

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 9 月 26 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590758

研究課題名(和文)インジウム健診における肺拡散能検査の有効性の検討

研究課題名(英文)Validity assessment of DLco using portable equipment in health checks of indium-exposed workers.

研究代表者

中野 真規子(Nakano, Makiko)

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：70384906

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究期間中にインジウム製造工場に勤務する作業者に健康調査を施行し、影響の指標として肺拡散能(DLco)を測定した。測定値がQuality Grade A-Cの213名でDLco値の妥当性を検討後、胸部CT所見の間質性変化、および気腫性変化スコアと比較した。相関係数(r)は、-0.320(気腫性変化とDLco)、-0.412(気腫性変化と%DLco)、-0.386(気腫性変化と%DLco/VA)とDLco、%DLco、%DLco/VAは間質性変化より気腫性変化のスコアとより相関が高かった。インジウム曝露者においてDLco値は、胸部CT以外の気腫性変化の指標となる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：During the study period, we performed health checks on indium-exposed workers and measured diffuse lung capacity (DLco) as an effect marker of pulmonary function using a portable-type machine. After validity assessment of DLco with Quality Grade A-C (n=213), Spearman's correlation coefficient was conducted between DLCO and scores of emphysematous change or interstitial change on High-Resolution CT (HRCT) (n=48). Correlation coefficients (r) were -0.320 (emphysematous change and DLco), -0.412 (emphysematous change and %DLco) and -0.386 (emphysematous change and %DLco/VA). The correlation between emphysematous change on HRCT and %DLco was higher than that between interstitial change on HRCT and %DLco. Results suggested that DLco, %DLco and %DLco/VA in indium-exposed workers were effective markers for emphysema.

研究分野：衛生学

キーワード：インジウム 肺機能 肺拡散能 胸部CT 妥当性

1. 研究開始当初の背景

1998年に間質性肺炎を発症し、2001年にその間質性肺炎に併発した気胸、かつ両側性に発症し死亡した症例は、インジウムに起因する間質性肺炎として世界で初めてわが国で発生し、日本産業衛生学会英文誌 *Journal of Occupational Health* (Homma *et al.* 2003) に公表された。我々はこの症例発生情報を得た後、日本の主要IT0製造工場の3社4工場で実施した断面疫学調査をおこない、血清中のインジウム(In-S)を曝露指標とし、血清中の間質性肺炎のバイオマーカーであるKL-6等を影響指標とし、非常に明確な量・影響関係、量・反応関係を示した(Hamaguchi *et al.* 2007)。これがきっかけとなり、3社4工場以外のインジウム取扱工場で疫学調査を実施し、3社4工場での観察結果は再現し、インジウムによる間質性肺障害の因果関連は世界で初めて確立し(Nakano *et al.* 2009)、現在もそのフィールドを維持継続している。

近年の追跡調査の結果では、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てきている結果、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KL-6値も同時に低下し、慢性影響の指標としてはふさわしくなくなっている。一方、肺機能検査の拘束性/閉塞性障害の所見率の改善は低く、新規発症者もいる。

それは、これまでに曝露した難溶性化合物のIT0は今も肺内に残存し、動物実験でも低濃度慢性曝露で発がん性(肺がん)を認めることから(Nagano *et al.* 2011)、肺内炎症は持続している可能性が示唆され、KL-6に変わる慢性の影響指標の探索は急務である。

肺拡散(DL_{CO})が慢性影響の指標として有

用と考える理由は、病院健診の小規模対象者(n = 108)の他施設研究結果(Chonan *et al.* 2006)によるとIn-Sと%DL_{CO}の間には量影響関係が認められていること、また、肺活量や一秒率と異なり間質性肺炎と肺気腫の双方による肺拡散能の低下を反映できる指標であるからである。さらに、KL-6は間質性肺炎のバイオマーカーで、肺気腫の影響指標とはならない。よって、間質性肺炎および肺気腫からくる肺拡散能の低下を評価できる肺拡散能は、肺気腫も併発してくるインジウム肺の最も有用な慢性影響指標となる可能性が高い。

