

令和元年6月3日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09093

研究課題名（和文）化学物質吸入曝露の健康影響を検出する生体指標の同定とリスクアセスメントへの応用

研究課題名（英文）Identification of biomarkers to detect the health effects of chemical inhalation exposure and its application to risk assessment

研究代表者

色川 俊也（Irokawa, Toshiya）

東北大学・事業支援機構・准教授

研究者番号：70375179

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：我々は、低濃度の化学物質を取り扱う労働者の化学物質吸入曝露による気道炎症を主体とした健康影響を明らかにする目的で、医療機関の病理検査部に勤務する医師・技術職員を対象に、1週間の作業前後での肺機能検査や生体指標（呼気ガス）測定調査を実施した。その結果、努力性肺活量（FVC）や一秒量（FEV1）の肺機能検査項目や呼気一酸化窒素（FeNO）、呼気一酸化炭素（FeCO）が気道の低濃度化学物質曝露を反映する指標として、有効である可能性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

産業界で危険性・有害性が十分に評価されないまま用いられる化学物質が増加する中で、症状が顕著化するまでに時間を要する、“化学物質の低濃度曝露による労働者の生体への影響を早期に検出する”ことは、化学物質を取り扱う労働者の健康被害防止に大きく貢献することが期待される。更に、現在、健診や臨床現場で広く用いられている実施が容易である検査方法を用いることができれば、有効な特殊健診として産業界に広く普及させることができる。また、化学物質のリスクアセスメントにおいて、有害性の評価が困難である複数（多種類）の化学物質を少量取り扱う様な職場でも人体への有害性を確実に評価できる手法として利用可能であると思われる。

研究成果の概要（英文）：We studied to clarify the inhalation exposure effect of low dose chemicals on airway inflammation of the workers, who usually handled chemical substances with their work. We conducted a survey for doctors and technicians in the pathology department of some medical institutions. They were examined both lung function tests and bio-markers (exhaled gas) measurements before and after one week of their usual work. In lung function tests forced vital capacity (FVC) and forced vital capacity in one second (FEV1) were useful items as indicators of exposure. On the other hand, exhaled nitric oxide (FeNO) and exhaled carbon monoxide (FeCO) were useful bio-markers that reflect low-level chemical exposure in the airways. We concluded that both lung function test (FVC and FEV1) and bio-markers (FeNO and FeCO) are useful items for detecting the effect of inhalation exposure of low dose chemical substances on airway inflammation.

研究分野：産業医学

キーワード：化学物質吸入曝露の生体指標 化学物質の有害性 リスクアセスメント 肺機能検査 呼気一酸化窒素
呼気一酸化炭素 個人曝露測定

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 産業現場における労働者の化学物質曝露の状況：我が国の産業現場で大きな問題となったオフセット印刷工の胆管癌発症や、液晶ディスプレイ工場でのインジウム曝露による間質性肺炎発症、石綿曝露による中皮腫発症など、化学物質を取り扱う産業現場では、曝露した労働者が重大な健康被害を発症する事例が後を絶たない。これら化学物質のように、がんや重篤な器質的疾患の発症に繋がったケースでは、安全衛生や被害者救済に関する法の整備も含めた国の迅速な対応がなされており、急性・高濃度ばく露による健康被害対策は労災事故防止と併せて推進している。一方、化学物質の慢性・低濃度曝露による健康被害問題は、環境ホルモンの生体影響や化学物質過敏症(=シックハウス症候群)の様に広範な視点で扱われることが多い反面、職業由来の慢性・低濃度曝露の影響は議論されることが少ない。理由として、重篤な健康被害が直ぐ生じないこと、必ずしも全員に発症しないこと、症状が頭痛・めまい・咳など不定愁訴であり特異性が低いこと、更に、許容濃度以下であれば、曝露による健康被害はないとする誤解が労働者や雇用者の一部にあることなどが挙げられる。

