

セッション5 子供の健康

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

男性生殖の健康について、経時的にその傾向を追跡した最近の研究では、矛盾した証拠が見られる。つまり、精子数が著しく減少している調査もあれば、変化を示す証拠は確認されていないとする調査もある。しかし、多くのデータからわかる衝撃的な内容は、精液の質における地域差が見られることであり、そのことは少なくとも経時的傾向である可能性が高い。精子数におけるこのような地域差に、生物学的に意味がある可能性が示唆されている。

既報データの多くについての議論は、部分的には、精液の質に関するこれまでの臨床研究が特定グループの男性を扱っているという事実に起因するものである。多くの研究では、経時的傾向や地域的傾向の分析には重要な交絡因子について深く配慮することなく、他の目的のために収集された歴史的データを使用している。最近の文献の多くは、男性の生殖健康における時間的および地域的な差を示唆しているかもしれないが、最終的な証拠は前向き研究を行わなければ得られないことも指摘している。

ヨーロッパにおいて横断的研究が実施されており、デンマーク、フランス、スコットランド、フィンランドの妊娠女性の男性パートナー、ならびにデンマーク、ノルウェー、フィンランド、エストニア、リトアニアの一般集団の若年男性を調査することにより精液の質の地理的な差に焦点を置いている。合計で1,082名の生殖可能な男性および1,834名の一般集団の若年男性が調査され、その結果が発表されている。これらの男性が本プロジェクトの対象となり、標準化された基準に従って調査を受け、使用された方法を管理するために品質管理手順が導入された。精液パラメータに関して、ヨーロッパ地域における東西勾配が明確に確認され、同勾配は精巣がんの発現率に並行している。すなわち、フィンランド、エストニア、リトアニアでは精液の質が優れ、精巣がんの発現率が低い。これらの所見が遺伝的な差、環境の差、またはその両者の組み合わせに起因するか否かは、さらに調査が必要である。対象となった男性からは精液サンプルに加え血液サンプルを採取してホルモンに関する検査を行い、健康診断を実施し、さらに、総合的アンケート調査も行った。これらの結果の分析により、原因となる因子を指摘することができるかもしれない。

最近提唱されている考え方では、精巣がんは、偶然発生するのではなく、精巣性发育不全症候群（TDS）の男性に発生するとしている。重症度によっては、TDSには、精子生成障害、精巣がん、尿道下裂、停留精巣などの異常を1つ以上伴っている場合がある。この考え方は、精巣がんの発現率が高い個体群では精液の質が低く、また、発現率が低い個体群では精液の質が高いことを意味する。

ヨーロッパのスカンジナビア地域の若者に関する研究は、男性の生殖健康における時間的な傾向を明らかにするために今後数年間継続される。

日本における精液の質の現状

岩本 晃明

聖マリアンナ医科大学

ヒトの精子の数が減り続けているのかもしれないという話題は、この10年間、研究者の間ばかりでなく一般の人々にとっても大きな関心事となっている。Skakkebaekらの仮説によると、精子の質低下は単独の現象として起きているのではなく、同じ原因から生じる精巣由来の様々な症候の1つであり、その中には世界中で増加傾向が報告されている精巣癌や尿道下裂、停留精巣なども含まれるということである(1)。その原因は特定されていないが、こうした変化が比較的短期間に生じていることから、何らかの環境因子、例えば内分泌かく乱化学物質などの関与が示唆されている(2-3)。過去数10年間にヒトの精子の質低下が地球全体で起きているという証拠はないが、精子の質に地域差があることはどうやら事実らしい。世界各地からの報告では、精子濃度が低い地域もあればそうでない地域があり、また精子数が減り続けている地域がある一方で変化がない地域もある(4-5)。地球上の異なる地域の男性集団から、遺伝的にも環境的にも様々な条件の疫学データを集めて比較することは、男性生殖機能に影響する因子が何であるかを知る上で重要な意味をもつ。この領域における主な研究は米国やヨーロッパ諸国などの先進国で実施されたものが多く、アジア諸国や非西側諸国からの報告はわずかである。日本ではまだ男性生殖機能に関する長期にわたる研究は行なわれたことがなく、精子の質に関してはごく限られた断面研究があるのみである(6-7)。これらの情報から知る限りでは、日本人男性の精子の質が低下しているという傾向は今のところ示されていない。日本人の生活を取り巻く環境は、化学物質の使用の程度といった面から考えると他の先進国と大きな差はないように思えるが、遺伝的背景や生活習慣についてはかなり違っている可能性がある。日本人男性の生殖機能に関して信頼性の高いデータが得られれば、日本の現状が把握できるばかりでなく、この分野における比較研究に役立つ重要な情報を提供することになるだろう。

