

## 総 説

トナー粒子における生体影響の解説と労働衛生管理への対応  
—継続的文献調査による検討—

森本泰夫, 大神 明, 幸地 勇, 内山鉄朗, 井手玲子, 明星敏彦, 東 敏昭

産業医科大学産業生態科学研究所

**抄録:** トナー粒子における生体影響の解説と労働衛生管理への対応—継続的文献調査による検討—: 森本泰夫ほか. 産業医科大学産業生態科学研究所—目的: トナーの加熱印字(プリントアウト)を行う際に超微細粒子が発生したことや粘膜刺激症状を認めたことから, トナーの生体影響に関する情報調査が必要となった. **方法:** トナー粒子だけでなく, 印字から発生が予想される付加的な化学物質も含め, 健康影響に関する文献を調査し, トナーの生体影響因子や影響予測因子を推測した. 本調査は, 2回目の調査であり, 1回目の調査との整合性を検討し, 新たな生体影響調査報告を以下のように要約した. **結果:** 1) トナー製造業やコピー従事者における4件の断面調査では, 明らかな肺への影響を認めなかった. 2) 印字における超微細粒子は, 定着装置の高温, トナーの充填率が高いことにより発生が多く, 印字休止中でも発生を認めた. 3) 高感度c-reactive protein, 心拍間変動係数は, 微細粒子の曝露指標だけでなく心血管系疾患の病態を反映するマーカー, 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) は, 溶接ヒュームの急性曝露マーカー, vascular endothelial growth factor (VEGF) やCA15-3 は, 肺線維症の感度や特異度の高いマーカーになりうる事が報告されていた. 4) 生体影響を反映するナノ粒子の物理化学的特性として, 表面積, 個数濃度, 重量濃度, 結晶構造など様々な特性が検討されているが, 決定的なものはない. **結論:** 以上の結果, 微細・超微細粒子の曝露だけでなく, 心・肺疾患の病態を反映するバイオマーカー候補が報告されていること, トナーによる超微

細粒子の発生には, 定着以外の要因も関与することが認められた. 本追加調査は, トナーの労働衛生や室内環境管理を行うのに十分な情報とはいえない. しかし, このような調査は, 情報を整理, 再検討し, 健康管理の方向性を修正に有用と考えられ, 今後行う予定である. (産衛誌 2010; 52: 201-208)

**キーワード:** Carbon black, Nanoparticle, Occupational health, PM2.5, Toner, Volatile organic compounds

## トナーに関する生体影響調査の経緯

トナーの印字コピーを行う時に, 超微細粒子が発生すること, および使用者に粘膜刺激症状が認められたことより, ドイツを中心にトナーの健康影響が社会問題となった<sup>1, 2)</sup>. しかし, 印字により発生する粒子がナノレベルと微細な粒子であるため, 計測方法が確立されていないので, どのような化学物質が発生したか不明であった. よって, まず, 生体影響に関する情報収集はどのようにして行うべきか, 何を検索すればよいか, から始まった. 様々な検討を重ねた結果, トナーの構成成分や印字プロセスから発生しそうな超微細粒子をリストアップし, 個々の成分に関する粒子の影響を調査することとした<sup>2)</sup>. 第1回目の情報収集, 検討の結果, 以下のように要約した. 1) 超微細粒子または volatile organic compounds (VOC) 曝露のバイオマーカーとして高感度c-reactive protein (CRP), 尿中 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG), 心拍間変動係数が有用であること, 2) トナー加熱印字の際の VOC 濃度は低かったが, 超微細粒子が発生したこと, 3) 超微細粒子の測定法として, scanning mobility particle sizer (SMPS) による個数基準計測が有効であること. これらの結果をトナーの生体影響情報として報告した.

しかし, その後もトナーに関わる生体影響の報告が多

2010年4月19日受付; 2010年5月31日受理

J-STAGE 早期公開日: 2010年6月29日

連絡先: 森本泰夫 〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘  
1-1 産業医科大学産業生態科学研究所快適環境部門  
呼吸病態学

(e-mail: yasuum@med.uoeh-u.ac.jp)

く発表されている。よって、今回、新たに得られた知見を集約・整理し、以前の知見との整合性を検討することとした。このような知見のフィードバックを繰り返すことにより、より信頼性の高い情報提供が可能と考えた。

### トナー関連論文の状況と収集方針

トナー関連の情報収集は、前回と同様にトナーの構成成分や臨床症状から予想される化学物質を想定し、“photocopy”, “toner”, “carbon black”, “titanium dioxide”, “silica”, “nanoparticle”, “PM2.5”, “pulmonary fibrosis”, “inhalation”, “intratracheal instillation”などをキーワードとして検索し、2008年から2009年の関連論文を中心に収集した。トナー関連物質の曝露状況、病態やバイオマーカー関連の知見を、以下のように4分類した。

- (1) トナー自体の疫学研究と動物試験の知見の収集
- (2) トナー構成成分、印字プロセスから放出されることが想定される物質の生体影響に関する知見の収集 (VOCと超微細粒子など)
- (3) Particle matter 2.5 (PM2.5) や工業用ナノ材料などの微細粒子、超微細粒子の生体影響に関する知見の収集
- (4) 呼吸器疾患のうち、代表的な疾患 (間質性肺炎、じん肺、アレルギー疾患、肺腫瘍、慢性閉塞性肺疾患) の病態を予測しうるバイオマーカーの知見の収集

