

インジウムの健康リスク

「インジウム及びその化合物」等のリスク評価と化学物質の
管理に関する意見交換会

平成23年10月5日(水)

九州大学大学院医学研究院
環境医学分野

田中 昭代

疫学調査結果

インジウム曝露者の疫学調査

発表者	報告年	調査年
Chonan et al.	2007	2002年
Hamaguchi et al.	2008	2003年～2004年
Nogami et al.	2008	—
Nakano et al.	2009	2002年～2006年

対象者:761名
ITO工場:5
リサイクル工場:4
酸化インジウム工場:3
研究所:1

日本の報告のみ

現曝露群における量影響関係

In-S		No exposed	0.9 or below	1.0 - 2.9	3.0 - 4.9	5.0 - 9.9	10.0 - 19.9	20.0 or above	
KL-6	n	144	166	68	35	52	50	53	
	GM	228	220	255	333*	450*	511*	943*	<0.001
	GSD	1.44	1.47	1.42	1.60	1.73	1.70	1.95	
SP-D	n	144	158	54	29	37	34	30	
	GM	49.3	40.3	58.9	54.9	67.9*	78.8*	121*	<0.001
	GSD	1.78	1.67	1.62	1.74	1.73	1.73	1.74	
SP-A	n	144	136	52	24	30	33	30	
	GM	33.3	28.1	29.8	37.5	43.6*	35.3	51.3*	<0.001
	GSD	1.51	1.46	1.48	1.65	1.54	1.51	1.54	

現曝露群における量反応関係

In-S		Non-exposed	0.9 or below	1.0 - 2.9	3.0 - 4.9	5.0 - 9.9	10.0 - 19.9	20.0 or above	
KL-6	Prev	1.4	3.6	2.9	17.1	36.5	50.0	84.9	<0.001
	AOR	1	2.5	2.6	21.3	49.1	94.3	526	
	95%CI		0.5-18.5	0.3-22.1	4.5-155	12.8-328	24.3-634	125-3770	
SP-D	Prev	9.7	4.4	9.3	13.8	24.3	32.4	66.7	<0.001
	AOR	1	0.4	1	2.1	3.7	5.7	26.0	
	95%CI		0.1-1.1	0.3-3	0.5-6.7	1.4-9.9	2.2-15.1	9.5-77.9	
SP-A	Prev	22.9	13.2	15.4	41.7	50.0	33.3	66.7	<0.001
	AOR	1	1.0	0.9	4.2	4.5	3.0	10.1	
	95%CI		0.5-2.0	0.3-2.1	1.5-12	1.8-11.5	1.2-7.6	3.9-28.3	
	n	123	8	27	10	11	20	23	
HRCT-I	Prev	8.1	0.0	3.7	0.0	0.0	0.0	17.4	0.946
HRCT-E	Prev	4.1	0.0	0.0	0.0	9.1	0.0	17.4	0.110

