

特集 新興環境汚染病—臨床家も考えよう

環境ホルモンはヒト男性の内分泌・生殖系の  
健康障害を起こしているか

岩本 晃明 星野 孝夫 野沢資亜利  
馬場 克幸 松下 知彦 西田 智保

別 刷

日本医師会雑誌

第121巻・第5号

平成11(1999)年3月1日

# 環境ホルモンはヒト男性の内分泌・生殖系の健康障害を起こしているか

岩本晃明\*<sup>1</sup> 星野孝夫\*<sup>2</sup> 野沢資亜利\*<sup>3</sup>  
馬場克幸\*<sup>4</sup> 松下知彦\*<sup>6</sup> 西田智保\*<sup>6</sup>

キーワード◎ 内分泌攪乱化学物質 男性生殖機能 精子数 生殖奇形

## はじめに

最近、男性生殖器の異常を示唆する論文が出されている。精巣腫瘍の増加が西欧において増加していること、特に北欧において過去50年間に3~4倍の増加をみていることが報告されている。また精子数の低下とともに、疫学的調査が多少不備であるが、尿道下裂、停留精巣の頻度も増加傾向にあることが指摘されている。これらの男性生殖器の異変が同時期に起こっている事実から、何らかの共通の環境要因が関与しているものと思われる。

成人において正常の男性生殖機能を有するには、正常の性分化、性腺の発育、そして出生後の成熟過程が必須である。したがって、指摘されている問題が、共通の胎児期での要因が重要な役割を演じていることは想像に難くない。妊娠早期にDES (diethylstilbestrol; ジエチルステルベストール) に曝露された母親から生まれた子どもたちの疫学的調査や、妊娠している動物への合成エストロゲン投与の実験結果事実から、内分泌攪乱化学物質が生殖機能に重要な影響を及ぼしていることが予測される<sup>1)</sup>。本稿で

は、ヒト生殖機能への影響について、文献的な考察および問題点について述べることとする。

## I. 男性生殖器の発生、分化

内分泌攪乱化学物質 (endocrine disruptors; EDs) の男性生殖器への影響を理解するうえで、男性生殖器の発生を理解する必要がある。

ここで簡単に紹介すると、胎生7週目になると sex-determining region of Y (SRY) 遺伝子が活性化し、精巣決定因子 (testis determining factor; TDF) を産生する。これにより原始生殖腺にセルトリ前駆細胞が発生し、抗ミュラー管ホルモン (anti-müllerian hormone; AMH) を分泌する。さらに胎児性ライディッシュ間質細胞の発生を誘発し、テストステロン (T) の分泌が開始される。すでに中腎管 (ウォルフ管) の基部に尿管芽が発生する時期に、中腎管と並列に中腎傍管 (ミュラー管) が発生している。ミュラー管は男性の場合、AMH によってすぐに退化する。9週ごろまでに外性器は生殖結節、生殖隆起および尿生殖洞を取り囲む生殖ヒダからできてくる。胎生12週までに精巣は内鼠径輪の近傍まで下降する。またそのころに左右の生殖ヒダ、生殖隆起は融合して尿道海綿体、陰囊となり、生殖結節は肥大して亀頭となる。胎生7か月以降、T やその他のアンドロゲンの影響で精巣導帯の収縮が開始され、9か月までに精巣は陰囊底部に到達する<sup>2)</sup>。このアンドロゲンの産生に重要な時期は、妊娠4~6週と妊娠4か月から出生後1~3か月齢である。胎児期でのEDsの曝露は生殖機



\*1いわもと・てるあき (写真) : 聖マリアンナ医科大学教授 (泌尿器科)。昭和45年横浜市立大学医学部卒業。昭和61年モンテリオール・マックギル大学客員教授。平成8年より現職。主研究領域/前立腺疾患、男子不妊症、性機能。  
\*2ほしの・たかお、\*3のざわ・しあり、\*4ばば・かつゆき、\*5まつした・ともひこ、\*6にしだ・たかやす : 聖マリアンナ医科大学泌尿器科学教室。

能に影響を及ぼすと考えられる。

## II. 尿道下裂

尿道下裂は、男児の泌尿器科疾患では比較的頻度の高い先天奇形である。この異常は、胎生8~12週ころの外陰部の形態発生中における陰唇陰囊ヒダの不完全な癒合に由来し、陰茎腹側あるいは陰囊に尿道の異常開口をもたらす。

