

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暴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も評価する。

平成14年度は、まず臭化メチル製造業作業員に対して、血液中および尿中代謝物を用いた暴露評価を行う。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、調査対象企業との交渉のため、および調査対象個人への交渉のための説明書の作成等を行った。

平成15年度は、その対象企業において、横断的に調査が可能になったので、暴露評価を尿・血液中の代謝物濃度の測定及びサンプラーバッジ

による個人暴露量測定により行った。また、血液中性ホルモンの分析や、詳細な精子運動性解析、精子染色体異数性、精液中のクレアチンキナーゼ活性、尿中クレアチン濃度、精巣容積、前立腺サイズ、血中前立腺特異抗原などの測定を実施した。

平成16年度は、同対象企業において、血液、尿、精液を採取し、前年度と同様の調査を実施するとともに、末梢神経伝導速度検査、神経行動学的検査などの神経系への詳細な評価も取り入れて総合的に解析した。

B. 研究方法

(1) 対象者

a. 対象企業選定の背景

平成14年度～平成16年度の3年間を通して協力の得られた企業は、東京近郊にある主に臭化メチルを製造している工場である。

本工場は、男性作業員70名、女性作業員25名の合計95名からなり、主に臭化メチル缶およびボンベを製造しており、また、有機溶剤の製造も行っている。

臭化メチルは、主に、植物検疫用の

燻蒸や土壌燻蒸として使用されているハロゲン化炭化水素系燻蒸剤であり、1992年11月モントリオール議定書第4回締約国会議にて、生産および消費量を1999年までに25%、2001年までに50%、2003年までに70%削減、先進国では2005年までに、発展途上国においては2015年までに全廃することとなっている。しかし、現在、代替技術がないなどの理由により、承認が得られれば全廃後の使用が認められるような状況で、現在もなお使用頻度が高く、それに伴って起こる急性の中毒事故が後を断たないのが現状である。

臭化メチルの中毒の初発症状としては、嘔吐や痙攣などの神経症状が主であり、他の疾病にもみられる非特異的な症状で始まることが多い。従って、発病者に対して、臭化メチルの使用や暴露の既往の有無、職歴等の聴き取り調査を実施しないと因果関係を見い出すことは困難な場合が多い。

また、臭化メチルは、生殖器系への影響の報告がある化学物質と類似の化学構造を持っている。

そこで、本調査研究での対象としては、分担研究者のひとりである山野が約20年間にわたり、特定化学物質障害予防規則・有機溶剤中毒予防

規則により年2回以上、尿中および血中臭化物イオンの測定を実施してきた企業に協力を得ることとした。

b. 平成14年度対象者

平成14年度は、上記対象企業以外に、他の企業にも研究の協力を求めた。

すなわち、臭化メチル製造作業所2社（A社、B社）、シロアリ駆除業者およびその他衛生害虫駆除業者が十数社所属している会社1社（C社）および、燻蒸業者が所属する協会団体1社（D協会）に対して調査依頼の働き掛けを行った。

これらの会社は、すべて本分担研究者である山野が、過去に検診に関わってきた会社であり、特に、A社は約20年間、B社は約4年間、特定化学物質障害予防規則・有機溶剤中毒予防規則により年2回以上に渡り尿中および血中臭化物イオンの測定を実施してきた会社である。また、C社は、約100名の従業員を持ち、妨害駆除作業の過程において、漏れなどから重篤な中毒を何例も出している機関であり、かねてから注意を促してきた機関である。D協会は、燻蒸剤として臭化メチルを取り扱っている作業者のための日本で唯一の団体機関である。ここも約20年間にわたり、この協会からの依頼により、臭化メ

チル中毒が発生した際の国内における主要な相談窓口となり、鑑別診断の確定に協力してきている。

c. 平成15年度対象者（表1）

対象者は、男性作業員 $n = 70$ 、女性作業員 $n = 25$ の合計 $n = 95$ 名である。男性作業員については、臭化メチルを取り扱った経験を持つ作業員 52 名（以下、Br 群と略す）と、取り扱い経験がない作業員 18 名（以下、非 Br 群と略す）であり、うち、有機溶剤も取り扱っている作業員は、Br 群 21 名、非 Br 群 10 名である。女性作業員 $n = 25$ については、全て臭化メチルは取り扱っていない。なお、平成15年度分においては、ヒト男性生殖機能への影響という点に注目して検討するために、解析等は男性作業員のみで行うこととした。男性作業員のうち、採血等同意の得られた 34 名（Br 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 Br 群 12 名：平均年齢 44.0 歳（24-63 歳））について、詳細な調査実施の対象とした。なお、各群においての年齢には有意差はみられていない。

d. 平成16年度対象者（表2）

対象者は、男性作業員 $n = 70$ 、女性作業員 $n = 25$ の合計 $n = 95$ 名である。主だった調査項目への同意は、男性作業員については 16 名、女性作業員については 22 名から得られた。なお、精液検査で同意が得られたものは、3 名であった。同意が得られたもののうちわけは、表 2 に示す如く、男性同意者 16 名では、臭化メチルを取り扱った経験を持つ作業員 8 名（以下、Br 群と略す）と、取り扱い経験がない作業員 8 名（以下、非 Br 群と略す）であった。女性同意者 22 名は、全て臭化メチルは取り扱っていない。

暴露歴等については、男性作業員 Br 群 8 名の平均年齢は、49.1 歳（39-59 歳）、平均暴露期間は 7.5 年（2.3-23.4 年）、平均就業年数は 23.9 年（14-35 年）であった。また、非 Br 群 8 名の平均年齢は、44.8 歳（26-64 歳）、平均就業年数は 9.5 年（3-22 年）であり、各群においての年齢には有意差はみられなかったが、就業年数は、Br 群で有意に長かった。女性作業員非 Br 群 22 名の平均年齢は、52.9 歳（33-59 歳）であった。

（2） 調査概要

a. インフォームドコンセント

平成15年度は、企業に対しては、安全衛生委員会時に複数回の説明を行った。また、各作業者に対しては、作業部署別に説明の時間を十分に設けてもらい、詳細な説明を行った。事前に、工場の衛生管理者を通して資料を配布してもらい、説明当日は、その資料を元に説明し同意を得た。なお、説明資料に関しては、健康調査への協力をお願い、調査の概要、本健康調査の学術的な意味（健康管理を充実させるための基礎データ取得、現時点における職場で行う生殖機能検査の性格、検査のメリット・デメリット、検査結果の持つ意味）について作成した。