最初の労働衛生管理が概ね終了した時点

開始前群：労働衛生管理
開始前から In作業

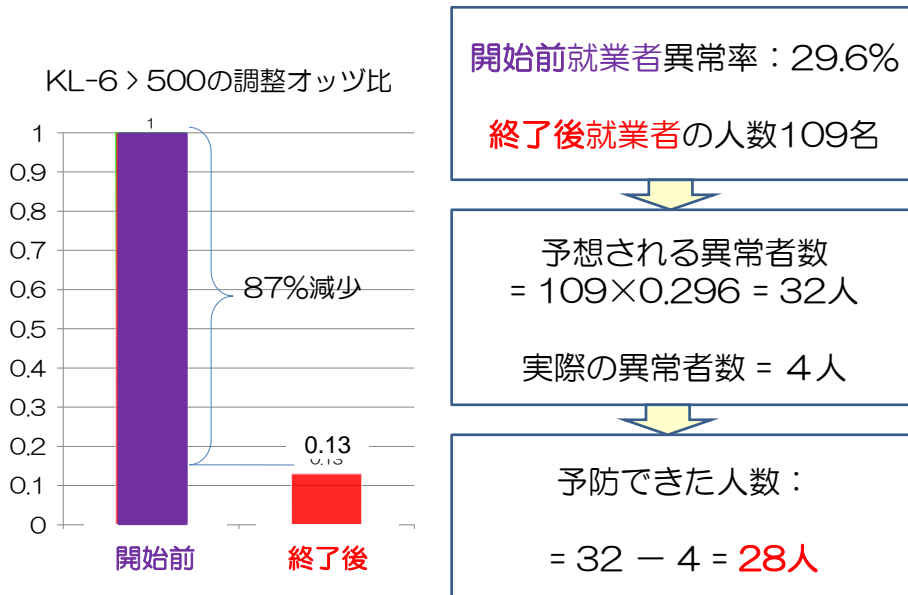
終了後群：労働衛生管理
終了後に In作業

	開始前		終了後		有所見率(%)	
	n	平均	n	平均	開始前	終了後
In-S	379	12.3	109	0.8 *		
KL-6	379	380	105	216 *	29.6	3.8 *
SP-D	268	61.7	105	41.7 *	20.5	5.7 *
SP-A	233	37.7	100	28.6 *	37.3	16.0 *

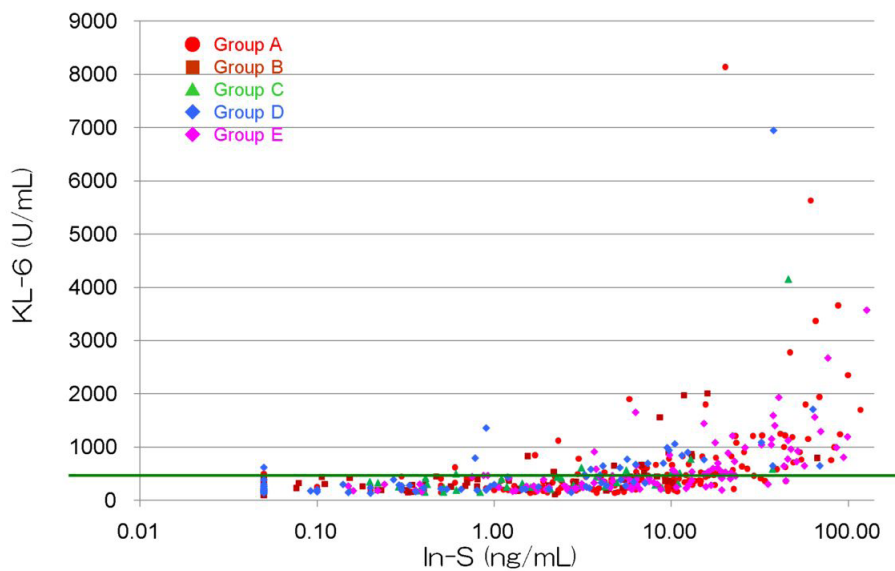
*: p < 0.01

In曝露量を軽減することによって、健康影響が低下したことにより、Inと肺障害の因果関係がより明らかになった。

インジウムによる健康影響発生を何名予防できたか？



5つの異なるインジウム曝露集団における In-SとKL-6の量影響関係



疫学研究のまとめ

- 血清インジウム濃度とKL-6、SP-D、SP-Aとの間に量影響関係、量反応関係が認められる。
- 労働衛生管理が作業者の健康管理に有効である。

動物実験結果

インジウムリン2年間 吸入曝露実験

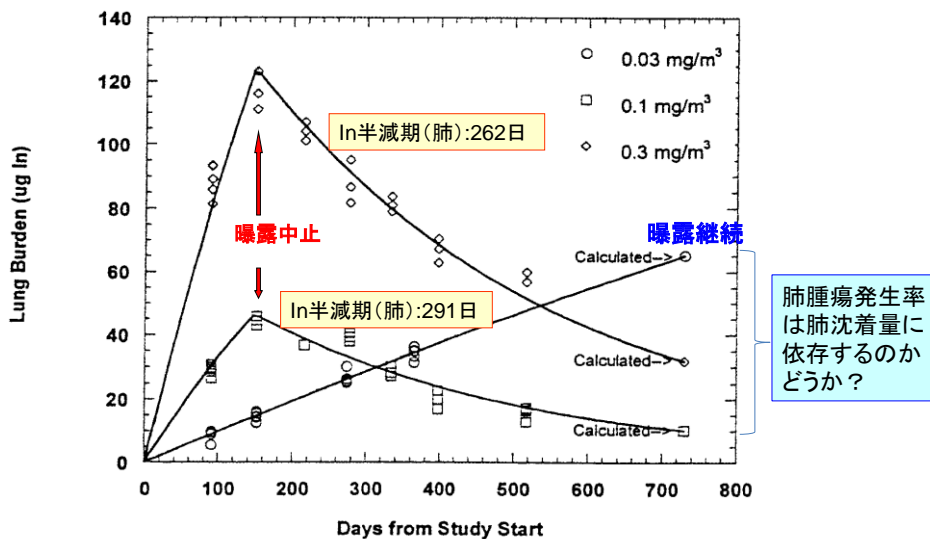
National Toxicology Program (NTP, 2001)