我々は最近、Skakebaekらの提唱による国際共同研究(8)に参加し、男性生殖機能の疫学調査を実施している。この研究では精液検査、血清中の内分泌ホルモン測定、生殖器の発達等の診察および生活習慣等に関するアンケートが調査項目として用意されている。今までに2つの調査が終了しており、ひとつが川崎または横浜地区の妊孕能を有する男性(妊婦の配偶者)の調査、もうひとつが川崎の若年男性(大学生/妊孕能不明の一般集団)を対象とした調査である。どちらの調査も国際共同研究で使用している共通のプロトコールにしたがい、精液検査の精度管理のもとに実施されている(8)。さらに妊孕能を有する男性の調査については、札幌、金沢、大阪、福岡の4施設を加えて、国内の多施設で行う共同研究に発展し、日本の国内における地域差の問題を検討することをめざしている。このプロジェクトは国際比較を目的とした男性生殖機能の大規模な調査としては日本で最初のものである。以下、その疫学調査の結果の一部を示し、日本人男性の生殖機能の現状について考察したい。

妊孕能を有する男性352名(年齢20-44歳、平均31.7歳)の結果を平均値±標準偏差(中央値)で示すと、禁欲期間 213.4 ± 256.9 (133)時間、精液量 3.3 ± 1.5 (3.1)ml、精子濃度 121.5 ± 104.7 (93.5) $\times 10^6$ /ml、運動率 55.7 ± 14.7 (57)%で、一方、若年男性335名(年齢18-22歳、平均20.4歳)の精液検査の結果は、禁欲期間 74.6 ± 32.3 (63)時間、精液量 $2.8 \text{ml} \pm 1.3$ (2.6)、精子濃度 71.7 ± 62.0 (53.3) $\times 10^6$ /ml、運動率 58.4 ± 14.6 (59)%であった。若年男性のうち、精液検査を各季節1回ずつ年4回実施した72名においては精子濃度に季節変動を認めた。各季節で比較すると精子濃度の平均値($\times 10^6$ /ml)は春(87.3)が他の季節(81.0/夏, 82.7/秋, 72.9/冬)より有意に高かった。また、各個人4回の結果を比較すると、46%(72名中33名)の若年男性が春に精子濃度の最高値を記録していた。これらの結果の再現性を検討するために、現在同様の調査の2回目を実施しているところである。さらに、精液所見の地域差を検討するために、日本国内5施設における比較を行うとともに、すでに発表されているヨーロッパ4都市の結果との比較も試みた。

停留精巣と尿道下裂の有病率における地域的傾向と経時的傾向

ヨルマ トツパリ

フィンランド トゥルク大学

国際先天異常監視機構 (ICBDMS: International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems.) が収集したデータを基にすると、尿道下裂の増加傾向がヨーロッパの複数の国で報告されている。最近の発表によると、米国における尿道下裂の発生率増加は1970年代から1990年代まで継続している。ICBDMSは、停留精巣についてもデータを報告しているが、これらのデータはコホート研究のデータとは明らかに矛盾しており、信頼できない。英国における2つの類似した研究によると、満期産の男児における停留精巣の発現率は1950年代から1980年代までに2倍に増加している。フィンランドとデンマークにおける停留精巣と尿道下裂の有病率に関する我々の新しいデータは、これらの国々における精巣がんの発現率に見られる地域差と同等の顕著な地理差を示している。精巣がん、停留精巣、および尿道下裂には、子宮内発育遅延などのリスク因子が共通して見られる。これらすべての障害の有病率は、デンマークよりもフィンランドのほうが低い。地域的および経時的傾向が明らかになれば、これらの障害と関連する環境的因子および遺伝的因子の同定に役立つかもしれない。

