

**厚生労働科学研究費補助金
食品・化学物質安全総合研究事業**

**化学物質によるヒト生殖・次世代影響の解明と
内分泌かく乱作用検出のための
新たなバイオマーカーの開発
(研究課題番号 H14-食品・化学-018)**

平成 14 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 那須 民江

平成 15 (2003) 年 3 月

主任研究者

那須 民江 名古屋大学大学院医学系研究科社会生命科学講座環境労働衛生学
教授

分担研究者 (順不同、敬称略)

上島 通浩 名古屋大学大学院医学系研究科社会生命科学講座環境労働衛生学
講師

市原 学 名古屋大学大学院医学系研究科社会生命科学講座環境労働衛生学
助教授

柴田 英治 名古屋大学医学部保健学科検査技術科学専攻 助教授

山野 優子 昭和大学医学部衛生学 講師

日比 初紀 みなと医療生活協同組合協立総合病院泌尿器科 部長

研究協力者 (順不同、敬称略)

中館 俊夫 昭和大学医学部衛生学 教授

王 海欄 日本学術振興会外国人特別研究員 (名古屋大学大学院医学系研究
科社会生命科学講座環境労働衛生学)

斎藤 勲 愛知県衛生研究所

朝枝 伸幸 三和化学研究所

糸原誠一郎 名古屋大学大学院医学系研究科社会生命科学講座環境労働衛生学

目次

I. 総括研究報告	4
化学物質によるヒト生殖・次世代影響の解明と内分泌かく乱作用検出のための 新たなバイオマーカーの開発	
那須 民江	
II. 分担研究報告	
1. 臭化メチル曝露作業者の生殖機能評価・曝露量評価	14
山野 優子・上島 通浩・中館 俊夫	
2. GC/MS による有機リン系農薬およびその尿中代謝物の分析	32
柴田 英治・斎藤 勲	
3. 雄性ラット生殖器に及ぼすジクロロボスの影響	45
柴田 英治・市原 学・朝枝 伸幸	
4. 有機溶剤使用職場における曝露と子供の性比	54
那須 民江・市原 学・糸原誠一郎・上島 通浩	
5. 有機錫化合物中毒患者集団における次世代影響調査	63
王 海欄・上島 通浩・那須 民江	
6. 職域集団における生殖機能評価の問題点に関する検討	72
上島 通浩・日比初紀	

I. 総括研究報告

主任研究者 那須 民江

(名古屋大学大学院医学系研究科

社会生命科学講座環境労働衛生学)

厚生労働科学研究費補助金（食品・化学物質安全総合研究事業）
総括研究報告書

化学物質によるヒト生殖・次世代影響の解明と内分泌かく乱作用検出のための
新たなバイオマーカーの開発

主任研究者 那須 民江

名古屋大学大学院医学系研究科社会生命科学講座環境労働衛生学 教授

研究要旨

近年、内分泌攪乱化学物質などの環境化学物質が生殖機能に与える影響について関心が高まっているが、一般環境中で化学物質への曝露により生殖機能や次世代への影響が生じるかに関して、ヒトでの情報はごく限られている。曝露量が少ない一般環境中では、生活習慣その他交絡要因の影響が大きく、特定の化学物質による影響を集団的に直接検出するのは容易でない。このため、曝露量が多く影響を観察しやすい職域や中毒集団において生殖及び次世代への影響を解析し、得られた情報を曝露量がより少ない一般集団でのリスク評価に役立てること、また、職域や一般集団に適用可能な新たなバイオマーカー候補の有用性を評価することを目的に本研究を実施した。

本研究では臭化メチル、有機リン殺虫剤、有機溶剤、有機スズ化合物を対象化学物質としてとりあげた。前二者については、これらの薬剤に曝露される職域で詳細な生殖機能評価を含む検診を本年度に行う予定であったが、研究への協力の内諾が得られていた複数の事業所で、正式な社内手続きを経る過程で労災問題の発生を懸念する声が出て、協力が得られなくなるなど交渉が難航した。このため、臭化メチル曝露作業員集団では、生殖機能検診に先行して血中・尿中臭化物イオンの測定・解析を行い、曝露の実態を明らかにした。有機リン殺虫剤については、尿中代謝物を用いた曝露評価法の開発とヒトでの調査の予備的検討としてラットを用いたジクロロボスの投与実験を行った。有機溶剤については、グラビア印刷工場勤務者の子供の男女性比を調査し、曝露の多い印刷機周囲の作業員について個人曝露濃度と尿中代謝物量の測定を行った。有機スズ化合物については、中毒患者集団における次世代影響調査の前提となる患

