

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

今、ヨルゲンセン (Jørgensen) さんがヨーロッパの研究について報告されましたが、私たちは 1997 年からこの調査研究に日本から参加しております。2 つの男性集団、すなわち妊娠女性の配偶者である fertile men (妊孕性のある男性) の方々と、健康な若年者 (大学生) を対象として調査を行いましたので、ご報告させていただきます。

日本人の精子についての情報は非常に少なく、唯一、約 20 年間の経時的な変化を多数例で検討したのが札幌医大グループの若年男性の調査です。この研究では精子濃度について 1975 年から 1980 年までのデータと、1998 年における最近のデータを比較しております。対象者の募集方法がこの 2 つの期間で多少異なっておりますが、平均年齢が 24.2 歳であること、あるいは同じラボで実施しているということで、比較可能ではないかと思えます。この研究では平均精子濃度が 20 年前では 1ml あたり約 7,000 万でしたが、1998 年では 7,960 万ということで、札幌地区では若年男性の精子濃度の低下は観察されていません。次に我々が実施しました、日本における fertile men の調査ですが、この国際共同研究では、先程もヨルゲンセンさんから話がありましたように、コペンハーゲン大学の生殖発育部門に、すべてのデータが送られてデータベース化されています。

方法の標準化のために共通のプロトコールを使用し、精液検査についてはもちろん、技術の quality control (精度管理) が行われております。調査期中はコペンハーゲンから、精度管理用の精液検体が 5 検体送られてきて、私どもの技師が精子濃度を測定し、その結果をコペンハーゲンに送り返すという、external quality control がなされているわけです。各国間あるいは各地域間での調査結果の比較を行う際には、重要な点です。

本調査における対象者の募集は、男性の年齢が 20 歳から 44 歳、妊娠 16 週から出産までの間に調査を行うこと、今回の妊娠で何ら不妊の治療をしておらず、母親と本人が日本で生まれていること、という条件で行いました。このグラフは、ヨーロッパ各国と我々の川崎・横浜地区のデータの比較です。ヨルゲンセンさんが先程、必要な修正を加えたヨーロッパのデータをすでに出しましたが、我々のデータでは実はまだ修正がなされておらず、生データになりますこととお断りしておきたいと思えます。各国とも平均年齢は 30~32 歳です。特徴的なのは禁欲期間がほかに比べて、日本が極めて長いことがあったと思えます。生データからは精子濃度についてはフィンランドと川崎・横浜とが 1ml 当り 1 億以上で、同レベルであると言えるかと思えます。

次に日本国内でも精子濃度に地域差がないのかということで、札幌、大阪、金沢、福岡の 4 都市について、同じプロトコールで調査を行いました。これを川崎・横浜のデータ (禁欲期間 209 時間) と比較してみると、禁欲期間が大阪 157 時間とやや短くて、金沢は 227 時間と最長でした。精子濃度は 1ml あたり大阪で 9,680 万、5 都市の中ではやや低いかと思えますが、福岡は 1 億 2,500 万と最も高い値です。このデータで見ると日本国内では一応、地域差はないのではないかと思います。

2 週間前にアメリカグループの中心の方であるスワン (Swan) さんたちによって、アメリカの 4 都市のデータが発表されました。アメリカの調査も、我々の国際共同研究に準じたプロトコールで行っておりますので、おおよその比較が可能です。平均年齢がカリフォルニアで 29.8 歳に比べて、ニューヨークでは 36.1 歳と、ほかの地域に比べて少し年齢が高く、また、ご覧のように同じ調査期間ですが、ニューヨークは 38 例しか集まらず、大変苦慮したと聞いております。

精子濃度について見ますと、ミズーリ州で 1ml あたり 5,870 万、コペンハーゲンのデータの 7,700 万よりさらに低いデータが出ております。先程、ヨルゲンセンさんがフィッシュ (Fisch) のデータを出されましたが、スワンさんのデータも大体ニューヨークが一番高く、ミネソタ、カリフォルニアという順番になっていたかと思えます。やはり、アメリカ国内で精子数に地域差があることが再確認されたわけです。

スワンさんは、ミズーリ州でどうして精子濃度が低いかということ論文で考察していますが、この地域は農業地が広く、精子濃度の低さはこの農業地域と関係しているのではないかと推測しております。しかし、同じ精子濃度が低いコペンハーゲンでは、農地はあまり多くないと聞いておりますので、また、その原因についてはいろいろなファクターが考えられるだろうと思えます。

次に若年男性の調査です。先程の北欧 4 か国の調査では徴兵検査の健康診断受診者から対象者を募集したということで集団を general population と定義していますが、日本では同様の集団を得ることはできません。そこで、私どもの調査では一定の条件で対象者を選んだ方がいいと考え、18 から 22 歳の大学生であ

