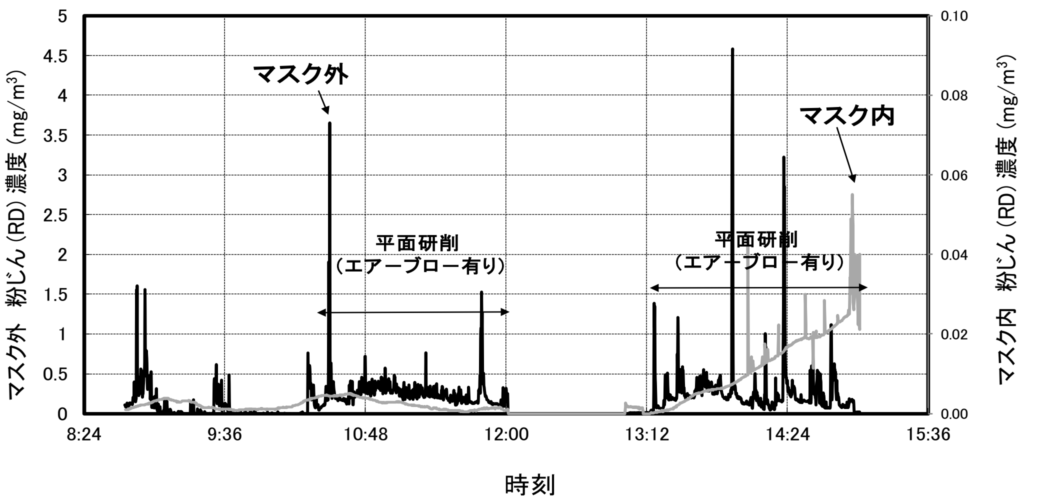
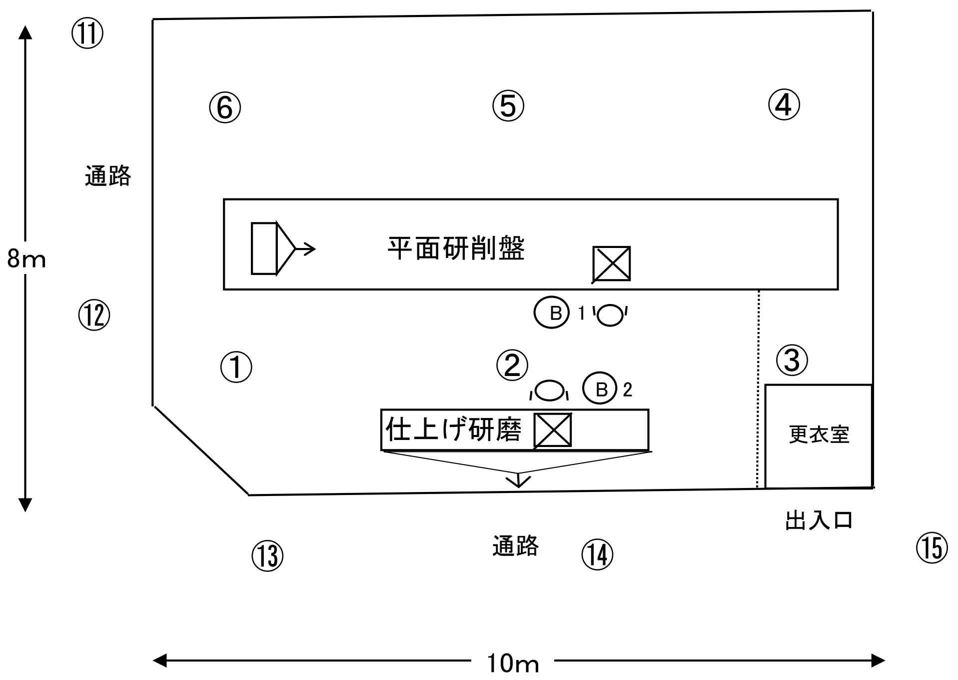


図５０工場　インジウム加工室　測定概略図



（記号）　①、②、③　……　：　A測定点　Ⓑ：　B測定点　⦿：　併行測定点　⊠：　発生源

：　囲い式フード　：　外付け式フード　：　気流方向　：　気流滞留状態

：　上昇気流　：　下降気流　：　気流拡散状態　：　気象測定地点

：　作業者位置　：　作業者移動位置　：　単位作業場所の範囲

：　換気扇　：　扇風機　：　プッシュプル

図６０工場 D 氏リアルタイム測定結果　PAPR Sy-11V 型（重松製作所製）使用

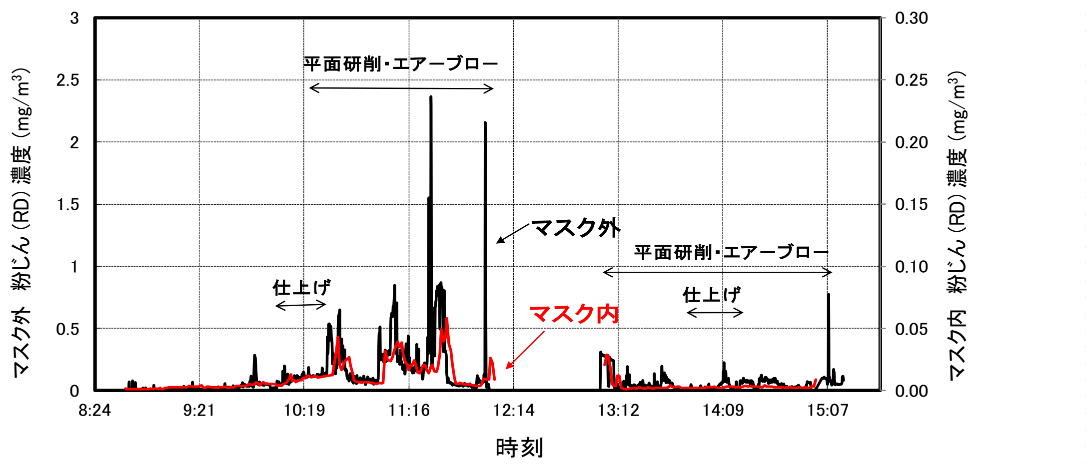


図７０工場 E 氏リアルタイム測定結果　PAPR Sy-11V 型（重松製作所製）使用

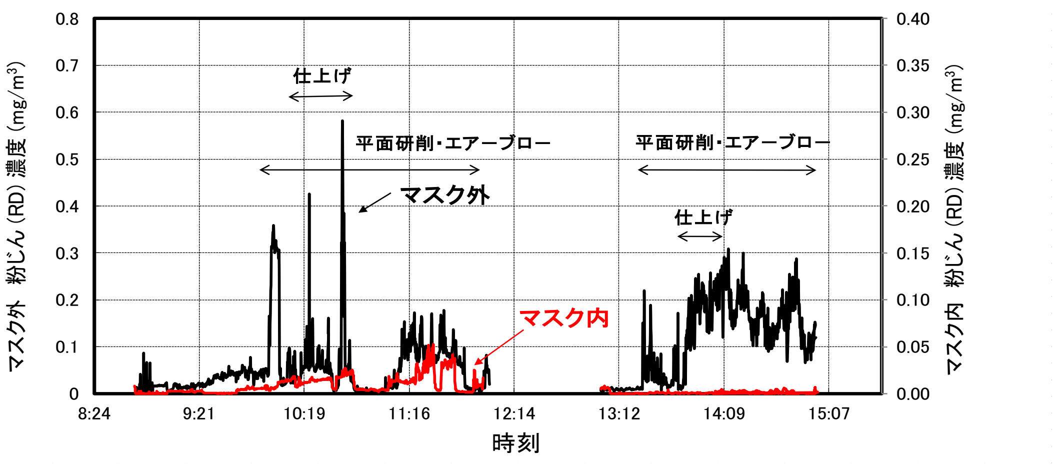


図 8-1 作業時映像と粉じん濃度の画像　D 氏（午前　研削ライン扉開放時）

図 8-2 作業時映像と粉じん濃度の画像　D 氏（午前　エアーブロー作業時）

図 8-3　作業時映像と粉じん濃度の画像　D 氏　(午前 エアーブロー作業時)

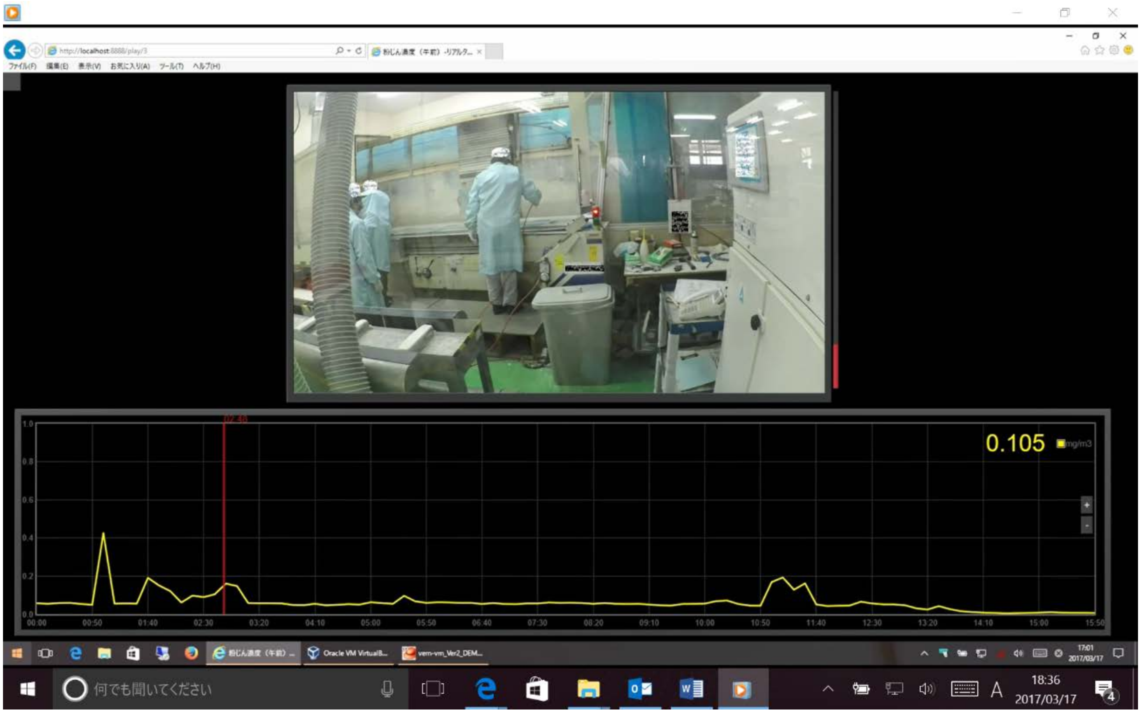


図 8-4　作業時映像と粉じん濃度の画像　D 氏　(午前 エアーブロー作業時)