残留性有機汚染物質 (POPs) によるアジア途上国のヒト母乳汚染と乳児のリスク評価

田辺 信介

愛媛大学

ダイオキシン類、PCBs、そして有機塩素系農薬などの残留性有機汚染物質 (POPs) は、環境での残留性や生物蓄積性が高く、生体内で内分泌攪乱作用を示すことから、先進諸国を中心に、これまで多くのモニタリング調査や毒性的研究が実施されてきた。その結果、先進諸国では、様々な環境媒体において有機塩素化合物濃度に低減傾向がみられている。一方、近年急速な経済発展が進み、人口増加の著しいアジアの途上国では、日々多くの廃棄物が都市ゴミ集積場に投棄され、自然発火や意図的焼却により低温で燃焼している。このことから、アジア途上国のゴミ集積場では、燃焼に伴うダイオキシン類の生成が予想され、周辺環境への汚染の拡大も考えられる。加えて、これらゴミ集積場では、疫病を媒介する病害虫の発生を防止するため殺虫剤等も散布されており、その汚染と影響が懸念される。しかしながら、アジア途上国のゴミ集積場におけるこれら有害物質の汚染調査はほとんど行われておらず、ヒトの曝露影響を評価した研究もみあたらない。そこで本研究では、1999年から2000年にかけてカンボジア、インド、ベトナム、フィリピンの都市ゴミ集積場および対照地域で採取した母乳のダイオキシン類およびその他の有機塩素化合物汚染に着目して、その実態解明を試みた。また、乳児に対するこれら汚染物質のリスクも評価した。

分析に供したすべての母乳試料からダイオキシン類、PCBs、そして有機塩素系農薬が検出され、アジア途上国のゴミ集積場周辺住民および対照地域住民は、これら汚染物質の曝露を受けていることが明らかとなった。インドのゴミ集積場周辺住民から採取した母乳のダイオキシン類濃度は、対照地域住民および分析した他のアジア途上国住民より明らかな高値を示し、そのTEQsレベルは先進諸国の一般人に匹敵するものであった。このことは、インドのゴミ集積場にダイオキシン類の発生源が存在し、その影響が周辺住民に及んでいることを示唆している。一方、ベトナム、フィリピン、カンボジア住民の母乳中TEQs濃度は低く、他の途上国の一般人と同レベルであった。有機塩素系農薬は、分析したすべての国でゴミ集積場周辺と対照地域住民の間に濃度差はみられず、インド住民はHCHsが、ベトナム、カンボジア、フィリピン住民はDDTsが相対的に高値を示した。また、母乳のダイオキシン類および有機塩素化合物濃度と母親の出産回数との関係を調べたところ、出産回数が多い母親の母乳ほど有機塩素化合物濃度は低い傾向がみられた。このことは、母乳を介した第一子への汚染物質の移行量は、第二子以降より多いことを意味しており、第一子に対する毒性上のリスクが相対的に大きいことを暗示している。さらに、母乳中ダイオキシン類のTEQs、HCHs、DDTs濃度から、乳児の1日取込量を求めたところ、ダイオキシン類では2検体を除くすべての母乳で、HCHsとDDTsでは、それぞれインドとカンボジア、ベトナムの一部の母乳で、WHOおよびHealth Canadaが定めるTDI (一日許容摂取量) を超えていた。以上の結果より、アジア途上国の母乳汚染は、乳児の健康影響が懸念されるレベルに到達していると考えられた。