尿道下裂の発生動向を調べた報告によれば、ヨーロッパ諸国において1970年代と比較し80年代では上昇傾向にある。その後 International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems による1993年までの調査では、デンマーク、ノルウェーは増加傾向、英国、スウェーデン、ハンガリーでは増加を示していない。1997年、米国の Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program と Birth Defects Monitoring Program とを分析した結果を見ると、1993年の発症率は1968年の約2倍と有意に増加し、この間に毎年2.9%の増加率で、白人以外の人種では5.7%の増加をみている。特に尿道が陰囊あるいは会陰部に開口する高度の尿道下裂は1967年に比較して1990年では2.7倍、1993年では5.5倍の増加を来しているとの報告である。米国内では West, Central, North East, South East の地域の順で増加率が高かった<sup>3)</sup>。

一方、本邦での動向を日本母性保護産婦人科医会の先天異常モニタリングの集計で見ると、1975年からやや右上がりの傾向を示しているが、他の国々と比較すると、最近では出産1万に対して2~3人弱と発生率は少ない。

原因について、1970年代の数論文は、避妊薬や妊娠テスト薬あるいは妊娠の継続のために使われたプロゲステンの胎児への曝露が尿道下裂に導き、発生の上昇傾向と関係していると報告している。Sharpe ら<sup>4)</sup>は、過去30~50年間に男性生殖器官の発育障害が2倍以上増加した原因に、食生活の変化、あるいは体脂肪の増加によって内因性のエストロゲンが増加したとの

説、酪農製品の摂取量の増加、あるいは環境内のエストロゲン様化学物質などによる影響をあげている。また Goldman らは、胎児ラットの実験結果から合成プロゲステンの曝露は尿道下裂を引き起こすことを明らかにしている。一方、そのような曝露と外生殖器の奇形との関係を見出さないとの報告も見られる。

前述の米国からの論文は、特に高度の尿道下裂が増加しているとの、今までになかった報告であるが、その増加傾向の原因については言及されておらず、危険因子についての研究の重要性を述べているにすぎない。動物実験からは、合成プロゲステンの曝露が尿道下裂の発生に関与するデータがあるものの、ヒトにおいて内分泌攪乱化学物質が尿道下裂を引き起こすとの証拠は現在のところないと思われる。

## III. 停留精巣

尿道下裂と共に停留精巣も比較的多く見られる異常である。尿道下裂が高度になるほど停留精巣の合併も多くなるといわれている。

その原因については諸説があり、複数の因子が関与していると思われるが、1945~1971年にDESにて治療された女性が出産した男児に、多くの停留精巣、尿道下裂そして生殖機能の低下をもたらしたと報告されている。実験動物およびヒトへのDESの曝露データによると、高濃度のDES曝露は停留精巣をはじめとする雄性生殖器官への障害を引き起こすが、低用量の場合の影響については明らかにされていない。また母体内のエストロゲン濃度と停留精巣の出現頻度との関連が指摘されている。これらの事実と過去40~50年間の生殖器官の発育異常の増加現象がよく似ていることから、この異常は胎児の発育期間中でのエストロゲン曝露に原因があると Sharpe らは考えている<sup>4)</sup>。

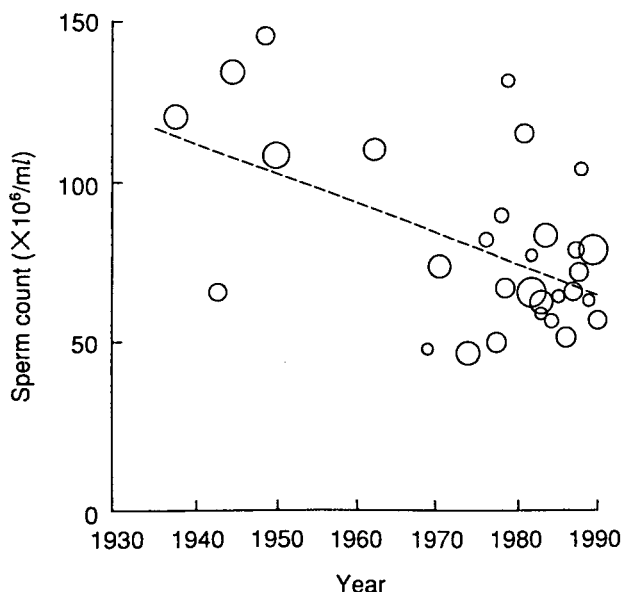


図 1938~1990年に発表された61件の文献に記載された平均精子濃度の線形回帰分析  
 グラフ上の円の大きさは各データにおけるサンプル数の対数に比例している。(Carlsen, et al<sup>5)</sup>より)

