

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

伊藤弘明*1 牧祥*2 翁祖銓*3 王瑞生*4
牛 僑*5 齊藤宏之*6 三浦伸彦*4 小川康恭*7
高橋正也*8

ニッケル、クロム等のレアメタルは各種の産業現場でよく使用されており、今後も頻用される見通しであり、その健康影響をより詳しく検討する必要がある。一方、交代勤務・夜勤で働く労働者が増えており、金属工場でも24時間操業に伴い交代勤務が多い。本研究では、有害金属へのばく露の時刻を考慮した健康影響評価が有用と考え、中国の製鉄工場の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。中国山西省のニッケル・クロム取扱い事業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が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。工場での生産ライン、作業内容、作業量は全シフトを通じてほぼ一定であることから各シフトでばく露もほぼ一定とみなせると考えられるため、尿中金属排泄の日内リズムやその攪乱が問題ではないかと思われた。このような時間毒性学的（*chrono-toxicologic*）な見地からの検討は従来行われておらず、貴重な知見といえる。

キーワード: 交代勤務、勤務時間帯、ばく露時刻、時間毒性学、日内リズム、概日リズム。

1 はじめに

ニッケル、クロム等のレアメタルは各種の産業現場でよく使用されており、今後も頻用される見通しであり、その健康影響をより詳しく検討する必要がある。クロムの95%、ニッケルの80%が特殊鋼（特にステンレス）向けに使われている¹⁾。一方、交代勤務・夜勤で働く労働者が増えており、先進国では約20%の労働者がそのような勤務体制で働いている²⁾。夜勤・交代勤は循環器疾患やホルモン関連腫瘍を含む様々な疾患のリスクを増加させることが示されてきている³⁻⁵⁾。金属工場でも24時間操業に伴い交代勤務が多い。交代勤務者における金属ばく露の健康影響はまだわかっていない。Rutenfranz⁶⁾は交代勤務と化学物質ばく露の複合的影響の可能性を指摘している。非ばく露常日勤者等において金属の尿中排泄量の概日リズムが報告されているが⁷⁻⁹⁾、交代勤務者で勤務前後の尿中排泄量を検討した研究はまだない。

本研究では、有害金属へのばく露の時刻を考慮した健康影響評価が有用と考え、中国の製鉄工場の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調べてばく露時刻と尿中金属排泄量の関連を検討した。

2 対象と方法

中国山西省のニッケル・クロム取扱い事業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・深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）で採尿した。採尿は金属分析用の専用のプラスチック容器で行い、凍結保存した。ばく露群の労働者はステンレス鋼製造工場で作業していた。作業内容は精錬過程において、天井のクレーンを操作して取鍋を搬送することであった。労働者は工場内では呼吸保護具を装着していた。彼らの勤務体制は日勤

(8:00-16:00)と夕勤(16:00-24:00)、夜勤(0:00-8:00)の三交代制であり、勤務の順番は、日勤、日勤、夕勤、夕勤、休日、夜勤、夜勤、休日であった。当該製造ラインの稼働状況は24時間定常稼働状態にあり、また該当労働者が各勤務で従事した作業内容は同じであった。ばく露群からの採尿は連続するシフトの二日目の勤務前後に行った。一方、非ばく露群の労働者は給水工場で働く交代勤務者で、作業内容は工場内の巡視であり、金属への職業ばく露はなく、その勤務体制は日勤(8:00-20:00)と夜勤(20:00-8:00)の二交代制であり、勤務の順番は日勤、夜勤、休日であった。対象者は両群とも全員男性であった。本研究は山西医科大学倫理審査委員会で審査され承認を得ており、全参加者からインフォームドコンセントを得て実施した。参加者は職場と作業内容、年齢、体格、就業年数と喫煙歴に関する短い自記式質問票に回

*1 (独) 労働安全衛生総合研究所 有害性評価研究グループ (現: 順天堂大学医学部)

