

厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）
分担研究報告書

妊婦のパートナーを対象とした正常男性生殖機能調査
—全国4地域における調査—

分担研究者 奥山 明彦 大阪大学医学部 教授

研究協力者 塚本 泰司 札幌医科大学 教授

研究協力者 並木 幹夫 金沢大学医学部 教授

研究協力者 小松 潔 原三信病院 診療部長

研究要旨 全国4地域における妊婦のパートナーを対象とした正常男性生殖機能調査の準備として、拠点となる施設の組織作り、調査プロトコールの整備、方法の標準化ならびに統一化、技術者の教育訓練等の準備を実施した。

A. 研究目的

主任研究者の岩本らは1997年より妊孕能を有する男性を対象とした生殖機能調査を川崎・横浜地区において実施している。この調査は平成10年度本研究事業の一部であると同時にコペンハーゲン大学のSkakkebaekらの提唱により実施されているヨーロッパにおける男性生殖機能に関する国際共同研究「妊婦のパートナーを対象とした男性生殖機能調査」一環のとして進められている。調査が開始してまもなく研究グループ内で、川崎・横浜地区という限定された地域での調査結果を日本からのデータとして国際共同研究の場に提出できるのかどうかという議論が起こり、全国規模での調査の必要性が検討された。結局、近年問題になっているヒト精子の減少傾向に関する各国からの報告から、地域差の問題は無視できないという結論になり、より総合的な評価をめざして全国複数箇所での調査を行うことを決定した。調査は先行の川崎・横浜地区での調査と同様の条件で、各地域300例を目標に1年余りの期間で実施される計画であるが、地域間でデータを比較できるように調査は可能な限り一定の条件下で実施されなければならない。調査方法の基準になるものとして国際共同研究のプロトコールがあり、参加各国が必ず自国語に翻訳して使用する事

になっているが、複数箇所からの調査結果を比較検討する目的においては、それだけでは不十分である。我々は、条件が異なることによって生じるバイアスを最小限にしようとするなら、詳細な手順を示したマニュアルの作成とそれに従って調査が実施されるようなシステムの整備が必須であると考えた。今年度は調査の方法（調査プロトコールに示されている方法、特に精液検査法と調査参加者の募集方法）を可能な限り標準化し統一化することを目的に準備を進めた。

B. 研究方法

調査拠点の選択： はじめに日本列島を5地域に分割した。次に、既に調査が実施されている川崎・横浜地区を含む地域を除いた4地域について、それぞれ主要な大学病院および総合病院を抽出し、その中から調査を遂行しうる条件を満たした施設を選出した。
調査チームの組織化： 各拠点病院の泌尿器科に調査事務局を設置し、医師、検査技師、コーディネーターからなる調査チームを組織した。また拠点病院および関連病院の産婦人科に協力を要請し、調査協力者の募集窓口となる産科外来数ヶ所を決めた。各施設の倫理委員会に調査実施の承認申請を行った。

精液検査法の標準化と精度管理：国際調査プロトコールに示された方法による、精液検査の標準マニュアルを作成した(付録1)。さらに、標準マニュアルに基づいて各施設の精液検査担当者の教育訓練を行った。最初、聖マリアンナ医科大学泌尿器科(調査本部)における講習会で兼子分担研究者による講義と聖マリアンナ医科大学泌尿器科技師による実技指導(精子濃度と精子運動率の測定)が行われ、その後、調査本部から同一の固定検体を各施設に発送し、その測定結果を本部に返送するという方式での訓練を3回実施した。最後に、再び調査本部に集まって精液検査技術の習熟度を確認した。

調査参加者募集方法の統一化：調査参加者の募集にあたっては、各施設の調査コーディネーターが対象者に接触して統一化された手順で勧誘する方法を採った。参加者募集から調査までの手順を示したマニュアルを作成し(付録2)、それをういた講習会を開催して各施設のコーディネーターの教育訓練を実施した。講習会では伊津野分担研究者が参加者募集に関する疫学的な観点からの基本的な考え方を講義し、聖マリアンナ医科大学泌尿器科の調査コーディネーターが実際の手順について説明した。

C. 研究結果および考察

調査拠点として札幌医大(札幌)、大阪大学医学部(大阪)、金沢大学医学部(金沢)、原三信会病院(福岡)の4ヶ所が決定した。各施設の泌尿器科に調査チームが組織され、倫理委員会への申請、関連病院産婦人科への調査協力要請等の手続きが開始した。

各施設の精液検査担当者を対象とした実技訓練では測定回数を重ねるにしたがって測定値が安定した。精液検査においては精液の液化や希釈などの操作が測定値のばらつきに大きく影響するが、それらを適正に行うことによって検査精度が上がる事が確認された。精子濃度の算定における標準値(調査本部技師による測定値)に対する各施設担当者の平均偏差は、第1回の講習会直後では1.9~4.7であったのが、教育訓練の最後の測定では0.5~1.5と小さくなった(図1)。調査開始後も調査本部から各施設に定期的に固定検体が発送する方法で検査

