

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 5 日現在

機関番号：32202

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790672

研究課題名(和文) アルミニウム作業における尿中アルミニウムを用いた生体影響評価

研究課題名(英文) A study on the association between urinary aluminum concentration and pre-clinical findings among aluminum handling and non-handling workers

研究代表者

小川 真規 (Ogawa, Masanori)

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号：70525451

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円、(間接経費) 600,000円

研究成果の概要(和文)：毒性が低いとされているアルミニウムのヒトへの影響を見た。作業員および非作業員を対象に尿中アルミニウム、臓器への影響マーカーを測定した。尿中アルミニウムは有意差を認めただが他の影響はなかった。このことから、アルミニウム作業員は、作業においてアルミニウムが体内へ侵入し、非作業員に比べ尿中にアルミニウムが有意に高値な量が排泄されるが、尿中アルミニウム濃度が55ug/g cre以下では人体に大きな影響を与えない可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In order to estimate the toxicity of aluminum to humans, we measure the aluminum concentration in urine among the aluminum handling and non-handling workers and investigate the relationships between the urinary aluminum concentration and the pre-clinical findings. The aluminum concentration in urine ranges from 5.4-55.1ug/g cre in the aluminum handling workers and the aluminum concentration in urine ranges from 5.6-15.6ug/g cre in the non-handling workers. There are significant differences between the m. There are no significant differences in the pre-clinical findings. Although the excretion of aluminum in urine increases in aluminum handling workers, it is demonstrated that aluminum is not harmful to humans, at least in case that aluminum in urine is below 55ug/g cre.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：アルミニウム

1. 研究開始当初の背景

アルミニウムは毒性の低い金属とされているが、これまでヒトにおいて肺・神経への影響、透析患者において骨への影響、さらに動物において造血器への影響が報告されている。

現在日本ではアルミニウム鑄造といった作業では、作業場の作業環境測定、作業者に対するじん肺検診により健康管理を実施している。しかし、作業環境測定は場の管理が目的であり、またじん肺検診では所見の早期発見が目的であり、有害事象発生の事前防止という予防的観点からするとバイオマーカーを用いた健康管理が有用と考えられる。

アルミニウム作業におけるバイオマーカーとしては血中、尿中アルミニウムが挙げられる。しかし分析の簡便さ、実測値と検出限界の関係、侵襲度、アルミニウムの排泄が主に尿であることを考慮すると尿中アルミニウム測定が適していると考えられる。しかし日本、米国、ドイツ等の機関では気中アルミニウム濃度の指標はあるものの、バイオマーカーの指標は設定されていないのが現状である。

これまでアルミニウム作業者を対象とした研究では、アルミニウムの神経・肺への影響が多く報告されている。神経への影響については血清・尿中アルミニウムとの関連の報告がなされており、一部にはカットオフ値を示している報告もある。しかし肺については気中アルミニウム濃度との関連を報告した症例研究が主体であり、線維化や症状など顕在化した症例を用いている。また腎障害、骨障害、造血器障害に関して血清・尿中アルミニウムとの関連の報告は透析患者の報告などを除きほとんどない。

さらに近年ナノ粒子の健康障害が問題となってきている。アルミニウムナノ粒子についての情報はまだ少ないが、動物を用いたナノ粒子吸入実験で、炎症性サイトカインの増加や活性酸素種の増加が言われている。ヒュームにはナノ粒子が含まれておりナノの観点からの評価も重要である。

曝露者、非曝露者の結果をもとに、尿中アルミニウム濃度と臓器等への影響との関係が明らかになり、今まで提唱されていない尿中アルミニウム指針値の提言ができるようになればアルミニウム作業における労働衛生の向上につながることを期待される。

2. 研究の目的

本研究はアルミニウム曝露による人体への影響を検討することである。アルミニウム曝露の指標として尿中アルミニウムを用いる。臓器等への影響としては実際障害が顕在化する前に動くであろうマーカー

(前臨床的指標)を指標とする。

アルミニウム鑄造作業、非作業(性・年齢を調整)を対象に尿中アルミニウム濃度と肺・骨・造血器・腎への影響の前臨床的指標、炎症マーカー、酸化 DNA 損傷マーカーとの関連、また作業年数、作業環境測定データとの関連を検討し、尿中アルミニウムをバイオマーカーとして現在設定されていないアルミニウムの指針値の提言の一助を担うことを目的とする。

3. 研究の方法

23 名の健康な男性アルミニウム鑄造作業および年齢を調整した 10 名の健康な男性アルミニウム非作業を対象に研究を行った。参加者には服薬および加療中の疾患がないことを確認し、事前にインフォームドコンセントを行い研究参加の同意を得た。アルミニウム作業においてはシフト後半の作業終了前に、また非作業においては任意の時刻にアルミニウム作業場以外において採尿・採血を行い、ICP-MSにて尿中アルミニウム濃度の測定を行った。