図 8-5　作業時映像と粉じん濃度の画像　D 氏　（午前 エアーブロー作業時）

図 8-6　作業時映像と粉じん濃度の画像　D 氏　（午後 エアーブロー作業時）

図 8-7　作業時映像と粉じん濃度の画像　D 氏　（午後　エアーブロー作業時）

ラットを用いたCIGSの亜慢性影響評価

研究代表者　田中　昭代
（九州大学大学院 医学研究院 環境医学分野・講師）

研究分担者
二宮　利治
（九州大学大学院 医学研究院 衛生・公衆衛生学分野・教授）
中津　可道
（九州大学大学院 医学研究院 基礎放射線医学分野・准教授）
平田　美由紀
（九州大学大学院 医学研究院 環境医学分野・助教）
米本　孝二
（琉球大学 医学部 先端医学研究センター・特命教授）

研究要旨

太陽電池素材である銅・インジウム・ガリウム・セレン（Cu-In-Ga-Se:CIGS）はその構成元素にレアメタルで肺障害惹起金属のインジウムを含んでいるものの、実用化が優先されたため、これらの物質の健康影響の知見は非常に乏しい。本年度は昨年度のCIGS粒子1回投与量の最小投与量3mg/kgの1/3を最大投与量とし、1回投与量を0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kgの3倍の公比で設定し、ラットの気管内にCIGS粒子を1回投与した。投与後12週間にわたり、経時的な肺障害の推移について検討し、CIGSの呼吸器影響を評価し、さらに、CIGS粒子の最小毒性量を求めた。

観察期間中CIGS粒子投与による体重増加の抑制は観察されなかったが、各CIGS投与群の各評価時点の肺重量は対照群に比べて有意に増加し、投与後12週まで経時的に増加した。肺のCIGS粒子は経時的に減少した。血清InとGa濃度は観察期間中経時的に増加したが、血清CuとSe濃度は経時的な上昇は観察されず、対照群と同様の推移を示した。各CIGS投与群では間質性肺炎マーカーである血清SP-D濃度は対照群に比べて有意に上昇し、さらに、肺炎を主体とした組織障害が最小投与量0.1mg/kgを投与した群においても観察され、肺病変の程度は経時的に進展した。

以上の結果より、低投与量のCIGS粒子の気管内投与により肺障害が引き起こされ、亜慢性毒性が発現することを認めた。最小投与量0.1mg/kgの投与により、肺障害が発現したことより、今回の投与量の範囲において最小毒性量は0.1mg/kgであり、CIGS 0.1mg/kg(0.025 mgIn/kg）の吸入曝露濃度は0.014mg/m^{3}と推計された。この推計濃度は厚労省の通達の目標濃度（Inとして0.01mg/m^3）とほぼ同じレベルであり、低濃度のCIGSの曝露においても十分に注意を払う必要であると考えられた。

A. 研究目的

太陽光発電など自然エネルギーへの期待が高まっているが、特に銅-インジウム-ガリウム-セレン(Cu-In-Ga-Se:CIGS)を発電層に使った太陽電池は変換効率が高いため、近年、生産が増加している。しかし、CIGS はその構成元素に肺炎症惹起金属であるインジウムを含んでいるものの、実用化が優先し、CIGS の生体影響の知見が乏しい。CIGS の健康影響評価は喫緊の課題であると考えられる。

平成 27 年度では CIGS 粒子 1 回投与量 3mg/kg、10mg/kg、30mg/kg の 3 倍の公比で設定し、経気道性曝露による 12 週間の亜慢性影響について評価した。その結果、最低投与量 CIGS 粒子 3mg/kg の投与によっても比較的強い肺障害発現が観察された。さらに、複数回の CIGS 投与を行ったため、最終投与日からの CIGS 粒子の肺からの半減期は求められるが、初回投与日からの半減期が求められなかった。

今回、投与量は前回の最小投与量 3mg/kg の 1/3 を最大投与量として 0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg の 3 倍の公比で設定し、CIGS を気管内 1 回投与することにより、CIGS の経気道性曝露による呼吸器影響、肺の沈着粒子量や血清濃度の推移を中心とした 3 ヶ月間の亜慢性影響評価を行った。

B. 実験方法

被験物質として CIGS 粒子（龍谷大より供与、1 次粒子の平均粒子径 0.1μm、2 次粒子平均粒子径 0.6μm）を用いた。CIGS 粒子のモル%は銅:インジウム:ガリウム:セレン＝24:18:8:50（CIGS 100mg 中 Cu:19.7mg; In:25mg; Ga:6.4mg; Se:49mg）である。

実験動物として雄 Wistar ラット(Kyudo, Tosu)60 匹を 6 週齢で購入し、8 週齢で投与を行った。1 回投与量は粒子量として 0.1mg/kg(In として 0.025mg/kg)、0.3mg/kg（同、0.075mg/kg)、1mg/kg(同、0.25mg/kg) の 3 倍の公比で投与量を設定した。実験群は各 CIGS 投与群 3 群と対照群を加えた 4 群、1 群 15 匹で構成した。各被験物質は蒸留水で懸濁し、1mL/kg の懸濁液を投与した。対照群には蒸留水のみを 1mL/kg 投与した。8 週齢時に 1 回気管内投与を行い、1 週、5 週、12 週目に各群 5 匹ずつ安楽死させた。ラットは安楽死直後に後大静脈より採血し、主要臓器を摘出した。金属分析用の血清と臓器は－80℃で保存した。病理用臓器は 10%中性緩衝ホルマリン溶液で固定後、常法により病理標本を作製した。HE 染色、PAS 染色、病理学的評価を行った。各時点の肺の病理学的変化について評価した。肺病変の程度は５段階 (-:none、±:slight、+:mild、2+:moderate、3+:severe、slight =1-10%、mild = 11-24%、 moderate = 25-50%、severe = 51-100%)で評価した。

肺金属量（Cu, In, Ga, Se）分析

右葉と副葉を分析に用いた。マイクロ波試料分解装置 Multiwave PRO（Anton Paar 製）で酸加熱分解を行った後、ICP-MS(Agilent 7500ce)で各金属濃度を測定した。右葉と副葉の金属量より肺全体の金属量を算出した。

血清金属（Cu, In, Ga, Se）分析

血清 1mL を用いてマイクロウエーブ分解後、ICP-MS で各金属濃度を測定した。金属濃度が定量下限以下の統計解析には下限値の 1/2 値を用いた。

SP-D 測定

ELISA にて血清 SP-D 濃度測定を行った。

投与期間および観察期間中の体重変化、肺重量、肺のCIGS粒子量、血清SP-D濃度、血清金属濃度、肺の病理変化より呼吸器影響について評価を行った。

各指標の統計解析には分散分析後Student's *t*-test を用い、有意水準は $p<0.05$ とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針、九州大学動物実験規則および九州大学動物実験規則細則に基づき動物実験計画を作成し、九州大学大学院医学研究院等動物実験委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

CIGS粒子の平均1次粒子径はBET法による測定で0.1μm、2次粒子径はレーザー解析・散乱式粒度分布計による測定で0.6μmであった(Fig.1)。各群の総投与量は粒子量としてCIGS 0.1mg群；0.03±0.0mg（平均±平均偏差）、CIGS 0.3mg群；0.08±0.0mg、CIGS 1mg群；0.27±0.0mgであった。

投与期間および観察期間中の体重推移に関し、各CIGS群は対照群と同様の推移を示し、CIGS投与による全身性の影響が認められなかった。

各CIGS投与群の各評価時点の肺重量は対照群に比べて有意に増加し、経時的に増加した。さらに、各評価時点でCIGS 0.3mg群および1mg群ではCIGS 0.1mg群に比べて有意に増加した (Fig.2)。

各群の投与1週目の肺内CIGS粒子沈着率は0.1mg群；58%、0.3mg群；57%、1mg群；27%、投与12週目は0.1mg群；52%、0.3mg群；28%、1mg群；22%であり、肺CIGS粒子量は経時的に減少した。CIGS粒子の肺の半減期はCIGS 0.1mg群;68週、0.3mg群;11週、1mg群;29週であった(Fig.3)。

