

令和元年6月3日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09107

研究課題名(和文)インジウム曝露による腎肝への影響に関する疫学研究

研究課題名(英文)Chronic effects on the kidneys and liver in indium-exposed workers

研究代表者

中野 真規子 (NAKANO, MAKIKO)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師

研究者番号：70384906

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はIn曝露作業者の腎/肝の慢性影響を検討した。参加者の平均年齢43歳、血清In濃度(In-S)5.0ng/ml(範囲<0.1-45.2)、KL-6 403U/ml(範囲143-1940)、参加者をIn-S別4群(低・中・高・超高濃度群：In-S<1, 1 In-S<3, 3 In-S<20, 20 In-S)に分類した。腎癌罹患はなく、In-SとALP( $r=0.331$ )、In-SとシスタチンC( $r=0.446$ )の間に弱い相関を認め、In-SとシスタチンCの所見率との間に量反応関係の傾向を認めたが、年齢調整後関連はなくなった。高/超高濃度群のn数が少ないため、さらなる検討が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2011年以降、韓国の世界シェアが伸びたが、TV画面サイズの大型化、スマートフォン、タブレット端末などタッチパネル搭載製品の拡大から日本のシェアは減っていない。世界で規模最大の維持フィールドでの本コホート研究の結果は、これまでインジウム化合物と肺障害の因果関係を証明、生物学的許容値の設定や労働安全衛生法の改正等、リスクマネジメントに直結してきた。これに腎臓、肝臓への慢性影響の評価の研究結果が加われば、インジウム曝露による慢性影響の全貌がさらに明らかになり、In曝露の慢性影響の評価において、世界をリードできる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we examined chronic effects on the kidneys and liver in indium (In)-exposed workers. The average age of the participants ( $n = 62$ ) was 43 years, their In concentration in serum (In-S) was 5.0 ng/ml (range, <0.1-45.2), and their Krebs von den Lungen-6 (KL-6) was 403 U/ml (range, 143-1940). We divided the subjects into 4 groups according to In-S (Low, Medium, High and Very High groups: In-S<1, 1 In-S<3, 3 In-S<20, 20 In-S, respectively) and compared among the 4 groups. Workers in the Low and Medium groups accounted for 79% of participants. There were no incidents of renal cancer, and there was a weak correlation between In-S and alkaline phosphatase ( $r=0.331$ ) and Cystatin C ( $r=0.446$ ). There was a dose-relationship between In-S and Cystatin C, however the relationship was no significant after adjusting for age. Further study is necessary to evaluate chronic effects on the kidneys and liver in the High and Very High In-S groups.

研究分野：産業疫学

キーワード：インジウム 腎 肝

## 1. 研究開始当初の背景

1990年代後半から急速に普及した薄型ディスプレイパネルの透明電動膜（電極）の主要物質であるインジウム錫酸化合物（ITO）は、日本が世界の製造拠点であったことから、その需要は世界の85%（2007年）を占め、日本人作業員においてITO曝露量および曝露者数が他国よりも明らかに増大した。2001年、初発かつ死亡例の28歳（発症時）の男性は、わずか4年のITO曝露歴で呼吸器自覚症状が出現し、間質性肺炎と診断された。その3年後に両側性気胸を併発し死亡した(Homma et al.2003)。

我々は、全国のITO製造・リサイクル工場に勤務するインジウム（In）曝露作業員および非曝露者(対照群)に対して2005年からIn曝露による肺影響評価を目的とした健康影響調査を開始し、初回調査の時間断面研究によりIn曝露による間質性肺炎の因果関係を証明した(Hamaguchi et al. 2007、Nakano et al.2009、Omae et al. 2010)。2010年9月、米国CDCのNIOSHが開催したIndium Workshopに参加し、我々の研究成果であるIn曝露による間質性肺炎の因果関係は全面的に支持され、日本の7症例、米国の2症例、中国の1症例（計10症例）と日本からの疫学研究的知見をまとめて報告した(Cummings et al., 2012)。

その後、我々は5年後の追跡調査（コホート研究）(曝露者240名、非曝露者40名)で、肺内に蓄積したInの肺内クリアランス（半減期約8年）(Amata et al. 2015)が非常に遅く、高濃度In曝露者は、作業環境管理・作業管理の改善下においても、肺気腫が進行すること、喫煙は相加作用をもって肺気腫を進行させることを報告した(Nakano et al.2014)。2015年に、特殊健康診断対象外の金属Inの曝露者を対象とした新たなフィールドを開拓し、健康影響調査をおこなった。その結果、高温下での金属In溶解作業は、作業環境濃度が高くなり、肺間質性変化を生じるといふ、これまでの知見が同様に生じることを報告した(Nakano et al.2015)。

