

# 環境ホルモンと精子数の動向

岩本晃明 馬場克幸

聖マリアンナ医科大学泌尿器科学教室

●精子数の動向について解説する。精子数の減少は地球規模で起きているのではなく、地域差がみられる。統一した調査法のもと、国際共同研究が必要である。

\*

キーワード：精液，精子数，精巣腫瘍，尿道下裂，生殖異常

1992年にCarlsenら<sup>1)</sup>の論文が*BMJ*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であった。しかし、大きな反響とともに厳しい批判にもさらされた。この論文の発表を契機として、内分泌攪乱化学物質（いわゆる環境ホルモン、以下、EDs）の男性生殖機能への健康障害についての議論が沸騰した。

わが国でも一般市民のEDsへの関心がとみに高まった。最近、東京都が行った“環境に関する世論調査”<sup>2)</sup>の結果をみても、環境ホルモンについて不安であるとの解答が85%を占めた。そして、EDsに関して知りたい情報のトップが“人体への影響”で、複数回答ではあるが75%を占めたことは、いかにヒトへの影響を一般市民が危惧しているかの現れである。

本稿では、EDsとヒト精子数との関連について現状と問題点について解説する。

## ■EDsと男性生殖機能

最近、男性生殖器の異常を示唆する論文として、精巣腫瘍の増加が西欧において増加しているこ

● Teruaki IWAMOTO and Katsuyuki BABA  
*Endocrine disruptors and trend in human semen quality*

と、とく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<sup>3)</sup>。また、精子数の低下とともに、疫学的調査が多少困難であるが尿道下裂、停留精巣の頻度の増加傾向、あるいは男性/女性の比率の低下が指摘されている<sup>3-5)</sup>。これらの男性生殖器の異常が同時期に起きている事実は、なんらかの共通の環境要因が関与しているのではとの仮説が立てられている<sup>3)</sup>。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

## サイドメモ EDsの生殖機能への影響

生態系に異常が起きていることが観察され、その一部がEDsによることが明らかになった現状で、ヒトへの影響が危惧される。すなわち、野生動物に起きていることはヒトに起ころとも不思議はないと考え、対処すべきである。現在のところ、ヒトにおいてEDsと健康障害との因果関係が明らかになった事例はない。わが国では精子数の減少の有無だけがマスコミで取り上げられることが多い。EDsの生殖機能への影響は、胎児期そして出生後の曝露が次世代へ渡った長期の観察を必要とし、これは精子数だけに影響を及ぼすのではなく、尿道下裂、停留精巣などの生殖奇形、また精巣腫瘍の発生、男性/女性比にも影響を及ぼしてもおかしくない。現在著者らに求められていることは、精子数のみならず生殖機能のリスク評価をきちんと行い、長期の経時的なデータの集積、分析が必要である。

表1 精子数についての長期調査報告

著者	調査期間	国または都市	対象数	対象者	精子数の増減
Carlsen ら <sup>1)</sup>	1940~1990	世界	14,947	文献調査 妊孕能を有する あるいは不明の健康男性	↓
	1951		1,000		
MacLeod <sup>20)</sup>	1966	ニューヨーク	1,552	不妊カップルの男性	→
	1976		1,229		
Suominen ら <sup>18)</sup>	1958~1992	フィンランド	849	妊孕能を有する正常男性	→
Fisch ら <sup>15)</sup>	1970~1994	アメリカ	1,283	精管結紮前の精子ドナー候補者	↑
Paulsen ら <sup>17)</sup>	1972~1993	シアトル	510	健康男性	↑
Auger ら <sup>9)</sup>	1973~1993	パリ	1,351	精子ドナー候補者	↓
Bujan ら <sup>16)</sup>	1977~1992	トゥールーズ	302	妊孕能を有する精子ドナー候補者	→
Adamopoulos ら <sup>13)</sup>	1977~1993	アテネ	2,385	不妊精査に来院した男性	↓
Van Waeleghem ら <sup>10)</sup>	1977~1995	ベルギー	416	精子ドナー候補者	↓
	1978~1983		260		
Ginsburg ら <sup>12)</sup>	1984~1989	ロンドン	不明	不妊女性のパートナー	↓
Benshushan ら <sup>19)</sup>	1980~1995	イスラエル	188	精子ドナー候補者	→
Irvine ら <sup>11)</sup>	1984~1995	スコットランド	577	精子ドナー候補者	↓
Younglai ら <sup>14)</sup>	1984~1996	カナダ	48,968	不妊精査に来院した男性	↓