(2) 吸入曝露を早期に検知する曝露指標の同定：呼気一酸化窒素(FeNO)は、非侵襲的かつ簡便に測定でき、再現性にも優れた気道炎症を反映するバイオマーカーである。気管支喘息やアレルギー性鼻炎で上昇し、喫煙で低下することが知られており臨床の場で広く利用されている。養豚場で有機粉じんやアンモニアに5日間職業曝露した労働者の FeNO や呼気凝縮液のpHが、コントロール集団に比べて有意に上昇したという報告(Ljubicic A, et al. J Occ. Env. Med 2014; 56(9): 946-952)がある。 FeNO や上気道pHは、これまでに、化学物質吸入曝露の指標として有効性が報告されているピークフローなどの肺機能検査と共に化学物質吸入曝露による気道炎症を反映するバイオマーカーとして有効である可能性がある。

2. 研究の目的

(1) 化学物質の主要な曝露経路である、吸入曝露(特に慢性・低濃度の曝露)による健康影響をモニタリングするのに適した生体指標(バイオマーカー)を検索し同定する。

(2) 同定したバイオマーカーを利用して、化学物質を取扱い作業に労働者の慢性・低濃度吸入曝露による健康影響のリスクアセスメント手法を開発する。

3. 研究の方法

(1) ホルムアルデヒド(FA)を中心にとり扱う労働者(病理検査部職員)を対象とした調査
東北大学病院病理部の技術職員、及び仙台市内の総合病院病理部の技術職員(全体で50人前後)について、調査期間を5日間(月曜～金曜)とし月曜日朝勤務開始前(週末FA曝露なし)と金曜日午後勤務終了後(1週間=40時間FA取扱い作業場に勤務後)に FeNO 、呼気一酸化窒素(FeCO)、肺機能($\text{FEV}_{1.0\%}$ 、 PFR)を測定した。 FeNO については、携帯型の電子化学式測定器(NIOX MINO, Aerocrine社, Solna, Sweden)を、 FeCO は、定電位電解式方式測定器(カーボライザー Z TAIYO Osaka)を使用した。また、肺機能測定には電子スパイロメータHI-801(チェスト株式会社 東京)を用いて測定を行った。更に、調査期間のFAや同時曝露が考えられる化学物質(キシレン)の個人曝露状態を把握するため、作業中FA用パッシブサンプラーDSD-DNPH(シグマアルドリッチ ジャパン東京)、passive Diffusion Monitor (3M有機ガスモニターNo.3520東京)を装着してもらった。調査対象者は、事前に年齢、性別、FA取扱いを含む職歴、既往歴(特にアレルギー疾患の有無)、喫煙歴、業務従事前後での体調の変化、最近の健康状態に関する問診票を記載してもらい、調査期間中は、取り扱った化学物質の種類・取扱量・取扱い時間・作業場所を時間軸のついた日程表に記載してもらった。又、調査期間中の飲酒、体調変化(発熱、皮疹、咳、鼻汁、眼症状など)の有無についても記載してもらった。調査期間終了後、東北大学環境保全センターにて、曝露モニターの分析を行い、調査対象者の化学物質曝露状況を測定した。作業従事前後での有意な FeNO ・

FeNO濃度、肺機能変化がないかpaired t-testによる検定を実施し同時に化学物質曝露濃度や就業期間とこれら生体指標の相関を検定した。対照集団として同じ事業場に勤務する事務職員等にも同様の調査を実施し比較検討した。

