

t:トルエン m:MEK i:IPA
e:酢酸エチル

トルエン取り扱い者を中心に 14 人中 9 人の個人曝露濃度が現行の許容濃度を越えているものと考えられた。さらに混合溶剤としての曝露評価値 (I) の値はトルエン使用区画に近いほど上昇し、トルエンを使用していない部屋区画では MEK 高曝露者で高かった。

このように、個々の溶剤は許容濃度以下でも、混合溶剤の見地で評価すると許容濃度を越える区画が見られた。

3) 尿中代謝物測定

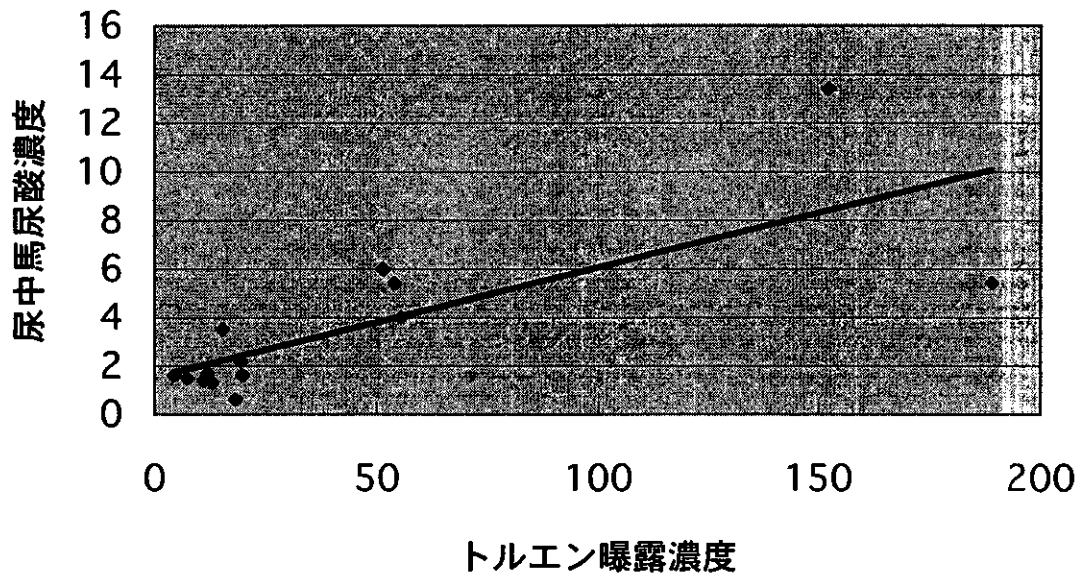
尿中馬尿酸濃度は全体的に高かった (表 1、図 2)。有機溶剤中毒予防規則で定められる分布を当てはめると、3 相当が 6 人、2 相当が 7 人、1 相当が一人でありトルエン曝露が極めて高いことがわかった。トルエン含有のインキを使用していた 4 号機で働いていた 7 と 8 の作業者の尿中馬尿酸濃度は 5.4 および 13.4 g/L と非常に高かった。また、トルエン含有インキは使用しない隣の 3 号機で働いていた 4～6 も尿中馬尿酸濃度が 4～6 g/L と高く分布 3 に相当す

る量であった。1～3 は分布 2 相当以下となっており、4 号機の影響はあまり受けていないと思われた。別の部屋で働いていた 9～14 の尿中馬尿酸濃度は 4～8 に比べたら低かったが分布は全員分布 2 相当以上であり、曝露量が高い可能性が疑われた。14 の分布は、サンプラーバッチによる個人曝露濃度測定結果が低いにもかかわらず 3 相当となっているが、尿中馬尿酸濃度が上昇する原因となる安息香酸を含む清涼飲料水等を摂取した可能性がある。

尿中馬尿酸濃度とトルエン曝露濃度の相関係数は 0.7656 であった。

以上より、この作業者集団は許容濃度を越えた曝露を受けている者を含む可能性が示された。保護具の使用に関して、尿中馬尿酸の分布が 3 相当でも自覚症状がほとんどない者が見られ、防毒マスクの着用は十分ではなかった。局所排気装置は設置されていたが、印刷の品質を保つため十分に運転しない場合がありうるようである。トルエン使用量の削減、水溶性溶剤の利用、構内の自動搬送化などさまざまな労働環境改善努力により以前より改善されてきているが、マスクの着用などいっそうの作業管理が望まれる状態といえる。

