

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 26 年度～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】

レアメタルであるインジウムの曝露による死亡事例が平成13年に世界で初めてわが国で発生し、その後の疫学研究によりインジウム化合物吸入と肺障害の因果関係が確立された。一方、主要なインジウム化合物であるITOの動物発がん実験より肺発がん性が明らかになり、インジウム作業員での肺がん発生が非常に危惧されるが、観察開始からまだ10年余りのために評価ができておらず、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。さらに、金属インジウム曝露作業員は、科学的な情報が欠落していることから、安衛法の改正では法規制から外れたが、金属インジウム曝露による健康影響は明らかではなく、金属インジウム曝露作業員の健康影響調査が急務である。一方、これらのインジウム作業員の一部はレアメタルを含む銅-インジウム-ガリウム-セレン (CIGS) 等の非シリコン系太陽電池新素材やインジウム-ガリウム-亜鉛酸化物 (IGZO) 等の酸化物半導体の開発や生産を行っているため、種々のレアメタルに複合曝露されているが、曝露の実態も明らかではなく、早急にレアメタルの安全性評価が必要である。

本研究において、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、金属インジウム取り扱い工場作業員に健康調査を施行した。さらに、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曝露調査を行なった。また、インジウム取り扱い工場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、種々のインジウム化合物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 26 年～平成 28 年の本研究期間中に平成 26 年度 4 工場、平成 27 年度 6 工場、平成 28 年度 10 工場の計 20 か所（重複あり）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員（延べ 672 名）に健康調査を施行した。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。

② 金属インジウム取り扱い作業者の疫学調査

平成 26 年度に 11 の金属インジウム取り扱い工場作業員 142 名の健康調査を実施した。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、スパイロメトリー、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。

③ 金属リサイクル工場のテルル、ガリウム取り扱い作業者の調査

テルル、ガリウム取り扱い作業員(31名)の調査を 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。

④ 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

作業環境濃度測定は、平成 26 年度 1 工場、平成 27 年度 1 工場、平成 28 年度 2 工場の計 4 か所(重複あり)のインジウム取り扱い工場で行った。ITO 研削作業場の作業環境測定、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、特定を行った。

⑤ 動物実験

ITO ターゲット製造・リサイクル工程で製造される水酸化インジウム ($\text{In}(\text{OH})_3$) や酸化インジウム (In_2O_3) および ITO ターゲット研削粉 (ITO)、さらに CIGS や IGZO をラットの気管内へ投与し、肺障害発現について評価した。

【結果】

① ITO等インジウム化合物製造・リサイクル作業者の疫学調査

調査期間中に認めた肺がんの罹患者数は、平成 26 年度 0 人、平成 27 年度 2 人、平成 28 年度 0 人の計 2 人(3年間)であった。平成 26 年の調査対象集団の調査では、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るなか、これまでの影響指標として明瞭な量・反応関係、量・影響関係を示した間質性肺炎のバイオマーカーの血清 KL-6 濃度も低下するも、量・影響関係は示していた。しかし、平成 27、28 年の調査対象集団の調査では、現曝露群・過去曝露群ともに非曝露群と比して、KL-6 濃度の平均値や有所見率に有意な差は認めなくなった。一方、肺機能検査は、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、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。さらに、血清インジウム濃度高値者は、肺機能検査の拘束性/閉塞性障害、胸部 CT 所見の改善は乏しく、不可逆性の変化となることが示唆された。

平成 27 年、28 年度の調査では、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、本集団では労働衛生管理が良好であることが示唆された。

② 金属インジウム取り扱い作業者の疫学調査

高温溶解作業者では、血清インジウム濃度と血清KL-6濃度が上昇し、ITOなどのインジウム化合物と同様の肺影響が生じることが示唆された。

③ 金属リサイクル工場のテルル、ガリウム取り扱い作業者の調査

テルル現曝露群 8 人中 5 人、ガリウム現曝露群 12 人中 9 人で血清中にテルルまたはガリウムが検出された。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。

④ 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

吸入性粉じん中のインジウム濃度測定の結果、各年度とも目標濃度の $10 \mu\text{g/m}^3$ を上回り、「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装着時の曝露状態を示すマスク内インジウム濃度は、許容される濃度 $0.3 \mu\text{g/m}^3$ より低い値であることが確認された。さらに、粉じんの個人曝露濃度の経時的推移と作業映像による解析から平面研削・エアブロー時に高い濃度のピークが確認された。

⑤ 動物実験

$\text{In}(\text{OH})_3$ はITOや In_2O_3 に比べて肺障害は強く発現した。さらに、CIGSやIGZO粒子の投与により肺障害が惹起され、これらの粒子の亜慢性毒性発現を初めて確認した。また、CIGSに関しては低投与量のCIGS粒子をラット気管内投与に投与し、最小投与量 0.1 mg/kg より肺障害が発現したことより、今回の実験の投与量の範囲での最小毒性量は 0.1 mg/kg であった。

今回の一連のインジウム化合物投与実験において血清SP-D濃度の測定を行い、量・影響関係を示した。

【結論】

平成 26 年～28 年の研究期間中にインジウム曝露歴のある者から肺がん 2 名が見つかった。さらに、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、閉塞性変化が継続し、肺拡散能低下が認められた。インジウム曝露と肺がんの関連を検証するには、追跡期間の限界もあり、さらに継続した経過観察が今後も必要である。

金属インジウム工場の高温度溶解作業者では、ITOなどのインジウム化合物と同様に肺影響が認められた。テルル、ガリウム取り扱い作業者では血清中からテルルやガリウムが検出されたことから、テルルやガリウムの曝露が示唆され、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低減しているが、小規模工場では作業環境測定濃度の改善が鈍化しており、さらなる作業環境管理・作業管理が重要である。作業環境濃度の改善が鈍化するなかでも、血清インジウム濃度が低下していることから、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。粉じんの個人曝露濃度の経時的推移と作業映像による解析からインジウム高濃度曝露作業の特定が可能となった。

動物実験において ITO 製造・リサイクル工程で製造されるインジウム化合物の中で $\text{In}(\text{OH})_3$ は ITO や In_2O_3 に比べて肺障害は強く発現し、さらに、CIGS や IGZO 粒子の肺炎惹起性が確認されたことより、 $\text{In}(\text{OH})_3$ 、CIGS や IGZO 取り扱い作業場での作業環境管理、作業管理には十分に注意を払う必要がある。さらに、ヒトと同様に実験動物においても血清 SP-D 濃度は肺障害の有用な影響指標であることが明らかになった。

【今後の展望】

今後も肺発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基に詳細な胸部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。

金属インジウムは特定化学物質予防規則における規制の対象物質としては含まれていないが、高温作業工程ではITOや酸化インジウム等の対象物質と同等の対策が必要である。

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による解析からインジウム高濃度曝露作業を特定し、作業環境管理・作業管理が改善を行ない、インジウム曝露の低減を目指す。

動物実験においてはインジウムやレアメタルを含む化合物の複合曝露による肺障害惹起の有無や病態解明を目指す。