これらの分類に基づいて、生体影響に重要と考えられる論文を、前回の報告をふまえて紹介する。

#### 1) トナーの疫学調査や動物試験からの知見

前回の報告では、トナーの疫学調査として唯一の論文であるNakadateら<sup>3)</sup>のトナー製造業における断面調査を紹介し、明らかな肺障害を認めなかった。

この後、3報が報告された<sup>4-6)</sup>。2報は、日本におけるトナー製造業の断面調査であり、もう1報は、台湾におけるトナー印刷業者の断面調査であった。

日本での断面調査として、Kitamuraら<sup>4)</sup>は、トナー取り扱い作業群809人、対照群805人を対象に呼吸機能検査、血液検査、酸化ストレス指標である尿中8-OHdGの測定を行った。全ての検査においてトナー取り扱い作業群と対照群の間には有意差は認められず、トナー曝露状況と調査結果の間にも関連は認めなかった。また、Terunumaら<sup>5)</sup>の断面調査において、トナー作業群では呼吸器症状の有訴率が高いこと、胸部レントゲン写真で軽度の線維化像を認めたことを報告したが、これらの異常と曝露との関連は認めてなく、有訴率の差については情報バイアスの可能性を指摘した。

一方、台湾の印刷業者の断面調査は、まさに、印字コ

ピーを伴う作業を対象としており、さらに意義深い。Yangら<sup>6)</sup>は、コピーセンターで働くトナー印刷業者を対象に、慢性呼吸器症状と急性刺激症状の有訴率の調査を、米国胸部疾患学会の質問票を用いて行った。喀痰、咳嗽、喘鳴などの慢性呼吸器症状の有訴率は、曝露群で高い傾向を示したが、有意差を認めなかった。印刷業者に有意な症状を認めなかった背景として、コピーセンターでの曝露レベルは十分安全な域に制御されていることを示唆している。今までの断面調査の結果をまとめると、現状においてトナーによる肺障害性を認めていない。

動物試験では、新たに吸入曝露試験が1報報告された。前回は、粉碎法で作成されたトナーの長期吸入曝露試験の報告であり、軽度の線維化を認めたが、肺腫瘍の発生は認められなかった。今回は、新たに重合法により製造されたトナーの長期吸入曝露試験による有害性評価が報告された。重合法は、従来の粉碎法より形状や粒径の制御が容易で、現在では製造法の主流である。Morimotoら<sup>7)</sup>は、重合法にて作成されたトナーをラットに2年間の吸入曝露 (低濃度:  $1.6 \pm 0.2 \text{ mg/m}^3$ , 中等濃度:  $4.4 \pm 0.3 \text{ mg/m}^3$ , 高濃度:  $16.3 \pm 0.6 \text{ mg/m}^3$ ) を行い、肺における腫瘍や線維化所見とマトリックス関連遺伝子発現の検討を行った。腫瘍に関しては、肺腫瘍の発生はなく、腫瘍マーカーである8-OHdGの有意な増加は認められなかった。炎症や線維化に関しても、軽度の線維化や炎症巣の発症を濃度依存的に認めたが、炎症線維化の関連遺伝子としてtype 1 collagen, matrix-metalloproteinase-2 (MMP-2), tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) の発現亢進は認められなかった。これらの結果から、粉碎法と同様に腫瘍誘発能が低いことが示唆された。主流の製造法による動物曝露試験が報告されていることは、生体影響情報として、有用性が高いと考える。

#### 2) トナーやVOCの曝露に関する研究

室内大気中には、超微粒子、VOCなど、多数の化学物質が存在し、事務所などの職場空間での稼働時のプリンターやコピー機からの排出および健康影響も含めて、いくつか報告されている。

台湾のコピーセンターにおいて、環境および個人サンプリングでVOCが測定され、健康影響が検討された<sup>8)</sup>。ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレン、スチレンは環境測定と個人サンプリング間で差は認められず、台湾の許容曝露限界値以下であった。しかし、対象のすべてのセンターにおける生涯がんリスクは、 $1 \times 10^{-6}$ を超えていた。また、PM2.5のレベルは、台湾環境保護庁の推奨レベルを上回っている場合があった。台湾のコピーセンターを対象とした他の研究では、上記5つの有機溶剤測定の結果、トルエンが高い濃度を示す一

方、他の化合物の濃度は測定場所で大きく異なっていた<sup>9)</sup>。

超微細粒子に関して、VOCs、ガス状物質の凝縮、オゾンによる粒子生成することも報告されている。

Salonenら<sup>10)</sup>は、オフィス環境において、感覚器刺激とVOCおよびアルデヒドの関連を評価したところ、VOCおよびホルムアルデヒド曝露により上気道症状の頻度が上昇したが、症状と明らかな関連は認められなかった。Solomonら<sup>11)</sup>は、大学建屋の室内環境にて、モノテルペン、アルデヒド、アセトンは室外と比べて全般的に高い室内濃度であった。測定対象としたVOCの多くは、室内濃度が週末より平日で2-10倍高かったことから、ヒトの活動との強い関連が示唆された。真鍋ら<sup>12)</sup>が、大型店舗内のVOCとホルムアルデヒドについて調査したところ、室内濃度は厚生労働省が定めている室内濃度指針値を下回っていたが、室外に比べて明らかに高かった。

