

# 精液の質に関する地域差と経時的傾向

ニールス ヨルゲンセン  
デンマーク リグズ病院

ご紹介ありがとうございます。日本へお招きいただき、精液の質に関する経時的傾向と地域差について講演する機会を与えてくださった主催者に感謝したいと思います。これは大きなトピックなので、すべてをご紹介するには長時間を要しますが、私に与えられている時間内に収まるよう努力致します。

男性生殖の健康の変化に関する最近の議論は、コペンハーゲンの我々のグループの Elisabeth Carlsen らが 1992 年に「British Medical Journal」に発表したことに始まります。Elisabeth Carlsen らは、平均精子数が 50 年で約 50%減少していることを指摘しました。

それは 61 件の既報のデータの分析に基づいていました。もちろん、これは多くの議論を呼びました。適正な統計法が用いられていないとか、1つの分析に世界中から集めたデータをプールするのは恐らく間違っているとか言われ、何人かは Carlsen の論文にあるデータを再分析しました。

2000 年に「Environmental Health Perspectives」において、Shanna Swan は再分析を行っただけでなく、さらに文献を追加し合わせて 101 例で、禁欲期間や試料採取の理由などを調整して、男性をヨーロッパ、北アメリカ、その他の地域に分類したところ、少なくとも北ヨーロッパと北アメリカにおいて減少があったことを確認しました。データが非常に少なかった非西側諸国については何も結論することはできませんでした。

これらのメタ分析に続いて、多くのグループが自分たちの文献を調べ、自分たちのデータを調査しました。いくつかのデータは経時的な低下を示していませんでした。それは米国のもので、Fish と Paulsen は自分たちの資料に経時的な変化を発見できませんでした。

北欧フィンランドの Vierula らも、28 年間に収集されたデータに経時的な変化を検出することができませんでした。Vierula らは、フィンランドの男性には良質で変化のない精液が認められたと報告しました。対照的に、ヨーロッパの他の研究では質の低下を確認することができました。フランスの Auger らは、長年にわたり精液ドナー候補を調査し、これらの男性では 20 年の間に 2.8%の精子濃度の低下があったことを確認しました。

スコットランドの Stewart Irvine は、ほぼ同様の調査を行い、低下があったことを確認しましたが、さらに、出生年で男性を分類したところ、最近生まれた男性が以前に生まれた男性よりも精液濃度が低く、男性の年齢と精液サンプルの採取時間とは関係ないことを確認しました。

既に申し上げました通り、米国の Fish は経時的な変化を確認することができませんでした。大きな差を指摘しました。ニューヨークの男性には明らかに非常に高い精子濃度が認められたのに対し、ロサンゼルス男性では精子濃度が半分でしかなかったことです。

過去に何が起きたかを明言することは非常に困難であるため、このような後向き研究からは実際には何も学べないことをお分かりいただけたと思います。なぜなら、これらの研究は他の目的のために設計されており、経時的な変化があったかどうかを調査する目的ではないからです。しかし、これらの研究から何らかの結論を導くとすれば、国と国との間に地理的な差があることが示唆されることです。経時的な精子濃度の低下を示すことができなかった研究がいくつかありますが、全体的には減少傾向があります。この減少傾向は、出生前または周産期に何が起きていることを示唆しており、出生に関するコホートの影響である可能性があります。

そこで我々が行ったのは、2つの国際的な精液研究を準備することでした。もちろん、それらの研究は過去に何が起きたかを明らかにするものではありませんが、今後起きることは明らかにできるのではないかと期待しています。

我々が設計した最初の研究は妊孕能を有する男性の研究でした。その研究は「妊娠女性のパートナーに関する研究」と称しました。なぜなら、パートナーの女性が妊娠中である生殖可能な男性を被験者とした

からです。そしてパートナーの妊娠は、何らかの不妊治療によってではなく、正常な性的関係によって達成されたものでなければならないとしました。

もちろん、これらの男性は、受精能があることにより選択されているため、一般集団の男性を代表してはいません。我々が本当に行いたいことは、一般集団の男性を調査することでしたが、それについては後ほどお話しします。

これらの2つの研究は、北欧で進められています。現在、日本では岩本教授の監督下で2つの研究が進行中ですが、それについては岩本教授自身がお話しされますので、ここでは取り上げません。

