

「ベリリウム化合物等の取扱作業等のおく露 防止及び健康管理に関する研究」

1. 研究実施期間

開始	令和2年4月1日
終了	令和6年3月31日

2. 研究概要

本研究の大局的な目的は、ベリリウム取扱事業場におけるベリリウムおく露状況の実態と作業者の健康影響を明らかにすると同時に、臨床研究において、ベリリウム感作及び慢性ベリリウム症（以下「CBD」という。）の医学的特徴を正確に把握し、職場におけるベリリウム衛生管理、及びベリリウム作業者の健康管理法を提案し、もって、我が国のベリリウム産業の健全な維持・発展に貢献することである。

各研究課題（サブテーマ）における目的は以下記載のとおり。

サブテーマ1：ベリリウム取扱事業場労働者を対象とした臨床研究

- ベリリウムおく露集団における、蛍光色素（アラマブルー）を用いたリンパ球幼若化試験（以下「ALMB-BeLPT」という。）によるベリリウム感作スクリーニング、及び低線量CT検査を実施し、おく露実態、生化学指標、臨床所見等の総合的知見の蓄積を図る。

サブテーマ2：ベリリウム取扱労働者のおく露実態調査、及びALMB-BeLPTの運用に関する研究

- ベリリウム取扱事業場におけるおく露実態を明らかにし、おく露評価手法の開発、特に、現場で問題となる比較的高濃度のベリリウムによる短時間おく露をいかに評価していくかを検討するとともに、おく露防止対策のあり方を提案する。
- 臨床的CBD認定患者、サルコイドーシス患者、ベリリウムおく露集団、健常者にALMB-BeLPTを実施し、ベリリウム感作判定に関するデータの蓄積を図り、ALMB-BeLPTのシステムティックな運用を目指す。

サブテーマ3：CBD 診断基準開発、治療及び肺サルコイドーシス（以下「サ症」という。）との鑑別に関する研究

- 職業性肺疾患である CBD 肺の診断に必要な知見の確立に加え、サ症と CBD の類似点と相違点を明らかにし、CBD 診断基準作成に資するデータの蓄積を図る。

3. 研究結果及び研究目標の達成度

3-1 研究結果

【サブテーマ1】

サブテーマ1では、WEB 情報などからベリリウム取扱事業所を独自調査し（約 30 社をリストアップ）、メールでの打診や WEB 会議などによる研究説明会を繰り返し、本研究への協力を要請した。最終的には、研究協力許可が得られた 6 事業所の作業員（17 名）に対して、ベリリウムを使用した作業内容、期間・頻度、健康状態などに関するアンケート調査を実施した。また、低線量 CT による胸部画像評価及び血液検査（サブテーマ2で報告）を行った。

アンケート調査から、使用しているベリリウムの種類や使用量、作業内容及びその頻度・期間は事業所や作業員によって様々であることが見えてきた。一方で、CBD と関連するような持続的な健康障害を訴える作業員はいなかった。

低線量 CT 撮影は事業場が位置する場所の最寄りの労災病院等、異なる複数の医療機関・CT 撮影装置で実施したが、事前に撮影条件を検討、条件統一をした上で画像処理を施したことで読影における問題点は特に発生しなかった。具体的な胸部 CT 所見としては、結節影 3 例（17.6%）、びまん性肺気腫 4 例（23.5%）、肺嚢胞 4 例（23.5%）を認めたが、いずれも炎症性変化や喫煙関連など非特異的所見であった。CBD の早期所見と考えられる、すりガラス影、粒状影、リンパ節腫大といった所見を認めた被験者はいなかった。今回、CBD を疑うような症状や画像所見を有する作業員を認めなかったが、下記サブテーマ2で記載する ALMB-BeLPT において、17 名中 2 名にベリリウム感作の可能性が示唆された。

【サブテーマ2】

サブテーマは「ベリリウムのばく露実態調査」と「ベリリウム感作検出における ALMB-BeLPT の運用に関する研究（現場作業員の検査、サルコイドーシス鑑別含む）」の二軸で実施してきた。

● ベリリウムのばく露実態調査（現場調査）

サブテーマ1において研究協力許可が得られた 6 事業場の内、作業現場の許可が出た 3 事業場（F、H、J）の現場調査を実施した。調査内容は以下の通りで

ある。

- 作業内容の把握と発塵しやすい作業の特定：ハンディー粉塵計により、作業者の各作業における発塵の状況を調査し、発塵しやすい作業（動作）を特定
- ベリリウムばく露濃度の把握：作業者に装着した個人ばく露測定装置により捕集された呼吸域における粉塵中ベリリウム濃度を ICP-MS で定量
- ベリリウム表面汚染等の把握：作業者が装着していた手袋、及び、作業台・機器等の表面を拭き取り、ベリリウム付着量を ICP-MS で定量

