

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月25日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K11689

研究課題名(和文) 能動喫煙・受動喫煙の累積喫煙量がもたらす卵巣予備能低下と生活習慣病リスクの評価

研究課題名(英文) Assessment of ovarian reserve decline and lifestyle-related disease risk caused by cumulative smoking volume of active smoking and passive smoking

研究代表者

酒井 ひろ子 (SAKAI, Hiroko)

関西医科大学・看護学部・教授

研究者番号：90434927

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の対象者は、日本人男性の喫煙率が80%を超え、副流煙に長期間に曝された対象者で平均年齢は 48.32 ± 3.17 歳であった。自記式質問紙調査の結果、喫煙だけでなく受動喫煙の暴露にも更年期症状と抑うつ重症度を悪化させるリスクが示された。尿中コチニン値で評価した喫煙状況と暴露状況さらには、対象者の全生涯に渡る累積暴露推定量を半定量化式を用いて評価した結果ともに、喫煙に加え受動喫煙が更年期症状を悪化させるリスクとなる可能性を示唆した。さらには複数の要因の効果を調整する統計手法を用いた結果でも、受動喫煙が更年期症状を悪化させるリスクとなる可能性を示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は能動喫煙と受動喫煙が及ぼす更年期女性の健康への影響を評価した。卵巣予備能低下を早めるリスクの特定には至らなかったが、能動喫煙だけでなく受動喫煙が更年期症状と抑うつを悪化させ生活習慣病のリスクとなる示唆を得た。女性の健康寿命の延伸とQOLの向上のために、生涯にわたる女性の能動・受動喫煙の予防的取り組みが重要である。

研究成果の概要(英文)：The present study was performed for women with mean age of 48.32 ± 3.17 years born during a period from the 1960s to 1970s when the smoking rate of Japanese men exceeded 80% and there was exposure second-hand smoke for long period of years. The results of a self-administered questionnaire survey demonstrate that not only smoking, but also exposure to passive smoking has a risk to exacerbate menopause symptom and severity of depression. It was also shown that passive smoking could be a risk to exacerbate menopause symptom not only by status of smoking and exposure to passive smoking evaluated by urinary nicotine level, but also by exposure evaluation for subjects of estimated exposure accumulation amount over their whole life to date based on a semi-quantified formula as well as the results of statistical approach adjusted for the impact of multiple factors.

研究分野：生涯発達看護学

キーワード：更年期女性 受動喫煙 更年期症状 抑うつ症状 能動喫煙 生活習慣病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、わが国の女性の喫煙率は、生殖期世代から更年期世代で他世代と比較して高値を示している。特に更年期世代の女性は、1960-1970年代にかけて男性喫煙者率が70-80%を超える時代に生まれ副流煙の長期暴露を受けた対象者である。今後、女性喫煙者の有病率と死亡率が上昇することが予測されるが、副流煙暴露に関する女性特有の健康被害についての報告は、周産期合併症や胎児催奇形性、胎児体重、SIDS(乳幼児突然死症候群)など周産期を対象とする報告がほとんどである。最近では、能動喫煙と不妊症との関連で、喫煙女性の生殖補助医療による妊孕率が非喫煙女性より低いこと、能動喫煙の早期閉経に関する女性の卵巣機能への影響が示されている。しかし、受動喫煙の累積暴露のもつ卵巣機能への影響について明らかにした先行研究はほとんどない。本研究では、能動喫煙と受動喫煙が及ぼす更年期女性の健康への影響を更年期症状と抑うつ症状から評価し、さらには能動・受動喫煙が、更年期女性の卵巣予備能の早期低下、生活習慣病のリスクとなるかについて明らかにすることである。中年期以降の女性では喫煙の抗エストロゲン作用のため閉経年齢が早くなる事が示されており、早期閉経は女性の加齢を早め、高脂血症、骨粗鬆症を代表とする生活習慣病と加齢関連疾患の有病率を高めるが、受動喫煙による影響については未だエビデンスが乏しい。本研究は、生涯にわたる女性への能動喫煙と受動喫煙暴露の予防的取組みと女性の健康促進への根拠となり保健学に重要であると考えられる。

