

## 第5章 ヒトの健康

内分泌かく乱化学物質(EDCs)によるヒトの健康への関わりについて様々な懸念が提起されている。内分泌作用を有する化学物質への暴露によってその発達や成長後の機能が影響を受けることがわかってきたため、リスクを受ける可能性が高いと考えられる健康上のエンドポイントが注目されてきた。

本章では、4つの主要分野、すなわち生殖、神経行動、免疫機能、がんについて検討する。各項目は、受胎から成年期までの時間経過にしたがって記載した。性ホルモンと甲状腺ホルモンが、生殖器・中枢神経系・免疫系の発達および機能を決定する主要因であるため、今日までの実験研究のほとんどは、EDCsがこれらの重要なホルモン系とその標的組織へ及ぼす影響やヒトの健康への影響に関連があるかもしれないという点に着目したものであった。内分泌系を介する作用メカニズムはある種のヒトのがんで証明されており、それらについても言及する。

本章で紹介するいくつかの事例は、環境中化学物質への高濃度暴露がヒトの健康に及ぼす有害な影響(中毒事件など)を明示しているが、単一の化学物質や類似作用を有する可能性のある混合物への低濃度暴露データは明らかではない。公衆衛生上最大の問題となるのはこの低濃度暴露である。不妊症や知能指数(IQ)の低下など健康への有害影響の発生数が地域レベルでわずかに変化するだけで、集団全体の健康にかなりの影響を及ぼす可能性があるからである。ヒトを対象とした研究、実験室での研究、疫学研究を比較する場合に、それらの研究が異なる時期、場所、条件で行われたという避けがたい問題が、地球規模の疾病発生動向が存在するという確固たる結論を導き出すことを困難にし、適切な暴露データの欠如が確認された動向の原因特定を大幅に妨げている。同様に、その後の機能に影響を及ぼすような発生の臨界期における暴露データが欠如しており、暴露と影響の因果関係を導き出すことを難しくしている。

したがって本章では、既存のヒト健康データを調べる

だけではなく、EDCsのヒトへの有害作用に関する生物学的蓋然性を支持する、あるいはそれに疑問を投げかける動物実験のデータも引用した。この10年間で実験的な文献は指数関数的に増加しているが、本章ではそれらの包括的な見直しを意図しているわけではない。しかし、基礎となる内分泌学、ヒトのデータ、動物実験結果を総合的に考察することでのみ、内分泌かく乱化学物質説は仮説にすぎないかどうかを評価できると考える。

## 5.1 生殖

### 5.1.1 緒言

環境中化学物質への暴露がヒト生殖機能に影響を及ぼす可能性があるとの懸念は新しいものではない。しかし、環境化学物質がEDCsとして作用し、集団レベルでの生殖動向を変化させる原因であるとの仮説は比較的最近のものである。ヒトの生殖能に関する様々な統計上の変化、特に時間的・地域的傾向における変化は、EDCs暴露による影響の可能性を巡る論争において重要な役割を果たしている。これまでは男性の生殖機能に主眼がおかれてきた(Toppiari et al., 1996)が、ここでは男性と女性、両者の生殖機能を対象とする。

男性生殖器系に対する関心の多くは、Sharpe と Skakkebaek (1993)が提唱した仮説に端を発する。この仮説は、内分泌系の作用機序を介して生殖器官の正常な発達を妨げる物質が、長い間に男性の生殖障害を増加させた可能性があるとするものである。特に、精子数の減少や質の低下をもたらす発達時の事象と、精巣がん、停留精巣、尿道下裂といった男性生殖器官の奇形の発生率増加が関連づけられた。これらの障害の根底には、胎生期における性腺発育障害から生じる精巣性発育不全症候群という一つの疾患がある(Skakkebaek et al., 2001)。このような影響とヒトの化学物質暴露を関連付ける根拠はきわめて希薄であるか存在さえしないが、特定の化学物質を男性生殖器系発生の臨界期に実験動物に投与すると、仮説で示されたタイプの障害が発生することがある(第3章、3.12節参照)。例外は精巣がんの発生である(本

## 第5章 略語表

2,4-D	2,4-ジクロロフェノキシ酢酸	FSH	卵巣刺激ホルモン	PCBs	ポリ塩化ビフェニル
Ahr	芳香族炭化水素受容体	GD	妊娠日	PCDDs	ポリ塩化ジベンゾジオキシン
AR	アンドロゲン受容体	GR	グルココルチコイド受容体	PCOS	多嚢胞性卵巣症候群
CI	信頼区間	HCB	ヘキサクロロベンゼン	PCDFs	ポリ塩化ジベンゾフラン
CIS	上皮内がん	HPOA	視床下部視索前野	PHAHs	ポリハロゲン化芳香族炭化水素
d	日	HRT	ホルモン補充療法	PND	出生後日数
DBCP	ジブロモジクロプロパン	IARC	国際がん研究機関	RACB	継続飼育繁殖評価
DDE	ジクロロジフェニルジクロロエチレン	Ig	免疫グロブリン	T <sub>3</sub>	トリヨードチロニン
DES	ジエチルステルベストロール	IPOS	国際化学物質安全性計画	T <sub>4</sub>	チロキシン
DDT	ジクロロジフェニルトリクロロエタン	LA	ロサンゼルス	TCDD	2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ジオキシン
DHT	ジヒドロテストステロン	LH	黄体形成ホルモン	TEQs	毒性等量
DTH	遅延型過敏症	LOAEL	最小毒性量	TGF	腫瘍成長因子
E <sub>2</sub>	17β-エストラジオール	MRC	英国医学研究協議会	TPOs	甲状腺ペルオキシダーゼ抑制因子
EDCs	内分泌かく乱化学物質	NOAEL	無毒性量	TSH	甲状腺刺激ホルモン
EQCG	(-)没食子酸エピガロカテキン	NYC	ニューヨーク市	USA	米国
EGF	上皮増殖因子	OECD	経済協力開発機構	US EPA	米国環境保護庁
ER	エストロゲン受容体(α, β異性体)	OR	オッズ比	US FDA	米国食品医薬品局
		PBBs	ポリ臭化ビフェニル	wt	重量

