

厚生労働省科学研究費補助金  
化学物質リスク研究事業

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～16年度 総合研究報告書

主任研究者 那 須 民 江

平成17 (2005) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

化学物質リスク研究事業

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 14-16 年度 総合研究報告書

主任研究者 那須 民江

平成 17 (2005) 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。名前の後の記号は、参加した研究を示す。

A: ハロゲン化炭化水素殺虫剤 B: 有機リン C: 有機溶剤 D: 有機スズ E: バイオマーカー検討)

上島 通浩 ABCDE 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

市原 学 ABCE 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 ABE 愛知医科大学医学部衛生学講座 助教授

山野 優子 AE 昭和大学医学部衛生学講座 講師

日比 初紀 ABE みなと医療生活協同組合協立総合病院泌尿器科 部長

高木 健次 BE 名古屋大学医学部保健学科検査技術科学専攻 助教授

研究協力者（順不同。名前の後の記号は、参加した研究を示す。

A: ハロゲン化炭化水素殺虫剤 B: 有機リン C: 有機溶剤 D: 有機スズ E: バイオマーカー検討)

上山 純 BE 名古屋大学医学部保健学科検査技術科学専攻

王 海欄 BDE 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  
日本学術振興会外国人特別研究員 (H14.9-H16.8)・  
日本食品衛生協会リサーチ・レジデント (H16.9-H17.3)

岡村 愛 ABE 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

名古屋大学大学院医学系研究科医療技術学専攻

五藤 雅博 B 五藤労働衛生コンサルタント事務所

斎藤 勲	BE	東海コープ事業連合商品安全検査センター
鈴木 隆佳	BE	名古屋大学大学院医学系研究科医療技術学専攻
李チュルホ	BE	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
内藤 久雄	ABE	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
宮田麻衣子	D	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
山ノ下 理	D	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
糸原誠一朗	C	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
大谷 勝己	ABE	産業医学総合研究所
中館 俊夫	AE	昭和大学医学部衛生学講座
酒井 潔	A	名古屋市衛生研究所
大野 浩之	A	名古屋市衛生研究所
滝 賢一	AB	愛知医科大学附属病院中央臨床検査部
深谷 幸生	B	愛知文教女子短期大学
大村 実	B	九州大学大学院医学研究院社会環境医学講座衛生学分野
丁 訓誠	D	上海市計画生育科学研究所薬理毒理室
李 衛華	D	上海市計画生育科学研究所薬理毒理室

# 目次

I. 総合研究報告	5
II. 分担研究報告	
II-1. ハロゲン化炭化水素殺虫剤	18
II-2. 有機リン殺虫剤	42
II-3. 有機スズ化合物	105
II-4. 有機溶剤	123
II-5. その他バイオマーカーに関する検討	131
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	145
IV. 研究成果の刊行物・別刷	147

# I . 総合研究報告

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（化学物質リスク研究事業）

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

内分泌かく乱作用や生殖毒性が疑われる化学物質の生殖機能及び次世代に与える影響について、ヒトにおけるデータが少ない現状を鑑み、影響を観察しやすい職業的暴露集団や中毒集団において研究を実施した。殺虫剤、有機溶剤、有機スズ化合物について生殖・次世代影響の指標について調査を行うとともに、暴露、影響、感受性の視点から現状のバイオマーカーおよび新しいマーカー候補の検討を行った。

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 助教授
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	愛知医科大学医学部衛生学講座 助教授
山野優子	昭和大学医学部衛生学講座 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
高木健次	名古屋大学医学部保健学科検査技術科学専攻 助教授

