

精子数に及ぼす内分泌攪乱化学物質の影響について

岩本 晃明*¹野 沢 資 亜 利*²馬 場 克 幸*³西 田 智 保*⁴

(はじめに)

精子数の減少については専門家の間では20年以上前からすでに論議されていたのであるが、ここに来てにわかに注目を浴びたのは1992年 Carlsen ら¹⁾の過去50年間でヒトの精子が半減したとの衝撃的な報告、さらに Sharpe ら²⁾のグループによって精子数だけでなく精巣腫瘍の増加、尿道下裂、停留精巣等生殖奇形の発生頻度の増加が観察されこれらの一連の生殖異常がここ50年の同一期間に起こっていることから何らかの環境因子(内分泌攪乱化学物質)の影響ではないかとの仮説が立てられたからである。

本稿ではヒト精子問題を取り巻く現況について解説すると共に、これまでに報告されている調査研究とその問題点をあげ、さらに妊孕能を有する男性の生殖機能について前向き国際共同研究が行われているので紹介する^{3,4)}。

1. 内分泌攪乱化学物質のヒトへの影響

野生動物での事例や動物での暴露実験で得られ

*¹ 聖マリアンナ医科大学泌尿器科学教室 教授

*² 同 助手

*³ 同 講師

*⁴ 同 大学院生

Teruaki Iwamoto: Effect of endocrine disruptors on sperm count.

Department of Urology, St. Marianna University School of Medicine.

た生殖異常はヒトにおいても起こっても不思議ないと考えべきである。1945年から1971年に流産防止、妊娠継続のために使用されたDESによって生まれた男児に尿道下裂、停留精巣等の生殖器の異常が高頻度にみられた。さらに成人に達した時に、精子産生量の低下が観察された^{5,6)}。これらの知見を踏まえて、ここ50年の間に欧米のある地域では尿道下裂や停留精巣が2倍以上の発生頻度の増加をみていること、さらに同期間に精巣腫瘍が3倍から4倍増加している事実から、これらの生殖異常は胎児期のエストロジェンの不適当な暴露によってもたらされているのではと Sharpe ら²⁾は推測している。しかしこの生殖異常は精子数減少とどのように関連をもっているのだろうか。Sharpe らのレビューを紹介すると、その答えは動物実験からセルトリ細胞の増殖の変化によるとされている。セルトリ細胞の増殖はFSHによって制御されて胎児期あるいは思春期前の臨界期にセルトリ細胞数が決定され成人になってからの精子数は規定されることになる⁷⁻⁹⁾。したがってこの時期に外因性のエストロジェン用物質に暴露されるとFSHの分泌が抑えられセルトリ細胞の増殖に抑制がかかり早い時期にセルトリ細胞数が少なく固定されてしまう。セルトリ細胞の増殖抑制はミューラー管抑制因子の産生にも影響し、精巣の発育障害、停留精巣、精巣腫瘍、半陰陽、小陰茎症等の生殖異常を導くことになる。

それではヒトにおいてはどのような効果を与えているのであろうか。現在のところ不明といわざるをえない。しかし Sharpe は精子数の減少は胎児あるいは思春期前における内分泌環境の変化の結果ではないかと推定している^{2,10)}。

2. 精子減少を支持する報告

最近の議論の発端となった Carlsen ら¹¹⁾ のメタアナリシスの論文を最初に紹介する。過去の文献に記載されたデータを分析することにより、過去50年間におけるヒト精液の質的变化に関する調査を試みた。彼らは1938年から1991年までに出版された文献をいくつかの医学文献データベースより検索し、対象者の条件として不妊精査の男性、乏精子症や性器異常で紹介された男性、精子濃度が高いか低いかで選択された男性による論文、さらに精子数算定をコンピューターやフローサイトメトリーで行った論文を除外した。最終的に22カ国からの論文61件を対象とし、そこに記載されていた正常男性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。さらに線型回帰分析によって50年間の変化を調べた。その結果、1940年から1990年の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。これらの結果から彼らは、過去50年間を通じてヒト精液の質は低下傾向にあると結論し、欧米諸国における精巣腫瘍、停留精巣、尿道下裂等の泌尿生殖器系疾患の増加と関連づけて、男性生殖機能への深刻な影響が増大していると警告している。そして、このような比較的短期間における変化は、遺伝的要素であるよりはむしろ環境的要因によるものであろうと述べている。