InP曝露F344ラット50匹中の腫瘍発生数

	雄				雌			
	0	0.03	0.1	0.3	0	0.03	0.1	0.3
InP濃度 (mg/m ³)	0	0.03	0.1	0.3	0	0.03	0.1	0.3
曝露期間	2年	2年	22週	22週	2年	2年	22週	22週
肺胞気管支腺腫	6	13	27	30	0	7	5	19
肺胞気管支腺がん	1	8	10	16	1	3	1	11
肺胞気管支腺腫・腺がん	7	22	30	35	1	10	6	26
慢性活動性炎症	5	50	50	50	10	49	50	49
良性・悪性褐色細胞腫	10	26	18	24	2	6	2	9

InP曝露B6C3F₁マウス50匹中の腫瘍発生数

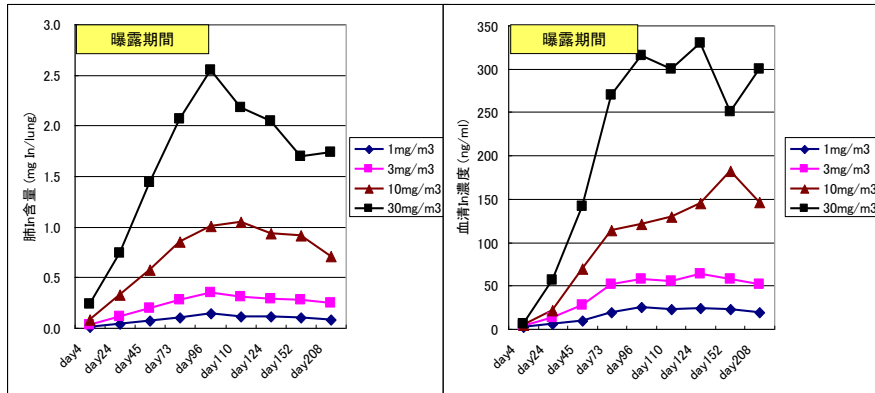
InP濃度 (mg/m ³)	雄				雌			
	0	0.03	0.1	0.3	0	0.03	0.1	0.3
曝露期間	2年	2年	21週	21週	2年	2年	21週	21週
肺胞気管支腺腫					3	6	10	7
肺胞気管支腺がん	6	15	22	13	1	6	5	7
肺胞気管支腺腫・腺がん	6	15	22	13	4	11	15	14
慢性活動性炎症	2	50	45	46	2	49	45	50
肝細胞腫	17	24	23	32	12	14	18	14
肝細胞がん	11	22	23	16	6	17	8	10
肝細胞腫・がん	26	40	37	39	18	28	24	23

ラット肺クリアランス; InP
吸入曝露実験 (NTP, 2001)

InP ラット 14週吸入曝露実験 (NTP,2001)

肺In量

血清In濃度



ITOの2年間の吸入曝露実験

Inhalation Carcinogenicity and Chronic Toxicity of
Indium-tin Oxide in rats and Mice

Nagano K. et al.

