職域集団における精液指標調査研究の実際と課題

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

Considerations When Conducting Study of Semen Indices in Workplaces

Michihiro KAMIJIMA

Department of Occupational and Environmental Health, Nagoya University Graduate School of Medicine

Abstract The possible adverse impact of environmental chemical exposure on semen quality is a public health concern. However, an epidemiological study targeting the general population is not easy. An alternative approach is to study workers exposed to higher doses of the concerned chemicals, whereas there have been only a very limited number of such studies conducted in Japan to date. This review, on the basis of the author's experience thus far, attempts to shed light on considerations when planning possible semen studies in workplaces in Japan. They include study design, informed consent of both the employer and participating employees, means of increasing participation ratio, control of nonexposure factors such as abstinence period and medical history, standardization in measuring semen indices, interpretation of study results, and necessary precautions when reporting a low semen quality in the exposed population.

Key words: workplace (職域), occupational exposure (職業性曝露), semen indices (精液指標), informed consent (説明と同意), epidemiological study (疫学研究)

1. はじめに

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(1)して以来, 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, 一般生活環境中の微量な化学物質の同定・定量が測定機器・技術の進歩により可能になった一方で, これら化学物質への曝露を原因として精子数の減少, 精子運動性の低下, 形態異常精子の増加などの精液指標の変化がヒトで生じているかについては, いまだ結論が得られていない。これは, 曝露が微量な一般環境で疫学研究を実施し, 曝露と精液指標との関連を検討することが困難であることを示している。一般生活者集団を対象とした疫学調査が容易でないとすると, これに代わる手段としては, 曝露による影響がある場合にそれを観察しやすい集団, すなわち曝露量が多い集団でリスク評価を行い,

その結果を用いて曝露量の少ない一般生活者集団のリスク評価を行うことが考えられる。曝露量が多い集団の典型としては, 影響の有無を検討すべき化学物質を製造し, または仕事で使用する職域作業者があげられる。このような職域で実施する調査研究は, 法定の職域健康管理の枠組みを利用できれば効率よく推進できるはずであるが, 残念ながら現状では日本の職域で実施された精液指標に関する研究蓄積はきわめて少ない。その理由は, 職域での疫学研究実施に必要な留意事項, 精液という一般的でない検体を扱う技術的特殊性に加え, 生殖機能という個人のプライバシーに深く踏み込むと多くの人が感じる内容を扱うことのむずかしさにある。フィールド研究として精液指標調査を行う上での留意点に関してはSchraderによる総説(2)がほぼ網羅しているが, 本稿では筆者のグループが試行錯誤を重ねた経験をふまえ, 職域で毒性学的な視点での調査研究を行う場合に最も問題となる, 事業所や研究参加者とのコミュニケーションの内容を含め, 日本国内の職域で実施する精液指標調査のあり方について明らかにしたい。

2. 職域における精液指標調査研究の疫学

生体試料としての精液の入手は尿や血液等と比べ困難

受付 2005年3月25日, 受理 2005年7月12日
Reprint requests to: Michihiro KAMIJIMA
Department of Occupational and Environmental Health, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan
FAX: +81(52)744-2126
E-mail: kamijima@med.nagoya-u.ac.jp

であることから、精液採取を伴う研究の多くは検体入手の比較的容易な不妊医療あるいは産婦人科医療の現場と結びついて実施されている。環境毒性学分野の研究の対象集団としては、不妊外来受診者は曝露と無関係に妊孕性の低下した人が最初から多く含まれるという点で一般人口とは異なり、また、産婦人科外来を受診した妊婦の配偶者を対象にボランティアを募る方法は、今度は子供をもつ年齢層の妊孕力のある人のみが選択されるため、独身者、子供のいない人、子供をつくる時期を過ぎた人もいる一般人口とは異なった集団とみなされる。これに対し、職域集団を対象に行う研究は、精液採取の問題による参加率の低ささえ解決すれば上記の欠点を回避でき、検討対象となる化学物質への曝露量も高いという、医療機関ベースの研究にはない長所がある。

これまでに発表された職域での精液指標の調査研究は、症例群に関する記述研究によるハザード事例の報告(3, 4)あるいは横断研究(5-26)の手法によるものに大別される(表1)。ごく一部はパネル研究として時間軸を含み、その場合は同一標本の曝露前後における、あるいは曝露頻度の変化にともなう精液指標の変化の有無を検討可能である(7, 18, 19)。曝露が指標悪化のリスクを増強しているかどうかより直接的に明らかにするためには、1つの職域において前向きコホートを設定することが望ましいが、精液指標測定については1回限りの横断研究実施すら容易でなく、今日までに発表されたコホート研究は、曝露作業者が不妊問題を抱えたことで知られる1,2-ジブromo-3-クロロプロパン(DBCP)(27)についての発表を除きほとんど存在しない。