世界の動向としては、ITO製造及びITOのリサイクル作業が、日本から中国、韓国、台湾へ移行しつつあり（図1）、In曝露による肺疾患は、世界からも注目され、近年は、米国(Cummings et al. 2013)、韓国(Choi et al. 2015)、台湾(Hung-Hsin et al.2012)などからも、疫学研究的報告が相次いでなされている。それらの報告は、日本より調査対象者数は少ないが、その結果は我々の結果と一致し、In曝露による間質性肺炎の因果関係はますます強固に裏付けされている。

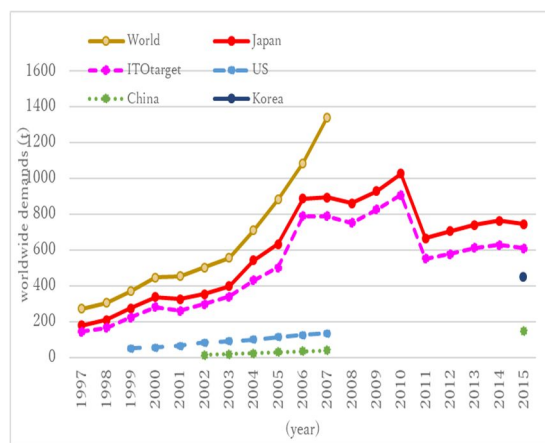


図1. インジウムの需要

曝露開始時期が早く、曝露量も多く、曝露者数が多い日本からの疫学研究的報告は、世界をリードする新たな慢性影響の報告するものであり、さらなる関係者への安全喚起を促すことができる。

## 2. 研究の目的

レアメタルの1つである In 曝露による肺障害（間質性肺炎や肺気腫）は、2007年にわが国から発信された新しい職業性肺疾患である。

In の肺毒性は、死亡例や動物実験の肺発癌性から、その影響は強く、炎症が持続することが示唆され、2013年に In 作業者の健康影響防止のため、In は特定化学物質第2類物質/特別管理物質に指定された。しかし、人における肺以外の毒性評価の知見はなく、動物実験で蓄積濃度が高い腎への影響が生じるのかは慢性影響評価の課題の1つである。

本研究の目的は、In 作業者の規模最大の維持フィールドで、腎・肝の慢性影響が生じるのかを検討することである。

## 3. 研究の方法

2015年から調査を開始し、追跡調査を継続している既存のフィールドで健康調査をおこなった。

(1)曝露指標は、初回調査で測定した血清 In 濃度を使用する。

(2)影響指標は、従来の肺影響の血液検査（血清 KL-6 などの間質性肺炎マーカー）に加え、尿検査も施行する。

その項目は、

腎/尿細管機能（Cr、BUN、シスタチン C、尿中 Cr、NAG、 $2$  ミクログロブリン、尿中アルブミン）

肝機能（ALT、AST、GTP、ALP）、LDH・LDH アイソザイム

臨床で汎用されている腎機能の指標は血清 Cr だが、Cr は筋肉量、性、年齢、栄養状態などの要因にも影響をうける。一方、シスタチン C は内因性物質で加齢、性、筋肉量などの影響も受けにくく、加齢の伴う追跡調査でも腎機能をより高い精度で評価することができる。

解析方法

対象者を In-S 濃度別 4 群（低・中・高・超高濃度群：In-S < 1, 1 In-S < 3, 3 In-S < 20, 20 In-S）に分類し、所見率は<sup>2</sup>検定、Fisher's exact test、ロジスティック回帰分析で年齢調整し量反応関係を検討した。有意水準 5%、両側検定。

## 4. 研究成果

参加者（のべ n=62）の特性は、平均年齢 43 歳、男性 52 名（83.9%）、平均 In 作業期間 12.0 年、In 曝露開始からの期間 14.1 年、喫煙歴（現在 45.2%、過去 24.2%、非喫煙 30.6%）、平均血清インジウム濃度（In-S）5.0ng/ml（範囲；<0.1-45.2ng/ml）、平均 KL-6 403U/ml（範囲；143-1940 U/ml）であった。In-S 濃度別 4 群（低・中・高・超高濃度群）の内訳は、低(n,32)・中(n,17)・高(n,7)・超高(n,6)濃度群で、低/中濃度群（79%）が多かった。KL-6 の平均値は、In-S との間に量影響関係を示した（In-S 濃度群順に 269U/ml、326U/ml、473U/ml、1256U/ml）。