図2



5. 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

— 有機錫化合物中毒患者集団における次世代影響調査 —

研究協力者

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)

分担研究者

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

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

5. 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 — 有機錫化合物中毒患者集団における次世代影響調査 —

研究協力者

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）

分担研究者

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

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

研究要旨

中国江西省贛州地方において、1998年12月～1999年1月中旬にかけ、約1000人の集団塩化トリメチルスズ中毒事件が発生した。平成14年度は中毒事件発生地での県立病院に入院した225名（男性117人、女性108人、年齢 32.6 ± 14.9 歳（平均 \pm SD））の患者データベースを作成した。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は有意な負の相関が見られた。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。妊娠ラットにトリメチル錫を投与した実験で、妊娠期の母獣の体重減少、新生仔の生存率低下、仔ラット成年後の体重減少、生後1日目の仔ラットの脳に生じた病理変化、仔ラッ

トの学習能力への影響が報告されている。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。

A. 研究目的

有機錫化合物(organotin compound)は、炭素とスズの直接結合をもつ化合物の総称で、プラスチックの安定剤や、殺菌剤、防腐材及び海洋防付着ペンキなどに幅広く使われている。トリブチル錫やトリフェニル錫はイボニシのインポセックスの原因とされる。これらの有機錫化合物は現在船底塗料としては用いられていないが、別の種類の錫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データは重要である。

トリメチル錫($(\text{CH}_3)_3\text{Sn}$)は無色の液体で、融点 23°C 、沸点 182°C 、水に不溶である。トリメチル錫は錫化合物の中で最も強い神経毒性を持つ化学物質と報告され¹、プラスチックの安定剤や、虫、ねずみの化学不妊剤、及び殺菌、殺虫剤として使われている²。近年、トリメチル錫の生産販売量は制限されている。Guardら³及びHallasら⁴の研究によると、無機錫及

び有機錫は河口生態系で生物や非生物ルートでメチル化され、トリメチル錫になる。今までのトリメチル錫に関する報告は、ほとんど動物実験研究や、事故による少人数の中毒例である。特に次世代への影響については、ラットでの研究により報告されているが^{5,6}、疫学研究報告は皆無である。今回、私達は1998年中国で発生したトリメチル錫中毒事件について調査を行った。

B. 事例：中国で発生したトリメチル塩化スズ中毒事件：

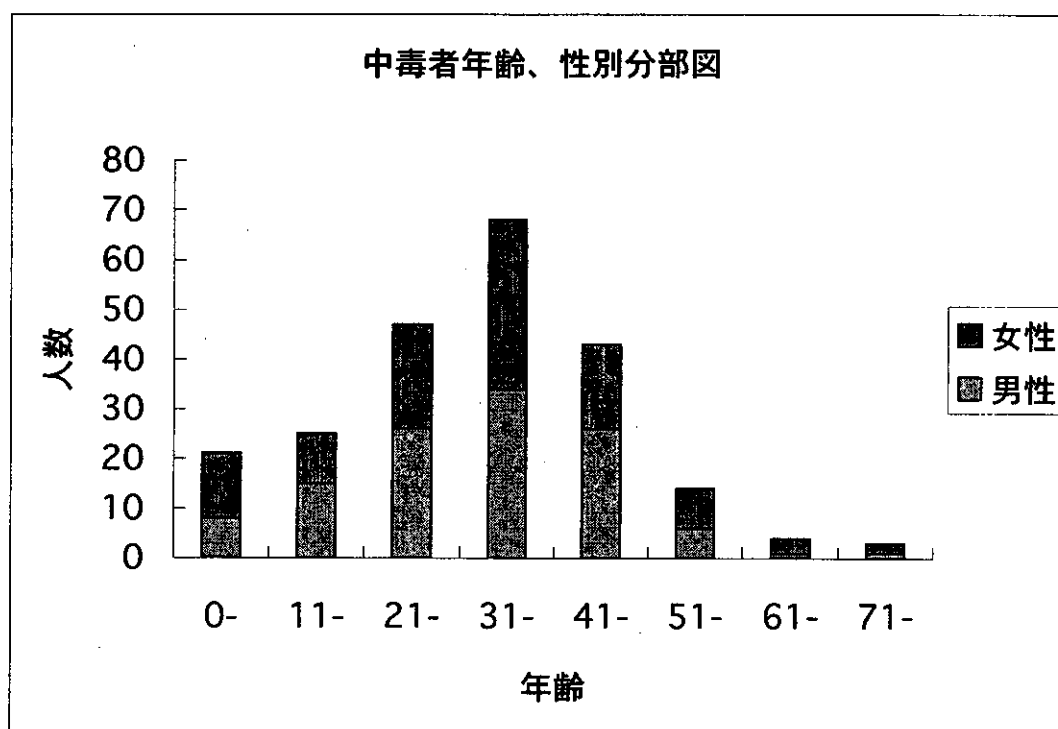
1998年12月上旬から、1999年1月中旬にかけて、中国江西省贛州地方に中毒事件が発生した。中毒者の症状は主に頭痛、ふらふらする、眩暈、記憶力減退及び精神異常であった。衛生管理機構の調査によると、中毒者全員が最近数箇所の食品販売店から購入したラードを調理油として食べた。これらの食品販売店で販売されたラードは同じ会社から購入

