

●症 例

インジウム吸入による肺障害について

野上 裕子 下田 照文 庄司 俊輔 西間 三馨

要旨：インジウム・スズ酸化物は、液晶パネル、プラズマディスプレイなどの原料として急速に需要が高まっているが、インジウム吸入における肺障害が危惧されている。インジウム関連事業所労働者 40 例に対し、呼吸器検診を施行し、インジウム吸入の肺に対する影響について検討した。HRCT で気腫化 4 例、肺癌 1 例を認め、間質性変化は認めなかった。KL-6 値が 500U/ml を越える例が 9 例 (22.5%) あり、血清インジウム濃度高値群 (>3ng/ml) と低値群 (<3ng/ml) での比較では、就労年数 (50.0 ± 16.8 カ月, 29.3 ± 28.1 カ月, $p < 0.03$) と KL-6 値 (583.3 ± 187.9 U/ml, 261.0 ± 149.9 U/ml, $p < 0.0001$) で有意差を認め、さらに血清インジウム濃度と KL-6 値との間に正の相関 ($r = 0.73$) を認めた。吸入インジウム粒子が間質性肺炎などの肺障害を引き起こす可能性が示唆された。

キーワード：ITO (インジウム錫酸化物)、間質性肺疾患、KL-6、HRCT、血中インジウム濃度

Indium tin oxide, Interstitial pulmonary disease, KL-6,

High resolution computed tomography, Serum indium concentration

緒 言

インジウム・スズ酸化物 (Indium-tin oxide : ITO) は、酸化インジウム 90%、酸化錫 10% からなるセラミック化合物で、近年、液晶パネルやプラズマディスプレイパネルなどの原料として、日本を中心とする極東地域で過去 10 年ほどの間に、急速に需要が高まっている。従来から安全な金属として認識されていたインジウムであるが、1990 年代に動物実験でその毒性が報告され¹⁾、さらに、ヒトでは ITO 製造に係わる研磨作業において肺障害 (間質性肺炎) の症例報告^{2)~4)}がされるなど、その有害性が危惧されてきている。

今回、ITO 関連事業所の労働者に対し、包括的な呼吸器検診を施行し、インジウム吸入の肺に対する影響について検討したので報告する。

対象および方法

ITO 関連事業所における加工労働者 40 例 (いずれも男性、平均年齢 40.4 ± 12.4 歳) を対象とした。喫煙歴を有する (現在と過去において) 者 26 例 (65%)、非喫煙者 14 例 (35%) であった。対象全例に対し、問診、身体所見としてバチ状指の有無と聴診所見、胸部レントゲン、高分解能胸部 CT (HRCT)、肺機能検査、血清イ

ンジウム濃度と、KL-6 値、SP-D 値を測定した。問診はじん肺検診⁵⁾に準じ、インジウム作業歴や呼吸器症状、喫煙歴について調査した。肺機能検査はスパイロメーター (チェスト社製 CHESTAC-33, 東京) を用いて、肺活量 (VC)、1 秒量 (FEV_1)、 \dot{V}_{50} 、 \dot{V}_{25} を測定した。拡散能は 1 回呼吸法により求めた (チェスト社製 CHESTAC-33, 東京)。SpO₂ はパルスオキシメーター (TOKIBO ドルフィンパルスオキシメーター 2100, 東京) を用いて測定した。血清インジウム濃度は中央労働災害防止協会労働衛生調査分析センターにて、inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS: Agilent Technologies) を用いて測定した。血清 KL-6 値、SP-D 値は electro-chemiluminescence immunoassay (SRL 東京) により測定した。HRCT は日本呼吸器学会 COPD ガイドライン⁶⁾および Doddard らの肺気腫の定量評価法⁷⁾に準じ、上肺野 (大動脈弓近傍レベル)、中肺野 (気管分岐部近傍レベル)、下肺野 (右横隔膜 1~3cm 上レベル) の 3 カ所で撮影した (東芝 Aquilion TSX-101A, 東京)。

統計解析

Stat View を用い、ノンパラメトリック検定 (Mann-Whitney Test) を行い、有意水準を 5% とした。また、相関関係はピアソンの相関係数 (Pearson's correlation coefficient) を用いて検定した。

