

# 男性の生殖健康の傾向

ポール A. L. ランカスター

オーストラリア ニューサウスウェールズ大学

平原教授どうもありがとうございます。この素晴らしいシンポジウムに私をお招きいただき、環境省と特に平原教授に感謝の意を表したいと思えます。海外からゲストとして来日した私共にとっては、このような機会が得られたことは大変刺激的な経験であると思えます。また、先週行われた国立環境研究所のツアーは非常に意義のある半日でした。

この10年間で男性不妊の有効な治療法が広く利用可能になるまで、男性の生殖健康は本当に軽視されていたと思えます。

このトピックは、主に臨床男性病学者、男性不妊症の治療を行っている臨床専門医、不妊の夫婦の治療を行っている生殖医療専門家、また、子供が欲しくてがんばっているが失敗に終わっている夫婦自身にとっても興味深い話題です。治療法が確立されるまでは、不妊の問題を克服するには、養子縁組か人工受精に頼らざるを得ませんでした。

しかし、過去の10年間にすべてが非常に大きく変化し、現在、科学者が行う必要があるのは、1つの精子を採取することだけです。その精子は、受精を行うために使用しますが、非常に健康である必要はありません。1つの精子を1つの卵母細胞に注入して、それにより得られた胚を子宮に移すことによって赤ちゃんを授かります。臨床がこのように進歩しているため、現在では男性の生殖健康が過去に比べてより幅広い注目を集めています。

このプレゼンテーションでは、特に男性の生殖健康と環境内化学物質や内分泌攪乱化学物質への曝露との関係の可能性について検討し、次に、男性の不妊治療について簡単にコメントしたいと思います。

近年、この分野に関する世界中の文献を見ると、大きく5つの部分が扱われています。そのうちの2つは、前の講演者の方達がいくつか詳細に取り上げています。従って、私のプレゼンテーションの重複している部分は簡単にお話し致します。

精子数、精液量、出生児の性比、および精巣癌の傾向の変化について関心が寄せられています。

我々の目にとまった精液に関する記事を見てみると、1990年代初頭に Carlsen をはじめとするデンマークの研究者グループによって“British Medical Journal”に取り上げられており、その概要から我々は世界的規模で精子数の低下が見られると結論しました。著者らはメタ分析を実施し、数十年間にわたる50~60件の研究のデータを収集して、精子数が約1億1,500万/mlからその半数近くにまで減少していることを示しています。精子数2,000万/ml未満の低精子数の男性の比率にも上昇が見られました。

これらの研究はさらに延長され、1930年代から1990年代まで実施されましたが、1年につき約100万/mlの精子数減少があることを示唆しています。これらの複数の研究は、必ずしも個々の内容が一致しているわけではありません。このことは、精子数減少が非常に物議をかもしている理由でもあります。つまり、研究によって研究所見に差が見られるからです。

なぜ精子数が重要なのでしょうか？昨今では受精させるための1つの精子を見つけるだけで良いと私は言いましたが、受胎を自然にまかせた場合でも最終的に受精するのは1つの精子だけです。しかし、実際には他にも多くの精子が存在します。また、ご覧の通り、精子濃度との関連で正常な月経周期にある女性が妊娠する確率、すなわち、ここにパーセントで表した妊娠する可能性は、精子数が2,000万/ml未満になるまで実際には減少しません。

これも Carlsen の文献からのものです。ご覧の通り、精子数には傾向が見られます。これらは米国からのもの、こちらはヨーロッパ諸国からのもの、また、こちらは前のグループには含まれていないほかの国のいくつかの研究で、経時的に異なるパターンや異なる傾向を示しています。

世界各地の母集団の結果にこのような差が見られる理由は何でしょうか？生殖能力があることが証明されている男性から精子を採取したかどうかに関わらず、精子数は加齢と共に変化することは驚くべきことではあり

