

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03906

研究課題名(和文)インジウム化合物曝露作業者のコホート研究：16年目の追跡

研究課題名(英文)A multicenter cohort study in workers exposed to indium compounds: 16-year follow-up

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) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：インジウム曝露による肺障害は、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。本研究は、肺への慢性影響を観察するために、2003年から開始したコホート研究の追跡調査を305名に行なった。その結果、胸部HRCTにより2名のがん罹患(肺がん1、腎がん2)を認めた。肺がん罹患者は、その後の精査で腎がんの合併も認めた。もう一人の腎がん罹患者は、これまですべてのIn-Sは定量下限濃度(<0.1 g/L)、かつ腎のインジウム濃度も定量下限濃度(<1ng/g)のため、インジウムと関連しない腎がんと考えた。インジウム曝露とがん罹患との関連は明らかにならなかったが、さらなる追跡調査を行なう必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2021年の特殊健康診断実施状況から、インジウム曝露者は国内に10943名いる(労働衛生のしおり 令和3年度)。海外では、2017年、国際がん研究機関(IARC)は、インジウム・スズ酸化合物(ITO)をGroup 2B(ヒトに発がん性を有する可能性がある)とし、2018年に米国産業衛生専門官会議(ACGIH)は、ITOの作業環境濃度をこれまでの0.1mg/m³から0.1ng/m³とし曝露の低減を提案している。本研究成果は今後の衛生管理対策に有用で社会的意義がある。インジウムおよびインジウム化合物の人における発がん性の確認は、労働者の健康管理に寄与する点に創造性がある。

研究成果の概要(英文)：Indium lung diseases of interstitial pneumonia and emphysema in the indium-exposed workers are new occupational lung disease established in Japan in 2007. This study started in 2003 and conducted a follow-up survey of 305 cohort members to observe chronic effects on the lungs. As a result, two workers with cancer (one lung cancer, two renal cancers) were confirmed by chest HRCT. The worker with lung cancer was diagnosed of a renal cancer on subsequent examination. On the other hands, of the other worker diagnosed of renal cancer, In-S had been at the lower limit of quantification (In-S <0.1 µg/L), and the level of indium in surgically resected kidney was also at the lower limit of quantification (<1 ng/g). Based on these findings, this case is unrelated to indium exposure. The possibility of indium-related cancer is unclear. Further follow-up is necessary.

研究分野：衛生学、産業疫学

キーワード：インジウム コホート研究 肺がん 腎がん KL-6 間質性肺炎

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

インジウム・スズ酸化合物 (ITO) ターゲット板研磨作業に 4 年間従事していた 28 歳男性が、1998 年に間質性肺炎を発症し、その 3 年後に合併症の両側気胸で死亡した。この世界初の死亡例をきっかけとし、インジウム化合物曝露と肺影響の関連を明らかにする目的でインジウム取り扱い工場の作業者の疫学研究を 2003 年に立ち上げ、現在もこのフィールドを維持し、同意取得、登録した対象者数は 610 例(2017 年 12 月時点)になる。

申請者らは、液晶テレビ、タッチパネル、ソーラーパネルなどの透明電極などで使用されているインジウム化合物曝露を受けた労働者と間質性肺炎 (血清 KL-6 : 間質性肺炎マーカー) の間に因果関係があること、同時に衛生管理により間質性肺炎を予防できること (J Occup Health 2009) を明らかにした。しかし、インジウム曝露軽減後も過去に高曝露をうけた作業者は肺気腫が進行する (Chest 2014)。さらには、肺気腫が進行し肺移植に至ったことを (J Occup Health 2016)、疫学研究継続によって精力的にインジウム曝露の健康影響を明らかにしてきた。

13 工場でのベースライン調査は、曝露群の血清中インジウム濃度 (In-S) ($>3 \mu\text{g/L}$) の有所見率は 45%、KL-6 ($>500 \text{ U/mL}$) の有所見率は 23% と著明に高かった。

肺に蓄積した粒子状物質は、炎症細胞や上皮細胞でのサイトカインや活性酸素産生などを惹起し、発がんや線維化などに重要な役割を果たす。2011 年に、ITO 研削粉曝露発がん実験結果で、0.01mg/m³の曝露した雌雄ラットで腺腫 + 全肺癌の発生が有意に上昇し、量反応関係を認めた (J Occup Health 2011)。これらを受けて、2012 年に、インジウム化合物は、特定化学物質障害予防規則等が改正され、特定化学物質第 2 類、特定管理物質となった。日本産業衛生学会は 2007 年に発がん性分類 2A (人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質) に、国際がん研究機関 (IARC) は 2017 年に ITO を Group 2B (ヒトに発がん性を有する可能性がある) とした (Lancet Oncol 2017)。

