

## 精子減少と環境有機物

末岡 浩\* 吉村 泰典\*

## 緒 言

人間文明が作り出した様々な自然破壊によって、地球上の生物の存続が危機に瀕していることは、公害問題が出現した昭和40年代から危惧されていたことであるに違いない。近年、この影響がより明確に解明され始め、自然界への広範な物質の蓄積による生体への作用が人々の関心事となったことから、改めて事の重大さに気付いている。

有史上、始まって以来の急速な速度でヒトの人口が増加し、そのヒトが科学を創作するのみならず、食べ、排泄し、便利に生活するために作り出してきた様々な物質が次第に地球を変え、他の生物の生態系にまで変化を及ぼすに至ったことを医学の面からも認識しなくてはならない。

## 1. 男性不妊の原因の中で環境因子の占めるもの

疫学的研究から精子減少が明らかとなりつつある中で、その原因となる様々な要因が考えられている。同時に、不妊症治療の発展の中で男性不妊に関する原因診断や、それに対する生殖補助技術による治療が急速に発展を遂げたことは記憶に新しい。しかし、その速度と同じくらい早い速度でヒト男性の生殖能の低下が生じていることが指摘されている。

男性不妊の原因には、主に造精機能障害、精路通過障害、機能性障害に大別できる。その中で、特に造精機能障害が直接精子減少に関連する障害

となるが、その一方で、性器奇形や精巣の悪性腫瘍の頻度増加も指摘され、これが外因性内分泌攪乱物質によるものではないかとの示唆もある<sup>1,2)</sup>。

造精機能障害の原因として、近年、Y染色体長腕上のAZF (azoospermia factor) 遺伝子群が明らかにされ、特にinterval 6領域にあるDAZ (deleted azoospermia) 遺伝子の欠失が精子形成に関与することが報告された<sup>3)</sup>。この欠失を有する男性は無精子症から重篤ではあるにしても、造精機能のある乏精子症まで広い病型を示し、de novoに発生することも証明されている。造精機能障害の原因として染色体異常が存在するが、特に構造異常は、この遺伝子の微小欠失とともに生殖補助技術によって次世代へ引き継がれる可能性が危惧されている。この微小欠失が増加しているのかについては不明であるが、もしあるとすれば、後述する環境汚染物質による染色体異常発生頻度の上昇や、ダイオキシン類などのDNA損傷につながる影響を考慮に入れると、必然的にこれらの生殖に関わる遺伝子の欠失も環境の要因が原因として否定しえない。これらの異常が、環境の要因でより高頻度に生じてくるものかについて示唆なされつつも明確な証明はない。

自然環境との関連では、地球が温暖化したことや、冷暖房の普及から1年を通じて快適な温度の調整がなされた生活環境へと変貌してきたことも造精機能に影響がないとはいえない。また、ライフスタイルも大きく変わり、電気のない昔には晴耕雨読の生活であったものが、夜間遅くまで明るい照明の下に生活している。このことは、体内の

\* 慶應義塾大学医学部産婦人科学教室

概日リズムや概時リズムに影響を及ぼし、神経内分泌の axis を介して生殖能力の変化へ作用している可能性がある。さらに、生活自体も大きく変化し、複雑な機器の扱いや、多様かつ多量の情報、人間関係などのストレスを受けるようになったことは事実である。これらのことは細胞機能としての生殖能を低下させるのみならず、ヒトの性行動へ影響を及ぼし、少子化という社会問題の原因の一端へ発展しつつある。どの現象をとっても、生殖能を亢進させる要因は見当たらない。また、生活習慣の中でもその要因は身近なところがあり、Eversらは、男性がきつい下着を着用し、精巣温度が上昇することで、精子濃度、精子運動能が低下することを示し、衣服の変化も影響を及ぼす可能性のあることを指摘した<sup>4)</sup>。

そして近年、もっとも脚光を浴びているのが内分泌攪乱物質 (endocrine disrupting chemicals : EDC) と呼ばれる化学物質による環境汚染である。

## 2. 精子減少に関する疫学的報告

1992年、デンマークの Skakkebaek らによって過去 50 年間の男性の精液所見が変化してきたことが報告された<sup>5)</sup>。これは文献的に世界各地の男性について調査したものであったが、驚くべきことに精子濃度、精液量の明らかな減少の事実が報告された。この事実は不妊診療に関わる男性不妊の事象のみならず、人類が抱えている問題である点を指摘した。この強いインパクトのある報告の後、次々とこれに追従する報告がなされた<sup>6-13)</sup>。これらの報告は、精液性状の低下の事実が肯定的ないしは否定的の両面からの報告が混在し、肯定的な場合でも、精子濃度、精子運動率、精液量の 3 つのパラメーターのうち、精子運動率や精液量に関するコメントについては必ずしも低下を示していないものもある。