者データベースを発症時の診療録等をもとに作成し、実態を把握するとともに次年度の調査に向けて基礎データの整理を行った。

分担研究者（順不同、敬称略）

上島通浩	名古屋大学大学院医学系研究科社会生命科学講座 環境労働衛生学 講師
市原 学	名古屋大学大学院医学系研究科社会生命科学講座 環境労働衛生学 助教授
柴田英治	名古屋大学医学部保健学科検査技術科学専攻 助教授
山野優子	昭和大学医学部衛生学 講師
日比初紀	みなと医療生活協同組合協立総合病院泌尿器科 部長

A. 研究目的

1992年、Carlsenらが過去50年間でヒト精子数が半減した可能性について報告して以来、内分泌攪乱化学物質などの環境化学物質が生殖機能に与える影響について関心が高まっている。しかし、微量な化学物質の同定・定量が測定機器・技術の発達により可能になった一方で、このような化学物質への一般環境中での微量曝露により生殖機能や次世代に影響が生じるかについて、ヒトでの情報はごく限られている。

一般生活環境で受ける産業化学物質への曝露は、事故的に環境汚染が起きたような場合を除けば通常微量にとどまる。また、生殖機能に影響を与える要因は化学物質だけでなく、生活習慣その他多岐にわたる。曝露量が少ない一般環境中ではこうした交絡要因の影響の方がむしろ大きく、目的とする化学物質による影響を集団的に直接検出するのは、よくコントロールされた相当大規模な疫学研究によっても容易でないと考えられる。したがって、曝露量が多く交絡要因の影響が相対的に小さくなる職域や中毒集団において、生殖及び次世代への影響を解析し、より曝露量の少ない一般集団のリスク評

価のための基礎情報を得ること、また、新たなバイオマーカー候補の有用性を評価することが必要となろう。

それでは、現状において、生殖機能への影響という視点でのリスク評価やリスク管理は、曝露量が比較的多い職域集団ではどのように行われているのだろうか？男女雇用機会均等の原則の下、労働基準法では、生殖機能やこれから生まれる次世代の保護は、女性に対する危険有害物業務への就労制限のみが規定され、男性生殖機能保護の視点はもとより存在しない。就労制限以外のリスク管理策として、有害環境要因に曝露される職域健康管理においては、特殊健康診断の果たす役割が大きい。しかし、グリコールエーテル類や鉛のように生殖毒性の存在が明らかな化学物質においてさえも、法定検診項目に生殖機能に関する検査や自覚症状の問診が規定されていないのが現状である。もとより、各物質の許容濃度で生殖機能障害の予防を考慮しているものは、2-プロモプロパンやグリコールエーテル類など少数例に過ぎない（日本産業衛生学会許容濃度提案理由書集）。

職域で用いられる化学物質については、労働安全衛生法や化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律

(化審法)で有害性の調査義務が規定されているが、既存化学物質についてはすべてが法で規定された毒性試験を受けているわけではない。また、これらの規定はがん原性の検出を重視したものであり、がん原性以外の毒性については、被検物質を実験動物に投与して一般的な血液生化学検査や病理検査を行い、異常が疑われた場合に詳細に検討することになっている。産業化学物質の精巣毒性について我が国で実験的検出に関心が持たれたのは、グリコールエーテル類についての長野らの報告(1979年)が事実上最初であり、女性生殖器毒性については蓄積された知見はさらに少ない。実際問題として、性周期とともに変動する卵巣重量や各種性ホルモンの毒性指標としての感度は高くなく、ルーチンに行われる病理検査で卵巣の異常を定性的に検出できるのは、萎縮・変性が相当進んでからであることが我々や他のグループにより既に明らかにされている。生殖毒性が疑われた場合に実施されている世界的に標準化されたOECD422試験法は、親への14日間反復投与による交尾率、着床数、胎仔数、出生仔数、出生仔異常、親動物の異常を指標としているが、卵巣毒性の検出という点では感度が十分でなく、生殖器におきる微妙な変化