#### IV. ヒト精子数減少の可能性をめぐっての論争

1992年に、Carlsenら<sup>5)</sup>の論文が“*British Medical Journal*”に掲載されたが、その内容は最近50年間でヒトの精子数が半減しているという衝撃的なものだった。しかし大きな反響とともに厳しい批判にもさらされた。引用文献の選択基準や統計法などの欠点が指摘され、実際の調査でも精液の質低下を否定する内容の報告も見られた。そこで、この項では精子数について文献を紹介する。

##### 1. 精子数が減少しているとの結論を出している報告

最近の議論の発端となったCarlsenらの論文を最初に紹介する。1938~1991年に出版された文献を、いくつかの医学文献データベースから検索し、条件に適合する論文を特定した。最終的に22か国からの論文61件を対象とし、正常男性14,947人分の平均精子濃度および精液量のデータを検討した。さらに線形回帰分析に

よって50年間の変化を調べた。その結果、1940年から1990年間に平均精子濃度は $113 \times 10^6/\text{ml}$ から $66 \times 10^6/\text{ml}$ へと42%も減少し、平均精液量は3.40 mlから2.75 mlと有意に減少していることが示された(図)。

パリにある精液銀行が調査した結果は、精子濃度が1973年の $89 \times 10^6/\text{ml}$ から1992年の $60 \times 10^6/\text{ml}$ へと年間2.1%ずつ低下し、運動精子数および正常形態精子数もそれぞれ有意に減少していたことから、パリでは生殖能力のある男性の精液の質低下を認めたと結論している<sup>6)</sup>。ベルギーからの報告では、過去19年間で精子濃度は $12.6 \times 10^6/\text{ml}$ 減少したが、1回の射精当たりの精子数は変化しなかったと報告している。さらに1977~1980年と1990~1995年の期間を比較すると、精子正常形態率は39.2%から26.6%に、前進精子運動率は52.7%から31.7%にそれぞれ低下していた。スコットランドでは精子濃度が1950年代の $98 \times 10^6/\text{ml}$ から70年代の $78 \times 10^6/\text{ml}$ に減少していることを示した。ロンドンで不妊女性の配偶者の精子濃度を1978~1983年と、1984~1989年とで比較したところ、 $101 \times 10^6/\text{ml}$ から $96 \times 10^6/\text{ml}$ に減少しているとの報告が見られた。

##### 2. 精子濃度は低下していない、あるいはむしろ増加しているとの論文

MacLeodらは、1966~1977年の不妊症患者の経時的変化を検討しているが、この期間に両グループとも精子濃度、精液量の減少傾向が見られなかったことから、彼らが最初に報告した1951年以来、精子濃度は減少していないと結論している。これが、20年前の論争に対して一応の決着をつけた論文である。

Carlsenらの収集した48件について解析し直したところ、わずかではあるが有意に精子濃度の増加がみられ、この原因にCarlsenらの示した減少傾向は、最初の30年間のデータが少なすぎることに起因していると推察する報告がある。またCarlsenらのデータを、4種類の分析

モデルで解析し、1940年から一貫して精子濃度が減少しているとする仮説を導くのは直線回帰法のみで、それ以外の方法によると、精子濃度は横ばいまたは増加傾向を示すとの報告もある<sup>7)</sup>。

Fisch ら<sup>8)</sup>による米国内3地域の比較では、精子濃度と運動率においてカリフォルニアがそれぞれ  $72.7 \times 10^6/\text{ml}$ 、51.4% と最も低値、次いでミネソタが  $100.8 \times 10^6/\text{ml}$ 、56% で、最高値はニューヨークの  $131.5 \times 10^6/\text{ml}$ 、58.2% であった。彼らは調査の結果が3つの地域で有意に異なっていたことを示し、米国の3つの地域では過去25年間に精子数は減少していなかったと結論した。シアトルでも精子数の減少は認めていない。フランスのトゥールーズ地方においても精子濃度の減少は示されていない。イスラエルからの報告でも、1980~1995年までの期間を通じて精子濃度、運動性とともに変動はなかったと結論している。

### 3. 本邦での報告<sup>9)</sup>

本邦における最初の正常男性精子数の報告は、1954年高島らの  $57.6 \times 10^6/\text{ml}$  である。1982年に吉田は、1976~1978年の2年間に調査した22~29歳の医学生126人の精液所見を報告している。その結果は、精液量が  $3.0 \pm 0.9 \text{ ml}$ 、無精子症の1例を除いた平均精子濃度が  $(106 \pm 50) \times 10^6/\text{ml}$  であった。