ることを条件としました。そしてもちろん、母親と本人は日本で生まれたということで、ほかの条件および調査項目は **fertile men** と変わりありません。

若年男性の調査について、ヨーロッパと比較してみました。対象者が今、お話したように異なっておりますので、そこのバイアスも考えないといけないことをお断りしたいと思います。平均年齢が川崎地区では 20 歳でしたが、ヨーロッパの方では 17~18 歳ぐらいで、2 歳ぐらい若くなっております。禁欲期間は、若者は大体どこの国も同じだというデータです。何度も申し上げますが、このスライドで示したのは生データですので、北欧 4 か国のデータとの間で、修正がなされておられません。お気づきになったかと思いますが、デンマークの生データが 5,700 万で出ておりますが、すべての条件をそろえた値では、デンマーク、ノルウェーとも 4,100 万で、エストニア、フィンランド (5,700 万、5,400 万) とは明らかに違うというデータが出されました。

このような各国とのデータを比較するとき、論文から数値をそのまま引用して、このようなグラフに出しますと、非常に誤った解釈がなされてしまうことが、このスライドからもおわかりになるのではないかと思います。日本のデータも、ヨーロッパのこの 2 つの国と大体似たような 7,000 万前後で、**fertile men** に比べて 43% ほど低くなっています。

このグラフは日本のデータですが、妊婦のパートナーと若年男性で精子濃度の分布がどのようになっているかをお示ししたものです。若年男性では 4,000 万~6,000 万ぐらいのところピークがあって、それ以上高い濃度ではだんだんこのように減っていくという感じになるかと思えます。**fertile men** の場合は高い濃度範囲にまで尾を引いて少し幅が広い。ここにも禁欲期間が大きく違うことを出していますが、この禁欲期間の違いだけで、このような精子濃度分布の違いが出ることを説明することはできないと思っております。

今までの報告で季節変動についての報告がいくつかあり、変動のあるなしに関する議論もありましたので、季節での比較ができるように、私どもの若年者の 334 例については 1 年間で各季節均等なサンプルサイズになるようにして調査しております。では、季節ごとでどうなっているのかを見たのがこのスライドです。ご覧になってわかるように、春に精子濃度が高いというデータでした。一方、精子形成能の 1 つの指標として最近注目されていますセルトリ細胞から分泌されるインヒビン B (**inhibin B**) というマーカーで比較しました。精子数と血清中のインヒビン B 濃度は、わずかですが相関しています。しかし、インヒビン B のデータは春、夏、秋、冬でありあまり変わらないというデータでした。ただし、インヒビン B もほかのホルモンと同様に、日内変動があります。こういうデータにも、修正が必要であるといえます。

今、お話したのは 334 例の全体で春夏秋冬を分けましたが、それでは個人の変動はどうなのかということで、1 年間に 4 回、同じ人を調べる研究を追加して行いました。若年男性の調査参加した大学生の中から 72 人に春夏秋冬で 4 回来ていただいて、精液検査とホルモン検査のための採血を行い、その結果を解析しました。そうしますと、右の方のスライドで各季節の精子濃度の平均値を出しておりますが、やはり春が、ほかのシーズンに比べて有意に高いことがわかりました。

では各個人が 4 回調べたうち、いずれの季節で一番高い値を取ったのかというデータがこれです。約 45% が、春に精子濃度が最も高かったということで、ほかの季節に対して有意差があったということです。このような季節変動では、春に高い。先程、ヨルゲンセンさんは冬に高く夏に少ないというデータを出されましたが、ここでは日本と少し違うデータになっています。この春に高いことが、はたして再現性のあるデータなのか、さらに検討が必要です。今現在、日本で我々も含めて、5 都市で若年男性の調査が進んでおりますので、今後、再現性があるのか、各地域からの結果を待って検討したいと思います。

以上をまとめてみますと、川崎の **fertile men** の生データではフィンランド、ミネソタ、ニューヨークとほぼ同程度の精子濃度で、コペンハーゲン、ミズーリ、カリフォルニアよりはやや高い。それから若年男性では、フィンランド、エストニアと大体同じ程度で、先程のデータもすべてそろえると、ノルウェーとデンマークがかなり低いということになります。このことから、若年男性は 30~40%、**fertile men** より低いことがおわかりになるかと思えます。

そしてこのような原因が、遺伝的な差異なのか環境の差なのか、またはその両者なのか、今後の調査とさらなる検討が必要です。最後に、多くの共同研究者および協力者によって、この調査が行われましたことをご報告申し上げます。

質疑応答

トッパリ：岩本教授ありがとうございました。質問にいくつかお答えする時間があります。どうぞ。

遠山：国立環境研究所の遠山ですが、2つ質問をいたします。

1つは先程、先生は日本のデータとヨーロッパのデータで修正をしていないので、しなくてはいけないというか、単純な比較はできないとおっしゃったと思います。その修正をするときのパラメーターについて、もう少し詳しくお話をいただきたいと思います。

第2点は、最後に近いスライドの季節変動のデータで、確か sperm density が 6,500 万~8,500 万ぐらいまで、ほかのデータに比べてかなり高かったように思いますが。