は見逃される場合があり得ると思われる。このように、既存化学物質を中心に生殖毒性に関する情報は十分に蓄積整理されていないのが現状で、2-プロモプロパンによる生殖機能障害が1990年代半ばに韓国の電子部品工場で発生して初めて顕在化したように、重要な化学物質であっても生殖毒性が明らかになっていない可能性に留意する必要がある。すなわち、現状では曝露量の多い職域集団においても生殖影響のリスク管理が十分とは限らず、それはリスク管理に先行するリスク評価が必ずしも十分ではないことに起因する。特にヒト、とりわけ日本人でのデータはごく限られている。

このため、本研究ではリスク評価が急がれる物質として、臭化メチル、有機リン殺虫剤、有機溶剤、有機スズ化合物を選び、高用量で曝露あるいは摂取する集団、すなわち職域または中毒集団において生殖及び次世代への影響の有無を解析し、また、職域や一般集団に適用可能な新たなバイオマーカー候補の有用性を評価することとした。臭化メチルは、地球のオゾン層保護のために一部の用途を除いて全廃されることが決まっているが、代替品が乏しく依然として重要なくん蒸剤である。高濃度曝露下では精巣毒性を疑わせる動物実

験の報告があることに加え、臭素化炭化水素である殺線虫剤 1,2-ジブromo-3-クロロプロパン(DBCP)、ジブromoエチレン、有機溶剤 2-ブromoプロパンがヒトで生殖毒性を有することから、同様にヒトでも生殖毒性を有する可能性がある。また、有機リン殺虫剤の中で、衛生害虫の駆除等で重要な位置づけにあるジクロロボスは、不完全な報告ながらも動物実験で精巣毒性を疑わせる報告があり、先に私たちが行った撒布作業グループの調査では、精子の運動性の低下を示唆する結果が得られている。したがって、これらの物質を扱う職域グループの生殖機能影響のリスク評価は優先的に進める必要があると考えた。有機溶剤は、現在、国内で年間 52 万人が特殊健康診断を受けている重要な産業化学物質である（平成 14 年度版労働衛生のしおり）。中枢神経系の抑制作用を有し、不妊外来患者における妊孕性の低下、精子数の減少（Smith ら, 1997 ; Tielemans ら, 1999 ; Cherry ら, 2001）との関連についての報告があるため、職域の曝露レベルでどういった影響がありうるかリスク評価が必要である。有機スズ化合物は、トリブチルスズやトリフェニルスズの内分泌かく乱作用による生殖影響が *in vivo* で確認された化学物質で、これらの有機ス

ズ化合物は現在船底塗料としては用いられていないが、別の種類のスズ化合物は食品包装にも用いられる塩化ビニル等の安定剤として用いられているため、類縁化合物のヒトでの健康影響についてのデータは重要である。

B. 研究方法

研究計画に従い、本年度、臭化メチルは山野と上島が、有機リン殺虫剤は柴田が、有機溶剤は那須が、有機スズ化合物は王（研究協力者）、上島が中心となり研究を実施した。臭化メチル曝露作業グループでは、生殖機能検診に先行して血中・尿中臭化物イオンの測定・解析を行い、曝露の実態を明らかにした。有機リン殺虫剤については、尿中代謝物を用いた曝露評価法の開発とヒトでの調査の予備的検討としてラットを用いたジクロロボスの投与実験を行った。有機溶剤については、グラビア印刷工場勤務者の子供の男女性比を調査し、曝露の多い印刷機周囲の作業員について個人曝露濃度と尿中代謝物量の測定を行った。有機スズ化合物については、国内ではヒトでの疫学現象が見られないため、中国江西省定南県および竜南県で1998年12月～

1999年2月に約300世帯1000人余に発生したトリメチルスズで汚染されたラード摂取を原因とする中毒集団を対象とした。本年度は、定南県で発症した患者のうち、重症度の高い患者を含む225人について、現地の医師らの協力を得て次世代影響調査の基礎となる患者データベースを作成し、実態を把握するとともに次年度の調査に向けて基礎データの整理を行った。

