

蓄積性化学物質のばく露による健康影響に関する研究

The Study on Health Effects of Bioaccumulative Chemicals

高橋 正也*¹ 作業条件適応研究グループ

■TAKAHASHI Masaya

慢性ばく露による蓄積が懸念される有害物質の中でレアメタルは産業における先端素材の必須の原料となっており、今後も長期的に相当量使用されていくことは確実である。一方、レアメタルの大部分を使用している鉄鋼産業において、ばく露を受けている多くの労働者は交代勤務で働いている。そこで、レアメタルのばく露による健康影響を評価するためにはその作業態様も考慮する必要がある。本研究において、疫学調査では交代勤務に伴うばく露の時間帯の違いによる影響を検討し、動物実験では交代勤務を模したばく露実験を行い、ヒトの健康影響の背景を検証した。製鉄工場の交代勤務者に対する追跡調査では、勤務の時間帯（シフト）によって、シフト後のニッケルおよびクロムの尿中排泄量に差が認められた。より大人数の横断調査では、尿中金属排泄量に交代勤務による差は必ずしもなかったが、ばく露群においては交代勤務群のほうが日勤群より、いくつかの気分の得点が悪化していた。動物実験では、明暗シフト条件（交代勤務モデル）では通常明暗条件より、クロムの肝臓中蓄積量は有意に増加することが確かめられた。以上より、何時に働くか、すなわち何時に有害金属にばく露するかということは、金属ばく露の健康影響を評価する上で重要な条件の一つになる可能性が考えられた。今後、同様の調査研究が進めば、日々の労働衛生管理をはじめ、ばく露基準の策定に際しても、時間毒学的（chronotoxicologic）な特性を考慮することで、より健康で安全な労働環境の整備につながるかもしれない。

1 はじめに

生体蓄積性のある化学物質として、これまで鉛やカドミウムなどの毒性は詳細に調べられてきた。一方、レアメタルと呼ばれる非鉄金属グループの一群は、鉄鋼はもとより、携帯電話、パソコン、医療機器など我々の生活に不可欠な製品の素材となっている。とりわけ、ニッケル、クロム、コバルト、マンガンなどの数種は産業にとって不可欠な原料として国家備蓄されている（石油天然ガス・金属鉱物資源機構、レアメタルシリーズ 2009）。これらの金属が今後長期にわたって利用され続けることは、それに伴って職業性ばく露の機会が長期的になることを意味し、長期慢性ばく露による影響を考慮する必要がある。

図1に示すように、レアメタルのなかでも、ニッケル、クロム、マンガンは供給量が多く、大半は製鋼に用いられている（資源エネルギー庁、レアメタルの需給について<備蓄対象7鉱種>、2006）。生物学的半減期は第2相以降を考えるとニッケルとマンガンが120日程度、クロムが1ヶ月程度とされている（Patty's Toxicology, 5th Edition, 2001）。これらの特性とともに、調査対象の事業所で使用されている主要なレアメタルがニッケルとクロムであることを考慮して、本研究では蓄積性化学物質

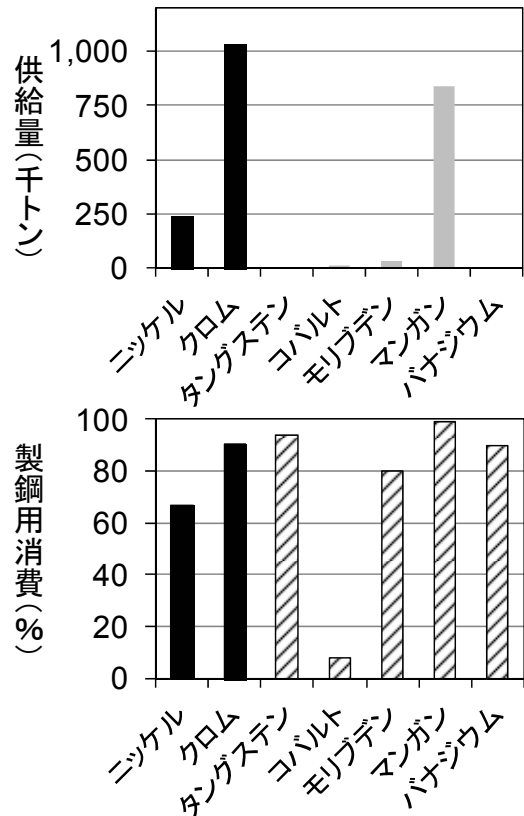


図1 主要なレアメタルの供給量と製鋼用消費の割合

*1 Health Administration and Psychosocial Factor Research Group,
National Institute of Occupational Safety and Health