章 5.4.4 節参照)。ヒト精巣がんとしては主要なセミノーマ(精上皮腫)は実験動物ではきわめてまれであり、動物モデルは最近まで存在しなかった(本章 5.4.4.2 節参照)。しかし、特にげっ歯類において、ある種の化学物質が雄性生殖機能の正常な調節を阻害する間質細胞(ライディヒ細胞)腫を発生させることが示された。

女性の生殖に関する健康における変化の動向は男性と比べると研究がなされていない。しかし、女性の生殖発生も内分泌の障害を受けやすく(第3章参照)、生殖組織と妊娠への影響は環境の影響を表す指標として役に立つ。以下に女性の生殖の健康について様々な角度から考察し、乳がんについては5.4.2 節で論じる。

内分泌かく乱化学物質への暴露が原因となり得る、あるいは内分泌系の作用機序が考えられる、あるいは既に証明されているような、ヒトの生殖の健康における有害作用について、既知文献を以下に要約する。化学物質がヒトの生殖に及ぼす多くの事例を示すが、それらが明らかに内分泌系を介する影響と関連していることを示す証拠が不十分であることに注意する必要がある。考えられるエンドポイントとの関連における内分泌かく乱説の蓋然性と因果関係に重点をおいた。ヒト関連文献を中心に扱うが、内分泌かく乱が関与する仮説の蓋然性とメカニズムを検討するために、実験動物のデータも加えた。

## 5.1.2 精子の質と精巣機能

**5.1.2.1 精巣機能の評価** 精子形成とは、精巣の精上皮で精原細胞から正常な精子が形成される過程をいう。最初の有糸分裂で精原幹細胞が増殖して減数分裂前期に入り、精母細胞として形質転換や最終的には減数分裂といった一連の過程を経て、染色体数が半分になり精子細胞が形成される。その後、これらの円形細胞は変形して長円形の精子細胞となり、精巣上皮から放出され、精細管に入り、精巣網、精巣輸出管、精巣上体へと進み、そこで精子は運動能と受精能を獲得する。これらすべての細胞変化は、エンドクリン(内分泌)、パラクリン(傍分泌)、オートクリン(自己分泌)の各レベルで厳密なホルモン調節を受けるため(第3章参照)、(抗)エストロゲン、(抗)アンドロゲン、ステロイド生合成阻害剤、種々の成長因子類似物質などの内分泌作用をもつ化学物質の標的となりうる。

動物においては、これらすべての標的組織は、被験物質を投与して行う標準的な生物試験法と研究計画によって評価可能であり、標的組織中濃度と組織学的所見・細胞機能・生化学的エンドポイントの間の関連性を明らかにすることができる。ヒトの男性ではそのような研究ははるかに難しく、通常、血中ホルモン濃度(検知できないか、重度の低下のみを示す傾向がある)や精子の質(数、運動性、形態、機能)の測定に限定される。ヒトと直接比較するためにこれらの検査項目を動物で測定することは可能であるが、実験動物における精子形成過程の方がはるかに効率的であるため、弱いかく乱では機能低下を引き起こすことは少ない。

精子濃度が非常に低いと男性の受精能は低下するが、この閾値について統一見解はない。妊娠を望むカップル

の調査から、精子濃度が $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以下になると男性の受精能は低下することがわかった(Bonde et al., 1998)。 $48 \times 10^6/\text{ml}$ といった同程度の値も報告されている(Guzick et al., 2001)。

精子の他の特性として、運動精子の割合や形態異常の発生率や型などが、男性の受精能と直接的に関連するようである。“正常な”精液の評価を定義づけようとする最近のデータは、たとえば、男性の受精能を識別するには精子濃度より精子の形態の方が適切であることを示している(Guzick et al., 2001)。精子の形態と運動性は、受精能に影響のない場合であっても、毒性影響を示す有用な指標となり得る。精子の受精能は、分子や細胞レベルで起こる多くの事象が関与する複雑な現象である。精子を卵母細胞に到達させ受精能を獲得するための運動機能、透明帯との相互作用や卵母細胞原形質膜との融合に必要な尖体反応など、きわめて重要なものもある。正常な胚発生には核の組成とDNAの完全性も重要である。近年、精子の様々な機能を評価するための精巧な生物学的試験法が開発されているが、男性受精能を測定できる理想的なものはない。

現実的に、異なる時期や場所における異なる集団の受精能比較のために精子数を用いるとすれば、算術平均値や中央値、幾何平均値を比較するよりも、精子濃度分布、とりわけ低値を示す男性の割合を分析する方がより適切であろう。精子濃度は射精時に胚芽細胞が希釈される精漿容量に依存する。精漿容量は変動するので、精子濃度ではなく精子数(濃度 $\times$ 容量)の方がより定量的な精子形成の指標として適切であるが、臨床的には両数値とも用いられている。運動精子および形態異常精子の割合を比較することも有用である。他にも、Irvineら(1996)が算出した運動精子濃度の方が、精子数よりも受精能をより適切に表している可能性がある。運動精子および形態正常精子の割合で表した精子の特性は、精子形成の簡便で有用な定性的指標であるが、精子数のように測定は容易ではない。

最適な男性受精能の指標にならないとしても、精子数は精巣機能の、より正確には精子形成とセルトリ細胞の数・大きさ・活性を示す興味深いバイオマーカーである。セルトリ細胞数と産生される精子数には有意な相関関係がある。したがって、精巣発達期にセルトリ細胞の増殖と分化に影響する、あるいは思春期後にセルトリ細胞を不可逆的に損傷する因子はすべて、精巣での精子形成を減少させることになる。

**5.1.2.2 ヒトの精子の質と精巣機能には時間的・地域的傾向が存在するか** 特定の地域で精子数と精巣機能が経時的に低下しているかどうかについては、EDCsに関する近年の懸念との関連だけでなく、これまで長い間議論されてきた。“地球規模”すなわち世界的な低下が仮説として取上げられているが、これまでのところこれを裏付ける情報は少ない。