2. 研究の目的

1) 更年期女性における能動喫煙と受動喫煙と早期卵巣予備能の低下(早期閉経予測)との関連を明らかにする。

2) 更年期女性における能動喫煙、受動喫煙による健康(更年期症状・抑うつ重症度)への影響を明らかにする。

2) 更年期女性における能動喫煙、受動喫煙による生活習慣病発症リスクについて明らかにする。

3. 研究の方法

2015年7月27日-2017年12月15日に調査協力3施設の間ドックで、健康診査を受診した45歳-55歳の女性のうち研究参加に同意が得られ除外基準45名、完全データでない4例を除く353名を分析対象とした。

除外基準は高血圧・高脂血症・糖尿病の薬剤使用者、更年期症状と類似症状のある精神疾患と診断されている女性、甲状腺疾患と診断されている女性、手術的早発閉経の女性、更年期症状治療中の女性とした。353名を能動・受動喫煙状況による以下4群に分けて、比較検討を行なった。

1) 対象

生涯にわたり喫煙習慣をもたず家庭内、職場において受動喫煙の暴露を受けていない対象を非喫煙受動喫煙暴露なし群、生涯にわたり喫煙習慣をもたず現在までに受動喫煙の暴露を5日/週以上継続して1年以上受けた対象者を非喫煙受動喫煙暴露群、現在1年以上の習慣的な喫煙習慣をもつ対象者を喫煙群、過去に1年以上の習慣的な喫煙習慣をもっていたが現在は喫煙していない対象を過去喫煙群とした。

2) 健康評価指標 更年期症状

更年期女性の更年期症状についてKCSIを使用して評価した。本尺度はアメリカで開発されたKMI(Kupperman Menopausal Index)を日本人に特徴的と思われる症状を追加、改

良した更年期障害指数で、尺度評価に沿って 0-12 点, 13-22 点までを軽症, 23-33 点を中等症, 34-43, 44-51 点以上を重症と 5 段階に分類されている。

3) 健康評価指標 抑うつ重症度

対象者の抑うつ重症度を測定するために、アメリカの国立精神保健研究所で開発された、Center for Epidemiological Self-depression Scale(CES-D)うつ病自己評価尺度を用いた。1 項目が最高 3 点で、合計 0 点から 60 点の間で評価でき、合計点が 16 点以上であれば、うつ状態であるとスクリーニングすることが可能。

4) 能動・受動喫煙の暴露量評価

現在の能動喫煙・受動喫煙量を評価するために受動喫煙のバイオマーカーである尿中コチニンを用いた。尿中コチニン濃度はクレアチニン補正後の値を使用し、能動喫煙は尿中コチニン濃度 100ng/mgCre 以上とし、受動喫煙曝露は 5ng/mgCre 以上とした。

5) 卵巣予備能評価

卵巣予備能(残存卵胞数推定値)を測定する AMH(アンチミュラーリアンホルモン)検査を実施した。

6) 統計学的分析

解析には統計ソフト SPSSver.25 を使用し、統計学的有意水準は両側検定にて 5%とした。

4. 研究成果

1) 能動・受動喫煙と早期卵巣予備能の低下(早期閉経予測)との関連検討

AMH 値を Kolmogorov-Smirnov にて正規性の検定を行い、正規分布でないことを確認した。対象者の平均年齢は 48.32 ± 3.17 歳(範囲 45-55 歳)で 4 群間に差は示されなかった。 $(P=0.66)$ 非喫煙者受動喫煙暴露なし群 16 名(4.5%)、非喫煙者受動喫煙暴露あり群 243 名(68.8%)、喫煙者 25 名(7.1%)、過去喫煙者 69 名(19.5%)であった。