2. 研究の目的

インジウム肺は、2010年12月に厚生労働省から「インジウム・スズ酸化物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。疾患の評価は、簡易で、健康被害が少ない、効果的なアウトカム指標の選択が重要である。通達では雇入れ、配置換え時の健診必須項目に胸部CTがあり、詳細で視覚的な肺評価ができるが、高額で医療被爆もある。我々はフィールドで実施困難であった肺拡散能を測定できるポータブル機器を入手した。

(1) 肺拡散能を測定できるポータブル機器の測定値の妥当性を検討する。

(2) 特殊肺機能検査の肺拡散能は、慢性影響の指標や胸部CTの代用検査として有用かを検討する。

3. 研究の方法

2012年~2014年にインジウム製造工場で健

健康調査を施行した。また、健康調査票にて年齢、性別、身長、喫煙歴を調査した。

DLco 測定は、1 回呼吸法(Single breath 法)によりポータブル機器 (Easyone Pro DLCO, ndd Medical Technologies, Inc.)を使用した。各 DLco の測定は、同機で肺活量(VC)を測定後、同日に、測定間隔を 4 分以上あけ、立位で、2 回測定し、平均値を使用した。予測値は、西田らの式を使用した。使用ガスは、ヘリウム (He): 10%(±2%), 一酸化炭素(CO): 0.3%, 酸素(O₂):20%(±1%), 窒素(N₂): balance であった。測定値は、ガス吸入時の VC >80% 測定した VC、息ごらえ時間 8.0~12.0 秒、ガスの吸気時間 <4 秒、サンプル量 >0.1 L の - のすべての項目を満たした測定である。Quality Grade は、以下のように判断した。

Quality Grade	Accept. Trials	DLco Variability
A	2回以上	<1 ml/min/mmHg
B	2回以上	<2 ml/min/mmHg
C	2回以上	<3 ml/min/mmHg
D	1回のみか、2回以上	>3 ml/min/mmHg

(1) 影響の指標として DLco を測定し、かつその値が Quality Grade A-C の 213 名で妥当性を検討した。

(2) 妥当性評価後、DLco 値は、最も近日に施行した胸部 CT 所見を日本呼吸器学会の COPD 診断と治療のためのガイドラインに準じたスコア(n=48)と比較検討した。

4. 研究成果

(1) ポータブル機器により測定した DLco 値の妥当性の評価

DLco の測定値の妥当性は、213 名から血清インジウム (In-S) 3µg/L 未満の者、および非曝露者をインジウムによる肺影響がないと判断した 193 人(男 174、女 19)で検討した男女別の特性は表 1、喫煙別、および男女別

DLco の測定結果は表 2 に示す。

(表 1) 男女別の特性

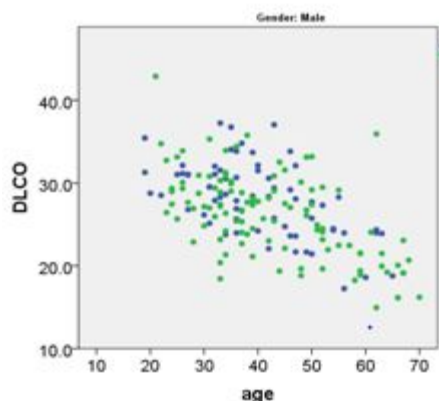
		Male (n=174)	Female (n=19)
Age (year)		41.5±12.4	41.3±10.6
Height (m)		1.70±0.06	1.59±0.05
Weight (kg)		68.1±10.7	56.2±9.6
BMI		23.5±3.3	22.2±4.0
Asthma	No	155(89.1%)	17(89.5%)
	Possible	6 (3.4%)	2 (10.5%)
	Yes	13 (7.5%)	0 (0.0%)
Smoking	Former	35(20.1%)	2(10.5%)
	Never	67 (38.5%)	15 (78.9%)
	Current	72 (41.4%)	2 (10.5%)

