

男性の年齢と精液所見、妊孕能、そして子の健康について

晩婚化が進み、子供を持ちたいと希望する男性の年齢も上がっている。女性の年齢と卵子の老化については多くの研究が発表されかなり多くの信用できる事実が一般の方にも知られるようになりました。女性の年齢が上がるにつれて卵子は老化して、妊娠率が低下し、流産率が上昇する、そして子供の染色体異常を伴う確率が上昇するというものです。一方男性については多くの研究が発表されてきていますが、結論が相反するものであったりするなど、女性ほど良く分かっていないのが現状です。今回はこれまでに研究報告された論文をレビューしたものが生殖医療の分野では権威ある医学雑誌 Fertility and Sterility に発表されました。それを元に話しをしていきたいと思ひます。

Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age.

R. Ramasamy ら。Fertility and Sterility vol 103, 2015.

下のグラフは英国において 1993-2003 年に結婚した男性の元に生まれた子供の数を男性の年齢別に表したものです。上のグラフは 35 歳未満の男性を 5 歳区切りにして、それぞれにおける出生した子供の数を示します。どの年齢でも出生数が減少していますね。一方下のグラフは 35 歳以上の方を 5 歳区切りで見たものですが、どの区分でも出生した子供の数が多くなる傾向にあります。

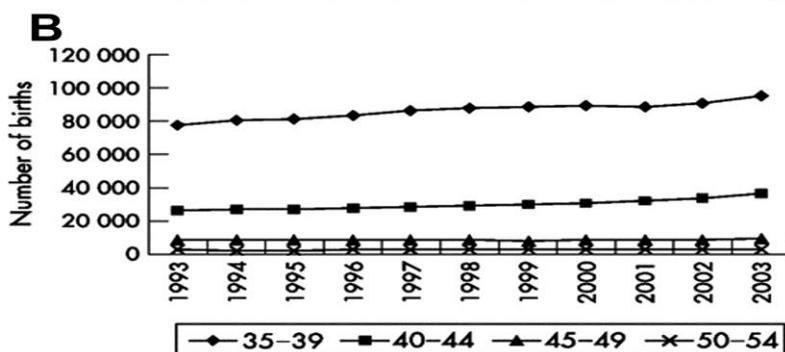
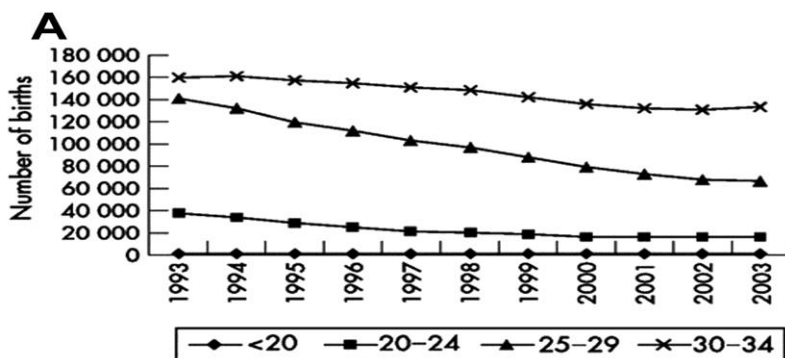
これは **近年、子供をもつける男性の年齢が上がってきていることを示しています。**

男性の年齢が高くなると、

- 精液所見については運動率の低下・正常形態率の低下
- 妊娠率の低下
- 流産率の上昇

そして、生まれた児の障害に結びつくような遺伝的な異常の発生する確率が高くなることはあるようです。

- 認知神経学的な異常
- ある種の癌の発生
- 遺伝子や染色体異常



女性は35歳を契機として妊孕能の低下、染色体異常児の増加などの加齢による影響が顕著になることは一定の認識を得ていますが、男性においては何歳から加齢の影響が出るのかの一定の認識は未だありません。

妊娠のしやすさ（妊孕能）と男性の年齢

- 妊娠を望んでから妊娠が成立までの期間はどれくらいでしょうか？

一年以内に妊娠が成立する可能性は25歳未満の男性に比べて、35歳以上の男性では半分になるそうです。つまり、男性の年齢が高くなると妊娠しにくい、妊娠成立までに時間を要するということですね。

Ford, W.C.ら *Hum Reprod.* 2000; 15: 1703–1708

- ホルモン関係はどれくらいでしょうか？

精巣で造られるテストステロンという男性ホルモンは年齢と共に低下します。テストステロンは異性を意識する気持ち、性交回数、陰萎（勃起不全）、精液所見の低下に影響を与えます。つまり妊孕能が低下してくるわけです。テストステロンが低いとされる血中濃度は300ng/dl未満（低テストステロン状態）ですが、60歳以上の男性では20%の方が低テストステロン状態、70歳以上では30%、80歳以上では50%が低テストステロン状態であると報告されています。