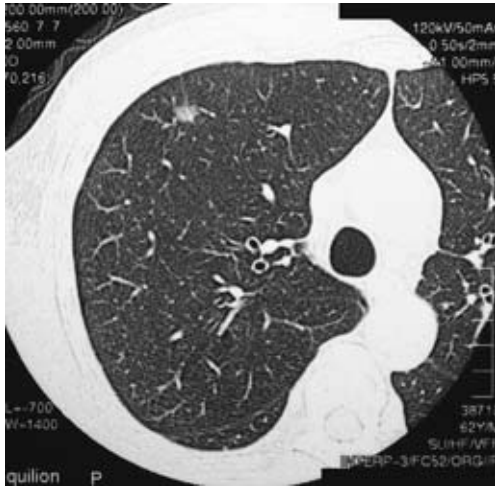


Fig. 1a The finding of chest high resolution CT (HRCT). This shows a ground glass opacity (small nodular shadow) in the right upper lobe (S³).

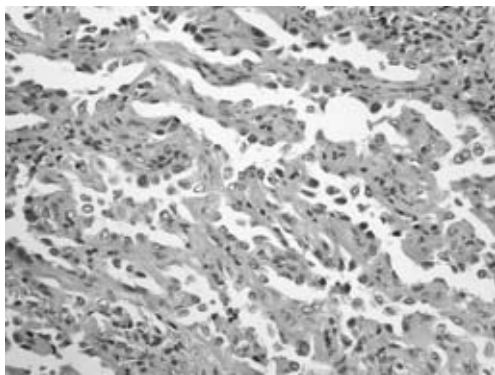


Fig. 1b Pathological findings obtained by video-assisted thoracic surgery (right S3). Well-differentiated atypical alveolar epithelial cells lining alveolar septa, and showing a hobnail pattern were detected. (Bronchioloalveolar carcinoma, Noguchi type A)

結 果

胸部レントゲン, HRCT 所見は, 間質性変化を認めた症例はなく, 気腫性変化が4例あり, いずれも喫煙者であった。また小結節影が6例で, うち1例は肺癌(腺癌)で, 当院外科において胸腔鏡手術 (Video assisted thoracic surgery) で切除された。右上葉 S³ に小結節影を認め, 切除標本では気管支肺胞上皮癌(野口の A タイプ)であった (Fig. 1)。なお, 切除標本内には間質性変化や気腫性変化は認めなかった。

自覚症状, 他覚症状では, 息切れが2例, 咳4例, 動悸1例, パチ状指は認めず, 呼吸音は全例, 正常肺胞音であった (Table 1)。

Table 1 Subjective and objective symptoms in 40 men working in the indium plant

	No. of subjects
dyspnea	2 (HJ-II)
cough	4
sputum	6
palpitation	1
clubbed finger	0
abnormal lung sounds	0

Table 2 Characteristics and respiratory variables of subjects

	mean ± SD		n (%)
indium (ng/ml)	2.23 ± 3.32	3 <	13 (32.5%)
KL-6 (U/ml)	365.8 ± 221.8	500 <	9 (22.5%)
SP-D (U/ml)	60.4 ± 42.9	100 <	8 (20%)
%VC	113.1 ± 14.6	80% >	0 (0%)
%FEV ₁	104.9 ± 12.4	80% >	0 (0%)
FEV ₁ %	82.3 ± 7.2	70% >	3 (7.5%)
%DL _{CO}	105.1 ± 13.6	80% >	1 (2.5%)
%DL/VA	97.9 ± 17.0	80% >	7 (17.5%)
% \dot{V}_{50}	80.3 ± 23.3	70% >	13 (32.5%)
% \dot{V}_{25}	57.5 ± 18.2	50% >	15 (37.5%)
SpO ₂ (%)	96.8 ± 0.78	96 >	1 (2.5%)

total 40 cases

血清インジウム濃度, KL-6 値, SP-D 値, 肺機能検査の結果を Table 2 に示した。インジウム濃度の平均は 2.23 ± 3.32 ng/ml で, 3 ng/ml を越える例は 13 例 (32.5%) だった。同様に KL-6 値 500 U/ml を越える症例は 9 例 (22.5%), SP-D 値 100 U/ml を越える症例は 8 例 (20.0%) だった。%VC, %FEV₁, FEV₁%, %DL_{CO}, %DL/VA の平均値は表に示すように異常を認めず, % \dot{V}_{50} , % \dot{V}_{25} がやや低値であった。SpO₂ は正常であった。