(表 2) 喫煙と男女別 DLco の測定結果

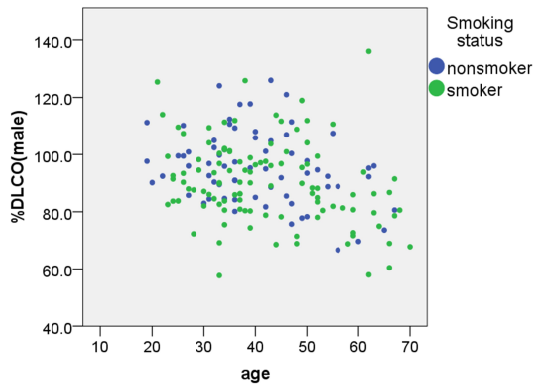
	Male		Female	
	Smoker (n=107)	Nonsmoker (n=67)	Smoker (n=4)	Nonsmoker (n=15)
DLco	26.2±14.5	28.0±4.6	21.3±1.7	18.9±2.5
%DLco	90.3±12.7	95.6±12.7	90.6±10.3	83.6±11.0
DLco/VA	4.6±0.6	4.8±0.7	5.0±0.5	4.6±0.8
%DLco/VA	88.1±13.5	91.3±10.7	86.0±10.7	82.4±13.5

男性における年齢と DLco (図 1)、年齢と %DLco (図 2) の散布図を示す。西田の式を使用した予測値に対しての %DLco は、特に 55 歳以下の男性でフィッティングがよかった。女性はサンプル数が少ないため判断は困難だった。

(図 1) 喫煙別、男性における年齢と DLco



(図 2) 喫煙別男性における年齢と %DLco



(2) 肺拡散能の影響指標としての評価

213名のうち胸部CTを施行した48名で胸部CTの気腫性変化のスコア、間質性変化のスコア(小葉間隔壁肥厚、スリガラス影、間質性変化:小葉間隔壁肥厚とスリガラス影のスコアの合計)とDLco、%DLco、%DLco/VAをSpearmanの順位相関を用いて検討した。相関係数(r)は、-0.320(気腫性変化とDLco)、-0.412(気腫性変化とDLco)、-0.386(気腫性変化と%DLco/VA)とDLco、%DLco、%DLco/VAは間質性変化より気腫性変化でより相関が高かった(表3)。DLco値は、気腫性変化の指標となる可能性が示唆された。Limitationは、n数が少ないため、さらなる検討が必要である。

(表3) DLcoと胸部CTスコアの相関関係

	小葉間隔壁肥厚	スリガラス影	間質性変化	気腫性変化	DLco(男女)	%DLco(男)	%DLco/VA(男)
小葉間隔壁肥厚	r 1.000	-.375	.866	.201	-.288	-.339	-.317
	p .	.009	.000	.170	.047	.026	.038
	N 48	48	48	48	48	43	43
スリガラス影	r .375	1.000	.690	.051	-.090	-.022	-.147
	p .009	.	.000	.733	.543	.888	.346
	N 48	48	48	48	48	43	43
間質性変化	r .866	.690	1.000	.138	-.168	-.226	-.335
	p .000	.000	.	.349	.253	.145	.028
	N 48	48	48	48	48	43	43
気腫性変化	r .201	.051	.138	1.000	-.320	-.412	-.386
	p .170	.733	.349	.	.027	.006	.010
	N 48	48	48	48	48	43	43
DLco(男女)	r -.288	-.090	-.168	-.320	1.000	.926	.585
	p .047	.543	.253	.027	.	.000	.000
	N 48	48	48	48	213	192	192
%DLco(男)	r -.339	-.022	-.226	-.412	.926	1.000	.699
	p .026	.888	.145	.006	.000	.	.000
	N 43	43	43	43	192	192	192
%DLco/VA(男)	r -.317	-.147	-.335	-.386	.585	.699	1.000
	p .038	.346	.028	.010	.000	.000	.
	N 43	43	43	43	192	192	192

