

blood analysis and urinalysis. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 63429-63435.

- 72) Kawai T, Mizunuma K, Yasugi T, et al. Effects of methanol on styrene metabolism among workers occupationally exposed at low concentrations. *Arch Environ Contam Toxicol* 1995; 28: 543-546.
- 73) Kawai T, Mizunuma K, Yasugi T, Horiguchi S, Ikeda M. Effective prevention of styrene monomer exposure by protective respirators in fiber-reinforced plastics work. *Occup Hygiene* 1994; 1: 153-161.
- 74) Mizunuma K, Yasugi T, Kawai T, Horiguchi S, Ikeda M. Exposure-excretion relationship of styrene and acetone in factory workers: a comparison of a lipophilic solvent and a hydrophilic solvent. *Arch Environ Contam Toxicol* 1993; 25: 129-133.
- 75) Apostoli P, Alessandro G, Placidi D, Alessio L. Metabolic interferences in subjects occupationally exposed to binary styrene-acetone mixtures. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71: 445-452.
- 76) Flek J, Sedivec V. Simultaneous gas chromatographic determination of urinary mandelic and phenylglyoxylic acids using diazomethane derivatization. *Int Arch Occup Environ Health* 1980; 45: 181-188.
- 77) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT Values 2002. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area, Report No. 38. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH, 2002: 189.

インジウムおよびその化合物

In

[CAS No. 7440-74-6]

血清インジウム濃度 3 $\mu\text{g/l}$

試料採集時期 特定せず

1. 物理化学的性質および用途

インジウムは、原子番号 49, 分子量 114.82, 比重 7.3 (20℃), 融点 156.6℃, 沸点 2072℃, 水に不溶の銀白色の金属である。2004年の我が国の需要推計は約 500 トンであり, 世界需要の約 75% を占めている。95% が薄層ディスプレイ用透明導電膜製造用セラミクス (以下 ITO, 酸化インジウムと酸化錫を混合し高温高压で焼結した高密度セラミクス) に, 残りがインジウムリン等の光デバイス用化合物半導体, 低融点ヒューズ, はんだ, 蓄電池添加物, 歯科用合金等に使用される。インジウムは希少金属であり, 廃棄インジウムの 90% 以上がリサイクルされているとされる。

なお, 医学の分野でも塩化インジウム (^{111}In) 注射液は, 骨髄の造血機能診断に使用される放射性医薬品となっている。 ^{111}In は幼若赤芽球細胞に集積し, 造血骨髄の分布や活性度の把握, 全身性・限局性の造血骨髄疾患の診断, 骨髄機能障害の診断に有用な情報を与える。

2. 吸収, 蓄積, 排泄

化合物により動態が異なる。皮膚, 筋, 骨に大部分が蓄積し, 気管リンパ節, 脾, 副腎, 腎, 肝にも高濃度蓄積する。酸化インジウム (In_2O_3) のラット経口投与では, 肺, 肝, 腎, 脾, 骨に数 ppm 検出され, イヌでは腸管吸収率が 0.2~0.4% である。三塩化インジウムの気管内投与では 2 週間で約 60% が肺から排泄され, その後は排泄速度が遅くなり, 9 週では 82% の排泄に留まる。クエン酸インジウムの皮下投与では, 85~90% が 2 日間で吸収される¹⁾。

National Toxicology Program (NTP)²⁾ は, ラットおよびマウス雌雄 50 匹へのインジウムリン (InP) の 2 年間吸入曝露実験を実施した。22 週または 21 週で一般状態の悪化から曝露を中断し経過観察した結果から, InP の肺での半減期を, マウス 0.1 mg/m³ 曝露群は 144 日, 0.3 mg/m³ 曝露群は 163 日, ラットでは, それぞれ 262 日と 291 日と評価している。

3. ヒトに対する影響

3.1 症例報告

平成 18 年 12 月現在, 6 例の症例 (症例 1~6) が学術誌に掲載され, 1 例 (症例 7) が学会発表されている。

Homma *et al.*³⁾ は, 1994 年より ITO 研磨作業に約 3

年間従事していた 28 歳の男性の症例を報告した。1998 年初に、増悪する乾性咳嗽や呼吸困難、寝汗、食欲低下、10 ヶ月間で 10 kg の体重減少を自覚し、某病院を受診した。喫煙歴は 10 本/日を 10 年間で、既往歴はなく、常用内服薬もなかった。パチ状指と呼吸音で fine crackle 聴取、胸部 X 線撮影では、全肺野のスリガラス状陰影 (ground-glass appearance, GGA)、胸部高解像度 CT (HRCT) では全肺野で胸膜直下の蜂窩肺と GGA を認めた。胸腔鏡下肺生検 (video-assisted thoracoscopic lung biopsy, VATS) で、肺胞腔内に赤血球、フィブリン、コレステロール結晶や微細粒子を貪食した肺胞マクロファージを認め、間質にはリンパ球と形質細胞が浸潤し、リンパ球小節がいたるところに存在していた。直径 1 μm 前後の微細粒子を肺胞腔内、肺胞中隔、気管支内腔で認められ、X 線分析によりインジウムとスズが検出され、ITO 粒子と同定された。血清中インジウム濃度 (In-S) は、290 $\mu\text{g}/\text{l}$ と著明に上昇していた。以上より ITO 粒子吸入による間質性肺炎と診断された。間質性肺炎に対してステロイドによる治療がおこなわれたが効果はなく、2001 年 4 月に両側気胸を併発し死亡した。