(2) FeNOと化学物質個人曝露量測定結果を利用した“化学物質リスク指標”の作製と化学物質低濃度吸入曝露のリスクアセスメント手法の開発

生体指標と化学物質個人ばく露量(ppm)や作業従事期間(月)の相関

各バイオマーカーの化学物質吸入曝露前後での変化率(%)の値を縦軸、化学物質平均曝露濃度(ppm)や取り扱い作業従事期間を横軸にとり、相関を検討する。

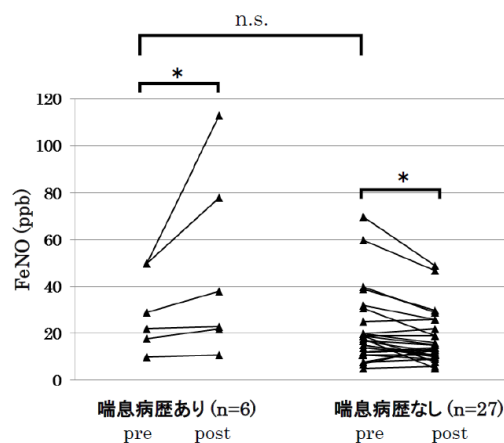
生体指標を用いた化学物質低濃度吸入曝露のリスクアセスメント手法の開発

分布図のエリアを、a)許容濃度未満の曝露、b)許容濃度～最大許容濃度曝露、c)最大許容濃度以上の曝露の3つに区分し、各エリアにおける、FeNOの平均値、標準偏差を求める。そして、ある化学物質について、FeNOに関して算出した平均値を基に平均ばく露濃度と作業従事期間を加味したリスクマップを作製する。例えば、就業期間の長い労働者のFeNOが高い傾向にあるので、FeNO = 0 はリスク0、FeNO > 0 はリスク1と点数化する。このように他のバイオマーカーについても点数化した指標を提案し、合計点数でリスクアセスメントを行う。

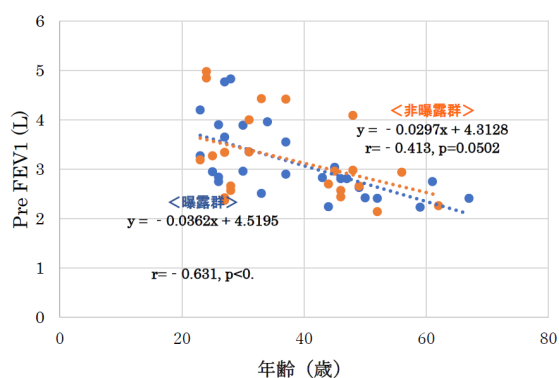
4. 研究成果

仙台市内の病院病理部でFAを扱う労働者(=曝露群:n=33)と対照集団(=非曝露群:n=32)に関して、FeNOおよび肺機能検査測定と有機溶剤およびFAをの個人曝露量測定を実施した。その結果、曝露群では、1日8時間、週40時間程度の勤務中に、FA、キシレン、エチルベンゼン、アセトンなどに曝露しているが、いずれも許容濃度以下の曝露量であった。しかし、気管支喘息の現病歴・既往歴がある者は、調査機関前後でFeNOが有意に上昇し(29.8±16.8(ppb) 47.5±39.7(ppb))、気管支喘息の既往がない者では、FeNOは有意に低下した(21.3±15.5(ppb) 17.5±11.0(ppb))(図1)。また、肺機能検査のうち努力肺活量(FVC)および1秒量(FEV1)について、気管支喘息の有無に関わらず、曝露群では調査期間前後で有意な低下を示した(FVC: 3.54±0.74(L) 3.43±0.77(L)、FEV1: 3.05±0.71 2.97±0.71(L))。

また、曝露群の調査期間前のFEV1を目的変数、身長・年齢・就業期間を説明変数とした重回帰分析では、FEV1と就業期間(=化学物質に曝露された期間)の間に年齢よりも強い有意な負の相関が認められ、同年齢では曝露群の方が非曝露群よりFEV1が低下していた(図2)。



(図1)



(図2)

一方、この調査のなかで、気管支喘息既往のない、かつ、就業期間の短い労働者では、1週間の就業前後で、FeNOが有意に低下していたがその機序を解明するには至らなかった。その後の検索で、ラットにFAを吸入曝露すると、酸化作用による気道炎症が発生すること

(Environmental pollution, 211:206-213,2016) FA 曝露による気道での代謝産物として一酸化炭素(CO)を生成する可能性があること(Curr Mol Med.. 13(1):94-108,2013)などから、FAによる気道炎症は、喘息既往のある気道過敏性の亢進した気道では、FeNO産生が亢進する好酸球性気道炎症を増悪させるが、喘息既往のない気道過敏性が亢進していない気道では、COが関係した酸化作用が気道炎症の主体ではないかと推察し、新たに、病院病理部の技術職員15名を対象に週5日間の就業前後でのFeNOと呼気一酸化炭素(FeCO)の推移を同時に測定し化学物質の慢性低濃度曝露による健康影響の指標としてのFeCOの有効性を比較検討した。

