

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2008～2010

課題番号：20249039

研究課題名(和文)

インジウム曝露作業者の呼吸器障害に関するコホート研究

研究課題名(英文)

Lung effects of indium compounds on indium-exposed workers: A cohort study

研究代表者

大前 和幸 (OMAE KAZUYUKI)

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号：60118924

## 研究成果の概要(和文):

我々の研究班は、2007年頃までに難溶性インジウム化合物微細粒子吸入と「インジウム肺」と呼ばれる肺障害の因果関係を確立した。2008～2010年は、17事業場・4本社機構をのべ50回訪問し、インジウム曝露群と対照群約700名の追跡調査を実施した結果、インジウム曝露指標、呼吸器影響指標ともに減少傾向が観察された。配置転換・作業環境改善・保護具着用という労働衛生管理がうまく機能した結果と考えられる。

## 研究成果の概要(英文):

Up to 2007, our study team established the causal relationship between exposure to hardly soluble indium compound particles and lung disease called "indium lung". From 2008 through 2010, we re-visited total of 50 times of 17 indium factories and 4 head-quarters, and carried out the follow-up survey on approximately 700 indium-exposed and referent workers. Both exposure and outcome parameters were gradually improving in indium-exposed workers. Industrial hygiene managements such as job transfer, improvement of working conditions and use of respiratory protective masks may be functioned adequately.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	12,700,000	3,810,000	16,510,000
2009年度	8,200,000	2,460,000	10,660,000
2010年度	7,100,000	2,130,000	9,230,000
総計	28,000,000	8,400,000	36,400,000

研究代表者の専門分野：産業衛生学、環境衛生学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：(1)インジウム (2)呼吸器影響 (3)コホート研究 (4)間質性肺障害 (5) KL-6  
(6)高精度胸部CT(HRCT) (7)スパイロメトリー (8)リスクコミュニケーション

## 1．研究開始当初の背景

1998年に発症したITO微細粒子曝露に起因する可能性がある間質性肺炎死亡例が、2001年に世界で初めてわが国で発生したことをきっかけに、我々はインジウム曝露と間質性肺炎の因果関係の確立を目的として、症例発掘及び時間断面疫学研究を実施してきた。平成19年10月現在、疫学調査対象は、北は秋田から南は鹿児島まで、21社25工場・研究所および2大学研究室に達し、インジウムによる間質性肺障害の因果関連を世界で初めて確立した。インジウム研究はその緒についたばかりであり、長期追跡データが欠落していることから、十分な情報量と質が得られていない。

## 2．研究の目的

本研究は、肺内インジウム負荷量を反映していると考えられる血清インジウムの減衰、それに伴う影響指標の変化、不可逆性であるインジウム肺の間質性・気腫性肺障害の予後等の情報を得ることを目的として、コホート研究を遂行することを目的とした。また、社会貢献の立場から、積極的なリスクコミュニケーションによる情報の発信と広報活動、労働衛生行政施策への協力も実施した。

## 3．研究の方法

(1)調査対象者：平成15年より追跡しているインジウム曝露作業員・対照作業員、および、新規に疫学調査が可能となった事業所のインジウム曝露作業員。

(2)曝露の指標：血清中インジウム濃度(In-S)、および、インジウム曝露歴。

(3)影響の指標：呼吸器系自覚症状、高精度胸部CT(HRCT)撮影、スパイロメトリー、KL-6、SP-D、SP-A。呼吸器影響以外の影響

を観察するために、肝機能、腎機能、免疫機能検査を一部の調査対象者に実施。

(4)曝露濃度・作業環境測定：一事業所で同意が得られたため、平成23年3月に粒度分布の測定を含めた作業環境測定および曝露濃度測定を実施。

## 4．研究成果

### (1)コホート研究

2008年4月10日～2011年3月11日まで、17事業場・4本社機構をのべ50回訪問し、コホート研究打合せ、インジウム検診、結果報告(事業所毎・個別)、作業現場見学および助言、リスクコミュニケーションを実施した。