倫理面での配慮

本研究課題への着手は、いずれも文部科学省及び厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」が発表される以前で、名古屋大学医学部倫理委員会の承認（2000年12月）に基づいて実施しているが、現行の指針に沿った倫理委員会への承認申請手続きを改めて行っている。委員会における疫学研究用申請フォーマットの整備が平成14年12月末に行われたため、3月に開催された倫理委員会で審査を受け承認された。

本研究で行う生殖機能検診は、生体侵襲という点では静脈からの採血以外は基本的に非侵襲的であり、受診による健康へのリスクはごく小さい。しかし、それ以上に倫理的に問題になりうる本研究特有の点として、職域での生殖機能評価はこれまで行

われてこなかった領域であり、結果を不注意に扱うと労災問題に発展する可能性を潜在的に秘めていることがあげられる。平成14年度に実施した範囲においては、健康障害が新たに判明しうる検査は行っていないために特に問題は生じていないが、今後注意を要する点である。

特に生殖機能指標、なかでも精液指標は、同一個人からの試料でも日によって変動が大きく、健常人であっても測定した数値がたまたま乏精子症を疑わせる結果となることもまれではないので、問題となりやすいと考えられる。また、複数回の測定によってその人の平均値を得ても、個人の測定結果が仮に対照群の平均の95%信頼区間を下回った場合、職域集団としての標準値が存在しないためただちに健康障害が生じていることを意味しない点に留意する必要がある。研究で実施する検診により、仮に職域作業者に無精子症や不妊などの生殖機能障害が明らかになったとしても、不妊はカップル10組に1組が抱える頻度の高い問題であるため、断面調査では量—反応関係が明白に証明される場合を除けば化学物質への曝露と障害との因果関係を断定することは困難である。これらの点を、調査への参加者はもとより当該事業所側に事前に十分に説明を行

うことが重要で、実際に配慮を行っている（実際問題としては、臭化メチルについての分担研究報告でも述べたように、本研究が対象とする化学物質の現在の管理濃度や通常の職域曝露レベルでは、動物実験データその他これまでの知見に照らして特定職場に不妊患者が集団発生する状況は考えにくい）。さらに、生殖機能指標の低下が疑われる結果が得られた場合は、その意味について十分な説明を行うとともに、必要に応じて調査場所に比較的近い場所に位置する医療機関の不妊専門医と連携がとれる体制を確保している。

C. 研究結果及び考察

（1）臭化メチル曝露作業者の曝露評価及び生殖機能調査

当初の計画では平成 14 年秋に問診調査を行い、15 年 1 月に精液検査を含む職域生殖機能調査を行う予定であった。交付申請書提出の時点では、事業所の研究協力への内諾がとれていたが、その後、事業所内の正式な手続きを経る過程で労災問題の発生を懸念する声が強くて、調査を予定していた事業所の協力が得られなくなるなど交渉が難航した。このため、生殖機能検診に先行して血中・

尿中臭化物イオンの測定・解析を行い、おおむね職場の許容濃度以下であること、一部の作業者については許容濃度を超える曝露を受けている可能性が明らかになった。

またこれに平行し、国内および国際的に既に行われている精液指標調査との整合性を考慮し、検査手法の標準化について聖マリアンナ医科大学岩本教授のグループと意見交換を行った。岩本教授の配慮でたいへん有益な情報が得られ、検討の結果、本研究で対象とする職域集団の年齢層は、岩本班の対象集団と必ずしも重ならないこと、また、岩本班は妊孕性が確認されている人を対象としているのに対し、本研究で扱う職域集団は妊孕性が確認されていないため、選択バイアスの介在する可能性が判明した。特に後者については、両集団の結果の比較に支障があるため、多大な労力を必要とする精液指標のクオリティコントロールには参加せず、本研究内での測定結果の再現性に注意を集中することとした。

（2）有機リン殺虫剤の生殖影響調査

ほとんどの有機リン殺虫剤の曝露によって生成される尿中ジアルキルリン酸を誘導体化し、ガスクロマトグラフ質量分析計により、感度よく

検出する方法が実用化できることがわかった。また、雄性ラットを用いたジクロロボス曝露実験では従来生殖障害が報告されている濃度では精子指標、主要な生殖器の病理所見に目立った変化はみられないことが明らかになった。今回の動物実験の結果は、上島らが以前行った殺虫剤散布作業者の精液指標調査の結果からはやや矛盾するものとなっている。作業者が曝露を受けるジクロロボス以外の殺虫剤の生殖毒性にも注目する必要があるほか、作業者の調査そのものについても継続し、得られた所見をより確実なものとする必要があると考えられる。