1984年、生垣らは、1975~1980年の5年間に年齢18~36歳までの自衛官254人を対象に実施した精液検査の結果を報告している。精液量の平均は  $2.8 \pm 1.2 \text{ ml}$  で無精子症の1例を除いた253例の平均精子濃度は  $(70.9 \pm 47.3) \times 10^6/\text{ml}$  で、年齢による差は認められなかった。

最近では押尾らが、20歳代50人と中年群44人の調査でそれぞれ平均精子濃度  $45.8 \times 10^6/\text{ml}$ 、 $78.0 \times 10^6/\text{ml}$ 、平均運動率27.2%、28.0% であったことから、20歳代の精子数、運動率の低下を指摘している。

経時的変化を見た報告をみると、石井らは

1987年から2年間の83名と1977年から1年間の106名の調査結果では、それぞれ平均精子濃度  $55.3 \times 10^6/\text{ml}$ 、 $70.1 \times 10^6/\text{ml}$ 、平均運動率63.8%、54.5% と運動率の低下を観察している。

また篠原らは、AID (artificial insemination with donor's semen; 非配偶者間人工授精) ドナーの6,048名を分析し1970~79年、1980~89年、1990~98年で平均精子濃度はそれぞれ  $65 \times 10^6/\text{ml}$ 、 $63 \times 10^6/\text{ml}$ 、 $57 \times 10^6/\text{ml}$ 、平均運動率は78%、78%、78% と、精子濃度の年次的な低下傾向を報告している。

### 4. ヒト精子問題をめぐる問題点<sup>10)</sup>

精液検査データを分析するうえでの大きな問題点は、サンプル数がどれだけあれば比較対象となりうるのか明確にされておらず、正常男性の定義が一定していないことにある。つまり精液サンプルを提供している男性には、精子銀行への提供者、精管結紮術前、特に選別していない健康な男性、それらに加えて妊孕能が明らかな人、不明な人の別もあり、さらに不妊相談に参加している人、不妊治療を受けていてその後妊娠した人なども含まれていたりする。生理的には加齢とともに精子濃度が減少するとされているので、提供者の年齢も考慮されなければならない。

精液所見は、さまざまな因子によって病的にも生理的にも変動しうる。禁欲期間による変動も大きい。過去の多くの論文において禁欲期間が一定していない。精液検査を実施する技術者によっても結果は変わることがある。自動精子分析器は、器械ごとに計測値にばらつきが生じやすく、精液所見の相対的な変化を知るには問題ないが、異なる器械を用いて得られたデータは、厳密には比較できない。

Fisch らは、Carlsen らのデータの地域的多様性について再分析し、地域によって平均精子濃度はかなり異なること、および初期に行われた研究の大部分に、平均精子濃度の高いニューヨークからのデータが多く含まれていることを

指摘している。精子数の変化に関しては、地球的規模での全般的な減少が起こっているか否かを問題にする前に、特定の地域での変化に注目する必要がある。精液の質の低下は、ある地域では起こっていて、ある地域では起こっていないことも考えられるからである。

精子濃度の変化について時系列的分析を行う際に、統計の解析法によって結論が変わりうることから、分析方法の厳格な適用が求められることはいうまでもない。精子数の減少傾向があったとして、問題となるのは男性生殖機能の低下を反映しているのかどうかという点である。ところが、精子の数をもって男性の生殖機能の健康状態を評価できるほど、両者間の相関は強くない。精子濃度が低ければ不妊になる確率は高くなるが、精子濃度がかなり低くても生殖能力に支障がない場合もある。一方で、精子濃度が正常な不妊症患者もいる。精子数の生理的な変動幅は個体内、個体間ともに大きく、変動をもたらす要因も単純ではない。精液検査においては精子の数や精液量よりも、運動率や形態に関する情報のほうが、より生殖機能の指標として優れているという報告がある。現在のところ、どの方法も単独では評価の指標として不十分なので、複数のパラメータを用いての多面的かつ総合的な評価が必要となる。

#### 5. 本邦における精子数国際調査の取り組み

1996年、Skakkebaekらを中心とする正常男性の生殖機能に関する国際共同研究が発足した。現在、デンマーク、フィンランド、スコットランド、フランスなどで調査が行われており、今春から米国も開始する予定である。