職域における研究では、精液指標変化の検出に必要な標本の大きさの確保が最大の難所である。日本国内の職域では近年省力化が著しく進み一事業所あたりの曝露者が減っていて、調査対象人数の限られる場合が少なくなる。これは、精液指標に関する調査研究に特有の問題ではないが、曝露者が少ない上に参加率が低い場合は、適切な対照群の設定に難渋し量反応関係の検討が困難となる。曝露量が少なく大きな影響がみこまれない場合は、調査前に参加者数が確定した時点で曝露群と非曝露群の間で有意差の出ないことが予想されることになり、このような場合は調査研究を実施すべきでないという考え方もありうる。しかし、参加者を募る手続きは事業所側の了解を取り付けた後でなければ行えず、「参加率が低い場合には調査は実施しません」という姿勢では、調査への協力の可否を事業所の安全衛生委員会をはじめとする意思決定プロセスにのせて検討してもらうことはむずかしい。また、対象者には参加者個々の健康管理より研究上の関心が優先しているように受け取られる可能性があり、その場合研究参加呼びかけの説得力に欠けるであろう。しかし困ったことに、参加希望者が少ないことが明らかになった段階で申込期間の延長とともに説明をさらに繰り返しても、筆者の経験では精液調査への参加希望者が新たに現れたことはほとんどなく、参加率が上昇す

ることはまず望めない。

したがって、職域で精液指標調査を行おうとする場合は、分析研究として成り立たないことが判明しても調査を実施する覚悟が必要である。表1に示すように、調査研究への参加率は最大でも3割と見積もるのが現実的であり、対象職域の人数とこの3割という数字が、分析的横断研究として成立するか、また調査全体にどの程度の時間と器材などの資源が必要か検討する上で出発点となる。研究実施にあたってはp値や信頼区間の記載を行い、結果の判断を読者に委ねるとともに将来のメタアナリシスに使用できる情報を残すよう努力すべきであるが、不幸にも参加者数がきわめて少ない場合は、各被験者の曝露の状況と精液指標所見の記述研究として調査を行う。その場合も、研究参加者や協力した事業所に対する産業保健サービスとしての側面には変化がないことを忘れるわけにはいかない。

3. 事業所の理解と協力

精液採取は結果の研究への利用を前提とする健康診断として実施するが、職域集団を対象とする以上、被験者のインフォームドコンセント取得手続き以前に事業所の理解と協力を得ることが不可欠である。これは精液指標調査研究に特異的な問題ではないが、毒性学的な視点での研究実施に必要な留意点がいくつか存在する。

職域集団における生殖機能の保護は、法的には労働基準法、労働安全衛生法に基づいて行われる。女性については労働基準法第6章の2で、妊娠婦等の危険有害業務への就業制限や生理休暇等について定めているが、男性生殖機能保護の視点は法の中にない。一方、労働安全衛生法第66条2項による特殊健康診断では、現状ではグリコールエーテル類(28)や鉛(13, 29)のように使用頻度が高く、ヒトで精液質への毒性影響が起りうることが知られる化学物質についても、健康診断項目に生殖機能に関する検査や自覚症状の問診は規定されていない。したがって、精液質の健康管理、すなわち精巣毒性の予防という概念は事業所側にとってなじみがない。調査研究の実施が従業員の健康管理に役立つと考え協力が得られる状況なら理想的であるが、生殖機能はプライバシー性が高く羞恥心も無視できない領域であるために、私生活への介入と考え実施に二の足を踏むのが通常の反応である。

また、事業所側としては、従業員の意思やプライバシーの尊重という側面の他に、潜在している生殖機能への影響が検出された場合にどのように対処すべきかを考慮する必要がある。その結果、健康障害の発生を疑わせる結果が得られた場合に従業員に対し責任を負えないとの理由で協力を断られたり、事業主が調査研究の意義を正しく認識しても、社内の意思決定過程で産業保健スタッフ、労働組合、法務担当者を含むすべての関係者の合意を最終的に得られなかったりしたことがあった。一方で成功

表 1 職域で実施された精液採取を伴う調査研究への被験者参加状況 (1999 年以降に英文で発表された論文)

