

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月20日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590550

 研究課題名（和文） 肺炎惹起インジウム低濃度曝露における生物学的モニタリング
 早期指標の確立

研究課題名（英文） Effective and sensitive biomarker of low indium exposure in workers

研究代表者

平田 美由紀（HIRATA MIYUKI）

九州大学・医学研究院・助教

研究者番号：30156674

研究成果の概要（和文）：

インジウムリサイクル事業場のインジウム(In)曝露に関して作業環境測定、個人曝露濃度測定を行った。生物学的モニタリングとしては血清・尿・毛髪 In 濃度、血清間質性肺炎マーカーの KL-6、SP-D について調べた。血清 In 濃度と尿クレアチニン補正を行った尿 In 濃度は高い相関を示したが、一方、血清 In 濃度と毛髪 In 濃度は相関がなかった。溶解作業者の毛髪 In 濃度は作業後に 800 μ g/g 超の濃度を示し、塩化インジウム付着による毛髪汚染が明らかになった。外部汚染の曝露指標として毛髪 In 濃度は妥当であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

The present study established the relationship between exposure to indium compounds and exposure biomarkers. Indium concentration in morning urine adjusted by urine creatinine can be used as exposure biomarker instead of serum indium. Hair indium concentrations in indium-exposed workers were elevated up 800 μ g/g at post-work. No correlation was found between air concentration in the breathing zone and hair concentration.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：インジウム、生物学的モニタリング、健康診断

1. 研究開始当初の背景

2001年にITO(インジウム・スズ酸化物)焼結体の切削・研磨作業に従事していた作業者の間質性肺炎死亡事例が発生して以降、国内の主要インジウム取扱事業場ではインジウムによる重篤な肺障害を防ぐために、職場

の作業環境改善及びインジウム作業者の健診が行われている。九州大学―慶應大学研究班は2003年からインジウム化合物製造会社にコンタクトして、インジウムの健康影響に関するリスクコミュニケーションおよび疫学健康調査を行ってきた。曝露関連項目とし

て、血清中インジウム濃度、曝露歴、健康影響関連項目として、呼吸器自覚症状、血清の間質性肺炎マーカーの KL-6、SP-D、SP-A の測定、呼吸機能検査、胸部 HRCT 撮影を実施し、インジウム曝露と肺間質性障害の関連を強く示唆する結果を得た。

健康調査に協力した会社では 2005 年頃から労働衛生 3 管理を自主的・積極的に取り組み、視認できるインジウム粉塵量は激減し、作業環境濃度は 2 桁あるいはそれ以上に減少している。作業環境改善後にインジウム作業に就業した作業者の血清インジウム濃度と血清の間質性肺炎マーカーは低値を示し、肺間質性障害リスクは激減した。

2. 研究の目的

申請者らの研究班の健康調査結果から、インジウム健康診断として血清インジウム濃度と血清の間質性肺炎マーカーの KL-6 が必須項目で検査されている。職場環境改善が進み、低濃度インジウム曝露になりつつあり、低濃度の生体影響を把握する必要がある。インジウム作業者の個人曝露濃度測定と生物学的モニタリングを行い、低濃度の健康影響について明らかにする。

3. 研究の方法

インジウムリサイクル作業者について、作業環境中の吸入性インジウム濃度測定、個人曝露インジウム濃度測定、健康診査を実施した。健康診査項目は以下である。① 血清・尿・毛髪中インジウム濃度測定、② 血清間質性肺炎マーカー；KL-6、SP-D ③ 肺機能検査 (%FVC、FEV1%) ④ 問診。なお、当該調査時点においては、作業者の多くは防塵マスクを着用しておらず、作業環境濃度は曝露濃度を反映している職場と考えられた。

4. 研究成果

2011 年にインジウムリサイクル工場にお

いて、気中インジウム濃度と作業条件等の作業実態と現在曝露および過去曝露インジウム作業者計 12 名の健診を行った。気中インジウム濃度/個人インジウム曝露濃度と生物学的モニタリング各項目との関連について検討した。