2 例目は 1 例目と同一職場の 30 歳の男性の報告である⁴⁾。喫煙歴は 3 本/日を 3 年間、1994 年より ITO 研磨作業に従事し、1997 年より乾性咳嗽、労作性呼吸困難を自覚した。健康上以外の理由で転勤し、定期健診で異常陰影を指摘され、2002 年 1 月に某病院受診した。胸部 X 線撮影で右上肺野に網状影、HRCT で、右上肺野の末梢側に浸潤影を認め、それに沿ってびまん性の GGA、全肺野に散在する小葉中心性の粒状影や気腫性変化が認められた。血清学的検査では、In-S は 51 $\mu\text{g}/\text{l}$ 、KL-6 は 799 U/mI (正常範囲: < 500 U/mI) であった。VATS で、胸膜直下の気腫状変化の部位にはびまん性に黄色の小結節が認められ、コレステロール結晶と茶色の細粒子を含んだ異物巨細胞を伴う小葉中心性気管支周囲の線維組織増殖像であった。また、コレステロール結晶と茶色の細粒子を含んだ異物巨細胞を伴う肺胞炎を認めた。茶色の細粒子の X 線分析でインジウムとスズが検出され、ITO 吸入による肺線維症、肺気腫と診断された。

症例 3~5 は、症例 1, 2 と同一職場であり、2002 年に実施されたインジウム呼吸器検診で発見された⁵⁾。症例 3~5 の年齢は 31, 39, 28 歳、喫煙歴は非喫煙、18 箱/年、非喫煙であった。症例 3 では、%D_{LCO} 軽度低下、胸部 HRCT で GGA、経気管支鏡生検 (transbronchial lung biopsy, TBLB) でコレステリン結晶を伴う線維性変化、In-S は 40 $\mu\text{g}/\text{l}$ 、KL-6 は 1,930 U/mI であった。症例 4 では、HRCT で GGA、TBLB でコレステリン結晶を伴う線維性変化、In-S は 127 $\mu\text{g}/\text{l}$ 、KL-6 は 3,750 U/mI であった。症例 5 では、閉塞性障害、%D_{LCO} 軽度低下、

HRCT で GGA、多発ブラ、線維性変化、右気胸、左気胸の既往、左気胸手術標本でコレステリン肉芽腫と肺胞上皮の肥厚、In-S は 99 $\mu\text{g}/\text{l}$ 、KL-6 は 1,190 U/mI であった。

症例 6 は 44 歳の非喫煙者である⁶⁾。2000 年にインジウム化合物の取り扱いを開始し、2002 年より咳嗽、喀痰出現、近医での投薬で自覚症状は一時改善したが、徐々に労作時呼吸困難を自覚するようになった。2005 年に実施したインジウム疫学調査で血液検査、胸部 HRCT で異常を指摘され、某病院受診し精査した。拘束性呼吸機能障害、D_{LCO} 低下、胸部 X 線で右優位の上肺野異常影、肺門上昇し上葉の収縮性、HRCT で上肺野優位の間質性陰影、著明な容積減少、牽引性の気管支拡張、下葉でも小葉隔壁の肥厚などの間質性変化を認めた。血清学的検査で KL-6 は 3,450 U/mI と著明に上昇し、SP-D も 346 ng/mI (正常範囲: < 110 ng/mI) も著明に上昇、TBLB による病理所見は、肺胞隔壁にびまん性に軽度の線維性肥厚が認められ、ごく軽度のリンパ球の浸潤が散見された。肺胞腔内には多数のコレステリン結晶の形成、それを貪食したマクロファージが認められた。また、In-S は 64.7 $\mu\text{g}/\text{l}$ であった。インジウムによる肺障害と診断された。

症例 7 は 20 年間、液晶薄膜材料の製造に従事していた喫煙歴は 20 本を 10 年の 47 歳男性の報告である⁷⁾。酸化インジウムを主に、スズ、亜鉛、アルミニウム、アンチモン他、多彩な金属を扱っていた。1998 年より咳を自覚、2002 年に某院で胸部異常陰影を精査するも原因不明であった。2003 年に某病院紹介受診、胸部 X 線、胸部 CT にて両側上肺野の容積減少と線状索状影、血清 LDH 462 IU/l、KL-6 6,395 U/mI と著明な上昇、TBLB で針状結晶物を取り囲む多核巨細胞、2004 年 VATS で肺表面の不整でびまん性線維化、病理所見は、間質に硝子化した線維組織とリンパ球の集積、肺胞内に針状のコレステリン結晶を認め、間質および肺胞内には褐色粒子が沈着し一部はマクロファージに貪食、褐色粒子を X 線分析施行したところ、In, Al, Cu, Fe, Mg, Si, Sn, Ti, Zn が検出された。In-S は 92 $\mu\text{g}/\text{l}$ であり、肺組織内の他の金属との複合影響は否定できないが、酸化インジウム吸入による間質性肺炎と考えられた。