対象物質	調査集団	総被験者数 (参加率)	対照群の設定	調査実施国	著者名 (出版年) (文献番号)
殺虫剤 (カルバリル)	曝露工場	48 人 (参加率記載なし)	あり	中国	Xia et al. (2005) (5)
殺虫剤 (DDT)	散布作業者	65 人 (74%)	なし (血清 DDT 濃度との関連を検討)	南アフリカ	Dalvie et al. (2004) (6)
殺虫剤 (有機リン系, ピレスロイド系)	散布作業者	36 人 (曝露群 33%)	あり	日本	Kamijima et al. (2004) (7)
殺虫剤 (フェンバレーレート)	製造工場従業員	42 人 (参加率記載なし)	あり	中国	Xia et al. (2004) (8)
有機リン系殺虫剤	農業労働者	227 人 (参加率記載なし)	なし	メキシコ	Sanchez-Pena et al. (2004) (9)
ヘキサクロロシクロペンチル (CB-153), p,p'-DDE	漁業従事者	195 人 (3.8%)	曝露量による 2 群の比較または回帰分析	スウェーデン	Rignell-Hydrom et al. (2004) (10)
溶接作業	溶接工	17 人 (参加率記載なし)	曝露期間による 2 群の比較	インド	Kumar et al. (2003) (11)
有機溶剤 (トリクロロエチレン)	不妊相談者	8 人 (参加率記載なし)	なし	カナダ	Forkert et al. (2003) (12)
鉛	バッテリー工場等	503 人 (曝露群 18%)	あり	英伊ベルギー	Bonde et al. (2002) (13)
有機リン系殺虫剤	農業労働者	9 人 (参加率記載なし)	なし	メキシコ	Recio et al. (2001) (14)
有機溶剤他	石油化学工場従業員	198 人 (曝露群無作為抽出, 参加率記載なし)	あり	中国	Wang et al. (2001) (15)
有機溶剤	ゴム工場従業員	90 人 (参加率記載なし)	あり	メキシコ	Celis et al. (2000) (16)
殺虫剤	農業労働者	122 人 (61%)	曝露量による 3 群の比較	デンマーク	Abell et al. (2000) (17)
防カビ剤	農業労働者	30 人 (参加率記載なし)	同一人の季節間の比較	フィンランド	Harkonen et al. (1999) (18)
農薬	農業労働者	248 人 (31.4%)	同一人の散布前後の比較	デンマーク	Larsen et al. (1999) (19)
農薬	農業労働者	256 人 (32.4%)	有機農法野菜摂取量間の比較	デンマーク	Juhler et al. (1999) (20)
有機溶剤 (スチレン)	プラスチック製造工場従業員	37 人 (30%)	曝露量による 4 群の比較	デンマーク	Kolstad et al. (1999) (21)
除草剤 (モリネート)	製造工場従業員	272 人 (67%)	曝露量との回帰分析	米国	Tomenson et al. (1999) (22)
除草剤 (2,4-ジクロロフェノキシ酢酸)	農業労働者	97 人 (22%)	なし	カナダ	Arbuckle et al. (1999) (23)
殺虫剤 (メチルパラチオン, エチルパラチオン, メタミドフォス)	製造工場従業員	43 人 (曝露群 62.5%)	あり	中国	Padungtod et al. (1999, 2000) (24, 25)
有機溶剤 (2-ブロモプロパン)	製造工場従業員	8 人 (73%)	なし	中国	Ichihara et al. (1999) (26)
殺虫剤 (DBCP)	農業労働者	精液検査参加率不明	なし	フィリピン他	Slutsky et al. (1999) (27)

例としては、事業所の了承を得た上で安全衛生委員会に出席する嘱託産業医を訪問し、調査研究内容について説明し理解を得たことにより、当初躊躇していた事業所の姿勢が協力に転じた事例を経験している。

調査の実施方法としては、事業所が主宰する定期健康診断の任意の付加項目として精液検査を含む研究的な健康診断を行う方法に加え、事業所が行う健康診断とは無関係に事業所外に会場を設定し、事業所には個々の従業員への参加協力依頼の橋渡しのみをお願いする方法がある。前者は事業所として従業員の参加状況を把握できるが、健康診断結果が悪ければ何らかの対応を迫られる可能性がある。一方、後者の場合は調査研究としての健康診断への参加とその結果の利用は、基本的に参加者が私的に行うものと理解される。どちらの方法を受け入れやすいかは事業所により異なるが、後者を望む場合が多い印象を筆者は受けている。

いずれの実施方法にせよ、毒性学的な視点での調査結果は精液指標に限らず社会の関心事であり、事業所は研究結果への不安を常に持っている。対象化学物質によっては該当企業が限られるため、そのような場合は企業名を匿名にして研究発表を行っても職域が特定される可能性がある。労働安全衛生法に定めのない自主的な健康調査を実施している姿勢が従業員はもとよりその企業に対する地域社会や国民の信頼をより高める方向に働くか、あるいは研究として公表された調査結果がマスコミによりセンセーショナルにとりあげられ、企業や事業内容にダメージを与える方向にむかうかは、研究者の結果発表のしかた、マスコミの報道のしかた、市民運動家の行動、情報を受け取る国民の側の態度によるところが大きいのと思われる。職域で毒性学的な研究を行う研究者なら誰でも理解していることであるが、未知の問題点を明らかにする視点だけで調査を行った場合、たとえ健康管理の向上や知見の収集に貢献できても、協力した事業所が途方に暮れる事態が生じうる。主治医が患者に対して責任を負うのと同様に、研究者側の道義的責任として、事業所及び研究参加者の双方に生じる問題の解決に協力することが求められる。