↓:減少, →:変動なし, ↑増加

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、共通の胎児時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。

EDsの代表的事例を示すと、妊娠早期に流産防止や妊娠継続のために diethylstilbestrol (DES) に曝露された母親から生まれた男児の生殖器系異常の発生率が31.5%と、曝露されなかった場合の7.8%と比べはるかに高率であった<sup>6)</sup>。そして、曝露された母親からの男児を成人したとき調べた精子濃度、総精子数、運動精子数、正常精子形態数の減少が観察されている<sup>7)</sup>。またイタリア・セブソでの化学工場の爆発事故によるダイオキシンの曝露によって、次世代への生殖異常が報告されている<sup>8)</sup>。しかし、一般生活環境においてヒトへのEDsの関与事例の報告はない。

■ヒト精子数減少の可能性をめぐる論争 (表1)

1. 精子数が減少しているとの結論を出している報告

Carlsen ら<sup>1)</sup>の論文を最初に紹介する。1930~1991年までの文献を検索し、妊孕能を有する、あるいは妊孕能は不明であるが健康な男性を対象とした論文を抽出した。最終的に22カ国からの論文61件を対象とし、14,947人分の平均精子濃度および精液量のデータを解析した。国別では

アメリカ28論文、西欧17論文、アジア7論文、アフリカ5論文、ラテンアメリカ3論文、オーストラリア1論文で、日本の論文はゼロであった。線型回帰分析によって50年間の推移をみたところ、1940~1990年の間に平均精子濃度は $113 \times 10^6/ml$ から $66 \times 10^6/ml$ 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。

同一施設からの長期調査の結果をみると、Auger ら<sup>9)</sup>がパリでの妊孕能を有する精子ドナー1,351人の結果は、精子濃度が1973年の $89 \times 10^6/ml$ から1992年の $60 \times 10^6/ml$ 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。Van Waeleghem ら<sup>10)</sup>は、ベルギーの20~40歳までの精子ドナー候補者(結婚していない大学生および医療関係者)416人を1977~1995年間調査したところ、精子濃度が $19 \times 10^6/ml$ 減少したと報告している。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。彼らは、Augerらと同じプロトコルおよび精液検査法で行っている。

Irvine ら<sup>11)</sup>は、スコットランドの577人(18~53歳、平均27歳、44%が妊孕能を有する)のボラン

ティアを1959年以前と1970以降誕生したグループで比較したところ、精子濃度は $98 \times 10^6/ml$ から $78 \times 10^6/ml$ に、1回の射出精液当り総運動精子数は $301 \times 10^6$ から $214 \times 10^6$ に減少し、その精子数減少はボランティアの誕生年と関係していたと報告した。この結果は、Sharpeら<sup>3)</sup>の生殖異変の増加、精巣での精子産生能の低下は胎児期のなんらかの要因が関与しているとの仮説を支持する結果といえる。

不妊カップルの長期調査の結果をみると、Ginsburgら<sup>12)</sup>はロンドン地域で1978~1983年までと1984~1989年までを比較し、精子数の減少を観察した。また、Adamopoulosら<sup>13)</sup>は、1977~1993年までの17年間にアテネ地域で同一人種、同じ環境下にいた2,385人の調査の結果、精液量、総精子数の低下を報告している。Younglaiら<sup>14)</sup>は、カナダ国内の11施設で行われた統一プロトコールによる1984~1996年までの13年間の不妊精査に来院した48,968人について解析したところ、有意差をもって精子数の減少を認めたと報告している。