汚染とヒトの健康に関する研究の新しい方法

エリザベス A. ジレット

米国 フロリダ大学

ヒトは生涯を通して、その存在が知られていない様々な化学物質に曝露しているにもかかわらず、ヒトの曝露調査は特定の化学物質の調査に集中している傾向がある。個人のリスクから集団のリスクを研究する手法によって、複合的な曝露による影響が示唆されている。小児の発育や発達を含む健康状態の変化は、実際に疾病としての症状が現れる以前に、起きる。

周辺を農業地域に囲まれた町に住む小児の縦断的調査(身体機能調査、知覚能力調査)から、神経学的異常や生理学的異常が様々な明らかになっている。身体的機能等の調査項目の選定方法については、種々の年齢の子供が遊んでいるときの行動観察を基本としている。例えば、運動の持久力を測定するかけっこゲーム、平衡感覚を測定する歩行試験(細い板渡り)である。記憶力、問題解決力、空想思考力等の知覚能力の測定では、知能検査の一部を適用した。活動はすべて、4歳から18歳までの年齢について補正することができた。身体検査においては、思春期前の女兒を対象とした乳腺発達の実測など、通常よりも多くの項目を含めた。個人の曝露では大きな変動が見られるが、地域を基準にすると、これまでは知られていなかった認知障害や発達障害を伴う健康状態の低下が、参照地域と比較して有意に認められるようになった。

日本における妊娠女性、胎児の内分泌攪乱化学物質の曝露状況

平原 史樹¹、住吉 好雄¹、山中美智子^{1,3}、遠藤 方哉¹、石川 浩史²、菅原 智香¹、
安藤 紀子²、高橋 恒男²、森 千里⁴¹横浜市立大学、²横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター母子医療センター、³神奈川県立こども医療センター、⁴千葉大学大学院医学研究院

はじめに

内分泌攪乱化学物質(環境ホルモン)と先天異常との関連性は動物での検討からすでに指摘されてきたが、ヒトにおいてもその可能性は指摘されているものの、まだ明らかではない。一般的には、先天異常には、器官形成時期における病原体、外的(環境)因子、薬剤などの先天異常発生要因の影響に起因するものがあるが、ことに最近では、環境因子として、多くの内分泌攪乱化学物質との関連性を検討する必要性が指摘されている。ビスフェノールA(以下BPA)は環境エストロゲンのひとつであり、工業利用、缶のコーティング素材として多く使われ、われわれの生活環境のなかに多く存在している。今回われわれはBPAの母体、胎児における曝露状況を測定、解析することとした。

方法

横浜市立大学医学部倫理委員会承認の下、横浜市立大学附属病院、附属市民総合医療センター、神奈川県立こども医療センターに通院中の妊娠女性のうち同意のえられた妊婦を対象に、母体血液(妊娠初期[4-12週]および分娩時)ならびに臍帯血から血中BPA値を抗BPA抗体を用い、96穴マイクロタイタープレート上にてELISA法(Kodaira T *et al.*, Biomedical Research, 21: 117, 2000, Otsuka Assay Laboratories, Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd.)により測定した。また、新生児における先天異常の有無を診断し、先天異常症例の妊娠初期の血中BPAのレベルを併せ検討した。

結果

妊娠女性1690血液検体において、1665検体(98.5%)からBPAが検出された。母体血中BPA値は 0.407 ± 0.007 (M \pm SE, n=1665)ng/mlであり、一方、の臍帯血(398検体)からは、すべての検体(100%)においてBPAが検出され、さらに、そのBPA値は 1.366 ± 0.115 (M \pm SE, n=398)ng/mlと、母体よりも有意に高値を示していることが判明した。

結論

内分泌攪乱化学物質であるBPAは、ほぼすべての妊娠女性から検出され、さらに胎児においては全例から検出され、母体に比して有意に高値を示した。また少数例ながら、先天異常症例の妊娠初期のBPA値は一般妊娠女性集団に比し高値であった。今回のデータをふまえ、内分泌攪乱化学物質をはじめ、現代の環境をとりまく多種多様な因子を監視することが重要と考えられた。また母児間のBPA値の差異の生じるメカニズムをはじめ、その科学的意義についてはさらに解析する必要がある。