Skakkebaek らの報告<sup>5)</sup>は、61 論文から 14,947 名の男性について検索したものであり、1940 年に比較し 1990 年には、平均精子濃度は  $113 \times 10^6$

/ml から  $66 \times 10^6$ /ml へ、精液量は 3.40 から 2.75 ml へと減少を示していた。そして、この事実は同時に増加してきた性器奇形の傾向に一致するものであることが指摘された。この減少は単純計算すると、50 年間で精子濃度は約 25 %、精液量は約 20 % の減少を示し、年平均で精子濃度は  $0.94 \times 10^6$ /ml、精液量は 0.013 ml 減少したことになり、射出精子総数は  $1.22 \times 10^4$  ずつ減少したことになり得る。また、国別の分布として、欧州 (デンマーク、スウェーデン、フィンランド、ノルウェー、ドイツ、フランス、ギリシャ)、北米 (米国)、南米 (ペルー、ブラジル)、アフリカ (ナイジェリア、タンザニア)、中近東 (イスラエル、リビア、クウェート)、アジア (インド、タイ、ホンコン)、オセアニア (オーストラリア) の広範囲にまたがっている。すなわち、特定の地域による減少と考えるよりも地球規模での減少と考えるべき報告であった。

その後の疫学的検討による精子関連報告の統計学的考察には種々のバイアスに関する考慮が必要であることは明らかである。年齢、禁欲期間、地理的条件、季節変動など、データをサンプリングする上での選別条件も重要な要素となるばかりでなく、測定基準や測定した人物の能力などを含め、測定方法の統一化がされていないことが指摘され、データの信頼性、ないしは統計的に有意であるかについての疑問が投げかけられていることも事実である。

これらの点について、新たな知見が報告されつつある。米国の Fisch らによる報告<sup>14)</sup>では、地理的条件と精子数 (精子濃度) との関連について過去に発表された論文の検索から検討された。その結果、推論にすぎないことを前提として、世界中、または米国内の地域差という地理的条件による精子濃度はその地域によって異なることが示唆される結果となった。これらの結果から、寒冷地に比較し、温暖地で濃度が低い可能性が伺えるが、そのコメントはない。しかし、米国内に限ってみても、もっとも低いアイオワ州から、もっ

とも高いニューヨーク州の間では約2~8倍もの差があることを示し、このデータの地域差比較には、さらに条件を固定した選別された母集団からの大規模な解析が必要であることを示しているが、有為差を示しそうな傾向を否定するものではない。

年齢や健康状態などの特定した母集団を選定し、測定方法に関しても同一条件で検討を行った報告は例をみない。フランスの1973~1992年までの精子バンクで存在した精子についての分析が、従来の疫学的統計報告より一層厳密なデータといえる<sup>9)</sup>。精液は第1射精精子、年齢と禁欲期間を補正したものであった。精子濃度の減少率は2.6%/年で、精子運動率と精子正常形態率から算出した正常精子数の減少は0.3~0.7%/年であった(図1)。付加データとして、この時期の精巣生検における精巣組織像の検索では、精子形成の部分的な停止 maturation arrest が31.4%から48.5%へ増加し、精子形成の完全停止が8.0%から20.1%へ増加したことが示された。しかし、この点については精巣生検の技術と意義が確立しつつあったという歴史的背景を考慮すると、必ずしもこの統計が造精機能障害を増加させたという事実を示すものとはいえないであろう。また同じフランスで、卵管因子のみを限定した体外受精患者の精子数を分析し、夫の出生率が1950年

以降に減少していることが報告された(表1)<sup>15)</sup>。これは患者個人をデータベース化したものから取り出したもので、不妊夫婦であるものの、精液所見は良好なものを母集団として限定した統計であ