(3) 有機溶剤使用職場における曝露と子供の性比

グラビア印刷工場勤務者の子供の男女性比を調査し、曝露の多い印刷機周囲の作業者について個人曝露濃度と尿中代謝物量の測定を行った。既婚男性従業員 43 人のうち 40 人が一人平均 1.9 人の子供を有し、合計 78 人の子供の性の内訳は、男児 25 人、女児 53 人で、女児が有意に多かった。本調査は断面調査であるが、有機溶剤曝露により子供の性比の乱れが生じている可能性を示すものと考えられる。

印刷機周囲の作業者でトルエン含

有のインキを使用していた作業者の尿中馬尿酸濃度は 5.4 および 13.4 g/L と非常に高く、トルエン含有インキは使用しないが、その近傍でグラビア印刷の作業をしていたものの馬尿酸濃度も、4~6 g/L と高かった。この集団は現在、トルエン以外にメチルエチルケトン、イソプロピルアルコール、酢酸エチルにも同時に曝露されている。本測定は断面調査であるが、作業者集団には許容濃度を超えた曝露を受けている者を含む可能性が示された。

(4) 有機スズ化合物中毒患者集団における次世代影響調査

中毒の発生から 4 年経過しているため、今年度は発症時の診療録等をもとに患者データベースを作成した。重度中毒患者が摂取したラードの総量は軽度中毒患者と比較して有意に多かった。ラードを食べ始めてから発症までの潜伏期と 1 日当たり摂取したラードの量の間に関連が見られた。患者が摂取したラードの総量と倦怠感、行動異常、昏睡、痙攣、躁状態、幻覚、振戦、構音障害の間に有意な関連性がみられた。また、一日当たり摂取したラード量と記憶障害、躁状態、幻覚症状の間に有意な関連性が見られた。トリメチル錫のヒトでの次世代影響を調べ

るために、今回の中毒患者中の子供の発達状況や中毒患者から生まれた子供の状況を調べることは重要課題と考えられ、今後検討して行く。

II. 分担研究報告

I. 厚生労働科学研究費補助金

(食品・化学物質安全総合研究事業)

分担研究報告書

化学物質によるヒト生殖・次世代影響の解明と

内分泌かく乱作用検出のための

新たなバイオマーカーの開発

— 臭化メチル曝露作業者の生殖機能評価・曝露量評価 —

分担研究者

山野 優子 昭和大学医学部衛生学教室

上島 通浩 名古屋大学大学院医学系研究科

社会生命科学講座環境労働衛生学

研究協力者

中館 俊夫 昭和大学医学部衛生学教室

1. 厚生労働科学研究費補助金（食品・化学物質安全総合研究事業）
分担研究報告書

化学物質によるヒト生殖・次世代影響の解明と内分泌かく乱作用
検出のための新たなバイオマーカーの開発
— 臭化メチル曝露作業者の生殖機能評価・曝露量評価 —

分担研究者 山野 優子 昭和大学医学部衛生学教室
上島 通浩 名古屋大学大学院医学系研究科社会生命科学講座
環境労働衛生学
研究協力者 中館 俊夫 昭和大学医学部衛生学教室