700名弱のインジウム曝露作業員・対照作業員の検診の結果、In-Sは徐々に低下し肺インジウム負荷量が減少していることが推測されること、それに呼応してKL-6は低下すること、HRCT上baseline検診ですでに肺間質性変化や気腫性変化が強かった作業員では、特に気腫性変化で悪化傾向にある者がいること、baseline検診で微細変化/正常肺であった作業員では悪化傾向はなかったこと、呼吸機能検査ではbaseline時と変化はなかったことが観察された。この研究期間に初めてインジウム作業に従事したもののみを抽出すると、鋭敏な指標であるKL-6が上昇する者はほとんどいなかった。これらの結果は、配置転換・作業環境改善による曝露濃度の低下・保護具の着用という労働衛生管理が、うまく機能したことを意味していると考えている。

この間、肺がん疑い、腎細胞がん1例が発見されたが、精密検査により肺がんは否定された。また、一部の作業員に呼吸器以外の臓器の検査を実施したが、いずれもnegativeで

あり、現段階ではインジウムによる健康影響は肺に限られると判断できた。

#### (2) リスクコミュニケーション

第 82 回日本産業衛生学会総会(福岡)、第 83 回日本産業衛生学会総会(福井)開催時に、学会参加研究者のみならずインジウム取り扱い企業および行政関係者を出席者として、インジウムの健康影響に関する情報交換会(リスクコミュニケーション)を実施し、各々100名以上が参加し、活発な意見交換がなされた。

#### (3) US NIOSH による Indium Workshop

2010年に米国および中国からインジウム曝露者3名の肺胞タンパク症例が報告され、日本のインジウム肺の病像と大きく異なることから、US Center for Disease Control and Prevention (CDC), National Institute and Occupational Safety and Health (NIOSH)が主催する Indium Workshop が2010年9月13~15日に、West Virginia 州 Morgan Town の NIOSH 会議室で開催され、研究代表者 大前と研究協力者 中野が招待された。日本の疫学研究結果およびインジウム肺症例を呈示し、活発な情報交換がなされた。この Workshop summary は2011年中に投稿され公表される予定である。

#### (4) 「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(基安発1222第2号)」の発効

平成22年8月26日に、厚生労働省労働基準局安全衛生部化学物質対策課に、研究代表者 大前、研究分担者 田中、研究協力者 中野、他2名で構成される「インジウムの健康障害防止に係る小検討会」が設置され、大前が座長となった。8月26日、9月7日、9

月21日、9月28日の計4回の検討会および3回のヒアリングが実施され、大前、田中、中野が主力となり小検討会技術指針原案を策定し、親委員会でほぼ原案通り承認された。10月8日の福岡でのリスクコミュニケーション、パブリックコメントの後、平成22年12月22日に「インジウム・スズ酸化物等の取り扱い作業による健康障害防止に関する技術指針(基安発1222第2号)」が発効した。インジウムに関する科学的な手法による地道な研究が、10年に満たない期間のうちに行政の施策として結実した希有な例として、特筆されるべきものとする。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計9件、すべて査読あり)

1. Omae K, Nakano M, Tanaka A, Hirata M, et al. (2名省略). Indium lung - Case reports and epidemiology. *Int Arch Occup Environ Health*; (Published online 01 October 2010)
2. Tanaka A, Hirata M, et al. (2名省略). Chronic pulmonary toxicity study of indium-tin oxide and indium oxide following intratracheal instillations into the lungs of hamsters. *J Occup Health* 2010; 52: 14-22.
3. Tanaka A, Hirata M, Kiyohara Y, Nakano M, Omae K, et al. (2名省略). Review of pulmonary toxicity of indium compounds to animals and humans. *Thin Solid Films* 2010; 518: 2934-2936
4. 中野真規子、田中昭代、平田美由紀、大前和幸。インジウム肺。産業医学レビュー 2010; 23: 1-15.
5. Asakura K, (4名省略), Nakano M, Omae K. Genotoxicity studies on heavy metals: Lead, bismuth, indium, silver and

- antimony. J Occup Health 2009; 51: 498-512.
6. Nakano M, Omae K, Tanaka A, Hirata M, et al. (4 名省略) Causal relationship between indium compound inhalation and effects on the lungs. J Occup Health 2009; 51: 513-521.
  7. Asakura K, (4 名省略), Nakano M, Omae K. Oral toxicity of indium in rats: Single and 28-day repeated administration studies. J Occup Health 2008; 50: 471-479.
  8. Hamaguchi T, Omae K, Tanaka A, Hirata M, et al. (5 名省略). Exposure to hardly soluble indium compounds in the ITO producing and recycling plants is a new potent risk of interstitial lung damage. Occup Environ Med 2008; 65: 51-55.
  9. 大前和幸, 中野真規子, 田中昭代, 平田美由紀. 化学物質と産業中毒「インジウム」。労働の科学 2008; 63: 286-289.