平成16年度は、事前調査として、アンケートを行ってから開始した。すなわち、例年に引き続き健康調査に参加してもよいか否かの調査である。さらに、参加してもよいのであれば、どのような内容のものを希望するかというものである。その結果、90名中33名（34.7%）から回収できた。アンケート調査内容のうちわけは以下のとおりである。また、回収は、工場入口に回収箱を設置し、各自アンケート用紙を入れてもらうという方式をとった。

健康調査：必要なし（24.2%）

参加したい（51.5%）

参加してもよい（24.2%）

内容：問診票記入（63.2%）

個人暴露濃度測定（51.5%）

健康相談（42.4%）

血液、尿、前立腺検査（69.7%）

神経機能検査（51.5%）

精液検査（9.1%）

この結果を受けて、企業側とも相談の結果、平成16年度も調査を実施することが可能となった。なお、同意書は、全員に再度取り直しをした。平成15年度に引き続きということで、企業に対しては、衛生管理者と工場長および産業医に対しての詳細な説明のみで、安全衛生委員会時には、工場長に説明していただいた。また、各作業者に対しては、衛生管理者を通して資料を配布し同意を得た。

b. 調査内容および方法

イ) 平成14年度

上記対象の項にも記したが、臭化メチル製造事業所2社（A社、B社）、シロアリ駆除作業者およびその他衛生害虫駆除作業者が十数社所属している会社1社（C社）および、燻蒸業者が所属する協会団体1社（D協会）

について、各企業の社長および工場長等に調査依頼の説明を数回繰り返し行い、また、必要であれば、企業の安全衛生委員会に出席し、協力を求めた。

また、協力の得られたA社（以後、3年間にわたる調査対象企業）に対しては、暴露量を把握するために、採血および採尿を実施した。合わせて、作業者を対象に過去13年間にわたる作業業種別による代謝物濃度を解析し、暴露状況を把握した。

ロ）平成15年度

対象者に対し、以下の項目について実施した。

①健康状態に関する質問

自記式質問票を用いて行った。また必要な場合は調査当日、説明しながら記入してもらった。

②診察

あらかじめ、注意事項を明記した用紙を配布しておき、超音波診断装置（東芝 SSA-550A）により、前立腺体積、推定重量、腫大、輪郭不整、左右非対称、内部エコー不均一、結石の有無等の所見を観察した。また、精巣容積、精巣上体、精系についても観察した。

③採血、採尿

血液サンプルに関しては、定期に実施している検診項目（一般生化学等）

に加え、黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、血中テストステロン、前立腺腫瘍マーカー（PSA）、クレアチンキナーゼ（CK）、またそのアイソザイム（BB、MB、MM型）、臭素イオン濃度の測定を行った。

尿サンプルについては、臭素イオン濃度および、主な有機溶剤の代謝産物について測定を行い、クレアチニンで補正した。

④空気中の化学物質濃度の測定

拡散型サンプラーを襟元に装着してもらい、時間加重平均個人暴露量の測定を行った。臭化メチルについては平成15年度報告書に酒井が記載した方法で、その他の有機溶剤類については通常の室内揮発性有機化学物質の測定と同様に定量した。

⑤精液検査

あらかじめ、精液検査に関する注意事項を明記した用紙を配布し、WHOマニュアルに則って行った。外観、精液量、pH、粘度、運動性、高速前進運動精子・緩徐なあるいは不活発な前進運動精子・非前進運動精子・不動精子の割合を算出し、精子生存率、および精子濃度、死滅精子濃度を算出した。さらに、精子スメアのパパニコロー染色による精子形態評価を行った。

ハ) 平成16年度

対象者に対し、以下の項目について実施した。

①健康状態に関する質問

質問票を用いて、自記入式で行った。
また必要な場合は調査当日、説明しながら記入してもらった。

②元気度チェック

本研究と主旨は異なるが、作業者の参加率をあげるために、事前調査時に希望が多かった健康についての質問票を作成し、自記入式で実施した。
なお、アンケート内容は、骨粗しょう症、糖尿病、血液どろどろ度、睡眠時無呼吸症候群、肝臓危険度、歯周病、仕事ストレスなどについて簡易に健康状態を判定できるように盛り込んだものを使用した。

③採血、採尿

血液サンプルに関しては、定期に実施している検診項目（一般生化学等）に加え、黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、血中テストステロン、エストラジオール、前立腺腫瘍マーカー（PSA）、膵臓ガンマーカー（CA19-9）、アミラーゼ、子宮・卵巣ガンマーカー（CA125、TPA）、免疫力として補体価CH50、A/G比、過酸化脂質（デタミナーLPO）、炎症マーカーとして高感度CRP、臭素イオン濃度の測定を行った。

尿サンプルについては、臭素イオン濃度および、主な有機溶剤の代謝産物について測定を行い、クレアチニンで補正した。

④空気中の化学物質濃度の測定

拡散型サンプラーを襟元に装着してもらい、時間加重平均個人暴露量の測定を行った。

⑤末梢神経伝導速度検査

腓骨神経の運動および感覚神経伝導速度、F波伝導速度、遠位潜時を測定した。皮膚温を測定し、伝導速度を補正した。

⑥神経機能診察

神経内科専門医により、神経学的所見を評価した。表在および深部感覚、振動覚については振動を感知する秒数、深部腱反射および各種異常反射の有無をスクリーニング的に評価し、異常が認められる場合にさらに詳細に評価することとした。

⑦骨密度の測定

本調査対象者からの希望が多かったので、参加率を高めるために検査を実施することとし、超音波装置（ALOKA超音波骨密度測定装置、AOS-100）で骨密度を測定した。
また間接的に骨年齢も算出した。

⑧精液検査

あらかじめ、精液検査に関する注意事項を明記した用紙を配布し、WHOマニュアルに則って行った。外観、

精液量、pH、粘度、運動性、高速前進運動精子・緩徐なあるいは不活動な前進運動精子・非前進運動精子・不動精子の割合を算出し、精子生存率、および精子濃度、死滅精子濃度を算出した。さらに、精子スメアのパパニコロー染色およびクレアチンキナーゼ免疫染色による精子形態評価を行った。

(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郵送（希望にあった返却法）で返すことを説明している。結果によっては予期せぬ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した。

(4) 解析

平成14年度は、過去暴露評価も実施するために、過去13年間にわたる血液および尿中の臭素イオン濃度のデータを用い、作業部署別にも解析した。

また、平成15年度については、調査は、男女とも全職員に対して実施したが、当初の主な目的は男性生殖機能への影響を明らかにするという主旨から、この解析からは女性はずした。