各投与群の血清InおよびGa濃度はCIGS投与量依存性に上昇したが、血清CuおよびSe濃度は対照群と同様の推移を示した。(Fig.4)。

各CIGS投与群では血清SP-D濃度は各時点で対照群に比べて有意に上昇し、1週から5週まで増加した。5週目から12週では横ばいで推移した(Fig.5)。

Table 1に各群の病変の経時的変化の推移を示している。病理変化に関し、瀰漫性の細気管支上皮細胞・肺胞上皮細胞の増生を伴った炎症、肺胞腔内に肺胞マクロファージの壊死片を含む滲出物の貯留、PAS陽性物質の貯留、肺胞腔の拡張、線維組織の増生が観察された(Fig.6)。肺胞腔の拡張は1週目では発現しなかったが、5週目以降観察された。各病変の程度は投与量依存性に発現した。肺病変の程度は12週目まで経時的に進展した。

D. 考察

今回CIGS投与による体重推移に及ぼす影響は観察されなかったが、最小投与量0.1mg/kg投与群から肺重量や血清SP-D濃度の上昇、肺病変の発現が観察された。各時点での血清InとGa濃度は投与量依存性に増加したが、血清CuとSe濃度は明らかな投与量依存性の変化はなかった。このことは血清InおよびGa濃度は曝露の指標として有用だと考えられる。2年間の吸入曝露で、ラットの呼吸量を561mL分/kg体重、肺への沈着率を60%とした場合、CIGS 0.1mg/kg (0.025mgIn/kg)ではInの吸入曝露濃度は0.014mg/m^{3}と推計される。この推計濃度は厚労省の通達の目標濃度 (Inとして0.01mg/m^3) とほぼ同じレベルであり、

低濃度の CIGS の曝露においても十分に注意を払う必要があると考えられた。

作業環境中の肺で観察された病理学的変化は ITO や酸化インジウムの吸入によって引き起こされる肺病変と類似し、主には CIGS 粒子から溶出してきたインジウムによって肺病変が引き起こされたと推測されるが、インジウムに加えて、他の CIGS 構成元素や粒子そのものの複合影響も考慮する必要があると考えられた。

ラットを用いた CIGS の気管内投与によって、肺障害が経時的に進展し、亜慢性影響が発現することが明らかになった。さらに、今回 CIGS 最小投与量 0.1mg/kg 投与群から肺障害が発現したことから、低濃度の CIGS の曝露においても注意を払う必要があると考えられた。

E. 結論

低投与量のCIGS粒子の投与によって肺障害が持続的に発現し、亜慢性影響が認められた。

F. 研究発表

1. 論文発表　なし

2. 学会発表

1. 平工雄介、田中昭代、平田美由紀、村田真理子、インジウム曝露ラット肺におけるマイクロ RNA 発現の網羅的解析と標的遺伝子の探索、第 86 回日本衛生学会、2016 年 5 月 11-13 日、旭川市。
2. 田中昭代、平田美由紀、松村渚、清原裕、インジウムを構成元素とする化合物半導体 IGZO の亜慢性毒性評価、第 89 回日本産業衛生学会、2016 年 5 月 24-27 日、福島市。
3. 平工雄介、田中昭代、平田美由紀、村田真理子、インジウム曝露ラット肺におけるマイクロ RNA と標的遺伝子の発現解析、第 89 回日本産業衛生学会、2016 年 5 月 24-27 日、福島市。
4. 田中昭代、平田美由紀、松村渚、古閑一憲、白谷正治、インジウムナノ粒子のラット皮下投与による体内動態、第 27 回日本微量元素学会、2016 年 7 月 30-31 日、京都市。
5. K. Koga, A. Tanaka, M. Hirata, T. Amano, T. Sarinont, H. Seo, N. Itagaki, M. Shiratani, Long-term evaluation of In nanoparticle transport in living body, IS Plasma 2017 /IC-PLANTS 2017, March 1-5, 2017, Aichi, Japan.
6. 平工雄介、田中昭代、平田美由紀、村田真理子、インジウム曝露ラット肺における遺伝子発現の網羅的解析、第 87 回日本衛生学会、2017 年 3 月 26-28 日、宮崎市。

G. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得　なし
2. 実用新案登録　なし

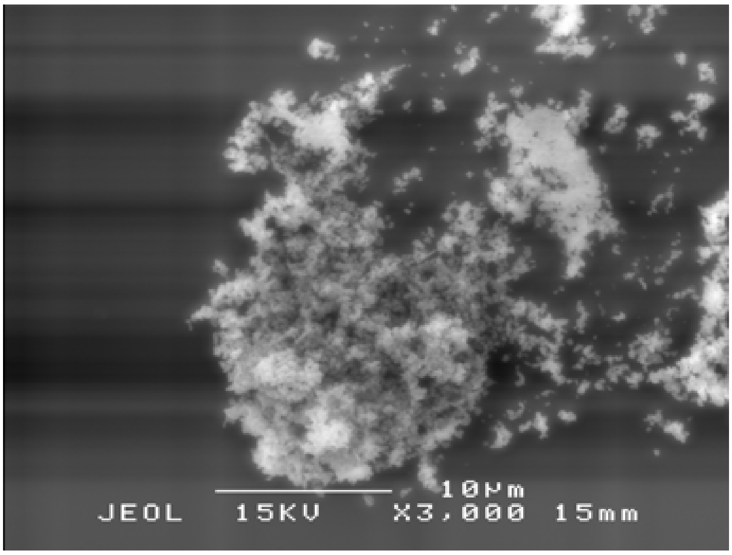


Fig.1 SEM photograph of CIGS particle.

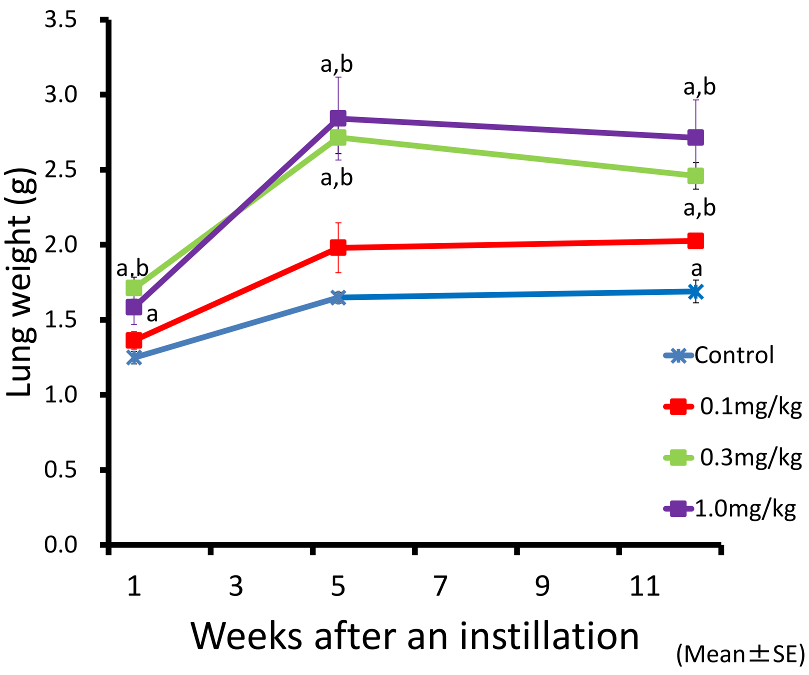


Fig.2 Changes of lung weights from an instillation.

The results shown are mean ± SE.

a: Significantly different from the control group ($P<0.05$)

b: Significantly different from the CIGS 0.1 mg group ($P<0.05$)

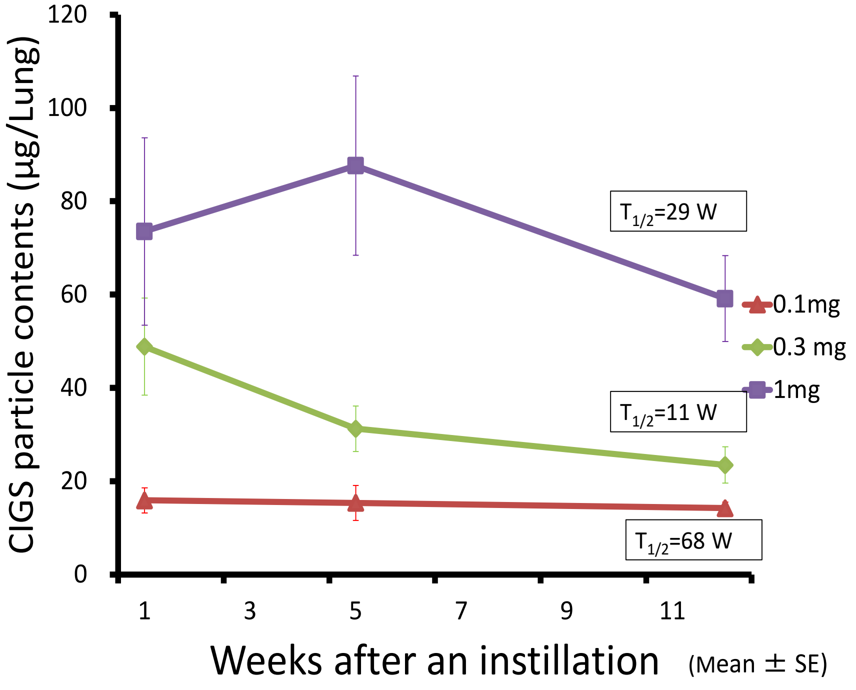


Fig.3 Change of CIGS particles contents in the lung from an instillation.
The results shown are mean ± SE.