3. 2 疫学調査

1975 年の EPA レポートの preliminary study を引用している ACGIH の提案理由⁸⁾によると、インジウム製造しているインジウム化合物曝露作業者に、齲歯、関節・骨痛、神経系・消化器系障害、心臓痛 (heart pain)、全身衰弱があったとの記述があるが、インジウム濃度、曝露期間は不明である。

Chonan *et al.*⁹⁾ は、症例 1~5 の事業場における初回のインジウム健康診断の結果を発表した。対象者は、曝露歴 1 年以上の男性 108 名 (うち 27 名が過去曝露者)、

および、HRCT と In-S の比較対照とした 38 名の成人男性である。18 名（うち 3 名は非喫煙者）が慢性の咳／痰、4 名がバチ状指、23 名（21%）が HRCT で網状影および／または GGA の間質性変化、14 名（13%）が気腫性変化、6 名が拘束性呼吸機能障害、4 名が閉塞性呼吸機能障害、4 名が D_{LCO} 低下、40 名（43%）が KL-6 高値（基準値 < 500）であり、In-S の幾何平均値（GM）は $7.9 \mu\text{g}/\text{l}$ （幾何標準偏差 GSD 4.3）と、対照群の GM 0.3（GSD 2.6）より有意に高かった。In-S を 4 分位（0.2 ~ 2.9, 3.2 ~ 8.0, 8.3 ~ 21.7, 22.2 ~ 126.8 $\mu\text{g}/\text{l}$ ）に分割し第 1 分位群と比較すると、KL-6 は第 2 分位群以上で有意に増加、% TLC と % D_{LCO} は第 4 分位群で有意に低下、KL-6、筆者考按による HRCT スコア（間質性変化、気腫性変化）、KL-6 有所見率、HRCT の間質性変化有所見率は、第 1 ~ 第 4 分位群で有意な正のトレンド、% VC、% TLC、% D_{LCO} は第 1 ~ 第 4 分位群で有意な負のトレンドがあった。

Hamaguchi *et al.*¹⁰⁾ は、ITO 製造およびインジウムリサイクル工場にて 1 年以上インジウム作業に従事している 93 名の男性曝露群と 104 名の男性非曝露群の時間断面研究を発表した。In-S ($\mu\text{g}/\text{l}$) の幾何平均（GM）（幾何標準偏差、GSD）は、曝露群で 8.3 (4.6)、非曝露群で 0.3 (3.0) であり、KL-6、SP-D、SP-A（正常範囲 < 43.8）は平均値、有所見率ともに曝露群で有意に高かったが、HRCT およびスパイロメトリーでは両群に差はなかった。In-S により $1.0 \mu\text{g}/\text{l}$ 未満（平均 0.5, 第 0 群）、 $1.0 \sim 4.9$ (2.5, 第 1 群)、 $5.0 \sim 9.9$ (7.5, 第 2 群)、 $10.0 \sim 19.9$ (13.5, 第 3 群)、 $20.0 \sim 29.9$ (24.2, 第 4 群)、 $30.0 \sim 49.9$ (41.2, 第 5 群)、50.0 以上 (80.4, 第 6 群) に分割して第 0 群と平均値を比較すると、KL-6 は第 4 群以上、SP-D は第 5 群以上、SP-A は第 5 群以上で有意に高値であった。第 0 群 ~ 第 6 群の KL-6 の GM（有所見率）は、257.3 (0.0%)、266.3 (8.3%)、432.1 (38.5%)、444.9 (33.3%)、847.9 (81.8%)、867.1 (80.0%)、1951.0 (100.0%) であり、非常に明瞭な量影響関係、量反応関係を示した。SP-D、SP-A、HRCT による間質性変化および気腫性変化についても、KL-6 よりは明瞭ではないが、有意な正のトレンドが観察された。

4. 動物に対する影響

4. 1. 1994 年以前の動物に対する毒性情報

1994 年以前の動物に対する毒性情報を、Patty's Toxicology¹⁾ より抜粋して示す。

4. 1. 1. 三塩化インジウム

ラット、ウサギ、イヌに一部クエン酸塩として三塩化インジウムを静注した時の致死量は、 $0.33 \sim 3.6 \text{ mg In/kg}$ である。 955 mg/kg （約 500 mg In/kg ）以上をラットに腹腔内投与したときは、9 日以内に全ラットが死

亡し、一部のラットは、 546 mg/kg （約 280 mg In/kg ）で死亡した。三塩化インジウムを餌に混合し 3 ヶ月与えた場合、2.4% 混合餌（In 約 1.25%）では軽度の成長の遅れ、4%（In 約 2.1%）では明らかな遅れがあった。ウサギに投与（経路不明）したとき、後肢の麻痺、生殖尿路系の変性変化、局所的痙攣、鼻出血、反射亢進が観察された。組織学的には、脳、心、副腎、脾に変化があった。その他、ラットでは貧血傾向、好中球増加、リンパ球減少、静注で腎近位尿細管変性が報告されている。