室内汚染のレビュー<sup>13)</sup>によると、VOC、オゾン、多環芳香族炭化水素、フタル酸エステルは、コンピューター、プリンター、コピー機などを含む様々な発生源から生じている。ユーザーが長時間発生源に近接していれば、個人曝露データは汚染物質の室内平均濃度より高いことが予想される。健康リスクを評価するために、曝露について考慮すべき事項は、放出強度、放出から個人曝露への関連、放出された化学物質の毒性、代替物質のコストとインパクトである。

プリンターや複写機から発生するVOCや超微細粒子の解明、その発生状況や機序に関する報告が行われている。装置を覆うようなテストチャンバー（容積1から33m<sup>3</sup>）とオフィスの開放空間において計測した結果が報告され、VOCと超微細粒子の発生源がトナー、本体の部品などであること、プリンターや複写機のメーカー、機種、内部の構造、フィルタの性能などがVOCと超微細粒子の発生の因子としてあげられていることを指摘している。Brown<sup>14)</sup>はテストチャンバーを用い、乾式複写機1機種が作動、待機、オフの状態、VOC、オゾン、吸入性粒子、ホルムアルデヒド、二酸化窒素を測定した。VOCの80%がエチルベンゼン、キシレン、スチレンであった。総VOC濃度は1,900μg/m<sup>3</sup>と暫定目標値(400μg/m<sup>3</sup>)より高い。VOCは電源オフでも濃度は低いと検知されるので、トナー由来と思われる。粒子濃度は、最大50μg/m<sup>3</sup>となった。Hsuら<sup>15)</sup>は3社の乾式複写機を、テストチャンバーで待機-作動-待機モードで作動させ、VOC(ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレン、スチレン)を測定した。メーカーによってVOCの発生量は異なり、全体としてVOC発生が多い機種、ベンゼンとトルエンの量の多い機種があった。また同時に発生するオゾンによって一部のVOC

が酸化分解することが認められた。Heら<sup>16)</sup>はプリンターや複写機を使用しているオフィスにおいて室内空気の粒子状物質の計測、またテストチャンバーを利用した計測も行った。62台のプリンターについて発生する粒子状物質の個数濃度の計測を、オン・オフ、それぞれで行い、その濃度比を求めた。濃度比1程度の発じんのないプリンター(なし)、濃度比1.1-5(低)、濃度比5.1-10(中)、濃度比10以上(高)に分類した。この分類から、低、中、高濃度発生種の3種のプリンターを選び、テストチャンバーで詳細な測定を行った。低のプリンターでは排出粒子の個数基準平均径が73nmで、中と高では46nmと40nmであり、中と高ではその98%以上がナノ粒子であることがわかった。同じプリンターでは新しいトナーカートリッジの方が古いカートリッジより25nm以下のナノ粒子をより多く発生した。一方、PM2.5の質量濃度は、低のプリンターの方が高のプリンターより高かった。

Wensingら<sup>17)</sup>はテストチャンバーでの複写機由来粒子を測定し、粒子の発生パターン(モードが10nmと40nmの二つのピーク)を計測した。一定して粒子を発生する機種と、一時期に多量に発生する機種があった。トナーも紙も入れないで作動するプリンターを用いて計測した結果、高温融着ユニットが超微細粒子の発生源の一つであると報告している。また複写機由来粒子の化学分析により難燃材であるtri-xylyl phosphateを同定した。

### 3) トナーの構成成分粒子やナノ粒子に関する研究

トナーから発生しうる化学物質として、トナーの主成分であるカーボンブラック、表面に付着している二酸化チタンやアモルファスシリカなどのナノ粒子が発生することが考えられる。

カーボンブラックに関する前回の報告<sup>2)</sup>では、疫学的調査において、カーボンブラックと肺がんの明らかな関連を認めていないこと、動物試験では、気管内注入試験において肺腫瘍の発生を認めることを報告した。また、微細なカーボン主体の大気汚染粒子であるPM2.5は、死亡率の上昇など急性影響を引き起こすことを報告した。

今回は、長期吸入動物曝露試験、気管内注入試験が各々1報ずつ追加された。Ishimatsuら<sup>18)</sup>によると、カーボングラファイトウイスキーをラットに2.6±0.5mg/m<sup>3</sup>にて1年間の吸入曝露試験を行い、曝露終了3日後と1年後に、肺の病理学的検討とカーボングラファイトウイスキーのクリアランスを解析した。肺の病理所見としては、3日後に腺腫を1匹認めたが、1年後ではがんも腺腫も認められなかった。ただし、すべての曝露群において、軽度な線維化、数例に上皮細胞の過形



成を認めた。カーボングラファイトウイスキーのクリアランスに関しては、1年後においても総カーボングラファイト量の30%くらいしか排泄されなかった。カーボングラファイトウイスキーは繊維状物質ではあり、排泄遅延しているが、腫瘍誘発性が低いことを示唆した。