として両金属に着目した。

製造業は夜勤・交代勤務が広く採用されている業種である。鉄鋼業においては夜勤を含む交代勤務を採用する企業の割合が7割に達しつつあり(64.3%:厚生労働省, 平成17年就労条件総合調査), とくにレアメタルにばく露する可能性が高い製造ラインの労働者はほとんどが交代勤務に就いている。

ヒトの心身の機能には約一日を周期として変動するリズム(概日リズム)が存在する。この概日リズムによって、体内の動態は昼間と夜間で大きく異なる。したがって、一日の中で何時に有害物質にばく露するかによって、その健康影響は異なることが予想される。実際、交代勤務で働く労働者では、日勤時より夜勤時のばく露のほうに、体内動態が異なることから有害物質に対して脆弱になり、健康影響が強く現れると懸念されている

(Rutenfranz et al, 1989)。そこで長期慢性ばく露の影響を考えた場合、交絡もしくは交互作用要因として交代勤務の影響を無視することはできない。

職場で扱われる有害物質の健康影響は、昼間(日勤時)のばく露に関して評価されるのが通例である。日勤で働く労働者だけであれば、それでよいのかもしれない。だが、わが国では27.3%の労働者が夜勤・交代制で働いていて、しかも10年前より1.4倍に増加している(厚生労働省, 平成19年労働者健康状況調査)。このようなばく露状況に関して、労働衛生管理のために参照できる実証データはきわめて限られている(IARC Technical Publication, 2010)。ばく露の時刻、すなわち労働の時刻によって、ばく露の影響が変わるかどうかを検証することは、レアメタルの健康障害予防に限らず一般の有害物質を扱う産業分野で今後も増えると思込まれる夜勤・交代勤務者の健康を確保する上で重要であると考えられる。

本研究では、レアメタル取扱い工場の労働者を対象に、有害金属ばく露と勤務時間帯のような作業態様との交互作用を検討した。また、動物実験でもこの交互作用を検証した。

2 疫学調査

レアメタルの長期慢性ばく露による健康影響を評価するために、ステンレス製造工場の労働者を対象として調査を行った。ばく露の可能性の高い集団に交代勤務者が多数いることからばく露の時刻を考慮することが重要と考え、まず交代勤務者を対象に、各シフト時の尿中金属排泄量の変化を検討した。中国山西省のステンレス製造工場において交代勤務者(ばく露あり56名, ばく露なし40名)から日勤・夕勤・夜勤の各シフトの前後(非ばく露群では日勤と夜勤の前後)で採尿し、尿中ニッケル、クロム濃度を測定、クレアチニン濃度で補正して各シフトの前後で比較した。ばく露群におけるシフト前後の尿中金属排泄量の増加はシフトごとに異なっており、日・夜勤では明瞭な中央値の増加が認められたのに対し

て、夕勤ではほとんど認められなかった。勤務時間帯によって尿中金属の排泄されやすさが異なり、特に夕勤で金属の排泄が抑制される可能性が示唆された。

次に、同じ事業場におけるニッケル・クロムへのばく露状況とそれによる健康影響を評価する目的で、アンケート調査、POMS(気分プロフィール検査)、ならびに尿中金属濃度、尿中8-OHdG濃度測定を約400名の労働者を対象に実施した。尿中ニッケル・金属濃度についてはばく露によって有意に高かったが、交代勤務による有意な差は見られず、8-OHdGについてはばく露・交代勤務のいずれとの関連も見られなかった。自覚症状に関しては幾つかの項目でばく露群の方が有意に高い傾向が見られたほか、POMSに関してはばく露ならびに交代勤務による影響が見られた。