ません。また、多くの研究は生殖能力がない病院患者ベースの研究で行われており、リスクを有する母集団における典型的な試料採取方法は確立されていませんでした。

精子数は禁欲期間が長くなるに従って増加しますので、禁欲期間が何らかの因子になることは明らかです。いくつかの研究では、生殖器異常や低受精能の男性の参加基準や除外基準に差がありました。

精子の採取方法も重要です。どのように精子が採取されたかも気になります。性交中に採取したか、マスターベーションで採取したかによっても精子数に影響が現れます。

長期間にわたる傾向を観察する際は、その期間が研究の精子採取期間であったのか発表に要した期間であったのかに影響を受けます。採取期間と発表に要した期間の間にギャップがあることがあり、多くの研究はそのことを明らかにしていません。精子数の実際の表記方法も、平均精子数や中央値精子密度で表記されていることがあります。

マスコミが、一般的な生殖健康、さらに最近は男性の生殖健康を数多く報道しているのを目にします。ヒトではない他の動物種を宇宙に連れていった場合、精子は早く泳ぎ、受精も早く達成されるという考察がありますが、ウニを宇宙に連れていった場合にはこれとは異なる説明がなされていますので、仮にあなたの受精能力が低いとしても、宇宙飛行をする必要はありませんのでご安心下さい。

では、精子数のこのような減少の原因としてはどのような可能性が考えられるでしょうか？これらの著者もデンマークのグループですが、今回は“Lancet”で発表しており、精液中の有機塩素系物質の濃度が高くなっている可能性を示唆しています。我々は、1940年代と1950年代にジエチルスチルベストロールに曝露した女性たちの娘に膣腺癌が見られると同時に男児には精子数の減少と生殖器異常が見られることを知っています。もちろん、環境中攪乱化学物質曝露のもう1つの発生源である可能性が高いのは、子宮内の様々なエストロゲンです。

先ほど指摘しました通り、デンマークのグループが1992年に実施した研究は注目を浴びました。その後、批評が行われ、多くの男性が不妊クリニックに通うようになってきており、従って、経時的な傾向を見るには不适当であったという指摘がなされました。多くの場合はサンプルサイズが非常に小さく、そのことが、小規模な研究にみられる差の原因である可能性があります。調査結果の分析に使用した統計手法について様々な批判がなされました。それでこのグループは異なる種類の統計分析を使用してデータを再分析しました。

そこで我々が分かるのは、様々なリスクファクターを取り上げてみると、精子数減少についての莫大な量の報告が表面上存在するようになることです。経時的な精子数の変化の解釈においてリスクファクターに調整が加えられていようとなかろうと、私はこの数十年間にヒトの精子数が減少していることを示す明らかな答えが得られているとは思いません。

本シンポジウムの座長がご紹介下さった通り、私は疫学者として *in vitro* 受精および不妊症に関する数多くの世界会議に出席しています。このところ、このトピックについて議論されたのを4、5回聞いています。また、精子数減少を唱える陣営には数多くの人々がいますが、同様に、経時的な変化は見られないと考える人々も数多くいます。私は、皆さんにいくつかの参考文献を見ていただいて、皆さん自身で結論を導いていただきたいと思います。

標識とする健康上のイベントとして利用できる」と提唱されている別の指標で、環境中の内分泌攪乱化学物質へのヒト集団の曝露の傾向をモニターする際に容易に利用できるのは、出生児の性比です。性比は女兒に対する男児の比率で、男性比とも言いますが、一般に女兒100人に対し男児は約106人で、そこにありますように比率で表すと、0.516となります。

これについても、世界各地の母集団の性比に関し、矛盾する結果を示した複数の研究があります。デンマークとオランダでは、1950年代以降男児の出生比率が低下しており、他の国のグループにおける減少と類似しています。集団ベースの性比研究や職業曝露を観察した出生数に関わる少ないサンプル数に基づいた小規模な研究などの様々な研究では、多くの著者は、殺虫剤や職業曝露に起因した性比の低下がある可能性を示唆しています。