## A. 研究目的

近年の国を挙げた取り組みにより、内分泌かく乱化学物質の環境中濃度や動物実験のデータはかなり充実してきたが、ヒトでの影響に関するデータは依然として大きく不足している。現実には、生殖機能や次世代の保護は、特に暴露濃度が高い職域の健康管理で重要な課題となるが、現行法における考え方は妊娠が判明してからの危険有害物業務への就労制限を中心とし、職域で実施される健康診断に男性生殖機能保護の視点は意識されていない。精液検査に代表される生殖機能評価は不妊外来など特殊な場合を除けば困難なのが現状で、特に国内の職域では皆無に近い。よって、1) 内分泌かく乱作用や生殖毒性が疑われる化学物質のヒトの生殖機能及び次世代に与える影響について、影響を観察しやすい職業的暴露集団や中毒集団における解析を実施し、職場や生活環境における化学物質のリスク評価に資すること、2) 従来の生殖・次世代影響の指標に加え、職域や一般集団でも検査可能な新たなバイオマーカーの確立をめざすことを目的に研究を実施した。

## B. 研究方法

### 1. 殺虫剤

1992年11月モントリオール議定書第4回締約国会議にて、生産および消費を段階的に削減し、代替技術がない一部の不可欠用途を除き全廃することが決定されているハロゲン化炭化水素殺虫剤は、高濃度暴露における神経系への急性中毒症状が知られるが、内分泌かく乱作用が疑われる物質としてリストアップされた殺虫剤や生殖器系への影響の報告があるハロゲン化有機溶剤と類似の化学構造を持つ。

この殺虫剤を生産する工場に勤務する男性職員70名を対象とし、薬剤を取り扱った経験を持つ作業員52名(暴露群)と、取り扱い経験がない作業員18名(非暴露群)にわけた。自覚症状や子供の性比等についての問診票調査を行い、54名(77.1%、平均年齢43.9±11.8歳)の回答を得た。このうち採血等同意の得られた34名(暴露群22名:平均年齢42.7歳(28-59歳)・平均暴露期間6.5年(0.1-35年)、非暴露群12名:平均年齢44.0歳(24-63歳))についてテストステロン、卵胞刺激ホルモン(FSH)、黄体形成ホルモン(LH)を含む血液検査を実施し、また拡散型サンプラーによる時間加重平均個人暴露量の測定および尿中の臭



化物イオンの測定を行った。暴露群 21 名、非暴露群 10 名は有機溶剤も取り扱っているため、有機溶剤の尿中代謝産物および個人暴露量も測定した。また暴露群 6 名については WHO マニュアルに基づき精液指標を測定した。最終年度の調査においては、生殖器系の健康状態の評価とともに腓骨神経の神経伝導速度測定など神経系の評価もあわせて実施し、低濃度暴露下において生殖次世代影響を神経系影響と同様に健康管理上留意すべきかについて検証した。

また、国内農薬売上高の約三分の一を占める有機リン系殺虫剤は、内分泌かく乱作用の観点から注目されることは少ないが、フェニトロチオンやクロルピリホスメチルの抗アンドロジェン作用、マラチオンの精子毒性が近年報告されるなど、内分泌かく乱作用に関する検討が行われるようになってきた。しかし、残留農薬としての暴露評価以外に生体の側での生物学的モニタリングに関するデータは乏しく、最近では米国 CDC をはじめ尿中代謝物による総合的な暴露評価が行われつつある。

このため、私たちは有機リン系殺虫剤の多くが代謝される 4 種類のジアルキルリン酸の高感度迅速同時測定法を開発し、主に有機リン系、ピレスロイド系殺虫剤を撒布する職域

集団において、生殖次世代影響に関する健康調査と有機リン系殺虫剤の尿中代謝物量の測定を行った。また、予備的検討として、使用頻度の高いジクロルボスを雄性 Wistar 系ラットに 1~4 mg/kg 9 週間皮下投与し、生殖器系への影響を解析するとともに、MLTC-1 マウスライディツヒ腫瘍細胞を用いてテストステロン合成に与える影響を実験的に解析した。さらに、有機リン化合物の代謝酵素であるパラオキシナーゼ 1 (PON1) の遺伝子多型解析を、殺虫剤を撒布する職域集団で実施した。

## 2. 有機スズ化合物

内分泌かく乱作用が知られるトリブチルスズやトリフェニルスズは、現在船底塗料としては用いられていないが、有機スズ化合物の一部は食品包装でも用いられる塩化ビニル等の安定剤として使われているため、類縁化合物のヒトでのデータは重要である。