Sagerら<sup>19)</sup>は、肺障害におけるナノ粒子の重量または表面積基準の有用性を評価するため、ラットにカーボンブラックのウルトラファイン粒子（ナノ粒子：粒径14nm）とファイン粒子（サブミクロン粒子：粒径260nm）をそれぞれ異なる用量で気管内注入し、炎症と細胞毒性を、重量濃度基準と表面積基準にて比較検討した。重量濃度基準では、ウルトラファイン粒子は、用量依存性の炎症反応、細胞毒性をひき起こし、ファイン粒子と比較して65倍もの有意な反応が認められた。ただし、これらの反応は一過性であった。一方、表面積基準で等量化した場合、ウルトラファイン粒子は、ファイン粒子と比較し有意な炎症性、細胞毒性変化を認めなかった。つまり、粒子のサイズにかかわらず、同一の用量反応関係を認めた。また、二酸化チタンのウルトラファインとファイン粒子においても同追加試験を行い、表面積基準にて等量化すると同様に同一直線上の用量反応関係を認めた。ただし、二酸化チタンの方が、基準あたりの反応性が高かった。

トナーの表面に付着粒子として、二酸化チタンとアモルファスシリカがあげられるが、以前の報告では、いずれの粒子も、動物曝露試験においてミクロンサイズよりナノサイズが炎症誘発作用を示すことが報告されている。今回は、二酸化チタンにおいて、New Energy and Industrial Technology Development Organization (NEDO) プロジェクト2報を含めた3報を報告する<sup>20, 21)</sup>。

Kobayashiら<sup>20)</sup>は、異なるサイズの粒子によって引き起こされる生体影響を比較するため、ラットに、3種類の粒径サイズ（一次粒径：5nm, 23nm, 154nm）の二酸化チタンナノ粒子を気管内注入し、好中球を中心とした肺内炎症反応を検討した（NEDOプロジェクト）。粒径サイズの小さい粒子ほど好中球浸潤作用を示したが、いずれも一過性であり、1週間以降には反応は消失し、差異は認められなかった。また、同一の一次粒径で凝集サイズの差異を検討した結果では、凝集サイズによる反応性に有意差は認められなかった。

また、Hanaiら<sup>21)</sup>も、NEDOプロジェクトにおいて、二酸化チタンナノ粒子のリスクに関する文献的レビューを行った。その結果、二酸化チタンナノ粒子を取り扱う労働現場での、週5日、1日8時間の労働を想定した場合の許容曝露濃度を、最も反応性が強いP25-TiO<sub>2</sub>粒子の試験結果を用いて1.2mg/m<sup>3</sup>と提案している。ただし、この評価における許容曝露濃度の推定方法および推定値は、暫定的なものであり、2011年に公開を予定してい

る最終版では、新たな科学的知見や手法の改善によって変更される可能性がある。別のNEDOプロジェクトでは、二酸化チタンナノ粒子の吸入曝露試験の検討も行った。二酸化チタンナノ粒子を、平均凝集径50nm日平均曝露濃度2.8×10<sup>5</sup>個/ccにて4週間の吸入曝露を行い、肺内炎症を検討したが、非曝露群と比較して有意な炎症細胞浸潤は認められなかった。

Sagerら<sup>22)</sup>は、二酸化チタンのウルトラファイン粒子（アナターゼ/ルチル：21nm）とファイン粒子（ルチル：1μm）の気管内注入試験を行い、表面積基準と重量基準にて肺内反応を検討した。重量濃度基準での比較では、ウルトラファイン粒子はファイン粒子よりも有意な炎症増加と細胞毒性を示したが、表面積基準で比較すると、同一の表面積ではウルトラファイン粒子、ファイン粒子の炎症や細胞毒性の差異は、わずかであった。以上の結果より彼らは、粒子の表面積は、粒子の毒性研究を行う上で重量基準よりもより適切な濃度基準であることを主張している。

これに対して、Warheitら<sup>23)</sup>は、二酸化チタンナノロッドとナノドットのラットへの気管内注入試験を行い、粒径や表面積が及ぼす肺の反応性を検討した。彼らは、3種類の二酸化チタン粒子（ルチル型：粒径～300nm, アナターゼ型ナノロッド：粒径200nm×35nm, アナターゼ型ナノドット：粒径10nm以下）を用いて気管内注入した。その結果、ナノロッドとナノドットは注入後に一過性の肺炎を起こしたのみであった。また、BAL中の総細胞数、好中球比率、lactate dehydrogenase (LDH) 活性などの毒性パラメータの検討では、粒径や表面積に依存しなかった。また、彼らは、表面性状や結晶構造の異なる二酸化チタンナノ粒子も気管内注入し、粒子の結晶質構造や、表面生理活性が毒性に関与していることを報告している。

#### 4) 心・肺疾患のバイオマーカーに関する研究

バイオマーカーは大きく3つに分類され、すなわち曝露量を反映するマーカー、病態を反映するバイオマーカー、個体の感受性を反映するマーカーである。前回は、PM2.5やVOCなどの曝露マーカーを中心として報告したが、今回は病態を反映するマーカーの報告が多く、新たな肺の線維化マーカーも報告されている。