平成16年度は、個人暴露濃度や気中濃度等は、男女ともすべての対象者で解析するが、血液サンプルの生化学的なマーカーおよび性ホルモン等については、男性作業者のみを対象として、臭化メチル取り扱いの有無で解析することとした。

C. 研究結果および考察

(1) 調査協力依頼経過

平成14年度には、4社に対して調査依頼の交渉を実施した。B社に関しては、業務管理部のグループリーダー3名（衛生管理者を兼ねており、

産業医は常勤ではない) との話し合いを3回持ち、この研究の主旨の説明を行ってきた。当初は研究協力の内諾がとれていたが、その後、事業所内での正式な手続きを経る過程で、やはり精液を採取するということがネックになり、キャンセルとなった。また、C社に関しては、社長と社長室室長との話し合いを3回持った。この会社は、衛生管理者や産業医は在籍しておらず、中毒発生時には、いつも直接社長とのやり取りであったので、今回、協力を得るための説明は、社長と直接行った方がいいと考え実施した。当初、かなり積極的であり、全面的に協力してくれるということであった。事実、調査のお願いの説明文へのアドバイス等かなりいただき、何度も作り換え、かなり改訂されたものができあがるきっかけとなった。しかし、事業所内での正式な手続きと経る過程で、会社の顧問弁護士より、労災問題の発生を懸念する声が強くでて、キャンセルとなった。その後、会社を通してではなく、社員に直接調査を依頼することは可能であるとの許可を得た。

D協会に関しては、この協会を通して各事業所に調査協力をする事が可能か否かを、専務理事、事務局長、事務の3名に対して相談した。しかし、検討していただけたものの、最

終的に調査協力は得られなかった。結局、協会に加盟している比較的大手の燻蒸業者を7社紹介頂き、今後、それらの会社と直接交渉することとした。

A社は、20年もの期間の信頼関係が得られており、かつ、長年健康管理に関してきているので、個人暴露濃度のデータも有している。ここには、数回打診をした後に、工場長と衛生管理者の2名に調査依頼のための説明にうかがった。その結果、できるだけ協力したいとのご意見を頂き、すぐに社内の労働安全衛生委員会にこの議題をかけていただいた。しかし、もともとこの会社の産業医を通していなかったという経緯があり、行き違いが生じ、同委員会に出席していた産業医から調査には不安を感じるという意見が出され、その結果、調査中止となった。

その後、産業医に直接、この調査の主旨を説明した結果理解が得られ、再度、安全衛生委員会に議題としてかけていただき調査が可能になった。

(2) 参加率 (表1、表2)

Bの対象者の項にも示したが、平成15年度の調査参加率は、表1のとおり血液、尿および前立腺検査の同意が得られたものは全男性作業者

70名中34名（Br群22名、非Br群12名）で、参加率は48.6%であった。また、自覚症状や子供の性比等についての問診票の回収率は、77.1%（54名）であった。

精液検査については、6名（8.6%）と非常に低く、すべてBr群であった。

平成16年度の調査参加率は、表2にも示したが、血液、尿等の検査、その他の診察等に同意が得られたものは全男性作業員70名中16名（Br群8名、非Br群8名）で、参加率は22.9%であった。ただし、参加者のあった部署でみると尿、血液検査への参加率は87.5%であった。女性作業員は25名中22名（非Br群22名）で、回収率は88.0%であった。精液検査については、3名（4.3%）と非常に低く、うちBr群2名、非Br群1名であった。男性作業員における参加率の低さは、同意を得る段階で、精液検査の項目に対する不安感に引きずられた感があり、参加率の低下につながった可能性があった。

（3）臭化メチル取扱作業員集団における暴露量評価（図1～図9）

a. 過去暴露の推移（図1、図2、図3、図4、図5）

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却されている状態のものである。
2. 合成：原料として臭素も扱っている。受入、仕込作業は全てポンプで行っている。
3. 充填：臭化メチルのボンベ充填作業に従事しているが、完全密閉式で行っている。臭化メチルの缶詰充填は、機械的に行い重量の調整は手動で行っている。
4. 充填補助：臭化メチルの缶詰充填は缶の箱詰め、製品の最終段階の重量検査である。
5. 生産管理：製造中の工程で、ま

たは製品に関して、臭化メチル以外にも品質管理のための分析試験を実施している。

これを見ると、原体を取り扱っている作業者が、最も高値で $12.9 \pm 4.7 \mu\text{g}/\text{ml}$ (範囲は $6.3 \sim 21.2 \mu\text{g}/\text{ml}$) であった。次に高値を示したのが、臭化メチルの充填作業で、 $12.2 \pm 5.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ (範囲は $5.0 \sim 25.3 \mu\text{g}/\text{ml}$) であった。ちなみに当教室で以前測定した健常者 97 名の血清の値は、 $5.2 \pm 1.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ であったので、これらの作業員達は有意 ($p < 0.001$) に高値を示しており、暴露の可能性が示唆された。

次に、尿中サンプルについて示す。今回、サンプルが得られたのは、9 例であり、その平均は $10.3 \pm 2.5 \mu\text{g}/\text{mgCRE}$ (クレアチニン補正したもの) であった。また、図 3 に 1990 年 1 月より年 2 回、2003 年 1 月までサンプリングした尿中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 $8.0 \mu\text{g}/\text{mgCRE} \sim 30.0 \mu\text{g}/\text{mgCRE}$ くらいまで推移していた。

また、図 4 に、作業の職種別に尿中濃度を箱ひげ図で示した。

これを見ると、原体を取り扱っている作業者が、最も高値で $15.9 \pm 7.7 \mu\text{g}/\text{mgCRE}$ (範囲は $5.7 \sim 35.0$

$\mu\text{g}/\text{mgCRE}$) であった。次に高値を示したのが、臭化メチルの充填作業で、 $15.6 \pm 6.2 \mu\text{g}/\text{mgCRE}$ (範囲は $7.1 \sim 30.3 \mu\text{g}/\text{mgCRE}$) であった。ちなみに当教室で以前測定した健常者 96 名の尿中の値は、 $8.9 \pm 3.5 \mu\text{g}/\text{mgCRE}$ であった。これらの結果から、臭化メチル取扱作業員は、長期間にわたり、明らかに微量ながら暴露を受けている可能性が示唆された。

また、図 5 には、各作業員 106 名の血清中臭化物イオン濃度と尿中臭化物イオン濃度の相関を示した。 $r = 0.6595$ 、 $p < 0.0001$ で有意な相関関係が認められた。

b. 累積暴露評価 (図 6、図 7)

