

平成9年度厚生省心身障害研究
「不妊治療の在り方に関する研究」

最近の精子数の減少に関する国内外文献調査

(分担研究：男性不妊の実態及び治療に関する研究)

分担研究報告書

研究協力者：聖マリアンナ医科大学泌尿器科 岩本晃明、松下知彦

要約 本分担研究班では男性不妊の実態調査の中に正常男性の精子数についての調査を組み入れた。その背景は最近にわか環境汚染が生殖能力に与える影響についての懸念が増大し精子数が低下しているとの論文が発表されたからである。その発端となった論文は Skakkebeak グループらが過去 50 年間に発表された論文からデータを解析して精子濃度が 42%減少しているとのショッキングな内容であった。

1992 年 Carlsen らは 1930 年から 1991 年までに発表された 22 カ国、61 件の論文を収集しその論文に含まれる 14947 人の男性（特に選別していない健康な男性または妊孕能があることが確認されている男性）について平均精子濃度、精液量を調査した。50 年間のデータ分析はサンプル数で加重平均したデータの線型回帰分析で行った結果、1940 年の $113 \times 10^6/\text{ml}$ から 1990 年の $66 \times 10^6/\text{ml}$ へと 42%有意に減少し、また精液量は 3.40ml から 2.75ml と有意に減少していることが示された。精子濃度と精液量を掛けた総精子数、言い換えると精子の生産能力については平均精子濃度の減少以上にさらに低下している。これらの結果から過去 50 年間に於いて精液の質的低下については男性生殖能力の全般的な低下を示していると結論付けた。文献調査ではなく個々の国、あるいは同一施設からの報告を見るとデンマーク（コペンハーゲンを中心）では 1952 年と 1972 年を比較し 20 年間で $73.4 \times 10^6/\text{ml}$ から $54.5 \times 10^6/\text{ml}$ に有意に減少、米国からは 1973 年から 1980 年の 8 年間に精液提供者になろうとした男性の質的低下、パリでは 1973 年の $89 \times 10^6/\text{ml}$ から 1992 年の $60 \times 10^6/\text{ml}$ へと減少し運動精子数及び正常形態精子数もそれぞれ有意に減少、ベルギーからは過去 19 年間に精子濃度は $12.6 \times 10^6/\text{ml}$ 減少、スコットランドにおいて 1959 年以前と 1970 年以降に生まれた男性で誕生年の増加に伴って精子濃度が $98 \times 10^6/\text{ml}$ から $78 \times 10^6/\text{ml}$ に減少していること、ロンドンでは infertile female のパートナーの精子濃度を 1978 年から 83 年までと 1984 年から 89 年までを比較したところ $101 \times 10^6/\text{ml}$ から $96 \times 10^6/\text{ml}$ まで減少していると報告している。

一方、精子濃度は低下していないとする論文も報告されている。米国内（NY, MN, CA）の 3 カ所で 1970 年から 1994 年まで調査を行いわずかであるが有意に過去 25 年間に精子濃度の増加を示し、シアトルでも減少を認めていない、フランス、Toulouse 地方においても 1972 年から 1992 年の 20 年間で精子濃度の減少は見られない、との論文がある。

Carlsen らの論文も含め精子数が低下しているとの結論に対して出版物の抽出方法によるバイアス、精液調査の対象者の選択法、その対象数、対象年齢、禁欲期間の問題、検査方法の相違、統計処理法等々、多くの問題点が指摘され必ずしも精子濃度は低下していないと疑問視する論文が見られる。

今後の問題点として精子濃度、運動率、精子奇形率を含めさらに妊孕能の判定すなわち精子の質を評価するパラメーターの開発そして世界各国が同じプロトコールに則って精液調査を行わねばならない。

見出し語：精子、精子濃度、男子不妊症、妊孕能、男性生殖機能

1. 文献調査方法

正常男性の精子濃度に関する文献調査を行う上での大きな問題点は正常男性の定義である。妊孕能の評価の指標として精子濃度を調査するならば理想的には夫婦とも何ら不妊治療を受けず普通の夫婦生活にて妊娠と判明した頃の精液を対象とすべきである。しかしながら現実には不可能で retrospective な調査としては Carlsen らの方法で行わざるをえない。Carlsen らの調査は 1930 年から 1965 年までを Index Medicus と Current List, 1966 年から 1991 年 8 月までは MEDLINE のデータベースから 61 件の論文を収集していることからこれを土台としてこの文献調査で漏れた論文及び 1991 年 9 月から 1997 年 7 月までに発表された論文を MEDLINE のデータベースあるいは monograph から調査した。