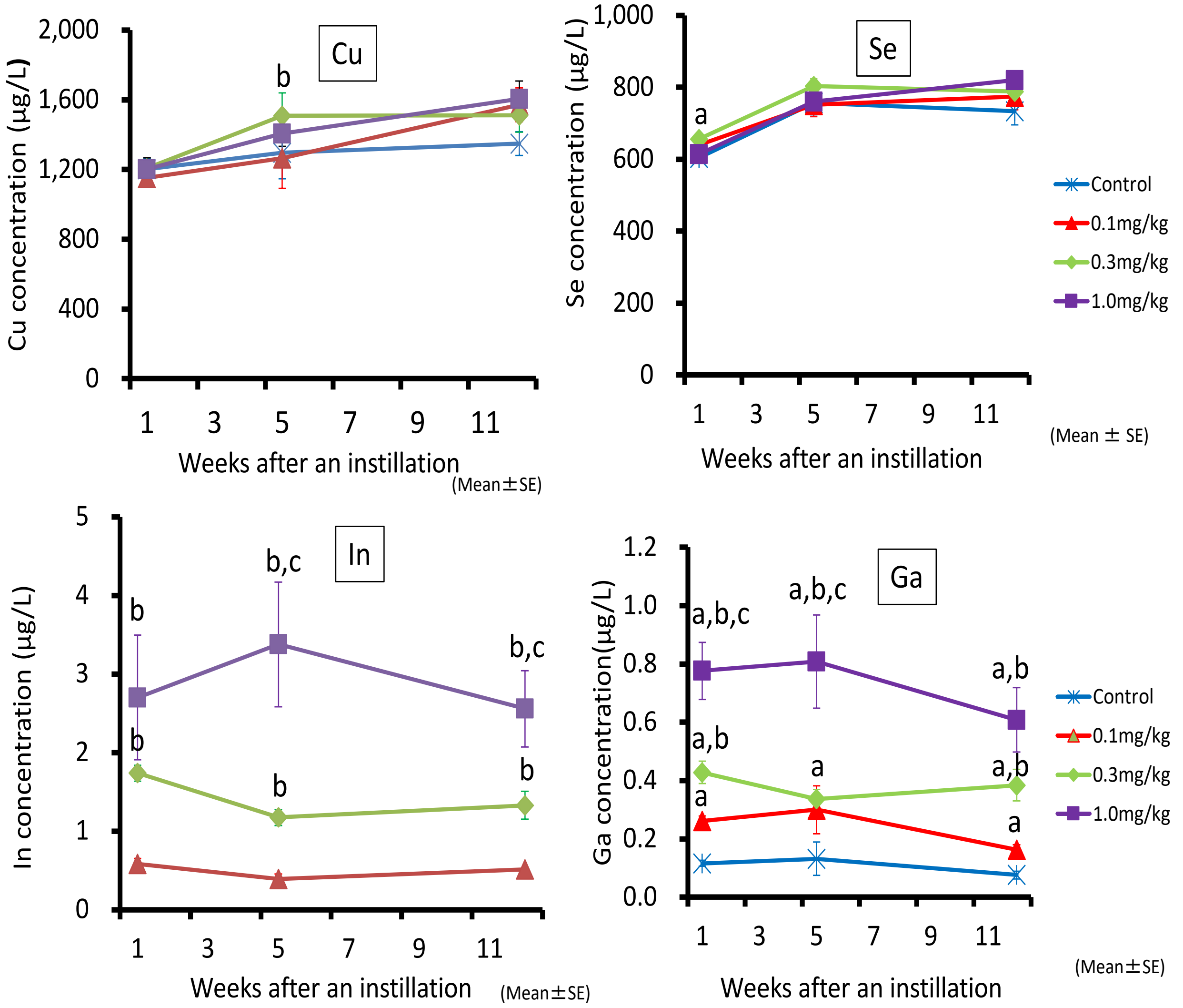


Fig.4 Metal concentrations of Cu, In, Ga and Se in serum from an instillation.
The results are shown as mean ± SE of rats euthanized at each time point.
a: Significantly different from the control group ($P<0.05$)
b: Significantly different from the CIGS 0.1 mg group ($P<0.05$)
c: Significantly different from the CIGS 0.3 mg group ($P<0.05$)

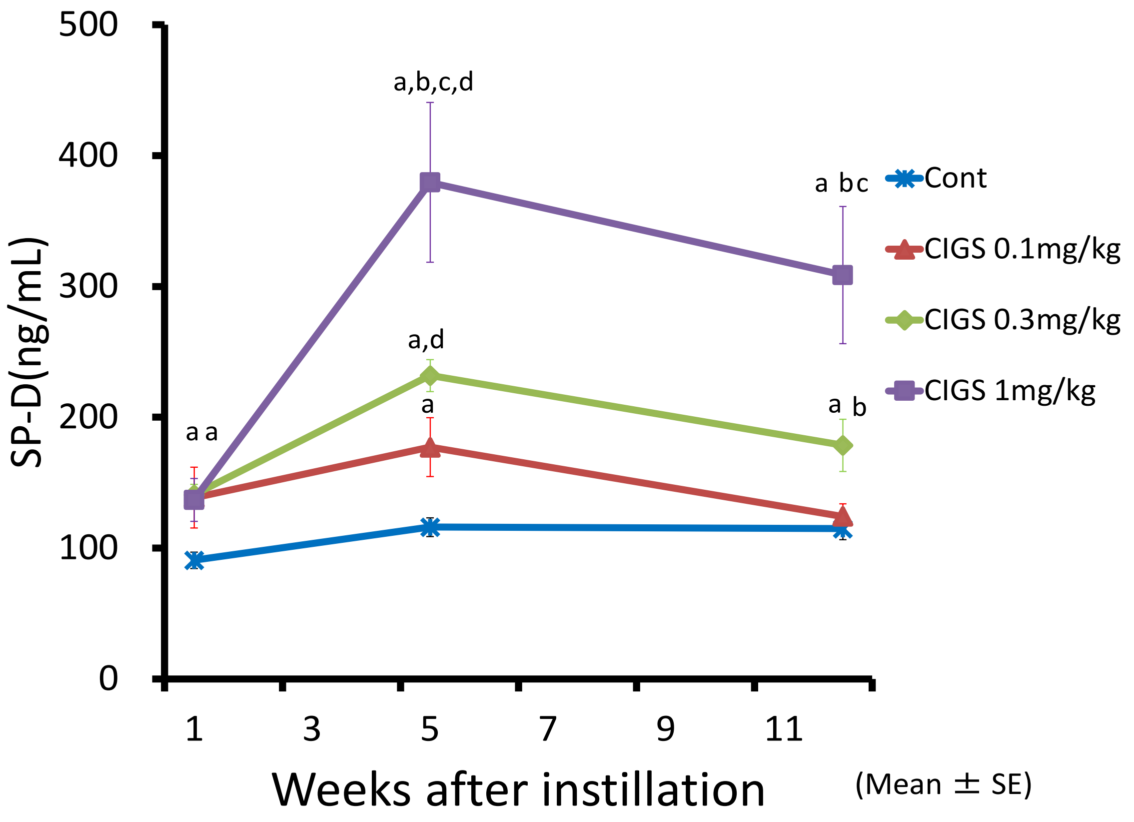


Fig.5 Change of serum SP-D from an instillation.
The results are shown as mean ± SE of rats euthanized at each time point.

a: Significantly different from the control group ($P<0.05$)

b: Significantly different from the CIGS 0.1 mg group ($P<0.05$)

c: Significantly different from the CIGS 0.3 mg group ($P<0.05$)

d: Significantly different from each group at 1 W ($P<0.05$)