インジウム化合物 (ITO 含む) は、世界でも肺影響の極めて強い金属として認識は一致しているが、人における発がん性の知見が不足しており、人での発がん性のリスク評価がされていない。疫学研究を継続し、インジウム曝露で肺がんがおこるのか。を観察研究する。

2. 研究の目的

本研究の目的は、(1) 肺影響の詳細検査を行い、追跡開始から 15 年以上経過した肺影響を明らかにする。(2) 間質性肺炎、肺気腫、肺がんなどの新規罹患者の特性を明らかにし、肺がんの罹患者があった場合は、インジウム曝露と罹患の関連を検討する。

3. 研究の方法

全国複数のインジウム取り扱い工場の維持フィールドで、インジウム曝露者 (曝露群) と非曝露者 (対照群) を対象として、詳細健康調査を行なう。その内容は、(1) 日本語版 ATS-DLD 呼吸器症状標準質問票を用いた呼吸器系の自覚症状、喫煙歴、曝露歴、既往歴の確認と医師による面談をする。(2) In-S (曝露指標) と KL-6、SP-D (間質性肺炎の指標) 肺機能検査、胸部 HRCT 撮影による肺影響評価を行なう。(3) 肺がん罹患者があった場合は、ご本人の同意取得後に主治医へコンタクトし、臨床経過等からインジウム曝露との関連を検討する。

4 . 研究成果

In-S ($\mu\text{g/L}$)	n, 138	初回調査 平均値	本調査 平均値
非曝露	15	0.3	<0.1
< 1	21	0.4	0.4
1 - <3	27	1.8*	1.0*
3 - <5	12	4.0*	1.5
5 - <10	15	7.3*	2.8*
10 - <20	21	13.9*	3.2*
20 < -	27	42.5*	13.5*

* : P<0.01 非曝露群と比して Dunnett T3 検定 がある。

表 1 初回 In-S 群別の初回調査と本調査の In-S の平均値

(1) 2003 ~ 2006 年の初回調査に参加した 308 名のうち、2019 ~ 2022 年の追跡調査 (138 名) の結果、 In-S < 1 の群以外の全群で、 In-S の平均値は低下した (表 1)。非曝露群と比して、 In-S 1-<3, 5 以上の群では、まだ In-S が高かった。 In-S 3 以上の群では、約 16 年間で In-S は約 1/3 に低下したが、 In-S 10 以上の群では、平均値が 3 $\mu\text{g/L}$ (日本産業衛生学会許容濃度値) を超えており、クリアランスが遅く、さらなる経過観察が必要で

KL-6			
In-S 群	n, 138	初回調査 有所見率	本調査 有所見率
非曝露	15	0(0%)	0(0%)
In-S < 1	21	1(4.8%)	0(0%)
1 - <3	27	2(7.4%)	2(7.4%)
3 - <5	12	3(25.0%)	0(0%)
5 - <10	15	5(33.0%)	0(0%)
10 - <20	21	8(38.1%)	1(4.8%)
20 < -	27	23(85.2%)	4(14.8%)

Pearson 2 検定 p < 0.001 p = 0.174

表 2 初回 In-S 群別の初回調査と本調査の KL-6 の有所見率

追跡調査の KL-6 の幾何平均値は、初回 In-S 群別の非曝露; 224, In-S < 1; 216, 1-<3; 218, 3-<5; 226, 5-<10; 261, 10-<20; 250, 20<-; 341 U/mL と、非曝露群と比して全群間で差はなかった。しかし、 In-S 20 以上の群は、 KL-6 の有所見率 15% と高値であった (表 2)。 In-S 20 以上の群は、 KL-6 の幾何平均値がやや高く、有所見率が高いため、間質性変化の炎症が持続していることが示唆された。

SP-D			
In-S 群	n, 138	初回調査 有所見率	本調査 有所見率
非曝露	15	1(6.7%)	1(6.7%)
In-S < 1	21	1(4.8%)	2(9.5%)
1 - <3	27	4(14.8%)	1(3.7%)
3 - <5	12	1(8.3%)	0(0%)
5 - <10	15	1(6.7%)	1(6.7%)
10 - <20	21	10(47.6%)	3(14.3%)
20 < -	27	17(63.0%)	8(29.6%)