##### (1) 高感度CRP

CRPは肝細胞から産生される循環性の急性期蛋白であり、炎症性疾患の活動性を反映する。前回<sup>2)</sup>は、1) PM2.5 100μg/m<sup>3</sup>増加により、高感度CRPが0.81mg/dl増加すること、2) 道路料金回収作業のpanel研究において、PM2.5が10μg/m<sup>3</sup>増加すると高感度CRPが32%増加したこと、3) ドイツのコホート研究においても、TSP 26μg/m<sup>3</sup>の増加は、高感度CRPの80%値の

上昇 (odd ratio 1.31 (95% CI ; 0.97-1.67)) を引き起こしたことを報告し、曝露指標として有用であることを示した。

今回は、PM2.5が、心血管系疾患を誘発することが報告されており、高感度CRPと心血管系疾患及び曝露対象臓器である肺疾患との関連を示す報告を紹介する。

Wilsonら<sup>24)</sup>は、フラミンガムスタディのデータを用いて高感度CRPと心血管系疾患との関連を検討し、高感度CRPが3mg/lを超えると、心血管系疾患発生のハザード比が2.4 (95% CI ; 1.82-3.25) となることを示した。さらに、年齢、性別、収縮期血圧、総コレステロール、HDLコレステロール、糖尿病の有無、喫煙状況、高血圧の有無といった従来からのリスク因子に、高感度CRPを加えることが、心血管系疾患発生の予測に有用となることを報告した。Mugaboらは、CRPと糖尿病における血管炎との関連をレビューし、高血糖状態、アディポカイン、変性リポタンパク質や遊離脂肪酸の増加が血管内皮細胞、単球、マクロファージを刺激し、CRP産生を惹起するため、これが2型糖尿病における血管炎の程度を反映すること、及びバイオマーカーになりうることを示唆した。

Dahlら<sup>25)</sup>は、chronic obstructive pulmonary disease (COPD) の早期発見と予後に関する遺伝的マーカーとして、a-antitrypsin, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), Mannose-binding lectin-2 (MBL-2) 遺伝子があり、バイオケミカルマーカーとして、fibrinogen, 高感度CRPを挙げている。高感度CRPが3mg/lを超えるとCOPD関連の入院 (ハザード比 1.4, 95% CI ; 1.0-2.0) や死亡 (ハザード比 2.2, 95% CI ; 1.2-3.9) のリスクが高くなることを報告した。

## (2) 心拍間変動係数

前回<sup>2)</sup>は、心拍間変動係数の時間領域である standard deviation of normal-to-normal intervals (SDNN) や副交感神経調整の時間領域である root of the mean of squared differences between adjacent NN intervals (r-MSSD) に関して、1) PM2.5が100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加するとSDNNが35 msec, r-MSSDが42 msec減少すること、2) 溶接ヒュームやオイル燃焼物のPM2.5が100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加すると、SDNNが1.4%減少すること、3) 台湾においてNC<sub>0.02-1</sub>サイズの個人曝露における10,000 particles/cm<sup>3</sup>の増加は、SDNNの0.68-1.35%減少、r-MSSDの1.85-2.58%減少につながることを報告した。

今回は、若年者においてPM2.5による自律神経制御障害を認めたこと<sup>26)</sup>を紹介する。

Wuらは、PM2.5の曝露が若年者の心臓の自律機能に与える影響の検討において、若いタクシードライバー11名の長時間心電図を北京オリンピックの開催前、開

催中、開催後の3回測定した。その結果、PM2.5が69.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加すれば、SDNNは2.2%低下し、交感神経と副交感神経の混合の影響を反映する低周波成分 low-frequency (LF) は4.2%、心迷走神経遠心路を反映する高周波成分 high-frequency (HF) は6.2%低下することを認めた。このことは、若年者においても、大気環境汚染による自律神経制御障害があることを示唆した。

## (3) 尿中8-OHdG

酸化的ストレスによる代表的DNA損傷である8-OHdGは、様々な疾患の病態の活動性マーカーである。前回<sup>2)</sup>は、ボイラー作業員において、PM2.5が1mg/m<sup>3</sup>の上昇とともに尿中8-OHdGが1.67 $\mu\text{g}/\text{g}$ 増加し、曝露のマーカーとして有用であることを紹介した。今回は、溶接の急性曝露による急性期の生体反応に対する尿中の8-OHdGが上昇することが報告された。Nuerbergら<sup>27)</sup>は、溶接ファイン粒子の酸化的ストレスを検討するために41名の溶接作業員の尿を基礎値、シフト直後、就寝時、翌朝など24時間をとおして採取し、8-OHdGを測定した。シフト前後の比較では、シフト後に8-OHdGの生成亢進を認めたこと、また、シフト後にみられた8-OHdGの上昇は、翌日の朝までには低下したことより、8-OHdGは、溶接の急性曝露を反映するマーカーであることが示唆された。

## (4) SP-A, SP-D, KL-6

Surfactant protein-A (SP-A), surfactant protein-D (SP-D), sialylated carbohydrate antigen KL-6 (KL-6) は、過敏性肺炎や間質性肺炎の病態のマーカーとして知られており、前回<sup>2)</sup>は、インジウムの曝露の指標として有用であることを報告した。