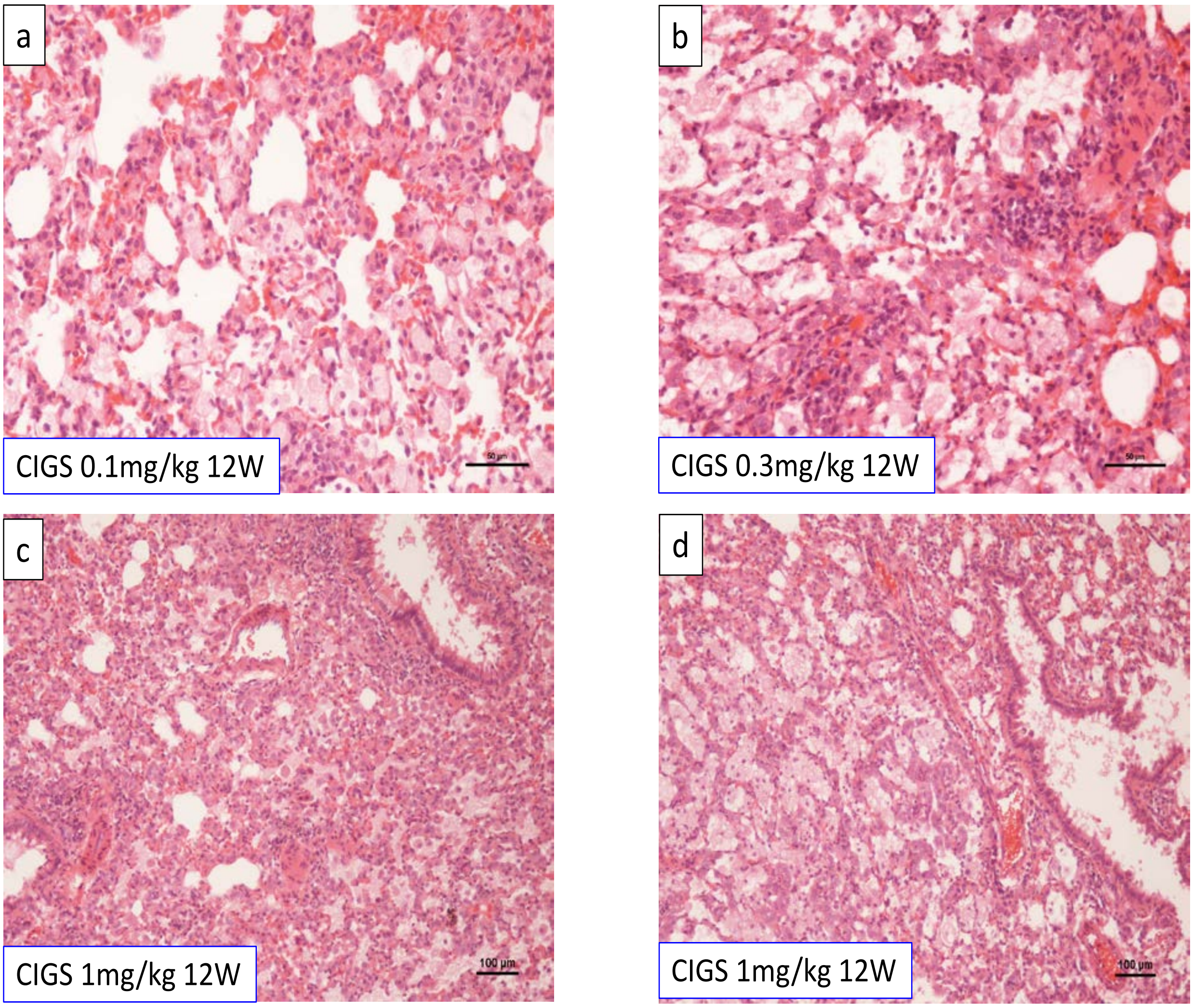


Fig. 6 Photomicrograph of the lung. (A) Alveolar macrophage infiltration in the alveolar spaces in the CIGS 0.1 mg group at 12 wk. H & E stain. (B) Alveolar macrophage infiltration in the alveolar spaces in the CIGS 0.3 mg group at 12 wk. H & E stain. (C) Inflammation in the CIGS 1 mg group at 12 wk. H & E stain. (D) Inflammation in and alveolar macrophage infiltration in the alveolar spaces in the CIGS 1 mg group at 12 wk. PAS stain.

Table 1 Pathological change in the rat lung after an intratracheal instillation of CIGS.

Pathological Changes	Group	Weeks after an instillation (W)		
		1	5	12
Inflammatory response with diffuse hyperplasia of bronchiolo-alveolar epithelium	CIGS 0.1 mg	±	+	+
	CIGS 0.3 mg	±	+	+
	CIGS 1 mg	2+	2+	2+
Expansion of alveolar spaces	CIGS 0.1 mg	-	±	±
	CIGS 0.3 mg	-	±	+
	CIGS 1 mg	-	±	+
Interstitial fibrotic proliferation	CIGS 0.1 mg	-	±	±
	CIGS 0.3 mg	-	±	±
	CIGS 1 mg	±	±	+

- : none, ±:slight, +: mild, 2+:moderate, 3+:severe

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書　籍　名	出版社名	出版地	出版年	ページ
特になし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
M. Nakano, A. Tanaka, M. Hirata, H. Kumazoe, K. Wakamatsu, D. Kamada, et al.	An advanced case of indium lung disease with progressive emphysema	J Occup Health	58	477-481	2016
S. Iwasawa, M. Nakano, H. Miyauchi, S. Tanaka, Y. Kawasumi, I. Higashikubo, A. Tanaka, M. Hirata, et al.	Personal indium exposure concentration in respirable dusts and serum indium level	Ind. Health	55	87-90	2017

J Occup Health 2016; 58: 477-481

Journal of Occupational Health

Case Study

An advanced case of indium lung disease with progressive emphysema

Makiko Nakano[1], Akiyo Tanaka[2], Miyuki Hirata[2], Hiroyuki Kumazoe[3], Kentaro Wakamatsu[3], Dan Kamada[4] and Kazuyuki Omae[1]

[1] Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan, [2]Environmental Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan, [3]National Hospital Organization Omuta Hospital, Fukuoka, Japan and [4]University of Occupational and Environmental Health Japan, Fukuoka, Japan

Abstract: Objectives: To report the occurrence of an advanced case of indium lung disease with severely progressive emphysema in an indium-exposed worker. **Case report:** A healthy 42-year-old male smoker was employed to primarily grind indium-tin oxide (ITO) target plates, exposing him to indium for 9 years (1998-2008). In 2004, an epidemiological study was conducted on indium-exposed workers at the factory in which he worked. The subject's serum indium concentration (In-S) was 99.7 μg/*l*, while his serum Krebs von den Lungen-6 level was 2,350 U/m*l*. Pulmonary function tests showed forced vital capacity (FVC) of 4.17 *l* (91.5% of the JRS predicted value), forced expiratory volume in 1 s (FEV_1) of 3.19 *l* (80.8% of predicted), and an FEV_1-to-FVC ratio of 76.5%. A high-resolution chest computed tomography (HRCT) scan showed mild interlobular septal thickening and mild emphysematous changes. In 2008, he was transferred from the ITO grinding workplace to an inspection work section, where indium concentrations in total dusts had a range of 0.001-0.002 mg/m^3. In 2009, the subject's In-S had increased to 132.1 μg/*l*, and pulmonary function tests revealed obstructive changes. In addition, HRCT scan showed clear evidence of progressive lung destruction with accompanying severe centrilobular emphysema and interlobular septal thickening in both lung fields. The subject's condition gradually worsened, and in 2015, he was registered with the Japan Organ Transplant Network for lung transplantation (LTx). **Conclusions:** Heavy indium exposure is a risk factor for emphysema, which can lead to a severity level that requires LTx as the final therapeutic option.

(J Occup Health 2016; 58: 477-481)
doi: 10.1539/joh.16-0076-CS

Key words: Emphysema, Indium, Indium-tin oxide, Lung transplantation

Received March 22, 2016; Accepted May 23, 2016
Published online in J-STAGE August 4, 2016

Correspondence to: M. Nakano, MD, PhD, Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan (e-mail: nakano.makiko@keio.jp)

Lung transplantation is an acceptable therapeutic option for patients with advanced pulmonary diseases. More than 45,000 lung transplantation operations have been performed worldwide till 2013[1)], and 403 lung transplantation operations have been performed in Japan alone by the end of 2014[2)]. Changes to the Organ Transplant Law in 2010 resulted in a relaxing of criteria for donors, and the number of lung transplantation operations has since been increasing in Japan.

Given its adverse pulmonary effects[3,4)] and its potential as a lung carcinogen[5)], indium was added to the list of substances regulated by the Ordinance on Prevention of Hazards due to Specified Chemical Substances (OPHSCS) in 2013. Indium is regulated by OPHSCS by checking levels of respirable indium dust in the workplace and by biological monitoring twice a year[6)].

Indium lung disease[3,4,7)] (interstitial pneumonia, emphysema, pneumothorax) is a recently described occupational lung disease that affects workers exposed to indium compounds, such as indium-tin oxide (ITO; used to manufacture electrodes to produce flat-panel displays) and indium oxide, indium hydroxide, and indium chloride, which are involved in the production or reclamation of ITO. Emphysematous change is listed as a long-term adverse ef-

Journal of Occupational Health is an Open Access article distributed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License. To view the details of this license, please visit (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

fect on lungs resulting from exposure to indium[8]. However, no case reports focusing on emphysema as a component of indium lung disease have been published till date.

Here we report an advanced case of indium lung disease with severe emphysema in an indium-exposed worker who participated in our epidemiological study. This study was approved by the Ethics Committee of the School of Medicine, Keio University (approval number 20110268). Written informed consent was also obtained from the subject of this report.

Case History

In August 1998, a healthy 36-year-old male smoker began working at a job site where his main task was grinding ITO target plates, a role which he pursued for 9 years (1998-2008). In addition, the subject also experienced occupational exposure while grinding panels made of chromium, molybdenum, tantalum, and zinc oxide for the same period of time (9 years). Exposure to such metals has been suggested to be possibly related to emphysema[9]. The subject did not wear any respiratory protective device until 2003. The factory began measuring indium concentrations at worksites from 2005, and the indium concentration in total dust at his job site was found to range from 0.01 to 0.1 mg/m^3. In 2008, the subject was transferred from the grinding job site to an inspection work section, where indium concentrations in total dust ranged from 0.001 to 0.002 mg/m^3. Since December 2011, he has worked in an indium-free office.

In February 2004, we performed a baseline cross-sectional study to reveal the relationship between indium exposure and its effects on the lungs of workers, including our case subject, at his factory. He was 175.0 cm tall and weighed 51.0 kg, smoked 10 cigarettes/day for 22 years, was an occasional drinker, and had no significant medical history and no occupational history of dust exposure before working at the grinding job site.

In this baseline study, the subject reported having a cough for the previous 6 months, producing sputum for the past 7 years, and experiencing wheezing for the past 5 years, but had not visited a medical clinic or hospital to treat these symptoms. He did not have clubbed fingernails. His serum indium concentration (In-S) was 99.7 µg/*l*, serum Krebs von den Lungen-6 (KL-6) concentration was 2,350 U/m*l* (normal range, <500 U/m*l*), serum surfactant protein D (SP-D) concentration was 149 ng/m*l* (normal range, <110 ng/m*l*), and C-reactive protein (CRP) concentration was 0.03 mg/dL. Pulmonary function tests showed forced vital capacity (FVC) of 4.17 *l* [91.5% of the Japanese Respiratory Society (JRS) predicted value], forced expiratory volume in 1 s (FEV_1) of 3.19 *l* (80.8% of the JRS predicted value), and an FEV_1-to-FVC ratio of 76.5%. An HRCT scan revealed mild interlobular septal thickening and emphysematous change in <10% of the upper, middle and lower lung fields, and no ground-glass opacities (Fig. 1). In February 2005, he was diagnosed with emphysema by a Japan Radiological Society-certified radiologist at a hospital and had follow-up HRCT scans once a year. He quit smoking in May 2007. His In-S (serum indium levels) measured by the factory were 90.3 µg/*l* (2005), 94.7 µg/*l* (2006), 124.8 µg/*l* (2007), and 116.5 µg/*l* (2008).