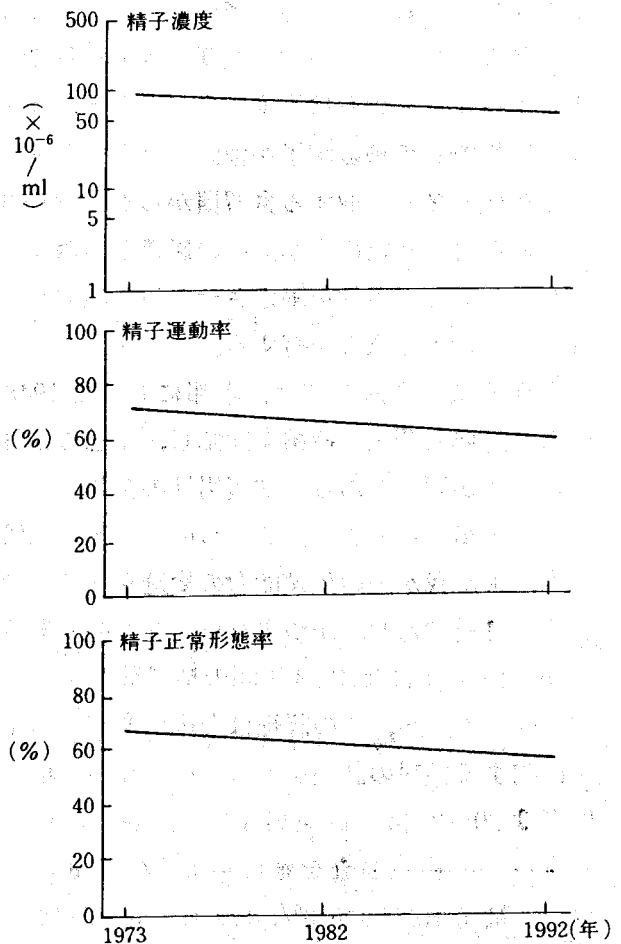


図1 精液所見の年次変化 (Auger, J., et al., 1995)

表1 フランスにおける精子提供者の出生年と平均精子濃度 (×10<sup>-6</sup>/ml)

出生年	精液採取年						標準化精子濃度
	1989	1990	1991	1992	1993	1994	
1939前	93.6	116.7	97.6	88.1	72.7	88.1	92.5
1940~1944	103.5	90.0	86.1	77.6	80.0	86.1	86.0
1945~1949	96.3	97.1	102.2	83.8	81.0	89.7	91.2
1950~1954	90.8	85.9	90.0	76.9	80.6	80.1	83.7
1955~1959	89.5	85.9	87.1	74.6	77.9	78.7	81.8
1960~1964	85.4	80.1	80.1	79.3	76.5	76.3	79.5
1965以降	86.9	79.2	78.8	74.1	73.7	73.3	77.1
標準化精子濃度	88.4	83.7	84.6	77.0	77.3	77.9	

(Mouzon, J., et al., 1996)

る。

精子に関する国際的疫学的調査の中で、本邦の精子に関わる情報は触れられていない。外因性内分泌攪乱物質など、環境汚染によって影響されることを仮定すれば、先進工業国であり、ダイオキシン類以外にも、殺虫剤、農薬、界面活性剤、塩化ビニールなどの有機塩素系化合物など、多種多様な毒性物質の被曝因子が他国より多く存在し、また魚類を多く摂取する食習慣からも、食物連鎖による環境有機物の生殖能への影響が色濃く示唆される。また、条件を限定させた母集団のデータはさらに貴重な意義を有する。

慶應義塾大学病院では、本邦において1948年から非配偶者間人工授精を開始し、年齢の条件や測定方法が同一である、健康男性の長年に亘るデータが蓄積されてきた。これらのデータは国際的にも、また我が国の生殖能力の変遷を知る上できわめて貴重であり、かつまた莫大なものである。1970～1998年に及ぶ28年間の精子数変化を現在解析中であるが、その詳細は今後の多様なバイアスに関する検討の評価を得ねばならない。精子提供者は20～25歳の健康男性で、登録時に感染症検査および精液検査を施行して、精液量2.0 ml以上、精子濃度 $50 \times 10^6/\text{ml}$ 以上、精子運動率50%以上の良好群をドナー登録者としている。1970～1989年までの精子データは提供者別解析のできる結果の集積ではなく、人工授精に用いられた精液所見からの調査であり、1990年以降のデータは提供者によって提出された精液所見の集積であるため、双方の結果を同一条件のものとして対応させるためにはバイアスの考察がなお必要である。

精子濃度は1970～1989年群でも、1990～1998年群においても、ともに総検体データについての検討で現在までに調査した範囲では減少傾向を示した。減少程度は前述したバイアスの検討の上で考察すべきであるが、1970～1989年群に比較し、1990年以降でより強い減少傾向を示した。精子運動率については1970～1989年群で軽度の