研究要旨

1. 当初、計画していた職域での精液検査を含む生殖機能調査の実施が難航した。そのために、新たに同業者団体を通じての働きかけを模索し、交渉の結果、団体の直接の協力を得ることは困難であることが判明したが、数社の関係事業所への紹介の協力を得ることができた。
2. 臭化メチル曝露作業者については、曝露の実態を明らかにするための血中および尿中臭化物イオンの測定を先行して行った。今回測定分では、尿中 $10.3 \pm 6.4 \mu\text{g}/\text{mgCRE}$ （範囲は $3.6 \sim 24.5 \mu\text{g}/\text{mgCRE}$ ）、血清中 $10.3 \pm 2.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ （範囲は $7.0 \sim 13.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ ）であり、以前測定した健常者 $n=96$ の尿 $8.9 \pm 3.5 \mu\text{g}/\text{mgCRE}$ および血清 $5.2 \pm 1.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ と比較すると、おおむね職場の許容濃度以下であるが、一部の作業者については許容濃度を超える曝露を受けている可能性が明らかになった。また、作業種別に解析してみた結果、臭化メチルおよび臭化物原体を取り扱っている作業者が、最も高値であった。また、過去 13 年間にわたる尿および血中濃度の作業者平均濃度の推移をみると、毎回の n 数は異なるが、約 $8.0 \sim 30.0 \mu\text{g}/\text{mgCRE}$ および $6.0 \sim 17.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ くらいまでで推移していた。
3. これに平行し、国内および国際的に既に行われている精液指標調査との整合性を考慮し、検査手法の標準化について聖マリアンナ医科大学の岩本教授のグループと意見交換を行った。岩本教授の配慮でたいへん有益な情報が得られ、本研究についても同一のクオリティコントロールを受けるかについてさまざまな観点から検討を行った。

A. 研究目的

本研究の目的は、内分泌系に直接または間接的に作用すると考えられる燻蒸剤である臭化メチルによるヒト男性生殖機能または次世代への影響の有無を、職域集団あるいは高濃度曝露を受けた地域集団において疫学的に明らかにし、職場や生活環境における生殖・次世代影響のリスク評価に役立てることである。

従来用いられてきた生殖・次世代影響の指標（精子数など精液指標、血中性ホルモン、妊娠までの期間、子供の数、性比、出産異常頻度）に加え、体表超音波法により測定する前立腺サイズ、前立腺特異抗原、男性の女性化乳房）を新たなバイオマーカー候補として妥当性を評価する。

本分担研究の対象となる臭化メチル曝露作業員（製造及び燻蒸）集団では、平成 14 年度は詳細な生殖機能調査を含む断面研究実施の準備を行った。具体的には、臭化メチル製造工場作業員に対して、血液中および尿中代謝物を用いた曝露評価を行った。また、今後予定している生殖機能調査実施のための準備として、調査対象企業および調査対象個人への説明文書の作成及び交渉等を行った。

B. 研究方法及び倫理面への配慮

（1）臭化メチル取扱作業員集団における曝露量評価

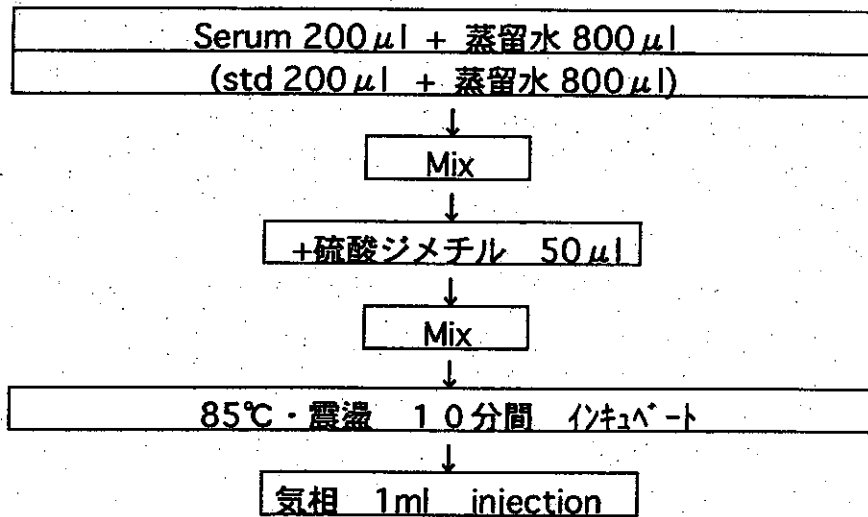
対象は、臭化メチル生産工場 A 社に勤務する男性従業員で、尿中および血中臭化物イオン濃度を HS-GC 法にて測定した。測定方法（産業医学 Jpn J Ind Health 1987, 29, 196-201. 山野ら）は、以下に示すとおりである。まず、内容積 10 ml のガラス製バイアルびんに、200 μ l の血清（尿の場合は、500 μ l）を入れ、超純水 800 μ l（尿の場合は超純水 500 μ l）を加え、ミックス後、50 μ l の硫酸ジメチル溶液（尿の場合は 20 μ l）を添加し、ただちに密閉し、85°C 10 分間震盪した。その後、ロック付きガスタイトシリンジでヘッドスペースガス 1 ml をガスクロマトグラフィー（GC）に注入した。得られた臭化メチルのピーク面積より、検量線から臭化物イオン濃度を定量した。また、この方法で分析すると、リテンションタイム約 6.5 分に単一のピークが認められ、0.5~500 μ g/ml の範囲で良好な直線性が得られ、分析可能であった。その時の標準液および血清と尿中のクロマトグラムを以下に示す。