In September 2009, we performed our first follow-up study on baseline participants. The subject's In-S had significantly increased to 132.1 µg/*l*, while he had a KL-6 concentration of 1,830 U/m*l*, SP-D of 152 ng/m*l*, serum lactate dehydrogenase (LDH) of 287 U/*l*, aspartate transaminase (AST) of 33 U/*l*, and alanine aminotransferase (ALT) of 39 U/*l*. Pulmonary function tests showed a vital capacity (VC) of 3.95 *l* (87.1% of the JRS predicted value), FVC of 3.67 *l* (82.7% of the JRS predicted value), FEV_1 of 2.14 *l* (56.2% of the JRS predicted value), FEV_1-to-FVC ratio of 58.3%, and resting room air oxygen saturation (SpO_2) of 97%, suggesting obstructive changes. An HRCT scan showed clear evidence of progressive lung destruction and chest wall expansion with accompanying severe centrilobular emphysema in both lung fields, particularly the upper and middle levels, paraseptal emphysema in the periphery of both lung fields, and interlobular septal thickening in both lung fields (Fig. 1). Because the rapid progression of his emphysema as revealed by the HRCT scan could not be attributed entirely to smoking, an occupational physician from the factory recommended him to visit a JRS-certified pulmonologist. He was found to have a normal blood level of alpha-1 antitrypsin. The subject was diagnosed with emphysema, and he started taking tiotropium bromide hydrate and also took losartan potassium and amlodipine besylate for hypertension. In August 2014, he was admitted to the hospital for pneumonia, suffered dyspnea on exertion, and walked slower than people his age because of breathlessness (the Medical Research Council breathlessness scale of grade 3). He began home oxygen inhalation therapy (HOT) at 0.5-1.0 *l*/min. In November 2014, he claimed workers' compensation and was diagnosed with indium-induced lung disease.

The subject's condition gradually worsened despite treatment, and a JRS-certified physician judged that lung transplantation (LTx) was necessary. In April 2015, he was examined for adaptation of his condition to LTx at an LTx center in Fukuoka, Japan, approved by the Japanese Central Lung Transplant Adjustment Advisory Committee. He was registered with the Japan Organ Transplant Network and additionally diagnosed with pulmonary hypertension, for which he started a course of the medication sildenafil following examination.

In July 2015, we performed our second follow-up study on baseline participants at the factory. In our case subject, we recorded an In-S of 37.6 µg/*l*, KL-6 of 1,640 U/m*l*, SP-D of 222 ng/m*l*, LDH of 241 U/*l*, AST of 33 U/

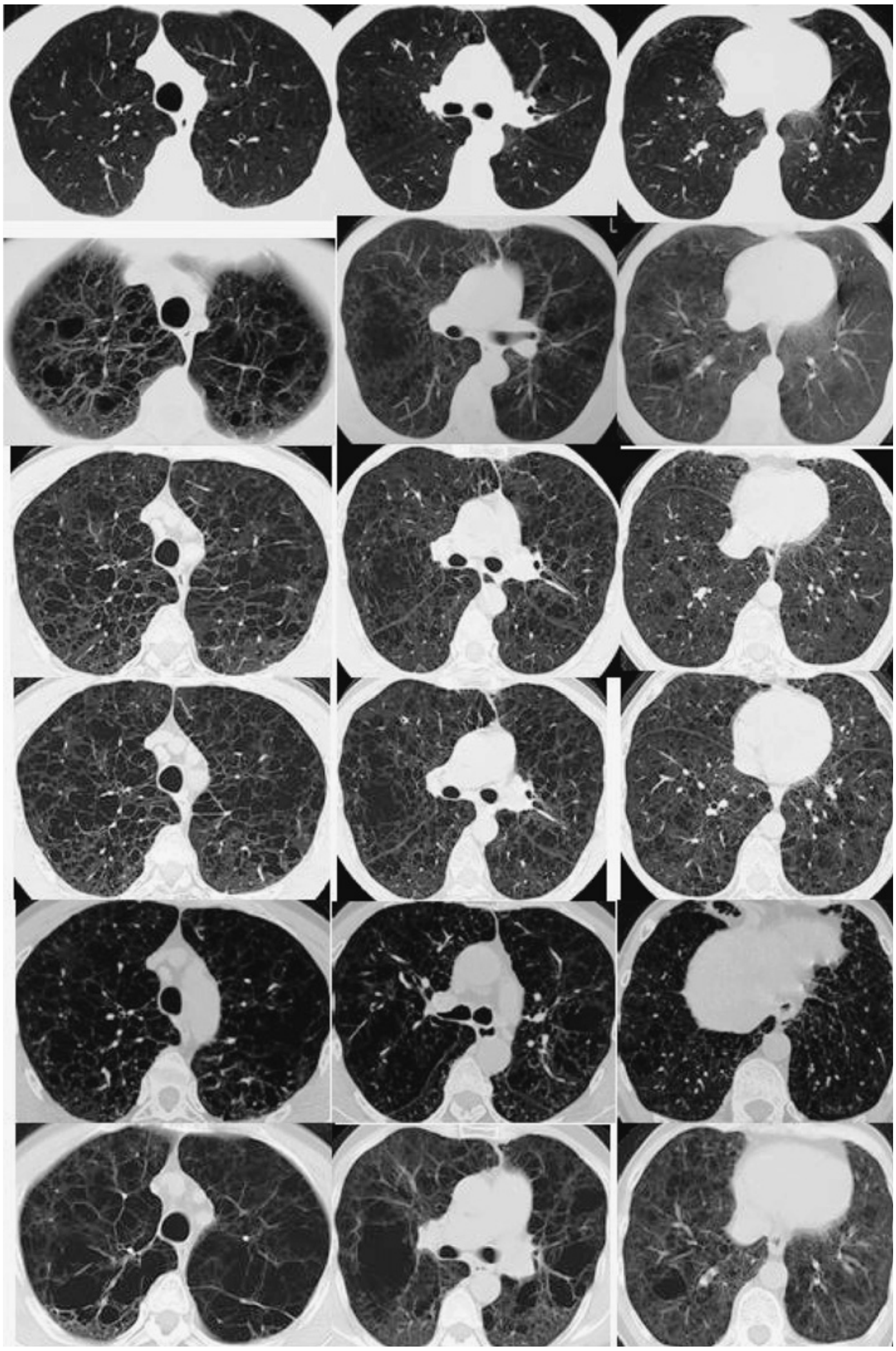


Fig. 1. HRCT scans from 2004, 2005, 2007, 2008, 2009, and 2015. HRCT scans in 2004 (top row), 2005 (2^{nd} row), 2007 (3^{rd} row), 2008 (4^{th} row), 2009 (5^{th} row), and 2015 (bottom row). Scans of upper, middle, and lower lung fields are shown from left to right. The HRCT scans were performed at the National Hospital Organization Omuta Hospital from 2005 to 2008.

l, ALT of 21 U/*l*, CRP of 0.10 mg/d*l*, a leukocyte count of 6,800 /µ*l*, and hemoglobin of 17.3 g/d*l*. The subject's In-S had dramatically decreased since the first follow-up examination. Pulmonary function tests showed total lung capacity (TLC) of 5.14 *l* (82% of the National Health and Nutrition Examination Survey predicted value), VC of 3.77 *l* (87.8% of the JRS predicted value), FVC of 3.52 *l* (83.9% of the JRS predicted value), FEV_1 of 1.73 *l* (48.7% of the JRS predicted value), FEV_1-to-FVC ratio of 49.2%, residual volume (RV) of 1.48 *l*, %RV/TLC of 28.8%, a single-breath carbon monoxide diffusing capacity (D_{Lco}) of 4.2 m*l*/min/mmHg (15.2% of the value pre-

dicted using Nishida's equation for Japanese adult males[10]), and resting room air SpO_2 of 87%, suggesting severe emphysema. An HRCT scan showed evidence of lung destruction and accompanying severe emphysema in both lung fields, particularly the upper and middle levels and several large bullae (Fig. 1).

As of January 2016, the subject's HOT concentration is set at 0.5-1.0 *l*/min at rest and 3.0-4.0 *l*/min on exertion, and he works in an indium-free office.

Discussion

Among the indium-exposed workers we followed, the subject described here developed the most severe emphysema and was registered for an LTx via the Japan Organ Transplant Network in June 2015. Emphysematous changes have recently been highlighted as a long-term adverse effect on lungs in indium-exposed individuals with In-S ≥ 20 μg/*l* in our 5-year follow-up study[8] as well as a separate 8-year follow-up study[11], even after adjusting for age, duration since initial indium exposure, and smoking history[8]. Smoking is also an important risk factor for emphysema, and the subject had a Brinkman Index of 265; however, the rapid progression of his emphysema as revealed by the HRCT scan at the first follow-up study could not be attributed entirely to smoking. The mechanism of the progression of emphysema may have been that indium particles in the lungs perpetuated the phagocytosis and phagolysosomal acidifi cation[12] cycle performed by the alveolar macrophages. The proteases released by the macrophages and the cytotoxicity of indium may have promoted macrophage-mediated elastolysis, which is known to cause inflammation and destruction of the lung parenchyma[13], leading to emphysematous deterioration. Simultaneously, the high level of KL-6 has also been maintained. Although he has not had lung pathological examinations as of yet in 2016, indium lung disease is strongly suspected based on his occupational history of indium exposure, the results of medical examinations including In-S and KL-6, the observation of interstitial and emphysematous findings on HRCT scans, and the results of pulmonary function tests[4].