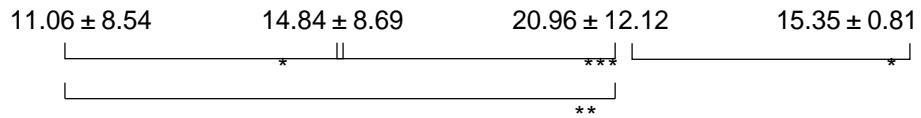
能動・受動喫煙の暴露による更年期女性の早期卵巣機能低下への影響について検討するために、45-49 歳、50-55 歳に分け、AMH 値を従属変数とし 4 群間差を Kruskal-Wallis 検定を用いて解析した。40 代、50 代共に、喫煙者群<過去喫煙者群<非喫煙者受動喫煙暴露あり群<非喫煙者受動喫煙暴露なし群の順に AMH は低値を示したが、帰無仮説は棄却されず($p=0.058$)、能動・受動喫煙の暴露による早期卵巣機能低下の傾向を示すが統計学的には有意な差が示されなかった。卵巣予備機能を示す AMH(抗ミュラー管ホルモン)は、前胞状卵胞や小胞状卵胞から分泌され、血中濃度は性周期による変動の影響を受けず、更年期女性の閉経期を予測する因子であることが立証されており、本研究では喫煙と受動喫煙の曝露による卵巣機能への影響を科学的に評価することを目的として使用したが、非喫煙者受動喫煙暴露なし群が全体の 4.5%であったことから、検定力が低く、本研究の結果から対象者数を算出し継続して評価する必要がある。

2) 能動・受動喫煙の暴露による更年期女性の更年期症状への影響評価

更年期症状の評価のために KCSI 総得点を対象者 4 群で、一元配置分散分析、多重比較には Tukey-Kramer 法を用いて評価した結果、以下の統計的有意差が示され能動喫煙だけでなく受動喫煙の暴露にも更年期症状を悪化させるリスクが示された。

表 1. 喫煙と受動喫煙の暴露状況と更年期症状(KCSI 総得点)

KCSI 得点	非喫煙者 受動喫煙暴露なし群 (n=16)	非喫煙者 受動喫煙暴露あり群 (n=243)	喫煙者 (n=25)	過去喫煙者 (n=69)
---------	-----------------------------	------------------------------	---------------	-----------------



** : p<0.01 *** : p<0.001

3) 能動・受動喫煙の暴露による更年期女性の抑うつ重症度への影響評価

抑うつ重症度の評価のために KCSI 総得点を対象者 4 群で、一元配置分散分析、多重比較には Tukey-Kramer 法を用いて評価した結果、以下の統計的有意差が示され能動喫煙だけでなく受動喫煙の暴露にも抑うつ重症度を悪化させるリスクが示された。

表 2 . 喫煙・受動喫煙の暴露状況と抑うつ重症度 (CES-D 総得点)

CES-D 得点	非喫煙者 受動喫煙暴露なし群 (n=16)	非喫煙者 受動喫煙暴露あり群 (n=243)	喫煙者 (n=25)	過去喫煙者 (n=69)
	8.44 ± 3.90	10.22 ± 4.87	14.84 ± 7.57	10.45 ± 8.62

** : p<0.01 *** : p<0.001

4) 能動・受動喫煙を尿中コチニン値で評価した喫煙と受動喫煙の暴露状況による更年期症状への影響評価

能動喫煙は尿中コチニン濃度 100ng/mgCre 以上、受動喫煙曝露は 5ng/mgCre 以上と定義し、現在暴露なし群 (4 ng/mgCre), 受動喫煙暴露群 (5-99ng/mgCre), 喫煙者群 (100 ng/mgCre) の 3 群の KCSI 得点を一元分散分析、多重比較には Tukey-Kramer 法を用いて評価した結果、以下の統計的有意差が示され、自記式質問紙で得られた結果同様に現在 (調査時) の暴露状態と更年期症状の重症化との関連性が示された。自記式質問紙では 25 名が喫煙者であると申告していたが尿中コチニン濃度 100ng/mgCre を超える喫煙者が 39 名あり、喫煙評価には、生態指標 (バイオデータ) を用いる必要性が示された。