<分析条件>

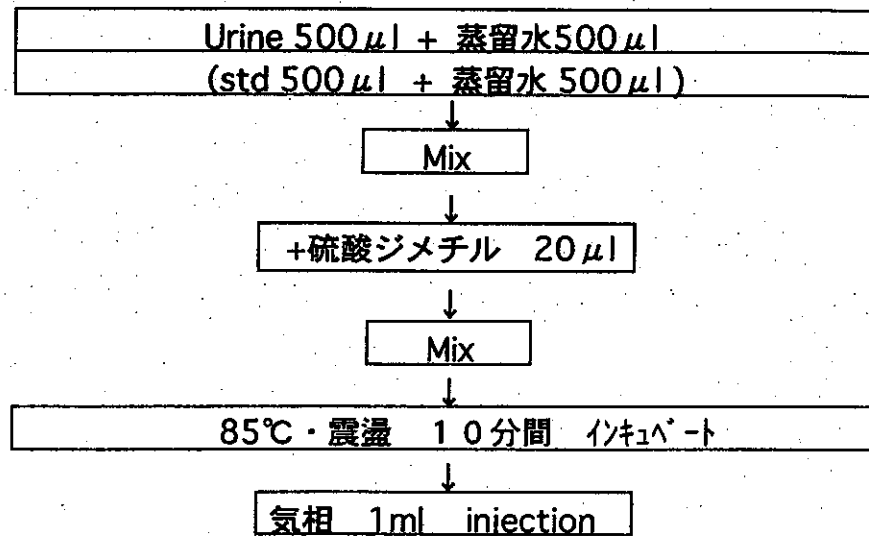
ガスクロマトグラフ	島津GC9A型
検出器	水素イオン化検出器(FID)
カラム	カラム PorapakQ 50-80mesh 1.6m×3mmガラスカラム
N ₂ 流量	45ml/min
H ₂ 流量	0.5kg/cm ²
カラム温度	105℃
inj 温度	150℃

<測定方法>

血漿・血清



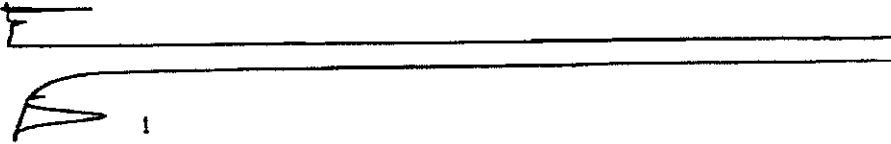
尿



Serum Standard 10.0 μ g/ml

RUN I-FILE 1

0.00



RUN END

RUN C-FILE 1

C-FILE 1

METHOD 00

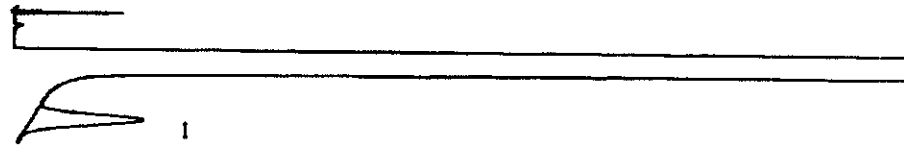
CH	SF	PA	PB
1	.100000 _{m+01}	.100000 _{m+01}	.100000 _{m+01}