その結果、曝露群で5日間の作業前後でのFeCOを比較すると、a)5日間の就業前後で比較すると、化学物質取扱のある労働者のFeCOは有意に低下した($3.1 \pm 0.6\text{ppm}$ $2.4 \pm 0.8\text{ppm}$, $p < 0.05$ Wilcoxon) また、b)化学物質取り扱いのある労働者は、取り扱いのない労働者(事務職員など、 $n=8$)に比べてFeCOの就業前の値が有意に高かった($2.7 \pm 0.4\text{ppm}$ v.s. $3.6 \pm 0.3\text{ppm}$: mean \pm SD, $p < 0.05$ Wilcoxon)等の知見を得た。以上の結果から、FeCOは、FeNOと同様に化学物質の吸入曝露による気道影響を反映する指標として有用である可能性が示された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 3 件)

色川俊也 職業性肺疾患の現状、日本内科学会雑誌、投稿中、2019. 査読有

色川俊也 化学物質を取り扱う労働者の健康管理、宮城県医師会誌、4:234 - 238, 2018. 査読無

Suzuki RA, Irokawa T, Ogawa H, Ohkouchi S, Tabata M, Togashi S, Nakamura T, Ohisa N, Nikkuni E, Miura E, Yoshida K, Inomata H, Kurosawa H.、Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) and Spirometry as Indicators of Inhalation Exposure to Chemical Agents in Pathology Workers. J Occup Environ Med. 59:467-473, 2017. 査読有
doi: 10.1097/JOM.0000000000000976.

[学会発表](計 7 件)

中村剛, 色川俊也, 吉田裕美, 鍛冶光司, 佐藤和則, 小川浩正, 大河内眞也, 田畑雅央, 大柳友克, 富樫晋, 中村定和, 鈴木健, 渡邊慎一, 阿部克日呼, 森洋, 黒澤一、作業環境測定結果を活用した産業医コメント作成アシスト機能の検討、第77回日本産業衛生学会東北地方会、2018年7月：仙台市

荒川梨津子, 色川俊也, 猪股宏, 小川浩正, 大河内眞也, 田畑雅央, 大久典子, 富樫晋, 中村剛, 新國悦弘, 三浦絵美里, 黒澤一、ホルムアルデヒド取り扱い作業における使い捨てマスクの効能の比較検討、第91回日本産業衛生学会、2018年5月：熊本市

色川俊也、鈴木梨津子、三浦絵美里、五十嵐侑、田畑雅央、大河内眞也、小川浩正、黒澤一、気道の化学物質低濃度曝露指標としての呼気CO(FeCO)の有効性について、第91回日本産業衛生学会、2018年5月：熊本市

荒川梨津子, 色川俊也, 小川浩正, 大河内眞也, 田畑雅央, 大久典子, 富樫晋, 中村剛, 三浦絵美里, 吉田薫, 黒澤一、臨床肺機能検査の、低濃度化学物質曝露による気道影響評価への応用について、第90回日本産業衛生学会、2017年5月：東京都

色川俊也, 荒川梨津子, 吉田薫, 三浦絵美里, 新國悦弘, 田畑雅央, 大河内眞也, 小川浩正, 黒澤一、教育・研究機関における化学物質管理の現状と今後の課題について、第75回日本産業衛生学会東北地方会、2016年7月：山形市

荒川梨津子, 色川俊也, 小川浩正, 大河内眞也, 富樫晋, 中村剛, 三浦絵美里, 黒澤一、ホルムアルデヒド(FA)を主とした化学物質吸入曝露評価指標としての呼気一酸化窒素(FeNO)および肺機能検査の有用性の検討、第89回日本産業衛生学会、2016年5月：福島市

Ritsuko Suzuki, Toshiya Irokawa, Hiromasa Ogawa, Hajime Kurosawa, et al.、Utility of Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) to Formaldehyde Inhalation Exposure.、American Thoracic Society 2016 International Conference, May, 2016: San Francisco, USA

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：黒澤 一

ローマ字氏名： Kurosawa Hajime

所属研究機関名：東北大学

部局名：事業支援機構

職名： 教授

研究者番号(8桁): 60333788

研究分担者氏名：小川 浩正

ローマ字氏名： Ogawa Hiromasa

所属研究機関名：東北大学

部局名：事業支援機構

職名： 准教授

研究者番号(8桁): 90361162

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。