米国のあるグループは、標識とする健康上のイベントとして男児比率の低下を利用できると提唱しています。いくつかのデータを簡単に見ておきましょう。

データは年度毎の数値ですが、数値の範囲に注意してください。数値は 0.508 からちょうど 0.518 までの範囲ですが、これは非常に狭い範囲です。しかし、50,000 人または 100,000 人規模の集団データであっても、年によってかなりランダムなばらつきがあることがお分かりいただけます。しかし、デンマークとオランダの両方で、1950 年代から 1990 年代中ごろまでの約 50 年間に性比が低下しています。トップラインにあるカナダのデータや米国のデータを見てみると、少し似通っています。

次にオーストラリアのデータを見てみると、範囲はごくわずかに異なりますが、前のいくつかのスライドとほぼ同じ程度の範囲です。実際、30 年の期間については、性比はわずかな増加か極めて小さな変化を示しています。これは 20 世紀の初頭の 70 年間です。ここでも、精子数のデータと同様に、いくつかの国では特異的なパターンが見られますが、別の国では異なるパターンが現れています。もちろん、環境内化学物質はあらゆる場所に存在しますが、我々はこれらのパターンについての適切な説明を必要としています。

尿道下裂です。尿道下裂についてはごく簡単に説明します。これは平原教授が言及された国際クリアリングハウスが使用している定義です。この両者が示している通り、確かに、出生時の報告における確認法には様々な方法があります。

これからお見せしますが、様々に異なる数値があります。ピエリク博士が既にあらゆる程度の尿道下裂があることを示しておられますので、これについては詳しい説明はしません。正常な開口部は陰茎亀頭の中心にあります。もちろん、開口部は陰茎の幹部から陰茎陰囊領域に至るまでのどの場所にも現れます。我々はロッテルダムの出生児にそれら様々な異常の比率があることを観察しています。

国際クリアリングハウスのデータを見ると — これは先ほど私の同僚が示したものとプレゼンテーションの方法が異なりますが — これらは日本のデータで、日本で報告されている発生率が他の国よりどの程度少ないのか既にコメントされています。これらは 3 つのフランスのモニタリングプログラムです。ここではどの地域について話をしているかは重要ではありませんが、2 つはきれいな水平線で、1 つは経時的な上昇傾向を示しているように見えます。こちらはまた異なる国々で、いくつかは下降傾向を示していますが、多くが水平です。

ここでも、これらの様々な母集団では尿道下裂の発現率に国際的な相違が見られます。オーストラリアのデータを見ると、他の国と比べ比較的高い 20 : 10,000 という発現率があり、わずかな上昇傾向が見られます。しかし、その原因が尿道下裂の確認法が異なることにあるとするには、私は慎重だと言えます。

停留精巣です。ピエリク博士が既にいくつかの細かい点を解説されましたので、詳しい解説はしません。しかし、ピエリク博士が指摘された通り、有病率は約 1%であると言われていています。いくつかは出生時の調査で、またいくつかは成人期における調査ですが、これらも調査が行われた男性の母集団によって、研究ごとに広範囲なばらつきがあります。ここでも、診断基準が異なっているという問題があります。37 週未満で生まれた早産児は確かに停留精巣が発現する可能性が高く、英国では発現率が 2 倍であるとの報告があります。

停留精巣の機序についても詳しくは解説しません。私は停留精巣の機序を詳しく説明できませんが、参考文献をアブストラクトに記載しておきました。しかし、内分泌攪乱化学物質が尿道下裂や停留精巣の発現率を増大させる理由については、しっかりした生物学的妥当性があります。それは 2 番目の記事です。

次に精巣癌に移りましょう。最近、多くの国で精巣癌が若者に広く見られる悪性疾患になっています。第二次世界大戦以降の数十年間に多くの国で発現率が増加しています。国や人種によって著しい差が見られます。精巣癌を有する男性には精子生成に異常が見られ、多くの研究では停留精巣が症例の約 10%を占めています。