[学会発表](計27件)

(シンポジウム・ワークショップ)

1. Omae K. Indium Workshop. Indium-Related Lung Disease in Japan. Overview of the Japanese Experience. National Institute for Occupational Safety and Health, Center for Disease Control and Prevention. September 13-15, 2010. Morgantown, West Virginia.
2. Omae K. Indium Workshop. Indium-Related Lung Disease in Japan. Outcomes of Epidemiologic Investigations in Japan. National Institute for Occupational Safety and Health, Center for Disease Control and Prevention. September 13-15, 2010. Morgantown, West Virginia.
3. Omae K. Indium Workshop. Indium-Related Lung Disease in Japan. Planned Response of the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare. National Institute for Occupational Safety and Health, Center for Disease Control and Prevention. September 13-15, 2010. Morgantown, West Virginia.
4. Nakano M. Indium Workshop. Clinical features of indium lung in Japan. National Institute for Occupational Safety and Health, Center for Disease Control and Prevention. September 13-15, 2010. Morgantown, West Virginia.
5. 平田美由紀, 田中昭代, 清原 裕, 中野真規子, 大前和幸. 肺障害を惹起するインジウムの吸収、代謝、排泄。第21回微量元素学会学術集会 シンポジウム 2010.7.3.京都
6. 大前和幸. シンポジウム。インジウム肺：基礎・臨床・疫学研究の協同による因果関連の確立 - 疫学研究の結果 - 。第82回日本産業衛生学会総会。2009.5.20-22。福岡。
7. 田中昭代. シンポジウム。インジウム肺：基礎・臨床・疫学研究の協同による因果関連の確立 - 動物実験による知見 - 。第82回日本産業衛生学会総会。2009.5.20-22。福岡。
8. 中野真規子. シンポジウム。インジウム肺：基礎・臨床・疫学研究の協同による因果関連の確立 - 臨床の立場から - 。第82回日本産業衛生学会総会。2009.5.20-22。福岡。
9. 大前和幸. シンポジウム。化学物質による障害を見逃さないために - インジウム

肺を例として - 。第81回日本産業衛生学会総会。2008.6.24-28。札幌。

(一般演題)

10. 田中昭代、平田美由紀。インジウムナノ粒子の生体影響、第 51 回大気環境学会、大阪、2010.9.8-10
11. 野中美希、平田美由紀、田中昭代、清原裕。塩化インジウム気管内単回投与による代謝および生体への影響。第 21 回微量元素学会、京都、2010.7.3-4
12. 野中美希、平田美由紀、田中昭代、清原裕。肺炎症惹起金属インジウムの代謝研究-塩化インジウムの吸収と排泄-平成 22 年度日本産業衛生学会九州地方会、北九州、2010.6.10
13. 田中昭代、平田美由紀、他(2名省略)。インジウム化合物の気管内投与後の血清インジウム濃度推移。第83回日本産業衛生学会総会。2010.5.26-28。福井
14. 平田美由紀、田中昭代、清原裕、中野真規子、大前和幸、他(2名省略)。インジウム化合物曝露による肺影響-曝露形態別の量影響関係-。第83回日本産業衛生学会総会。2010.5.26-28。福井
15. 中野真規子、田中昭代、平田美由紀、(2名省略)、大前和幸。インジウム化合物曝露による肺影響 - 日本のインジウムコホート研究 - 。第 80 回日本衛生学会総会。2010.5.9-11。仙台
16. Nakano M、Tanaka A、Hirata M、(2名省略)、Omae K。Five-year changes of effects of indium exposure on the lungs? - a Japanese indium cohort study - EPICOH-MEDICHEM 2010. April 21-25, 2010. Taipei.
17. Nakano M、Tanaka A、Hirata M、(4名省略)、Omae K。Indium lung: Specificity of

association between exposure to indium and lung interstitial damage. 21<sup>st</sup>

Conference of International Society for Environmental Epidemiology 2009. 26-29 August, 2009. Dublin.

