

化学物質曝露と健康影響

～雄性生殖機能からのアプローチ～

押尾 茂

Effects of Exposure to Chemicals on Male Reproductive System

Shigeru OSHIO

はじめに

世界には化学物質（医薬品を含む）が約3,000万種存在するといわれている。その中で医薬品は、開発過程で実験動物を対象として、一般毒性・遺伝毒性・生殖毒性試験などが実施され、さらに臨床試験を実施することで、人に対する有害作用・副作用に至るまで詳細な検討が行われてから、上市される。一方、医薬品以外の化学物質については、毒性の検討は必須ではない。さらに、新たな化学物質は日々現れているので、一般に使用される化学物質の中で、人の健康に影響を与える可能性があるもの全てについて迅速に検討することは不可能である。

本稿では、医薬品を含む化学物質曝露が健康に及ぼす影響について、我々の研究成果の一部を紹介し、さらに本分野の今後の研究の方向性について解説する。

精子数の変化

1992年に Carlsen らによって、精子数（濃度）が過去50年間に半減したという報告がなされ、その論文の中では、同時に精巣腫瘍や尿道下裂などの男児生殖腺奇形の発生率が高くなっていることも述べられた。さらに、その原因の1つとして、内分泌攪乱化学物質（いわゆる“環境ホルモン”）が取り沙汰されたことから、この論文は世界的に注目を集めたのである。

私は前任の帝京大学医学部泌尿器科在勤中に、

科学研究費および旧科学技術庁振興調整費の支援を受けて、全国、400名余りを対象にして精液調査を行い、(1) 年齢で区切ると、若い年代ほど精子数が少ないこと、(2) 地域差が存在すること、(3) 都内近郊在住者の20代に絞ると、1980年代に比較して2000年前後では精子数減少など、精液性状の悪化が認められることを報告している。現在では、経年的にヒト精液性状は全般に悪化していること、精子濃度には人種差が存在するということが、コンセンサスが得られている。

これらの結果をより精度の確かなものにするには、永年にわたって同じ年代の男性の精液検査をし続けるという地味な仕事が必要である。本分野ではデンマークの結果がよく引用されるが、彼の地では20歳の徴兵検査時に精液検査が一般健康診断の一部として組み込まれているとのことである。しかし、わが国ではこのような地味な研究には公的研究費も付かなくなっているため、わが国の男性生殖機能変化に関する基礎的調査研究は止まった状態にある。

雄性生殖毒性研究

生殖はその英名である reproduction が示すとおり、生物の最も基本的かつ重要な機能である子孫をつくる過程であり、そこに何らかの異変が起こればその種の存続に直接影響する。このように、生殖過程に及ぼす影響を検討することは重要なことで、毒性試験のなかには「生殖毒性」という項目が存在している。そこでは、受精、性周期、受胎

能、分娩の異常、産仔の形態異常などの機能異常などが検討されている。これらは、主として雌性生殖過程に関する事項である。これは、サリドマイド事件の反省から、胎児への影響を検討することが始まったことに起因している。

一方、生殖はもちろん、雌だけでは成立せず、雄の生殖能に関する検討もすべきであるとの議論が30年ほど前からおこり、成獣曝露による精子形成能や精子受胎能への影響が検討項目に選ばれるようになった。しかし、次世代影響に関しては、妊娠する雌と異なり、精子は受精させて、遺伝子を与えるだけで役割が終わると考えられているためか、医薬品の開発時に検討されることはなく、その他の人に係わる化学物質においても今のところ検討されていない。

医薬品と精液性状

医薬品や健康食品、サプリメントの服用による生殖への影響は、検討される必要がある分野ではあるが、毒性を除いては十分な検討が行われているとはいえない。

前任校在勤中の自験例では、不妊外来を受診した患者さんに、服薬歴を尋ねたところ、一例目はクローン病に対するスルファサラジンを服用中、二例目は受診10年前に胃がんの手術を受け、現在、5-FU服用中という例があった。この2薬はともに、精子性状を悪化させることが添付文書またはインタビューフォーム(IF)に記載されているが、主治医は現病治療を優先して投薬したものである。ともに主治医と連絡をとったが、前者はクローン病治療を優先したので服薬を継続し、精液性状は改善しなかったが、後者では服薬中止により精液性状が回復した。

上述の5-FUのように抗がん剤を服用中ということであれば、造精機能障害が起こることは容易に推測可能であるが、その他の薬剤についてはすぐにはわからない場合も多い。したがって、必要に応じて、添付文書だけでなくインタビューフォーム(IF)まで遡って調べることが必要となる。最近の例では、男性型脱毛治療薬であるプロペシア(finasteride)は、IFでは毒性試験で投与後の雄ラットを繁殖に用いるとその産仔が減少すると

いう記載があるが、添付文書には記載されていない。これらは、ドラッグインフォメーション活動の一環であるので、薬剤師に依頼することで情報が得られる。

次世代影響から先制医療へ

化学物質等の健康影響に関して、過去20年間程を顧みした場合、ディーゼル排ガス、内分泌かく乱化学物質(環境ホルモン)、PM2.5(微少粒子状物質)などが大きな社会問題となってきた。我々は、これらの物質の影響に対してその初期から研究に取り組み、今までにディーゼル排ガス曝露、PM2.5やその本体であるナノ粒子曝露により、成獣曝露時だけでなく、胎仔期曝露で生まれた雄が成獣になってから精子形成能が低下すること、神経系の発達が障害を受けること、さらに化学物質曝露が性決定機構に影響を及ぼすことなどを報告している。

上記の私たちの研究のみならず、親(雌雄を問わず)に化学物質曝露などを行ったあと、正常雌と交配してその産仔を得て、飼育すると、産仔がその成長に伴って種々の病態を示すことが、最近報告されるようになってきた。

最近の疫学研究では、妊婦がダイエットなどで低栄養状態にあると、出生児は低体重児となり、その子は将来的に“肥満”“糖尿病”“高血圧”などの発症リスクが高くなるという報告がある。さらに、高齢父親の子は母親の年齢に係わらず、自閉症リスクが上昇するという報告もある。

この考えは、以前は、「次世代影響」の一部といわれてきたが、最近の研究成果から、「受精時、胎芽期、胎児期の子宮内及び乳幼児期の望ましくない環境がエピゲノム変化を起し、それが疾病素因となり、出生後の環境との相互作用によって疾病が発症する。生活習慣病等の多因子疾患はこの2段階を経て発症する。」という「DOHaD(Developmental Origins of Health and Disease)」学説と呼ばれるようになってきている。これは、次世代の安全と健康のためには、出生前の親の段階から健康維持に努める必要があることを示唆するものであり、今後の健康問題を考える上で、新しい切り口を与えるものとして「先制医療」

という考え方が提案されている。

おわりに

化学物質は医薬品を含めて、服用（投与）により人に何らかの影響が生じるが、その詳細な機序や正しい評価方法はまだわからないというのが実情である。

本稿が、診療上、化学物質に曝露される可能性が高い歯科医師の皆様に対して何らかの情報提供になれば幸いである。

本論文の要旨は第60回奥羽大学歯学会（平成27年11月14日 郡山市）特別講演において発表した。