4. 被験者の理解と協力

事業所の了承が得られたとして、対象者の理解と協力を得て精液採取を伴う調査研究への参加率をいかに上げるかが課題である。子供を望むカップルの約 10-15% は不妊の問題を抱える (30) が、生殖機能の健康管理という概念は一般的とはいえず、精液を健康診断で提出することには心理的抵抗がきわめて強い。電話での問い合わせ、アンケート、あるいは事業所の安全衛生担当者などを通じてこれまでによせられた疑問や不参加者の声としては、エイズや梅毒その他の性病検査との誤解、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の心配、精液採取には侵襲的な苦痛

を伴うのではという心配、精液検査またはマスターベーションへの抵抗、子供がいるので検査の必要を感じないなどの内容があった。プライバシーの保持に関しては、調査研究への参加の有無を同僚に知られないよう、参加者同士が採精の前後出会わないなどの配慮は常に行っているが、採精室を事業所内に設定した時は職場内で受診の秘密を保つのは事実上不可能であった。ちなみに、参加者の受診時刻の設定においては、採精に要する時間のばらつき (平均 15 分程度であるが 30 分以上かかる場合もある) や液化待機時間 30 分、1 検体の測定に要する時間 (15 ~ 30 分)、被験者の動線上で他人と会わないための予備時間を考慮し、最低 45 ~ 60 分は被験者間の間隔をあけるようにしている。

精子数の計測が主要な目的であれば精液採取は自宅で行い持参してもらう方法もありうるが、次章で述べるように分析前の検体取り扱いに留意する必要が生じ煩雑であるほかに、頻度が高くかつ精液所見を悪くすることが知られている精索静脈瘤 (31) の診察や精巣容積の測定を、健康診断の一体の流れの中で実施することがむずかしくなる。ちなみに、この生殖器系の診察も参加者の心理的抵抗感を高める要因の 1 つであり、同じ内容の説明と同じ泌尿器科専門医による診察を実施しても、診察を病院の外來で行った時には比較的問題にならず、事業所内の一室で行った時に説明が足りないとの指摘を受けた経験がある。同じ手続きを踏んで健康診断を行っても、実施場所が事業所内か医療機関内であるかによって参加する側の意識が微妙に変わる可能性は、生殖器を扱う調査研究以外では通常問題にならないだろうと考えられる。

調査研究の目的と意義、参加するメリット、デメリットについて対象者に十分説明し、正しい理解を得て心理的な抵抗感を弱くするために、どういう場で誰がどのように説明するとより効果的であるかについては、今後明らかにされるべきであろう。事業所を通じて案内を出し、関心を示した人に再度詳しい内容を送付する方法、事業所の安全衛生委員会での承認を経て従業員への説明会を開く方法をこれまでに経験しているが、説明会当日に参加者側から質問が寄せられた経験は少ない。後日、匿名の電話で「精液採取には痛い器具を使いますか?」と尋ねられたことが複数回あり、なじみのない健康診断についての説明は、文章や話の中で言葉を尽くしたつもりでも内容が伝わりにくいこと、集団での説明会では質問があっても尋ねにくいことを実感した。この点で参考になりうる例として、保健師を含む研究チームが研究参加者の自宅を訪問し夫婦両方に対して説明を行った上で採精、採血を行った、スウェーデンの漁業従事者集団を対象とした研究 (10) がある。しかし、自宅を訪問する場合は前述した生殖器の診察評価は事実上不可能で、また、自宅には来てもらいたくない人もいることを考慮する必要がある。

上記の他に心理的抵抗感を弱め参加率を高めるための

方法としては、調査研究への参加が個人の健康管理に還元されることを基本にしつつも、参加者の受診の手間や休業による減収分を補償する日当相当額の研究協力謝金を支払う場合があり (2, 23, 32), これは国を問わずこの領域の研究者の共通の認識になっている。しかし、法定健康診断にあわせて事業所内で実施する場合は、謝金を支払うことは行いにくい。

また、調査を事業所の健康診断とは別個に事業所外で実施する場合は、会場や時間の設定において受診しやすさを考慮することも重要である。前述の不参加者へのアンケートでは、受診場所が不便である、忙しくて時間がとれないという回答があった。表面上は調査研究実施の了解が得られても、従業員が実際に参加するかしないかは調査実施期間内の仕事や勤務時間割の組まれ方に大きく左右され、特定の企業の参加希望者から「仕事の都合がつかず参加できない」と連絡が入り、結果的にその企業からの参加者がゼロだった経験がある。すなわち、この場合の事業主としての態度は、会社と無関係に実施される調査研究への従業員の参加は仕事に差し支えない限り自由であるが、参加しやすいような配慮は特にしない、ということであり、事業所に協力していただいた内容が個々の従業員への参加依頼の橋渡しのみである以上、それをもっともなものとして理解できる。ちなみに、企業の研究者が著者に名を連ねている職域精液指標調査研究の参加率は高く、その企業や業界が危機感や問題解決の必要性を感じていることが論文からうかがわれる (22)。そのような状況はまれであり、通常は研究者側が対象者の都合にあわせるしかない。筆者らの研究では、5週間にわたり平日はもちろん土曜日の夜間、日曜日にも参加できるよう受診枠を設定し、参加者に都合の良い日時を選択してもらった結果、2回実施した精液検査いずれかへの参加率は33% (54人中18人、各回の参加率は26%と28%) となり (7)、別の職域で事業所内定期健康診断にあわせ2回実施した際の参加率11% (70人中8人、各回の参加率は10%と4%) を上回った。前者の研究では当初参加への関心を示した人が実際の参加者の2倍近くにのぼり、設定した健康診断会場が自動車で1時間近くかかる郊外の病院であったことを考慮すると、会場が職場からもっと近ければ参加率はさらに高くなった可能性があった。後者の研究との参加率の差が何によるのかは厳密には議論できないが、精液健康診断の会場は事業所の外に設定した方が心理的に参加しやすいのではと考えられる。