## 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

Fischら<sup>15)</sup>は、アメリカ内3地域の精子銀行において精管結紮前に精子ドナーとなった平均年齢34歳の1,283人について、1970~1994年までの25年間の長期調査で精子濃度が $77 \times 10^6/ml$ から $89 \times 10^6/ml$ と有意に増加し、1年当り0.65%増加していた。Bujanら<sup>16)</sup>は、1977~1992年までのフランス・トゥールーズ地方の精子ドナーについてAugerらのパリでの調査方法と同じように行ったが、精子濃度の減少を認めなかった。Paulsenら<sup>17)</sup>は、シアトル、タコマ、ワシントンにおいて1972~1993年までの21年間の健康男性ボランティア(18~52歳まで平均28歳)510人の精子濃度の変化は $46.5 \times 10^6/ml$ から $52 \times 10^6/ml$ と減少を認めていない。Suominenら<sup>18)</sup>による、フィンランドでの妊孕能を有する、あるいは妊孕能は不明であるが正常男性の1958~1992年までの推移をみると精子数の減少を認めず、1992年の平均精子濃度は $124 \times 10^6/ml$ でCarlsenら<sup>1)</sup>の文献上の平均の2倍も多い結果であった。イスラエルでの医学生の子精液検査の結果は1980~1995年までに

変動はなかった<sup>19)</sup>。ニューヨークにおいて不妊相談にきた男性の精液所見を分析したMacLeodら<sup>20)</sup>によると、不妊症患者について1951年以来精子濃度は減少していなかったと報告している。

以上のように、現在のところ精子の動向について一定の見解は得られておらず、すくなくとも地球規模での精子減少の証拠はない。なおわが国では、経時的な推移をみた論文発表はいまのところない。

## ■精子数の地域差

最近の精子数に関して興味をひく点は、地域差を認める報告である。Carlsenらの論文の批判のひとつに、1970年以前の5つの発表論文は主としてニューヨークからのデータで、ニューヨークはアメリカの他の地域そして他の国に比較してかなり精子数が高いことが分析上問題としてあげられている。事実Fischらは、アメリカ内のニューヨーク、カリフォルニア、ミネソタで比較したところ、カリフォルニアが $72.7 \times 10^6/ml$ ともっとも低値、ついでミネソタが $100.8 \times 10^6/ml$ 、最高値はニューヨークの $131.5 \times 10^6/ml$ であった。前述したシアトルは $52 \times 10^6/ml$ と、アメリカ内での精子濃度の地域差を認めている。Augerら<sup>21)</sup>は、フランス国内の8地域の非選択的妊孕能を有する精子ドナー4,710人について検討した結果、精液量、精子濃度、総精子数、運動率が地域間で有意な差を認め、精子の質の差が国外だけでなく同一国内でも存在することが示された。フィンランドの国内でももっとも精子濃度が高いのは田舎の湖に住んでいる男性で、大都市とは差を認めていることから、大都市のライフスタイルや環境要因が生殖異変に強く関与していると述べられている。しかし、この地域差の原因が遺伝的な要因なのか、EDsが関与しているのか現在のところ証拠が得られていない。

## ■精子数の問題点と今後の取組み

経時的な精子の質の差を他国、他施設との結果を比較するうえでの問題となる点は、国内の調査地域の選択法、対象者の選択そして調査参加者へのよびかけ方、サンプル数、精液採取法、精液検査法、統計解析法などが異なっているため、絶対値を比較することができないことである。このよ

うなバックグラウンドのもと、1996年コペンハーゲン大 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、デンマーク、フィンランド、スコットランド、フランス、日本<sup>22)</sup>が参加した調査が行われ、近々アメリカも開始する予定である。調査は、カップルへの2世代にわたる質問、男性生殖器の診察と精液検査および内分泌検査である。もっとも重要な精液検査は、検査の統一化をめざ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った。また、内分泌検査も、同一キットでの測定のために凍結血液をコペンハーゲン大に各国が送付している。このような統一プロトコールによる国際調査を今後さらに広めて、地球規模の汚染が男性生殖機能に障害を与えているのか明らかにしていかねばならない。