4. 1. 2. 酸化インジウム

酸化インジウムをウサギに静注すると、 100 mg/kg （約 83 mg In/kg ）で遅発性に（1 ~ 3.5 ヶ月）致死的であり、 $35 \sim 68 \text{ mg/kg}$ （約 $29 \sim 56 \text{ mg In/kg}$ ）投与では、3 週後から重篤な遅発性反応が起きた。一方、繰り返し静注で総静注量が 424 mg/kg （約 350 mg In/kg ）では、35 日以内には一羽のウサギも死亡しなかった。ラットに対する経口投与は致死的ではない。しかし、コロイド状水和物をマウスに静注した時の LD_{50} は 0.32 mg/kg であった。ラットに $24 \sim 97 \text{ mg/m}^3$ （約 $12.5 \sim 50 \text{ mg In/m}^3$ ）の三酸化インジウム（平均粒径 $0.5 \mu\text{m}$ ）を一日 4 時間 3 ヶ月曝露した実験では、非定型な肺炎反応が起きた。広範な肺胞浮腫が発生したが、肺胞液中には細胞成分は少なく、肺胞壁は紡錘状細胞に替わり、病変は曝露中も曝露 12 週後もほとんど変化はなく、線維化もなかった。肺胞蛋白症に類似した病変であった。

4. 1. 3. 硝酸インジウム

硝酸インジウムの腹腔内投与 LD_{50} は、マウス、ラットで $7.95, 5.55 \text{ mg/kg}$ であった。

4. 1. 4. インジウムアンチモニー (InSb)

ラットに 10 mg/kg （約 4.8 mg In/kg ）を気管内投与し 9 ヶ月後の検索では、肉眼的にも組織学的にも変化はなかった。

4. 1. 5. 金属インジウム

インジウムメッキした銀のディスクを、皮下、筋肉内、腹腔内に留置した実験では、異物反応が起きたのみであった。

4. 2. 1994 年以降の毒性情報

1994 年以降は、インジウムを含む化合物半導体および薄型ディスプレイ用透明導電膜製造材料の呼吸器毒性に重点をおいた気管内投与および曝露実験研究が報告されている。

4. 2. 1. 気管内投与による呼吸器毒性

Blazka ら¹¹⁾ は、雌 F344 ラットに 1.3 mg In/kg の三塩化インジウムを気管内単回投与し、1, 2, 4, 7, 14, 28, 56 日後に肺病理、気管支肺胞液 (BAL) 分析、インジウム濃度分析を実施した。加えて、 $0.00016, 0.00325, 0.065$ および 1.3 mg In/kg 投与し、14 日後に気管支肺胞液中の炎症細胞成分を比較した。 0.00325 mg

In/kg 投与群では, BAL 中細胞数増加 (有意ではない), 多核白血球割合が有意に増加し, 0.065, 1.3 mg In/kg 群では細胞数, 多核白血球割合ともに有意に増加した. 1.3 mg In/kg では炎症所見が 56 日後にも明らかであった. 28 日後には肺重量は 2.5 倍になり, 気管支肺胞液中の細胞成分は 32 倍になった. そのうち 67% は顆粒球であった. ハイドロキシプロリン含有量は 2 倍, フィブロンectin と TNF-alpha は 24 時間以内に急激に増加し, 56 日後でも増加していた. この結果から, 三塩化インジウムは重度の肺障害と線維化を引き起こすことが明らかになった.

Tanaka ら¹²⁾ は, 雄シリアンゴールデンハムスターに, 0.5 mg のインジウム砒素 (InAs, 0.3 mg In), インジウムリン (InP, 0.4 mg In) を週 1 回, 15 週間合計 7.5 mg 気管内投与をおこない, 全生涯期間観察した. InAs 群では体重増加の抑制が観察された. 肺病理では, 肺胞蛋白症様病変, 肺胞・気管支細胞過形成, 肺炎, 肺気腫, 化骨化生が両群で観察され, 両物質は肺に重篤な障害を生じた. 腫瘍病変は群間には差はなかったが, InAs 群で肺腺腫 1, 肝嚢胞腺腫 2, 膵腺がん 1, 副腎腺がん 1, 悪性リンパ腫 2, InP 群で副腎 pheochromocytoma 1, 対照群で肺腺腫 1, 前胃パピローマ 1 であった.

Tanaka ら¹³⁾ は, 雄シリアンゴールデンハムスターに, ガリウム砒素 (GaAs, 粒径 1.32 μm , 7.7 mg/kg), InAs (粒径 1.58 μm , 7.7 mg/kg, 4.7 mg In/kg), 三酸化二砒素 (1.3 mg/kg) を週 2 回, 計 16 回 (InAs は 14 回) 気管内投与し比較した実験では, InAs 投与群で最も強い炎症性変化 (好中球とマクロファージの集積, 分泌液, 胸膜肥厚, 線維増殖) が観察され, InAs 投与群でのみ, 体重増加抑制, 肺胞・気管支細胞過形成, 扁平上皮化生, 扁平上皮過形成が進展していた. 微弱～軽度の腎尿細管変化が, GaAs, InAs 投与群で観察された.