夜勤を含む交代勤務に伴う健康障害の一つとして骨粗鬆症性骨折リスクの上昇が知られているが、レアメタルの長期慢性ばく露の影響がこれをどう修飾するか評価するためにはその背景要因を検討しておく必要がある。そこで、主となる要因の一つであるビタミンDとの関係を検討するために、交代勤務者の25-OHビタミンD

(25OHD)濃度を測定し、常日勤者のそれと比較検討した。交代勤務は夜勤の有無で二群に分けた。三群間の25OHD濃度に有意差はなく($p=0.98$)、勤務時間帯の違いによる差は観察されなかった。したがって、夜勤のためにビタミンD不足になるという仮説は本研究では支持されなかった。

3 動物実験

交代勤務に伴う夜間の光ばく露は、生体の日内リズムを乱し、種々の健康障害につながると考えられている。ばく露物質の取り込み・排泄に関わる生体因子の発現も日内リズムを示す。交代勤務がこれら生体因子の発現リズムを攪乱するのであれば、ばく露物質の臓器蓄積量の変動を引き起こす可能性がある。我々はこのような時間毒性学(chronotoxicology)的視点からの検討が必要と考えている。本研究ではクロムの肝臓中蓄積量が、明暗シフト(交代勤務モデル)によって通常明暗条件よりも有意に増加することを、マウスを用いた実験で見出し、また他の金属化合物(カドミウム)でも同様に体内蓄積量が増加することを確認した。これらの知見は交代勤務が蓄積性金属の体内蓄積量を増加させる危険性を示唆する。一方、交代勤務者は昼夜を問わず職場有害因子にばく露されることから、ばく露時間帯と毒性発現強度についても調べ、金属化合物への感受性に日内変動が存在することを見出した。本研究により得られた結果は、精度の高いリスクマネジメントに結びつく可能性がある。

4 おわりに

レアメタルを取り扱う製造現場では交代勤務が広く行われているため、このことを踏まえて金属ばく露の健康影響を評価することが必要である。本研究では、勤務の

時間帯（シフト）によって、シフト後の尿中金属排泄量に差が認められた。また、より多人数の労働者を対象にした横断調査では、ばく露群、非ばく露群とも、尿中金属排泄量に交代勤務による差は必ずしもなかったが、ばく露群のなかでは交代勤務群のほうが日勤群より、いくつかの気分の得点について悪化が認められた。動物実験からは、明暗シフト条件（交代勤務モデル）では通常明暗条件より、クロムの肝臓中蓄積量は有意に増加することが確かめられた。

以上のデータに基づくと、何時に働くか、すなわち何時にレアメタル等の有害金属にばく露するかということは、金属ばく露の健康影響を評価する上で重要な条件の一つになる可能性が考えられる。今後、同様の調査研究が進めば、日々の労働衛生管理をはじめ、ばく露基準の策定に際しても、時間毒性学的（*chrono-toxicologic*）な特性を考慮することで、より健康で安全な労働環境の整備につながるかもしれない。