過去から調査時までの平均尿中 Br イオン濃度を図 6 に示した。非 Br 群 $8.1 \pm 5.60 \mu\text{g}/\text{mgCRE}$ ($n = 12$) に対して、Br 群では、 $12.6 \pm 5.30 \mu\text{g}/\text{mgCRE}$ ($n = 21$) で有意に高値を示した ($p < 0.05$)。

また、Br 群について、累積暴露量を暫定的に算出 (環境中臭化メチル濃度 * 臭化メチル取扱い期間) した結果、図 7 に示すように、 217.9 ± 212.1 ($1.9 \sim 751.4$) と、Br 群の中でも、累積暴露量にかな

りのバラツキがみられた。

c. 現在暴露評価（図8、図9）

調査時の血中Brイオン濃度を図8に示した。非Br群 $5.9 \pm 1.10 \mu\text{g}/\text{ml}$ （ $n=29$ ：男性 $n=8$ + 女性 $n=22$ ）に対して、Br群では、 $5.5 \pm 1.29 \mu\text{g}/\text{ml}$ （ $n=8$ ）で両群とも同程度であった。

尿中Brイオン濃度を図9に示した。非Br群 $8.2 \pm 3.75 \mu\text{g}/\text{mg CRE}$ （ $n=29$ ）に対して、Br群では、 $9.7 \pm 4.40 \mu\text{g}/\text{mg CRE}$ （ $n=8$ ）で、Br群で高値（ $5.1 \sim 18.8 \mu\text{g}/\text{mg CRE}$ ）ではあったが、有意差はみられなかった。

これらの値は、血液・尿ともに、健康者の範囲にとどまり、上述したように過去暴露と比較すると、比較的暴露の程度は低下した。

本工場での臭化メチル生産に関しては、1995年頃から、毎年約10%程度ずつ生産を削減しているということで、現在では、最大生産時に比較して約1/10程度になっている。また環境改善も図られており、総合して考えると、ほとんど臭化メチルに暴露される機会がなくなったために、正常範囲にとどまったものを思われた。

（3）他の有機溶剤暴露濃度

有機溶剤への暴露濃度は、拡散型サンプラーを用いて測定した。トルエンは $2725.3 \pm 12167.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （ $16.9 \sim 66758.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 $n=30$ ）であり、最大で18ppm程度が検出されたが、職場の許容濃度を十分下回っており、良好な作業環境であるといえた。

その他、n-ヘキサン、ベンゼン、キシレン化合物、スチレン、トリクロロエチレン、クロロホルム、トリクロロエタン、ジクロロエタン、四塩化炭素、ジクロロベンゼン、酢酸エチル、酢酸ブチル、n-ブタノール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンに関しては、検出された化学物質はごく微量で、ほとんどの場合、通常の家での室内環境と大差はなかった。また、臭化メチルに関しては、検出限界以下であった。臭化メチルを含めた混合暴露評価としても許容濃度を下回っており、いずれの物質も、健康への影響という点で問題になるものはないと考えられた。

（4）血中性ホルモン濃度（図10、図11、図12）

血清中の黄体形成ホルモン（LH）は、図10に示すように非Br群 $5.6 \pm 4.04 \text{ mIU/ml}$ に対して、Br群では $5.6 \pm 2.50 \text{ mIU/ml}$ で有意差はみられなかった。卵胞刺激ホルモン（FSH、図11）は、非Br群 $11.8 \pm 13.81 \text{ mIU/ml}$ に対して、Br群では $6.7 \pm 3.03 \text{ mIU/ml}$ で、有意差はみられなかった。血中テストステロン（図12）についても、非Br群 $5.5 \pm 1.65 \text{ ng/ml}$ に対して、Br群では $5.3 \pm 1.59 \text{ ng/ml}$ で、有意差はみられなかった。これらの値については、平成15年度も16年度も同程度の値を示した。

（5）神経機能検査（図13、図14、図15）

非Br群 $48.4 \pm 8.73 \text{ m/秒}$ に対して、Br群では $44.6 \pm 4.10 \text{ m/秒}$ で、Br群にやや低下傾向が認められたが、有意ではなかった（図13）。 40 m/秒 未満であった4名にはいずれも耐糖能異常の存在がうかがわれた。非Br群 $53.6 \pm 2.76 \text{ m/秒}$ に対して、Br群では $53.9 \pm 3.70 \text{ m/秒}$ で、同程度であった（図14）。

また、運動神経伝導速度には、Br取り扱い者で多少の低下傾向が認め

られたので、暫定的に算出した累積暴露濃度との関係をみると、図15に示すごとく、有意ではないが（ $p = 0.2659$ ）、負の相関関係が認められた。

（6）精液指標および前立腺検査

平成15年度は、Br群（ $n=6$ ）のみ、平成16年度は、非Br群（ $n=1$ ）、Br群（ $n=2$ ）と参加率が非常に少なかった。WHOマニュアルに則り、外観、精液量、pH、粘度、運動性、高速前進運動精子・緩徐なあるいは不活発な前進運動精子・非前進運動精子・不動精子の割合を算出し、精子生存率、および精子濃度、死滅精子濃度を算出した。平成16年度調査時の1名は精子濃度が $10 \times 10^6 / \text{ml}$ とWHOの標準値を下回ったが、禁欲期間が11日と指示した日数より長く、指示通りであった前年度の検査では標準値を上回っていた。他の被験者には特に問題とすべき所見は認められなかった。

また、前立腺腫瘍マーカーPSAは、非Br群 $0.89 \pm 0.273 \text{ ng/ml}$ に対して、Br群では $0.84 \pm 0.484 \text{ ng/ml}$ で、同様の結果であった。

（7）子供の性比に関する検討

男性作業員 70 名のうち、Br 群での既婚者は 25 名、未婚者は 12 名、未記入は 15 名であった。また、非 Br 群では、既婚者は 12 名、未婚者は 5 名、未記入は 1 名であった。うち、臭化メチル取扱い前の出産では意味がないので、臭化メチル取扱い後、または同時期に出産したものについてのみ解析した。つまり、Br 群での既婚者 25 名のうち、前述対象者は 11 名となり、合計 21 名の子供を有していた (84.0%)。子供の性のうちわけは、男児 12 名、女児 9 名で、1 : 0.8 であった。さらに、臭化メチルとその他の有機溶剤を複合的に取り扱っている作業員は、全部で 64 名いた。既婚者は 31 名、未婚者は 17 名、未記入は 16 名であり、子供を有しているものは 27 名 (87.1%) で、合計 51 名の子供を有していた。子供の性のうちわけは、男児 25 名、女児 26 名で、ほぼ 1 : 1 であった。従来、他の化学物質で報告されているような、暴露者での子供の男性比の低下は認められなかった。