同じく米国でも妊孕能を有する男性の研究が進行中で、既に最初の報告書が公開されています。これらの研究は、Shanna Swanが監督しています。

2つのヨーロッパの研究では、男性に非常に幅広い内容のアンケートに答えてもらいました。妊孕能を有する男性に関するこれらの研究では、女性にもアンケートに答えてもらいました。男性には理学的検査を受けてもらい、そこでは主に男性病学的表現型に焦点を置きました。男性には血液採取を行い、ホルモンに関する検査を行いました。そして、もちろん、精液分析のために精液サンプルも提供してもらいました。

すべての結果はコペンハーゲンに設置した集中型データベースに入力されています。データベースを集中管理式としているのは、適切なデータ入力手順を維持すると共にすべてのデータを一括管理してその後の比較を容易にするためです。

もちろん、我々は同じプロトコールを使用しました。それは、どなたもご承知のことです。しかし、精液サンプルの精液の質の評価は、考えられているほどは単純ではありません。我々は、精液分析の手順は、このWHOマニュアルの解説よりも厳密にする必要があると考えました。

さらに、研究室間のばらつきを管理できるように、各研究室には外部の品質管理研究に参加することを要求しました。形態検査のためのスミアは1箇所の研究室のみで評価し、すべてのホルモンはコペンハーゲンの我々の研究室で分析することにし、ここでも、研究室間のばらつきが減少するようにしました。

最初の研究は、生殖可能な男性に関する研究でした。この研究は、デンマーク、フィンランド、スコットランド、およびフランスで実施されました。約1,100名の男性が研究に参加しました。

研究は少なくとも12ヶ月間にわたり実施されました。その理由は、季節によるばらつきを考慮できるようにしたかったからです。この研究では、ばらつきがあるように思われました。フィンランドのトゥルク、デンマークのコペンハーゲン、フランスのパリ、スコットランドのエジンバラの4施設すべてに同じばらつきです。つまり、すべての施設で精子濃度が夏よりも冬に高いように思われたことです。夏の精子濃度は、冬の濃度の約70%です。

また、フィンランドの男性とデンマークの男性の間に差があることを確認しました。精子数は、フィンランドの男性が最大で、デンマークの男性は最少でした。フランスのパリの男性は、デンマークの男性とほぼ同じ濃度で、スコットランドの男性はデンマーク男性よりもフィンランドの男性に近い濃度でした。

しかし、研究結果はこの季節的なばらつきを考慮することの重要性を強調していました。つまり、この研究で、すべてのフィンランドの男性を夏に調査し、すべてのデンマークの男性を冬に調査していたら、デンマークとフィンランドには全く差がないと結論していたり、デンマークの男性の精子数が最大であると結論したりしていたかもしれないからです。実際はそうではありません。最高の精子濃度が観察されたのはフィンランドの男性です。

総精子数を見ると、施設間には精液量の差がないため、ほぼ同じパターンが見られました。フィンランドの男性が最高で、デンマークの男性が最低であり、フランスとスコットランドの男性は中間でした。

精子数だけでなく、運動性も調べました。運動性については、この横断的研究では季節によるばらつきは観察できず、施設間の有意差も認められませんでした。4施設とも60%から65%の間でした。従って、生物学的見地からは実質的な差はありませんでした。

この研究では、すべての形態検査用スミアは、フランスのパリにあるPierre Jouannetの研究室で評価し、Davidの基準を使用しました。正常形のパーセンテージには季節によるばらつきや差はありませんでした。従って、妊孕能を有する男性に関するこの研究では、総精子数と濃度では差を確認できましたが、運動性

と形態には差を確認できませんでした。いずれにせよ、被験者は妊孕能を有する男性のグループでしたが、1つの差を示すことはできませんでした。

次に、一般集団の若年男性の最初の研究をコペンハーゲンで着手しました。ここで、どのようにして一般集団の若年男性を選択したかをお話する必要があります。

デンマークでは、すべての男性は18歳になると兵役への適性を申告するために法律で定められた身体検査を受ける必要があります。重度の身体障害を有する場合は兵役が免除されますが、実際に兵役免除となるのはごく少数です。従って、すべての若者が検査に行かなければならないため、この検査に来た男性を、兵役への適、不適に関わらず、我々の研究に含めました。最初の研究は1996年秋から1998年春まで実施し、被験者数は708名になりました。

我々が調査したときに19歳であったこれらの若者は、精子濃度がわずかに4200万/mlと非常に低く、生殖可能なデンマークの男性の半分以下でした。この研究は冬季にのみ実施しました。