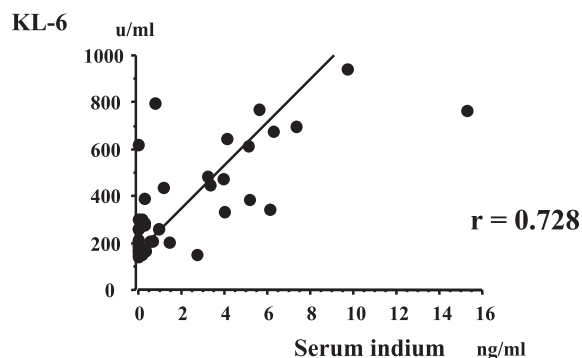
血清インジウム濃度と各指標との関係を Table 3 に示した。高濃度 (>3.0 ng/ml) と低濃度 (<3.0 ng/ml) では, 就労年月, KL-6 値, SP-D 値に有意差を認め, 高濃度群は就労年月が長く, KL-6 値, SP-D 値が高いという結果であった。特に血清インジウム濃度と KL-6 値には有意な正の相関を認めた (Fig. 2)。なお, 年齢, 呼吸機能, 喫煙指数には, 両群間で有意差は認めなかった。

気腫性変化を認めた群と認めなかった群での比較では前者において有意に年齢が高く, 肺機能で閉塞性所見が強く, 拡散能が低値であった。気腫性変化群は全例喫煙者であり, 喫煙指数が有意に高かった (Table 4)。

喫煙指数と肺機能では, %DL/VA, FEV₁%, % \dot{V}_{50} , % \dot{V}_{25} にそれぞれ有意な相関 ($r=0.68$, $r=0.70$, $r=0.45$, $r=0.49$) を認めた。

Table 3 Characteristics and respiratory variables of subjects grouped based on serum indium levels

	All cases	Serum indium > 3.0ng/ml	Serum indium < 3.0ng/ml	p-value
No.	40	13	27	
Age (yrs)	40.4 ± 12.4	46.1 ± 13.8	37.6 ± 10.9	ns
Exposure (months)	36.6 ± 26.5	50.0 ± 16.8	29.3 ± 28.1	< 0.03
KL-6 (U/ml)	365.8 ± 221.8	583.3 ± 187.9	261.0 ± 149.9	< 0.0001
SP-D (U/ml)	60.4 ± 42.9	82.8 ± 50.2	49.6 ± 35.1	< 0.03
%VC	113.1 ± 14.6	111.5 ± 12.9	113.9 ± 15.5	ns
%FEV ₁	104.9 ± 12.4	106.3 ± 12.6	104.2 ± 12.4	ns
FEV ₁ %	82.3 ± 7.2	82.1 ± 8.5	82.5 ± 6.7	ns
%DL _{CO}	105.1 ± 13.6	104.1 ± 15.0	105.5 ± 13.2	ns
%DL/VA	97.9 ± 17.0	91.4 ± 17.9	101.1 ± 15.9	ns
% \dot{V}_{50}	80.3 ± 23.3	82.2 ± 29.5	79.3 ± 20.3	ns
% \dot{V}_{25}	57.5 ± 18.2	60.6 ± 17.9	56.0 ± 18.5	ns
Smokers	26 (65%)	6 (46.2%)	20 (74.1%)	ns
Brinkman index	281.2 ± 346.6	358.5 ± 423.7	242.6 ± 302.9	ns

**Fig. 2** The correlation of serum indium concentration level (s-indium) with KL-6. A significant positive correlation was observed between s-indium and KL-6.

考 察

今回の結果では間質性肺炎の指標であるKL-6値とSP-D値高値が全例の2割以上を占め、血清インジウム濃度高値群(>3.0ng/ml)は低値群(<3.0ng/ml)に比較して就労年月が長く、KL-6値、SP-D値が高値であった。特に血清インジウム濃度とKL-6値は正の相関を示し、インジウム吸入による肺障害の可能性が示唆された。また年齢の差は認めず、加齢による線維化の影響は否定できる。一方、気腫性変化を生じた例とそうでない例の比較では、前者が高齢であり、肺機能で有意に閉塞性であったが、就労年月やインジウム濃度での有意差は認めず、KL-6値、SP-D値の差も無かった。さらに気腫性変化を生じた例は、喫煙指数が有意に高値であったこと、喫煙指数と肺機能の閉塞所見の相関があったことより、今回の気腫性変化は喫煙の影響が主な原因と考えられ

