

## 内分泌攪乱化学物質と精子への影響

馬場克幸\* 野澤資亜利\* 岩本晃明\*\*

## はじめに

この半世紀でヒトの精子が半減したという Skakkebaek らの報告<sup>1)</sup>が話題となり、原因として環境ホルモン（内分泌攪乱化学物質）の影響が懸念示唆されている。環境ホルモンが男性生殖機能に重大な影響を及ぼしているのか、ヒトの精子が本当に減り続けているのか、精子が減少しているとしたらその原因は何なのか、これらの問題提起に対する確固たる解答は現在のところ得られていない。

本稿では、内分泌攪乱化学物質とヒト精子を取り巻く現況について概説し、これまで行われてきた多くの研究や調査の問題点について整理して述べたい。

## ヒト精子の減少をめぐる論争

ヒト精子の減少に関しては、1974年にアメリカの Nelson ら<sup>2)</sup>が精管結紮前の男性400人の精液を調べ、平均精子数が低値を示したことを発表して、原因として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、話題になったことがあるが、コーネル大学の精子学の権威 MacLeod ら<sup>3)</sup>がそれを批判し、1979年に論文で15,000人の男性を対象とした10年間の調査の結果、精子数に減少傾向はみられていないと発表し、いったんは決着がついたかにみえた。

最近のヒト精子に関する論争の発端は、コペンハーゲン大学の Skakkebaek らのグループによる論文からである。精巣癌の研究を続けていた Skakkebaek らは、この数十年にデンマークで精巣腫瘍が3~4倍に急増し、英国、北欧、オセアニア、アメリカなどでも同様の傾向がみられること、また停留精巣、尿道下裂などの男性生殖器の異常が増加しているという報告との関連に着目した。

Skakkebaek らは、ヒト精子の問題も男性不妊との関連から課題の一つと考え、過去の世界の科学的文献を調査し、健康男子の精子数の変移を検討した。その結果は1992年に Carlsen ら<sup>4)</sup>の論文として 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。直後より各国から精子数の減少や精液の質低下を示す報告が相次いだこともあり、一般マスメディアも競って取り上げる話題の一つとなった。しかし、Carlsen らの論文は、引用文献の選択基準や統計方法などの欠点が指摘され、他の研究者が行った実際の調査からも精液の質低下を否定する内容の報告が続いた。最近では否定的な論文とともにヒト精液の質低下はやはり起こっているとする論文も出始め、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。

最近の議論の発端になった Carlsen らの論文<sup>4)</sup>を最初に紹介する。デンマークの Skakkebaek らのグループは、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変化に関する調査を試みた。彼らは1930年から1991年までの文献を検索し、条件に適合する22カ国からの論文61件を対象とした。記載されていた

\* ばば かつゆき、のざわ しあり 聖マリアンナ医科大学泌尿器科学教室 \*\* いわもと てるあき 同教授  
〔〒216-8511 川崎市宮前区菅生2-16-1〕

正常男性 14,947 人の平均精子濃度および精液量を調べ、線型回帰分析によって 50 年間の変化を検討した。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% 減少し、平均精液量も 3.40 ml から 2.75 ml へ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、そしてこのような比較的短期間における変化は、環境的要因によるものであろうと報告した。

精子数の減少を報告している論文は、ほかにもいくつかみられている。Auger らは、1973 年から 1992 年にかけてパリの精液銀行に精子を提供した男性 1,351 人を調査した結果、平均精子濃度は 1973 年の  $80 \times 10^6/\text{ml}$  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。

Irvine らは、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 人について比較し、平均精子濃度が 50 年代の  $98 \times 10^6/\text{ml}$  から 70 年代の  $78 \times 10^6/\text{ml}$  に減少していることを報告した。Ginsburg らは、ロンドン居住の不妊女性の配偶者の精液を 1978~1983 年と 1984~1989 年の期間で比較したところ、平均精子濃度は  $101 \times 10^6/\text{ml}$  から  $96 \times 10^6/\text{ml}$  に減少し、精子運動率 50% 以下の男性の割合は 20.7% から 34.4% に増加していると報告した。

一方、精子濃度低下を否定する論文も、前述の MacLeod ら以降いくつかみられている。Fisch らは、アメリカ国内 3 カ所（カリフォルニア、ミネソタ、ニューヨーク）の精子銀行で 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 1,283 人について解析し、3 地域とも過去 25 年間に精子数の減少は認められなかったと報告した。