その結果 Carlsen らの報告で漏れた論文を 13 件、本邦報告 2 件、1991 年以降の論文 5 件、合計 81 件を収集し得た。国別の報告例を見ると米国 38 件、英国 6 件、デンマーク、フランス各 4 件、ナイジェリア、スウェーデン、ドイツ各 3 件、インド、ブラジル、日本、香港各 2 件、その他の 12 カ国は 1 件ずつであった。対象数は 7 人から 4435 人で、100 人未満が 46 件、100 人以上 1000 人未満 29 件、1000 人以上 11 件であった。

2. 対象者とその調査内容

対象者は 17 才から 64 才、記載上では健康な男性（医学生含む）、既に児を得ているすなわち妊孕能を有している人、まだ不明の人、精液銀行に提供する独身男性など条件は一定していない。禁欲期間を 2 日あるいは 3 日以上と決めているものから決めていないもの、記載のないものも含まれている。精液の質を評価する方法として日常臨床において精液量、精子濃度、総精子数、精子運動率、総運動精子数、奇形率等にて判定している。ここでは後述するが精液検査方法について各施設において異なっていること特に精子運動率、精子形態率は判定法の基準化が困難であることから本調査では主として精子濃度を中心に報告する。精子濃度は最高 $135 \times 106/\text{ml}$ 、最低 $48.0 \times 106/\text{ml}$ で、 $60 \times 106/\text{ml}$ 未満が 12 件、 $80 \times 106/\text{ml}$ 未満が 33 件、 $100 \times 106/\text{ml}$ 未満が 19 件、 $100 \times 106/\text{ml}$ 以上 23 件であった。そして精子濃度が最近減少しているのかを文献的に検証する。なお個々の施設での経時的な変動を見ている論文は少なくそれについては下記にその詳細を述べるがほとんどの論文が報告されているデータと自身のデータを比較しているのが代表的なものをまとめる。

3. 精子数が減少しているとの結論を出している報告

発端となった Carlsen らの文献調査論文を簡単に紹介する。1930 年から 1991 年まで 22 カ国、61 件の論文を収集しその論文に含まれる 14947 人の男性（特に選別していない健康な男性または妊孕能があることが確認されている男性）について平均精子濃度、精液量を調査した。彼らは、不妊カップルあるいは乏精子症や性器奇形のために受診した男性が含まれている論文、最大精子数または最小精子数を選択した男性を含んでいる論文、精子自動分析機あるいはフローサイトメトリーによって測定された論文は除外している（理由としてこれらの方法は 1980 年まで利用出来なかったからとしている）。年齢幅は 17 才から 64 才、平均 30.8 才で 61 論文中 42 件で表記されていた。妊孕能を有しているすなわち児を得ている男性のみを対象とした論文が 39 件 8428 人であった。他の論文は一般健康男性のデータであった。人種についての記載はないが世界の異なる地域の国からの論文が含まれており約半数は米国のデータである。ちなみに日本からの論文はない。精液検査において禁欲期間を最低 3 日間おいて調べている論文が 32 件あった。精子濃度のデータ分析は平均値を採用した。50 年間のデータ分析はサンプル数で加重平均したデータの線型回帰分析で行った結果、1940 年の $113 \times 106/\text{ml}$ から 1990 年の $66 \times 106/\text{ml}$ へと 42% 有意に減少し、また精液量は 3.40ml から 2.75ml と有意に減少していることが示された。精子濃度と精液量を掛けた総精子数、言い換えると精子の生産能力については平均精子濃度の減少以上にさらに低下している。これらの結果から過去 50 年間において精液の質的低下については男性生殖能力の全般的な低下を示している述べている。また最近では精巣腫瘍、停留精巣、尿道下裂などの泌尿生殖器の発生率が精液の質的低下に伴って増加している事実から男性生殖機能への深刻な影響が増大していると警告している。

次に文献調査ではなく個々の国あるいは調査施設での報告をあげる。ヨーロッパからの

研究が多いのが興味ある。

デンマークではコペンハーゲンの The Sperm Analysis Laboratory において、1952年に検査した1077人と、同じく1972年に調べた1000人の男性の精子数を比較して20年間の変動を見たところ、中央値で $73.4 \times 106/\text{ml}$ から $54.5 \times 106/\text{ml}$ と有意に減少したと報告している。