これらはヨーロッパ各国および近隣諸国の調査から得られた傾向です。ご覧の通り、尿道下裂を見た場合、これらはデンマークの発現率で、40 年または 50 年間に約 3 倍に増加していますが、フィンランドやスウェーデンなどの近隣諸国ではあまり増加していません。

このような変化には、確認法の違い以外の理由があるはずですが、尿道下裂や停留精巣の傾向とは対照的に、これは本物の上昇である可能性が高いのですが、出生異常の登録と同様に癌の登録でも確認法の問題がありません。

精巣癌の発現率のピークは 20 代と 30 代初期に現れています。これは、胎児期または幼児期初期に作用する因子が精巣癌の発現に重要な役割を果たしていることを示唆しています。

我々は短期間のオーストラリアのデータを観察しました。発現率は、100,000 人に約 4~5 人から大幅に上昇しています。もっと大幅な上昇を示した一部のヨーロッパ諸国ほどには大きな上昇ではありませんが、期間は各研究によって異なります。

このデンマークのグループは — 多くの皆さんがこの仮説をよくご存知だと思いますが — 胎児の発達期に生じる精巣癌、停留精巣、尿道下裂の変化に関与している共通の原因経路があり、それら原因となる曝露のいくつかが精子数の実際の減少として認知されるものを引き起こしている可能性があります。

研究者らは、エストロゲンやエストロゲン様化学物質への過剰な曝露が男性生殖管の異常の原因であると示唆しています。研究者の一部は、ヒトも野生生物にもほぼ均等に生じていると考えており、実際、本日の前の講演者が解説したとおり、野生生物研究から証拠がいくつか出てきています。関与している環境内化学物質があるとすれば、これらは予防可能です。

このような変化は何を意味しているのでしょうか？既に指摘した通り、男性不妊症が増大している可能性があります。男性不妊症の有病率に関する国家規模での研究はほとんど行われておらず、そのギャップは埋める必要があります。

生殖能力がない男性は、IVF などの人工受精技術を求めることが多くなるでしょう。依然として、優れた曝露量の測定方法に関する問題があり、非常に大まかな意味以外では、その問題の解決は非常に困難であることが分かっています。また、先ほど指摘しました通り、これらの男性の異常の原因である可能性が高い一連の生物学的機序があります。

これらは、この 10 年間のオーストラリアとニュージーランドのいくつかのデータを示しています。単一精子の注入は 1990 年代初頭に始まったばかりですが、単一精子の注入が両国におけるこれらの方法によるすべての妊娠の約 40%を占めています。

かなり見にくいスライドですみません。これらの四角形をたどっていくと、人工受精による妊娠における不妊症の原因は、男性側の原因が 20 年の間に約 10%~30%増大しています。複数の原因が存在することが比較的多く、複数の原因が存在する場合は男女双方に原因があります。男性側のみの原因および男女双方の原因を合計すると、人工受精を受けた患者の約 50%に達します。

このスライドも非常に手短かに説明しますが、この“Lancet”の記事は増加する曝露の発生源と考えられるものを列挙しています。発生源は食物中に存在する場合があります。体脂肪率の違いにより人々に差が生じます。食物中の発生源とは、経口避妊薬の服用、家畜に使用しているアナボリックエストロゲン、ダイズなどの植物、乳製品に影響を及ぼす他の食物、およびこのシンポジウムで話題になっている環境内化学物質です。

これは今後の研究です。いくつかは既に進行中です。共同研究では、精子数を観察するために男性の代表的なサンプルを使用しています。我々がヨーロッパや北アメリカの先進国および日本の母集団を調査しなければならないことには皆さんが賛成してくださると思います。恐らく日本ではまだ調査が行われていないのでしょうか？我々は精子数の測定方法を標準化する必要があります、化学物質曝露のより良い測定方法が必要です。