この論文に対して多くの批判も出て Swan ら¹¹⁾ はこの重要性から Carlsen らの61論文を再解析したところ、米国(1938~1988)とヨーロッパ(1971~1990)において平均精子濃度は有意に減少していると Carlsen らの論文を支持している。

しかし非西側の国では1978~1989年の短い期間で減少していなかったと報告している。

メタアナリシスではない個々の施設での論文を紹介する。

1974年、Nelson ら¹²⁾ はアイオワにおいて精管結紮手術を希望し来院した男性386人の平均精子濃度を測定したところ $48 \times 10^6/\text{ml}$ であったと報告した。彼らはそれ以前の妊孕能を有する男性の調査報告例を文献調査したところ1938年 Hotchkiss¹³⁾ は200例について $120 \times 10^6/\text{ml}$ 、1950年 Falk ら¹⁴⁾ は100例について $100.7 \times 10^6/\text{ml}$ 、1951年 MacLeod ら¹⁵⁾ は1,000例について $107 \times 10^6/\text{ml}$ であったことから、これらの結果と比較して予想外の低値であったことからあくまでも仮説であるとしながら、何らかの環境因子の関与を指摘した。

Leto ら¹⁶⁾ は1981年ワシントンDCにおける精子ドナー(80%医学生)の調査から1973年では平均精子濃度 $120 \times 10^6/\text{ml}$ 、1980年では $90 \times 10^6/\text{ml}$ と精子濃度の減少を観察、しかし運動率については変化がなかったと報告している。

Bostofte ら¹⁷⁾ は1983年デンマークにおける不妊患者の調査において1952年では精子濃度の中央値は $73.4 \times 10^6/\text{ml}$ (1,077名、年齢中央値30.9歳)、1972年では $54.5 \times 10^6/\text{ml}$ (1,000名、27.9歳) と有意に減少して工業国での一般にみられる現象と捉えている。

Osser ら¹⁸⁾ は1984年スエーデンにおいて不妊患者185人の調査において1960~61年では精子濃度の中央値は $109 \times 10^6/\text{ml}$ (平均値 $125.4 \times 10^6/\text{ml}$)、1980~81年では中央値 $65 \times 10^6/\text{ml}$ (平均値 $78 \times 10^6/\text{ml}$) であったとしここ20年で精子濃度と精液量が有意に減少、双頭精子の頻度が有意に増加したと報告している。

Bendvold¹⁹⁾ は1989年、不妊カップルの調査を1966年に135名(年齢中央値31歳)行い、1986年に148名(年齢中央値31歳)について精液所見を比較したところ正常精子形態の比率が60%から41%に有意に減少したことを報告し

た。なお精液量、精子濃度には変化をみなかったとし、この20年間における精子の質の低下を指摘した。

Augerら²⁰⁾によると、1973年から1992年にかけてパリにある精液銀行に精子を提供した19歳から59歳までの男性1,351人を調査した結果、精子濃度は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、誕生年が上がるにつれて、つまり若い世代ほど、精子濃度、運動率、正常精子形態率は有意に低下していた。また、年齢を限定した28歳から38歳までの男性382人では、精子濃度が1973年では $101 \times 10^6/\text{ml}$ であったものが1992年では $50 \times 10^6/\text{ml}$ と50%有意に減少し、正常精子形態率も有意に減少していた。このことより、彼らはパリの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。

Van Waeleghemら²¹⁾のベルギーからの報告では、20歳から40歳までの精液提供者416人の精液を過去19年間にわたって検査したところ、精子濃度は $12.6 \times 10^6/\text{ml}$ 減少したが総精子数は変化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。彼らはAugerらと同じプロトコールおよび精液検査法で行っている。

Irvineら²²⁾はスコットランドにおいて1959年以前と1970年以降に生まれた577人(18歳から53歳、平均27歳、44%が妊孕能を有する)について比較し、精子濃度が50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、精子減少はボランティアの誕生年と関係していたことを報告している。

Ginsburgら²³⁾はロンドン居住者において不妊女性の配偶者の精子濃度を1978年から1983年までと1984年から1989年までを比較したところ $101 \times 10^6/\text{ml}$ から $96 \times 10^6/\text{ml}$ に減少していると