今回は、肺の線維化の進行や予後リスクとの関連が報告された。Kinderら<sup>28)</sup>は、特発性肺線維症患者の血清SP-A, SP-Dを経時的に測定することにより予後予測を検討した。SP-Aでは49ng/mlの上昇は、1年後の死亡リスクが3.3倍増加したが、SP-Dでは、死亡率との間に有意な関連は認められなかった。臨床的予測因子にSP-AとSP-Dを加えると、1年後の死亡率予測が改善した。これらのことからSP-A単独でも特発性肺線維症患者の早期死亡を独立して予測することが可能であること、さらにSP-AとSP-Dを臨床的予測因子に加えると、予後予測に有用であることが認められた。

## (5) Vascular endothelial growth factor (VEGF)

VEGFは、血管新生に関わる血管内皮細胞成長因子であり、今回新たなマーカーとして報告する。Andoら<sup>29)</sup>は、idiopathic pulmonary fibrosis (IPF: 特発性肺線維症)、肺がん、健康人の血中VEGFを測定することにより、VEGFが線維症の重症度や進行に関与するか検討した。Arterial/alveolar oxygen tension ratio (AaDO<sub>2</sub>)

の高値の IPF 患者における VEGF は、健常人より高く、さらに、CRP, LDH, KL-6, SP-D と比較しても、VEGF は、AaDO<sub>2</sub> の高値で定義された疾患重症度において最も高い area under the receiver operating characteristic (AUC) 曲線 (ROC 曲線下面積) を示した。さらに、VEGF と % 予測肺活量の月間変化量と逆相関を示した。これらのことから VEGF は、IPF の重症度を反映し、疾患の進行を予測しうることを示唆した。

#### (6) CA 15-3

糖鎖抗原である CA15-3 は、乳がん腫瘍マーカーとして知られているが、今回新たに線維化との関連も報告された。Ricci ら<sup>30)</sup> は、CA15-3 と肺の線維化との関連を調べるために、異なる線維化ステージの線維症患者の血清中 CA15-3 濃度を測定した。線維化が進行しているサルコイドーシスの 3 期や特発性肺線維症では、血中濃度の増加を認め、線維化が軽度かほとんど認められないサルコイドーシスの 1 期、2 期では増加しなかった。さらに、進行例において、CA15-3 の増加が、肺活量低下、肺拡散能の低下、高分解能 computed tomography (HRCT) 所見と相関し、CA15-3 の免疫染色にて fibroblastic foci の fibroblast が陽性であることが認められた。これらのことから CA15-3 は、間質の傷害、肺の線維化の線維芽細胞活性や進行と関わっており、進行性の線維化の感度の良いマーカーと考えた。

#### (7) 8-isoprostane

アラキドン酸の酸化的代謝物である 8-iso-prostaglandin F<sub>2α</sub> (8-isoprostane) は、酸化的ストレスのバイオマーカーとして広く研究されており、糖尿病、肥満、冠動脈疾患、気管支喘息、急性呼吸不全症候群の病態のマーカーとなることが報告されている。Nuernberg ら<sup>27)</sup> は、溶接ファイン粒子 (PM<sub>2.5</sub>) 曝露と酸化的ストレスとの関連を検討するために、41 名の溶接作業員の尿を基礎値、シフト直後、就寝時、翌朝など 24 時間をとおして採取し、8-isoprostane を測定した。急性溶接曝露 (ファイン粒子) は、シフト前後における 8-isoprostane は有意ではないが上昇し、シフト後は有意に低下した。筆者等は、急性溶接曝露による 8-isoprostane を介した全身性炎症が、鈍的反応であることを示唆した。

#### (8) COPD 質問票

臨床症状、年齢、喫煙状況などを中心とした 8 項目の非常に簡便な自己記入式質問票である COPD 質問票 (IPAG) が COPD のスクリーニングに有用であることを前回報告した。今回は、この質問票を用いた大規模研究調査が報告された。小倉ら<sup>31)</sup> は、人間ドック受診者を対象として COPD 質問票の得点と肺機能の 1 秒率を照合した。40 歳以上で非喫煙者を含む 11,166 例のうち、COPD 質問票カットオフ値 17 点以上 (最高 38 点) のハイリスク者は 27.5% であった。また、1 秒率 70% 未満

の airflow 制限例では、ROC 曲線下面積 (AUC) が 0.755、感度 0.666、特異度 0.736 であった。日本人において COPD 質問票カットオフ値 17 点は、COPD のスクリーニングに有用であった。

#### 5) 終わりに：現在の課題

粉体であるトナーを用いた印字、印刷に伴い発生する微粒子、VOCs、オゾンなどの気体、これに環境要因が関与した複合要因による健康影響が室内汚染の課題となつて久しい。製造者の責任としてトナー自体の吸入、接触による影響調査が実施されてきたが、一方で粒径が減少、表面添加剤のナノ領域微粒子化、化学組成の変化など、新たな評価が必要な要因が常に加わっている。管理が行いやすい製造工程では、曝露の最小化を図る改善が続けられる一方、メンテナンスなどの非正常曝露、上記のような複合要因への曝露が想定される使用現場、回収過程などでの安全、さらには環境への影響については制御が難しいのが実情である。製品自体の安全性については勿論、その使用に伴う付帯要因との混合影響についての研究は今後とも必要である。