ヒト精子の質的低下を最初に示唆したのはNelsonとBunge (1974)であり、アイオワ市で精管切除を望んだ受

精能を有する男性390人の平均精子濃度が、当時正常と考えられていた値より低い $48 \times 10^6/\text{ml}$ であると報告した。Rehanら(1975)の報告では、ニューヨーク市(NYC)における同様の男性1,300人の平均精子数は $79 \times 10^6/\text{ml}$ であった。これらの結果と更に米国でのもう1例の研究データ(Zukerman et al., 1977)を合わせて再検討した結果、MacLeodとWang(1979)は、過去30年間にかねらの研究機関を訪れた不妊男性のデータに基づき、ヒトの精子数の経時的減少を裏付けるだけの納得できる根拠はないと結論した。ところが、受精能が立証されている非特定男性の平均精子数について1934から1979年までに発表された17論文のメタアナリシスに基づき、James(1980)は“報告されたかぎりでは、精子数が減少していると推測できる根拠がある”との結論を出した。

この問題については、1992年のメタアナリシスで再び脚光を浴びることになるが、これは61報の論文に基づき、健康男性の平均精子濃度が1938年から1991年までの50年間に $113 \times 10^6/\text{ml}$ から $66 \times 10^6/\text{ml}$ に減少したと結論したものであった(Carlsen et al., 1992)。このメタアナリシスは、いくつかの調査の対象となった男性が、地域、調査の季節、受精能、年齢、社会経済状態という点できわめて異なっていた可能性があり、比較は難しいとの批判を招いた。しかも、多くの研究においてサンプル数が非

常に少なく、有効な比較はできないとも指摘された(Farrow, 1994)。メタアナリシスに用いた統計手法だけでなく、交絡因子や精子分析方法の違いによって、結果が影響を受けた可能性も指摘された。

Carlsenと共同研究者(1992)のメタアナリシスに用いたデータを再分析したBeckerとBerhane(1997)は、精子数が有意に減少したのは、50年間に及ぶデータがメタアナリシスに唯一用いられた米国においてのみであった。Carlsenと共同研究者(1992)のデータをより広範囲に再分析したSwanら(1997)は、米国では1938～1988年に年間1.5%、ヨーロッパでは1971～1990年に年間3.5%という有意な平均精子濃度の減少を認めた。より大規模なデータを新たに再分析したSwanと共同研究者(2000)は、精液の質の低下を確認し、その低下傾向は単に交絡因子によるものではないと結論した。

上記の報告や記録が刺激となって、種々の研究機関が自己のデータの再分析を行った。1ヶ所の機関が長期にわたって集めた、ある程度均一な男性群の精液の特性に関する縦断的後ろ向き分析の結果がいくつか報告されている(表5.1参照)。表5.1に記載された研究は、実験計画およびサンプル数が大幅に異なるため、同じようには扱えない。これらは、Carlsenら(1992)のメタアナリシスほど調査期間が長くなく、過去にまでさかのぼっておらず、

表5.1 同一センターにおける精子数の縦断的後ろ向き調査研究のまとめ

	調査期間	人数	主な精子提供者	精子濃度
1	パリ(フランス)	1973-92	AI用提供者、父親	↓ ↓
2	ガン(ベルギー)	1977-95	AI用提供者、不明	↓ =
3	トウルク(フィンランド)	1967-94	不妊夫婦	= =
4	エジンバラ(英国)	1984-95	研究用提供者、父親と不明	↓ ↓
5	ツウールーズ(フランス)	1977-92	AI用提供者、父親	= =
6	ミネソタ(米国)	1970-94	精管切除前、父親と不明	↑ NA
6	ニューヨーク(米国)	1972-94	精管切除前、父親と不明	↑ NA
6	ロサンゼルス(米国)	1978-94	精管切除前、不明	= NA
7	シアトル(米国)	1972-93	研究用提供者	↑ ↑
8	アテネ*(ギリシャ)	1977-93	不妊夫婦	↓ NA
9	フランス**	1989-94	卵管疾患女性の夫	↓ NA
10	ピサ(イタリア)	1970-90	不妊夫婦	↓ NA
11	シドニー(オーストラリア)	1980-95	AI用提供者、父親	= NA
12	オーゼンセ(デンマーク)	1990-96	卵管疾患女性の夫	= NA
13	ミュンスター(ドイツ)	1977-93	研究用提供者	= =
14	エルサレム(イスラエル)	1980-95	AI用提供者、不明	= NA
15	スウェーデン南部	1985-95	不妊者	↑ =
16	カナダ	1984-96	不妊夫婦	= NA
17	コペンハーゲン(デンマーク)	1977-95	AI用提供者、不明	↑ ↑
18	バルセロナ(スペイン)	1960-96	不妊者	= NA
19	スロベニア	1983-96	卵管疾患女性の夫	= =
20	マクデブルク(ドイツ)	1974-94	不妊夫婦	↓ NA
21	ハンブルク(ドイツ)	1956-80	不妊夫婦	↓ ↓
22	ベルリン・ライプチヒ(ドイツ)	1985-96	不妊夫婦	↓ ↓

\*アテネの3調査研究機関での結果。\*\*77センターでの結果。略語: AI 人工授精; 不明 受精能不明者; ↓ 有意な低下; ↑ 有意な上昇; = 有意な変化なし; NA 入手不可; 参考文献: 1, Auger et al., 1995; 2, Van Waelegem et al., 1996; 3, Vierula et al., 1996; 4, Irvine et al., 1996; 5, Bujan et al., 1996; 6, Fisch et al., 1996; 7, Paulsen et al., 1996; 8, Adamopoulos et al., 1996; 9, De Mouzon et al., 1996; 10, Menchini Fabris et al., 1996; 11, Handelsman, 1997; 12, Rasmussen et al., 1997; 13, Lemcke et al., 1997; 14, Benshushan et al., 1997; 15, Berling and Wolner-Hanssen, 1997; 16, YoungLai et al., 1998; 17, Gyllenborg et al., 1999; 18, Andolz et al., 1999; 19, Zorn et al., 1999; 20, Glöckner et al., 1998; 21, Licht, 1998; 22, Thierfelder et al., 1999.