疫学調査の対象として適当な集団が日本にないため、高暴露集団が観察できる中国で調査を実施した。ラードに混入したトリメチル塩化スズにより集団食中毒をおこした患者 225 名のデータベースを作成し、解析した。また、事件当時重症患者 11 人、軽症患者 34 人が発生した一つの村に

において現在の健康状態に関する調査を行い、死亡・転居などした者を除く 29 人の元患者全員が調査に参加した。対照者は性を調整した同じ村に住む、年齢の近い 26 人の村民とし、生殖次世代影響に関する横断研究を行った。健康調査の前には、データベース解析で明らかになった中枢神経系の症状をふまえ、記憶や学習などで重要な役割を果たしているニューロステロイドと生殖腺のステロイド合成の共通性に着目し、マウスライディツヒ腫瘍細胞におけるテストステロン合成系に関わる遺伝子発現に与える塩化トリメチルスズの影響を検討した。

### 3. 有機溶剤

有機溶剤は不可欠な産業化学物質であるが、グリコールエーテル類やプロモプロパン類等による生殖腺への生殖毒性が知られている他に、中枢神経系を介した生殖内分泌かく乱作用による生殖機能影響がいくつかの報告で示唆されている。このため、不妊患者の有機溶剤職歴についての症例対照研究を実施した。また、グラビア印刷工場において暴露の多い印刷機周囲の作業者を中心に拡散型サンプラーを装着し、時間加重平均個人暴露濃度をガスクロマトグラフで測定した。

(倫理面への配慮)

研究実施にあたっては、大学の倫理委員会の承認を得るとともに、個々の研究参加者からは書面によるインフォームドコンセントの取得をおこなった。

## C. 研究結果

### 1. 殺虫剤

ハロゲン化炭化水素殺虫剤生産工場の男性従業員の尿中臭化物イオン濃度測定結果は、原体取り扱い作業員(n=13)で  $15.9 \pm 7.7 \mu\text{g/mgCRE}$  (範囲は  $5.7 \sim 35.0 \mu\text{g/mgCRE}$ )、充填作業員(n=22)で  $15.6 \pm 6.2 \mu\text{g/mgCRE}$  (範囲は  $7.1 \sim 30.3 \mu\text{g/mgCRE}$ ) と、非暴露者(n=96)  $8.9 \pm 3.5 \mu\text{g/mgCRE}$  に比べ高い結果が得られた。同様に平均血清中臭化物イオン濃度は、原体取り扱い作業員で  $12.9 \pm 4.7 \mu\text{g/mL}$  (範囲は  $6.3 \sim 21.2 \mu\text{g/mL}$ )、充填作業員で  $12.2 \pm 5.0 \mu\text{g/mL}$  (範囲は  $5.0 \sim 25.3 \mu\text{g/mL}$ ) と、非暴露者(n=97)の値  $5.2 \pm 1.6 \mu\text{g/mL}$  に比べ有意に高値を示した。測定された暴露レベルは過去 14 年間ほぼ同様で、生産工場従業員は一般生活者集団に比べ代謝物量からみて暴露量が多いが、一部の作業員でトルエン ( $2.5 \sim 13.5\text{ppm}$ )、酢酸エチル ( $1.5 \sim 7.3\text{ppm}$ ) への暴露が見られた他は一般環境と大差なく、ハロゲン

化炭化水素殺虫剤を含めた混合暴露評価として許容濃度を下回っていた。子供のいる作業者は、暴露、非暴露量群で有意差なく、子供の男女性比は暴露開始後に妊娠した子供ではほぼ1:1で、他の化学物質への暴露者で報告のある子供の男性比の低下は認められなかった。暴露、非暴露に関係なくFSHは年齢と有意な正の相関が見られた。精液指標では明らかな異常値を示すものはみられなかった。過去の（あるいは累積）暴露量の差による生殖内分泌系バイオマーカーに関し群間に有意な差は見られなかった一方、腓骨神経の運動神経伝導速度は累積暴露量が多くなると正常範囲内で低下傾向を呈した。