技術の精度管理が行われることになっている。

調査に参加する妊孕能を有する男性は、妊娠中の女性のパートナー(配偶者)を対象に募集することが国際調査のプロトコールに示されている。川崎・横浜地区での調査では聖マリアンナ医科大学の大学病院および関連病院の産婦人科外来で診療を受けている妊婦を通じてそのパートナーの参加を呼びかけた。今回の4施設における調査においても同様の条件で対象者が選ばれるように、国際調査プロトコールの遵守とコーディネーターの重要性を確認したうえで、各施設ごとに調査の準備を開始した。しかしながら、調査本部が各施設の準備状況の中間報告を受けた段階で、そのやり方では調査方法の統一化をはかるには不十分であることが明らかになった。すなわち、実際には各施設の状況がそれぞれ大きく異なるため川崎・横浜地区で行ったと全く同じ方法をとることが容易でないこと、プロトコールに示されている事項についての解釈が各施設の担当者によって必ずしも一定していないこと、また、例数を多く集めるために各施設でさまざまな工夫が凝らされる結果、対象の選択基準や選択方法が一定でなくなる危険性が生じたことなどが問題として挙げられ、調査本部は疫学の専門家である伊津野分担研究者と相談の結果、このままでは偏った基準で対象者を選択するリスクを避けることができないと判断した。そこで、一度すべての作業を中断して、現状の見直しと対策を講じることとなった。

その結果、調査参加者募集に関する詳細なマニュアルと関係書類一式からなるコーディネーター用のファイルを作成し、それを用いて、調査内容を完全に理解したコーディネーターが、常に一定の手順で対象者に接触する方法をとることが決まった。コーディネーター用ファイルには、協力を要請する産科外来向けの説明資料から、調査対象者を勧誘するチラシ、参加希望者に調査内容を説明するための資料一式とシナリオ等が含まれている。コーディネーターは、調査本部での講習会に参加し、調査内容の詳しい説明と、疫学調査における注意事項について教育訓練を受けた。特に本調査において必ず遵守すべき点と各施設の状況に合わせて変更可能な点などを十分に確

認し、各施設に戻ってマニュアル通り調査が実施できるよう、各施設の責任者（平成11年度より研究分担者）と相談しながら最終的な準備を進めることとなった。

D. 結論

全国4地域における妊婦のパートナーを対象とした正常男性生殖機能調査実施に向けて、拠点となる施設の組織作り、調査プロトコルの整備、方法の標準化ならびに統一化、技術者の教育訓練等を行った。

E. 研究発表

なし

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

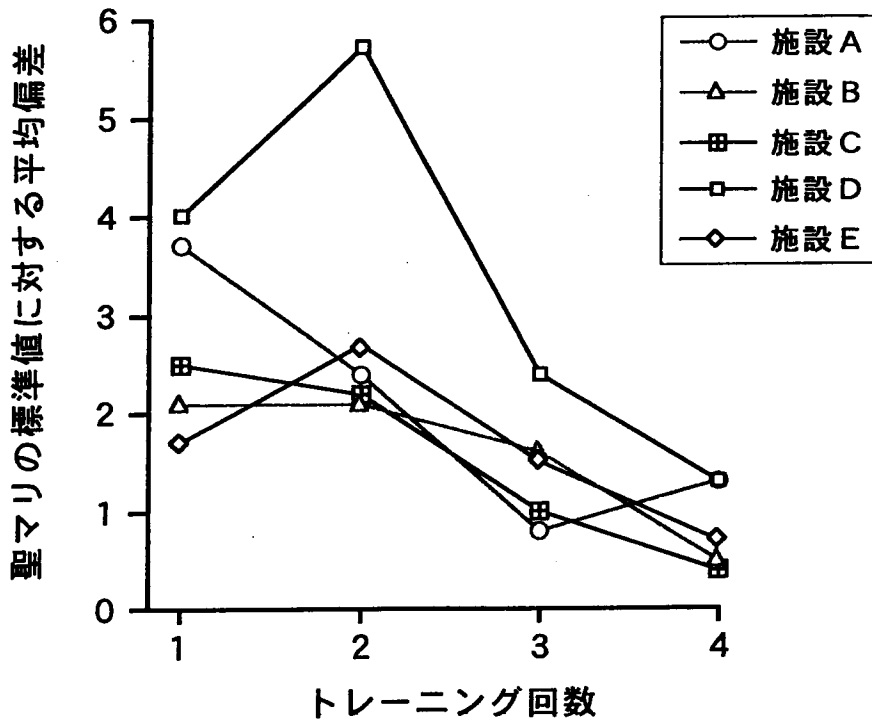


図1. 各施設の精子濃度測定値における平均偏差の推移