大部分が1970年代や1980年代に始められたことにも注目すべきである。サンプルの由来についても考慮すべき重要な点である。たとえば、精管切除を望む男性と望まない男性は比較できない。同様に、不妊カップルの男性を対象とした研究は、不妊基準が年月とともに変化したこと、治療を求めるカップルの割合が現在非常に多いこと、さらに近年では治療上の選択肢も劇的に変化したことから、慎重に扱わねばならない。

9件の研究は不妊男性を対象としており(Vierula et al., 1996; Adamopoulos et al., 1996; Menchini Fabris et al., 1996; Berling and Wolner-Hanssen, 1997; YoungLai et al., 1998; Glöckner et al., 1998; Licht, 1998; Thierfelder et al., 1999; Andolz et al., 1999)、うち1件を除いて1,000人以上の男性を扱っている(表5.1)。精子数は、アテネ、ピサ、フランス、ドイツでは減少し、スウェーデン南部では増加した。トゥルクとバルセロナでは変化せず、カナダでは施設ごとに不変、増加、減少のいずれかが認められた。これらの研究から結論を引き出せないのは、大部分の研究が実施されたヨーロッパ諸国ではここ30年間に不妊治療が受けやすくなり、子供を望むカップルの行動が大いに変化したからである。たとえば、ある施設が男性不妊症を専門にするようになると、対象となる重度の不妊男性の割合が増え、その結果、平均精子数は減少するからである。

6件の研究の対象者は、人工授精のための任意の精液提供者である。そのうち3件(パリ、ツールーズ、シドニー)はすでに子供をもうけた男性(Auger et al., 1995; Bujan et al., 1996; Handelsman, 1997)、残りの3件(ヘント、コペンハーゲン、エルサレム)は受精能が証明されていない若い学生が主であった(Van Waeleghem et al., 1996; Gyllenborg et al., 1999; Benshushan et al., 1997)。これらの研究はすべて、最初の射精のみを対象とし、適切な統計手法を用いるなど、標準化法で行われた。しかし、4件(ヘント、ツールーズ、シドニー、エルサレム)はサンプル数が少なく、対象となったのは平均で年間35人未満であった。2都市(パリ、ヘント)で精子数が有意に減少し、その他の3都市(ツールーズ、シドニー、エルサレム)では変化がなく、コペンハーゲンでは平均精子濃度および総精子数の有意な増加がみられた。総精子数が減少したのはパリのみであった。厳密な方法をとったにもかかわらず、サンプル数が少ないことから明確な結論は得られず、精子の質に地域差があることを示唆するにとどまった。

3件の研究で、研究目的で選んだ提供者の精液の特性から時間的傾向が分析されている。平均および総精子数は、エディンバラでは減少(Irvine et al., 1996)、シアトルでは

増加した(Paulsen et al., 1996)。シアトルの研究には、平均の精液の特性の算出に射精回数1回と複数回の男性が含まれていた。3件目のミュンスターでの研究では変化はみられなかった(Lemcke et al., 1997)。

米国の3都市において精管切除前に採取し凍結保存した精液の分析が行われた(Fisch et al., 1996)。精子濃度はミネソタとニューヨーク(NYC)で上昇し、ロサンゼルス(LA)では変化がなかった。その上、平均精子数は大きく異なっていたものの(NYCで $131.5 \times 10^6/\text{ml}$ 、ミネソタで $100.8 \times 10^6/\text{ml}$ 、LAで $72.7 \times 10^6/\text{ml}$ )、その相違の統計分析は行われていない(Fisch et al., 1996)。それに加え、これら3件の分析では、非常に少ないサンプル数からデータを集めており(NYCとLAのデータは年間20例未満)、受精能の状態は不均一で、不明なものも多い。また、精子数の計数方法が研究の期間中(17~25年)に変化し、精管切除を受ける理由も年月とともに変化したと考えられる。これらの制約を考えると、この3都市で得られた精子数が実際に相違するのかを結論づけることはできない。

ほとんどの後ろ向き研究は、1ヶ所の研究機関からのものである。同じ地域の異なる機関が、同時期あるいは異なる時期に健康な男性で行った結果を比較することは興味深い。NYCにおける3件の研究データにより、精子濃度を経時的に比較することができる(MacLeod and Gold, 1951; Rehan et al., 1975; Sobrero and Rehan, 1975; Fisch et al., 1996)(表5.2参照)。MacLeodとGold(1951)は、妊娠した女性のパートナーから1945~1951年に採取した精子に基づき、精子濃度の算術平均値が $107 \times 10^6/\text{ml}$ で、7%の男性では $20 \times 10^6/\text{ml}$ 以下であったと報告している。最低2人の子供があり、1969~1974年に精管切除を希望した男性を対象としたRehanら(1975)の研究では、精子濃度の算術平均値は $79 \times 10^6/\text{ml}$ に低下し、5%の男性で $20 \times 10^6/\text{ml}$ 以下であった。Fischら(1996)は、1972~1994年の精管切除術前の患者を対象とした研究において、精子濃度の算術平均値 $131.5 \times 10^6/\text{ml}$ を報告した。矛盾した結果が出たのは、次のようないくつかの方法論的な違いによるものと考えられる。第一に、最初の2件の研究では初回射精のみを分析しているが、Fischらは複数回の射精を割合不明のまま平均値をだしているため、精子濃度の高い男性寄りとなってしまった可能性がある(Auger and Jouannet, 1997)。第二に、Rehanらは精液採取時に受精能を調整しなかったため、パートナーが妊娠中の男性100人を対象に二次分析を行い、類似の結果を得ていた。最後に、いずれの研究も精子計数方法における違いを考慮に入れていなかった。

表5.2 米国ニューヨーク市における健康男性の精子濃度

参考文献	調査期間	男性数	特記事項	平均精子濃度 ( $\times 10^6/\text{ml}$ )	
				算術平均	幾何平均
MacLeod and Gold, 1951	1945-51	1,000	妊婦の配偶者	107	90
Rehan et al., 1975	1969-74	1,300	精管切除前、父親	79	65
Sobrero and Rehan, 1975	1969-74	100	妊婦の配偶者	82	68
Fisch et al., 1996	1972-94	400	精管切除前、父親と受胎能不明者	131.5	NA