したもので、容器は再利用されたドラム缶であった。調べによると、ドラム缶表面のペンキの下に methyltin mercapide と記載されたラベルが見つかった。ドラム缶内のラードからトリメチル塩化錫を検出し、ラードサンプル中の錫量は 369.9—1460 mg/kg であった。死亡した患者の血液、心臓及び肝臓からトリメチル塩化錫も検出した。この中毒事件について、中毒患者は 1002 名、内には軽度中毒患者 942 名、重度中毒患者 60 名（死亡 3 例）であった。

我々は、中国側共同研究者の協力のもとに、中毒事件発生地 of 県立病院に入院した 225 名の患者の資料からデータベースを作成し、統計ソフト JMP を使って、t-test, correlation analysis 及び logistic regression によるデータの分析を行った。

225 名の患者中男性 117 名、女性 108 名であった。平均年齢 32.6 ± 14.9 歳(3—76 歳)であった。中毒患者の年齢、性別ヒストグラフを示す(図 1)。

C. 調査結果



225名患者中軽度中毒者は190名、
 重度中毒者は35名、この内で死亡者
 2名であった。全員問題となったドラ
 ム缶中の有機錫に汚染されたラード

を食べていた。患者が摂取したラード
 の量は本人の申告により計算され、
 摂取されたラード総量と一日あたり
 の摂取量を算出し、表1に示す。

表1 患者摂取したラード量と潜伏期

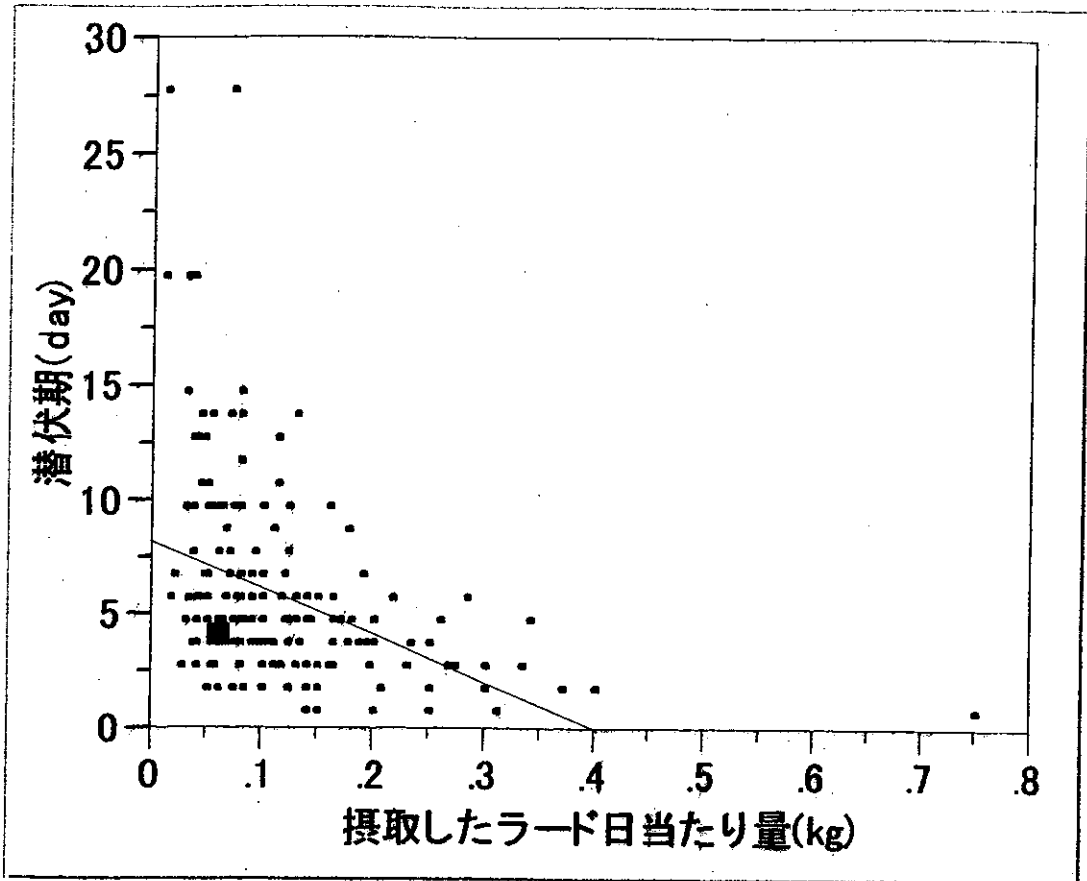
	患者全員 (225例)		重度中毒患者 (35例)		軽度中毒患者 (190例)	
	平均値	範囲	平均値	範囲	平均値	範囲
患者摂取したラード総量 (kg)	0.555±0.341	0.08~2.0	0.699±0.400*	0.1~1.7	0.528±0.324	0.08~2.0
患者摂取したラードの日当たり量 (kg)	0.117±0.082	0.01~0.75	0.125±0.079	0.017~0.340	0.115±0.082	0.01~0.75
潜伏期 (day)	5.9±4.3	1~28	6.5±3.3	1~14	5.8±4.4	1~28