18. 平田美由紀、田中昭代。肺障害性インジウムの職業性曝露と尿インジウム：吸入曝露指標としての尿インジウムの有効性。第 20 回微量元素学会、東京、2009.7.2-3.
19. 中野真規子、大前和幸、平田美由紀、田中昭代、他(3名省略)。インジウム曝露者における胸部CT所見。第49回日本呼吸器学会学術集会。2009.6.12-14。東京
20. 平田美由紀、田中昭代、清原裕、大前和幸、中野真規子。インジウム作業者の尿中インジウム濃度と腎への影響。第 82 回日本産業衛生学会総会。2009.5.20-22。福井
21. Tanaka A、Hirata M、Kiyohara Y、Nakano M、Omae K, et al. (2名省略)。Health effects of indium compounds: Outcomes of animal and epidemiological studies, and prevention of indium lung. 6th International Symposium on Transparent Oxide Thin Films for Electronics and Optics. April 15-17, 2009. Tokyo.
22. 中野真規子、大前和幸、平田美由紀、田中昭代。インジウム曝露者における呼気一酸化窒素濃度 (FE<sub>NO</sub>) との関連性。第 79 回日本衛生学会総会。2009.3.30-4.1。東京。
23. 平田美由紀、田中昭代、清原裕、大前和幸、中野真規子、他(2名省略)。インジウム製錬作業者の職場改善による血中指標の変化-インジウム濃度と呼吸器影響-第41回生物学的モニタリング・バイオマーカー研究会。2008.11.10。佐賀

24. Hirata M, Tanaka A, Kiyohara Y, Omae K, Nakano M, et al. (3名省略). Effect of workplace environment improvement on serum indium level and respiratory influence among indium refinement workers. Porto Alegre, September 20-24, 2008
25. 中野規子、田中昭代、平田美由紀、(4名省略)、大前和幸。インジウム曝露による肺間質性変化：作業環境改善による肺影響の軽減。第81回日本産業衛生学会総会。2008.6.24-28。札幌
26. 中野真規子、(3名省略)、田中昭代、平田美由紀、大前和幸。インジウム曝露による肺間質性変化：作業環境改善による肺影響の軽減。第48回日本呼吸器学会学術集会。神戸。2008.6.15-17
27. 中野真規子、田中昭代、平田美由紀、道川武紘、大前和幸。インジウムによる間質性肺障害。第78回日本衛生学会総会。2008.3.28-31.熊本

〔図書〕(計3件)

著書

1. 田中昭代。第33章 レアメタルと生態系・健康。インジウム(In)。足立吟也監修。レアメタル便覧、2011. 1。東京、-606~ -610。
2. 田中昭代、平田美由紀。第3章 代表的ナノマテリアルのリスク評価と生体影響、ITOの健康影響。巨理文夫監修。ナノ材料のリスク評価と安全性対策 - 生体・環境への影響、安全性対策・国内動向 - 。フロンティア出版、2010.5。東京、165-170。
3. 田中昭代、平田美由紀、大前和幸。南内嗣監修。透明導電膜の新展開III - ITOとその代替材料開発の現状 - 。第2編 インジウムベース透明電極の現状とITO取扱上

の問題点。第2章 インジウム化合物の毒性とITO取り扱い上の注意。シーエムシー出版。2008.3。東京。13-21。

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ

<http://www.keiopublichealth.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大前 和幸 (OMAE KAZUYUKI)

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号：60118924

(2) 研究分担者

田中 昭代 (TANAKA AKIYO)

九州大学・大学院医学研究院・講師

研究者番号：10136484

(3) 連携研究者

平田 美由紀 (HIRATA MIYUKI)

九州大学・大学院医学研究院・助教

研究者番号：30156674

(4) 研究協力者

中野 真規子 (NAKANO MAKIKO)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：70384906