(8) 自覚症状

質問票を用いて、全部で 44 項目の自覚症状について尋ね、それ以外の

症状については、別欄を設けて書いてもらった。その結果、平均訴え数は、Br 群で 3.3 ± 3.5 項目、最高で 14 項目の症状を訴えたものがあった。非 Br 群では 1.1 ± 1.0 項目で、有意に Br 群に高値 ($p < 0.05$) を示した。Br 群に特に多く認められた症状としては、気持ちが落ち込む事がある、物忘れをする、歯肉から出血するなどであった。

しかし、平成 16 年度調査時には、同項目について尋ねた結果、平均訴え数は、Br 群で 1.1 ± 1.46 項目、非 Br 群では 1.5 ± 1.69 項目で、同程度であった。特に多く認められた症状としては、物忘れをする (31.6%)、気持ちが落ち込む事がある (13.2%)、夜寝つきが悪い・夜中に目が覚める (13.2%)、目がかすむ・見えにくい (23.7%) などであった。しかし、これらの訴えは、Br 群に顕著なものではなかった。

(8) その他

その他の一般生化学検査値において、暴露と関連していると考えられる項目等への影響は見られなかった。

(9) 結果の返却

対象者全てに対して、封書にて検査結果とコメントを添えて返却した。また、検査結果はカルテ形式にし、結果の持つ意味と数値の見方をつけた。

D. まとめ

平成15年度の調査では、自覚症状、生化学検査、性ホルモン検査、前立腺検査、精液検査、暴露濃度測定等を実施したわけであるが、調査の参加に同意が得られたものは、集団の約半数の34名にとどまり、かつ、当初の目的であった生殖影響への検査、特に精液検査についてはさらに

同意が得られずに、結果としてわずか6名の参加であった。また、平成16年度には、前年度の調査に加え、詳細な神経学的検査なども実施した。参加率については、一貫して女性従業員は高率であったが、男性従業員では約1/3以下にとどまり、かつ、当初の目的であった精液検査については、さらに同意が得られずに、結果としてわずか3名の参加であった。以上のことから、本調査の範囲だけにおいては、明確な生殖影響は集団としてみとめられなかったが、暴露濃度の低さや健康作業効果の関与の可能性もあり、今後、より詳細な検討を行うとともに暴露量がより高い職域集団でも調査を実施していきたい。

表1. 平成15年度 調査対象者

全対象者n		n	%	群	n	年齢(歳)	曝露期間(年)	累積曝露期間(環境MeBrppm*月)
男性70	同意	34	48.6	Br群	22	42.7(28-59)	6.5(0.1-35.0)	196.2(1.9-751.4)
				非Br群	12	44.0(24-63)	0	0
	非同意	36	51.4	Br群	30	44.8(22-63)	2.7(0.1-12.0)	63.3(0.5-315.6)
				非Br群	6	46.0(37-59)	0	0
女性25	同意	20	80.0	非Br群	20	51.1(31-58)	0	0
	非同意	5	20.0	非Br群	5	47.8(33-55)	0	0

表2. 平成16年度 調査対象者

全対象者n		n	%	群	n	年齢(歳)	曝露期間(年)	累積曝露期間(環境MeBrppm*月)
男性70	同意	16	22.9	Br群	8	49.1(39-59)	7.5(2.3-23.4)	179.1(52-510)
				非Br群	8	44.8(26-64)	0	0
女性25	同意	22	88.0	非Br群	22	52.9(33-59)	0	0

図1. 臭化メチル製造作業者の血中臭化物イオン濃度の推移 (1990～2003年)
($\mu\text{g/ml}$)

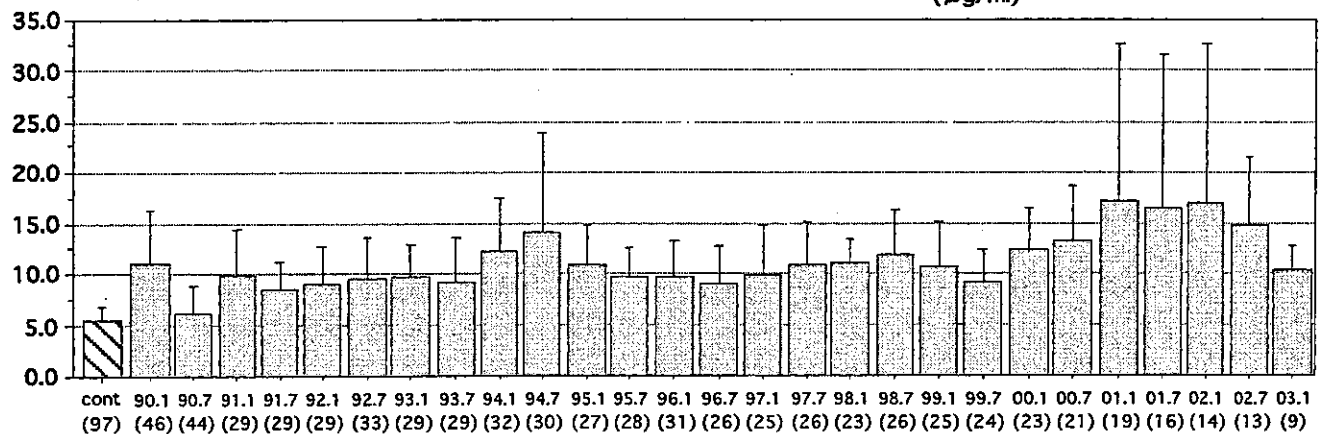


図2. 血清臭化物イオン濃度(臭化メチル製造作業別)