た。また結節影6例のうち、1例が肺癌(腺癌)であり、結果には示さなかったが、切除標本の組織中のインジウム濃度は31.2 μ g/gと血清の1,000倍以上であった。

Chonanら⁸⁾は108例のインジウム関連事業所労働者を検診し、HRCTにおいて23例(21.3%)に間質性変化を認めたと報告している。またKL-6値が500U/mlを越える症例が40例(37.0%)で、血清インジウム濃度が高い例では、就労年月が長く、HRCTでの変化(間質性と気腫性)も大きく、拡散能が低下し、KL-6値が高値であるとしている。我々の研究では、血清インジウム濃度がChonanらの報告より低く、そのため間質性変化を認めなかったと考えられる。しかし、間質性変化の指標であるKL-6値、SP-D値については彼らの結果と同様であった。

以前より比較的安全な金属と考えられてきたインジウムであるが、US National Toxicology Program (NTP)による発癌性の報告¹⁾や、Tanakaらによるハムスターの実験⁹⁾では、インジウムの反復吸入により肺内に炎症反応が引き起こされることが報告されている。ヒトにおいては、2001年に本邦で初のインジウムによる致死的な間質性肺炎が発症し、2003年に症例報告され²⁾、その後2005年に比較的軽症の間質性肺炎が報告され³⁾、現在までに7例のインジウムに伴う肺障害の例が報告されている。いずれも曝露年数が3~12年であり、従来の塵肺よりも短期間で肺障害が生じているのが特徴である。

インジウム吸入による間質性肺炎の組織では、コレステリン結晶がマクロファージに貪食され肉芽腫を形成し、その周囲間質にリンパ球の浸潤や、膠原線維を主体とする線維化がみられている。一般的にコレステロール肉芽腫の形成は、リポイド肺炎での内因性の脂質または、

Table 4 Characteristics and respiratory variables of subjects grouped based on emphysematous changes

	All cases	emphysematous	Non-emphysematous	p-value
No	40	4	36	
Age (yrs)	40.4 ± 12.4	59.0 ± 2.2	38.3 ± 11.3	< 0.01
Exposure (months)	36.6 ± 26.5	39.0 ± 30.9	36.3 ± 26.4	ns
Indium (ng/ml)	2.2 ± 3.3	3.6 ± 2.5	2.1 ± 3.4	ns
KL-6 (U/ml)	365.8 ± 221.8	459.8 ± 213.0	355.3 ± 223.2	ns
SP-D (U/ml)	60.4 ± 42.9	73.8 ± 35.1	58.9 ± 43.9	ns
%VC	113.1 ± 14.6	116.3 ± 8.5	112.8 ± 15.1	ns
%FEV ₁	104.9 ± 12.4	104.2 ± 13.8	105.0 ± 12.4	ns
FEV ₁ %	82.3 ± 7.2	68.5 ± 2.9	83.9 ± 5.7	< 0.003
%DL _{CO}	105.1 ± 13.6	101.7 ± 14.1	105.4 ± 13.7	ns
%DL/VA	97.9 ± 17.0	70.1 ± 7.9	101.0 ± 14.7	< 0.003
% \dot{V}_{50}	80.3 ± 23.3	40.8 ± 9.3	84.6 ± 20.0	< 0.003
% \dot{V}_{25}	57.5 ± 18.2	35.0 ± 6.4	60.0 ± 17.3	< 0.03
Smokers	26 (65%)	4 (100%)	22 (61.1%)	ns
Brinkman index	281.2 ± 346.6	872.5 ± 161.9	213.7 ± 293.4	< 0.003

脂質を含んだマクロファージに起因するコレステリン結晶が線維化する結果と言われ、コレステロール—エステル肉芽腫は顆粒状肺細胞の過形成や剥離によって生じるとされている¹⁰⁾。しかし現在報告されているインジウムによる間質性肺炎症例において、病理組織学的に顆粒状肺細胞の過形成や剥離は認めていない。インジウムの吸入によって生じる間質性変化の機序は不明であり、今後の研究を要すると考えられる。

今回の研究では、HRCTでの間質性変化は認めなかった。これはインジウムによる肺障害が少しずつ明らかにされ、工場での環境が改善されているためかもしれない。しかし、血清中のKL-6値やSP-D値は高値であり、今後間質性変化を生じることも考えられる。