報告した。

Adamopoulosら²⁴⁾によると1977年から1993年までの17年間にアテネでの同一人種、同じ環境下にいた不妊精査の男性2,385人の調査結果をみると、平均総精子数 $154.3 \times 10^6/\text{ml}$ から $130.1 \times 10^6/\text{ml}$ に有意に減少していたと報告している。

Younglaiら²⁵⁾はカナダ国内の11施設で同一プロトコールによる1984年から1996年までの13年間の不妊精査の男性48,968人について解析したところ、わずかではあるが有意な減少を観察している。しかし解析方法、各施設でのサンプルサイズ、調査期間によって導かれる結果が相違することが指摘されている。

3. 精子濃度減少を認めていない論文

MacLeodら²⁶⁾は1979年、1966年から1977年間に不妊相談に訪れた9,000人と同じ期間に他病院から紹介されてきた5,470人について検査を行い、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み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。

Fischら²⁷⁾は米国内3カ所の精子銀行について、1970年から1994年までの期間に精管結紮術前に精液を提供した平均年齢34歳の男性1,283人をすべて解析し、過去25年間の変化について検討した。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。

Bujanら²⁸⁾の報告では、フランスのトゥールーズ地方において1972年から1992年の20年間

で精液提供者の精液を Auger らのパリでの検査方法と同一で行って精子濃度の減少は示されなかった。

Paulsen ら²⁹⁾が1972年から1993年までの21年間にシアトル, タコマ, ワシントンにて行った, 18歳から52歳(平均28歳)までの健康男性510人を対象とした調査では $46.5 \times 10^6/\text{ml}$ から $52 \times 10^6/\text{ml}$ と, 精子数の減少は認められていない。

Suominen ら³⁰⁾によるフィンランドでの妊孕能を有する, あるいは妊孕能の不明な健康男性の1958年から1992年までの34年の推移をみると精子数の減少を認めておらず, 1992年の平均精子濃度は $124 \times 10^6/\text{ml}$ と極めて高い結果であった。

1997年のイスラエルからの報告³¹⁾では, 1980年から1995年までの間に人工授精のためのボランティアとなった188名の医学生(20~30歳)の1回目の精液を調べたところ, この15年間に精子濃度, 運動率ともに変動はなかったとのことである。

Brake³²⁾は1970年以後に発表された48件についてメタアナリシスを行っている。その結果, わずかではあるが有意に精子濃度の増加がみられたと報告し, 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した。

Olsen ら³³⁾はCarlsen らが文献調査した61件の論文の同じデータを, 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ことを報告した。また, Carlsen ら¹⁾が解析に使ったデータはサンプル数が最近の20年分だけが多く, 1940年から1970年までが極端に少ないため, 精子濃度が減少しているという仮説を統計的に採択することも棄却することもできないと述べている。

4. ヒト精子数に関する問題点

Carlsen ら¹⁾の論文は, 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^{32~35)}, 実際の調査でも前記のように精子数に関しての論争は依然として続いているが, 同時に, 問題を整理して再び検証に努めようとする動きも出始めている。

1) 調査対象者の選択

初期の頃の論文では対象の選択方法がまちまちなものが多く, 正常男性の定義が一定していないことがまず問題である。精液銀行へ精液を提供する精子ドナーの中には妊孕能が不明な若人(比較的医学生が多い), 精管結紮術前の男性, 特に選別していない健康な男性等が含まれて, 論文にきちんとドナーの基準が書かれていない。また精子ドナーとして相応しくない乏精子症が除かれてその基準の記載がない論文もみられる。健康な男性の中に不妊外来にて精液所見がよい男性が選択される論文, 不妊治療を受けていてその後妊娠した男性等も含まれることがある。もちろん精液提供者の年齢も考慮されねばならない³⁶⁾。