現場調査では、事前調査をした上で本調査の実施とし、事業場 F、H では本調査まで実施できたが、事業場 J では、本調査の実施都合がつかず、事前調査のみとなった。また、金属部品をベリリウム銅合金とは知らずに工学的対策等がなされていない環境で研磨してしまったと機構本部に相談があった事業場 K についても、事業者の希望に応じて急遽現場を確認した。

事業場 F では、金属ベリリウムを商品に取り付ける作業に携わる作業者に個人ばく露測定装置を装着してもらい、作業中（5 時間程度）のベリリウム個人ばく露測定を実施した。個人ばく露測定では、ベリリウム吸入ばく露量を ICP-MS 法で評価したが、検出限界 ($0.007 \mu\text{g}$) 以下であった。しかしながら、拭き取り試験において、作業者が着用していたゴム指サックや手袋、作業に使用した機器、作業場の各所からベリリウムが検出された。特に、指サック、及び、手袋、商品と直接接触する治具や機器では、 100cm^2 あたりの検出量として $5 \mu\text{g}$ 前後と比較的高濃度のベリリウムが検出された。また、濃度は低いものの作業スペースから 10m 以上離れた空調機や収納棚の上部からもベリリウムが検出された ($0.12\text{--}0.57 \mu\text{g}/100\text{cm}^2$)。なお、ベリリウムの表面濃度に関する基準として、米エネルギー省では、ベリリウム作業エリアの表面濃度を $3 \mu\text{g}/100\text{cm}^2$ 以下に保つこと（ただし、ドラフト内等閉空間は除く）、表面濃度が $0.2 \mu\text{g}/100\text{cm}^2$ を超える物は、ベリリウムの作業エリアから、それ以外の場所に持ち出せないことを規定している。本事業場ではベリリウム含有塵が常時発生している環境ではないが、商品を取り扱う際に、マイルドな摩耗によりベリリウムの極微小片が発生しているのではないかと考えられた。また、このベリリウム極微小片は飛距離からして、吸入性のサイズであると推察された。

事業場 J は酸化ベリリウムの扱いはある企業であり、作業者がドラフト内で酸化ベリリウム（粉体）の秤量作業等を実施している。秤量作業における個人ばく露測定では、ごく短時間（約 5 分）の作業であったが、作業者は作業中 $1.12 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と比較的高濃度のベリリウムにばく露していることが判明した。また、拭き取り試験では、作業部屋（ 16m^2 程度）に設置された収納棚の上部から非常に高濃度（ $78 \mu\text{g}/100\text{cm}^2$ ）のベリリウムが検出された。なお、作業者は防毒マ

スクをした上で、フルフェイスマスク（ナイロン不織布製）を着用、粉塵防護服、防護手袋を装着しており、作業後に作業部屋をシャワーで水清掃、自身もシャワーを浴びてから作業場から退出していた。

事業場 K は電子機器メーカーであり、作業者が、ある金属部品がベリリウム銅合金であることを知らずに工学的対策等がない環境で研磨し（紙やすり）、最大 0.72 mg のベリリウムを放出したとされている（自主清掃済み）。なお、本作業は、今回の 1 回限りのものである。研磨を行ったデスク周りを中心に 10 ヶ所の拭き取り試験を実施したところ、デスク上部でのみ、 $0.011 \mu\text{g}/100\text{m}^2$ のベリリウムが検出された（検出限界： $0.007 \mu\text{g}/100\text{m}^2$ ）。

上記調査したいずれの事業場においても、調査した範囲では現行の管理濃度や許容濃度を超えるばく露はなかった。一方で、作業ごとにみると短時間で高濃度ばく露する可能性が高い作業があるため（8 時間平均にすると許容濃度を超えない）、短時間ばく露限界値の導入が、ベリリウム感作防止に有効ではないかと考えられた。また、気中でのベリリウムの検出がなかった作業場においても、物の表面にベリリウム汚染が見られる状況であった。このことは、今回の調査では把握しきれていないベリリウムを飛散する短時間作業がある可能性を示唆するものである。さらに、ベリリウムと直接触れる治具や手袋では、高濃度ベリリウム汚染が認められた。表面汚染がベリリウム感作に関与することを示唆する研究も複数存在することから、事業者への注意喚起が必要であると考えられた。各企業には、現場調査の結果報告会を開催し、ばく露低減の方策等、ベリリウムの衛生管理等に関する助言をした。