NA, 記載なし

James(1980)、Carlsenら(1992)、Swanら(2000)の分析研究およびその他最近の研究では、世界各地における健康なあるいは受精能を有する男性集団について報告された平均精子濃度に大きな違いがある(Jouannet et al., 2001)。NYCの $131.5 \times 10^6/\text{ml}$ (Fisch et al., 1996)から、アイオワシティの $48.5 \times 10^6/\text{ml}$ (Nelson and Bunge, 1974)、タイの $52.7 \times 10^6/\text{ml}$ (Aribarg et al., 1986)、ナイジェリアの $54.7 \times 10^6/\text{ml}$ (Osegbe et al., 1986)とさまざまである。このような相違は、ヒトの精子形成に地域的多様性があることを示している。この多様性を理解することで、環境あるいは職業的な要因が精巣機能に及ぼす影響を明確にすることができると考える。

1984~1996年にカナダの11の大学機関に通った男性の精液特性を分析する研究で、YoungLaiら(1998)は、平均精子濃度が $48.6 \times 10^6/\text{ml}$ から $104.5 \times 10^6/\text{ml}$ と、機関間で有意差があることを認めた。調査期間を通して平均精子数が増加あるいは減少した機関もあり、変化しなかった機関もある。したがって、この研究は、精子数に地域差があるとの仮説を支持しているだけでなく、精子の質を左右する要因は地域が異なれば大きく相違することも示している。

フランスのヒト卵子・精子研究・保存機関(CECOS)の8ヶ所で、任意に選んだ4,710人の受精能を有する精液提供者において、平均精子濃度( $n$ )および総精子数( $N$ )に有意差が認められた(Auger and Jouannet, 1997)。最高値はフランス北部のリール( $n = 103 \times 10^6/\text{ml}$ ;  $N = 398 \times 10^6$ )、最低値はフランス南部のツールーズ( $n = 86 \times 10^6/\text{ml}$ ;  $N = 259 \times 10^6$ )であった。すべての機関は大学病院内にあり、提供者募集と精液分析の方法には同一の基準を用いた。年齢と精液採取前の禁欲期間を調整した後も、8機関間の差は統計学的に有意であった。

妊娠した女性のパートナーから構成される同質集団の精液特性を比較し、精液の質における地域差を調べるために特別に設計された初めての研究が最近ヨーロッパで終了した(Jørgensen et al., 2001)。この横断研究において、受精能を有する男性の平均精子濃度は、コペンハーゲン( $77 \pm 66 \times 10^6/\text{ml}$ )、エディンバラ( $92 \pm 63 \times 10^6/\text{ml}$ )、パリ( $94 \pm 72 \times 10^6/\text{ml}$ )、トゥルク( $105 \pm 73 \times 10^6/\text{ml}$ )で、有意差が認められた。平均総精子数にも、コペンハーゲンの $276 \pm 240 \times 10^6$ からトゥルクの $412 \pm 312 \times 10^6$ と同様の結果がみられた。興味深いことに、年齢、禁欲期間の長さ(abstinence delay)、研究を行った季節を調整した後も、この差は有意であった。ロンドン市内(Ginsburg et al., 1994)やパリ区域内(Auger and Jouannet, 1997)でも有意差が報告されている。

全体としてみると、いくつかの公表されている報告において、精子濃度あるいは(測定されている場合は)精子の運動性・形態に反映されるような精液の質の経時的な低下が少なくとも一部の地域においては認められるとする仮説は支持されているが、世界規模で低下しているとの説は支持されていない。精液の質の有意な地域差は示されているが、これらの結果における生物学的意義やその原因となりうるものはまだ明らかにされていない。

内分泌かく乱との関連は、蓋然性があるものの、現時点では全く推測の域を出ない。

**5.1.2.3 ヒトの精子の質を左右する要因と傾向の研究におけるバイアスの解釈** 精子濃度は、個人間および個人内で大きく変動し得るという特徴がある。受精能を有する男性においては10パーセントイルと90パーセントイル間で精子濃度に10倍もの開きがある(Jouannet et al., 1981)。受精能に関するこのばらつきの因果関係を十分考察した報告が最近発表されている(Mees et al., 1997; Auger and Jouannet, 1997; Jegou et al., 1999; Jouannet et al., 2001; Weber et al., 2002)。精子数を左右し、ばらつきの一翼を担う要因には3つある。すなわち、研究対象となる男性の特性に関係する要因、精液やデータの分析の手法に起因する要因、精巣機能に影響を及ぼす外部要因である。前2者の要因を表5.3に示す。これらの要因についての情報は、後ろ向き研究の大半の報告では見あたらないか、データ分析の過程でもほとんど考慮されていない。とりわけ、母集団の定義があいまいである。

遺伝的要因は、報告されている急速な経時変化の説明とはならないが、地域的変動はこれで説明できる。たとえば、Y染色体の欠損は精子形成異常の主要な原因であることが知られている(Ma et al., 1993; Reijo et al., 1995)。同様に、遺伝子の組成や活性の違いも、少なくとも部分的には、健康な男性間での精子形成のばらつきを説明できる。Y染色体の遺伝子多型は、Yハプロタイプによって分類された健康かつ受精能を有する日本人男性の精子濃度に影響を与えることがわかっており(Kuroki et al., 1999)、特定のハプロタイプをもつ男性の比率は民族的出自によってさまざまである(Shinka et al., 1999)。不妊の兄弟のいる受精能を有する男性は、他の受精能を有する男性よりも精子数は少なく質が劣ることが立証されている(Czyglik et al., 1986)。正常なヒトの精子形成に関与する家族的要因を初めて特定したこの調査結果は、その後、Augerら(1995)によっても確認されている。双生児17組(一卵性11組、二卵性6組)を対象とした研究では、精子濃度、総精子数、精巣体積に強い家族的な一致がみられた(Handelsman, 1997)。これらの兄弟を対象とした研究で

表5.3 環境中化学物質以外の、精子特性を左右する要因

母集団の特性	方法
出身地	精液採取方法
職業	精液分析方法
年齢	射精回数
過去の薬歴と既往症	禁欲期間
食・衣・喫煙習慣	分析技術者間及び内の変動
ストレス	季節
受胎能	統計的手法
性的活発性	
熱に対する過剰暴露	