減少傾向を示したが、1990年以降では減少傾向を示さなかった。この条件を選択した上での母集団から得た本邦の経時的変化は、環境汚染による外因性内分泌攪乱物質の影響や生活習慣の変化など、多様な原因が考えられている生殖能の低下に対応する貴重な情報源となり得る。抽出した母集団の年齢が20～25歳であることから、胎内で成長する精巣形成過程での影響と仮定すると、約20～25年前、すなわち、この統計の1970～1998年の値の低下は少なくとも1940年代後半から1978年頃までの間に、ヒトの生殖能に及ぼされた影響と考えることができる。したがって、このデータの延長線上には、現在のヒトの生殖能へ及ぼす影響因子の作用状況は20～25年後の結果として帰納することになる。

今後の持続的なデータ集積が、その対応策を練る上できわめて重要な情報源となるであろう。

### 3. 内分泌攪乱物質の生殖能への作用

近年、生殖能にもっとも深い影響を及ぼしていると考えられ、脚光を浴びているのが内分泌攪乱物質と呼ばれる物質群である。表2に各種の内分泌系攪乱が指摘されている化学物質を示す。

一括して内分泌攪乱物質といっても、要約すると外因性物質のホルモン様作用を示すものを行い、その作用を大別して、1) エストロゲン作用、2) 抗エストロゲン作用、3) 抗アンドロゲン作用に分類することができる。

本来、性ホルモンは細胞質内に存在する固有のレセプターにリガンドとして結合後、核内標的遺伝子のプロモーター領域にあるホルモン応答配列に2量体となって結合する。そして、下流遺伝子の転写を制御するが、一般的には下流遺伝子の転写を活性化し、ホルモン様作用の発現に必要なタンパクを合成する。この生体内に本来存在するホルモンと同様、内分泌攪乱物質はレセプターのアゴニスト、またはアンタゴニストとして作用する。しかしダイオキシン類やPCBsなどのようにAryl hydrocarbon (Ah) レセプターを介して

表2 内分泌系攪乱が指摘されている化学物質 (JETOC レポート)

1. 殺虫剤	Aldicarb, Carbofuran, Carbaryl, Aldrin, Dieldrin, Chlordane, $\beta$ -HCH (lindane), Endrin, Endosulfan, Methoxychlor, DDT, Dicolol, Heptachlor, Kepone, Mirex, Toxaphene, PCP, Organophosphates (parathion, fenitrothion), Pyrethroids (permethrin, Phenothrin)
2. 殺菌剤	Benomyl, Carbendazim, Dithiocarbamates, Procymidone, Triforine, Vinclozolin, Phenylphenol, Pyrimidine carbinol family
3. 除草剤	2,4-D, 2,4,5-T, Fluazifop-butyl, Metribuzin, Molinate, Nitrofen, Trifluralin, Linuron, Atrazine, Amitrole
4. 樹脂原料, 可塑剤	BBP, DEHP, Nonylphenol, PVC, Bisphenol A, Hydroxy-polycarbonate
5. 中間体	2,4-Dichlorophenol, 4-Ethylphenol, 1-(2-)Naphthol, 4-Nitrotoluene, Butylphenol(4-, 2-, 3-, <i>sec</i> , <i>tert</i> ), Phenol
6. 各種化学品	<i>t</i> -BHA, Chlorofluorocarbon, Irganox 1640, PCBs, Tergitol NP40(NP9)
7. 農薬	Simazine
8. その他	TBT, DBCP, Cadmium, Mercury, Lead, Cl, Dioxins, DES

他のメカニズムによって作用する物質も明らかにされつつある。

1) エストロゲン作用を示す化学物質には, DDT (o, p: DDT), Dieldrin (Aldrin), Nonylphenol, PCBs, Bisphenol A, Phthalates (BBP, DBP) が存在する。

2) 抗エストロゲン作用を示す物質は TCDD, Atrazine などがある。

3) 抗アンドロゲン作用を示すものには P,P'-DDE, Vinclozolin (その代謝体 M2) を挙げる事ができる。

これらの物質は毒性が明らかにされ, すでに製造中止になった物質もあるが, なお残存して, 生物への影響が危惧されているものもある。DDT は世界中で殺虫消毒剤として多様され, 本邦においても畳の下に多く散布されてきた。また, PCB 類はカネミ油症事件を契機にその汚染が明らかとなり, 製造が中止されている。しかし, 界面活性剤や可塑剤として, なお多く使用されている Nonylphenol や Bisphenol A は現在も生産されている。その他, 表2 に示す種々の内分泌攪乱