2) 精液所見に与える因子

精液所見は様々な因子によって生理的にも病的にも変動し得る。採取場所は自宅, 施設内のトイレ, 設備の整った部屋(ビデオ設置, パートナー同室等の条件)によってもデータに相違をみると思われるが通常論文にはその記載をしていない。このバイアスも見逃せない。またマスターベーションによる精液の採取では慣れの問題も影響する。複数回に渡って精液を提供している例では初回のデータを採用したりあるいは数回の検査中最も良いデータを採用する論文もある。禁欲期間による変動もあることが報告されており, 禁欲期間が短いと精子数が低くなることが観察されている³⁷⁾。禁欲を1日するごとに精子数が $13 \times 10^6/\text{ml}$ 増加するとの報告もある³⁸⁾。通常48時間から72時間の禁欲期間をおくことが推奨されている。

3) 精子数測定上の問題点

精子濃度は通常血球計算盤によって行われている。この計算盤にサンプルを載せる前に精液が十分液化されていることを確認し、十分な攪拌を行う必要がある。精子濃度が高いときには希釈しなければならずこの操作でのバイアスがかなりあることを兼子（筆者の厚生科学研究班員）は確認している（未発表）。さらに計算盤での精子の算定箇所も重要で、十分に攪拌されてなければ算定箇所によっての誤差が生ずる。当然検者によって同一検体で相違があることが以前より指摘され、メタアナリシスによる精子の動向を分析する際には大きな障害となる。したがってこの精液検査には精度管理が必要で Eliasson³⁹⁾ は CV 値を 10% 未満にすべきと述べている。最近精子自動分析器が普及してきたが機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、異なる機種を用いて得られたデータは厳密には比較出来ないと考えられる。今後各施設からの絶対値を比較し得る精液検査マニュアルを筆者らの厚生科学研究班によって提示し、ご批判を仰ぐ予定である。

4) 精子減少の意味

たとえ精子の減少があったとして問題になるのは男性生殖機能の低下を反映しているかとの設問がある。前述したように胎児期あるいは思春期前でのエストロゲン様作用を有する内分泌攪乱化学物質の暴露が脳下垂体前葉からの FSH の分泌を抑制し、セルトリ細胞数の減少、ひいては精子数の減少に導く過程が想定される。しかしセルトリ細胞の減少によって精子数が減少したとしても精子の質には影響されないとの報告がある²⁾。臨床の現場において、精子数をもって男性の生殖機能の健康状態を評価出来るほど両者の相関は強くない。精子濃度が低ければ不妊になる率は高くなるが不妊外来での経験で精子濃度 5 万/ml 程度の自然妊娠例にも遭遇している⁴⁹⁾。一方、精子濃度が十分に高い、あるいは運動率が良好にも関わらず不妊となっている症例も経験している。精子数

はあくまでも一つの指標であり、妊孕能の評価からいえば WHO の基準値 $20 \times 10^6/\text{ml}$ 以上あればよい。たとえ精子濃度 $100 \times 10^6/\text{ml}$ あったものが $60 \sim 70 \times 10^6/\text{ml}$ となったからといって正常範囲内の減少が直ちに妊孕能の低下をもたらしたとの結論を導くには無理があるものと思われる。すなわち精子数のみで生殖機能の評価をすること自体問題である。現在のところ単独では評価出来ず、今後、生殖機能、妊孕能を評価し得るパラメーターの開発が待たれる。

5. 妊孕能を有する男性の生殖機能

1978 年 Eliasson⁴¹⁾ は精細管上皮が stress あるいは化学物質に感受性が高いことを指摘し、環境危険因子 (hazard) をモニターする上で妊孕性を有する男性の精液所見は有用な情報を与えてくれると述べている。生殖機能の評価する上でどのパラメーターが普遍的で信頼性が高いのか現在のところ定まっていない。日常診療において妊孕性と関係しているとして報告されているパラメーターで最も頻度が高いのは精子濃度である。したがってメタアナリシスの分析には精子数に限定されるのもやむをえないところである。それでは多数例についての精子数をどのように表示したらよいのか。精子数の分布が通常正規分布を取らないことは周知の事実である。中央値が平均値より central tendency の判定には有用であると考えられるが、多くの論文が平均の精子濃度で表示している。また幾何平均値を用いている研究者もある。今後、平均値、中央値あるいは幾何平均値で表すのがよいのか議論されなければならない。