NO. G	NAME	RT	A OR H	MK	CONC
1		6.48	31405	T	1.0000
TOTAL			31405		1.0000

Serum Sample A 13.3 μ g/ml

RUN I-FILE 1

0.00



RUN END

RUN C-FILE 1

C-FILE 1

METHOD 00

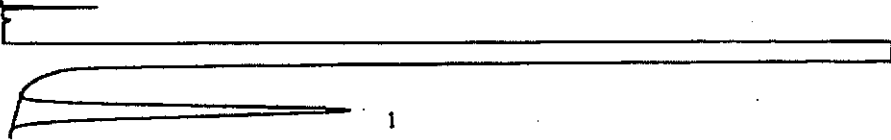
CH	SF	PA	PB
1	.100000 _{m+01}	.100000 _{m+01}	.100000 _{m+01}

NO. G	NAME	RT	A OR H	MK	CONC
1		6.44	41595		1.0000
TOTAL			41595		1.0000

Urine Standard 20.0 g/ml

RUN I-FILE 1

0.00



RUN END

RUN C-FILE 1

C-FILE 1

METHOD 00

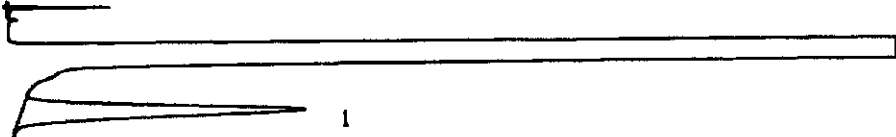
CH	SF	PA	PB
1	.100000 _m +01	.100000 _m +01	.100000 _m +01

NO. G	NAME	RT	A OR H	MK	CONC
1		6.30	122588		1.0000
	TOTAL		122588		1.0000

Urine Sample B 17.1 g/ml

RUN I-FILE 1

0.00



RUN END

RUN C-FILE 1

C-FILE 1

METHOD 00

CH	SF	PA	PB
1	.100000 _m +01	.100000 _m +01	.100000 _m +01

NO. G	NAME	RT	A OR H	MK	CONC
1		6.33	110065		1.0000
	TOTAL		110065		1.0000

また、同作業所に勤務している作業者を対象に過去 13 年間にわたる作業種別による代謝物濃度を解析し、曝露状況を把握した。

(2) 臭化メチル製造業者および燻蒸業者曝露集団における生殖機能調査

シロアリ駆除業者またはその他衛生害虫駆除業者が数十人規模で勤務している防疫業者集団および臭化メチル製造工場従業員集団を対象とし、詳細な生殖機能調査を含む断面研究の実施準備を行った。

まず、個人レベルではなく会社単位で承諾を取るべく説明に必要な書類等を作成した。また、倫理面への配慮についての議論を重ねた。

(3) 倫理面への配慮

本研究で行う生殖機能検診は、生体侵襲という点では、静脈からの採血以外は基本的に非侵襲的であり、受診による健康へのリスクはごく小さいものと思われる。研究の趣旨と内容については被験者に文書および口頭で説明を行い、測定した指標に関する被験者のデータは、プライバシー確保に関する十分な配慮のもと本人に返される。結果によっては労災問題の発生する可能性があるため、異常値が疑われる場合は被験者をい

たずらに不安に陥れないよう十分に説明を行うとともに、調査場所に比較的近い場所に位置する医療機関の不妊専門医と連携をとり、相談体制の確保に十分配慮を行う。

C. 研究結果および考察

(1) 臭化メチル取扱業者集団における曝露量評価 (図 1～図 5)

今回、血液サンプルが得られたのは 9 例であり、その平均は $10.3 \pm 2.4 \mu\text{g/ml}$ であった。また、図 1 に 1990 年 1 月より 2003 年 1 月まで、年 2 回サンプリングした血清臭素イオン濃度の推移を示した。これを見ると、毎回の n 数は異なるが、約 $6.0 \mu\text{g/ml}$ ～ $17.0 \mu\text{g/ml}$ くらいまでで推移していた。

また、図 2 に、作業の職種別に血中濃度を箱ひげ図で示した。中央のバーが中央値であり、上のバーが 90 パーセンタイル、下のバーが 10 パーセンタイルである。

なお、この作業所では、作業内容別に 5 種に分類され、内容は以下に示す通りである。

1. 原体：通常作業時は臭素の取り扱いが主で、修理等があった場合は臭化メチルにも接触する可能性がある。なお、その時の臭化メチルは冷