生殖影響のバイオマーカーとして、精子原液の塗抹標本に精子クレアチンキナーゼ免疫染色を行った結果、形態異常精子、未熟な精子が染色された。

有機リン系殺虫剤については、暴露のバイオマーカーとして、尿中ジアルキルリン酸を誘導体化後、ガスクロマトグラフ質量分析計で測定する高感度検出系を確立した。これにより、職業的な暴露のない一般集団におけるバックグラウンドレベルの測定が可能になった。

暴露作業者(n=52)についてはジメチルリン酸(DMP)  $76.4 \pm 164.4 \mu\text{g/L}$  (範

囲は定量下限値未満 $\sim 880 \mu\text{g/L}$ 、中央値  $17.2 \mu\text{g/L}$ ); ジエチルリン酸(DEP)  $3.7 \pm 15.7 \mu\text{g/L}$  (定量下限値未満 $\sim 112 \mu\text{g/L}$ 、中央値  $0.4 \mu\text{g/L}$ ); ジメチルチオリン酸(DMTP)  $21.8 \pm 47.5 \mu\text{g/L}$  (定量下限値未満 $\sim 216 \mu\text{g/L}$ 、中央値  $2.2 \mu\text{g/L}$ ); ジエチルチオリン酸(DETP)  $2.7 \pm 5.4 \mu\text{g/L}$  (定量下限値未満 $\sim 22 \mu\text{g/L}$ 、中央値  $0.2 \mu\text{g/L}$ )、非暴露対照者 (n=18) では DMP  $35.4 \pm 37.7 \mu\text{g/L}$  (定量下限値未満 $\sim 127 \mu\text{g/L}$ 、中央値  $20.1 \mu\text{g/L}$ ); DEP  $6.0 \pm 9.3 \mu\text{g/L}$  (定量下限値未満 $\sim 31 \mu\text{g/L}$ 、中央値  $1.3 \mu\text{g/L}$ ); DMTP  $20.6 \pm 47.4 \mu\text{g/L}$  (定量下限値未満 $\sim 191 \mu\text{g/L}$ 、中央値  $2.7 \mu\text{g/L}$ ); DETP  $4.3 \pm 7.8 \mu\text{g/L}$  (定量下限値未満 $\sim 33 \mu\text{g/L}$ 、中央値  $1.4 \mu\text{g/L}$ ) であった。

健康指標として、血中性ホルモン濃度、前立腺体積及びPSA値、精巣容積、不妊の訴え、精液指標などについて明らかに生殖機能障害と考えられる所見は集団としてみられなかった。ただし、殺虫剤散布作業者、非暴露対照者各18名に夏、冬に行った精液指標調査では、夏にのみ散布作業者群の一部の精子運動性指標が対照群に比べて有意に低い結果であった。

また、ジクロロボスをラットに9週間皮下投与した実験では、運動精子率が赤血球アセチルコリンエステ

ラーゼ活性及び尿中 DMP 濃度に有意に回帰し暴露とともに減少した。血中テストステロン濃度は対照群と有意差をみとめなかった。マウスライディツヒ腫瘍細胞を用いた検討では、テストステロン合成抑制と細胞死が近い濃度で観察された。

新たな感受性バイオマーカーとして、PON1 の多型に関して殺虫剤作業員において白血球 8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG) 値の高値に關与する可能性を示唆する結果を得た。

## 2. 有機スズ化合物

作成したデータベース解析の結果、一日あたり摂取したラードと中毒直後の記憶障害、躁状態、幻覚症状との間に有意な関連性を認めた。また、疫学調査の予備的検討として行った、MLTC-1 マウスライディツヒ腫瘍細胞のテストステロン合成に与える影響については、トリメチル塩化スズはフタル酸エステル類に比べ低用量域でテストステロン合成を阻害していることが明らかになった。ひとつの村における横断研究では、生殖内分泌系および甲状腺機能に関しては元中毒患者群と対照群との間、あるいは重症者と軽症者の間に有意な差を認めなかったが、神経系の自覚症状や腱反射には差を認めた。

## 3. 有機溶剤

症例群 (排卵障害の存在が確認、あるいは強く予想される者)、対照群 (排卵障害がおそらくないといえる症例および排卵障害の有無について決めがたい不妊症と考えられる者) 292 人のうち、有機溶剤職歴を有する者は 23 人であった。