Yamazaki ら¹⁴⁾ は, Tanaka ら¹³⁾ の報告において InAs の発がん性が強く示唆される変化が認められたことから, その原因がインジウムであるかどうかについて, 同モルの InAs (11 回投与量; 4 mg as InAs/kg, 平均粒子径; 1.58 μm) および InP (同; 3 mg as InP/kg, 平均粒子径; 1.06 μm) をハムスターの気管内に週 2 回, 8 週間にわたって投与し, その後, 約 2 年間にわたって観察した. 投与期間中および観察期間中の体重の増加の推移に関し, InAs 群は InP 群および対照群に比べて有意に低く推移し, さらに, InP 群は対照群に比べて有意に低値であった. 各群の In-S は投与終了直後が最も高く, InAs 群のインジウム濃度は, 7.62 μM , InP 群では 3.17 μM で, 2 相性に減少し, InAs の第 1 相は 2.5 週, 第 2 相は 60.8 週, InP の第 1 相は 6.2 週, 第 2 相は 60.0 週であり, 半減期は長かった. 肺病変は, 投与終了直後, および 8 週目, 16 週目では限局性の肺胞および細気管

支上皮細胞の増生が観察されたが, 経時的に肺胞蛋白症様の病変に変化した. 炎症性変化は投与終了直後から 88 週目まで持続的に観察され, 線維化は 16 週目から顕著に観察された. InAs および InP の気管内投与によって催腫瘍性は確認できなかったが, これらの物質の肺障害性は非常に強く, 全身性の障害も発現した.

Tanaka ら¹⁵⁾ は, インジウム・スズ酸化物 (ITO, 平均粒子径; 0.95 μm) および InP (平均粒子径; 1.06 μm) の肺障害について, ハムスターの気管内に週 1 回, 16 週間にわたって投与し, それらの毒性の比較を行った. 1 回投与量は 6 mg/kg (ITO, InP の各粒子として) である. 投与期間中, InP 投与群では体重増加の抑制が観察されたが, ITO 投与群では対照群と同様の増加を示した. 肺炎や線維組織の増殖が両群で観察され, その程度は InP 投与群が重度であったが, ITO の気管内投与によっても肺障害が発現することが明らかになった.

Tanaka ら¹⁶⁾ は, ハムスターにおいては, InAs (平均粒子径; 1.58 μm), 1 回投与量 8 mg/kg を週 2 回, 7 週間にわたって投与した実験で, 16 匹中 3 匹に肺の扁平嚢腫の発生が認められ, InAs の発がん性が疑われた.

Uemura ら¹⁷⁾ は, 雄 F344 ラットに平均粒径 0.8 μm の InP 単結晶粉末を 0, 1, 10, 100 mg/kg (0, 0.79, 7.9, 79 mg In/kg) を単回気管内投与し, 翌日および 8 日後に BAL 分析および肺病理検索を実施した結果, いずれの群でも強い肺炎症所見を観察した. 100 mg/kg 投与群における血清インジウム濃度は, 翌日で ND ~ 11.5 ng/ml, 7 日後で 27.4 ~ 273.6 ng/ml であった.

Oda¹⁸⁾ は, 同様の粉末を 0, 1.2, 6.0, 62.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0, 0.9, 4.7, 48.8 μg In/kg) 単回気管内投与を実施した. 翌日の検査では, 軽度の SOD および LDH の上昇は観察されたが, 炎症細胞の増加や蛋白の増加は見られなかった. 8 日目の検査では, 62.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群でのみ好中球・リンパ球, 総蛋白, LDH 活性, リン脂質, コレステロールの増加等の炎症所見, 肺胞上皮の剥脱, 肺胞腔内浸出液が観察された.

Morgan ら¹⁹⁾ は, 銅-ガリウム-2セレン (CGS), 銅-インジウム-2セレン (CIS), カドミウム-テルル (CdTe) の呼吸器毒性比較をする目的で, 雌 SD ラットに 0, 12, 25, 50, 100 mg/kg (0, 4, 8.5, 17, 34 mg In/kg) 単回気管内投与し, 72 時間後に BAL 分析, 肺病理を実施した. 体重増加の抑制が 100 mg CIS 群と全 CdTe 群に観察された. 肺重量増加は全群で観察され, CdTe 群が最も大きかった. BAL 中の細胞数は CIS 100 mg 群で最も上昇した. マクロファージの比率が減少し多核白血球の比率が上昇した. LDH は増加し, 蛋白は CIS と CdTe で増加した. 病理では肺リンパ組織過形成, 肺胞タイプ II 細胞の過形成が全群で観察され,

CdTe 群では終末気管支上皮および肺胞気管支上皮の壊死が観察された。毒性はCdTeで最も強く、CISが中程度、CGSは軽度 (minimal) であった。続いてMorganら²⁰⁾は各物質70mM (8mg In) を単回気管内投与し、投与後1, 3.7, 14, 28日にBALを分析した。相対肺重量はどの時点でもCdTe, CUSで有意に上昇し、炎症はCdTeで最も強く、CISが中程度、CGSは軽度 (minimal) であった。2型肺胞細胞の過形成はCdTe, CISで観察された。