もちろん、一般集団の男性が妊孕能を有する男性より低い精子濃度であることは驚くべきことではありません。なぜならこれらの若者は自分の受精能について何も知らず、そのうちの何人かは受精能がなかったり、受精能が低かったりするからです。しかしながら、これらの若者と生殖可能な男性の間のこのような差は我々にとって非常に驚くべきことでした。

フィンランド、ノルウェー、エストニアなどの国では、デンマークと同様の徴兵制度があります。従って、我々はこれら4カ国の約1,000名の男性をこの研究に含めました。それら男性は、1979年、1980年、または1981年生まれです。

ここでも、妊孕能を有する男性に関する研究と同様に、精子濃度はフィンランドの男性が最高で、デンマークの男性は最低でした。しかし、これらのフィンランドの男性は生殖可能なフィンランドの男性よりも低い精子濃度であり、従って、実際にはかなり低い濃度なのですが、それでもデンマークの男性より高い濃度です。

フィンランドの男性とともにエストニアの男性にも高い濃度が認められました。フィンランドとエストニアは北欧バルト海地域の東側に位置しています。ノルウェーの男性はデンマークの男性と同様に精子濃度が低く、両国は北欧バルト海地域の西側に位置しています。

総精子数を見ると、ここでも同じパターンが見られ、最高値の国は東側にあり、最低値の国は西側にあります。運動性については、有意差は認められませんでした。

この研究では、形態についてはフィンランドのトゥルクで厳密な基準に従って評価しました。すべてのサンプルを1名の担当者が検査し、正常形のパーセンテージに差があることが確認されました。ここでも、フィンランドの男性とエストニアの男性に最高値が見られ、ノルウェーとデンマークの男性に最低値が見られました。従って、地域差があります。

このことはどのように説明できるのでしょうか。私には説明できませんが、公開されている文献では環境因子が男性生殖の健康に有害な傾向を生じさせていることを示唆しています。我々は今のところ、これらの2つの研究で示された地域差が何により生じているのか確実な説明はできません。しかし、アンケート、血液サンプル、および理学検査から数多くの情報を得ているため、それらについて、我々はこれから十分な検討を進めなければなりません。

我々はこの差の原因をいくつか考えつくことができますが、もちろん、そのような分析は曝露とその後の精液の質との因果関係を証明するものにはなりません。しかし、いくつかの原因を示唆する可能性があります。それについては、今後このような目的のために設計された他の研究で評価することができでしょう。

従って、くり返しますが、妊孕能を有する男性では、精子濃度はデンマークで最も低く、フィンランドで最も高い。若年男性では、デンマークとノルウェーで低く、フィンランドとエストニアで高いということです。第二には、リトアニアのグループは我々のプロトコルを用いるとともに精液検査の精度管理研究にも全面的に参加しており、リトアニアの男性にフィンランドとエストニアの男性と同様の質の高い精子が認められたことを「International Journal of Andrology」に発表したところです。

また、最近、スウェーデン南部で実施した精液調査結果を「Human Reproduction」に発表されています。その研究グループは、スウェーデンの男性に比較的高い濃度を確認しており、デンマークの濃度よりもフィンランドの濃度に近いことを報告しています。

同グループは、我々のプロトコルを使用していますが、残念ながら我々の精度管理研究には参加していません。従って、その数値を完全に信頼できるか、また、研究室の評価レベルの差に起因する何らかの差があるか否かは分かりません。

デンマークにおける経時的傾向についてお話ししなければなりません。既にお話ししました通り、優れた研究がないため、経時的傾向を述べることは容易ではありません。しかし、1980年代および1990年代に、Jens-Peter Bondeが職業曝露を観察し、10件の文献を発表しています。従って、それら10件の研究からのデータをプールして、出生年に従って被験者男性を分類すれば、以前に生まれた男性が最近生まれた男性よりも数値が高いことが分かります。

それでは、このことから何が分かるのでしょうか。最初のデンマークのコホートで調査した若者を含めると、一番若い男性、すなわち最も最近に生まれた男性に最も低い精子濃度のラインがあるように見えます。しかし、もちろんこれらのグループは完全に比較可能ではありません。これは職業曝露群の1グループで、こちらは若年男性です。

精液の質だけが男性生殖の健康のすべてではありませんが、残念ながら、デンマークの男性は精巣精細胞腫瘍の発現率でも最高値を記録しており、次にノルウェーの男性が、それに非常に近い値で高くなっています。このことは、最も低い精子濃度の国の男性は、精巣癌の発現頻度が最も高いことを意味します。