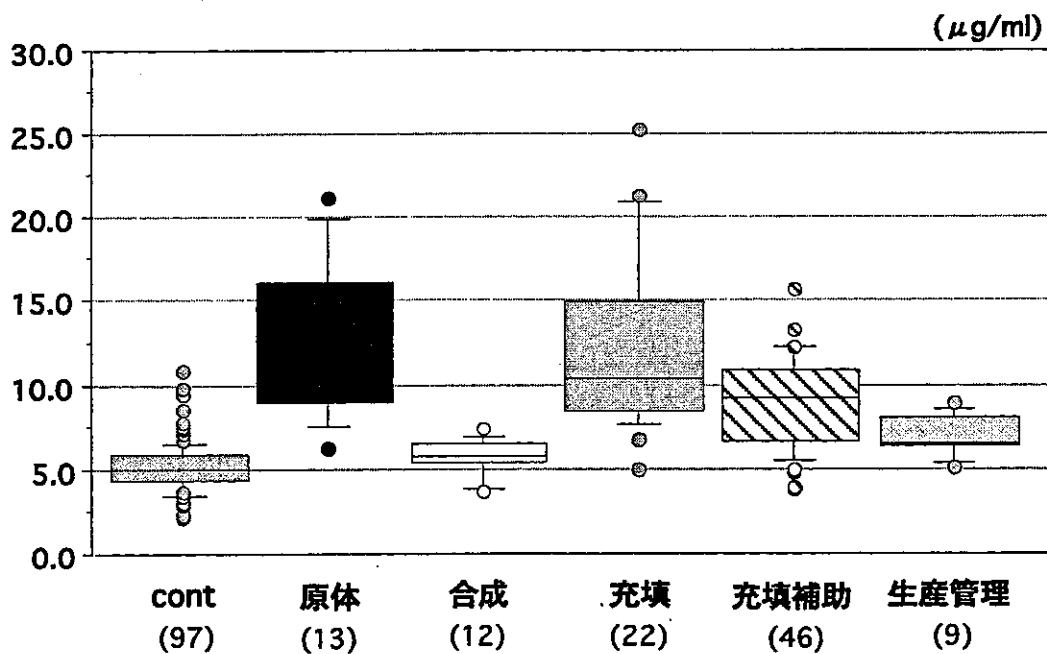


図3. 臭化メチル製造作業者の尿中臭化物イオン濃度の推移 (1990~2003年)

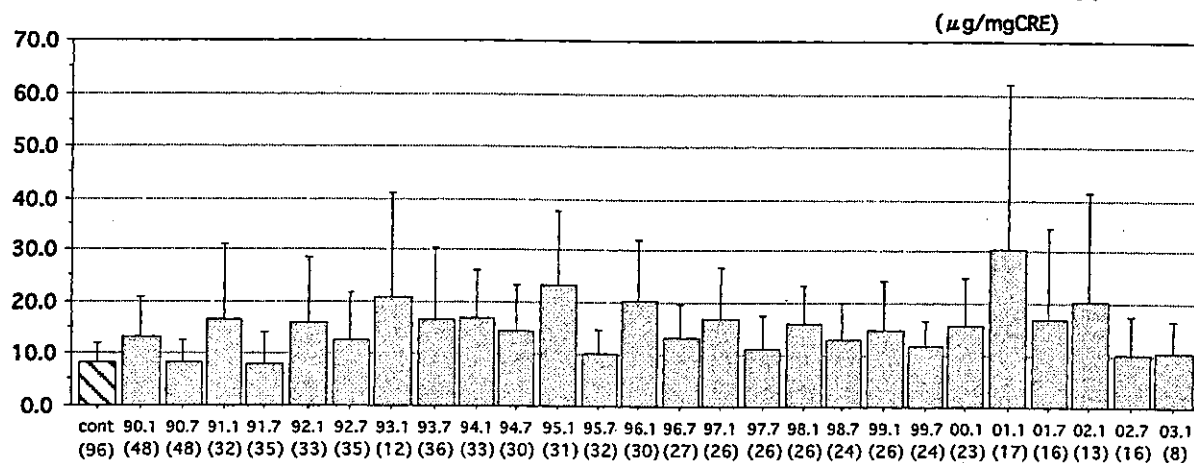


図4. 尿中臭化物イオン濃度(臭化メチル製造作業別)