今回1例が肺癌であった。肺癌とインジウム吸入との関係については、現在までにヒトでのインジウム吸入による肺癌症例の報告はなく、不明である。しかし本症例での切除組織中のインジウム濃度は現在までの報告例の中では最も高かった。また動物実験では、NTPのインジウムリン (InP) の吸入曝露実験においてその発癌性が確認されている¹⁾。彼らは、ラットとマウスを用い、0.03 mg/m³という低濃度のInPを2年間吸入させ、その結果、コントロール群より有意に腺癌の発症率が高かったと報告している。ヒトにおける発癌作用については今後の検討を要すると思われる。

本邦におけるインジウムの需要は、2004年において502トンであり、これは全世界の75%を占めている。その中でも、薄型ディスプレイ用のインジウム需要量は2001年には82トンであったが、2007年ではその約8倍の641トンになると予想されている。このように、今後

もITOとしてのインジウムの需要増加が見込まれ、加工事業所での曝露増大が考えられる。インジウムは安全な金属ではなく、有害性のある肺障害をきたす可能性のある金属として再認識し、塵肺と同様に粉塵発生量、および吸入量を減少させる措置が重要である。

謝辞：今回の検討にあたり、御助言、御協力頂いた慶應義塾大学医学部公衆衛生学 大前和幸先生、九州大学医学研究 院 環境医学分野 田中昭代先生、平田美由紀先生、日鉱記念病院 長南達也先生に深謝申し上げます。

引用文献

- 1) National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of indium phosphide (CAS No.22398-80-7) in F344_N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). 2001. U.S. Department of Health and Human Service, Public Health Service, National Institute of Health, Bethesda. NIH Publication No.01-4433.
- 2) Homma T, Ueno T, Sekizawa K, et al. Interstitial pneumonia developed in a worker dealing with particles containing indium-tin-oxide. J Occup Health 2003; 45: 137—139.
- 3) Homma S, Miyamoto A, Sakamoto S, et al. Pulmonary fibrosis in an individual occupationally exposed to inhaled indium-tin oxide. Eur Respir J 2005; 25: 200—204.
- 4) 田口 治, 長南達也. インジウム肺の3例. 日呼吸会誌 2006; 44: 532—536.
- 5) 労働安全衛生部労働衛生課編. じん肺診査ハンドブック改訂第4版. 中央労働災害防止協会, 東京,

- 1987.
- 6) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン作製委員会編. 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン. メディカルレビュー社, 東京, 1999.
 - 7) Goddard PR, Nicholson EM, Laszlo G, et al. Computed tomography in pulmonary emphysema. *Clin Radiol* 1992; 33: 379—387.
 - 8) Chonan T, Taguchi O, Omae K. Interstitial pulmonary disorders in indium-processing workers. *Eur Respir J* 2007; 29: 317—324.
 - 9) Tanaka A, Hirata M, Omura M, et al. Pulmonary toxicity of indium-tin oxide and indium phosphide after intratracheal instillations into the lung of hamsters. *J Occup Health* 2002; 44: 99—102.
 - 10) Fisher M, Roggli V, Merten D, et al. Coexisting endogenous lipid pneumonia, cholesterol granulomas, and pulmonary alveolar proteinosis in a pediatric population. *Pediatr Pathol* 1992; 12: 365—383.

Abstract

Pulmonary disorders in indium-processing workers

Hiroko Nogami, Terufumi Shimoda, Shunsuke Shoji and Sankei Nishima

Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization, Fukuoka National Hospital

The production of indium-tin oxide has increased during the past decade, owing to the increased manufacture of liquid-crystal panels, especially in Japan. We carried out a medical checkup including high resolution CT (HRCT), pulmonary function test, KL-6, SP-D and serum indium concentration, for 40 men (mean age 40.4 ± 12.4 years old) working in an indium plant. Four workers who were all smokers had emphysematous changes on HRCT and one subject (non-smoker) had lung cancer. There were no findings of interstitial changes on HRCT. Serum KL-6 was significantly elevated (over 500U/ml) in 9 subjects (22.5%). Subjects with a high concentration of serum indium ($3\text{ng/ml} <$) had significantly longer exposure periods, higher KL-6 and SP-D levels compared with those with a low concentration ($3\text{ng/ml} >$). The serum indium concentration positively correlated with the KL-6 level. These results suggest that inhaled indium compounds can cause pulmonary disorders such as interstitial changes.