* 軽度中毒患者と比較して有意差あり p < 0.05

重度中毒患者が摂取したラード
 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、発症までの潜伏期は最短1日、
 最長28日、平均5.9±4.3日であった。

潜伏期(y)と1日あたり摂取したラード
 の量(x)の間に有意な負の相関が見
 られた。 $y = -20.539 + 8.329x$ $R^2 =$
 0.15458 $p < 0.001$ (図2)

図 2



患者の主な臨床症状は頭痛、眩暈、耳鳴、聴力減退、記憶力減退、幻聴、幻視及び抑うつ状態、躁状態などの神経系症状、及び消化器系症状としては吐き気、嘔吐、腹痛等が見られた。重症の患者に振戦や意識障害も見られた。ロジスティック回帰分析によると、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。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。主な症状及びそ

の発生率を表 2 に示す。

主な検査結果異常については：白血球増加 18 例 (8%)。血清 K 減少 49 例 (最低 1.2mmol/L)。49 例の中、軽度中毒患者 25 例(21%)、重度患者 24 例(70.6%)。肝機能検査について、ALT 高値 18 例、総ビリルビン高値 2 例が見られた。心電図は 63 例(28%)に異常所見が見いだされ、主な異常は心室性期外収縮、洞徐脈、房室ブロック、QT 間隔延長であった。脳波検査については 177 例(78.8%)にある程度のび慢性異常が認められた。

表2 有機錫患者 225 例の臨床症状

症状	軽度 (191)		重度 (34)	
	人数	%	人数	%
頭痛、眩暈	191	100	32	94
行動異常	38	19.9	7	20.6
情感障害	137	71.7	30	88.2
激怒			11	32.4
憂鬱	14	7.3	12	35.3
焦燥感	53	27.7	18	52.9
記憶障害	56	29.3	30	88.2
幻聴			24	70.6
幻視	33	17.3	14	41.2
意識障害			10	29.4
昏睡、昏倒			6	17.6
痙攣			10	29.4
振戦			11	32.3
構音障害	7	3.6	14	41.2
耳鳴り、聴力減退	58	30.4	6	217.6
手足に力が入らない	25	13.1	24	70.6
吐き気	48	25.1	10	29.4
嘔吐	4	2.1	2	5.9
腹痛	28	14.7		
便秘	4	2.1	16	47.1
脱力感	25	13.1	24	70.6
腱反射減退	4	2.1	20	58.8

症例紹介

症例 1

男性、32 歳、鉾山労働者。職場の食堂で問題となるドラム缶に入っ

ていたラードで調理した食事を連続 8 日食べた。3 日目から、頭痛、眩暈、吐き気、嘔吐、両耳鳴を伴う聴力減退、全身倦怠感、酔っ払い歩行等の

症状が出てきて、特に記憶力低下が著明であった。朝職場に行く時、職場がどこかわからない、家に帰る道も分からなくなるなどの症状が出現した。症状出現8日後に入院。同じ食堂で食事をした同僚全員が同様な症状を呈していた。