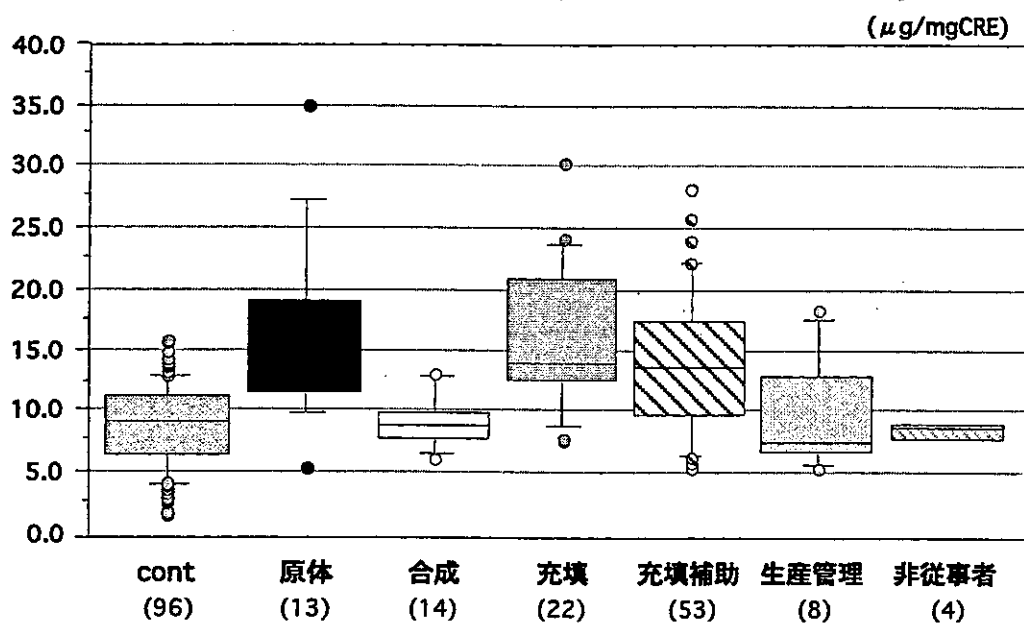


図5 各作業者における血清Brと尿Br濃度の相関

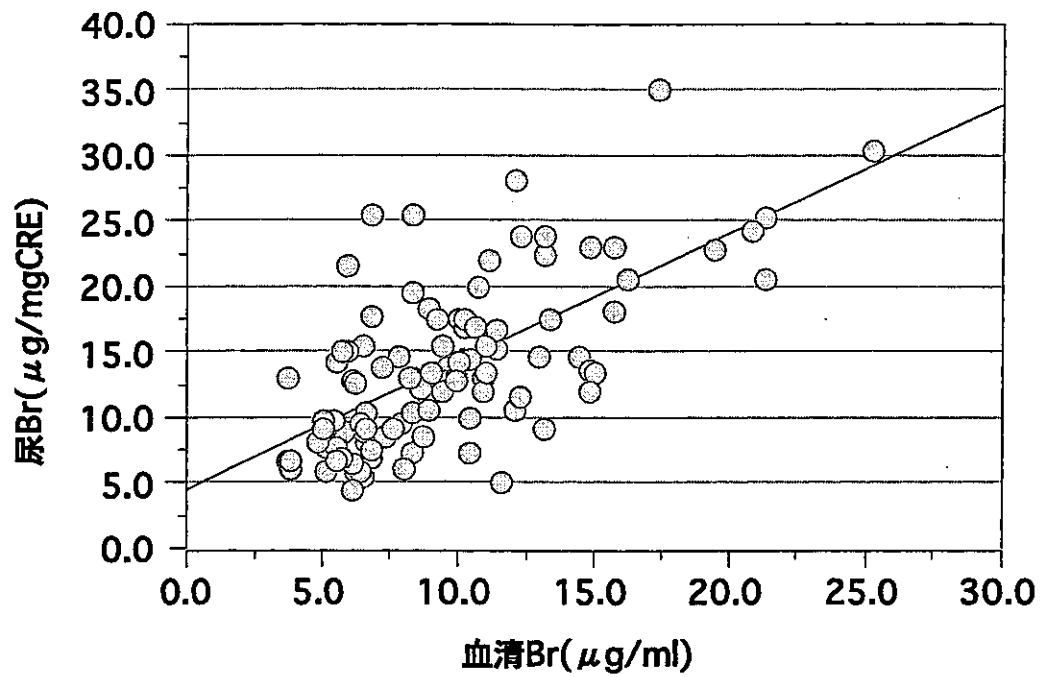


図6. 平均尿中Br濃度

($\mu\text{g}/\text{mgCRE}$)

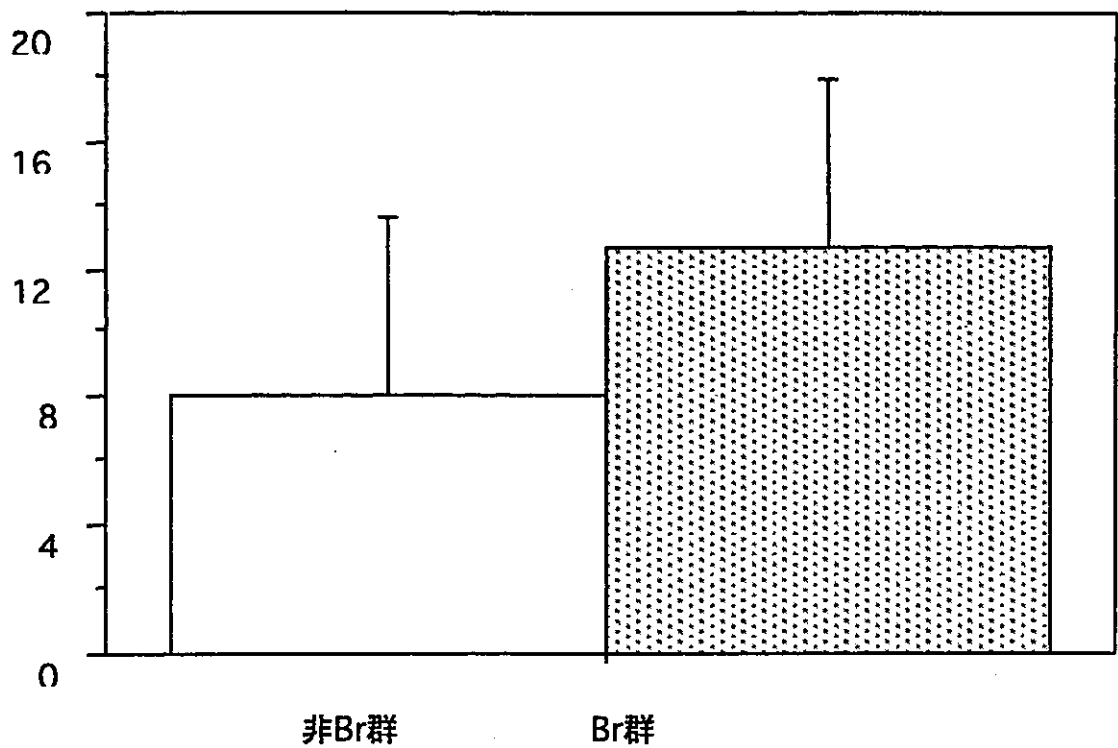


図7. Br群における累積暴露量の分布 (ppm*M)