(1) 作業場の作業環境測定

工程ごとにインジウム濃度測定を行ったが、最も高い A 測定幾何平均値は粉碎工程の 0.05 mg/m³であった。粉碎、溶解、電解作業場はインジウム目標濃度 (0.01mg/m³) を超える値であり、「速やかに作業環境改善に取り組む」必要があるレベルであった。一方、精製、インゴット、水酸化インジウム工程では 0.001~0.01mg/m³ であり、「作業環境改善に取り組むことが望ましい」作業場であった。

(2) インジウム曝露影響指標

現在・過去合わせたインジウム作業者 12 名の曝露影響指標の測定値の平均、最大値、所見率を表 1、表 2 に示した。

表2 曝露影響指標 所見率

	基準値	所見率(%)
血清In (ng/ml)	<3	50.0
KL-6 (U/ml)	<500	42.0
SP-D (ng/ml)	<110	36.8
%FVC (%肺活量)	>80.0	16.7
FEV _{1.0} /FVC (一秒率)	>70.0	8.3

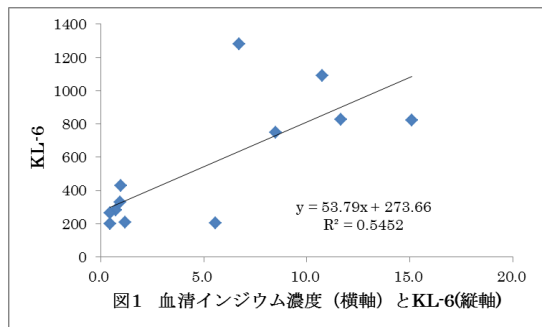
表1 曝露影響指標 測定値

	算術平均	最小値	最大値
血清In (ng/ml)	5.3	0.5	15.1
KL-6 (U/ml)	446	198	1280
SP-D (ng/ml)	73.3	36.8	205.0
%FVC (%肺活量)	89.7	75.9	1.6
FEV _{1.0} /FVC (一秒率)	81.4	66.2	94.4

血清インジウム濃度は終業開始 1 年未満の

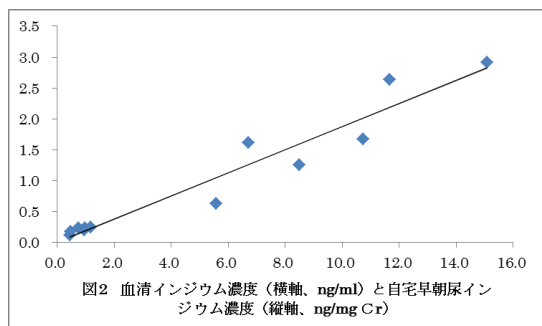
新規検診者に高値者が多かった。また、肺間質性障害の血清マーカーである KL-6、SP-D については、就業期間 1 年以上の検診者に有所見率が高かった。肺機能検査においては過去喫煙者で閉塞性障害有所見者が 1 名認められた。

血清インジウム濃度と KL-6 の関係を図 1 に示した。相関係数 $R=0.74$ と関連が高かった。



(3) 血清インジウム濃度と尿インジウム濃度の関連

尿は職場での採尿時の汚染を避けるために自宅早朝尿を採取した。血清インジウム濃度(ng/ml)と尿クレアチニン補正した尿インジウム濃度(ng/mg Cr)の関係を図 2 に示した。相関係数 $R=0.97$ と関連が高く、尿インジウム濃度は曝露影響指標として有効であった。

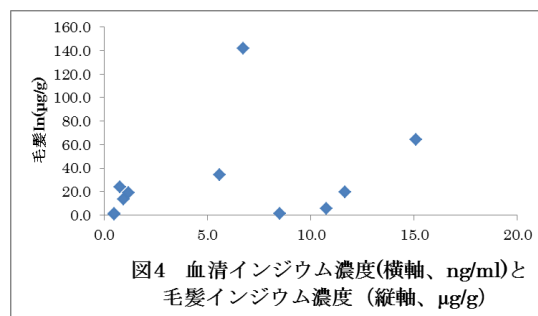
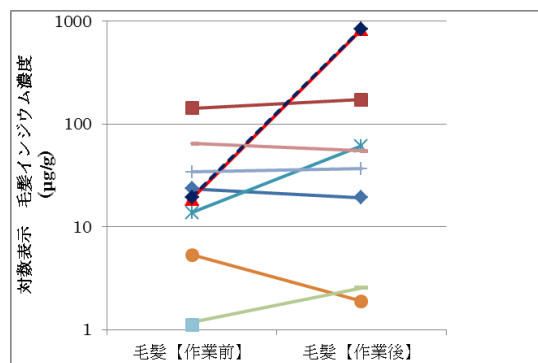