逆に、フィンランドの男性は、精巣精細胞がんの発現率が非常に低く、同時に精子の質が最も優れているように思われます。

この発現率は長年にわたりデンマークとノルウェーで着実に増加しています。フィンランドでも増加していますが、ずっと低いレベルの増加です。あまりに詳細には述べませんが、もう1つの側面は、デンマークの若者に多いがフィンランドでは少ない停留精巣の発現率です。ここでもデンマークでは悪い状況で、フィンランドでは良好です。

最近、コペンハーゲンの我々のグループの Skakkebaek 教授が精巣発育不全症候群と称するものについて示唆しています。この症候群は、精巣癌が晩年になって発症する胎児性疾患の一つであり、精子生成が損傷を受けるのはそこで働いている出生前因子の結果であるという考えまたは事実に基づいています。とすれば、これらの2つの疾患ならびに停留精巣と尿道下裂は、同じ出生前の原因を共有しているかもしれません。これについては、ヨルマ・トッパリが停留精巣と尿道下裂のデータについてお話しするときに明らかにされるとお思いますので、詳しくは述べません。

もちろん、私がすべての研究を行ったのではなく、私もこの研究に参加した者の一人です。参加者には、エストニア、フィンランド、フランス、ノルウェー、およびスコットランドの研究者がいます。しかし、私がここで報告したすべての研究の背後には、主導的に尽力されたコペンハーゲンの我々のグループの Skakkebaek 教授の力があつたことをお伝えしておきたいとお思います。ご清聴ありがとうございました。

## 質疑応答

岩本：質問やコメントを受け付けたいと思います。

質問：興味深い発表でした。私が疑問に思うのは、先週の Fish 博士の発表を拝聴しましたが、そこで Fish 博士は精巣癌の発現のいくつかは親の高齢妊娠に関連していることを言及されましたが、本日あなたが示されたデータの中では、そのような因子を考慮されましたでしょうか。

ヨルゲンセン：私が示したデータでは、そのことは考慮していません。しかし、我々のアンケート調査にはその情報があります。親の年齢は、これから検討しようとしているものの1つです。

参加基準の1つは、18歳以上45歳以下の生殖可能な男性であることでした。中央値はデンマークでは約32歳でした。私が示したこれらのデータは、生殖可能な男性については30歳の男性に調整されています。若年男性については、それよりもずっと若く、18、19、20歳といったところで、中央値は19歳です。

質問：ありがとうございます。

ヨルゲンセン：どういたしまして。

松崎：私は誤解しているところがあるかもしれませんので、質問させて頂きたいと思います。あなたは、正常な形態学的パーセンテージを示されました。グラフでは、30歳男性では50%が正常で、19歳男性では10%またはそれ以下でした。これで正しいですか。

ヨルゲンセン：妊孕能を有する男性の研究では、形態学的なサンプルはすべてパリで調べました。パリでは、従来のWHO基準に非常に近い、いわゆるDavidの基準を使用し、その基準により高いパーセンテージになりました。

我々は、妊孕能を有する男性に関する研究のす

べての形態学的スライドを再評価し、その際、現在我々が若年男性に関する研究で使用している厳密な基準を用いました。厳密な基準に従って生殖可能な男性の形態学的スライドを検討すると、正常形の発現頻度は15%に下がりました。それをご覧頂かなかったのですが、お見せすべきでした。

松崎：分かりました。ありがとうございます。

ヨルゲンセン：どういたしまして。

質問：デンマークにおける精巣癌の発現率が高いことを示す別のデータを見たときに、私はそのデータが奇妙だと思いました。しかし、本日あなたはプレゼンテーションにおいて、このことを精子数と明確に結び付けられました。ですから、プレゼンテーションは大きなインパクトになると思います。

私が知りたいのは、そのような精液の悪化が起こるとしたら、それは主にその国の食生活に大きく関連しているのではないかと考えますが、この分野に関しては研究されましたか。研究されていたら、それについてお話しください。

質問は、例えばフィンランドやデンマークの食物が、精子数や精巣癌の差を引き起こす原因であるのかどうかということです。

ヨルゲンセン：短くお答えすると、私は分かりません。このことは、アンケートのすべての情報を精査したときに解明できればと期待しています。我々は多くの食物に関する情報を得ています。

また、出生前曝露に関するいくつかの情報も入手するようにしています。なぜなら、被験者にはアンケートの一部を持ち帰って母親に記入してもらうよう依頼したからです。現在のところ、フィンランドとデンマークで食べている食品に衝撃的な差があるかどうかは言えません。これについては、我々がこれから調査するところです。