入院時体温 37.2°C、呼吸 20 回/分、脈拍 80 回/分、血圧 18/10 kpa。意識は鮮明であった。医師の質問に反応できない（見当識障害）、酔っ払い歩行が見られた。Hb 10.5 g/L, RBC $3.2 \times 10^{12}/L$, WBC $9.6 \times 10^9/L$ 。血液中 K^+ 2.61 mmol/L, Na^+ 144.3 mmol/L, Cl^- 112.5 mmol/L, コリンエステラーゼ 40 unit。心電図検査正常、脳波検査び漫性異常脳波。

入院8日後に退院したが、当時、食欲不振、記憶力減退はまだ残っていた。その後、脳波は正常に回復した。

症例 2

女性、32 歳、農業。問題のドラム缶に入ったラードを連続9日日食べた。6日目から、間欠的な劇的な頭痛、眩暈、耳鳴、脱力感、記憶障害、吐き気と嘔吐など症状が出てきて、8日後、譫妄、他人の話に反応しなくなかった。10日目、意識不明となり、入院。息子二人も頭痛、眩暈、学習記憶力低下症状があって、一緒に来

院治療した。

入院時体温 37°C、呼吸 30 回/分、脈拍 72 回/分、血圧 130/75 mmHg。意識不明、四肢筋力低下、膝腱反射低下。血清 K 2.85 mmol/L。心電図 QT 間隔延長、脳波重度瀰漫性異常、頭部 MRI 正常。

入院 37 日後に退院した。4 ヶ月後の時点では、記憶力減退だけが残っている。

D. 考察及び今後の研究

この 225 例の中毒患者の症状は、以前報告されたトリメチル錫中毒症例の症状とほぼ同じであったが^{7,8,9}、今回の集団発生中毒症例から、体に入るトリメチル錫総量及び一日当たりの量（或は曝露濃度）と各症状及び各検査結果の関連を検討することができる。しかし、生体毒性指標との関連はまだ明らかになっていないため、詳細な調査を行い検討したい。

有機錫化合物中、トリブチル錫やトリフェニル錫の内分泌かく乱作用は明らかになっている。トリメチル錫については、Puale ら(1986)の研究⁵による、妊娠ラットにトリメチル錫を投与した後、妊娠期の母獣の体重減少が見られ、新生仔の生存率低下、仔ラット成年後の体重減少、お

よび生後1日目の仔ラットの脳に病的な変化がみとめられた。妊娠中トリメチル錫曝露による次世代ラットの学習能力への影響も報告されている⁶。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の調査は重要と考えられ、今後検討して行く。

【文献】

1. Annau Z. 1988. Organometals and brain development. *Progr. Brain Res.* **73**: 295-303.
2. Smith P and Smith L. 1975. Organotin compounds and applications. *Chem. Br.* **11**: 208-226.
3. Guard HE., Cobet AB., Coleman WM. 1981. Methylation of trimethyltin compounds by estuarine sediments. *Science* **213**: 770-771
4. Hallas LE., Means JC., Coney JJ. 1982. Methylation of tin estuarine microorganisms. *Science* **215**: 1505-1507.
5. Paule MG., Reuhl K., Chen JJ., Ali SF., Slikker W JR. 1986. Developmental toxicology of trimethyltin in the rat. *Toxicol Appl. Pharmacol.* **84**: 412-417
6. Miyake K., Misawa T., Aikawa H., Joshida T., Shigita S. 1989. The effects of prenatal trimethyltin exposure on development and learning in the rat. *Jpn J. Industr. Health* **31**: 363-371
7. Kreyberg S., Torvik A., Bjorneboe A., Wiik-Larsen W., Jacobsen D. 1992. Trimethyltin poisoning: report of a case with postmortem examination. *Clinical Neuropathology.* **11(5)**: 256-259
8. Besser R., Kramer G., Thumler R., Bohl J., Gutmann L., Hopf HC. 1987. Acute trimethyltin limbic-cerebellar syndrome. *Neurology.* **37**: 945-950.
9. Robert G. Feldman., Robera F White., Ikechukwu I Eriator. 1993. Trimethyltin encephalopathy. *Arch. Neurol.* **50**: 1320-1324.