Though the subject started wearing a respiratory protective device in 2003 and transferred from the grinding job site in 2008, his In-S level had significantly increased in 2009. This may be because the clearance of indium in the lungs was slow. Also, the type of respiratory protective device that he wore used a filter that was at least 95% efficient in filtering airborne particles but was not sufficient to protect against the inhalation of indium dust. Thirdly, the subject was continuously exposed to indium, and the cumulative lung indium exposure concentration had reached a maximal level from 2006 to 2007, so the high value of In-S continued until 2009.

Given our observations in the present case study, we hypothesize that the subject may not have developed advanced indium lung disease had he been transferred to an indium-free workplace and quit smoking on showing mild symptoms and features of emphysema.

Conclusions

Heavy indium exposure is a risk factor for emphysema, which can lead to a severity level that requires LTx as the final therapeutic option.

Acknowledgments: We thank the staff members and participants at all the factories for their cooperation.

Funding: This study was supported by Grants-in-aid for Scientific Research (Project Nos. 15390191, 17390179, 20249039, 23249033, 24590758) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan (2003-2004, 2005-2006, 2008-2010, 2011-13, and 2012-14) and in part by donations for research in preventive and environmental medicine from two of the surveyed companies.

Conflicts of interests: D.C. is an occupational physician of a surveyed company. None of the other authors have any conflicts of interest to disclose.

References

1) Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al; International Society for Heart and Lung Transplantation. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-first adult lung and heart-lung transplant report—2014; focus theme: retransplantation. J Heart Lung Transplant 2014; 33: 1009-1024.
2) The Japanese Society of Lung and Heart-Lung Transplantation. Registry Report of Japanese Lung Transplantation-2015. Jpn J Transplant 2015; 50: 175-178 (in Japanese).
3) Homma T, Ueno T, Sekizawa K, Tanaka A, Hirata M. Interstitial pneumonia developed in a worker dealing with particles containing indium-tin oxide. J Occup Health 2003; 45: 137-139.
4) Omae K, Nakano M, Tanaka A, Hirata M, Hamaguchi T, Chonan T. Indium lung—case reports and epidemiology. Int Arch Occup Environ Health 2011; 84: 471-477.
5) Nagano K, Nishizawa T, Umeda Y, et al. Inhalation carcinogenicity and chronic toxicity of indium-tin oxide in rats and mice. J Occup Health 2011; 53: 175-187.
6) Ministry of Health, Labor, and Welfare. Amendment to Ordinance on Industrial Safety and Health Law and to Ordinance on Prevention of Hazards due to Specified Chemical Substances. Tokyo: Government of Japan. 2013. [cited 2016 Mar. 4]; Available from: URL: http://www.mhlw.go.jp/bunya/roudoukijun/anzeneisei48/dl/anzeneisei48-01.pdf (in Japnese).
7) Nakano M, Omae K, Tanaka A, et al. Causal relationship between indium compound inhalation and effects on the lungs. J

Occup Health 2009; 51: 513-521.
8) Nakano M, Omae K, Uchida K, et al. Five-year cohort study: emphysematous progression of indium-exposed workers. Chest 2014; 146: 1166-1175.
9) Nemery B. Metal toxicity and the respiratory tract. Eur Respir J 1990; 3: 202-219.
10) Nishida O. A clinical study of the carbon monoxide diffusing capacity. Med J Hiroshima Univ 1970; 18: 223-233 (in Japanese).
11) Amata A, Chonan T, Omae K, Nodera H, Terada J, Tatsumi K. High levels of indium exposure relate to progressive emphysematous changes: a 9-year longitudinal surveillance of indium workers. Thorax 2015; 70: 1040-1046.
12) Gwinn WM, Qu W, Shines CJ, et al. Macrophage solubilization and cytotoxicity of indium-containing particles in vitro. Toxicol Sci 2013; 135: 414-424.
13) Russell RE, Thorley A, Culpitt SV, et al. Alveolar macrophage-mediated elastolysis: Roles of matrix metalloproteinases, cysteine, and serine proteases. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2002; 283: 867-873.

Industrial Health 2017, **55**, 87–90 **Short Communication**

Personal indium exposure concentration in respirable dusts and serum indium level

Satoko IWASAWA[1]*, Makiko NAKANO[1], Hiroyuki MIYAUCHI[2], Shigeru TANAKA[3], Yaeko KAWASUMI[4], Ichiro HIGASHIKUBO[4], Akiyo TANAKA[5], Miyuki HIRATA[5] and Kazuyuki OMAE[1]

[1]Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, Keio University, Japan
[2]Department of Environmental Management, School of Health Sciences, University of Occupational and Environmental Health, Japan
[3]Department of Public Health, Graduate School of Human Life Science, Jumonji University, Japan
[4]Occupational Health Research and Development Center, Japan Industrial Safety and Health Association, Japan
[5]Department of Environmental Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan

Received February 22, 2016 and accepted September 7, 2016
Published online in J-STAGE September 16, 2016

Abstract: The aim of this study was to assess the relationship between indium exposure concentration in the respirable dust fraction (In-E) and indium in serum (In-S) in workers. Methods: A total of 39 workers were studied. The study subjects were categorized into 3 groups, namely, smelting workers (n=7), ITO workers (n=6) in an ITO grinding plant, and other workers (n=26). In-E and In-S ranged from 0.004–24.0 $\mu g/m^3$ and 0.1–8.50 $\mu g/L$, respectively. The simple regression equation was $\log(\text{In-S})=0.322\times\log(\text{In-E})-0.443$. The simple correlation coefficients for the smelting workers, ITO workers and other workers were 0.489, 0.812 and 0.163, respectively. The differences in the relationships among the three groups suggest that In-S may vary with the chemical form to which the workers were exposed. In-E and In-S seem to be positively correlated. The correlation coefficient was higher for both smelting and ITO workers than for other workers.

Key words: Indium, Biological monitoring, Indium in serum, Smelting worker, Indium-tin oxide target plate (ITO), Personal respirable dust

Recent epidemiological studies in Japan revealed that the inhalation of hardly soluble indium compounds causes interstitial and emphysematous lung diseases[1–4]. Based on the dose-effect and dose-response relationships between indium in serum (In-S) and Krebs von den Lungen-6 (KL-6), the Japan Society for Occupational Health (JSOH) recommended an occupational exposure limit based on the biological monitoring (OEL-B) of indium of 3 $\mu g/L$ of In-S in 2007. However, no information is available regarding the relationships between indium exposure and its biological exposure or effect indices.

In 2013 and 2014, we performed cross-sectional studies in 10 indium metal processing plants and 1 indium-tin oxide target plate (ITO) grinding plant where the external and internal exposure indices of indium were expected to be correlated, and measured the 8-hour time-weighted average (8h-TWA) exposure concentrations of indium in the respirable dust fraction (In-E, $\mu g/m^3$) and of indium in serum (In-S, $\mu g/L$). The aim of this study was to assess the relationship between In-E and In-S.

This study was approved by the Ethical Committee, School of Medicine, Keio University (approval number 20110268), and written informed consent was obtained from all study subjects.

*To whom correspondence should be addressed.
E-mail: iwasawa@keio.jp
©2017 National Institute of Occupational Safety and Health

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial No Derivatives (by-nc-nd) License.

In the 10 indium metal processing plants, the In-E was measured in the study of work-environment assessment conducted by the Japan Industrial Safety and Health Association and commissioned by the Ministry of Health, Labour and Welfare. In the ITO grinding plant, our research team measured the In-E.

The respirable fraction of dust in the breathing zone was collected using a respirable dust cyclone (GS-3, SKC Inc) at a flow rate of 2.75 L/min or a TR sampler (PM4 NWPS-254, Sibata Scientific Technology Ltd.) coupled with a minipump (MP-Σ3, Sibata Scientific Technology Ltd.) at a flow rate of 2 L/min. Because sampling times ranged from 251 to 483 min, we converted the concentration to a conventional 8h-TWA. In-E was measured using inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) at the Kyushu University Center of Advanced Instrumental Analysis[2] or at the Japan Industrial Safety and Health Association[2, 5, 6].

All In-S values were measured by our research team using ICP-MS at the Kyushu University Center of Advanced Instrumental Analysis[2]. Detection limit of In-S was 0.1 μg/L.

The number of currently indium-exposed workers in whom both In-E and In-S were measured was 64. Among the 64 workers, 23 were excluded from the analysis because their In-S levels were less than the detection limit ($<$0.1 μg/L). These 23 workers were categorized dental technicians (n=9), workers of bonding (n=1), solder manufacturing (n=10) and other indium metal processing (n=3). One worker with an occupational history of ITO manufacturing from several years prior and one worker with practically no exposure as of the sampling day (In-E: 0.00002 μg/m^3) were also excluded. Ultimately, the study subjects included 39 workers. The study subjects were categorized into three occupational groups, namely, ITO grinding workers (n=6, ITO workers), workers in indium alloy smelting plants using high-temperature furnaces ($\geq$1000°C) (n=7, smelting workers), and dental technicians and workers of bonding, solder manufacturing and other indium metal processing (n=26, other workers).

Statistical analysis

To compare In-S and In-E among the three groups, the values were log-normally transformed to an approximately normal distribution before analysis, the geometric means (GM) and the geometric standard deviations (GSD) were calculated, and the Steel rank sum test was applied. A single regression model and a single correlation analysis were used to evaluate the relationship between In-E and In-S. Statistical significance was assessed with $p<0.05$. All statistical analyses were performed using JMP version 11.0.0 (SAS Institute).