Pearson 2 検定 p < 0.001 p = 0.048

表 3 初回 In-S 群別の初回調査と本調査の SP-D の有所見率

追跡調査の SP-D の幾何平均値は、初回 In-S 群別の非曝露; 40.0, In-S < 1; 48.0, 1-<3; 45.8, 3-<5; 32.8, 5-<10; 45.2, 10-<20; 49.2, 20<-; 65.3 U/mL と、非曝露群と比して、全群間で差はなかった。しかし、 In-S 10-<20, 20 以上の群は、 SP-D の有所見率 14%, 30% と高かった (表 3)。 In-S 10 以上の群は、間質性変化の炎症が持続していることが示唆された。

(2) 2003 年から開始したコホート研究の追跡調査は、2019 ~ 22 年に延べ 305 名に行なった。そ

の結果、2021～2年に、胸部 HRCT により、2名のがん罹患患者(肺がん1、腎がん2)を認めた。肺がん罹患患者は、その後の精査で腎がんの合併を認めた。もう一人の腎がん罹患患者は、これまですべての In-S は定量下限濃度(<0.1 μg/L)、かつ腎のインジウム濃度も定量下限濃度(<1ng/g)のため、インジウムと関連しない腎がんと考えた。

初回 In-S 10以上の群は、現在も In-S > 3 μg/L を持続し、KL-6 および SP-D 高値者の割合が高いことから間質性炎症性変化が持続していることが示唆された。本研究では、インジウム曝露と肺がん罹患との関連は明らかにはならなかったが、肺がんおよび腎がんもターゲットとしたさらなる追跡調査が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hirata M, Nakano M, Tanaka A, Omae K.	4. 巻 63
2. 論文標題 Indium concentration in serum is an excellent predictor for assessing accumulated indium concentration in the lungs.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Occup Health	6. 最初と最後の頁 e12207
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/1348-9585.12207.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nakano M, Hirata M, Hamasaki M, Tanaka A, Nagata A, Kumazoe H, Wakamatsu K, Shiraishi T, Omae K.	4. 巻 62
2. 論文標題 Indium kinetics in an indium exposed worker before and after bilateral lung transplantation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Occup Health	6. 最初と最後の頁 e12165
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/1348-9585.12165.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 永滝陽子、中野真規子、大前和幸、平田美由紀、田中昭代、宮内博幸、武林亨	4. 巻 63
2. 論文標題 電気加熱原子吸光度計を用いた作業環境の空气中インジウム分析	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 産業衛生学雑誌	6. 最初と最後の頁 1 - 5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1539/sangyoeisei.2020-021-C	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中野 真規子、田中 昭代、平田 美由紀、大前 和幸
2. 発表標題 気腫が増悪し肺移植となったインジウム肺 肺移植に至った経過
3. 学会等名 第92回日本産業衛生学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中 昭代、濱崎 慎、平田 美由紀、中野 真規子、大前 和幸、永田 旭、白石 武史
2. 発表標題 気腫が増悪し肺移植となったインジウム肺 移植摘出肺・リンパ節の病理像
3. 学会等名 第92回日本産業衛生学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平田 美由紀、田中 昭代、永田 旭、白石 武史、濱崎 慎、若松 謙太郎、熊副 洋幸、中野 真規子、大前 和幸
2. 発表標題 気腫が増悪し肺移植となったインジウム肺 肺・リンパ節・血清・尿インジウム濃度
3. 学会等名 第92回日本産業衛生学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中野 真規子
2. 発表標題 インジウムの15年職業コホート
3. 学会等名 第94回日本産業衛生学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中野真規子
2. 発表標題 金属インジウムに関する有害情報
3. 学会等名 第12回インジウムの健康影響に関する情報交換会（第92回日本産業衛生学会総会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中野真規子
2. 発表標題 インジウム作業者の17年目のコホート調査
3. 学会等名 第13回インジウムの健康影響に関する情報交換会（第95回日本産業衛生学会総会）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Maples-Reynolds N, Nakano M, Fowler B.	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 22
3. 書名 Handbook on the toxicology of metals (Fifth Edition). Chapter Indium.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	田中 昭代 (TANAKA Akiyo) (10136484)	九州大学・医学研究院・講師 (17102)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 協力者	大前 和幸 (OMAE Kazuyuki)		
研究 協力者	永瀧 陽子 (EITAKI Yoko)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	岩澤 聡子 (IWASAWA Satoko)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関