5. 精液指標測定値に関連する要因

正確な精液指標調査を行うためには、測定における系統誤差や非系統誤差の原因となる因子について理解しておく必要がある。WHOは検査標準化のための留意点を詳細に述べたマニュアルを刊行 (33) し、これが世界的に広く用いられているが、ここではマニュアルが触れてい

ない点を含めて概説したい。精子濃度は同一人から精液を複数回採取した場合に10倍以上の変動を示すことも少なくないばらつきの大きい指標である (33)。精子濃度は禁欲期間が長くなると増加する一方、精子運動率、正常形態精子率は1週間程度までは大きな変化はなく、10日を超えると低下する (34-38)。したがって、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 (33)、参加者に対してはあらかじめこのことを告げておく必要があるが、この期間内でも濃度は経時的に変化し (34-37)、比較する群間で禁欲期間が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。したがって、禁欲日数幅をさらに短く統一できれば望ましいが、研究者の指示通りにそれがきちんと行われるとは限らないので、解析時に調整できるよう精液試料提出時に禁欲時間を聴取する必要がある。

精液採取を複数の季節にわたり行う場合、精液質の季節変動も考慮の対象となる。最近では季節変動が乏しいとする研究が報告されている (35, 39) が、夏季の精液質は一年のうちで最も低下するとする報告が多く (40-42)、異なる季節に採取した精液の指標をプールして解析するには慎重であった方がよい。

また、マスターベーションにより得られる精液の各指標については、射精前の性的興奮時間の長さが有意に影響することが報告されている (43)。職域集団を対象とする調査では不妊外来の採精室のように採精条件を同一にできるとは限らないが、射精に至るまでの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い。採精場所を被験者の自宅とする場合は、採精環境の他に精液提出までの時間、温度条件も精子運動率に影響を及ぼすので、さらに注意が必要になる (2, 33)。

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安定したピペティング操作が困難になるなど、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、WHOマニュアルが推奨する血球計算板とそれ以外の方法、すなわち、CASA (精子指標自動解析装置) や希釈しないで測定可能な Makler チャンバーを用いた精子濃度測定結果とが、必ずしも一致するとはいえない理由のひとつとなっている (33)。また、精子の運動性、形態の評価に関しては、精子濃度以上に測定者によるばらつき (測定バイアス) が生じやすい (44)。したがって、異なる施設間のデータを比較する場合、精液指標の測定法標準化に正面から取り組んだ研究 (45-47) のようによくコントロールされている場合を除き、注意が必要である。将来的には、測定者によるバイアスがより小さい新たな指標を開発・導入し、既存の指標と併用することがめざされるべきである。当面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

報なしで測定し、WHO マニュアルの基準値を用いた正常、異常の分類を行わず、曝露・非曝露群間で測定値の比較をするのがよい。

ライフスタイル要因のうちでは、喫煙や飲酒が精液指標低下に関係があるかについて議論があり、影響するとの報告もある (48, 49) ので、群間の差が大きい場合には調整した方がよいと考えられる。

この他に考慮する必要があるのは、交絡因子として年齢 (50-52)、精索静脈瘤 (31)、放射線や抗ガン剤による治療歴、長期の服薬歴等があげられる。分裂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作用することはよく知られた事実であるが (53, 54)、ライディッヒ細胞のステロイド合成に影響を与える薬物も精子形成に悪影響を与え (54)、このような薬の内服で女性化乳房とともに乏精子症の生じた報告 (55) がある。長期投与が行われる薬剤の中で女性化乳房の副作用がある薬物は少なくないが、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に留意し、このような薬物を長期間服用している被験者は研究としての解析から除いた方がよいと考えられる。

6. 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健康診断として調査を行った場合、その結果は被験者に返さなければならないが、精液指標をはじめとする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。精液指標は同一個人でも測定ごとの変動幅が大きく、また、前章で触れたように年齢の影響を受ける。そして、WHO の参照値を職域健康診断の結果判定に用いる際には、特に乏精子症に該当する場合の判定の表現には注意を払うべきで、不用意に「乏精子症の人は子供がでにくい」と伝えることは慎まなくてはならない。筆者は常に、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をよく説明すると同時に、生殖機能の健康に不安がある場合は専門医が相談に応じることのできる体制を用意している。