また、表 1 に示すように肺・骨・造血器・炎症・腎のマーカーとして血中 KL-6・SP-D・TRCP-5b・IL-6・IL-8 および尿中 -ALA・2-マイクログロブリンの測定を行い、酸化 DNA 損傷のマーカーとして尿中 8-OHdG の測定を行った。

なお、喫煙がアルミニウムに影響を与えないという報告に基づき、喫煙者、非喫煙者の区別は行っていない。

本研究は自治医科大学において倫理審査を受け、承認を得た。

表 1 測定項目一覧

マーカー	血液	尿	特記
アルミニウム			ICP-MS にて測定
KL-6	(血清)		肺の線維化の指標
SP-D	(血清)		肺の線維化の指標
TRACP-5b	(血清)		骨への影響指標
IL-6	(血漿)		炎症指標

IL-8	(血漿)	炎症指標
δ-ALA		造血器への 影響指標
β2-MG		腎への影響 指標
8-OHdG		酸化的 DNA 損傷 指標

4. 研究成果

尿中アルミニウム濃度はアルミニウム作業員で 5.4-55.1µg/g cre (平均濃度: 21.7µg/g cre) アルミニウム非作業員で 5.6-15.6µg/g cre(平均濃度: 9.6µg/g cre) と有意差を認めた。非作業員の尿中アルミニウム濃度はこれまで文献で報告されているものに比べほぼ同レベルであった。

前臨床的指標は δ-ALA がアルミニウム作業員において有意な上昇を認めたが、その他の指標では両者に有意差を認めなかった。アルミニウム作業員において尿中アルミニウム濃度と前臨床的指標や作業年数、年齢、8-OHdG との間に有意な相関は認められなかった(表2)。

表2 作業員、非作業員間における検定

作業員	非作業員	有意差
AI(補正值) vs AI(補正值)		
AI(非補正值) vs AI(非補正值)		
年齢 vs 年齢		×
KL-6 vs KL-6		×
SP-D vs SP-D		×
TRACP-5b vs TRACP-5b		×
IL-6 vs IL-6		×
IL-8 vs IL-8		×
-ALA vs -ALA		
2-MG vs 2-MG		×
8-OHdG vs 8-OHdG		×
(補正值) vs (補正值)		

前臨床的指標で作業員、非作業員間に有意差を認めた δ-ALA についてであるが、鉛曝露によっても上昇する。今回尿中アルミニウム以外にも他の金属の測定もおこなっており、尿中鉛も測定した。尿中鉛濃度は両者で有意な差はなく、アルミニウムの影響が考えられた。しかし δ-ALA 濃度は健康影響を及ぼすレベルではない。

本研究で先に示したようにアルミニウム作業員は、非作業員に比べ尿中にアルミニウムが有意に高値な量が排泄されることから、作業において曝露されたアルミニウムが体内へ侵入し、尿中に排泄されることが示された。しかし、尿中アルミニウム濃度と前臨床的指標や作業年数、年齢、8-OHdG との間に有意な相関は認められなかった。今回の調査では作業場の粉じん濃度が 0.09-0.31 mg/m³ と低濃度であったため蓄積性などが見られなかった可能性がある。

これまで報告されたヒトにおける調査で、尿中アルミニウム濃度を指標とした場合、100 µg/l を神経学的影響の閾値との報告がある。本調査でアルミニウム作業員においてアルミニウムの尿中排泄は増加するものの、尿中アルミニウム濃度が 55µg/g cre レベル以下の範囲においては、肺・骨・造血器・炎症・腎へ影響、炎症性サイトカインや活性酸素種の影響は見られないことが示された。

神経学的指標の閾値の 1 つである 100µg/l はクレアチニン補正を行っていないデータであるが、本研究の非作業員の平均クレアチニン濃度が 120mg/dl 程度であることから推定し、また本研究の結果を総合すると 55µg/g cre ~ 80µg/g cre がアルミニウムのヒトへの閾値の 1 つとして提唱できる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計2件)

小川真規、アルミニウム鑄造作業員における尿中アルミニウム濃度と前臨床的所見の検討、第 85 回日本産業衛生学会、2012 年 6 月 2 日、名古屋

小川真規・香山不二雄、アルミニウム作業員および非作業員における尿中アルミニウム濃度と前臨床的所見の検討、第 86 回日本産業衛生学会、2013 年 5 月 15 日、松山

6. 研究組織

(1)研究代表者

小川 真規 (OGAWA, Masanori)

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号：70525451