4. 2. 2. 吸入曝露による呼吸器毒性

Blazkaら²¹⁾は、雌F344ラットに0.2, 2.0, および20mg/m³ (約0.1, 1, 10mg In/m³) 三塩化インジウムエアロゾル (粒径幾何平均値: 0.075, 0.133, 0.750 μ m) を、1時間単回頭部曝露し、7, 42日後に検査した。肺重量は、7日後に全群で有意に増加し、42日後は2.0, 20mg/m³曝露群で有意であった。BAL中の細胞数の増加は7日後に全群で有意であり、42日後は2.0, 20mg/m³曝露群で有意であった。20mg/m³曝露群の7日後のBAL中細胞数、フィブロネクチン、TNF alpha レベルは、8, 40, 5倍であった。曝露7日後の肺障害と比例して拘束性肺病変とアセチルコリンに対する気道感受性の亢進が観察され、42日後には代償性に肺容量と一酸化炭素拡散能が20mg/m³曝露群で増加し、治癒をうかがわせた。42日後の肺コラーゲン濃度は、曝露濃度に依存して増加していた。肺中のインジウム濃度は、7日後は全群で曝露量に応じて有意に増加していたが42日後は減少し、0.2mg/m³曝露群ではコントロール群レベルであった。これらの結果は、三塩化インジウム曝露が急性の肺炎の原因であることを示している。

4. 2. 3. 発がん性・変異原性

NTP²⁾は、F344/NラットおよびB6C3F₁マウス雌雄50匹へのInPの6時間/日、5日間/週、2年間吸入曝露実験を実施した。平均空気力学的粒径1.2 μ m、曝露濃度は0 (対照群)、0.03 (低濃度)、0.1 (中濃度) および0.3 (高濃度) mg/m³であった。この濃度はインジウムとして約0.024, 0.079, 0.24mg/m³に相当する。中・高濃度曝露群は一般状態の悪化のため、ラットは22週目、マウスは21週目で曝露を中止し、以降はインジウム非曝露で観察した。低濃度曝露群は、ラット、マウスともに105週間曝露した。ラット・マウス雌雄ともに肺胞/気管支に腺腫およびがんの発生増加が見られ、50匹中の発生数はラット雄で7, 22, 30, 35, ラット雌で1, 10, 6, 26, マウス雄で18, 23, 24, 21, マウス雌で4, 11, 15, 14であった。ラットでは、肺胞蛋白症、間質線維化、慢性活動性炎症が雌雄とも殆どの曝露ラットで観察され、マウスでは、漿膜の線維化、慢性活動性炎症が雌雄とも殆どの曝露マウスで観察され、中・高濃度曝露群では曝露中断約80週後も肺の炎症が持続していること

が明らかとなった。その他、種および性に共通してはいないが、褐色細胞腫、単核球性白血病、線維性線腫、乳がんがInP曝露に関連するものとして報告されている。IARCはこの結果から、2006年にInPをGroup 2Aと分類した。

Gottschling *et al.*²²⁾はNTPの実験の雌ラット発がんメカニズムについて、慢性活動性炎症によって活性酸素種の増加および抗酸化物質の減少が起き、DNA、細胞膜、蛋白の酸化的障害が発生し、呼吸上皮・気管支上皮の過形成～発がんに至ると推定している。

変異原性に関する文献は見あたらなかった。

4. 2. 4. 生殖発生毒性

Chapinら²³⁾は、Swissマウスに三塩化インジウム250mg/kg以下 (130mg In/kg) の濃度を毎日強制経口投与したが、雄生殖能および肝機能に影響なかったが、尿中NAGは減少した。同様に雌については、受胎能には影響なかったが、雌の体重減少によると考えられる子宮内胎仔死亡は増加した。妊娠6～15日に塩化インジウム250mg/kg以下の濃度を強制経口投与した発生毒性試験では、胎仔奇形は増加しなかった。妊娠9日目の全胚培養による*in vitro*の試験では、5 μ M 48時間曝露でも奇形が増加し50 μ Mで直接毒性により胚死亡が発生した。

Nakajimaら²⁴⁾は、妊娠9日目Wistarラットに、静注 (0.1～0.4mg In/kg) または経口 (75～300mg In/kg) で三塩化インジウム単回曝露し、妊娠20日に胎仔の成長と奇形を観察した。0.4mg In/kg静注では、有意に胎仔体重が低下し、胎仔死亡、奇形発生は有意に増加した。尾と指の奇形発生頻度が最も高かった。経口曝露では、300mg In/kgでは対照群と有意な差はなかった。0.4mg In/kg静注直後、1日後、3日後、6日後の血清インジウム濃度は、6.3, 4.8, 3.0, 2.0mcg/ml (論文中のFig. 2より目分量)、300mg In/kg経口投与ではどの日も2mcg/mlを越えていなかった。次に、Nakajimaら²⁵⁾は、Wistarラットの9.5日胚または10.5日胚に三塩化インジウム25～200 μ Mを48時間培養曝露した結果、25 μ Mで卵黄嚢の縮小、神経管の縮小、奇形が観察され、インジウムは胚に直接毒性があることが解った。

Omuraら²⁶⁾はTanakaら¹²⁾の実験におけるハムスターの精巣毒性を検索したが、InAsでは影響はなかった。Omuraら²⁷⁾は、ラットに、GaAs (7.7mg/kg)、InAs (7.7mg/kg, 4.6mg In/kg)、三酸化二砒素 (1.3mg/kg) を週2回、計16回気管内投与し、精巣毒性を観察した。三酸化二砒素は精巣毒性を示さず、GaAsは精子数減少、異常精子増加、後期精子細胞の変性が観察され、InAsではGaAsより弱いが精巣上体での精子数減少が見られた。GaまたはInが一定の役割を担っていると考えられた。Omuraら²⁸⁾はInPやInAs