(4) 毛髪インジウム濃度

インジウム作業により毛髪に付着する量を把握するため、作業前と作業後に作業帽に覆われていない後頭下部より採毛を行った 10 名について作業前後の濃度を比較した。

インジウム作業者の毛髪には作業前においてもインジウムが ppm オーダー($\mu\text{g/g}$)で検

出された。作業後には 2 名において 839、828 $\mu\text{g/g}$ のインジウム濃度高値が観察された。この 2 名は塩化インジウムが発生する溶解工程に従事した作業者であった。吸入性インジウム個人曝露濃度はそれぞれ 211 と 62 $\mu\text{g/m}^3$ であった。なお、血清濃度と毛髪濃度には相関は認められなかった。



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)

[雑誌論文] (計 10 件)

1. 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*, 査読有, 2010, 518, 2934-2936
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*, 査読有, 2010, 52, 14-22
3. 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*, 査読有, 2010, 23, 1-15
4. Omae K, Nakano M, Tanaka M, Hirata M, et al. (2名省略), Indium lung - Case reports and epidemiology. *Int Arch Environ Health*, 査読有, 84, 471-477, 2011
5. Masuko H, Omae K, Nakano M, et al. (5

- 名省略), Indium-tin oxide dose not induce GM-CSF autoantibodies. *Am J Respir Crit Care Med*, 査読有, 2011, 184, 741
6. Cummings K, Nakano M, Omae K, et al. (13名省略), Indium lung disease, *Chest*, 査読有, 2012, 141, 1512-1521
 7. Miyauchi H, Tanaka S, Tanaka A, Hirata M, Nakano M, Omae K, et al (4名省略) Assessment of workplace air concentrations of indium dust in an indium-recycling plant. *J Occup Health*, 査読有, 2012, 54, 103-11
 8. Tanaka A, Hirata M, et al (3名省略) Subacute pulmonary toxicity of copper indium gallium diselenide following intratracheal instillations into the lungs of rats. *J. Occup Health*, 査読有, 2012, 54, 187-195
 9. Nakano M, Omae K, Tanaka A, Hirata M, KL-6 is not ineffective biomarker of indium lung. *Int Arch Occup Environ Health*, 査読有, 2013, online, 23 April
 10. 中野真規子、田中昭代、平田美由紀、大前和幸 (2名省略)、日本呼吸器学会誌、査読有、2012, 1, 382-387

[学会発表] (計 37 件)

1. 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
 2. 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.
 3. 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.
 4. 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.
 5. 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.
 6. 大前和幸、産業衛生学の最近の動向と仮題：有害物質と有害業務、職業病。第28回日本医学会総会、東京、2011.4.9
 7. 田中昭代、平田美由紀。歴史の古い金属と新しい金属の生体影響。日本学術振興会、素材プロセッシング第69委員会、名古屋、2011.7.27
 8. 田中昭代、平田美由紀、大前和幸。インジウムの健康影響。平成24年資源素材学会 春季大会。2012.3.28
 9. Tanaka A, Hirata M, Pulmonary toxicity of indium tin oxide and copper indium gallium diselenide, 2012MRS (Materials Research Society), San Francisco, 2012.4.11
 10. 田中昭代、平田美由紀、清原 裕。太陽電池素材の生体影響 –インジウムの経気道性吸入による実験的研究 –、第82回日本衛生学会総会、若手研究者有志企画シンポジウム 新エネルギー・技術に伴うリスク、京都、2012.3.25
- (一般演題)
11. 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.
 12. 中野真規子、田中昭代、平田美由紀、大前和幸 (2名省略)。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
 13. 田中昭代、平田美由紀 (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 (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. 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.
 16. 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
 17. 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
 18. 中野真規子、大前和幸、田中昭代、平田美由紀 (4名省略) 日本でのインジウム高曝露者の抗GM-CSF自己抗体の有無の検討、第81回日本衛生学会総会、東京、2011.3.26
 19. むせんぼばるしあ、平田美由紀、田中昭代 (5名省略) アカタラセミアマウスに対する酸化インジウム気管内投与の影響、