しかし、調査研究への参加者に無精子症などの深刻な機能低下所見が最終的に確認された場合、医療面でのケアとは別に労災問題が思いもかけない形で発生する可能性があるので注意が必要である。業務起因性の有無の判断にあたっては、他の業務上疾病 (職業病) の場合と同様に、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。しかし、曝露前後の情報のない 1 時点での検査結果をもって曝露と精液指標低下との因果關係を証明することは困難で、不妊などの生殖機能低下との因果關係の言及にはさらに慎重であるべきである。

7. ま と め

以上をまとめると、職域における精液指標に関する調査研究では、健康診断結果にもとづく事業所としての対応の問題、参加者のプライバシーの確保、心理的抵抗を低くし参加率を高めるための工夫の余地の大きさ、偶然測定誤差を小さくする観点からみて、現状では事業所外に健康診断会場を設定し、対象者には事業所とは無関係な形で参加してもらう方法が比較的スムーズに実施可能であると考えられる。1 回の横断研究、特に対象者数の少ない調査から得た結果の結論づけには慎重な姿勢が必要であるが、その結果は、将来ヒトと実験動物との種差が定量的に解明され、毒性機序に基づくリスク評価手法が発展した後でも、最も基本的な情報になると考えられる。職域集団を対象とした生殖機能のリスク評価が我が国でももっと積極的に行われるようになることを期待し、結びの言葉としたい。

謝 辞

本総説の執筆にあたっては、平成 14-16 年度厚生労働科学研究費補助金 (化学物質リスク研究事業)、日本学術振興会の科学研究費補助金の助成を得た。

文 献

- (1) Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*. 1992;305:609-613.
- (2) Schrader SM. General techniques for assessing male reproductive potential in human field studies. In: Chapin RE, Heindel JJ eds. *Male Reproductive Toxicology*. San Diego: Academic Press, 1993:362-371.
- (3) Whorton D, Krauss RM, Marshall S, Milby TH. Infertility in male pesticide workers. *Lancet*. 1977;2:1259-1261.
- (4) Kim Y, Jung K, Hwang T, Jung G, Kim H, Park J, Kim J, Park J, Park D, Park S, Choi K, Moon Y. Hematopoietic and reproductive hazards of Korean electronic workers exposed to solvents containing 2-bromopropane. *Scand J Work Environ Health*. 1996;22:387-391.
- (5) Xia Y, Cheng S, Bian Q, Xu L, Collins MD, Chang HC, Song L, Liu J, Wang S, Wang X. Genotoxic effects on spermatozoa of carbaryl-exposed workers. *Toxicol Sci*. 2005;85:615-623.
- (6) Dalvie MA, Myers JE, Thompson ML, Robins TG, Dyer S, Riebow J, Molekwa J, Jeebhay M, Millar R, Kruger P. The long-term effects of DDT exposure on semen, fertility, and sexual function of malaria vector-control workers in Limpopo Province, South Africa. *Environmental Research*. 2004;96:1-8.
- (7) Kamijima M, Hibi H, Gotoh M, Taki K, Saito I, Wang H, Itohara S, Yamada T, Ichihara G, Shibata E, Nakajima T, Takeuchi Y. A survey of semen indices in insecticide sprayers. *J Occup Health*. 2004;46:109-118.