#### 文献

- 1) Carlsen, E. et al. : Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Br. Med. J.*, **305** : 609-613, 1992.
- 2) 東京都政策報道室 : 環境に関する世論調査. 1999.
- 3) Shape, R. and Skakkebaek, N. E. : Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet*, **341** : 1392-1395, 1993.
- 4) Paulozzi, L. J. et al. : Hypospadias trends two US surveillance systems. *Pediatrics*, **100** : 831-834, 1997.
- 5) Møller, H. : Change in male : female ratio among newborn infants in Denmark. *Lancet*, **348** : 828-829, 1996.
- 6) Wilcox, A. J. et al. : Fertility in men exposed prenatally to diethylstilbestrol. *N. Engl. J. Med.*, **332** : 1411-1416, 1995.
- 7) Gill, W. B. et al. : Genital and semen abnormalities in adults males two and one-half decades after in utero with exposure to diethylstilbestrol. *In* : Intrauterine exposure to diethylstilbestrol in the human (ed. by Herbst, A. L.). American College of Obstetricians and Gynecologists, Chicago, 1987, pp.53.
- 8) Mocarelli, P. et al. : Change in sex ratio with exposure to dioxin. *Lancet*, **348** : 409, 1996.
- 9) Auger, J. et al. : Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N. Engl. J. Med.*, **332** : 281-285, 1995.
- 10) Van Waeleghem, K. et al. : Deterioration of sperm quality in young Belgian men during recent decades. *Hum. Reprod.*, **11** : 325-329, 1996.
- 11) Irvine, S. et al. : Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom : birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years. *Br. Med. J.*, **312** : 467-471, 1996.
- 12) Ginsburg, J. et al. : Residence in the London area and sperm density. *Lancet*, **343** : 230, 1994.
- 13) Adamopoulos, D. A. et al. : Seminal volume and total sperm number Trends men attending subfertility clinics in the Greater Athens area during the period 1977-1993. *Hum. Reprod.*, **11** : 1936-1941, 1996.
- 14) Younglai, E. D. et al. : Canadian semen quality : an analysis of sperm density among eleven academic fertility centers. *Fertil. Steril.*, **70** : 76-80, 1998.
- 15) Fisch, H. et al. : Semen analysis in 1283 men from the United States over a 25-year period : no decline in quality. *Fertil. Steril.*, **65** : 1009-1014, 1996.
- 16) Bujan, L. et al. : Time series analysis of sperm concentration in fertile men in Toulouse, France between 1977 and 1992. *Br. Med. J.*, **312** : 471-472, 1996.
- 17) Paulsen, C. A. et al. : Data from men in greater Seattle area reveals no downward trend in semen quality : further evidence that deterioration of semen quality is not geographically uniform. *Fertil. Steril.*, **65**(5) : 1015-1020, 1996.
- 18) Souminen, J. and Vierula, M. : Semen quality of Finnish men. *Br. Med. J.*, **306** : 1579, 1993.
- 19) Benshushan, A. et al. : Is there a decrease in sperm parameters among healthy young men? A survey of sperm donations during 15 years. *J. Assist. Reprod. Genet.*, **14** : 347-353, 1997.
- 20) MacLeod, J. and Wang, Y. : Male fertility potential in terms of semen quality : a review of the past, a study of the present. *Fertil. Steril.*, **31** : 103-116, 1979.
- 21) Fédération Française des CECOS, et al. : Evidence for regional differences of semen quality among fertile French men. *Hum. Reprod.*, **12** : 740-745, 1997.
- 22) 野澤資亜利, 岩本晃明 : 内分泌かく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, **26** : 223-231, 1998.

\* \* \*