神経系、循環器 (血管) 系など呼吸器以外の臓器への影響が、超微細粒子において問題として指摘されている。今後トナー粒子でもこうした点が検討されるべきか否かには、製造工程、使用時の超微細粒子発生状況の把握が必要である。現在の事務機器使用時の微粒子発生状況測定結果では、認められる微粒子の由来、発生要因が未だ十分に確認されていない。測定方法の進歩が未だ必要とされる分野でもある。また、混合曝露の影響は、免疫特性などの個体要因と大きく関与する可能性もある。本論で解説したように、こうした影響についての感度の高い客観的評価指標の開発も重要な課題と考える。

現状では、コピーはスキャン機能と印刷機能 (プリンター) を複合した機能機器となっており、その印刷ではトナーが主流であることに変わりはない。また、こうした製品の多くのシェアを日本の企業が占めている。トナーを使用するコピー、印刷システムの安全という視点での研究に日本が主要な役割を果たす必要があると考える。

こうした物質、システムについての研究では、技術変化への追尾も不可欠である。ナノ粒子の生体影響研究について OECD 諸国で試みられているような、国際分担研究も限られた資源の有効活用の点で意義が大きい。管理研究による特定の「意図」の介入のリスクはあるものの検討が必要で、企業の自主的研究の他に、基金方式による第三者への委託研究の仕組みもあるべきであろう。一方では、生体影響ならびに生態系への影響について、過度の危機感に基づく際限なき研究投資がふさわしいか否かにも議論がある。実効的、効率的な評価が可能な影



響予測（リスクアセスメント）システムの開発も重要な課題である。

## 文 献

- 1) Stelting HJ. Krank durch Toner-Erfahrungen mit einer Nanopathologie. *Umweltmed Forsch Prax* 2006; 11: 329-37 (in German).
- 2) 森本泰夫, 喜多村紘子, 空閑玄明, ほか. トナー粒子における新たな生体影響調査と労働衛生管理について. *産衛誌* 2009; 51: 1-10.
- 3) Nakadate T, Yamano Y, Omae K, et al. A cross section study of the respiratory health of workers handling printing toner dust. *Occup Environ Med* 2006; 63: 244-9.
- 4) Kitamura H, Terunuma N, Kurosaki S, et al. Cross-sectional study on respiratory effect of toner-exposed work in manufacturing plants, Japan: pulmonary function, blood cells, and biochemical markers. *Hum Exp Toxicol* 2009; 28: 331-8.
- 5) Terunuma N, Kurosaki S, Kitamura H, et al. Cross-sectional study on respiratory effect of toner exposure. *Hum Exp Toxicol* 2009; 28: 325-30.
- 6) Yang C-Y, Haung Y-C. A cross-sectional study of respiratory and irritant health symptoms in photocopier workers in Taiwan. *J Toxicol Environ Health A* 2008; 71: 1314-17.
- 7) Morimoto Y, Hirohashi M, Kasai T, et al. Effect of polymerized toner on rat lung in chronic inhalation study. *Inhal Toxicol* 2009; 21: 898-905.
- 8) Lee CW, Dai YT, Chien CH, Hsu DJ. Characteristics and health impacts of volatile organic compounds in photocopy centers. *Environmental Research* 2006; 100: 139-49.
- 9) Lee CW, Hsu DJ. Measurements of fine and ultrafine particles formation in photocopy centers in Taiwan. *Atmospheric Environment* 2007; 41: 6598-609.
- 10) Salonen H, Pasanen AL, Lappalainen S, et al. Volatile organic compounds and formaldehyde as explaining factors for sensory irritation in office environments. *J Occup Environ Hyg* 2009; 6: 239-47.
- 11) Solomon SJ, Schade GW, Kuttippurath J, Ladstatter-Weissenmayer A, Burrows JP. VOC concentrations in an indoor workplace environment of a university building. *Indoor and Built Environment* 2008; 17: 260-8.
- 12) 真鍋龍治, 櫻田尚樹, 加藤貴彦, ほか. 大型店舗内の空気汚染及び個人曝露調査. *日衛誌* 2008; 63: 20-8.
- 13) Destailats H, Maddalena RL, Singer BC, Hodgson AT, McKone TE. Indoor pollutants emitted by office equipment: a review of reported data and information needs. *Atmospheric Environment* 2008; 42: 1371-88.
- 14) Brown S.K. Assessment of pollutant emissions from dry-process photocopiers. *Indoor Air* 1999; 9: 259-67.
- 15) Hsu DJ, Huang HL, Lin HY, et al. Potential volatile organic compound exposure from dry process photocopiers in operation-idle mode. *Bull Environ Contam Toxicol* 2006; 76: 922-9.
- 16) Congrong HE, Morawska L, Taplin L. Particle emission characteristics of office printers. *Environ Sci Technol* 2007; 41: 6039-45.
- 17) Wensing M, Schtipp T, Uhde E, et al. Ultra-fine particles release from hardcopy devices: sources, real-room measurements and efficiency of filter accessories. *Sci Total Environ* 2008; 407: 418-27.
- 18) Ishimatsu S, Hori H, Kasai T, et al. Biological effect of carbon graphite whisker in rat lung by long-term Inhalation. *Inhal Toxicol* 2009; 21: 668-73.
- 19) Sager TM, Castranova V. Surface area of particle administered versus mass in determining the pulmonary toxicity of ultrafine and fine carbon black: comparison to ultrafine titanium dioxide. *Part Fibre Toxicol* 2009; 4: 6-15.
- 20) Kobayashi N, Naya M, Endoh S, et al. Comparative pulmonary toxicity study of nano-TiO(2) particles of different sizes and agglomerations in rats: different short- and long-term post-instillation results. *Toxicology* 2009; 264: 110-8.
- 21) Hanai S, Kobayashi N, Ema M, et al. Risk assessment of manufactured nanomaterials-titaniumdioxide —interim report issued on October 16, 2009. Executive Summary. [Online]. 2009 [cited 2010 Apr 18]; Available from: URL: [http://www.aist-riss.jp/main/modules/product/nano\\_rad.html](http://www.aist-riss.jp/main/modules/product/nano_rad.html)
- 22) Sager TM, Kommineni C, Castranova V. Pulmonary response to intratracheal instillation of ultrafine versus fine titanium dioxide: role of particle surface area. *Part Fibre Toxicol* 2008; 1: 5: 17.
- 23) Warheit DB, Reed KL, Sayes CM. A role for nanoparticle surface reactivity in facilitating pulmonary toxicity and development of a base set of hazard assays as a component of nanoparticle risk management. *Inhal Toxicol* 2009; Suppl 1: 61-7.
- 24) Wilson PW, Pencina M, Jacques P, et al. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008; 1: 92-7.
- 25) Dahl M, Nordestgaard BG. Markers of early disease and prognosis in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 157-67.
- 26) Wu S, Deng F, Niu J, et al. Association of heart rate variability in taxi drivers with marked changes in particulate air pollution in Beijing in 2008. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 87-91.
- 27) Nuernberg AM, Boyce PD, Cavallari JM, et al. Urinary 8-isoprostane and 8-OHdG concentrations in boilermakers with welding exposure. *J Occup Environ Med* 2008; 50: 182-9.
- 28) Kinder BW, Brown KK, McCormack FX, et al. Serum surfactant protein-A is a strong predictor of early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009; 135: 1557-63.
- 29) Ando M, Miyazaki E, Ito T, et al. Significance of serum vascular endothelial growth factor level in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2010; 188: 247-52.