6. 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

—職域集団における生殖機能評価の問題点に関する検討—

分担研究者

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

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

6. 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 — 職域集団における生殖機能評価の問題点に関する検討 —

分担研究者

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
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

A. 研究目的

生殖機能、特に精液指標を解析し化学物質への曝露との対応を検討する研究の多くは不妊症外来で実施されているのが現状で、職域集団において生殖機能を評価した研究は世界的にも多くはない。それは、精液検査に代表される男性生殖機能評価の実施には大きな困難を伴うためである。第一に、生殖機能は高度にプライバシー性が高く、羞恥心を無視することのできない領域であるという特殊性があり、これに加え、ヒトを対象とした疫学研究に共通する一般的な問題、調査研究を職域で行う場合の問題が相互に絡み合い、研究を行う上での障壁となっている。

もう少し具体的に述べると、職域

での生殖機能評価は調査票調査あるいはこれに加えて研究的な性格の強い検診として実施することになるが、職域で調査を実施するためには、被験者はもちろん事業主側の理解を得られるかがキーポイントとなる。次に、職場の了承が得られたとして、被験者のプライバシーを確保した上で任意の検診への参加率をいかに上げるかが課題で、低い参加率の場合には、受診者が母集団を代表しているかが問題になる。3番目に、生殖機能に影響を与えうる曝露以外の要因をどれだけコントロールできるかが課題である。研究を日本国内で行う場合の問題としては、近年は省力化が進んで一事業所あたりの曝露者が減っていて、調査人数の限られる場合が少なくない。何らかの原因で

ある作業者を解析の対象から除外すると、結果の統計学的有意性が変わることすら経験する。検出力をあらかじめ計算しようにも見積もるだけの情報にも乏しいことが多いが、曝露量が少なく既存の知識からあまり大きな影響が検出されるとは予想されない場合は、無理をおしてあえて調査を行っても、結果がネガティブなのか、あるいは検出力が不足して有意差が出ないのか、判断が付きかねるだけに終わるかもしれない。4番目に、結果の解釈と被験者への説明の仕方の問題がある。仮に不妊患者が調査で見つかった場合、不妊の原因が曝露であると証明できる場合はごく特殊な場合に限られるが、研究結果の扱い方によっては思いもよらない労災問題に発展する可能性もある。

以下では、我々が本研究及び過去に試行錯誤を重ねた経験をふまえ、精液検査を含む男性生殖機能評価を行う場合を念頭に上記の各問題について検討を行った。

B. 検討結果

1. 事業所および被験者の理解と協力

職域で調査を行うためには、職場

の理解と協力をいかに得るかが最大のポイントであることは論を待たない。事業所サイドが従業員の健康管理に役立つと考え、研究実施への協力が得られれば理想的であるが、「知らぬが仏」の問題の顕在化につながると考えて拒否的な態度に出る場合も考えられる。会社や製品のイメージに傷が付きかねないと判断されれば、会社側と相当な信頼関係があっても丁重に断られるのが関の山で、一番関心を持つべきその事業所の産業保健スタッフの腰が引けてしまうこともめずらしくない。新しい健康問題への積極的な取り組みが、地域社会や国民からのその企業に対する信頼をより高める方向に働くことは大きな視点から見れば自明であるが、残念ながらその建前と当面の得失は必ずしも一致しないようである。外国の例をみても、事業所の協力が得られるのは職業病として発生し、監督行政が入る形で半ば強制力を持って調査を行う場合、あるいはその業界全体として問題解決の必要性を感じている場合が多い。このように、事業所の理解と協力をどのように得るかについて決定打はないが、これまでの経験では、「あら探し」をするのではなく健康管理の向上に役立てるのが趣旨であることを強調し、業務とは無関係なボランティアとして研

究参加者を募るということでは了承を得られた経験がある。

次に、事業所の理解が得られたとして、被験者をいかに確保するか、すなわち、参加率をいかに高めるかという問題がある。生殖機能の健康管理という概念は国民一般に浸透しているとはいえず、精液を検診で提出するなどんでもない、と思われる方も多いと考えられる。個々人の受け止め方は多様であり、エイズや梅毒その他の性病検査と誤解する人、検診に参加するのはそのような病気が心配だからではないかと他人に勘ぐられることを心配する人、精液採取に侵襲的な苦痛を伴う器具を使用するのではと心配する人、また逆に、世代によっては自慰行為を悪いものと思春期に教えられたために道徳的に抵抗がある人、単に恥ずかしいし子供がいるので検査の必要を感じない人など、研究に参加する気持ちを躊躇する理由には事欠かない。上島が2003（平成15）年2月下旬に参加した、国際労働衛生学会の「職場の生殖ハザード」セッションでは、フランスのレンヌ大学の Multignerらがグリコールエーテル類を使用する職場における数十人規模の精液指標調査結果を発表していたが、これはこの種の研究では最大規模といえる非常によく計画・解析された研究