本稿ではこれまで報告されている妊孕能を有する正常男性の精子濃度の文献を収載する。ここで悩まされるのは妊孕能を有する男性を対象とした論文をみると、妊孕能を有し精管結紮を希望した AID ドナーの男性の中で、精子数低下症例が除外されている可能性があること、あるいは不妊クリニックを訪れ精液所見が良好な男性等も含まれること等、妊孕能を有する一般男性の精子濃度を

表 妊娠能を有する正常男性における精子濃度の報告

著者	調査国(地域)	出版年	調査期間	例数	精子濃度 (10 ⁶ /ml)		調査集団(条件)	傾向	備考
					平均値	中間値			
Hotchkiss ら ¹³⁾	米国(ニューヨーク)	1938	-	200	120		妊婦の配偶者		
Farris ⁴²⁾	米国	1949	-	49	145		妊婦の配偶者(孝児1人または2人以上)		
Falk & Kaufman ¹⁴⁾	米国(ニューヨーク)	1950	-	100	101		妊婦の配偶者(孝児2人以上)		
MacLeod & Gold ¹⁵⁾	米国(ニューヨーク)	1951	-	1000	107		妊婦の配偶者(孝児2人以上)		
Nelson & Bunge ¹²⁾	米国(アイオア)	1974	1969~73	386	48		精管結紮前(孝児2人以上)		
Rehan ら ⁴³⁾	米国(ニューヨーク)	1975	1969~74	1300	79 (65*)	65	精管結紮前(孝児2人以上)		*幾何平均値
Sobrero & Rehan ⁴⁴⁾	米国(ニューヨーク)	1975	-	100	81 (68*)		精管結紮前(孝児2人以上)調査時に配偶者が妊娠中		*幾何平均値
Smith & Steinberger ⁴⁵⁾	米国	1977	1976	2543			精管結紮前		
Sheriff ⁴⁴⁾	リビア(サレム)	1983	-	1500	65		精管結紮前		
Panidis ら ⁴⁶⁾	ギリシヤ	1984	-	114	72	54.3	妊婦の配偶者		
Wang ら ⁴⁷⁾	香港	1985	1982~84	82	71 (52*)		AID 候補者(孝児1人以上)		*幾何平均値
Aribarg ら ⁴⁸⁾	タイ	1986	1981~2	307	52.9	45.2	妊婦の配偶者		
Osebe ら ⁴⁹⁾	ナイジェリア	1986	-	100	55		妊婦の配偶者		
Barratt ら ⁵⁰⁾	英国(シェフィールド)	1988	-	49	73.0		妊婦の配偶者		
Auger ら ²⁰⁾	フランス	1995	1973 1992	1351	89 60		AID (孝児1人以上)	↓	
Fisch ら ²⁷⁾	米国	1996	1970 1994	1283	77 89		精管結紮前(妊娠能確認されているのは684人)	↑	
Omblet ら ⁵²⁾	南ア共和国	1997	1994~5	144	53.1	47.5	妊婦の配偶者		
CECOS/Auger & Jouannel ⁵¹⁾	フランス(パリ)	1997	1973~93	4710	95	80	AID 候補者(孝児1人以上)		
Chia ら ⁵³⁾	シンガポール	1998	-	243	44.7*		妊婦の配偶者		*幾何平均値

反映しない心配もある。可能な限り妊孕能を有する男性を対象とした論文を集め中央値、幾何平均値も記載されているものも掲載した^{12-15,20,27,42-55}。発表年度順に記載してある。前述したように発表論文の平均精子濃度を単純に比較することは出来ないが $100 \times 10^6/\text{ml}$ 以上あるとの報告はHotchikissら¹³⁾を始めとして4編ありすべて今から50年前以上の調査結果である^{13-15,42}。その後は平均精子濃度 $100 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の報告はなく1990年以降ではOmblet⁵²⁾が $53.1 \times 10^6/\text{ml}$ (平均値), Chia⁵³⁾が $44.7 \times 10^6/\text{ml}$ (幾何平均値)とのデータを出している。また経時的な動向をみた論文では, Augerら²⁰⁾は減少傾向を, Fischら²⁷⁾は増加傾向を報告している。