Harman, S.M.ら。 *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 724–731 Hellstrom, W.J.ら。 *J Androl.* 2006;27: 421–428

- 精巣への影響は？

精巣には精子の素となる精子幹細胞、男性ホルモンを作る細胞（ライディッチ細胞）、支持細胞（セルトリ細胞）がありますが、これらの数は年齢とともに減ってくるそうです。つまり精巣機能も低下してくることになります。精子所見では精液量・精子運動率・精子正常形態率が年齢と共に低下してきます。

精子提供、人工授精、体外受精などにおいても妊娠率が年齢と共に低下してきます。その原因として精子の遺伝子(DNA)の損傷が上げられます。一般的にDNA損傷率が30%を超えると妊娠率が下がるとされています。60歳から80歳の間の年齢の方の射精された精子を調べてみると88%の精子でDNAの損傷があるとの報告があります。

Wyrobek, A.J.ら。 *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103: 9601–9606

DNA損傷の原因は活性酸素や精索静脈瘤などがあります。精索静脈瘤とは精巣の周りの血流が悪く静脈が太く怒張してしまう病態です。血流の低下や活性酸素の上昇などにより精巣の機能悪くなるだけでなく、精子がダメージを受けてしまいます。精液所見が回復すること期待して手術を行うことがあります。効果については賛否両論あるのですが、最近の研究からは手術による精液改善効果は期待できると結論づける報告が多くなっています。

残念ながら、夫婦の年齢の増加と共に流産や早産のリスクは高くなっていきます。母体の年齢が35歳を超えると流産率が上がりますが、更に男性の年齢が40歳以上であると更に流産率が上がるようです。これは男性側の加齢による遺伝子の異常の為と言われていいます。流産だけでなく生まれた子供の健康に関わる遺伝子疾患が増えるとも言われています。

Rochebrochard, E. and Thonneau, P. *Hum Reprod.* 2002; 17: 1649–1656

もう一つの研究では、男性が50歳以上である妊娠23821人において流死産となるリスクは2倍になるとの報告があります。

Nybo Andersen,ら *Am J Epidemiol.* 2004; 160: 1214–1222

このような報告を考えると、男性の年齢が妊娠の予後や児へ影響を与えることは否定できないようですね。

男性の年齢と児の疾患について

女性が閉経を迎えるということは、卵子が枯渇してしまうことを意味します（実際には閉経を迎えるころの卵巣にも千個ほど卵子残っているようですが、排卵はしません）。男性は生涯に渡り精子を造り続けます。それでもやはり造精子機能や精巣の機能に対して年齢は影響してきます。何歳から閉経というような決定的な時期はなく、徐々に機能が低下し続けるということになります。

ところで、精子と卵子が受精して発達しヒトとなるわけですが、最初は**受精卵**から胚になり、そして胎児となりヒトに成長します。胚から胎児になる過程で胚の細胞は様々な臓器（神経、脳、皮膚、消化器、循環器、運動器官、骨、泌尿生殖器などなど）に分化していきます。泌尿生殖器系の中にも多くの臓器がありますが、女性の胎児なら**卵巣**、卵子を造ることになりますし、男性の胎児なら**精巣**、精子を造るようになります。**受精卵**から長い時間をかけてヒトとして誕生し、赤ちゃんから大人になり排卵するようになりますが、排卵されるような成熟した卵子になるまでには、受精卵から数えて23回の細胞分裂を行っています。一方、男性では思春期までに30回細胞分裂をして精子になります。思春期以降は精子の元となる幹細胞は16日毎（一年では23回）に分割をするようになります。15歳から始まったとして70歳になる男性では1300回の分裂の後に精子が造られることとなります。細胞分裂の度にDNA(遺伝子)は複製されるわけです。DNAの複製では時々修復不可能な失敗を起こして遺伝子変異が起こります。細胞分裂の回数が多いほど遺伝子変異が起こる可能性が高くなりますから、年齢が高くなるに従い遺伝子異常の発生が起こる確率が高くなるのが想像できますね。実際にKongらは2012年に78組の親子で全ての遺伝子配列調べたところ、子供に発生する遺伝子の突然変異は父親の年齢と関係があることを報告しています。 Kong, A.,ら. *Nature*.2012; 488: 471-475

特に、**自閉症スペクトラム**に関係する遺伝子の異常が父親の年齢と強く関係するそうです。この研究が発表されてから若い内に精子を凍結保存することの可否が話題になりました。精子を凍結した場合には人工授精か体外受精をしなければなりませんから異論も多いところですね。