Paulsen らも、1972 年から 1993 年の 21 年間で、シアトルの健康男性 510 人を対象とした調査を行い、精子数の減少は認められなかったと述べている。Bujan らの報告でもフランスにおいて、1972 年から 1992 年の 20 年間で精液提供者の精子濃度の減少は示されなかった。イスラエルの報告では、

1980 年から 1995 年までに、188 名のボランティアの医学生者の精液を解析し、精子濃度、運動性に変化はなかったと結論している。

また、Carlsen らの報告を再検討した文献もいくつかあり、否定するものと肯定するものがある。前者として、Brake ら<sup>4)</sup>は、Carlsen らの収集した文献から 1970 年以降に発表された 48 件について解析し、有意に精子濃度が増加したと報告しており、Carlsen らの示した精子濃度の減少傾向は、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<sup>5)</sup>は、Carlsen らが調査した 61 件の論文と同じデータを、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と報告した。また、彼らは Carlsen ら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。一方で Swan らは、Carlsen らの文献にさらにデータを追加、再検討し、やはり精子濃度の減少を認めたと報告し、Carlsen らの意見を支持している。

## ヒト精子問題をめぐる問題点

このように、ヒト精子濃度の推移については論争のあるところであるが、より基本的問題点も有している。Carlsen ら<sup>1)</sup>は最終的に 61 件の文献を対象としたが、その中にはサンプル数が少なすぎる研究が多く含まれていた。最大規模の研究はサンプル数 4,435 人であるのに対し、最も少ないもので 7 人であった。サンプル数の大きなばらつきへの対策として、彼らはサンプル数で加重平均したデータを用いて解析を行ったため、サンプル数の小さい研究に実際以上の大きな重みを与える結果となった。一定の条件に基づいて文献を選択しようとしても、発表された時代も場所も異なる複数のデータをまとめて解析することにはやはり限界がある。また、精液所見はさまざまな因子によつ

て病的にも生理的にも変動し得る。生理的変動をきたす一つの因子として禁欲期間があるが、過去の多くの論文において一定していない。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。また、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。自動精子分析機でも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、異なる機械を用いて得られたデータは、厳密には比較できない。

精子の変化については、地球規模での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。例えば、精子数の減少が認められるヨーロッパ諸国の中にあつて、フィンランドは例外的だとする報告がある<sup>6)</sup>。フィンランドは他のヨーロッパ諸国に比較して、精巣癌などの発生率が低く、平均精子濃度も他地域に比較して約2倍の値を示しており、その理由として喫煙率の低さなどの生活様式の違いがあげられている。地域差の問題は分析結果を歪める要因となることが多いが、精液の質に地域差が認められることは、それ自体非常に興味深い現象と言える。地域差の問題は、遺伝的要因、環境的要因の両面から検討すべきと思われる。

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得ることは、前述の Carlsen ら<sup>1)</sup>のデータを解析し直した Olsen らの報告<sup>5)</sup>に示すとおりである。分析方法の厳格な適用が求められることは言うまでもないが、統計的に示された有意差が果たして生物学的な意味を持つかはまた別問題である。健康男性の集団でも、その精子濃度は1mlあたり数千万から数億までと極めて広範囲に分布する。そのため、非常に精子濃度の高いサンプルがあると、たとえ少数例含まれただけでも全体の平均値を引き上げる結果となる。したがって平均値はその集団の標準的な値より常に高い値となる。精子濃度の標準値を示すには平均値より中間値（メジアン）のほうが適しているとも言われる。

そして仮に、精子減少があったとして、問題となるのは、それが男性生殖機能の低下を反映するかという点である。精子の数で男性生殖機能の状

態を評価できるほど両者の相関は強くないとも言われている。精子濃度が低ければ不妊になる確率は高くなるが、生殖能力に支障がないことも少なくない。逆に精子濃度が高い不妊患者も少なからず存在している。精子数の生理的な変動幅は、個体内、個体間とも大きく、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、精子数より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に優れているとの報告もある。また、血液中の内分泌ホルモンや精漿中の蛋白質、精子由来のDNA分解産物なども生殖機能のパラメーターとして利用できる可能性がある。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、複数のパラメーターを用いての総合的な評価が必要となると思われる。