今回の精子数の問題で重要なことは他施設との絶対値の比較を行う必要があることである。こうした問題解決の糸口を求めてコペンハーゲン大学のSkakkebaekらの提唱により, 妊孕能を有する男性を対象とした前向き国際調査の実施が決定し, 1996年10月, 調査のためのプロトコル, 指針ならびに細則が公表された。そして, その年, デンマーク, フィンランド, フランス, スコットランドなどでの調査が始まり, 日本で本プロジェクトに筆者らの聖マリアンナ医科大学が参加し川崎, 横浜地区での調査を1997年11月より開始した。

この調査の目的は, 自然妊娠した女性のパートナー, すなわち妊孕能が確認されている正常男性の生殖機能について, 生殖器の診察, 精液検査, 血液検査, およびカップルのライフスタイルや健康についての情報を分析し, 現在の正常男性の生殖機能に関するデータベースを作成することである。

調査対象者は妊娠が確認され, 妊娠継続中のカップルで, 今回の妊娠が正常の性交によって成立し, 何ら不妊治療を行っていないこととなっており, パートナーの男性については本人とその母親が日本生まれで, 年齢が20歳から44歳までという条件である。調査項目には, 妊婦とパートナー

男性への質問票によるアンケート調査があり, それにはパートナーの母親の妊娠中における状況, 仕事の有無や内容, 薬物や喫煙・飲酒等に関する質問事項も含まれる。そして男性に対する生殖器の診察 (外性器の異常, 精巣のサイズ, 硬度, 位置, 腫瘍の有無, 男性不妊症の一原因である精索静脈瘤の有無等), 精液検査および血液検査である。

精液検査は48時間以上の禁欲期間をおき採取する。なお前回の射精日を聞いて禁欲期間を記載する。検査項目は, 精液量, 精子濃度, 運動率 (これはWHO基準による運動の程度によってA~Dの4段階に分類する) そして奇形率等で, 精子自動解析装置を使わずに, 熟練した技術者が顕微鏡下でカウントする。これらの検査はすべて各国共通のプロトコルに則って行われ, 精子濃度については毎月コペンハーゲンから5検体の精液が送られ, 各国でカウントした結果をまたコペンハーゲンに送り, 検者の検査精度の管理が行われるプロトコルである。この調査はさらに本邦において正常男性生殖機能に地域差があるのかをみるために札幌, 大阪, 金沢, 福岡の4地域での同一国際プロトコルに則っての調査が開始されている。

(ま と め

現在, 本精子問題に対するデータがあまりにも少なく方法論も定まっていないことがネックで, 精子減少に対して一般市民の不安を駆り立てている。このような現状の中, 前記した同一プロトコルによる国際調査が開始されたことは大変意義深いものがあり, 内分泌攪乱化学物質のヒト生殖機能への影響のデータベースが構築され, その成果が大いに期待される場所である。今後多くの工業国, 発展途上国が参加し, 地球規模での生殖機能の現状を把握し, 21世紀への環境問題に対する提言をしなければならない。