であった。しかし、対象被験者のうち精液提供に応じた者は約3割であったように、精液採取を伴う研究への参加率が低いのは国際的に常識で、この参加率は妥当な良好な数字であるというのがこの分野の専門家のコンセンサスである。参加率を高めるために、研究参加の基本は個人の健康管理への還元であることを前提にしつつも、研究協力謝金が支払われる場合も少なくない。また、検診を業務外で実施する場合は、検診会場や時間の設定など受診しやすさを高めることも大きな要素となろう。

ところで、プライバシーへの配慮という点では、職域集団を対象とする場合、研究参加、非参加の秘密を守ることが重要な場合もあり、個々のケースに応じて慎重に考える必要がある。

2. 曝露以外の要因のコントロール

精液指標に影響を及ぼす要因は、環境化学物質への曝露のみではない。調査を行う上でまず問題となるのは禁欲期間で、前回の射精後あまり時間が経過していないと精子濃度は低めに、逆に、時間が経過しすぎると運動率が低下するといわれる。精液指標は後述するように測定条件や測定者によるばらつきがきわめて大きく、主要な指標については検査を標

準化するために WHO がマニュアルを刊行し、版を重ねて世界的に広く使われている。このマニュアルでは禁欲期間は 48 時間以上 7 日以内が望ましいとされ、調査前にはあらかじめ対象者に対し、定められた期間の禁欲が必要であることをアナウンスしておく必要がある。しかし、この期間内でも精液指標は経時的に変化し、比較する群間で禁欲期間が有意に異なると、その違いが指標の差となって現れる可能性がある。できればさらに日数幅を短く統一できれば望ましいが、意図通りにそれがきちんと行われるとは限らないので、解析時に補正できるよう精液試料提出時に禁欲期間を聴取する必要がある。

また、精液採取を長期間にわたり行う場合、精液質の季節変動を考慮する必要がある。一般に、夏季の精液質は冬季に比べ低下するといわれ、異なる季節に採取した精液を一緒にして比較する場合には、もともと示す季節変動と化学物質への曝露による影響とを区別できるような研究デザインとする必要がある。

嗜好のうちでは、喫煙に関してヘビースモーカーの精液指標が低下するとの報告があるので、群間であまりに喫煙本数が異なる場合には調整する必要があるだろう。

この他に考慮する必要があるのは、

精索静脈瘤、放射線や抗ガン剤による治療歴、長期の服薬歴があげられる。分裂の盛んな細胞への影響が明らかな放射線や抗ガン剤が性腺細胞にも作用することはよく知られた事実であるが、その他に長期投与が行われる薬剤の中で女性化乳房や神経障害の副作用がある薬物に関しては、副作用報告に明記されていなくても性腺機能に影響を及ぼす可能性がある。このような薬物を長期に使用している被験者の精液指標に低下が見つかった場合、化学物質曝露との因果関係の解釈には注意が必要と考えられる。

3. 精液指標測定法の標準化

ヒトの精液指標は測定の方法によるばらつきが非常に大きい生体指標である。特に精子濃度については、精巣で形成される精子が精巣上体に蓄えられ、精囊や前立腺からの分泌液により希釈され精液となって射精されることを考えれば、希釈率が一定でないと濃度も変動することは容易に理解できる。実際、同一人から複数回精液を採取すると、精子濃度が 10 倍以上の変動を示す場合も少なくない。このため臨床現場では、精子濃度について複数回の平均値か、あるいは最良の値のどちらをその人の値とするかについては、施設ごと

にまちまちであるのが現状といえる。採精時の環境はできれば調査を通して統一することが望ましく、比較を行う群間で被験者のリラックス度など採取環境が大きく異なる場合は、それが精液質の違いに反映しないか問題になる場合もありうる。

次に測定法、測定者によるばらつきに注意する必要がある。ヒトの精液は射精直後には粘性が高く、時間が経過すると粘性が低下（液化）する。液化に要する時間はサンプルによって異なるが、十分に液化しないとピペッティング操作が影響を受けるなど正確な測定がむずかしく、計測値が変動する原因となる。また、精子濃度が著しく低い場合、あるいは著しく高い場合は、分析サンプルの希釈倍率を変えて適切な濃度に調整することが重要であり、この点が、CASA（コンピューターによる精液指標自動解析装置）や Makler チャンバー及び血球計算板を用いた測定結果が必ずしも一致しない原理的な背景のひとつとなっている。また、精子の運動性、形態の評価に関しては、前述の WHO マニュアルを用いても精子濃度に比べて測定基準が曖昧で、測定者によるばらつきが生じやすい。