- 30) Ricci A, Mariotta S, Bronzetti E, et al. Serum CA 15-3 is increased in pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2009; 26: 54-63.
- 31) 小倉 剛, 手島建夫, 守谷欣明, ほか. 人間ドック検診を対象とした COPD 質問票のスクリーニング効果の検討. *日呼吸会誌* 2009; 47: 971-7.

## Continuing Investigation of Effect of Toner and Its By-product on Human Health and Occupational Health Management of Toner

Yasuo MORIMOTO, Akira OGAMI, Isamu KOCHI, Tetsuro UCHIYAMA, Reiko IDE, Toshihiko MYOJO and Toshiaki HIGASHI

Institute of Industrial Ecological Sciences, University of Occupational and Environmental Health, Yahatanishiku Iseigaoka 1-1, Kitakyushu, Fukuoka 807-8555, Japan

**Abstract: Objective:** As there are reports that ultrafine particles are generated by thermal printer toner, and that mucosal irritation symptoms were observed in users. When printers were operated, we have been examining the effects of not only toner but its by-products on human health. **Methods:** We conducted a review of epidemiological and animal data on toner and its by-products such as ultrafine particles and volatile organic compounds (VOC). This was the second survey and it confirmed the results of the first survey. **Results:** We reviewed the data, and summarized the results as follows. 1) Four cross-sectional studies reported no definite harmful effects of toner. 2) Ultrafine particles were generated in greater numbers at higher fuser heating and higher toner coverages. Ultrafine particles were also observed at lower rates in idle mode. 3) High-sensitive c-reactive protein in serum and heart rate variability (HRV) were useful biomarkers of not only exposure to ultrafine particles but disorder of cardiovascular disease, 8-hydroxydeoxyguanosine in urine

is a biomarker of acute lung injury by welder fume, and VEGF and CA15-3 are highly sensitive and specific biomarkers of pulmonary fibrosis. 4) Physico-chemical properties of ultrafine particles were examined, and specific parameters related to pulmonary responses were not observed. **Conclusions:** Taken together, we found that there are some biomarkers which are related to not only exposure and but disorders induced by ultrafine particles, and that the generation of ultrafine particles with the operation of printers was associated with other factors than the fixing process. Until now there has been insufficient data for estimation of the hazards of toner and its by-products. However, continuing examinations are useful for complementing and correcting the information and data on toners and for revising the measures of occupational health. We will continue these examinations of toner and its by-products in the future.

(*San Ei Shi* 2010; 52: 201-208)