文 献

- 1) Carlsen, E., et al.: *BMJ*, 305 : 609, 1992.
- 2) Sharpe, R., Skakkebaek, N. E. : *Lancet*, 341 : 1392, 1993.
- 3) Russell, L. D. and Griswold, M. D. (Eds) : *The Sertoli Cell*, pp. 1-856, Clearwater, F. L., Cache River Press, 1992.
- 4) Orth, J. M. : *Anatomical Record*, 203 : 485, 1982.
- 5) Orth, J. M. : *Endocrinology*, 115 : 1248, 1984.
- 6) Orth, J. M., et al. : *Endocrinology*, 122 : 787, 1988.
- 7) McLachlan, J. A., et al. : *Science*, 190 : 991, 1975.
- 8) Huston, J. M., et al. : Testicular descent: new insights into hormonal control. In: Milligan, S. R. (ed) : *Oxford Reviews of Reproductive Biology*, vol. 12, p. 1-56, Oxford University Press, Oxford, 1990.
- 9) Brown-Grand, K., et al. : *J. Reprod. Fertil.*, 44 : 25, 1975.
- 10) Sharpe, R. M. : *J. Endocrinol.*, 136 : 357, 1993.
- 11) Swan, S. H., et al. : *Environ. Health Perspect.*, 105 : 1228, 1997.
- 12) Nelson, C. M. K., and Bunge, R. G. : *Fertil. Steril.*, 25 : 503, 1974.
- 13) Hotchikiss, R. S. : *Am. J. Med. Science*, 196 : 362, 1938.
- 14) Falk, H. S. and Kaufman, S. A. : *Fertil. Steril.*, 1 : 489, 1950.
- 15) MacLeod, J. and Gold, R. Z. : *J. Urol.*, 66 : 436, 1951.
- 16) Leto, S., Frensilli, F. J. : *Fertil. Steril.*, 36 : 766, 1981.
- 17) Bostofte, E., et al. : *Int. J. Fertil.*, 28 : 91, 1983.
- 18) Osser, S., et al. : *Arch. Androl.*, 12 : 113, 1984.
- 19) Bendvold, E. : *Int. J. Fertil.*, 34 : 410, 1989.
- 20) Auger, J., et al. : *New Eng. J. Med.*, 332 : 281, 1995.
- 21) Van Waelegheem, K., et al. : *Human Reprod.*, 11 : 325, 1996.
- 22) Irvine, S., et al. : *BMJ*, 312 : 467, 1996.
- 23) Ginsburg, J., et al. : *Lancet*, 343 : 230, 1994.
- 24) Adamopoulos, D. A., et al. : *Human Reprod.*, 11 : 1936, 1996.
- 25) Younglai, E. V., et al. : *Fertil. Steril.*, 70 : 76, 1998.
- 26) MacLeod, J. and Wang, Y. : *Fertil. Steril.*, 31 : 103, 1979.
- 27) Fisch, H., et al. : *Fertil. Steril.*, 65 : 1009, 1996.
- 28) Bujan, L., et al. : *BMJ*, 312 : 471, 1996.
- 29) Paulsen, C. A., et al. : *Fertil. Steril.*, 65 : 5, 1015, 1996.
- 30) Suominen, J., and Vierula, M. : *BMJ*, 306 : 1579, 1993.
- 31) Benshushan, A., et al. : *J. Assist. Reprod. Genet.*, 14 : 347, 1997.
- 32) Brake, A., and Krause, W. : *BMJ*, 305 : 1498, 1992.
- 33) Olsen, G. W., et al. : *Fertil. Steril.*, 65 : 451, 1996.
- 34) Bromwich, P., et al. : *BMJ*, 309 : 19, 1994.
- 35) Farrow, S. : *BMJ*, 309 : 1, 1994.
- 36) Johnson, L. : *J. Androl.*, 7 : 331, 1986.
- 37) Levin, R. M., et al. : *Fertil. Steril.*, 45 : 732, 1986.
- 38) Schwartz, D., et al. : *J. Reprod. Fertil.*, 57 : 391, 1979.
- 39) Eliasson, R. : *Andrologie*, 3 : 49, 1971.
- 40) 岩本晃明, 他 : *日泌尿会誌*, 84 : 20031, 1993.
- 41) Eliasson, R. : *Environ. Health Perspect.*, 24 : 81, 1978.
- 42) Farris, E. J. : *J. Urol.*, 61 : 1099, 1949.
- 43) Nagma-E-Rehan, et al. : *Fertil. Steril.*, 26 : 492, 1975.
- 44) Sobrero, A. J. and Nagma-E-Rehan : *Fertil. Steril.*, 26 : 1048, 1975.
- 45) Smith and Steinberger : What is oligospermia? In: Troen, P. and Nankin, H. R. (eds). *The Testis in Fertile and Infertile men*, p.

- 489, Raven Press, New York, 1977.
- 46) Panidis, D. K., et al.: Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 16 : 411, 1984.
- 47) Wang, C., et al.: Int. J. Androl., 8 : 257, 1985.
- 48) Aribarg, A., et al.: Int. J. Androl., 9 : 170, 1986.
- 49) Osegbe, D. N., et al.: Eur. Urol., 12 : 164, 1986.
- 50) Barratt, C. L. R., et al.: Andrologia, 20 : 264, 1988.
- 51) Federation Francaise des CECOS, Auger, J., and Jouannet, P.: Hum. Reprod., 12 : 740, 1997.
- 52) Omblet, W., et al.: Human Reprod., 12 : 987, 1997.
- 53) Chia, S.-E., et al.: Human Reprod., 13 : 3394, 1998.
- 54) Sheriff, D. S.: Andrologia, 15 : 687, 1983.
-