将来の不妊治療のため精液を提供した275名について調査した米国での研究は、1973年には提供者の77%が Reproductive Council of the American Association of Tissue Banks の基準を満たしていたが1980年には37%しかこの基準を満たしていなかったことから、この8年間に精液提供者になろうとした男性精子の質的低下が見られると結論付けた。

Auger らによると1973年から1992年にかけてパリにある精液銀行に提供した1351人(すべて父親になっている)平均年齢34才(19才から59才)を調査した結果、精子濃度は1973年の $89 \times 106/\text{ml}$ から1992年の $60 \times 106/\text{ml}$ へと年間2.1%減少し運動精子数及び正常形態精子数もそれぞれ有意に減少し、誕生年が上がるにつれて精子濃度、運動率、正常精子形態率は有意に低下していた。また年齢を28才から38才までに限定し、禁欲期間を3日から4日までとしたサブグループ382人では、精子濃度は1973年の $101 \times 106/\text{ml}$ が1992年では $50 \times 106/\text{ml}$ と50%有意に減少し、正常精子形態率も有意に減少していた。この間に検者、検査法に相違がないことから、彼らはパリの生殖能力のある男性の精液の質低下を認めたと結論している。

ベルギーからは Van Waeleghem らが精液提供者について過去19年間に20才から40才まで(90%が30才まで)416人の精液を検査したところ、精子濃度は $12.6 \times 106/\text{ml}$ 減少したが1回の射精当たりの精子数は変化無かったと報告している。さらに精子形態、前進運動精子率、精子運動率も有意に減少し、特に1977-1980年と1990-1995年で比較すると精子正常形態率は39.2%から26.6%に低下、前進精子運動率は52.7%から31.7%に減少していた。しかしWHOの妊孕能の基準値に満たなかった人の割合は増加をしていなかった。検査の方法、精液提供者の参加の方法などにこの間変更がないことから、観察された精液所見の質的低下は年齢が20才から40才までの人では精子産生能の障害を反映していると結論付けている。すなわち Carlsen らの経時的な精子の質的低下をサポートするデータであった。

Irvine らはスコットランドにおいて1959年以前と1970年以降に生まれた577人について比較し、誕生年の増加に伴って精子濃度が $98 \times 106/\text{ml}$ から $78 \times 106/\text{ml}$ に減少していることを示した。また Ginsburg らはロンドン居住者において infertile female のパートナーの精子濃度を1978年から83年までと1984年から89年までを比較したところ $101 \times 106/\text{ml}$ から $96 \times 106/\text{ml}$ に減少していると報告している。

4. 精子濃度は低下していないあるいはむしろ増加しているとの論文

1979年、MacLeod らは彼らの研究所で1966年から1977年間に不妊相談に来た9000人と同じ期間に他病院から紹介されてきた5470人について検査を行い、経時的変化を検討しているが、不妊グループで平均精子濃度が低かったものの、この期間に両グループとも精子濃度、精液量の減少傾向は見られなかったとし、彼らが最初に報告した1951年以来精子濃度は減少していないと結論している。

Carlsen らの収集した論文のデータを解析し直して評価している論文が散見される。

Brake は1970年以後に発表された48件のデータ(Carlsen 論文のデータの79%)を分析したところ、わずかではあるが有意に精子濃度の増加を見た報告している。すなわち最初の30年間のデータが少なすぎるのが一因であると推察している。

1995年にOlsen らはCarlsen らが文献調査した61件の論文について異なった分析を行っている。同じデータを4つの異なる方法(Linear, Quadratic, Spline fit, Stairstep)で解析したところ、いずれも精子濃度の減少を示したが、描くカーブの相違によって解釈が異なってくる。Quadratic 法によれば減少傾向は1940年よりかなり前より始まっていたことになる。減少傾向は環境的要素によって惹起されたと結論されがちであるが、不十分なデータからは地域的であれ世界的であれ、こうした効果が環境的要素によると推論するには根拠が

弱すぎる。1940年から一定して連続的に精子濃度が減少したとする仮説と一致するのは Linear 法のみである。Quadratic 法と Spline fit 法によると 1970 年代後半から精子濃度は増加している。Stairstep 法では 1960 年代半ばで精子濃度の急激な減少を見るがその後変動はない。解析に使われたデータは最近の 20 年間に於いてだけ充実しており Carlsen の統計法以外で行うと精子濃度は横ばいまたは増加を示していると分析している。そして精子濃度が減少したという仮説を採択または棄却するためには、1940 から 1970 年までのデータを出来る限り多く分析する事が重要で、また世界的環境要素が原因ならヒトの精子濃度の減少だけでなく動物にも当てはまらなければならないので獣医学の文献も調査すべきであると述べている。