をハムスターの気管内に投与し、約2年間観察した Yamazaki ら¹⁴⁾の同一実験系において、雄性生殖器官の重量の低下、精巣上体尾分の精子数の減少、重度の精巣の病理学的変化が観察され、InPやInAs投与によって明らかな精巣障害が認められた。Omura ら²⁹⁾は、ITO および InP をハムスターの気管内に投与した Tanaka ら¹⁵⁾の報告と同一の実験系において、精細管上皮の空胞化が両インジウム化合物の投与によって観察され、InP に比べて軽度ではあるが、ITO によっても精巣障害を認めている。

4. 2. 5. 造血器への影響

Conner ら³⁰⁾は、雄シリアンゴールドデンハムスターに、砒酸ナトリウム (0.3, 3mg/kg) または 三塩化インジウム (1.5mg/kg, 0.78mg In/kg) を週3回4週間、および InAs 単回 (1,000mg/kg, 600mg In/kg) を皮下投与し、ヘム代謝に及ぼす影響を30日間検索した。インジウムについては、赤血球 ALAD 活性低下、腎 ALAD 活性低下があり、尿中 ALA やプロトポルフィリン分画の排泄が増加した。*In vitro* 実験結果からは、As より In が ALAD 阻害が強かった。

5. 生物学的許容値の提案

以上の生体影響情報より、労働環境において予防すべき健康影響は、KL-6、SP-D 等の上昇を影響指標とした肺間質性変化と考える。Chonan *et al.* および Hamaguchi *et al.* の2つの労働者集団の観察結果を総合的に判断し、インジウムおよびその化合物の生物学的許容値として、 $3\mu\text{g}/\text{l}$ (血清中インジウムとして、試料採集時期は特定せず) を提案する。

諸外国では生物学的許容値は設定されていない。ACGIH は TLV-TWA を $0.1\text{mg}/\text{m}^3$ ³⁾ としているが、最近のヒト健康影響情報は提案理由中には含まれていない。

なお、現段階での人のインジウム化合物による健康影響情報は限定され、長期間観察情報はないことから、以下の点に留意しておく必要がある。

- 1) 肺におけるインジウム化合物粒子のクリアランスは遅いことが予想されるので²⁾、既に生物学的許容値を上回っている作業員の血清インジウム濃度の減少速度は緩徐であることが予想されること。
- 2) 肺インジウム負荷量が増加すれば血清インジウム濃度が増加するが、肺負荷量と血清インジウム濃度が直線関係にあるか否かについての情報は十分ではないこと。
- 3) 化合物の化学形により肺でのクリアランスや量影響関係が異なっている可能性があること。
- 4) NTP の InP 曝露実験で²⁾ ラット・マウスの肺がん発生が観察されているが、肺の慢性活動性炎症がそ

の基盤にあると考えられている²²⁾。生物学的許容値以下であれば、慢性活動性炎症は起きないことが期待されるが、既に肺負荷量が多いと考えられる作業員については、慢性活動性炎症が持続している可能性があり、長期にわたる追跡観察が必要であること。

なお、現在の国内法令ではインジウム取扱者の健康管理に関する規定はないが、今日まで得られた知見からは、本物質は不可逆性の肺間質性変化を比較的低い濃度で数年という比較的短期間に発生させると判断できることから、年に1回あるいは半年に1回程度、インジウムによる肺障害の早期検出を目的とした呼吸器の自主検診実施が必要であり、その実施を勧告する。毎回の必須検診項目として、曝露指標である血清インジウム濃度と影響指標である KL-6 を測定することが望ましい。スパイロメトリー等の呼吸機能検査および胸部 HRCT 撮影は、現在曝露者および過去曝露者ともに少なくとも1回は実施し、2回目以降の実施については、呼吸機能検査結果、HRCT 所見、血清インジウム濃度と KL-6 値およびその変動、X線曝露のデメリット等を産業医が総合的に判断し、インジウム曝露者毎に実施頻度や間隔を決めるべきであろう。

文 献

- 1) Beliles RP. 15 Indium. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. Patty's Industrial Hygiene and Toxicology 4th ed. Vol II, Part C. New York: John Wiley & Sons, 1994: 2032-2038.
- 2) National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of indium phosphide (CAS No. 22398-80-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Inhalation studies). Bethesda: U.S. Department of Health and Human Service, Public Health Service, 2001.
- 3) Homma T, Ueno T, Sekizawa K, Tanaka A, Hirata M. Indium-induced interstitial pneumonitis. J Occup Health 2003; 45: 137-139.
- 4) Homma S, Miyamoto A, Sakamoto S, Kishi K, Motoi N, Yoshimura K. Pulmonary fibrosis in an individual occupationally exposed to inhaled indium-tin oxide. Eur Respir J 2005; 25: 200-204.
- 5) 田口 治, 長南達也. インジウム肺の3例. 日本呼吸器学会誌 2006; 44: 532-536.
- 6) 中野真規子, 鎌田浩史, 斎藤史武, ほか. インジウム検診で発見されたインジウム肺の1例. 産業医学ジャーナル 2007; 30: 25-29
- 7) 武内浩一郎, 森川哲行, 打越 暁, ほか. インジウム吸入作業員の上葉中心型間質性肺炎. 第46回日本呼吸器学会学術集会, 2006.
- 8) ACGIH. Documentation of TLVs and BEIs. Cincinnati: ACGIH, 2001.
- 9) Chonan T, Taguchi O, Omae K. Interstitial pulmonary disease in indium-processing workers. Eur Respir J 2007; 29: 317-324 (Epub 2006 Dec 18).