肝癌、腎癌の罹患者はいなかった。

肝機能検査の全体の有所見率は、ALT 4.8%、AST 11.3%、GTP 25.8%、ALP 8.1%、LDH 0%であった。In-S と ALP( $r=0.331$ )の間にのみ弱い相関を認めた。ALP の In-S 濃度別群順の有所見者率は、6.3%、5.9%、0%、33.3%と超高濃度群で高値であったが、4 群間で有意な差はなかった( $p=0.110$ )。腎/尿細管機能の有所見率は、Cr 9.7%、シスタチン C 16.1%、NAG 12.9%、 $\alpha$ 2ミクログロブリン 9.7%、尿中 Alb/Cr 1.6% (基準値 30mg/g・Cr)であった。血清 Cr とシスタチン C の間のみ、やや相関( $r=0.446$ )を認めた。シスタチン C の In-S 濃度順の有所見率は、9.4%、11.8%、14.3%、66.7%と、量反応関係の傾向を認めた。しかし、年齢調整後に In-S との関連( Adjusted Odds Ratio 1.04, 95%CI 0.95-1.13 )は消失した。

本集団では、In-S と肝・腎機能の間に臨床的に問題となる慢性影響は認めなかった。今後は、高/超高濃度曝露者を対象として、さらなる評価が必要である。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 5 件)

Nakano M, Omae K, Tanaka A, Hirata M. Possibility of lung cancer risk in indium-exposed workers: an 11-year multicenter cohort study. J Occup Health. 2019;61:251-256. (査読あり)

Suganuma N, Natori Y, Hajime Kurosawa H, Nakano M, Takahiko Kasai T, Yasuo Morimoto Y for the Japan Society for Occupational Health Occupational Lung Disease Study Group. Update of occupational lung disease. J Occup Health. 2019;61:10-18. (査読あり)

宮内博幸、中野真規子、平田美由紀、田中昭代、岩澤聡子、衛藤憲人、大前和幸、田中茂。個人曝露濃度測定における同等曝露作業者グループ (SEG) 設定方法の検討: Indium Tin Oxide ターゲット研削作業工程における 1 例。J UOEH(産業医科大学雑誌)2018;40:323-329. (査読あり)

Iwasawa S, Nakano M, Miyauchi H, Tanaka S, Kawasumi Y, Higashikubo I, Tanaka A, Hirata M, Omae K. Personal indium exposure concentration in respirable dusts and serum indium level. Ind Health. 2017;55:87-90. (査読あり)

Nakano M, Tanaka A, Hirata M, Kumazoe H, Wakamatsu K, Kamada D, Omae K. An advanced case of indium lung disease with progressive emphysema. J Occup Health. 2016;58:477-481. (査読あり)

[学会発表] (計 8 件)

中野真規子. 気腫が増悪し肺移植となったインジウム肺症: 肺移植に至った経過. 第 46 回産業中毒・生物学的モニタリング研究会. 2018.

田中茂, 宮内博幸, 中野真規子, 田中昭代, 平田美由紀, 岩澤聡子, 大前和幸. インジウム曝露防止のためのリアルタイム粉じん濃度と動画の同期映像の活用について. 第91回日本産業衛生学会. 2018.

吉岡 範幸, 中野 真規子, 岩澤 聡子, 大前 和幸. 難溶性インジウム化合物曝露によるマクロファージ株化細胞のDNA損傷評価. 第88回日本衛生学総会. 2018.

中野真規子. 疫学研究の行政政策、診療ガイドラインへの応用：具体例から学ぶ：産業疫学のエビデンスに基づく労働衛生行政（インジウムの健康影響を例に）. 第28回日本疫学会学術総会. 2018.

中野真規子, 田中昭代, 平田美由紀, 大前和幸. 著明な肺気腫の高曝露インジウム作業3例の症例報告(10年追跡コホート研究より), 第57回日本呼吸器学会総会. 2017.

Nakano M, Omae K, Hirata M, Tanaka A. Severe Emphysema in Heavily Indium-Exposed Workers: Case Reports from a 10-Year Cohort Study. ERS international congress 2016.

中野真規子, 田中昭代, 平田美由紀, 吉岡範幸, 大前和幸. 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.

中野真規子, 田中昭代, 平田美由紀, 吉岡範幸, 岩澤聡子, 大前和幸. 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回日本衛生学総会. 2016.

[産業財産権] (計0件)

## 6. 研究組織

### (1) 研究協力者

研究協力者氏名：大前 和幸  
ローマ字氏名：OMAE, Kazuyuki

研究協力者氏名：田中 昭代  
ローマ字氏名：TANAKA, Akiyo

研究協力者氏名：平田 美由紀  
ローマ字氏名：HIRATA, Miyuki

研究協力者氏名：岩澤 聡子  
ローマ字氏名：IWASAWA, Satoko