Fisch らも 1996 年、データの地域的多様性について再分析し、世界の地域ごとに平均精子濃度はかなり異なると述べている。そして米国内の 3 カ所の精子銀行の精液調査を 1970 年から 1994 年まで行い報告した。精管結紮術前に精液を提供した平均年齢 34 才の男性 1283 人（妊孕能を有する人、不明の人を含む）をすべて解析し、過去 25 年間にわずかであるが有意な精子濃度の増加を示した。精子運動率、精液量は年齢と共に減少していた。3 地域の比較では精子濃度と運動率において California がそれぞれ $72.7 \pm 3.1 \times 106/\text{ml}$, $51.4 \pm 1.1\%$ と最も低値、次いで Minnesota が $100.8 \pm 2.9 \times 106/\text{ml}$, $56 \pm 0.5\%$ で、最も高値は New York の $131.5 \pm 3.5 \times 106/\text{ml}$, $58.2 \pm 0.5\%$ であった。彼らは調査の結果が 3 つの地域で有意に異なっていたことを報告し、米国の 3 つの地域では過去 25 年間に精子数は減少していなかったと結論した。

Paulsen らは、1972 年から 1993 年までの 21 年間にシアトルを中心に行われた健康男性（18 才から 52 才まで）510 人を対象とした調査でも精子数の減少は認められなかったとしている。

一方ヨーロッパからの Bujan らの報告によれば、フランス Toulouse 地方においては 1972 年から 1992 年の 20 年間に於いて精液提供者の精子濃度の減少は示されていない。

5. 本邦での報告

本邦では 1981 年、生垣ら（臨泌 35 : 464-465）による 18 才から 36 才までの健康成人男性で 3 日以上禁欲期間をおいた 193 例についての調査報告がある。その結果、平均精子濃度は $66.5 \pm 45.65 \times 106/\text{ml}$ であった。WHO による妊孕能の正常値 $20 \times 106/\text{ml}$ 未満の男性は約 10% も見られていた。精液量の平均は $2.72 \pm 1.3\text{ml}$ で一回の射精当たりの総精子数は $174.65 \pm 143.62 \times 106/\text{ml}$ であった。精子濃度および総精子数は 30 才頃から低下傾向を示し精子産生能の低下を思わせると指摘している

また 1982 年、吉田（日泌会誌 73 : 1416-1421）が 1976 年から 1978 年の 2 年間に調査した 22 才から 29 才までの 126 人の医学生精液所見を報告している。3 日以上禁欲期間をおいて検査をおこなっているが極端に精子濃度が低いものは 5 日以上禁欲期間をおいて再検し所見の良好なデータを用いている。その結果は、精液量 $3.0 \pm 0.9\text{ml}$ で無精子症のものが 1 例あり、それを除いた平均は精子濃度 $106 \pm 50 \times 106/\text{ml}$, 総精子数 $3131 \pm 65 \times 106/\text{ml}$ であった。

健康男性の調査はこの 2 件のみで長期に渡っての比較検討した論文は皆無である。妊孕能が明らかである男性の精子濃度についての報告は男子不妊症の臨床統計の中に少々記載されているのみである。

6. 精子濃度減少の正否に関する問題点

Carlsen らの文献調査による論文を中心に問題点を上げる。

調査法のバイアス ; Index Medicus, Current List, MEDLINE とから検索してこの方法自体が出版物の選択バイアスを生じてかならずしもすべての報告を網羅していない。我々は 1990 年までさらに 13 件の論文を見つけている。集められた文献 81 件中米国が 47% を占める。特に 1970 年以前のサンプルは 94% は米国人でこのうち 87% はニューヨークの人ですべてのサンプル中最も高い精子濃度になっている。1970 年以後、50% が米国人特にニューヨークの人は 25% であったことから Carlsen のメタ分析で初期のデータは精子濃度の高かったニューヨークの影響が強いとの指摘があり、地域的、人種的多様性に問題がある。サン