● ベリリウム感作検出におけるアラマブルー法によるリンパ球幼若化試験（ALMB-BelPT 法）の運用に関する研究

【ベリリウム感作判定基準について】

これまでにベリリウム取扱経験者約 80 名を対象に ALMB-BelPT を実施し、ベリリウム感作者のリンパ球において、リンパ球増殖が惹起される BeSO_4 の濃度範囲を見出すと共に、臨床所見と突き合わせ、Stimulation Index（以下「S.I.」という。） ≥ 1.1 以上になったときに、ベリリウム感作有り（陽性）という暫定判定基準値を設定した。一方で、この判定基準値は、ベリリウム取扱経験者を対象とした検討から設定したものであるため、判定基準値を確固たるものにするためには、ベリリウムを取り扱ったことがない者（ネガティブコントロール：健康者）を対象にした検討が必須である。本研究では令和 2 年度からネガティブコントロール群の ALMB-BelPT を継続的に実施し、最終的に 48 名分のデータを蓄積することができた。今回の検討を通して、感作判定の基準値を S. I. ≥ 1.1 とすることは概ね妥当であると考えられたが、ベリリウム非取扱者（ネガティブコ

ントロール)のALMB-BelPT実施数が大幅に増えたため、検体の中には、S. I. =1.1とかなり近い値をとるものや、それをわずかに超える場合があることがわかってきた(約2%)。ネガティブコントロールはベリリウム感作者ではないことを前提にしているため、S. I. =1.1を判定基準とすると、本試験系では、約2%がテクニカルな問題等で偽陽性が発生する可能性があると考えられる。他方、CBD患者では、S. I. =1.4以上が安定して記録されるために、感作判定基準値としては、グレーゾーン(再検査領域)、例えばS. I. =1.1~1.2、の設定も検討が必要かもしれない。

【作業者のベリリウム感作の状況について】

現場調査をした企業の作業者を含め17名についてALMB-BelPTを実施し、2名にベリリウム感作の疑いがあると判定した。本研究における、ベリリウムにばく露されている作業者の感作率は11.8%である。これまでに報告されているベリリウム感作についての疫学調査では、職種・作業内容によっても感作率に幅があるが、概して2-18%程度とされている。本研究で得られた感作率は、サンプル数が少ないものの、過去の報告と相違ない結果であると考えられる。

【CBD類似疾患との鑑別について】

CBDの類似疾患にサ症があり、臨床所見、病理学的所見が酷似しているため、これらからは両者を区別はすることは困難であるとされている。一方で、CBDとサ症を鑑別することは、最適な医療行為(原因を明らかにした上での対処)やベリリウムの衛生管理、社会保障の有無の点等からも重要である。本研究では、サブテーマ3にあたる「CBD診断基準開発、治療及びサ症との鑑別に関する研究」の一環で、サ症患者についてもALMB-BelPTを実施しており、合計67名分のデータを蓄積した。サ症患者におけるALMB-BelPTのS. I. は、いずれもCBD患者のS. I. のように高値を記録しないものの、S. I. =1.1を超え、ベリリウム感作の可能性が疑われる患者は13名(約19%)になった。これら患者には、サブテーマ3においてヒアリングが実施された。サ症患者の中のCBD患者について、ドイツの研究グループの報告によると、職歴等から再検査が必要と考えられた84名のサ症患者をリクルートし、ALMB-BelPTを実施したところ、約40%に相当する34名が、実はCBDであったことが示されている。この報告を考慮すると、本研究ではサルコイドーシス患者67名のうち約19%がALMB-BelPTによりベリリウム感作が疑われる状況であるが、この割合もあり得るものと考えられる。