- (8) Xia Y, Bian Q, Xu L, Cheng S, Song L, Liu J, Wu W, Wang S, Wang X. Genotoxic effects on human spermatozoa among pesticide factory workers exposed to fenvalerate. *Toxicology*. 2004;203:49-60.
- (9) Sanchez-Pena LC, Reyes BE, Lopez-Carrillo L, Recio R, Moran-Martinez J, Cebrian ME, Quintanilla-Vega B. Organophosphorous pesticide exposure alters sperm chromatin structure in Mexican agricultural workers. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004;196:108-113.
- (10) Rignell-Hydbom A, Rylander L, Giwercman A, Jonsson BA, Nilsson-Ehle P, Hagmar L. Exposure to CB-153 and p,p'-DDE and male reproductive function. *Hum Reprod*. 2004;19:2066-2075.
- (11) Kumar S, Zaidi S, AK G, Dave L, Saiyed H. Semen quality and reproductive hormones among welders —a preliminary study. *Environ Health Prev Med*. 2003;8:64-67.
- (12) Forkert P-G, Lash L, Tardif R, Tanphaichitr N, Vandevoort C, Moussa M. Identification of trichloroethylene and its metabolites in human seminal fluid of workers exposed to trichloroethylene. *Drug Metabolism and Disposition*. 2003;31:306-311.
- (13) Bonde JP, Joffe M, Apostoli P, Dale A, Kiss P, Spano M, Caruso F, Giwercman A, Bisanti L, Porru S, Vanhoorne M, Comhaire F, Zschiesche W. Sperm count and chromatin structure in men exposed to inorganic lead: lowest adverse effect levels. *Occup Environ Med*. 2002;59:234-242.
- (14) Recio R, Robbins WA, Ocampo-Gomez G, Borja-Aburto V, Moran-Martinez J, Froines JR, Hernandez RMG, Cebrian ME. Organophosphorous pesticide exposure increases the frequency of sperm sex null aneuploidy. *Environ Health Perspect*. 2001;109:1237-1240.
- (15) Wang SL, Wang XR, Chia SE, Shen HM, Song L, Xing HX, Chen HY, Ong CN. A study on occupational exposure to petrochemicals and smoking on seminal quality. *J Androl*. 2001;22:73-78.
- (16) Celis RD, Feria-Velasco A, Gonzalez-Unzaga M, Torres-Calleja J, Pedron-Nuevo N. Semen quality of workers occupationally exposed to hydrocarbons. *Fertil Steril*. 2000;73:221-228.
- (17) Abell A, Ernst E, Bonde JP. Semen quality and sexual hormones in greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health*. 2000;26:492-500.
- (18) Harkonen K, Viitanen T, Larsen SB, Bonde JP, ASCLEPIOS, Lahdetie J. Aneuploidy in sperm and exposure to fungicides and lifestyle factors. *Environ Mol Mutagen*. 1999;34:39-46.
- (19) Larsen SB, Giwercman A, Spano M, Bonde JP. Seminal characteristics following exposure to pesticides among agricultural workers. *Scand J Work Environ Health*. 1999;25(suppl 1):74-75.
- (20) Juhler R, Larsen SB, Meyer O, Jensen N, Spano M, Giwercman A, Bonde JP. Human semen quality in relation to dietary pesticide exposure and organic diet. *Arch Environ Contam Toxicol*. 1999;37:415-423.
- (21) Kolstad HA, Bonde JP, Spano M, Giwercman A, Zschiesche W, Kaae D, Larsen SB, Roeleveld N, ASCLEPIOS. Change in semen quality and sperm chromatin structure following occupational styrene exposure. *Int Arch Occup Environ Health*. 1999;72:135-141.
- (22) Tomenson JA, Taves DR, Cockett AT, McCusker J, Barraj L, Francis M, Pastoor TP, Wickramaratne GA, Northrop HL. An assessment of fertility in male workers exposed to molinate. *J Occup Environ Med*. 1999;41:771-787.
- (23) Arbuckle TE, Schrader SM, Cole D, Hall JC, Bancej CM, Turner LA, Claman P. 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid residues in semen of Ontario farmers. *Reprod Toxicol*. 1999;13:421-429.
- (24) Padungtod C, Hassold T, Millie E, Ryan LM, Savitz D, Christiani DC, Xu X. Sperm aneuploidy among Chinese pesticide factory workers: scoring by the FISH method. *Am J Ind Med*. 1999;36:230-238.
- (25) Padungtod C, Savitz DA, Overstreet JW, Christiani DC, Ryan LM, Xu X. Occupational pesticide exposure and semen quality among Chinese workers. *J Occup Environ Med*. 2000;42:982-992.
- (26) Ichihara G, Ding X, Yu X, Wu X, Kamijima M, Peng S, Jiang X, Takeuchi Y. Occupational health survey on workers exposed to 2-bromopropane at low concentrations. *Am J Ind Med*. 1999;35:523-531.
- (27) Slutsky M, Levin JL, Levy BS. Azoospermia and oligospermia among a large cohort of DBCP applicators in 12 countries. *Int J Occup Environ Health*. 1999;5:116-122.
- (28) Welch LS, Schrader SM, Turner TW, Cullen MR. Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: II. Male reproduction. *Am J Ind Med*. 1988;14:509-526.
- (29) Apostoli P, Kiss P, Porru S, Bonde JP, Vanhoorne M. Male reproductive toxicity of lead in animals and humans. ASCLEPIOS Study Group. *Occup Environ Med*. 1998;55:364-374.
- (30) Evers JL. Female subfertility. *Lancet*. 2002;360:151-159.
- (31) Cozzolino DJ, Lipshultz LI. Varicocele as a progressive lesion: positive effect of varicocele repair. *Hum Reprod Update*. 2001;7:55-58.
- (32) Slama R, Eustache F, Ducot B, Jensen T, Jorgensen N, Horte A, Irvine S, Suominen J, Andersen A, Auger J, Vierula M, Toppari J, Andersen A, Keiding N, Skakkabaek N, Spira A, Jouannet P. Time to pregnancy and semen parameters: a cross-sectional study among fertile couples from four European cities. *Hum Reprod*. 2002;17:503-515.
- (33) World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-cervical Mucus Interaction. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1999.
- (34) De Jonge C, LaFromboise M, Bosmans E, Ombelet W, Cox A, Nijs M. Influence of the abstinence period on human sperm quality. *Fertil Steril*. 2004;82:57-65.
- (35) Carlsen E, Petersen JH, Andersson AM, Skakkebaek NE. Effects of ejaculatory frequency and season on variations in semen quality. *Fertil Steril*. 2004;82:358-366.
- (36) Magnus O, Tollefsrud A, Abyholm T, Purvis K. Effects of