プル数は人口数に比例していない。サンプル提供者の選択バイアス；多くのサンプルは精液銀行への提供者、精管結紮術前、健康な男性等ですすでに妊孕能が明らかな人、不明な人も含まれていたり、不妊相談に参加している人、不妊治療を受けていてその後妊娠した人も含まれている。年齢が17才から64才までと広い。年齢の上昇につれて精子濃度が減少することも報告されており年齢によって比較すべきである。検査上のバイアス；精液の質に影響を及ぼす禁欲期間が一定していない。禁欲期間を1日から7日までの範囲で厳密にすることで総精子数に2倍から4倍の差が生じている。精子濃度の検査法が一致していない。1回のみ検査結果あるいは数回の検査の内一番良い結果を採用している論文もある。当然検者も異なっている。最近の論文では検査のプロトコールを一定にして同一施設からの報告も見られている。統計上の問題点；サンプル数の多寡に関係なく解析した。規模の大きい施設のデータは精子数の減少を認めていない。精子濃度と時間について時系列的分析が行われるときには分析方法の厳格な適用が求められ単純回帰直線は適さないとの意見がある。統計の解析法によって結論が異なる。

7. まとめ

上記の問題点から現在のところ一般的な健康男性、または生殖能力のある男性全般について精液の質が低下して来ているとの結論を導くのは無理があると言わざるをえない。しかしながら総じて精子の質が低下しているとする研究がなされていることは少なくとも生殖機能を損なう環境的要素の危険性への関心を高めていることは否めない。男子不妊症の実態調査を行う上でまず妊孕能を有する正常な男性生殖機能の実態を知る必要がある。精子濃度が50年間に $113 \times 10^6/\text{ml}$ から $66 \times 10^6/\text{ml}$ と減少したからと言って直ちに妊孕能が低下したとの結論にはならない。今後の課題として精子濃度、運動率、精子奇形率を含めより正確な妊孕能の判定すなわち精子の質を評価するパラメーターを開発するとともに、世界各国が同じプロトコールに則って精液調査を行わねばならない。注目すべきことは、Sharpeらが述べているように、環境中のエストロゲン用物質が精子数の減少や精巣腫瘍、尿道下裂、停留精巣等の男性生殖器官の障害に関連していると示唆されている点である。野生動物においてはワニの陰茎の發育不全により出生率が減少したのはDDTと関係ありとする説や、小亀の減少から雌性化した雄の鳥に至るまでの野生動物へのホルモン攪乱物質の影響などが報告されている。一方、人においては胎児期のDiethylstilbestrolの曝露によって、あるいはベトナム退役軍人のDioxinの曝露によって精子数が低下したとの報告も見られる。今後、環境汚染物質の男性生殖機能への影響について基礎的、臨床的研究がなされなければならない。

参考文献

- MacLeod J. and Wang Y.: Male fertility potential in terms of semen quality: A review of the past, a study of the present. *Fertil Steril* 31:103-116, 1979
- Carlsen E., et al.: Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Br Med J* 305: 609-613, 1992
- Sharpe R. and Skakkebaek N.S.: Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 341:1392-1395, 1993
- Irvine D.S.: Falling sperm quality. *Br Med J* 209: 476, 1994
- Farrow S.: Falling sperm quality: fact or fiction? *Br Med J* 309: 1-2, 1994
- Auger J., et al.: Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med* 332: 281-285, 1995
- Olsen G.W., et al: Have sperm counts been reduced 50 percent in 50 years? A statistical model revisited *Fertil Steril* 63: 887-893, 1995
- Fish H., et al: Semen analyses in 1283 men from the United States over a 25-year period: no decline in quality. *Fertil Steril* 65:1009-1014, 1996
- Paulsen C.A., et al: Data from men in greater Seattle area reveals no downward trend in semen quality: further evidence that deterioration of semen quality is not geographically uniform. *Fertil Steril* 65:1015-1020, 1996

Abstract

Is decline in sperm count among normal male during several decades fact?

St. Marianna University School of Medicine

Department of Urology

Teruaki Iwamoto

Tomohiko Matsushita

More recent reports have emphasized that there has been a trend for semen quality in normal men to decline over the past several decades.

Carlsen et al. in a meta-analysis of 61 published papers in 22 countries found a trend toward decreasing sperm count and seminal volume over the past 50 years. They reported a significant decrease ($P < 0.0001$) in mean sperm concentration from $113 \times 10^6/\text{ml}$ in 1940 to $66 \times 10^6/\text{ml}$ in 1990, a decline of 42%. In the most recent report, Auger et al also reported that the mean concentration of sperm in fertile men in Paris decreased by 2.1% per year, from $89 \times 10^6/\text{ml}$ in 1973 to $60 \times 10^6/\text{ml}$ in 1992 ($P < 0.001$). Other many studies in the literature have also suggested a decline in semen quality over time.