岩本：fertile men ですか。

遠山：はい。それはそれでよろしいのですか。

岩本：はい。

遠山：わかりました。では、最初の質問だけお願いします。

岩本：最初のご質問ですが、どのようなファクターについて修正するのかということになりますが、まずは external quality control で認められる測定値のレベル差があります。例えば全体に我々の日本のテクニシャンの測定値がやや高く出る傾向があるということになれば、それを基準となるセンターの値に合わせて低くするという単純な修正でいいかと思います。もし、タイムトレンドがあったりした場合に、解釈がなかなか難しいということで、その解析に非常に時間がかかります。

それ以外には年齢や禁欲期間、射出までの時間などが交絡因子として考えられますが、それらの値は全部記録してありますので、それらの因子をすべて同じ基準にするような修正を加えるという作業があります。

遠山：その場合に大体の数値でいいですが、例えばテクニシャンごとの違いとか、国との違いとか、ファクターとして出て、どの程度の違いになるでしょうか。

岩本：まだ、正確なことは・・・。

ニールス、あなたがこの質問へ答えてくださいますか。

ヨルゲンセン：はい、お答えすることができます。あなたが示したデータは、若者についてのヨーロッパのデータと比較されています。そ

れはスカンジナビア諸国、及びバルト三国からの生データでした。

一方、私が示したデータは修正したデータでした。我々が修正しなければならなかったのは、あなたがおっしゃったように、精子濃度についての交絡因子です。そしてそれは主として禁欲期間によって生じます。

したがって、我々は研究室の差について修正を行う必要があります。なぜなら、我々の研究室では常に正確に同じ方法で調査していますが、後に、そうならないことがわかることがあります。そのような場合は、修正が必要です。

fertile men と若者の双方について我々が実施したこれらすべてのヨーロッパの研究では、禁欲期間が、考慮すべき最も重要な点であると思われる。非常に短い禁欲期間では精子濃度は低下し、非常に低い濃度です。

WHO は、少なくとも 2 日間、すなわち 48 時間禁欲するべきとしています。これらの横断的研究では、我々が禁欲期間について分析したときは、96 時間に達するまで濃度は着実に上昇するよう思われました。そのことに関して我々は修正する必要がありました。したがって、我々の報告や分析では、被験者に 96 時間の禁欲期間があったとるように回帰分析を行って修正しました。

運動性については、射精から評価が行われるまでにどれくらいの時間がかかるかを考慮することが非常に重要です。なぜなら、精液サンプルをテーブル上に放置すると、運動性が下がるからです。したがって、それは考慮する必要があります。しかし、我々は調査したすべての研究施設で同じ影響を確認しています。私は日本の研究については関与しておらず、関与したのはスカンジナビア諸国、及びバルト三国における研究です。

岩本：分かりました。短い質問をお願いします。

質問：短い質問だと思います。禁欲期間が問題となるということですね。実際のところ、この疑問は 2 つ目のプレゼンテーションの際に思い付いたものです。しかし、その疑問は最初のプレゼンテーションについても当てはまると思います。

私が疑問に思っているのは次のようなことです。一般に禁欲期間と精液の質の間に強い相関があることは非常に明らかであるように思われます。そのことは多くの動物試験で確認されており、特にウサギでは顕著に確認されています。禁欲期間に加え、射精頻度も非常に重要であると思われる。

私は、この点に関し、アンケート調査にその問題と関係する質問があったかどうか分かりません。私はこの点についてお聞きしたいのです。なぜなら、性科学者や心理学者の調査ですが、まったく

異なる調査から、特に男性は質問に正直に答えない傾向があることが分かっているからです。それを念頭に置いた上で、特に若い世代について考えると、前の講演者が話された質の劣る精液が認められた19歳の若者の数値がありましたが、その年代の男性は一般にマスターベーションの習慣があり、それはデータの結果に非常に強く影響することが知られています。

このような質問に答えなければならない人をうまく誘導して、答えが本当の答えになるように、アンケートを作成できることを私は知っています。おそらく、この講演者または前の講演者がこの点について少し詳しく話ししていただけないでしょうか。

ヨルゲンセン：まず、私は、どれぐらいの頻度で射精するかという質問を聞いたことがあると思いますが、この頻度が本当に重要であることを示した確固たるデータは見たことがありません。しかし、我々は現在コペンハーゲンで研究を行っており、そこではその点に焦点を置くようにしています。

我々はその点についてはごくわずかしら分かっ

ていませんが、男性が適切な禁欲期間を取る限り、それまでに被験者がどれぐらいの頻度で射精したかはあまり重要ではありません。

また、我々はこれらの4カ国の若者は、多かれ少なかれ同じであることを覚えておくべきです。仮にこれらの若者がより高齢の男性よりも高い頻度で射精するとすれば、それはすべての国で同じになるでしょう。しかし、これまで頻度については質問したことはありません。しかし、前回は答えを求めました。

回答：私は、それには非常に大きな文化的な差もあったのではないかと 생각합니다。唯一のデータは、20~25年前に私自身がいくつかの科学的研究をした頃のことですが、ウサギで研究を行い、そこでは、禁欲期間だけでなく、禁欲期間の前の頻度が精液の質に非常に強力に影響を及ぼしました。

岩本：どうもありがとうございます。申し訳ありませんが、時間がなくなりました。次の講演者をお迎えしたいと思います。