- varying the abstinence period in the same individuals on sperm quality. *Arch Androl.* 1991;26:199-203.
- (37) Blackwell JM, Zaneveld LJ. Effect of abstinence on sperm acrosin, hypoosmotic swelling, and other semen variables. *Fertil Steril.* 1992;58:798-802.
- (38) Pellestor F, Girardet A, Andreo B. Effects of long abstinence periods on human sperm quality. *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1994;39:278-282.
- (39) Malm G, Haugen TB, Henrichsen T, Bjorsvik C, Grotmol T, Saether T, Malm J, Figenschau Y, Hagmar L, Rylander L, Levine RJ, Giwercman A. Reproductive function during summer and winter in Norwegian men living north and south of the Arctic circle. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4397-4402.
- (40) Levine RJ. Seasonal variation of semen quality and fertility. *Scand J Work Environ Health.* 1999;25(suppl1):34-37.
- (41) Centola GM, Eberly S. Seasonal variations and age-related changes in human sperm count, motility, motion parameters, morphology, and white blood cell concentration. *Fertil Steril.* 1999;72:803-808.
- (42) Gyllenberg J, Skakkebaek NE, Nielsen NC, Keiding N, Giwercman A. Secular and seasonal changes in semen quality among young Danish men: a statistical analysis of semen samples from 1927 donor candidates during 1977-1995. *Int J Androl.* 1999;22:28-36.
- (43) Pound N, Javed MH, Ruberto C, Shaikh MA, Del Valle AP. Duration of sexual arousal predicts semen parameters for masturbatory ejaculates. *Physiol Behav.* 2002;76:685-689.
- (44) Jorgensen N, Auger J, Giwercman A, Irvine DS, Jensen TK, Jouannet P, Keiding N, Le Bon C, MacDonald E, Pekuri AM, Scheike T, Simonsen M, Suominen J, Skakkebaek NE. Semen analysis performed by different laboratory teams: an intervariation study. *Int J Androl.* 1997;20:201-208.
- (45) Jorgensen N, Andersen AG, Eustache F, Irvine DS, Suominen J, Petersen JH, Andersen AN, Auger J, Cawood EH, Horte A, Jensen TK, Jouannet P, Keiding N, Vierula M, Toppari J, Skakkebaek NE. Regional differences in semen quality in Europe. *Hum Reprod.* 2001;16:1012-1019.
- (46) Giwercman A, Spano M, Lahdetie J, Bonde JP. Quality assurance of semen analysis in multicenter studies. *Asclepios. Scand J Work Environ Health.* 1999;25 Suppl 1:23-25.
- (47) Jorgensen N, Carlsen E, Nermoen I, Punab M, Suominen J, Andersen AG, Andersson AM, Haugen TB, Horte A, Jensen TK, Magnus O, Petersen JH, Vierula M, Toppari J, Skakkebaek NE. East-West gradient in semen quality in the Nordic-Baltic area: a study of men from the general population in Denmark, Norway, Estonia and Finland. *Hum Reprod.* 2002;17:2199-2208.
- (48) Rubes J, Lowe X, Moore D, 2nd, Perreault S, Slott V, Evenson D, Selevan SG, Wyrobek AJ. Smoking cigarettes is associated with increased sperm disomy in teenage men. *Fertil Steril.* 1998;70:715-723.
- (49) Martini AC, Molina RI, Estofan D, Senestrari D, Fiol de Cuneo M, Ruiz RD. Effects of alcohol and cigarette consumption on human seminal quality. *Fertil Steril.* 2004;82:374-377.
- (50) Kidd S, Eskenazi B, Wyrobek A. Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature. *Fertil Steril.* 2001;75:237-248.
- (51) Jung A, Schuppe HC, Schill WB. Comparison of semen quality in older and younger men attending an andrology clinic. *Andrologia.* 2002;34:116-122.
- (52) Eskenazi B, Wyrobek AJ, Slotter E, Kidd SA, Moore L, Young S, Moore D. The association of age and semen quality in healthy men. *Hum Reprod.* 2003;18:447-454.
- (53) Cleary SF. Reproductive toxic effects of electromagnetic radiation. In: Witorsch RJ ed. *Reproductive Toxicology*. New York: Raven Press, 1995:265-282.
- (54) Sundaram K, Witorsch RJ. Toxic effects on the testes. In: Witorsch RJ ed. *Reproductive Toxicology*. New York: Raven Press, 1995:99-121.
- (55) Pont A, Graybill JR, Craven PC, Galgiani JN, Dismukes WE, Reitz RE, Stevens DA. High-dose ketoconazole therapy and adrenal and testicular function in humans. *Arch Intern Med.* 1984;144:2150-2153.