On the other hand, Paulsen et al reported that there was no decrease in sperm density in 510 healthy young men in Seattle studied between 1972 and 1993. Fisch et al reported no decline in sperm count over a 25-year period from 1970 to 1994 in the United States (NY, MN, CA).

When the data reported in Carlsen et al for the time period beginning with 1972 were reanalyzed by several investigators, there was no significant effect of time and the data from 1972 to 1992 also showed no significant decrease in sperm density in this 20-year period. Thus, an analysis of Carlsen's work shows that significant biases could have skewed their results. These biases included failing to account for age and duration of abstinence, methodological inconsistencies, and geographic variations in semen quality.

Because some studies have shown some decline in semen quality, there may be geographic differences in findings of abnormal reproductive health. Sharpe and Skakkeback have suggested that these "hormonal disrupters" in environment have profoundly influenced male reproductive health leading to declining sperm counts. This possibility deserves further examination and consideration. A multicenter study involving proven fertile men, same protocol of semen analysis including same duration of abstinence and a varied population worldwide, with attention paid to the degree of environmental toxin or pollutant contamination should be carried out.

正常男性の精子濃度に関する文献調査

| Reference No. | Study | Year | Country of study | No of men | Mean concentration (millions/ml) | Fertility status* |
|---------------|------------------------------|-------------|----------------------|-------------|----------------------------------|-------------------|
| 1 | Hotchkiss et al | 1938 | United States | 200 | 120.6 | 1 |
| 2 | Hotchkiss | 1941 | United States | 22 | 107.0 | 2 |
| 3 | Weisman | 1943 | United States | 25 | 66.9 | 1 |
| 4 | Varnek | 1944 | Denmark | 50 | 85.7 | 1 |
| 5 | MacLeod and Heim | 1945 | United States | 100 | 134.0 | 2 |
| 6 | Robles | 1947 | Peru | 50 | 103.2 | 2 |
| 7 | Farris | 1949 | United States | 49 | 145.0 | 1 |
| 8 | Falk and Kauffman | 1950 | United States | 100 | 100.7 | 1 |
| 9 | MacLeod and Gold | 1951 | United States | 1000 | 107.0 | 1 |
| 10 | Lampe and Masters | 1956 | United States | 21 | 135.0 | 2 |
| 11 | Furuhjelm et al | 1962 | Sweden | 116 | 139 | 2 |
| 12 | Freud | 1962 | United States | 12 | 83 | 2 |
| 13 | Rutherford et al | 1963 | United States | 100 | 110.0 | 1 |
| 14 | Zimmerman et al | 1964 | United States | 50 | 96.6 | 2 |
| 15 | Freund and Davis | 1969 | United States | 13 | 48.4 | 1 |
| 16 | Eliasson | 1971 | Sweden | 29 | 85.9 | 1 |
| 17 | Sturde et al | 1971 | Germany | 100 | 74.4 | 1 |
| 18 | Santomauro et al | 1972 | United States | 79 | 60.0 | 1 |
| 19 | Nelson and Bunge | 1974 | United States | 386 | 48.0 | 1 |
| 20 | Naghma-E-Rehan et al | 1975 | United States | 1300 | 79.0 | 1 |
| 21 | Sobrero and Rehan | 1975 | United States | 100 | 81 | 1 |
| 22 | Glaub et al | 1976 | United States | 13 | 83.2 | 2 |
| 23 | Polakoski et al | 1977 | United States | 7 | 52.7 | 2 |
| 24 | Smith and Steinberger | 1977 | United States | 2000 | 70 | 1 |
| 25 | Whorton et al | 1977 | United States | 11 | 93 | 2 |
| 26 | Zukerman et al | 1977 | United States | 4122 | 63 | 1 |
| 27 | Brushan et al | 1978 | India | 66 | 51.4 | 2 |
| 28 | Broer et al | 1978 | Germany | 12 | 89.5 | 1 |
| 29 | Rehewy et al | 1978 | United States | 33 | 100.2 | 1 |
| 30 | Soules et al | 1978 | United States | 13 | 86 | 2 |
| 31 | Nikkanen | 1979 | Finland | 21 | 131.0 | 2 |
| 32 | Roy and Chatterjee | 1979 | India | 14 | 104.3 | 2 |
| 33 | Bahamondes et al | 1979 | Brazil | 185 | 67.6 | 1 |
| 34 | Smith et al | 1979 | United States | 50 | 61.4 | 1 |
| 35 | Glass et al | 1979 | United States | 22 | 62 | 2 |
| 36 | Rosenman et al | 1979 | United States | 52 | 61 | 2 |
| 37 | Lapido | 1980 | Nigeria | 53 | 71.2 | 1 |
| 38 | Aabyholm | 1981 | Norway | 51 | 89.0 | 1 |
| 39 | Meyer | 1981 | United States | 89 | 115.0 | 2 |
| 40 | Jouannet et al | 1981 | France | 324 | 95 | 1 |
| 41 | 生垣・熊本 | 1981 | 日本 | 207 | 66.5 | 2 |
| 42 | Rehan et al | 1981 | United States | 1300 | 79 | 1 |
| 43 | Nieschlag et al | 1982 | Germany | 20 | 78.0 | 1 |
| 44 | Hamill et al | 1982 | United States | 90 | 76.0 | 2 |
| 45 | Tjoa et al | 1982 | United States | 4435 | 66.0 | 2 |