は、遺伝的影響と共有している環境の影響を区別していないが、精子の質を比較するさいに家族的要因をばらつきの原因として考慮すべきであると指摘している。アフリカや東南アジア出身の受精能を有する男性の平均精子数(Osegbé et al., 1986; Aribarg et al., 1986; Chia et al., 1998)が非常に少ないことから、民族的要因が精子形成を左右する可能性が示唆された。しかし、これらのデータでは、民族的要因、環境的要因、あるいは性感染症発生などの他の要因のそれぞれの影響が、報告されている違いにどの程度関与しているかの判断はできない。

種々の研究や単一研究内における精液所見の比較から妥当な結論を導き出すために、分析したサンプル数と精子形成における個人間のばらつきの役割を記述する必要がある。時間的あるいは地域的な変動を判定するためには、非常に大きな男性集団が必要である(Berman et al., 1996)。Carlsenら(1992)のメタアナリシスでは、対象となった男性数は12件の研究で20人未満、29件で50人未満であった。1994年以降に発表された健康な男性を対象とした10件の縦断的後ろ向き研究のうち8件で、男性の年間平均対象者数は50人未満であった(表5.1)。そのような状況では、研究上のわずかな変動やサンプルの特性が時間的傾向に重大な影響を与えかねない(Auger and Jouannet, 1997)。また、分析技術者や研究機関によるばらつきが精液分析結果に影響しないようにすることも重要である。前述の横断的研究にも参加した、ヨーロッパの熟練4グループが行った質評価(Jørgensen et al., 2001)では、サンプル数が100の場合、精子濃度の幾何平均値の26%の差は有意水準5%で統計的に有意となる。サンプル数が500の場合、18%差が統計的に有意である(Jørgensen et al., 1997)。母集団の規模、均質性、種々の要因の標準化は、地域間あるいは時間ごとのデータを比較する際に重要である(表5.3)。

発表されたいずれの研究も一般的集団を代表するものではない(Handelsman, 1997)。自発的被験者は、高学歴の人や自らの受精能を疑う男性であることが多く、その結果自身の健康状態の情報を得るのに意欲的である。一般的な集団では妥当な評価はできないとはいえ、若い徴集兵、受精能をもつ妊娠女性のパートナー、任意の精子提供者、精管切除前に精子を凍結保存した男性、任意の不妊男性など、明確に定義された種々の男性集団において同じ傾向があるかどうかを調べることは有意義だろう。

表5.3に記載した方法論的な要因は、ほとんどの研究で常に考慮されているわけではないが、注意深く対処する必要がある。たとえば、精子濃度は同一個人でも大きなばらつきがあることから、各被験者の射精回数分の平均値に基づいて比較することが望ましい。しかし、これでは精子数の多い男性集団を選ぶことになってしまう(Auger et al., 1995)。

年齢、禁欲期間、季節といった交絡因子の影響を統計解析に組み込むことで、異なる機関や時期のデータをより正確に比較できる。こうした処置は表5.1に示したいくつかの研究で行われているが、データをより適切に比較

できるような補正値の算出には、与えられた条件はおよそ不十分である。フランスの8機関における精液の質の比較研究(Auger and Jouannet, 1997)では、年齢と精液採取前の禁欲期間のデータ補正により、各機関間の平均値と中央値の変動幅が明らかに小さくなった。このような要因は、種々の集団のデータを比較するため、そして外部要因の影響を評価するために、重回帰モデルに組み込むべきである。

**5.1.2.4 ヒトにおけるホルモンおよび化学物質暴露からの証拠** SharpeとSkakkebaek(1993)の仮説は、もし遊離のホルモンが胚や胎児に到達するなら、妊娠中のホルモン活性物質への暴露は、後に精子の質に影響を及ぼすことを予測するものである。Swan(2000)は、ジエチルスチルベストロール(DES)への子宮内暴露が男性の生殖機能に及ぼす影響を検討している。DESを服用した母親の息子では生殖器管異常の発生率が増加するが、精液の質への影響は相反するもので、質低下がある場合とない場合がある。受精能については影響を受けないようである(Wilcox et al., 1995)。フィンランドでは、DES以外のエストロゲン剤やプロゲステロン剤に子宮内暴露し、1958～1963年に生まれた次世代の生殖能を、男女1,888人を対象にし、同世代の2,044人を対照群とした後ろ向き研究において調べた(Hemminki et al., 1999)。この研究では、エストロゲンとプロゲステロンへの子宮内暴露が次世代の生殖能に及ぼす有意な影響は、結婚1年以内に最初の生産児をもうけた男性の割合が暴露群で少なかったこと以外認められなかった。男性の精液の質は分析されていない。

1990～1991年に、カナダのカルガリーの不妊外来に通院する男性の精液の分析調査で、精子の濃度・運動性の低下と精子奇形率(先細頭)の増加が農業従事者55人で認められた。しかし、精子の濃度差は他の職業的要因の影響と比較して統計的に有意ではなかった。一方で、仕事上感じるストレスの程度と精子の形態および運動性にみられる種々の異常の間に有意な用量-反応関係が認められている(Bigelow et al., 1998)。さらに、不妊外来通院患者すべてが異常精子をもつ可能性があるため、この研究の解釈は難しいものであった。別の研究では、デンマークの農業従事者で精子濃度の中央値が農薬散布期前よりも散布期後に有意に低下したが、農薬散布作業に従事しない対照群でも同様の低下が認められた(Larsen et al., 1999)。

精液特性と精漿中の環境化学物質濃度の相関性を分析した2件の研究がある。Doughertyら(1980)は、132人の健康な学生の精液において、精子数とポリ塩化ビフェニル(PCBs)など有機塩素系化合物の間に逆相関を認めた。受精能にばらつきがある男性170人の研究で、精子濃度が $20 \times 10^6/\text{ml}$ 未満のサンプルにおける精子の運動性とPCB同族体濃度に逆相関がみられた(Bush et al., 1986)。

**5.1.2.5 精子の質と精巣機能に関する結論** 公表されているデータの詳しい分析から、ヒトの精子形成に時間的、地域的な変動があることが示唆されるが、この現象が実際に起こっているのか、もしそうならば精子数の低下が

どの程度まで生殖に影響を及ぼすのかを結論付けることはできない。データは慎重な解釈を要する。これまでのところ、発表された研究の大部分は後ろ向き研究であり、報告データは時間的・地域的な変動を分析するためというよりも、ほかの目的(不妊カップルや研究のための提供、精管切除前の凍結保存、不妊症診断など)で集められた男性から得られたものである。対象選定基準は種々の研究機関によって大いに異なる。さらに、使用した分析方法や男性の特性によっては、多くのバイアスが結果に影響を与える可能性があるが、ほとんどの研究ではこの点が考慮されていない。明確に定義された集団を用いた横断的研究が数ヶ国ですでに始まっているが、参加率はよくないようである(Jørgensen et al., 2001)。