- 第81回日本衛生学会総会、東京、2011.3.26
20. 平田美由紀。インジウム化合物の吸収・分布・代謝・排泄。第25回関東産業衛生技術部会・研修会、東京、2011.5.21
 21. 田中昭代、平田美由紀、清原 裕。インジウム系太陽電池CIGSのラットを用いた経気道性吸入による構成元素の肺沈着量と肺障害。第84回日本産業衛生学会、東京、2011.5.18
 22. 野中美希、平田美由紀、田中昭代、清原裕。可溶性インジウムの吸収・体内分布・代謝・排泄。第84回日本産業衛生学会、東京、2011.5.18
 23. 平田美由紀、田中昭代、清原 裕、中野真規子、大前和幸。インジウム作業者の尿中インジウム濃度の検討。平成23年度産業衛生学会 九州地方会、佐賀、2011.7.1
 24. 田中昭代、平田美由紀、清原 裕。粒子径の異なるインジウム・スズ酸化物の経気道性曝露による生体影響。第52回大気環境学会、長崎、2011.9.15
 25. 平田美由紀、田中昭代、清原 裕、中野真規子、大前和幸。インジウム作業者の毛髪インジウム分析。第39回産業中毒・生物学的モニタリング研究会、東京、2011.10.15
 26. 中野真規子、田中昭代、平田美由紀、大前和幸(2名省略)、インジウムコホート研究。胸部CT所見の経過の検討について、第82回日本衛生学会総会、京都、2012.3.25
 27. 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回日本呼吸器学会学術講演会、東京、2012.4.20
 28. 平田美由紀、生物学的モニタリングとしての毛髪の有効性、第85回日本産業衛生学会 自由集会：第5回インジウムの健康影響に関する情報交換会、名古屋 2012.5.30
 29. 平田美由紀、田中昭代、中野真規子、大前和幸、田中 茂(2名省略)。毛髪インジウム解析によるインジウム作業者の曝露評価、第85回日本産業衛生学会、名古屋、2012.6.1
 30. 中野真規子、田中昭代、平田美由紀、大前和幸(2名省略)。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、名古屋、2012.6.1
 31. 田中昭代、平田美由紀、清原 裕。インジウム系透明導電膜材料の経気道性曝露による生体影響、第85回日本産業衛生学会、名古屋、2012.6.1
 32. 栄徳勝光、平田美由紀、田中昭代(5名省略)酸化インジウムの気管内投与によるアカタラセミアマウスへの健康影響の検討。第85回日本産業衛生学会、名古屋、2012.6.1
 33. 宮内博幸、中野真規子、平田美由紀、田中昭代、大前和幸、田中 茂。低濃度のITO作業場における吸入性インジウムの

測定方法の検討、第85回日本産業衛生学会、名古屋、2012.6.1

34. 平田美由紀、田中昭代、中野真規子、大前和幸、清原 裕。インジウム取扱い作業者の毛髪インジウム分析。第23回日本微量元素学会学術集会、東京、2012.7.5
35. 平田美由紀、田中昭代、清原 裕。インジウム作業者の毛髪インジウム。平成24年度日本産業衛生学会九州地方会、福岡、2012.7.14
36. 平田美由紀、田中昭代、清原 裕。インジウム・スズ酸化物の気管内投与後の臓器インジウム濃度の推移。第83回日本衛生学会総会、金沢、2013.3.25
37. 中野真規子、宮内博幸、田中昭代、平田美由紀、大前和幸。作業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回日本衛生学会総会、金沢、2013.3.25

〔図書〕(計3件)

著 書

1. 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。亙理文夫監修。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。
2. 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、III-606～III-610。
3. 田中 茂。そのまま使える安全衛生保護具チェックリスト集。中災防、2011

〔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 : なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(2) 研究分担者

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

(3) 研究分担者

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

(4) 研究分担者

田中 茂 (TANAKA SIGERU)
十文字学園女子大学・人間生活学部・教授
研究者番号：60171758

(5) 研究分担者

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

(6) 研究分担者

米本 孝二 (YONEMOTO KOJI)
久留米大学・医学部・講師
研究者番号：90398090