【HLA-DPB1遺伝子多型について】

HLA-DPB1(E69)の遺伝子を保有している場合、ベリリウムに対する感受性(感

作しやすくなる)が高まることが知られている(HLA-DPB1 E69 遺伝子を2つ有する場合、有しない者より約22倍、1つ有する場合、有しない者より約8倍程度感受性が高くなるとする報告がある)。本研究では、非ベリリウム取扱作業員：48名、ベリリウム取扱作業員：17名、CBD患者：2名、サ症患者：56名(時期的な問題により、一部遺伝子検査が実施できなかった)の約120名分のHLA-DPB1遺伝子多型データを蓄積することができた。結果として、全体の約70%がHLA-DPB1(E69)を保有していた。これは、日本人約3000名のHLA多型を調べたデータベースによるHLA-DPB1(E69)の保有率と一致している。米国のベリリウム工場に従事する作業員ら(約1300名)を対象とした疫学調査において、作業員らのHLA-DPB1(E69)の保有率は約20%とする報告があることを考慮すると、日本人はベリリウムに感受性が高い可能性があることを示唆するものである。一方で、今回の検査からは、ALMB-BelPT陽性判定者を含め、特定の被験者群でHLA-DPB1 E69の保有率が有意に変化するかどうかは、被験者数が少ない群もあり判断が難しい状況であった。

【サブテーマ3】

サブテーマ3では、CBDとサ症の類似点と相違点を明らかにするために症例収集をおこなった。CBD2症例、サ症67症例を収集した。

CBDの1症例は令和3年度に呼吸不全で死亡された。もう1症例は胸部CT画像所見で粒状影、縦隔リンパ節腫大は著変なかった。CBD2症例、サ症24症例について画像所見、検査所見を比較検討した。サ症の診断基準に用いられる指標からは、両者の鑑別は困難であった。

サ症のうち13症例でALMB-BelPT陽性であった。職業歴を確認した症例のうち6症例で、金属粉塵ばく露、または金属への接触が疑われる職業歴を認めたが、サ症診断時ベリリウムについての検討は実施されていなかった。金属ばく露を疑われる6症例も使用していた金属の種類を本人が把握できておらず、ベリリウム使用歴については確認できなかった。

病理検体が収集できたサ症11症例とCBD1症例の病理所見を検討した。肉芽腫の数や大きさには違いを認めなかった。CBD症例ではサ症と比較して、炎症性細胞浸潤部位と線維化領域の面積が大きく、肺胞管の直径が拡大していたが、症例数が少なく明確な差は指摘できなかった。ALMB-BelPT陽性サ症1症例につき病理解剖をおこなった。病理所見からは肉芽腫は認めず線維化巣、器質化巣を認めた。

画像所見、検査所見、病理所見からCBDとサ症の鑑別は難しく、職業歴の聴取からベリリウムばく露歴の把握は困難であり、CBDとサ症の鑑別のため、客観的な指標が必要である。

3-2 研究目標の達成度

本研究の研究目標は、ベリリウムの労働衛生管理に関する現状の課題について深掘りし、今後の行政施策に結びつけていくことを掲げてきた。本研究の実施期間はコロナ禍の中での実施となり、事業場現場調査、臨床検査等全てにおいて制限がかかった状態であったが、できる範囲の中で以下記載の成果をあげた。これらの知見は、今後の行政施策等に活用できるものであり、研究目標を達成するに近い状態にあるものと考えられる。

- アンケート調査及び現場調査を通して、我が国ではこれまでほとんど表の情報として出てくることがなかった事業所におけるベリリウム取扱実態の一部を明らかにした。
- 現場調査から、いずれの事業所においても、ベリリウムのばく露が、許容濃度等を超すようなことはなかったが（8時間平均をとるため）、短時間高濃度ばく露となる作業が存在することが明らかになった。
- 気中でベリリウムを検出できない場合であっても、作業台や器具がベリリウムで汚染していることが多々あることが判明した。また、作業場所から距離がある棚上部等においてもベリリウムの付着があることが明らかになった。このことは微細なベリリウム埃が発生する短時間作業が存在することを示唆するものであると考えられた。
- 金属ベリリウムの取扱作業中に装着していたゴム手袋に比較的高濃度のベリリウムが付着していることが明らかになった。このことは、金属ベリリウムを取り扱う際に、マイルドな摩耗が生じ、微細なベリリウム埃が発生していると考えられる。作業時における保護手袋装着の徹底を図るとともに、ベリリウム汚染された保護手袋の扱いを検討する必要があると考えられる。
- CBD 早期発見のための、低線量 CT 撮影条件及び画像処理条件を決定した。
- ベリリウム感作の有無を判断するために、ALMB 法を利用した BeLPT の手法を考案し、試験条件及び判定基準値を決定した。現在、我が国では、ALMB-BeLPT をルーティンで実施できる機関は存在せず、この点において、労働者健康安全機構は当該試験のノウハウを有する唯一の機関になった。
- ALMB-BeLPT によってベリリウム感作を調べた作業員 17 名の内、2 名がベリリウムに感作している可能性があることを示した。作業場環境測定において、気中でベリリウムが検出されることはなく、個人ばく露測定の結果においても、今回調査した作業においてはベリリウムにばく露している証拠はなかったことから、過去の別作業における短時間ばく露がベリリウム感作に関与した可能性があると考えられる。