物質が報告され, その毒性とメカニズムが研究されている。

その中で, ダイオキシン類 (Dioxins) と呼ばれるダイオキシン, ダイベンゾフラン, コプラナー PCB はもっとも生体毒性が強いことが知られている。この毒性は中でももっとも毒性の強い 2, 3, 7, 8 ダイオキシンの毒性に換算して評価されるが, 塩化ビニールなどの有機塩素系化合物が 1,200°C 以下の温度で焼却される際に発生することから, 世界各国でゴミ焼却施設を中心とする汚染が調査され, 社会問題となったことは記憶に新しい。本邦においても生活ゴミから排出するダイオキシンの調査が各地で行われ, 論題となっているが, ゴミ焼却施設の改善やダイオキシン処理施設についてなお討議されている段階で, 具体的な対策は今後の問題となっている。

これらの有機塩素系化合物はいずれも脂溶性が高く, 動物内からの排泄は緩やかであることから, 脂肪, 肝臓などに特に貯留傾向を示す。そして, 人体への摂取は食物連鎖的に貯留するものももっとも多いとされ, ゴミ焼却施設の糞塵が土壤

や川を汚し、海水に流入すると、魚介類がこれに汚染される際に脂肪内に高度に蓄積し、それを食べるヒトにさらに高濃度に蓄積するといわれている。また、蓄積したこれらの汚染物質は成人身体に対しても毒性を及ぼすことのみならず、生殖細胞や妊娠中の胎児に対して影響を及ぼし、さらに出産後、母乳中に高濃度に排出されることから新生児への影響も注目されている。

#### 4. 内分泌攪乱物質の作用機序

疫学的に精子減少が論じられていることに対して、関与する可能性のある物質は多くの種類が存在し、その作用機序やメカニズムも多様であることから、単純に因果関係を結び付けることは困難である。カネミ油症やベトナムでの枯草剤散布のように、集約的に単一物質に限られた地域に暴露されたような場合では因果関係の特定が可能であるが、現在、問題となっているのは広く地球規模で生じている僅かの変化である。多様な物質を1つ1つ検証してゆくことの研究・報告がなされ始めている。

特に精巣や精子形成に関わる報告を以下にまとめる。

1) DBCP: 精巣の精子に対する直接毒性によるメカニズムが示唆されており、ホルモンレセプターに対する作用は報告されていない。

成熟動物では、ラットで精巣・精巣上体の重量低下、精細管の萎縮、精子形成の低下、精細管内の生殖細胞の壊死が報告され、ヒトでは精子形成の低下、血中FSH・LHの上昇、精子におけるY染色体不分離の報告がなされている。子宮内胎児への影響については、胎児および出生児の死亡率上昇、体重減少、精巣重量の低下、精細管の欠如、血中アンドロゲンの低下、交尾行動の雌性化などが報告されている。

2) DDT: エストロゲン作用がある一方で、代謝物であるp,p'-DDEは抗アンドロゲン作用をもつ。

成熟ないしは生後の動物への投与により、ラッ

トで精巣萎縮、精子形成の阻害、ヒツジで精子運動能の低下が報告されている。

3) Dieldrin: エストロゲン作用を示す。

ラットで雄の受精能の低下が報告されている。

4) Dioxins: エストロゲン作用および抗アンドロゲン作用を示す。

成熟動物ではラットで、性行動の雌性化、精子形成の低下・アンドロゲン分泌低下、性腺組織の重量低下、胎内被曝により出生児の外生殖器の雌性化、精子形成の低下、交尾行動の雌性化などが報告されている<sup>16-18)</sup>。

5) PCBs: エストロゲン作用を弱い但有する。

成熟動物ではラットで精巣重量の低下が報告され、交配前および妊娠中のラットへの投与で、出生児の死亡率増加、授乳期の暴露で、生殖組織の重量低下、交尾率と受胎率の減少・精子の透明帯通過能の影響が報告されている。