- 10) Hamaguchi T, Omae K, Tanaka A, et al. Exposure to hardly soluble indium compounds in the ITO producing and recycling plants is a new potent risk of lung damage. *Occup Environ Med* 2007 (in press).
- 11) Blazka ME, Dixon D, Haskins E, Rosenthal GJ. Pulmonary toxicity to intratracheally administered indium trichloride in Fischer 344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 1994; 22: 231-239.
- 12) Tanaka A, Hisanaga A, Hirata M, et al. Chronic toxicity of indium arsenide and indium phosphide to the lungs of hamsters. *Fukuoka Igaku Zasshi* 1996; 87: 108-115.
- 13) Tanaka A, Hirata M, Omura M, et al. Comparative study of the toxic effects of gallium arsenide, indium arsenide and arsenic trioxide following intratracheal instillations to the lung of Syrian golden hamsters. *Fukuoka Igaku Zasshi* 2000; 91: 21-33.
- 14) Yamazaki K, Tanaka A, Hirata M, et al. Lung term pulmonary toxicity of indium arsenide and indium phosphide instilled intratracheally in hamsters. *J Occup Health* 2000; 42: 169-178.
- 15) 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.
- 16) Tanaka A, Hirata M, Omura M. Pulmonary squamous cyst induced by exposure to indium arsenide in hamsters. *J Occup Health* 2003; 45: 405-407.
- 17) Uemura T, Oda K, Omae K, et al. Effects of intratracheally administered indium phosphide on male Fischer 344 rats. *J Occup Health* 1997; 39: 205-210.
- 18) Oda K. Toxicity of a low level of indium phosphide (InP) in rats after intratracheal instillation. *Ind Health* 1997; 35: 61-68.
- 19) Morgan DL, Shines CJ, Jeter SP, et al. Acute pulmonary toxicity of copper gallium diselenide, copper indium diselenide, and cadmium telluride intratracheally instilled into rats. *Environ Res* 1995; 71: 16-24.
- 20) Morgan DL, Shines CJ, Jeter SP, et al. Comparative pulmonary absorption, distribution, and toxicity of copper gallium diselenide, copper indium diselenide, and cadmium telluride in Sprague-Dawley rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 147: 399-410.
- 21) Blazka ME, Tepper JS, Dixon D, Winsett DW, O'Connor RW, Luster MI. Pulmonary response of Fischer 344 rats to acute nose-only inhalation of indium trichloride. *Environ Res* 1994; 67: 68-83.
- 22) Gottschling BC, Maronpot RR, Hailey JR, et al. The role of oxidative stress in indium phosphide-induced lung carcinogenesis in rats. *Toxicol Sci* 2001; 64: 28-40.
- 23) Chapin RE, Harris MW, Hunter ES 3rd, Davis BJ, Collins BJ, Lockhart AC. The reproductive and developmental toxicity of indium in the Swiss mouse. *Fundam Appl Toxicol* 1995; 27: 140-148.
- 24) Nakajima M, Sasaki M, Kobayashi Y, Ohno Y, Usami M. Developmental toxicity of indium in cultured rat embryos. *Teratog Carcinog Mutagen* 1999; 19: 205-209.
- 25) Nakajima M, Takahashi H, Sasaki M, et al. Developmental toxicity of indium chloride by intravenous or oral administration in rats. *Teratog Carcinog Mutagen* 1998; 18: 231-238.
- 26) Omura M, Hirata M, Tanaka A, et al. Testicular toxicity evaluation of arsenic-containing binary compound semiconductors, gallium arsenide and indium arsenide, in hamsters. *Toxicol Lett* 1996; 89: 123-129.
- 27) Omura M, Tanaka A, Hirata M, et al. Testicular toxicity of gallium arsenide, indium arsenide, and arsenic oxide in rats by repetitive intratracheal instillation. *Fundam Appl Toxicol* 1996; 32: 72-78. *Fundam Appl Toxicol* 1997; 35: 142 (erratum).
- 28) Omura M, Yamazaki K, Tanaka A, Hirata M, Makita Y, Inoue N. Changes in the testicular damage caused by indium arsenide and indium phosphide in hamsters during two years after intratracheal instillations. *J Occup Health* 2000; 42: 196-204.
- 29) Omura M, Tanaka A, Hirata M, et al. Testicular toxicity evaluation of indium-tin oxide. *J Occup Health* 2002; 44: 105-107.
- 30) Conner EA, Yamauchi H, Fowler BA. Alterations in the heme biosynthetic pathway from the III-V semiconductor metal, indium arsenide (InAs). *Chem Biol Interact* 1995; 96: 273-285.