この問題を回避するには、調査を通して同じ測定者が、全被験者のサンプルを曝露に関する情報なしで測

定できればよいが、手作業での精液指標測定はなかなかたいへんで、1日に扱える検体数も自ずと限りがある。将来的には、測定によるばらつきがより小さい新たな指標を導入し既存の指標と併用するなどの方策も必要となろう。

4. 結果の解釈と被験者への結果返却の問題

研究的な性格が強くとも検診として調査を行った場合、その結果は原則として被験者に返さなければならない。そして、生殖機能測定結果の解釈には慎重な姿勢と配慮が求められる。精子濃度に関して甘い基準といえる WHO の正常値を結果の判定に用いても、検査結果がたまたま乏精子症ということはしばしば経験する。その人には現に子供がいるのに自分は子供ができない体だと誤解した場合、自分の子供は実は誰の子供であろうと深刻な家庭不和が起こる可能性もありうる。したがって、検査結果はその時により大きく変動すること、一度の精液検査結果で妊孕性に関して判断することはできないことなどをよく説明した上で、生殖機能の健康に不安がある場合は専門医が相談にのれる体制を作っておく必要がある。

次に、個人のレベルで生殖機能の

低下が確認された場合、妊孕性の問題とは別に、その低下が曝露に起因すると結論できるかという問題が生じるであろう。他の職業病と同様に、曝露している物質の種類、曝露量、曝露期間、鑑別診断、検査結果の推移及び曝露との時間的關係、生殖歴を含む既往歴、職業歴、同様に曝露している他の人の検査結果等を含め総合的に判断することになる。男性不妊の頻度は全カップルの1割前後を占める不妊カップルの3分の1程度と決して低くなく、機能低下の原因をすぐに曝露に求めるには慎重でなければならない。断面調査では交絡要因を完全に排除することはむずかしく、曝露と指標低下との因果關係を時間軸の考慮なしで証明することは原理的に困難といえる。

同様のことは、集団として結果を解釈する場合にもあてはまり、特に対象者数の少ない調査で得た結果からの結論付けには慎重な姿勢が不可欠である。

C. 結論

精子数など精液指標は男性生殖機能の最も基本的な指標であるが、尿はもちろん血液に比べても、精液ははるかに入手困難な生体試料である。

このため入手の容易さという点から、精液指標の測定を伴う疫学研究の多くは不妊医療の現場に密接に結びついた形で行われている。しかし、不妊外来受診者を対象とする場合は、妊孕能に不安をもっている人が多く含まれるという点で、最初から一般人口とは異なった選択バイアスが存在している。また、産婦人科で配偶者を対象にボランティアを募るやり方も、精液試料の入手可能性という点では現実的な方法だが、今度は妊孕力がある人のみが選択されているため、子供を持たない人や、独身者や子供を持つとうとする年代を過ぎた人もいる職域とは異なった集団と見なすべきであろう。

上記の理由から、不妊外来をベースとした研究も有用であることは認めつつも、特定の化学物質の生殖影響を評価する上では職域集団における研究に勝るものとはなりえないと考えられる。実際には、さまざまな困難を乗り越えて調査を行っても、結果の解釈にあたってはさまざまな留保がつくのが現状である。しかし、職域での生殖機能評価結果は、今後ヒトと実験動物の種差の詳細が解明され、定量化した毒性機序に基づくリスク評価手法が発展した後でも、一般環境におけるヒト集団のリスク評価を行う上で依然として最も基本

的な情報となると考えられる。すでに臭化メチルの項で詳述したように、平成 14 年度は調査を行う準備段階でさまざまな困難に直面したが、ねばり強く交渉を進めており、本研究の第 2, 3 年次には初年度に生殖機能評価を実施できなかった職域においても一定の結果が得られる見込みである。

D. 研究発表

学会発表

Kamijima, M., Hibi, H., Gotoh, M., Taki, K., Saito, I., Wang, H., Itohara, S., Yamada, T., Ichihara, G., Shibata, E., Nakajima, T., Takeuchi, Y. Semen indices of indoor pesticide sprayers. 27th International Congress on Occupational Health, 2003 2/23-28, Iguassu, Brazil