| Reference No. | Study | Year | Country of study | No of men | Mean concentration (millions/ml) | Fertility status |
|---------------|----------------------------|-------------|-----------------------|-------------|----------------------------------|------------------|
| 46 | Bostofte et al | 1982 | Denmark | 436 | 80 | 1 |
| 46 | Bostofte et al | 1982 | Denmark | 1077 | 73.4 | 2 |
| 46 | Bostofte et al | 1982 | Denmark | 961 | 54.5 | 2 |
| 47 | 吉田 | 1982 | 日本 | 125 | 106 | 2 |
| 48 | Borghini and Asch | 1983 | United States | 22 | 60.3 | 1 |
| 49 | Stanwell-Smith et al | 1983 | United Kingdom | 38 | 78.3 | 1 |
| 50 | Osser et al | 1983 | Sweden | 63 | 99.1 | 1 |
| 51 | Schwartz et al | 1983 | France | 809 | 102.9 | 1 |
| 52 | Sheriff | 1983 | Libya | 1500 | 65.0 | 1 |
| 53 | Handelsman et al | 1984 | Australia | 119 | 83.9 | 2 |
| 54 | Panidis et al | 1984 | Greece | 114 | 72.0 | 1 |
| 55 | Lewis et al | 1984 | United States | 9 | 58.9 | 1 |
| 56 | Swanson et al | 1984 | United States | 36 | 59.0 | 1 |
| 57 | Laufer et al | 1984 | Israel | 12 | 102.0 | 1 |
| 58 | Wang et al | 1985 | Hong Kong | 1239 | 83.0 | 2 |
| 59 | Heussner et al | 1985 | United States | 20 | 65.0 | 2 |
| 60 | Levin et al | 1986 | United States | 12 | 68.0 | 2 |
| 61 | Osegbe et al | 1986 | Nigeria | 100 | 54.7 | 1 |
| 62 | Aribarg et al | 1986 | Thailand | 307 | 52.9 | 1 |
| 63 | Menkveld | 1986 | South Africa | 322 | 62.08 | 2 |
| 64 | Kirei | 1987 | Tanzania | 120 | 66.9 | 1 |
| 65 | Chan and Wang | 1987 | Hong Kong | 36 | 62.4 | 1 |
| 66 | Rasmussen et al | 1988 | Denmark | 14 | 70.3 | 2 |
| 67 | Giblin et al | 1988 | United States | 28 | 86.6 | 2 |
| 68 | Welch et al | 1988 | United States | 40 | 78.6 | 2 |
| 69 | Barratt et al | 1988 | United Kingdom | 49 | 73.0 | 1 |
| 70 | Ibrahim et al | 1988 | Kuwait | 20 | 60.7 | 1 |
| 71 | Coutinho and Melo | 1988 | Brazil | 12 | 103.7 | 1 |
| 72 | Shrivastav et al | 1989 | United Kingdom | 15 | 64.5 | 2 |
| 73 | Badenoch et al | 1989 | United Kingdom | 104 | 91.3 | 1 |
| 74 | Pol et al | 1989 | France | 1222 | 77.7 | 1 |
| 75 | Sobowale and Akiwumi | 1989 | Nigeria | 20 | 87.9 | 1 |
| 76 | Bonde | 1990 | Denmark | 54 | 58.6 | 2 |
| 77 | Ginsburg et al | 1994 | United Kingdom | 160 | 101 | 2 |
| 77 | Ginsburg et al | 1994 | United Kingdom | 106 | 96 | 2 |
| 78 | Auger et al | 1995 | France | 1351 | 98.8 | 1 |
| 79 | Fisch et al | 1996 | United States | 684 | 114.0 | 1 |
| 79 | Fisch et al | 1996 | United States | 254 | 110.9 | 2 |
| 79 | Fisch et al | 1996 | United States | 124 | 106.3 | 2 |
| 80 | Van Waeleghem et al | 1996 | Belgium | 416 | 66.8 | 2 |
| 81 | Irvine et al | 1996 | United Kingdom | 577 | 104.5 | 2 |