研究業績リスト

課題名: 蓄積性化学物質のばく露による健康影響に関する研究

平成23年度(2011年)		
1	原著論文	Hiroaki Itoh, Zuquan Weng, Hiroyuki Saito, Yasutaka Ogawa, Kunio Nakayama, Masako Hasegawa-Ohira, Kanehisa Morimoto, Syou Maki, Masaya Takahashi (2011) Association between night-shift work and serum 25-hydroxyvitamin D levels in Japanese male indoor workers: a cross-sectional study. Ind Health 49(5), p.658-662.
2	原著論文	Nobuhiko Miura, Yukie Yanagiba, Katsumi Ohtani, Masaharu Mita, Masako Togawa, Tatsuya Hasegawa (2012) Diurnal variation of cadmium-induced mortality in mice. J Toxicol Sci 37(1), p.191-196.
3	国内外の研究集会発表	伊藤弘明, 牧祥, 翁祖銓, 王瑞生, 牛僑, 齊藤宏之, 三浦伸彦, 小川康恭, 高橋正也 (2011) 勤務時間帯の違いが尿中クロム・ニッケル排泄量に及ぼす影響の検討. 第84回日本産業衛生学会, 産業衛生学雑誌 53 (Suppl), p.395.
4	国内外の研究集会発表	三浦伸彦, 大谷勝己, 柳場由絵, 三田征治, 外川雅子, 長谷川達也 (2011) 金属化合物の投与時刻がマウス致死毒性に与える影響. 第84回日本産業衛生学会, 産業衛生学雑誌 53 (Suppl), p.408.
5	国内外の研究集会発表	三浦伸彦, 柳場由絵, 大谷勝己, 外川雅子, 長谷川達也 (2011) 六価クロム及びカドミウムの投与時刻とマウス致死毒性. 第84回日本生化学会大会, 京都, 2P-0500, CD-ROM.
6	国内外の研究集会発表	大谷勝己, 三浦伸彦, 柳場由絵, 外川雅子, 長谷川達也 (2011) カドミウムの投与時刻とマウス雄性生殖毒性. 第84回日本生化学会大会, 京都, 2P-0501, CD-ROM.
7	国内外の研究集会発表	三浦伸彦, 柳場由絵, 大谷勝己, 外川雅子, 長谷川達也 (2011) 金属毒性発現の時刻依存性. フォーラム2011: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 金沢, 講演要旨集, p.197.
8	国内外の研究集会発表	大谷勝己, 柳場由絵, 三浦伸彦, 外川雅子, 長谷川達也 (2011) カドミウムの投与時刻とマウス精巣毒性. フォーラム2011: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 金沢, 講演要旨集, p.205.
9	国内外の研究集会発表	三浦伸彦, 柳場由絵, 大谷勝己, 外川雅子, 長谷川達也 (2011) クロム及びカドミウムの投与時刻とマウス致死毒性. 第8回メタロチオネインおよびメタルバイオサイエンス研究会, 名古屋, 講演要旨集, p.62.
10	国内外の研究集会発表	Nobuhiko Miura, Yukie Yanagiba, Katsumi Ohtani, Masako Togawa, Tatsuya Hasegawa (2012) Diurnal susceptibility to cadmium toxicity. Society of Toxicology, San Francisco, The Toxicologist (2012), 126 (1), p.535.
11	国内外の研究集会発表	三浦伸彦, 大谷勝己, 柳場由絵, 長谷川達也, 外川雅子, 平尾彰子, 柴田重信 (2012) 「体内時計の生理学的意味を他の研究分野から問う: 毒性学の立場から体内時計と重金属毒性」. 第89回日本生理学会シンポジウム, 長野, 講演要旨集 (J Physiol Sci, vol.62 (1), 2012), p.S19.
12	国内外の研究集会発表	大谷勝己, 柳場由絵, 三浦伸彦 (2011) 第16回安衛研・産医大産生研研究交流会「カドミウムの投与時刻と精巣毒性の変化」 産業医科大学産業生態科学研究所4階大講義室, 2011年11月18日.
平成22年度(2010年)		
1	総説ほか(査読有無問わず)	翁祖銓, 小川 康恭 (2010) コメントアッセイ: 遺伝毒性を検出するための強力な解析法, 労働安全衛生研究 3 (1), p.79-82.
2	国内外の研究集会発表	伊藤弘明, 翁祖銓, 齊藤宏之, 小川康恭, 中山邦夫, 森本兼曩, 牧祥, 高橋正也 (2010) 夜勤・交代勤務と血清中25-OHビタミンD濃度の関係. 第83回日本産業衛生学会, 産業衛生学雑誌 52 (Suppl), p.407.
3	国内外の研究集会発表	三浦伸彦 (2010) レア金属化合物が時計遺伝子発現に与える影響. 第83回日本産業衛生学会, 産業衛生学雑誌 52 (Suppl), p.620.

蓄積性化学物質のばく露による健康影響に関する研究

	国内外の研究集会発表	三浦伸彦 (2010) カドミウムが時計遺伝子発現に与える影響解析, 第17回日本時間生物学会, 講演要旨集, p.86.
4	国内外の研究集会発表	Nobuhiko Miura (2010) Rare metals affect the expression levels of clock genes. 第47回欧州トキシコロジー学会, Toxicol Lett, Vol 196 (Suppl), p. S311
平成21年度(2009年)		
1	国内外の研究集会発表	三浦伸彦 (2009) カドミウムが時計遺伝子Periodの発現に与える影響. メタロチオネインおよびメタルバイオサイエンス研究会2009, 講演要旨集, p.57.