- 個人ばく露測定の結果から、酸化ベリリウム（粉末状）による短時間高濃度ばく露を受ける作業があったが、当該作業に従事した作業者は粉末を吸引しないようにする保護具の着用が徹底されていた。ALMB-BelPTの結果においても、当該作業者のベリリウム感作は認められず、適切な保護具を着用することの重要性が改めて認識された。
- サ症患者（67名）にALMB-BelPTを実施したところ、ベリリウム感作の可能性が疑われる患者が13名存在した。本研究では、職業ばく露履歴のヒアリングや病理診断面から、現時点でこれら患者がCBDであることを確定できる程の強い証拠は見出されていない状態であるが、サルコイドーシス患者の中にCBD患者が混在している可能性があることを医療従事者間で広く周知する必要があり、職歴ヒアリングの結果、金属の取扱等疑わしい職歴がある場合はBelPTを実施できる体制をつくる必要があると考えられる。

ベリリウム感受性遺伝子として知られているHLA-DPB1（E69）の保有状況を調査した結果、本研究に参加した被験者の当該遺伝子の保有状況は約70%に達することが確認された。これは、HLA研究所が公開する日本人のHLAデータベースとも一致するものであった。なお、米国における当該遺伝子の保有状況は、州ごとにバラツキがあるものの、おおよそ20%程度である。本結果は、日本人が人種として、ベリリウムに対する感受性が高いことを示すものであり、ベリリウムを取り扱う事業者はこのことを認識し、作業者のベリリウムばく露の低減に取り組むべきである。

4. 行政的・社会的貢献度

本研究の実施により、我が国ではこれまでほとんど表の情報として出てくることがなかった事業所におけるベリリウム取扱実態が明らかになってきた。特に現場調査を実施できたことで、作業者がベリリウムにばく露するシチュエーションが、多くの場合、短時間作業によって生じているであろうことが把握できた。濃度基準値の設定や職業ばく露限界値（許容濃度）の見直しをする際には、短時間ばく露限界値の導入が重要なポイントになると考えられる。加えて、気中においてベリリウムが検出されない場合であっても、作業者が着用する手袋や、作業台、機具等の表面がベリリウムで汚染している場合が多いことが明らかになった。これらのことは、ベリリウムに関する行政施策等を講じる際に重要な知見になると考えられる。

また、ベリリウム感作の判定手法として、従来法よりも精度が高く扱いやすいALMB-BelPTを確立し判定基準値を決定したこと、低線量CTによりCBDの早期発見ができるようになったことは、ベリリウム取扱業務における労働者の健康管

理に大きく貢献するものと考えられる。他方、研究期間中を含め、現在も労働者健康安全機構、もしくは、労働安全衛生総合研究所にベリリウムの衛生管理に関する問い合わせがある状況であり、ベリリウム銅合金の誤認研磨事例の調査を含め、これら問い合わせに真摯に対応してきた。これらのことは社会的貢献になったと考えられる。特に、最近では、ALMB-BeLPTに関する問い合わせが多いが、現状、我が国では、ALMB-BeLPTに関するノウハウや慢性ベリリウム症に関する臨床的所見に関する知見の蓄積があるのは労働者健康安全機構のみであるため、必要に応じて機構がALMB-BeLPTや臨床的経過観察を実施することは、重要な社会的貢献になるものと考えられる。

5. 協働研究としての視点

本研究の特色は、労災病院の呼吸器専門医師（中部労災病院、旭労災病院）と、安衛研の研究者を中心に、協働で、ベリリウム合金等を扱う事業所を対象に、ばく露状況や健康障害の実態とベリリウム感作との関連、CTによる健康障害の早期評価の可能性、免疫学的知見などを総合的に解析する点である。本研究によって得られる知見は、我が国のベリリウム衛生管理やベリリウム取扱作業者の健康管理の見直しに直結するものと考えられる。

また、我が国におけるCBDとサ症について比較検討した報告や、サ症患者に対して詳細なベリリウムばく露歴の聴取やBeLPTについて検討した報告はない。両疾患が臨床的、病理学的に類似した特徴をもつことから、サ症例にベリリウムばく露や感作の観点からアプローチすることは独創的な研究と考える。また、CBDの長期の臨床経過についてはその報告は少ないため、症例集積による検討によって治療法の確立も期待される。