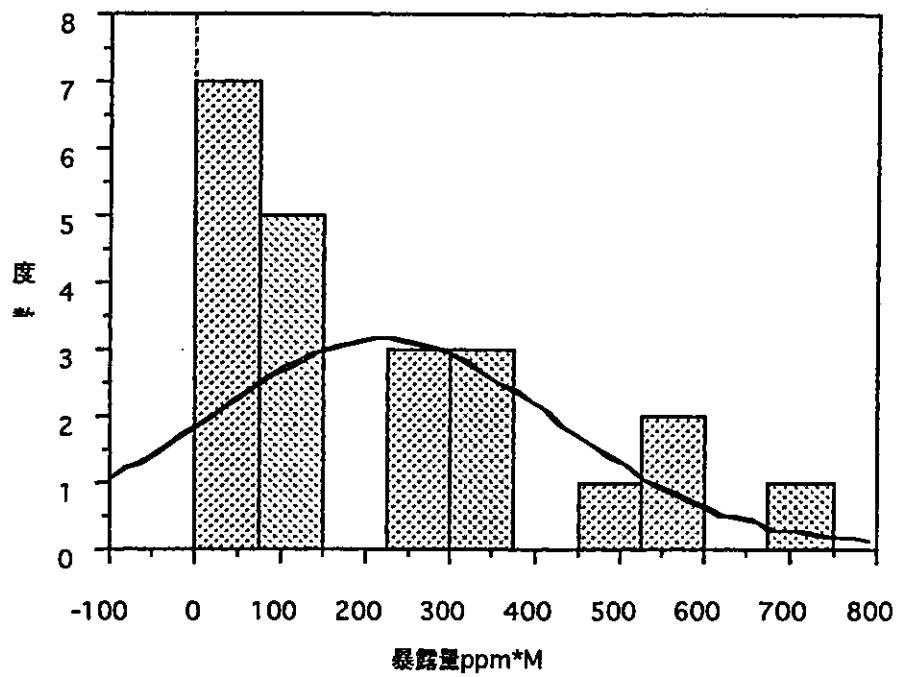


図8. 血中Br濃度の比較

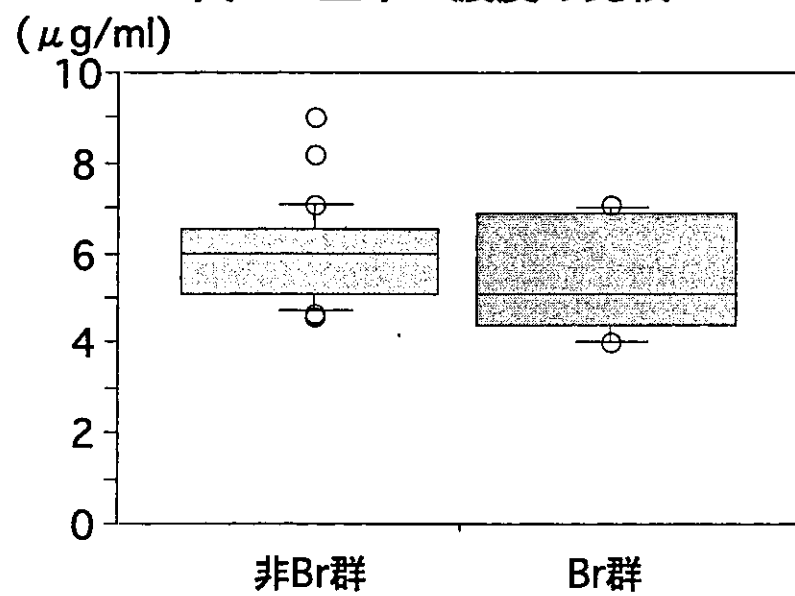


図 9. 尿中Br濃度の比較

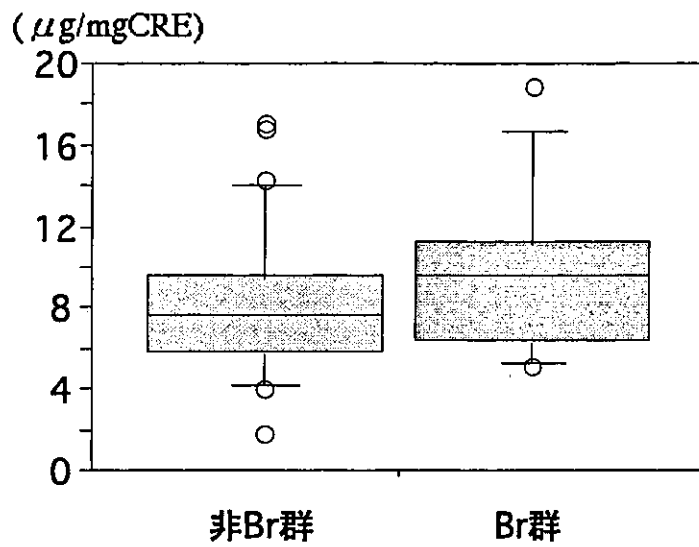


図 1 1. 血中F S H濃度

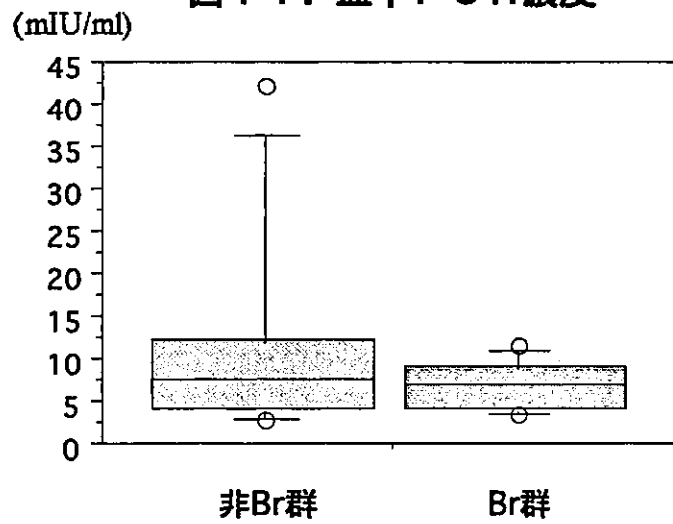


図 1 0. 血中L H濃度

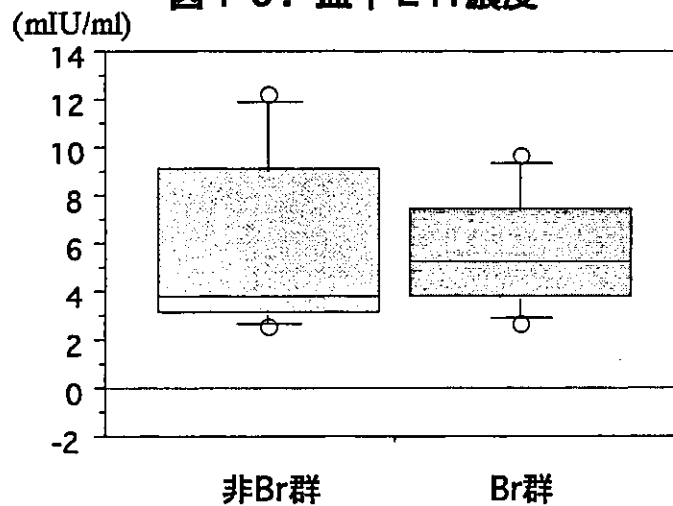


図 1 1 . 血中F S H濃度

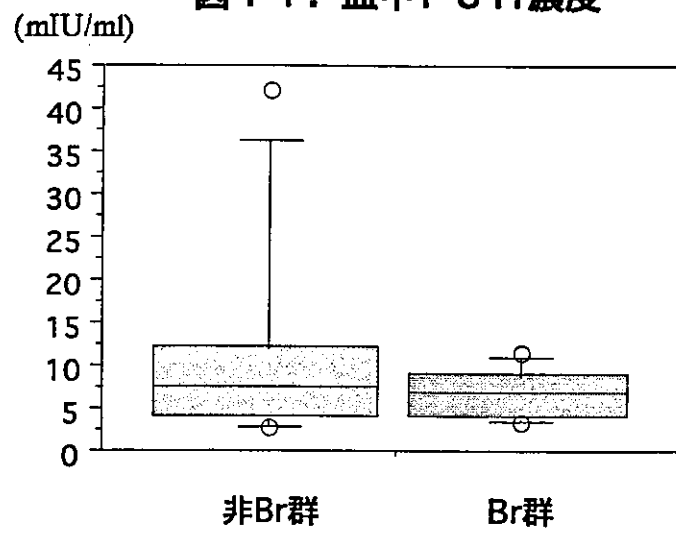


図 1 2 . 血中テストステロン濃度