6) Atrazine: ゴナドトロピン分泌に影響を及ぼす。

成熟動物では雄で体重減少を来し、下垂体、前立腺の相対重量の増加したことが報告されているが、母胎投与による出生児の精子形成に影響は認められていない。

7) Vinclozolin: 抗アンドロゲン作用を認め、ラットの母胎投与により、雄児の外生殖器の雌性化、性腺組織の萎縮、交尾率の低下が報告されている。

8) Bisphenol A: エストロゲンレセプターへの結合があり、成熟動物では雄マウスで精囊腺重量の増加、精子運動率の低下が報告されている。

9) Diethyl hexyl phthalate: エストロゲン作用を弱い但有する一方で、エストロゲン産生阻害に働く。

成熟動物では雄ラットで精細管の萎縮、精囊・前立腺重量の低下が認められている。

10) Nonylphenol はエストロゲン作用を有するが、その動物への影響は不明である。

11) Tributyltin はアンドロゲン作用があると

されるが、動物への影響は不明である。

細胞内への毒性メカニズムについて、生殖細胞での証明はなされていないことがほとんどであるが、一部他の細胞に対する作用メカニズムとして考えられているものがある。DioxinsやPCBsはAhレセプターに結合し、チトクロームP450 1A1 (CYP1A1)の誘導を通じてエストラジオールのC<sub>2</sub>水酸化に関与し、弱いながらも抗エストロゲン作用を発現することが示唆されている<sup>19)</sup>。その他、EGFレセプターやインターロイキン1βなどの制御に関わっていることが知られている。o,p'-およびp,p'-DDE, o,p'-DDT, Atrazineはエストラジオールの16の位の酸化を促進することを介して、DNAの直接損傷を機序としている。

これらの生体毒性が確認されている物質のうち、DBCP, DDT, Dieldrin, Aldrin, PCBsなどは10~20年前にすでに生産が中止されているが、残存したこれらの有機物の影響は、現在もおお生態系に影響していることが示唆されている。

また、AtrazineやVinclozolinなどの農薬も農薬取締法で規制され、年間生産量が各100t, 50tと認められている。しかし現在もなお、持続的に散布されていることは危惧に値する。さらに、ゴミ焼却施設からその多くが発生するDioxinsやBisphenolやNonylphenolなどの可塑剤は、なお持続的に自然界に拡がっている事実は地球規模における今後の課題であろう。

## 結 語

人類の人口増加と、人類のエゴイスティックな“英知”の名の下に生み出された自然界のバランスへの挑戦は様々な問題を投げかける結果となった。自然の生態系は、恐ろしく長い時間をかけてバランスをとりながら、現在の状態が創られてき

た。この事実に対して、きわめて短時間に造り出された有史上稀にみる大変化の一端である生態系の変化や精子減少は、それを予測できなかった人類の無知を示す事象ともとれるが、それをまた克服するのも人類の英知なのかもしれない。人類の英知が勝るなら、自らが造り出した人為産物を、自然のバランスに合うような天然物質に戻して処理するまでの意識変革が必要と思えてならない。

## 文 献

- 1) Colborn, T., et al.: OUR STOLEN FUTURE, 1996.
- 2) Carlsen, E., et al.: Environ. Health Perspect., 103 (suppl. 7): 137, 1995.
- 3) Reijo, R., et al.: Nature Genetics, 10: 383, 1995.
- 4) Evers, J.S., et al.: Organon, 8 (2): 3, 1997.
- 5) Carlsen, E., et al.: B.M.J., 305: 609, 1992.
- 6) Ginsburg, J. & Hardiman, P.: B.M.J., 305: 1229, 1992.
- 7) Irvine, D.S.: B.M.J., 309: 476, 1994.
- 8) Ginsburg, J., et al.: Lancet, 343: 230, 1994.
- 9) Auger, J., et al.: New Engl. J. Med., 332: 281, 1995.
- 10) Irvine, S., et al.: B.M.J., 312: 467, 1996.
- 11) Swan, S., et al.: Environ. Health Perspect., 105: 1228, 1997.
- 12) Fisch, H., et al.: Fertil. & Steril., 65: 1009, 1996.
- 13) Olsen, G.W., et al.: Fertil. & Steril., 63: 887, 1995.
- 14) Fisch, H. & Goluboff, E.T.: Fertil. & Steril., 65: 1044, 1996.
- 15) Mouzon, J., et al.: B.M.J., 313 (6): 43, 1996.
- 16) Gray, Jr. L.E., et al.: Toxicol. Appl. Pharmacol., 131: 108, 1995.
- 17) Sommer, R.J., et al.: Toxicol. Appl. Pharmacol., 140: 11, 1997.
- 18) Faqi, A.S., et al.: Toxicol. Appl. Pharmacol., 150: 383, 1998.
- 19) Roman, B.L., et al.: Toxicol. Appl. Pharmacol., 150: 228, 1998.