グラビア印刷工場におけるトルエンの時間加重平均個人暴露濃度は 4.3-189 ppm で、トルエン代謝物である尿中馬尿酸濃度は 0.6-13.4 g/L であった。

## D. 考察

### 1. 殺虫剤

これまで実施した調査の範囲において、ハロゲン化炭化水素殺虫剤に関して、労働衛生管理の行き届いた製造工場の暴露レベルでは、神経系への影響が生じないように労働衛生管理を行うことにより集団としての顕性の生殖次世代影響は生じないと考えられる。しかし、特に精液指標については参加率が低く (7 人)、母集団の代表という点で問題が残った。

精子クレアチンキナーゼ免疫染色は、異常精子を鋭敏かつ正確に検出するバイオマーカーとしての利用可能性が示された。ただし、現段階では定性的評価にとどまっており、新

たなバイオマーカーとして用いることができるかについて今後定量的な評価が必要である。血中性ホルモン濃度については、有機リン系殺虫剤に暴露する職域での調査とともに、年齢でLH、FSHを有意に回帰することが改めて確認され、職域集団でバイオマーカーとして用いる場合は年齢で調整する必要性が認められた。

有機リン系殺虫剤に関して、生体暴露量調査においては、尿中の4種類のジアルキルリン酸濃度の中央値は暴露群、非暴露対照群ともほぼ等しい値であったが、一部の暴露作業者にDMP濃度の高い者がみられた。非暴露集団について今回の測定対象者では米国での測定結果に比べジメチルリン酸濃度が高い傾向にあり、今後より大規模に暴露評価を行う必要があると考えられる。

殺虫剤散布作業で夏にみられた精子運動性低下については、対象者数が少ないこと、尿中ジアルキルリン酸濃度との関連が明確でないことより、温熱刺激など殺虫剤暴露以外の作業関連要因による可能性も否定できない。ジクロロボスを投与したラットでは精子運動性の低下が認められ、職域集団で観察された、運動精子率が変わらずに動きの遅い精子が増えた現象の原因がジクロロボスにある可能性を否定するものではな

いが、ジクロロボス単独の精子運動性への影響は、暴露がきわめて多くアセチルコリンエステラーゼ活性が低下する特殊な状況を除き事実上問題にならず、一般生活環境の暴露レベルではリスクを無視して問題ないことが明らかになった。なお、ジクロロボスは、ライディッヒ細胞のテストステロン合成系には直接作用しないと考えられる。

PON1の多型に関しては、現時点までの解析では調査数が少ないこと、最終暴露作業から採血、採尿までの時間を統一していないことより、有機リン系殺虫剤の感受性マーカーとして使用できる可能性があるものの、現時点では結論を保留したい。今後より詳細の検討が必要である。

## 2. 有機スズ化合物

内分泌かく乱作用に関するヒトへの影響については、トリメチルスズの急性中毒からの快復後長期間経た後の影響としては、生殖、次世代影響の存在を完全には否定できないものの少なくとも生殖内分泌および甲状腺機能においては明確な影響はみられず、むしろ神経系の残存影響が問題になると考えられた。

## 3. 有機溶剤

有機溶剤作業における妊孕性の

低下を示唆する報告は欧米でなされているが、排卵障害に特化したリスクの上昇はみられないものの、重症度の高い不妊患者の暴露との関係について今後さらに検討が必要であると考えられる。

また、暴露調査を行ったグラビア印刷工場従業員は、トルエンとともに他の溶剤にも同時に暴露され、許容濃度に対する各溶剤濃度割合の相加による混合溶剤暴露評価結果は0.3-4.4であり、この作業員集団は調査を行った時点で許容濃度を超える暴露を受ける可能性があったと考えられた。

## E. 結論

これまでの本研究の範囲では、一般集団に比較し高い暴露を受けている職域集団において、調査した範囲での暴露量では顕性の生殖次世代影響を見いだしていない。しかし、横断研究の一部では対照群との有意な差が検出されている項目があり、これが不顕性の影響であるか交絡要因によるものか、今後明らかにする必要がある。縦断研究の実施が望ましいが、詳細な生殖機能調査に関する縦断研究を職域で実施するのは実際には不可能に近いとため、経時的に横断研究を繰り返す、被験者の数およ