調査は妊娠中の女性の配偶者に対して、男性生殖器の診察と精液検査および血液検査のほか、妊婦と配偶者双方に対するアンケート調査が含まれる。このアンケート調査のなかには配偶者の母親の妊娠中の薬物使用、生活習慣あるいはカップルの妊娠に至る状況、生活習慣、配偶者の労働環境の状況など2世代にわたる質

問があり、内分泌攪乱化学物質との関係を分析することになっている。また最も重要な精液検査については、各国の精液検査の技術者に対して、共通のプロトコールによる検査の統一化を目指し精度管理が行われ、各国の精子数について絶対値の比較が可能となる。血液はすべてコペンハーゲンに集められ、同一キットによる内分泌の検査が行われ、また将来、内分泌攪乱化学物質の測定が可能になるまで凍結保存される。

日本では本調査に筆者らが1997年11月から参加し、聖マリアンナ医科大学泌尿器科、産婦人科を拠点として関連病院の協力のもとに300カップルを目指して川崎・横浜地域での調査を進めている。また本邦での地域差の有無を見るべく、さらに札幌、大阪、金沢、福岡の4か所を加えて調査を開始する。妊婦のパートナーという条件ではなく、非選択的な若い世代の健康男性を対象とした調査も開始する計画である。

#### おわりに

カラー口絵で、いくつかは紹介されているが、米国において、野生のヒョウに停留精巢の増加そして精子数の減少の報告が見られたり、フロリダのアカプル湖では雄のワニの男性ホルモン量が少なく正常より外生殖器が小さいことが観察されたり、英国のある河川では雌雄同体のローチ（コイ科の魚）が見つかっている。世界の沿岸地域では船底防汚塗料の有機錫が原因となってメスの海産巻貝にペニスができるインポセックスが見られるとの報告が見られる。

本邦でも、海産巻貝のイボニシヤバイ貝などにインポセックスが見出されている。また多摩川でのコイの調査では本来、雌でしか作らないピテロジェニン（卵黄蛋白）が雄のコイに見られたり、精巢が小さいことが観察されている<sup>10)</sup>。このような野生動物の生殖器にEDsが影響をもたらしている事実、さらに実験動物で

の生殖機能障害の証拠を突きつけられると、ヒトでも EDs による男性生殖機能の異変が起こることは想像に難くない。前述したようにデンマークでは精巣腫瘍の増加，尿道下裂，停留精巣の増加，精子数の低下が同時期に観察され，その原因にエストロゲン様物質，EDs の影響があるとの仮説を立てている。さらにこの現象は胎児での曝露，そして新生児での曝露が原因であると想定している。しかしながら現在のところ EDs のヒト生殖器への影響の確たる証拠は得られていない。

生殖機能は種存続の鍵であることから最優先の課題として，今後われわれは生殖機能の評価法の開発，さらに生殖機能に障害を与える EDs 中の物質の同定，その測定法の開発などの基礎的研究を急がねばならない。そして臨床的なデータの経時的な集積，分析を行わなければならない。

#### 文 献

1) Toppari J, Larsen JC, Skakkebaek NE, *et al* : Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Envi-*

*ron Health Perspect* 1996 ; 104 (Suppl 4) : 741—803.

- 2) 石動孝一郎：性の分化と機能。川村 猛，小柳知彦編，小児泌尿器科全書，金原出版，1998；166—177.
- 3) Poulouzi LJ, Erickson JD, Jackson RJ : Hypospadias trends in two US surveillance systems. *Pediatrics* 1997 ; 100 : 831—834.
- 4) Sharpe R, Skakkebaek NE : Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993 ; 341 : 1392—1395.
- 5) Carlsen E, Giwercman A, Skakkebaek NE, *et al* : Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992 ; 305 : 609—613.
- 6) Auger J, Kusunmatsu JM, Czyglik F, Jouannet P : Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 281—285.
- 7) Olsen GW, Ross CE, Lipshultz LI, *et al* : Sperm decline—Real or artifact? A reply of the authors. *Fertil Steril* 1996 ; 65 : 451—453.
- 8) Fisch H, Feldshuh J, Barad D, *et al* : Semen analysis in 1283 men from the United States over a 25-year period : no decline in quality. *Fertil Steril* 1996 ; 65 : 1009—1014.
- 9) 野澤資亜利，岩本見明：内分泌攪乱化学物質の男性生殖機能への影響。—ヒト精子は減少しているのか—。聖マリアンナ医大誌 1998 ; 26 : 223—231.
- 10) 井口泰泉：内分泌攪乱化学物質の何が問題か。特集・内分泌攪乱化学物質—いわゆる「環境ホルモン」を考える。遺伝 1998 ; 52(11) : 11—12.