Journal of Occupational Health

2011; 53: 175-187

ラット肺の腫瘍(104週曝露) (Nagano et al. 2011)

雄	濃度(mg/m ³)	0	0.01	0.03	0.1 ^a	Peto検 定	傾向性検 定
	匹 数	49	50	50	50		
	細気管支-肺胞上皮腺腫	3	5	10*	12*	<0.05	<0.05
	細気管支-肺胞上皮癌	0	4	5*	5*	<0.05	
	腺扁平上皮癌	0	1	0	0		
	腺腫+全肺癌	3	10*	15**	16**	<0.01	<0.01

雌	濃度(mg/m ³)	0	0.01	0.03	0.1	Peto検 定	傾向性検 定
	匹 数	50	49	50	49		
	細気管支-肺胞上皮腺腫	1	5	6	7*		
	細気管支-肺胞上皮癌	0	1	9*	5*	<0.01	<0.01
	扁平上皮癌	0	1	0	1		
	腺扁平上皮癌	0	1	0	0		
	腺腫+全肺癌	1	8*	14**	13**	<0.01	<0.01

a:0.1 mg/m³群では26週間曝露、78週は清浄空気で飼育。

ラット血液、肺中のインジウム濃度 (Nagano et al. 2011)

実験群	オス		メス	
	動物数	血液In濃度 (μg/L)	動物数	血液In濃度 (μg/L)
0.01 mg/m ³ (104週)	7	0.72 (0.60-0.80)	6	0.97 (0.80-1.32)
0.03 mg/m ³ (104週)	10	1.96 (1.12-3.04)	10	2.10 (0.92-2.80)
0.1 mg/m ³ (104週)	1	0.68	7	0.67 (0.60-0.76)
0.1 mg/m ³ (26週)	10	0.81	10	1.6
		肺In濃度 (μg In/g tissue)		肺In濃度 (μg In/g tissue)
		20.2±0.8		21.1±1.3
		肺In含有量 (μg In/肺)		肺In含有量 (μg In/肺)
		43.0±3.0		29.8±2.3

InAs,InPの2年間の気管内投与実験

- ① Long Term Pulmonary Toxicity of Indium Arsenic and Indium Phosphide Instilled Intratracheally in Hamsters
Yamazaki K. et al. Journal of Occupational Health、2000; 42:169-178
- ② Changes in the Testicular Damage Caused by Indium Arsenide and Indium Phosphide in Hamsters during Two Years after Intratracheal Instillations
Omura M.et al. Journal of Occupational Health、2000; 42:196-204

肺、精巣の病変の程度

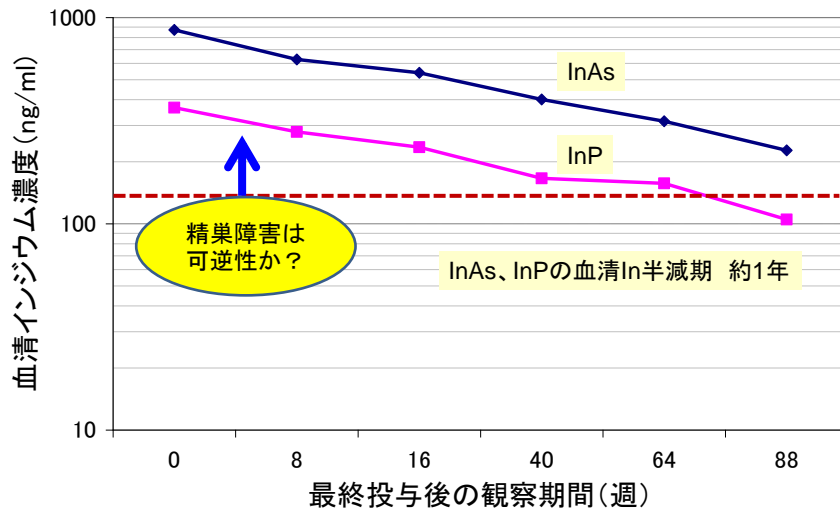
1回投与量として InAs 4mg/kg、InP 3mg/kg
(ともに2.4 mg In /kg) 週2回、計16回投与

病変	実験群	観察期間(週)					
		0	8	16	40	64	88
肺炎症性 変化	InAs	3 +	3 +	3 +	3 +	3 +	2 +
	InP	3 +	3 +	3 +	3 +	3 +	2 +
精巣の病理 学的変化	InAs	+	2 +	3 +	3 +	3 +	3 +
	InP	-	-	3 +	2 +	2 +	-

血清インジウム濃度

ハムスター気管内投与実験 (Yamazaki, 2000)

1回投与量として InAs 4mg/kg、InP 3mg/kg (ともに2.4 mg In/kg)、週2回、計16回投与



ITO、In₂O₃の2年間の気管内投与実験

Chronic Pulmonary Toxicity Study of Indium-Tin Oxide and Indium Oxide Following Intratracheal Instillations Into the Lungs of Hamsters

Tanaka A. et al.