The mean age of the subjects was 38.5 years (range 20–63), 87.5% were male, and 47.5% were current smokers. The mean duration of indium exposure was 8.2 years (range 0.7–34.7).

In-E ranged from 0.004 to 24.0 μg/m^3, and In-S ranged from 0.1 to 8.5 μg/L. The GM (GSD) of In-E was 0.97 (8.68) in the smelting workers, 1.22 (2.19) in the ITO workers and, 0.10 (6.49) in the other workers, respectively. The In-E values of the smelting workers and the ITO workers were marginally ($p=0.0709$) and significantly ($p=0.0069$) higher than the In-E values of the other workers. The GM (GSD) of In-S was 0.93 (4.50) in the smelting workers, 0.58 (3.26) in the ITO workers, and 0.12 (1.62) in the other workers, respectively. The In-S values of the smelting workers and the ITO workers were significantly ($p=0.011$ and 0.022, respectively) higher than those of the other workers.

Figure 1a shows a scattergram of log(In-E) and log(In-S). The simple regression equation was $\log(\text{In-S})=0.322\times\log(\text{In-E})-0.443$, the regression coefficient was statistically significant ($p=0.0002$), and the simple correlation coefficient was 0.555 (95%CI 0.290–0.741).

Because the distribution of the In-E and In-S values was different among the three groups, scattergrams were displayed for each group (Figs. 1b, 1c, 1d). The simple correlation coefficients were 0.489 (95%CI −0.417–0.908) in the smelting workers (Fig. 1b), 0.812 (0.002–0.979) in the ITO workers (Fig. 1c), and 0.163 (−0.240–0.518) in the other workers (Fig. 1d). Due to the small number of subjects, the distributions of the In-E and In-S values in the smelting and ITO workers were not statistically significant, but they seemed to be linear (Fig. 1b, 1c).

As far as we know, this is the first paper concerning the relationship between In-E and In-S. Our research team has been interested in the relationship between In-E and In-S for a long time. However, we believed that it would be difficult to clarify this relationship because we believed that In-S may strongly reflect the amount of indium load in the lungs and, thus, the current In-S would not correlate to the current In-E. The reasons are supposed as follows: (1) due to the hardly soluble characteristics of indium compounds, the clearance rate of accumulated indium compounds in the lungs is very small[7]; (2) the In-S levels of formerly indium-exposed workers do not readily decrease[4] and the biological half-life of In-S in formerly exposed workers who perfectly removed from indium exposure is around 8

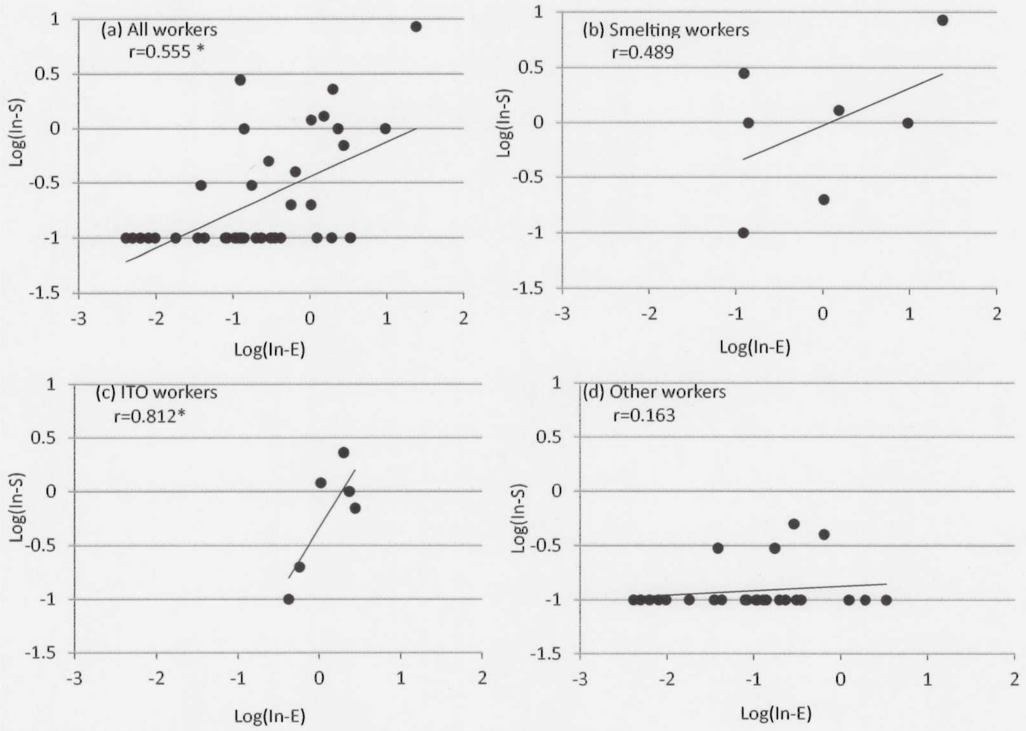


Fig. 1. Scattergram of log(In-E) and log(In-S) classified by job types.
The x-axis represents log(In-E) and the y-axis represents log(In-S).
r: simple correlation coefficient. *: $p<0.05$.

years[8]; and (3) many indium processing plants have instituted labor hygiene management systems, and In-E and indium inhalation concentration may not be parallel due to the wearing of effective protective devices[6].

In this study, we had a chance to measure In-S and In-E in 11 plants that had not yet taken action to improve the work environment. Workers in these plants wore no or ineffective respiratory protective devices, and the In-E levels were expected to be low, so the indium load in the lungs of the workers could be expected to be small. However, it should be noted that extrapolation of this study's results to other indium-exposed populations requires careful consideration of whether the indium lung load in the population is actually negligible and whether the population wears appropriate respiratory protective devices.

After the log transformation of In-S and In-E, a significant positive correlation was observed (Fig. 1a). This suggests that In-S may increase In-E-concentration-dependently in the workers in this study.

Figures 1b, 1c and 1d seem to suggest that the relationship between In-E and In-S may vary due to the chemical form of the indium compounds. ITO, indium trioxide, indium metal, or indium alloy was the major chemical form in the ITO workers, the smelting workers[9], and the other workers. Though the number of workers was very small, In-E was correlated to In-S in the ITO workers and in the smelting workers, but not in the other workers. We have no information about the difference in the kinetics of each chemical form in the lung, but indium metal or indium alloy may show different kinetics unlike ITO or indium trioxide.

This study has some limitations. First, the number of study subjects was not sufficiently large, and information of relatively high In-E levels was lacking. This may make it difficult to smoothly interpret the results, and indicates a need to expand the study. Secondary, day-to-day variations of In-S are considered to be negligible, but day-to-day variations of In-E cannot be ignored. We may need to measure In-E on multiple days.

In conclusion, In-E and In-S seem to be positively correlated, but more data are needed to draw final conclusions. Studies of the kinetics in the lungs of each indium chemical form are also necessary to elucidate the relationship between In-E and In-S.

Acknowledgments

This study was supported by Grants-in-aid for Scientific Research (Project No. 24590758 and 26860443) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan (2012-13 and 2014-2015).

Conflict of Interest

None of the authors has any conflict of interest to disclose.

References

1) Chonan T, Taguchi O, Omae K (2007) Interstitial pulmonary disorders in indium-processing workers. Eur Respir J **29**, 317–24. [Medline] [CrossRef]
2) Hamaguchi T, Omae K, Takebayashi T, Kikuchi Y, Yoshioka N, Nishiwaki Y, Tanaka A, Hirata M, Taguchi O, Chonan T (2008) Exposure to hardly soluble indium compounds in ITO production and recycling plants is a new risk for interstitial lung damage. Occup Environ Med **65**, 51–5. [Medline] [CrossRef]
3) Nakano M, Omae K, Tanaka A, Hirata M, Michikawa T, Kikuchi Y, Yoshioka N, Nishiwaki Y, Chonan T (2009) Causal relationship between indium compound inhalation and effects on the lungs. J Occup Health **51**, 513–21. [Medline] [CrossRef]
4) Nakano M, Omae K, Uchida K, Michikawa T, Yoshioka N, Hirata M, Tanaka A (2014) Five-year cohort study: emphysematous progression of indium-exposed workers. Chest **146**, 1166–75. [Medline] [CrossRef]
5) Miyauchi H, Minozoe A, Tanaka S, Tanaka A, Hirata M, Nakaza M, Arito H, Eitaki Y, Nakano M, Omae K (2012) Assessment of workplace air concentrations of indium dust in an indium-recycling plant. J Occup Health **54**, 103–11. [Medline] [CrossRef]
6) Ministry of Health, Labor, and Welfare (2010) Technical guideline for preventing health impairment of workers engaged in the indium tin oxide handling processes. Tokyo, Japan: Government of Japan. http://www.mhlw.go.jp/bunya/roudoukijun/anzeneisei42. Accessed Jun 15, 2016.
7) National Toxicology Program (2001) Toxicology and carcinogenesis studies of indium phosphide (CAS No. 22398-80-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser **499**, 7–340.
8) Amata A, Chonan T, Omae K, Nodera H, Terada J, Tatsumi K (2015) High levels of indium exposure relate to progressive emphysematous changes: a 9-year longitudinal surveillance of indium workers. Thorax **70**, 1040–6. [Medline] [CrossRef]
9) Nakano M, Tanaka A, Hirata M, Iwasawa S, Omae K (2015) Pulmonary effects in workers exposed to indium metal: A cross-sectional study. J Occup Health **57**, 346–52. [Medline] [CrossRef]