## 内分泌攪乱化学物質の男性生殖機能への影響

Sharp ら<sup>7)</sup>は1993年、環境中のエストロゲンとの関連で、精子数の減少や精巣癌、尿道下裂、前立腺癌、男性不妊症などの生殖異常が増加しているという仮説を The Lancet に発表した。エストロゲン作用のような内分泌攪乱作用を持つとされる化学物質は、63種類以上あり、その数は増え続けている。代表的なものに、DDTやPCB、合成洗剤などに使用されているノニルフェノール、プラスチックの原料および可塑剤に使用されているビスフェノールAやフタル酸エステル、発泡スチロールに含まれているスチレン、工業製品の生産過程やゴミの焼却の際に発生するダイオキシン類などがある。医薬品として使用されるステロイドホルモン類や天然の植物エストロゲンも内分泌攪乱作用を生じると考えられる化学物質としてリストアップされている。

これらの影響が野生生物において観察される例として、アメリカのフロリダ州アポプカ湖での化学物質流出の影響による雄ワニの生殖器发育不全と個体数の減少、フロリダヒョウの生殖異常、英国における雄のニジマスの雌性化など各国から多数の報告がある<sup>8,9)</sup>。ヒトへの影響については、胎児期の曝露による生殖異常の顕著な例として、流

産防止の目的でジエチルスチルベストロール (DES) を服用した女性に起こった腔癌の報告などがある<sup>9,10)</sup>。精子への影響では、胎児期の DES 曝露によって、あるいは農薬の曝露やベトナム退役軍人のダイオキシン曝露によって、精子数が低下したとの論文がある<sup>9)</sup>。これまでに因果関係が示されている内分泌攪乱化学物質のヒトへの影響は、こうした事故による偶然の曝露例のみである。現在のところ、一般生活環境において内分泌攪乱化学物質の影響で、ヒト精子数の減少や精液の質低下、生殖器異常などが生じたことを確認した報告例は見あたらない。

## おわりに

ヒト精子に関する問題は、方法論的にも、文献的蓄積においても、情報が不足しているというのが現状である。こうした状況の中で、1997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、日本で調査が行われており、今秋よりアメリカでも調査を開始する予定である。調査は妊娠中の女性の配偶者を対象に行われ、男性生殖器の診察と精液検査および血液検査のほかに、妊婦と配偶者双方に対するアンケート調査が含まれる。日本では、筆者の岩本を中心として1997年11月より、聖マリアンナ医科大学泌尿器科と産婦人科を拠点として、関連病院の協力の下に川崎、横浜地域での調査を進めている。この妊婦の配偶者を対象とした調査は、全国数カ所に拠点を設けた調査に発展させ、また、並行して非選択的男性を対象とした調査も開始する予定である。

生殖機能は、生物にとって種存続の鍵となるメ

カニズムである。したがって、生殖機能への影響が危惧されている現在、この問題を人類の最優先課題の一つとして考え、検証、情報収集に全力で取り組むべきである。そして、地球単位でなるべく短期間に最善の対策を検討することが必要ではないかと筆者は考えている。

## 文 献

- 1) Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, et al: Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Br Med J* **305**: 609-613, 1992
- 2) Nelson CMK, Bunge RG: Semen analysis: evidence for changing parameters of male fertility potential. *Fertil Steril* **25**: 503-507, 1974
- 3) MacLeod J, 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
- 4) Brake A, Krause W: Decreasing quality of sperm. *Br Med J* **305**: 1498, 1992
- 5) Olsen GW, Ross CE, Bodner KM, et al: Sperm decline-real or artifact?. A reply of the authors. *Fertil Steril* **65**: 451-453, 1996
- 6) Vierula M, Keiski A, Saaranen M, et al: High and unchanged sperm counts of Finnish men. *Int J Androl* **19**: 11-17, 1996
- 7) Sharp R, Skakkebaek NE: Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract?. *Lancet* **341**: 1392-1395, 1993
- 8) Colborn T, vom Saal FS, Soto AM: Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and human. *Environ Health Perspect* **101**: 378-384, 1993
- 9) Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, et al: Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect* **104** (suppl): 741-803, 1996
- 10) Stillman RJ: In utero exposure to diethylstilbestrol: adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance in male and female offspring. *Am J Obstet Gynecol* **142**: 905-921, 1982

\* \* \*