*2 (独) 労働安全衛生総合研究所 有害性評価研究グループ (現: 大阪大谷大学薬学部)

*3 (独) 労働安全衛生総合研究所 健康障害予防研究グループ (現: 米国立毒性研究センター (NCTR/FDA) システムトキシコロジー研究部)

*4 (独) 労働安全衛生総合研究所 健康障害予防研究グループ

*5 山西医科大学公共衛生学院

*6 (独) 労働安全衛生総合研究所 環境計測管理研究グループ (現: 研究企画調整部・有害性評価研究グループ)

*7 (独) 労働安全衛生総合研究所 理事

*8 (独) 労働安全衛生総合研究所 作業条件適応研究グループ

答した。本調査は2009年11月後半～12月頭にかけて行われた。尿検体はばく露群から6本ずつ、非ばく露群から4本ずつ得られた。

尿は凍結したまま日新環境調査センターへ輸送され、尿中ニッケル、クロム濃度を誘導結合プラズマ質量分析計(ICP-MS, 7500CX, Agilent Technology)でヘリウムモードで測定した。まず、尿を解凍して1 mLをプラスチックチューブに採取し、硝酸0.05 mLと超純水を少量添加して混合し、70°Cにて1時間加熱し、その後室温で冷やした。試料に超純水を加えて5 mLに希釈した。全工程でガラス器具は使わなかった。内標準物質にはガリウムを用いた。質量分析では⁵²Crと⁶⁰Niをモニターした。検出下限値はクロム0.046 ng/mL、ニッケル0.040 ng/mLであった。同じ対象者から提供された尿検体はすべて同じ単一のバッチで分析した。これにより、分析の日間変動、バッチ間変動による誤差が入る可能性を排除し、比較可能性を担保している。クレアチニン濃度は酵素法で三菱化学メディエンスにて測定した。

尿中金属濃度は尿の濃縮や希釈により変動するため、尿中金属濃度をクレアチニン濃度で割りクレアチニン1グラムあたりの量とすることで補正した。欠測値がある場合はリストワイズに削除し、全回分のデータがある対象者のみを解析対象とした。各シフトの前後で尿中クロム、ニッケルの排泄量をWilcoxonの符号付き順位和検定で比較した。統計解析はR (version 2.12.1)¹⁰⁾を用いて行った。検定はすべて両側で行い、有意水準は0.05とした。

3 結果

対象者の年齢や現在喫煙者の割合は金属ばく露群と非ばく露群でほぼ同じであった。クロム、ニッケルは全検体から検出された。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が夕勤ではほとんど認められなかった。尿中クロム排泄量はシフト前に比べてシフト後には有意に増加していた。夕勤で排泄が抑制されるこのような傾向とよく似た傾向が尿中ニッケル排泄量についても観察された。解析対象者を非喫煙者や就業年数の長い対象者に限定した場合でも、ニッケルについて夕勤で尿中排泄が少ない傾向が観察された。非ばく露群では変化が観察されなかった。

4 考察

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。我々の知る限り、本研究と同様のことを調べた研究はまだない。このような時間毒性学的(chrono-toxicologic)な見地からの検討は従来行われておらず、貴重な知見といえる。

工場での生産ライン、作業内容、作業量は全シフトを通じてほぼ一定であることから各シフトでばく露もほぼ一定とみなせると考えられるため、尿中金属排泄の日内

リズムの存在やその攪乱が原因ではないかと思われた。夕勤で尿中金属排泄が抑制されたのは、1つには糸球体濾過率(GFR、すなわち単位時間あたりに血漿から糸球体毛細血管壁を通過し糸球体嚢にろ過される水の量)が夜間に減少することが原因として考えられる⁸⁾。

Yokoyamaら⁸⁾によれば、尿中クロム排泄リズムは血漿や赤血球中濃度のリズムよりもGFRリズムにより有意に影響されていた。また、別の研究によれば、尿中クロム排泄量の概日リズムは尿流量のリズムと有意に異なっていた⁷⁾。遠位尿細管や集合管からの再吸収のリズムもあるいは部分的に我々の結果に影響したかもしれない。