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計6件)

Nakano M, Tanaka A, Hirata M, Iwasawa S, Omae K. Pulmonary effects in workers exposed to indium metal: a cross-sectional study. J Occup Health. 2015. (in press) (査読あり)

Nakano M, Omae K, Uchida K, Michikawa T, Yoshioka N, Hirata M, Tanaka A. Five-year cohort study: emphysematous progression of indium-exposed workers. Chest. 2014;146:1166-75. doi: 10.1378/chest.13-2484. (査読あり)

Nakano M, Omae K, Tanaka A, Hirata M. KL-6 is not ineffective biomarker of indium lung. Int Arch Occup Environ Health. 2013;86:845-6. (査読あり)

Miyauchi H, Minozoe A, Tanaka S, Tanaka A, Hirata M, Nakaza M, Arito H, Eitaki Y, Nakano M, Omae K. Assessment of Workplace Air Concentrations of Indium Dust in an Indium-recycling Plant. J Occup Health 2012;54:103-11. (査読あり)

Cummings K, Nakano M, Omae K, Takeuchi K, Chonan T, Xiao Y, Harley R, Roggli Victor, Hebisawa A, Tallaksen R, Trapnell B, Day G, Saito R, Stanton M, Suarthana E, Kreiss K. Indium Lung Disease. Chest. 2012;141:1512-21. doi:10.1378/chest.11-1880. (査読あり)

中野真規子、鎌田浩史、斎藤史武、田中昭代、平田美由紀、大前和幸。診断後4年経過したインジウム肺の1例。日本呼吸器学会誌 2012;1:381-387(査読あり)

[学会発表] (計 17 件)

M Nakano, K Omae, S Iwasawa, M Hirata, A Tanaka. Effects of Indium Metal Exposure on the Lungs of Japanese Workers: Cross-sectional Study. European Respiratory Society International Congress. 2014.9.6-10. Munich, Germany.

Iwasawa S, Nakano M, Miyauchi H, Tanaka S, Tanaka A, Hirata M and Omae K. Indium exposure concentration and serum indium level. 21st Asian Conference on Occupational Health (ACOH) 2014.9.3. Fukuoka, Japan.

Nakano M, Tanaka A, Hirata M, Yoshioka N, Omae K. Japanese Indium Cohort Study: Five-Year Follow-up. The 23rd International Conference on Epidemiology in Occupational Health. 2013.6.21. Utrecht, Netherlands.

中野真規子、田中昭代、平田美由紀、吉岡範幸、大前和幸. インジウム曝露と血清LDHの関係：時間断面観察. 第88回日本産業衛生学会総会. 2015.5.13-16. グランフロント大阪 (大阪府大阪市).

中野真規子、岩澤 聡子、田中 昭代、平田 美由紀、大前 和幸. ポータブル測定機器により測定した DLco 値の妥当性の検討. 第 55 回日本呼吸器学会総会. 2015.4.17-19. 東京国際フォーラム (東京都千代田区)

中野 真規子. 「中国の職業病症例と日本の職業病症例の報告会とその予防としての保護具」自験例も含めたインジウム肺の症例. 日本産業衛生学会・近畿地方会・産業衛生技術部会. 2014.12.14. ユー

ズ・ツー (大阪府大阪市).

大前和幸、中野真規子、岩澤聡子、田中昭代、平田美由紀、田中茂、宮内博幸、東久保一郎、川澄八重子。インジウム：吸入性粉塵個人曝露濃度と生物学的モニタリング指標の関係 許容濃度は提案可能か？ 第 42 回産業中毒・生物学的モニタリング研究会. 2014.10.25-26. 松本市中央公民館 (長野県松本市).

中野 真規子、田中 昭代、平田 美由紀、岩澤 聡子、大前 和幸. 金属インジウム曝露作業者の肺影響に関する時間断面研究. 第 87 回日本産業衛生学会総会. 2014.5.21-24. 岡山コンベンションセンター (岡山県岡山市).

