

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
平成 28 年度 研究結果の概要

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。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、インジウム作業員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。

本年度は、インジウム労働者コホートのインジウム化合物製造工場、リサイクル工場に勤務する作業員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テルルおよびガリウム取り扱い作業員の調査を行なった。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、低投与量におけるCIGSの肺障害について検討を行った。

【研究方法】

① ITO等インジウム化合物製造・リサイクル作業員の疫学調査

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、曝露指標として血清インジウム濃度測定および曝露歴、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工場で行った。

② 金属リサイクル工場のテルル、ガリウム取り扱い作業員の調査

テルル、ガリウム取り扱い作業員（31名）の曝露調査をM工場で行った。曝露指標として曝露歴、血清テルル濃度および血清ガリウム濃度を測定した。

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行った。また、2工場の5名を対象にして個人曝露濃度測定および電動ファン付き呼吸用保護具着用時の保護具内外の濃度測定を行った。さらに、粉じんの個人曝露濃度の経時的推移と作業映像を合成、同期させてインジウム高濃度曝露作業の解析を行った。

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3 mg/kgの1/3を最大投与量とし、1回投与量を0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1 mg/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週間にわたってラット肺および血清のCIGS構成金属濃度や肺のCIGS粒子量、血清SP-D濃度、肺の病理学的変化について包括的に評価した。

【結果】

① ITO等インジウム化合物製造・リサイクル作業員の疫学調査

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年以降の者には血清インジウム濃度 $\geq 3 \mu\text{g/L}$ の有所見者はおらず、本グループ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、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、インジウム曝露が高濃度であった時期に作業していた過去曝露群では、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。

② 金属リサイクル工場のテルル、ガリウム取り扱い作業員の調査

テルル現曝露群8人中5人、ガリウム現曝露群12人中9人の血清中にテルルまたはガリウムが検出された。現曝露群の血清テルル濃度と血清ガリウム濃度の中央値は各々 $1.3 \mu\text{g/L}$ （テルル）、 $0.3 \mu\text{g/L}$ （ガリウム）、最高値は、 $45.0 \mu\text{g/L}$ （テルル）、 $3.2 \mu\text{g/L}$ （ガリウム）であった。過去曝露群の血清テルル濃度と血清ガリウム濃度は、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。

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

作業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、2工場のITO研削作業場ともに「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 $0.3 \mu\text{g/m}^3$ より低いか、それに近い値を示した。さらに、粉じんの個人曝露濃度の経時的推移と作業映像

の解析から平面研削・エアブロー時に高い濃度のピークが確認され、高濃度インジウム曝露作業の特定が可能となった。

④ 動物実験

各 CIGS 投与群の肺の CIGS 粒子量は 12 週まで経時的に減少した。血清インジウムとガリウム濃度は観察期間中経時的に増加したが、血清銅とセレン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 投与群の血清 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増悪した。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。

【結論】

本年度の調査では、新規肺がん罹患者はいなかったが、インジウム曝露量の多い過去曝露群では、閉塞性変化が継続することより、肺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。

テルル、ガリウムの現曝露者では血清中からテルルとガリウムが検出され、血清テルル、ガリウム濃度は曝露の指標として有用であると考えられた。

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、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。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。

CIGS の低濃度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。

【今後の展望】

今後も肺がんを含めた慢性影響評価のためにインジウム取り扱い工場における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もとに詳細な胸部CT画像所見等も加味し、確立していく。これまでの3年間の疫学調査の結果を用いて、インジウム取り扱い作業から離れた作業者の健診の頻度、健診の是非についてのガイドラインを提案する。レアメタルのテルルやガリウムの曝露指標としては血清に加えて尿を用いた検討が必要であり、今後は、テルルやガリウム等レアメタルの曝露に関する量・影響関係の確立を目指す。

粉じんの個人曝露濃度の経時的推移と作業映像の解析によりインジウム高濃度曝露作業を特定することが可能となった。これらの情報をもとに、作業環境管理・作業管理の改善を行ない、インジウム曝露低減を目指す。

動物実験においては低濃度の種々のインジウムを含むレアメタル曝露による肺障害惹起の有無や病態解明を目指す。