非ばく露常日勤者を対象とした先行研究では、午後6-11時または真夜中にクロムやニッケルの尿中排泄量が最大になっている⁹⁾。Kanabrockiら⁹⁾によれば平均値から最大で70-162%増加していた。これらの結果は本研究の結果と一致していない。この不一致の考えられる理由としては、本研究の対象者が交代勤務者で、生理的な概日リズムが交代勤務のためにずれているであろうことが挙げられる。本研究では非ばく露群ではリズムが観察されなかったが、これは採尿頻度が低かったことが理由の1つとしてあるかもしれない。

現在は尿中金属排泄量の基準値(Biological Exposure Indices等)が勤務時間帯の違い(日勤・夕勤・夜勤)を考慮せず一律であるが、これは必ずしも適切でないかもしれない。尿中排泄量が一日の中で時間依存的に変化することを考慮し、勤務時間帯ごとに異なる基準値を設定する必要があるかもしれない。

本研究にはいくつかの長所がある。まず、同じ対象者を追跡して各シフトの前後で採尿している縦断的デザインがある。次に、十分な数の対象者を確保し、質問票の回答も全員から得ている。最後に、高感度なICP-MSと低い操作ブランクによって尿中のクロムとニッケルを全検体から検出している。一方、本研究の限界点としては、食事からの金属摂取量を把握していないこと、対象者の腎障害の有無を把握していないこと、採尿の頻度が必ずしも十分多くないかもしれないこと、今回の調査は56名にのぼる同一人の追跡調査ではあるが、一時期の単回調査であるため季節間変動を確かめていないこと、また、日本と中国では労働環境や生活環境が異なる可能性があり研究結果の一般化には注意が必要であることが挙げられる。

結論として、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。

参考文献

- 1) Japan Oil, Gas and Metals National Corporation Mineral Resources Material Flow (in Japanese), Mineral Resources Information Center. 2009: In. http://www.jogmec.go.jp/mric_web/jouhou/material_flow_frame.html

- 2) Härmä M. Shift work among women—a century-old health issue in occupational health. *Scand. J. Work Environ. Health.* 2008; 34: 1-3.
- 3) Boggild H, Knutsson A. Shift work, risk factors and cardiovascular disease. *Scand. J. Work Environ. Health.* 1999; 25: 85-99.
- 4) Costa G, Haus E, Stevens R. Shift work and cancer - considerations on rationale, mechanisms, and epidemiology. *Scand. J. Work Environ. Health.* 2010; 36: 163-179.
- 5) Feskanich D, Hankinson SE, Schernhammer ES. Nightshift work and fracture risk: the Nurses' Health Study. *Osteoporos. Int.* 2009; 20: 537-542.
- 6) Rutenfranz J, Bolt HM, Ottmann W, Neidhart B. Combined effects of shiftwork and environmental hazards (heat, noise, toxic agents). *Arh. Hig. Rada. Toksikol.* 1989; 40: 257-276.
- 7) Aono H, Araki S. Circadian rhythms in the urinary excretion of heavy metals and organic substances in metal workers in relation to renal excretory mechanism: profile analysis. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1988; 60: 1-6.
- 8) Yokoyama K, Araki S, Sato H, Aono H. Circadian rhythms of seven heavy metals in plasma, erythrocytes and urine in men: observation in metal workers. *Ind. Health.* 2000; 38: 205-212.
- 9) Kanabrocki EL, Sothorn RB, Ryan MD, Kahn S, Augustine G, Johnson C, et al. Circadian characteristics of serum calcium, magnesium and eight trace elements and of their metallo-moieties in urine of healthy middle-aged men. *Clin. Ter.* 2008; 159: 329-346.
- 10) R Development Core Team R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2010.