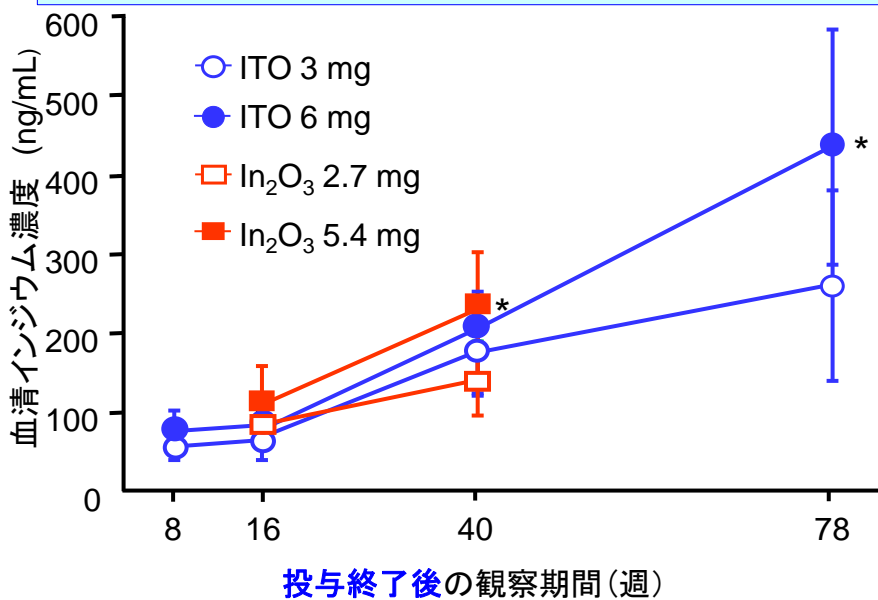
Journal of Occupational Health 2010;52:14-22

肺の病変の程度

1回投与量 ITO 3 mg/kg、6 mg/kg, In₂O₃ 2.7mg/kg, 5.4 mg/kg,
週2回、計16回投与

病変	実験群	観察期間(週)				
		0	8	16	40	78
肺の炎症性 変化	ITO 3mg	+	±	±	+	3+
	ITO 6 mg	+	±	±	+	3+
	In ₂ O ₃ 2.7mg	±	ND	±	+	ND
	In ₂ O ₃ 5.4 mg	±	ND	±	+	ND

ハムスター血清インジウム濃度の推移



不溶性インジウムの血清半減期

ハムスター・ラット気管内投与実験（九州大学）			
インジウム化合物	半減期の有無	半減期	肺障害発現時期
InAs・InP	あり	約1年	初期
ITO・In ₂ O ₃	なし	血清濃度は生涯上昇	後期
In(OH) ₃	?	?	初期
CIGS	あり?	?	初期
ラット・マウス吸入曝露実験			
InP	不明	データなし (NTP)	不明
ITO・In ₂ O ₃	不明	データなし (日本バイオアッセイ研究センター)	不明

動物実験のまとめ

- InP、ITOの発がん性は明らかである。
- ITOを含むインジウム化合物の肺障害性は強い。
- インジウムの体外排泄は非常に遅い。
- 肺以外の臓器で毒性が発現する。

インジウム化合物の肺障害性、 肺発がん性および生殖毒性

インジウム 化合物	ヒト			実験動物		
	肺障害性	発がん性	生殖毒性	肺障害性	発がん性	生殖毒性
ITO	有り	知見なし	知見なし	有り	有り	疑われる
In ₂ O ₃					疑われる	知見なし
In(OH) ₃					知見なし	
InCl ₃					知見なし	知見なし
In (metal)					知見なし	知見なし
InP	知見なし			有り	有り	有り
InAs					疑われる	

InPの発がん性 Group 2A
(IARC)

ご清聴ありがとうございました。