宮内 博幸、蓑添 葵、田中 茂、平田 美由紀、田中 昭代、中野 真規子、大前和幸. インジウムリサイクル工場における作業環境改善の一例. 第 87 回日本産業衛生学会総会. 2014.5.21-24. 岡山コンベンションセンター (岡山県岡山市).

中野 真規子、田中 昭代、平田 美由紀、岩澤 聡子、大前 和幸. インジウム錫酸化化合物(ITO)研磨工場におけるインジウムコホート研究(7年間). 日本呼吸器学会総会. 2014.4.25-27. 大阪国際会議場 (大阪府大阪市).

宮内 博幸、田中 茂、平田 美由紀、田中 昭代、中野 真規子、大前 和幸. ITO 取扱い作業場におけるインジウムと粉じんの作業環境測定について. 第 86 回日本産業衛生学会総会. 2013.5.14 - 17.

ひめぎんホール (愛媛県松山市).

田中 茂、宮内 博幸、平田 美由紀、田

中 昭代, 中野 真規子, 大前 和幸. ITO
取扱い作業場における面体形(半面)電動
ファン付き呼吸用保護具の有効性につい
て. 第 86 回日本産業衛生学会総会.
2013.5.14-17. ひめぎんホール(愛媛県
松山市).

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
者における携帯型測定機器による%DLco
の影響指標としての妥当性の検討. 第
53 日本呼吸器学会総会. 2013.4.19. 東
京国際フォーラム(東京都千代田区).

中野真規子, 宮内博幸, 田中茂, 田中昭
代, 平田美由紀, 大前和幸. 環境濃度と
比較した血清インジウム濃度の曝露指標
としての妥当性検討. 第 83 回日本衛生
学総会. 2013.3.24-26. 金沢大学鶴間・
宝町キャンパス(石川県金沢市).

中野真規子, 田中昭代, 平田美由紀, 岩
澤聡子, 吉岡範幸, 大前和幸. インジウ
ムコホート研究. 影響の可逆性につい
ての検討. 第 85 回日本産業衛生学会総
会. 2012.5.30-6.2. 名古屋国際会議場
(愛知県名古屋市).

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. 日本のイ
ンジウムコホート研究 5年後の追跡調
査の報告. 第52回日本呼吸器学会総会.
2012.4.21. 神戸コンベンションセンタ
ー(兵庫県神戸市).

[図書](計7件)

中野真規子, 大前和幸. インジウムの健
康影響. 日本臨床社. 日本臨床
2014;72:317-322

中野真規子, 大前和幸. レアメタルと呼
吸器疾患. 医学書院. 呼吸と循環
2014;62: 956-962

中野真規子, 大前和幸. インジウムによ
る間質性肺炎. 文光堂. Medical
Practice 2014;31: 1477-1479

大前和幸, 中野真規子, 岩澤聡子. イン
ジウムによる肺障害 -2010 年以降の情
報. 日本産業振興財団. 産業医学ジャー
ナル 2014; 37: 78-81.

中野真規子. インジウム. 産業保健マニ
ュアル. 南山堂. 2013:247-248

大前 和幸, 岩澤 聡子, 中野 真規子.
国内外の産業医学に関する文献紹介 ジ
クロロメタンの発がん性に関するコホー
ト研究. 日本産業振興財団. 産業医学
ジャーナル 2013;36:97-100

中野真規子. インジウム・スズ酸化物等
による健康影響について. 労働衛生工学
2012;51:21-30.

[産業財産権](計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中野 真規子 (NAKANO, Makiko)
慶應義塾大学・医学部・講師
研究者番号: 70384906

(2) 連携協力者

大前 和幸 (OMAE, Kazuyuki)
慶應義塾大学・医学部・教授
研究者番号: 60118924

(3) 研究協力者

田中 昭代 (TANAKA, Akiyo)
九州大学・医学研究院・講師
研究者番号: 10136484

平田 美由紀 (HIRATA, Miyuki)
九州大学・医学研究院・助教
研究者番号: 30156674