これまで述べたように、生物学的蓋然性と実験的根拠によって、EDCsとして作用する化学物質が精巣機能不全を誘発するとの仮説が支持される。さらに、精巣がん発生頻度(本章 5.4.4参照)や雄性生殖器官の奇形発生率上昇傾向(本章5.1.6参照)(精巣がんと発生起源と影響を共有)は、精子の質をはじめとする一連の生殖機能へのEDCs影響の生物学的蓋然性を増大させている。しかし、エストロゲン剤であるDESのヒト精巣機能への明らかな影響はみられず、その他の化学物質への暴露についても現在のところ内分泌かく乱作用は実証されていないことから、確実な結論を導くにはより多くの研究が必要である。EDCsへの暴露に関する影響を、EDCsが精巣や生殖管の発達に変化を与え得る出生前や周産期と、精子形成に障害を与え得る思春期後の異なる2時点で分析する必要がある。

### 5.1.3 受胎能と生殖能

5.1.3.1 時間的・地域的傾向を明らかにするための方法論  
受胎能、生殖能、“精子の質”は別個のパラメータであるが、混同されることが多い。精子の数と質によって、あるカップルが受胎するかどうかは必ずしも予測はできない。“生殖能のあるカップル”とは、少なくとも 1人の子供を妊娠した場合である。受胎能とは、カップルが子どもをもうける能力をさし、妊娠するまでに要する期間で評価されることが多い。“妊娠までの期間”はある集団の受胎能を評価する際に疫学上有用な指標である。対象者は生殖可能か否かといった非常に制約のある方法で分類する必要がない。このモデルは、生殖を左右する外因性物質の影響力を判定するための常に有効な手法として認められている。たとえば、非喫煙者と喫煙者の中で妊娠までの期間に明らかな違いがあるとする研究がある(van der Pal-de-Bruin et al., 1997)。

ヒトの生殖は複雑であるために、年齢特異的不妊率が実際に上昇しているか否かを判断するのは、多くの場合困難である。ヒトの受胎能の時間的・地域的傾向に関する研究報告はわずかである。しかし、妊娠までの期間は、英国よりもフィンランドのカップルの方が短いことが認められており(Joffe, 1996)、フィンランドのほうが精子数が高いとするほとんどの調査報告の見解と一致する(Suominen and Vierula, 1993; Vierula et al., 1996; Jensen et al., 2001)。これに対して、英国では精子の質

低下が報告されている(Irvine et al., 1996)が、避妊手段を取らない性交渉で受精したすべての分娩の妊娠までの期間を16~59歳の英国人で調べた1961~1993年の後ろ向き研究では、受胎能は上昇していた(Joffe, 2000)。経産歴および体型指数が母体のエストロゲン濃度を示す指標として用いられており、軽度の肥満の母親から第一子男児として生まれることは停留精巣と精巣がんのリスク因子であることから、このような要因も受胎率の低下と関連していると推測された(Joffe and Barnes, 2000)。1958年生まれの英国人集団を出生時から追跡調査したコホート研究(前向き研究)では、出生時の両親の年齢、ならびに多くの特徴(喫煙、体型指数、身長、母親の経産歴、社会的階層)が及ぼす妊娠までの期間への影響が評価された。合計1,714人の男性と2,587人の女性から、妊娠までの期間に関する情報を入手した。すべてのオッズ比(OR)は0.9~1.1前後であった。これまでの報告とは異なり、タバコの煙で子宮内暴露して成人した女性の妊娠までの期間に影響はみられなかった。これらのデータは、生殖能における不均一性がこの研究で調べたいいずれの因子とも関係しないことを示唆している。したがって、時間的傾向とヒトの生殖能に関する明確な実態は把握しにくい。

ヨーロッパの7地域に関する前向き研究で、妊娠までの期間に相違が認められた(Juul et al., 1999)。受胎能は、イタリア南部とスウェーデン北部でもっとも高く、ドイツ東部でもっとも低かった。体型指数・喫煙・性交回数・性感染症の地域差を補正した後でも、有意差が認められた。妊娠までの期間は、パリがもっとも長く、ローマがもっとも短い。しかし、ヨーロッパのこれらの地域からの精子データがないため、妊娠までの期間にみられた相違と男性側の要因を関連づけることはできない。その後ヨーロッパでは、コペンハーゲン(デンマーク)、パリ(フランス)、エディンバラ(スコットランド)、トゥルク(フィンランド)の生殖可能なカップルで、妊娠までの期間および精子の質が比較された(Jensen et al., 2001)。交絡因子を補正した後、妊娠までの期間に差がみられなかった他の3都市に比べて、パリのカップルは妊娠する可能性が低いことが確認された。その相違は、精子の質における地域差によるものではなかった。著者らは、参加率の低さが選択上の偏りを招いた可能性を認めている。

スウェーデンの出生届を分析したところ、生殖能の低下した女性集団(1年を過ぎても妊娠しない人々)が一般集団に占める割合は、1983年の12.7%から1993年の8.3%へと減少していた(Akre et al., 1999a)。この減少は母体年齢と無関係で、精子の質の傾向との関連性もないと思われるが、おそらくスウェーデンにおける性感染症が減少したことによると考えられる。

受胎調節をしようとししない人々の集団において総受胎能を調査することも他の有用な手がかりとなる。たとえば、年代を経ても生殖行為に変化が生じる可能性が低いキリスト教フッター派の信徒では、年齢別生殖能が低下している(Nonaka et al., 1994; Sato et al., 1994)。これらの後ろ向きコホート研究から、総出生児数は1931~1935年コホートから減少し始め、その後も減少が続いている

ことが明らかになった。原因として遺伝的影響、合成化学物質や、隠れた出産調節といった背景因子も排除することはできないが、内分泌かく乱メカニズムとの明確な関係も認められていない。