*Fertility status: 1 = men with proved fertility, 2 = normal men of unknown fertility
(Carlsenらの論文をもとに文献調査、太字は新たに加えた文献)



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約 本分担研究班では男性不妊の実態調査の中に正常男性の精子数についての調査を組み入れた。その背景は最近にわか環境汚染が生殖能力に与える影響についての懸念が増大し精子数が低下しているとの論文が発表されたからである。その発端となった論文は Skakkebeak グループらが過去 50 年間に発表された論文からデータを解析して精子濃度が 42%減少しているとのショッキングな内容であった。

1992 年 Carlsen らは 1930 年から 1991 年までに発表された 22 カ国、61 件の論文を収集しその論文に含まれる 14947 人の男性(特に選別していない健康な男性または妊孕能があることが確認されている男性)について平均精子濃度、精液量を調査した。50 年間のデータ分析はサンプル数で加重平均したデータの線型回帰分析で行った結果、1940 年の $113 \times 10^6/\text{ml}$ から 1990 年の $66 \times 10^6/\text{ml}$ へと 42%有意に減少し、また精液量は 3.40ml から 2.75ml と有意に減少していることが示された。精子濃度と精液量を掛けた総精子数、言い換えると精子の生産能力については平均精子濃度の減少以上にさらに低下している。これらの結果から過去 50 年間に於いて精液の質的低下については男性生殖能力の全般的な低下を示していると結論付けた。文献調査ではなく個々の国、あるいは同一施設からの報告を見るとデンマーク(コペンハーゲンを中心)では 1952 年と 1972 年を比較し 20 年間で $73.4 \times 10^6/\text{ml}$ から $54.5 \times 10^6/\text{ml}$ に有意に減少、米国からは 1973 年から 1980 年の 8 年間に精液提供者になろうとした男性の質的低下、パリでは 1973 年の $89 \times 10^6/\text{ml}$ から 1992 年の $60 \times 10^6/\text{ml}$ へと減少し運動精子数及び正常形態精子数もそれぞれ有意に減少、ベルギーからは過去 19 年間に精子濃度は $12.6 \times 10^6/\text{ml}$ 減少、スコットランドにおいて 1959 年以前と 1970 年以降に生まれた男性で誕生年の増加に伴って精子濃度が $98 \times 10^6/\text{ml}$ から $78 \times 10^6/\text{ml}$ に減少していること、ロンドンでは infertile female のパートナーの精子濃度を 1978 年から 83 年までと 1984 年から 89 年までを比較したところ $101 \times 10^6/\text{ml}$ から $96 \times 10^6/\text{ml}$ まで減少している、と報告している。

一方、精子濃度は低下していないとする論文も報告されている。米国内(NY, MN, CA) の 3 カ所で 1970 年から 1994 年まで調査を行わずかであるが有意に過去 25 年間に精子濃度の増加を示し、シアトルでも減少を認めていない、フランス、Toulouse 地方においても 1972 年から 1992 年の 20 年間で精子濃度の減少は見られない、との論文がある。

Carlsen らの論文も含め精子数が低下しているとの結論に対して出版物の抽出方法によるバイアス、精液調査の対象者の選択法、その対象数、対象年齢、禁欲期間の問題、検査方法の相違、統計処理法等々、多くの問題点が指摘され必ずしも精子濃度は低下していないと疑問視する論文が見られる。

今後の問題点として精子濃度、運動率、精子奇形率を含めさらに妊孕能の判定すなわち精子の質を評価するパラメーターの開発そして世界各国が同じプロトコールに則って精液

調査を行わねばならない。