び参加率をふやす、異なる種類の影響のバイオマーカー測定を併用する、同一物質を扱う異なる職域で横断研究を実施する、動物実験を併用し実験事実との整合性を確認するなどして、暴露と指標の変動との関連の強さ、用量反応関係、関連の一貫性を確認することが必要である。

新しいバイオマーカー候補としては、暴露、影響、感受性のマーカーそれぞれの視点で検討を行った。その中でも精子クレアチンキナーゼ免疫染色は、染まった精子が視覚的に容易に判別できるという点で、検査者により評価基準のばらつきの大きい精子形態にかわる、あるいは補完するバイオマーカーとなる可能性がある。本研究では定性的な評価にとどまっているが、将来の利用可能性に道を開く結果と考えている。

職場の労働衛生の向上を反映して職域での暴露量が一般集団に近い水準まで下がりつつある現状をふまえると、職域及び一般集団両方で適用可能な暴露のバイオマーカー測定によるリスク評価の重要性が高まっている。特に、食品中からの残留農薬の経口摂取や室内空気環境からの経気道暴露により多種類の微量混合暴露を受けうる農薬類については、職域に加え一般集団も含むより大規模な生物学的暴露モニタリングが望ま

しいと考えられる。

最後に、生殖機能調査を前面に出した職域での調査は困難が多く、手探りが続く中での3年間であった。しかし、暴露評価、影響評価、また、部分的にはあるが感受性の評価を1つの研究チームの中で有機的に結びつけることによって、調査対象物質に関して、一般生活者集団のリスク評価に役立つデータを得ることができ、同時に、職域における精液検査の実施を含む生殖機能調査の経験を蓄積した。これを今後に生かすことが重要であり、特に成果の発表については現在、複数の論文を投稿中、あるいは投稿準備中であるが、研究期間終了後も論文文化の努力を続けていきたい。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Okamura A, Kamijima M, Shibata E,  
Ohtani K, Takagi K, Ueyama J,  
Watanabe Y, Omura M, Wang H, Ichihara G,  
Kondo T, Nakajima T. A  
comprehensive evaluation of the  
testicular toxicity of dichlorvos in Wistar  
rats. Toxicology. (accepted)

上島通浩. 職域集団における男性生殖機能評価研究の実際と課題. 日本

衛生学雑誌 (投稿中)

Kishi R, Sata F, Katakura Y, Wang RS, Nakajima T. Effect of pregnancy, age and sex in the metabolism of styrene in rat liver in relation to the regulation of cytochrome P450 enzymes. J Occup Health 47, 49-55, 2005.

Wang RS, Suda M, Gao X, Wang B, Nakajima T, Honma T. Health effects of exposure to ethylene glycol monoethyl ether in female workers. Ind Health 42, 447-451, 2004.

Kamijima M, Hibi H, Gotoh M, Taki K, Saito I, Wang H, Itoharu S, Yamada T, Ichihara G, Shibata E, Nakajima T, Takeuchi Y. A Survey of Semen Indices in Insecticide Sprayers. J Occup Health 46, 109-118, 2004

那須民江(分担執筆) 分子予防環境医学 本の泉社 2003

那須民江 (分担執筆) 環境化学物質の代謝とその周辺 日本公衆衛生協会 2003

上島通浩、柴田英治. 臨床医のための「有機溶剤中毒」3. 有機溶剤中毒

の最近の話題.日本医事新報 4148, 33-36, 2003

## 2. 学会発表

山野優子、上島通浩、日比初紀、酒井 潔、柴田英治、大谷勝己、中館俊夫、那須民江. 臭化メチル取り扱い作業者の健康状態に関する調査研究—生殖次世代影響を中心に—. 第77回日本産業衛生学会 名古屋国際会議場 2004年4月13-16日