男性の年齢する関係する子供疾患の一覧を示します。

父親の年齢が関係する児への遺伝的影響

	父親の年齢	相対リスク比	発症頻度	補正リスク
軟骨無形成症	>50	7.8	1/15,000	1/1,923
Apert 症候群	>50	9.5	1/50,000	1/5,263
Pfeiffer 症候群	>50	6	1/100,000	1/16,666
Cruzon 症候群	>50	8	1/50,000	1/6,250
神経繊維腫 1	>50	3.7	1/3,000-1/4,000	1/810-1/1,080
網膜芽細胞腫	>45	3	1/15,000-1/20,000	1/5,000-1/6,667
ダウン症候群	40-44	1.37	1/200 ^a	1/876 ^a
クラインフェルター症候群	>50	1.6	1/500 (男性)	1/312 (男性)
てんかん	40-45	1.3	1/100	1/77
乳がん	>40	1.6	1/8.5	1/5.3
小児白血病	>40	1.14	1/25,000	1/21,930
小児中枢神経腫瘍	>40	1.69	1/36,000	1/21,302

この表の見方

例) 軟骨無形成症を見て下さい。父親の年齢が50歳を超えると、50歳未満の父親に比べてこの疾患が起こるリスクは7.8倍高くなります。この疾患の一般的な発症頻度は15,000人に一人なのですが、父親が50歳を超えていると、発症頻度は1,924人に一人と高くなります。

a : ダウン症候群の検討では母親の年齢は20-29歳に限定しています。

単一遺伝子の異常

軟骨無形成症は父親の年齢が関係すると疑われた最初の先天異常です。軟骨無形成症は**小人症**の原因で最も多いものです。小人症は低身長で、四肢が短く、頭蓋骨が大きく、額の突出を伴う顔貌低形成、掌が大きく幅広いなどが特徴の常染色体優性遺伝です。この病気は**繊維芽細胞成長因子受容体遺伝子 3 (FGFR3)**と言う難しい遺伝子の異常が関係しています。この遺伝子は成長ホルモンの一種と関係した遺伝子で、これが巧く働かない為におこる疾患です。因みに**FGFR2**という遺伝子の異常も父親の年齢と

関係しているとの報告もあります。この異常が **Crouzon 症候群, Apert 症候群, Pfeiffer 症候群**などの原因になります。いずれも常染色体優性遺伝の**頭蓋骨融合症候群**です。頭蓋骨が早期に融合してしまうために頭蓋の変形、前額突出、眼球突出などを呈します。

RET 遺伝子(RET 癌原遺伝子)の異常も父親の年齢と関係していることが知られている。この遺伝子が働かないと**ヒルシュブルグ病(先天性巨大結腸症)**という疾患になり、この遺伝子が働き過ぎると癌、とくに**甲状腺癌、副腎癌、副甲状腺癌**などの内分泌器官の癌になることが知られています。

染色体異常と男性の年齢

染色体の数の異常で有名なのが**ダウン症候群**ですね。ダウン症候群は 21 番目の染色体が通常より一本多く三本あるために起こる異常です。この 9 割は母親側、つまり卵子の減数分裂の失敗により二本の 21 番染色体を卵子が保持してしまい、父親からの 1 本と合わさって三本になるのですが、10%は父親側、つまり精子が二本の 21 番染色体を持つためであると言われています。そして父親の年齢が高くなるとこの頻度は高くなるようです。

クラインフェルター症候群という先天性疾患は X 染色体を通常より一本多く持つことによりおこる疾患です。性染色体は通常 XY の二本なのですが、XXY と X 染色体を一本多く持つことにより起こります。この一本多い X 染色体は 50%が精子由来、つまり父親由来と言われています。これも男性の年齢が高い方が、若い男性よりも多いことが報告されていますが、年齢により変わらないという報告もあります。また結論は出ていないようです。

子供の悪性腫瘍と男性の年齢

父親の年齢が高くなると**小児白血病、中枢神経系の癌**が子供に発生する確率が少し高くなり、子供が大人になってからは**乳がん**が父親の年齢と関係していることが報告されています。

まとめ

- 精子造精機能を含めた精巣機能は年齢と共に低下してきます。従って、精液所見（精液量、精子運動率、精子正常形態率、精子 DNA 損傷率の上昇）も低下してきます。精巣機能の低下による性交回数減少、精子所見の悪化による妊孕能の低下、流産率の上昇が示されています。
- 父親（男性）の年齢が何歳になったら子供に影響がでるのかという具体的な年齢をはっきり特定することはできません。むしろ年齢と共に右肩上がりに影響が強くなるということです。現時点では男性の年齢が高いからと言って特別な対応は取りません。妊娠を望む他の夫婦と同じに対応することになります。

文責 根岸広明