**5.1.3.2 ヒトにおける化学物質暴露からの証拠** 職業性暴露は、生殖能への外部からの影響力を示す証拠として挙げられることが多い(Schaumburg and Molsted, 1989; Sitarek and Berlinska, 1997; Feinberg and Kelly, 1998)。化学物質への暴露と他の職業性暴露に関しては多くの資料がある。ここでは、EDCsに関わる研究のみを取り上げる。既に発表されている研究は、女性および男性の職業からの影響に関係している。不妊症と診断された女性281人を分娩後の女性216人と比較した症例対照研究で、不妊のリスクが高かったのは農業に従事したことのある女性であった(Fuortes et al., 1997)。農業に曝されている農業従事者の受胎能と生殖能を調査するために、いくつかの疫学調査研究が実施されている。男性側が果物を栽培するオランダのカップル43組における後ろ向き研究では、1978～1990年に91例の妊娠が確認された(de Cock et al., 1995)。農業への暴露は自己申告データに基づいて判断した。その結果、農業暴露による有害作用が認められ、おもに農業の散布時期に受胎を試みた高濃度暴露の男性で特に明らかであった。カップルが不妊問題で医師に相談する割合も高濃度暴露群ではるかに高かったが、内分泌かく乱作用メカニズムとの関連は認められていない。不妊外来で診察を受けたカップルを対象として職業性暴露と精子の質に関して継続する症例対照研究の追跡調査では、精子試料を提出した男性899人で精液の質の低下と芳香族溶剤への暴露に関連がみられたが、農業暴露との関連は認められなかった(Tielemans et al., 1999a)。しかし、男性側が農業に暴露し、体外受精プログラムに登録しているカップルでは、受精率が有意に低かった(Tielemans et al., 1999b)。父親あるいは母親の喫煙習慣、カフェイン摂取、アルコール消費量、他の職業性暴露に関して補正しても、結果はほとんど変わらなかった。農業に従事するカップル2,012組の後ろ向き研究で、様々な種類の農業への暴露と妊娠までの期間の間に一貫した強い関連性は認められなかった(Curtis et al., 1999)。同様に、農業従事者を対象としてデンマークとフランスで行った農業暴露に関する大規模症例対照研究では、農業従事者の農業暴露が妊娠までの期間に影響を及ぼさないことがわかった(Thonneau et al., 1999)。これまでに行われたいずれの研究においても内分泌かく乱との関連は示されなかったが、合成化学物質に暴露した職業集団の一部でヒトの受胎能と生殖能が低下しており、この関連性を明確にするためにも作用機序の研究を行う必要がある。

職業性暴露を受けた人に加えて、社会的あるいは余暇活動で一般住民より高濃度暴露を受けた人も高リスク群に含まれるかもしれない。ニューヨーク州の釣り人を対象としたコホート研究では、受胎能変化を調査し、汚染された五大湖の魚を摂取した場合の生涯PCBs暴露量も概算した(Buck et al., 1999)。母親が3～6年間魚を摂取し

続けた場合、受胎能の低下との相関性がみられる(OR, 0.75; 95% CI, 0.59～0.91)。しかし、7年以上の摂取例では、この影響はもはや有意ではなかった(OR, 0.75; 95% CI, 0.51～1.07)。母親が魚を主体とした食事を月1回以上摂取すると、受胎能の低下との相関性がみられた(OR, 0.73; 95% CI, 0.54～0.98)が、父親による魚の摂取、あるいは父母の生涯PCBs推定暴露量とは関連性がなかった。これらのデータは、母親による汚染魚の摂取は受胎能の低下につながることを示唆するが、父親による摂取については何らかの結論を出すまでには至っていない。

妊娠までの期間と、スポーツフィッシングで釣ったPCBsおよび水銀汚染された魚類の摂取量との関係について、他の研究者たちが上記とは異なる結果を報告している(Courval et al., 1999)。この研究では、PCBsおよび水銀への生涯暴露量を、魚主体の食事回数から推定した。父親の摂取回数の増加に伴い、妊娠までの期間に延長がみられた(魚主体の食事回数が1年に1～114回では補正オッズ比は1.4、115～270回では1.8、271～1,127回では2.8)。もっとも魚を多く摂取したグループにおいてのみ、オッズ比の95%信頼区間(CI)は1.0が含まれていなかった。母親による摂取では、関連性はみられなかった。これらのデータから、男性における魚の大量摂取と受胎の遅れの間にのみ関連性がわずかにあることが示唆されている。

このような研究の弱点は、魚の汚染濃度が長期にわたり一定で、同種の魚をその間ずっと摂取し、有害作用への個人の感受性が調査期間中一定であるとの一貫した摂取パターンを想定していることである。しかしそれでもなお、これらの研究からは、釣り人が魚由来のEDCsの影響を受けるリスクが高いことがわかる。

食品中の植物エストロゲンから受ける影響も考慮しなければならぬ。植物エストロゲンの前駆物質を豊富に含むクローバー(ムラサキツメクサ)の多い牧草地で羊を飼育すると、不妊症を起こすことが昔から知られている(Bennetts et al., 1946)。つい最近の研究では、健康な閉経前女性が毎日イソフラボン45mgを含む大豆タンパクを摂取すると、正常な月経中期におけるFSHとLHの分泌が抑制されて卵胞期が延長し、月経周期が長期化することが明らかになった(Cassidy et al., 1994, 1995; Lu et al., 1996)。しかし、亜麻仁(亜麻の種)摂取者を対象とした他の研究では黄体期の延長が報告されている(Phipps et al., 1993)。

生殖能に関する実際の化学物質への暴露データは限られる。新しい生殖技術を用いることによって可能になる一例として、体外受精を受ける女性の卵胞液からの残留性有機塩素系化合物の単離が挙げられる(Jarrell et al., 1993a, 1993b)。卵母細胞発生の臨界期にそのような化学物質を単離することができれば、暴露とその影響の可能性を示す重要な生体内指標となるだろう。

**5.1.3.3 動物実験からの証拠** 化学物質への暴露が生殖能に及ぼす危険要因を確認するために計画された多数の動物実験プロトコールがある。その一つとして、RACBが広く用いられているが、これは特に EDCs検出のため