岡村愛、上島通浩、大谷勝己、高木健次、柴田英治、市原学、王海蘭、近藤高明、那須民江. 雄性ラットにおける有機リン系殺虫剤ジクロルボスの生殖器に及ぼす影響. 第77回日本産業衛生学会 名古屋国際会議場 2004年4月13-16日

Okamura A, Kamijima M, Ohtani K, Watanabe Y, Takagi K, Shibata E, Ichihara G, Wang H, Kondo T, Nakajima T. Male reproductive toxicity assessment of dichlorvos. 第10回国際毒科学会 タンペレ 2004年7月

Hibi H, Ohori T, Taki K, Yamada Y, Honda N, Nakajima T, Kamijima M. A survey of semen quality in indoor pesticide sprayers. 第27回世界泌尿器科学会議 ハワイコンベンションセン

ター 2004年10月3-7日

Okamura A, Kamijima M, Shibata E, Ohtani K, Takagi K, Ueyama J, Watanabe Y, Omura M, Wang H, Ichihara G, Kondo T, Nakajima T. Effect of dichlorvos, an organophosphorus insecticide, on rat sperm motility. 第7回日本内分泌かく乱化学物質学会研究発表会 名古屋国際会議場 2004年12月14-15日

李チュルホ、上島通浩、柴田英治、上山純、高木健次、斎藤勲、五藤雅博、日比初紀、内藤久雄、那須民江. 有機リン系殺虫剤暴露とPON1遺伝子型がヒト白血球と尿中の8-hydroxydeoxyguanosineレベルに及ぼす影響. 第78回日本産業衛生学会 東京プリンスホテル 2005年4月20-23日

岡村愛、上島通浩、柴田英治、大谷勝己、高木健次、上山純、大村実、王海蘭、市原学、那須民江. 有機リン系殺虫剤ジクロルボスによるラット精子運動の持続性障害の検討. 第78回日本産業衛生学会 東京プリンスホテル 2005年4月20-23日

山野優子、足立知永子、中館俊夫. 職業的に暴露された重症臭化メチル



中毒の3例. 第78回日本産業衛生学会 東京プリンスホテル 2005年4月  
20-23日

**G. 健康危険情報**

なし

**H. 研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）**

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## II. 分担研究報告

## II-1. ハロゲン化炭化水素殺虫剤

山野優子、上島通浩、中館俊夫、柴田英治、日比初紀、  
滝 賢一、市原 学、酒井 潔、大野浩之、内藤久雄、岡村 愛

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）

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

— 臭化メチル暴露作業者の生殖機能評価・暴露量評価 —

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

3年間にわたり同じ職域で、生殖機能調査を含む横断的な調査を2回実施した。対象職域は、男性作業員70名、女性作業員25名が勤務する臭化メチル生産工場である。本年度の調査での参加率は、女性22名(88%)：臭化メチル取り扱い経験が無いもの(以下、非Br群)、男性16名(22.9%)：臭化メチル取り扱い経験のあるもの(以下、Br群)8名と非Br群8名である。

血中Br濃度は、両群とも5-9 $\mu$ g/ml範囲内で同程度であった。尿中Br濃度は、非Br群8.2 $\pm$ 3.75 $\mu$ g/mgCREに対して、Br群では、9.7 $\pm$ 4.40 $\mu$ g/mgCREで、多少Br群で高値(5.1-18.8 $\mu$ g/mgCRE)の傾向はあったが、有意差はみられず、またこれらは正常範囲内であった。血中性ホルモン濃度(LH, FSH, テストステロン)は、標準値の範囲内ではあり、両群に有意差はなかった。

また、慢性および急性として考えられる神経系への影響を把握すべく神経伝導速度を測定したが、Br群でやや低下傾向が認められた。

精液指標では明らかな異常値を示すものはみられなかったが、参加率が低く、母集団を代表していない可能性があった。その他一般血液生化学検査結果で暴露と関連していると考えられる項目はみられなかった。

近年、生産の削減等により、個人暴露が低下し、環境がよくなった。よって、本職域での今回の調査の範囲においては、明確な生殖影響は集団としてみとめられなかったが、健康作業員効果の関与も考えられた。