これは、胎児期または出生後初期における内分泌攪乱化学物質への曝露の増大が、男性生殖管の発達に影響を及ぼし、我々が概説したような有害作用があるという仮説を簡単に示したものです。

最後に、私は疫学者として、この会合で我々が聞いてきた環境中の内分泌攪乱化学物質にあらゆる場所で曝露し得ることの新たな重大性と現在発表されている人々の健康への有害作用の可能性を示す証拠を探すための研究の内容との間には大きなギャップがあるように思えます。

皆さんの中にはいわゆる Barker 仮説をご存知の方がおられると思います。Barker 仮説は、多くの一般的な成人疾患、すなわち冠動脈疾患、高血圧症、および腎感染症などの成人疾患の大半が胎児の発達期に起こった栄養の問題に起因する可能性を示唆するものです。

Barker 仮説が発表されたことで、世界中の産業がこの仮説を検証するための研究を盛んに行いました。私は、この会合のプレゼンテーションのすべてに耳をかたむけ、最近この問題についてわずかながら読みました。Barker 仮説と比較するともっと初期のステージですが、我々は、環境中の内分泌攪乱化学物質がヒトの健康に及ぼす可能性のある影響の研究では類似したステージを研究しているように思います。皆さんは、既存のデー

データベースにおける問題 — すなわち、かなり信頼できる情報である出生時の性比 — について、これまでの講演者の方々からお聞きになっておられますが、他の研究者らは時として様々な確認法を使用しています。

数値の相違を観察するため、また、どの程度の差が存在するかを確認するため、我々は既存の国家的および地域的なデータベースを利用して、曝露と既知の環境内化学物質との大まかな相関を明らかにすることを始めたかどうかを考えています。

我々は 80 代なかばに私の故郷であるオーストラリアのニューサウスウェールズで研究を行っていました。環境内化学物質に関する信頼できる情報を収集することは非常に困難です。企業機密であるとして、販売数さえも入手できません。

内分泌攪乱化学物質に関する仮説や精子数に関して我々が取り上げた仮説を検証するために、特定の職業集団についてより集中的に研究を行うことが必要です。最後に、世界中の男性および精子数に何が起こっているかを確認するため、不妊症有病率の定期的な国家規模の調査が必要です。ご清聴どうもありがとうございました。

## 質疑応答

平原：どうもありがとうございます、ランカスター教授。討論のための時間が数分あります。どなたか質問やご意見のあるかたはいらっしゃいますか？

北見：北見と申します。オーストラリアで男子の出生率が上がっていると、少なくとも本には書いてあったのですが、あれはむしろ数値からいうと、上がってはいますけれども・・・。

ランカスター：はい、70年から80年の期間にわたる上昇がありますが、最近の30年から40年間はほぼ安定しています。

北見：でも数値が0.513という数値だったと思うので、実際のアベレージというのか、0.516という値よりはすでに低くなっている状態で、上昇傾向にはあっても、すでに性比は男子が下がっている。それまでの統計的な正常というか、男子が少し多目の状態よりは、もうすでに男子の出生率が下がっている状態であるという、その中でのわずかな上昇ということではないかと思うのですが、どうでしょうか。

ランカスター：はい、このプレゼンテーションでは私はそれを男性の比率として表しています。実際のところ、私は、女兒100名に対し男児106名として表した性比のほうが慣れていきます。

しかし、あなたがおっしゃることは正しいかもしれませんが、オーストラリアと他の国のいくつかではベースラインの性比に僅かな差があるかもしれません。けれども、あなたが正確に指摘された通り、傾向が異なります。我々は様々な国における絶対比の比較は行ってはおらず、むしろ長期間にわたる傾向を見ることに焦点を置きました。

それにより、性比の低下、すなわち男性の比率の低下が見られる国々における地域差が明らかにされることとなり、そしてそれを性比が安定または増加している国と比較することとなりました。

平原：どうもありがとうございます、ランカスター教授。