表 3 . 喫煙・受動喫煙の暴露 (尿中コチニン値) と更年期症状 (KCSI 総得点)

KCSI 得点	現在 暴露なし群 (n=219)	現在 受動喫煙暴露あり群 (n=95)	喫煙者 (n=39)
	13.17 ± 8.62	15.27 ± 9.45	20.20 ± 10.88

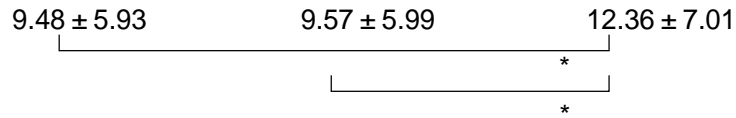
* : p<0.05 *** : p<0.001

5) 能動・受動喫煙を尿中コチニン値で評価した喫煙と受動喫煙の暴露状況による更年期女性の抑うつ重症度への影響評価

尿中コチニン濃度測定により前述した 3 群で、CES-D 得点を一元分散分析、多重比較には Tukey-Kramer 法を用いて評価した結果、以下の統計的有意差が示された。

表 4 . 喫煙と受動喫煙の暴露 (尿中コチニン値) と抑うつ重症度 (CES-D 総得点)

CES-D 得点	現在 暴露なし群 (n=219)	現在 受動喫煙暴露あり群 (n=95)	喫煙者 (n=39)
----------	------------------------	---------------------------	---------------



*: p<0.05

6) 受動喫煙の累積暴露と更年期女性の更年期症状への影響評価

累積受動喫煙暴露については、半定量化式を用いて累積暴露量を算出した。例を以下に示す。
 例)胎児期~15歳まで母親と父親から暴露を受けた、15歳の時に母親が禁煙したが24歳で結婚するまで父親から暴露を受けた。24歳から現在年齢40歳まで夫から暴露を受けた。職場で20歳から24歳で退職するまで週5日の暴露を上司や同僚喫煙者から受けた場合。胎児期暴露量1年×2(父母)、出生から現在までの暴露量は24年×1(父)+15年×1(母)+16年×1(夫)+4(職場)の算出式で受動喫煙累積暴露値とた。累積暴露レベルを受動喫煙暴露なし群、1-10値群、10-30値群、30-50値群の4群に分けた。4群の更年期症状をKKSI総得点で一元配置分散分析、多重比較にはTukey-Kramer法を用いて評価した結果、以下の統計的有意差が示され、受動喫煙累積暴露値(推定)からも更年期症状重症化との関連を示した。

表5. 受動喫煙の累積暴露と更年期女性の更年期症状への影響評価(KKSI総得点)

KKSI 得点	受動喫煙 暴露なし群 (n=16)	累積暴露 1-10 値群 (n=128)	累積暴露 10-30 値群 (n=105)	累積暴露 30-50 値群 (n=78)
	11.06 ± 8.54	13.21 ± 9.06	14.08 ± 8.70	16.91 ± 9.93

*: p<0.05** : p<0.01

7) 受動喫煙の累積暴露と更年期女性の抑うつ重症度への影響評価

上記の累積暴露値と抑うつ重症度 CES-D 総得点の4群比較について一元配置分散分析を行なったところ、統計学的有意差は示されなかった。(p=0.076)

8) 能動・受動喫煙が及ぼす生活習慣病の発症リスク

BMI・腹囲・血圧・FBS(空腹時血糖)・TG(中性脂肪)・HDL-Cの数値を健康診査の結果から使用した。生活習慣病有病者は、肥満、血圧異常、脂質異常、血糖異常のいずれかひとつ以上あるものとした。日本肥満学会の定義に従いBMI25以上を肥満、18.5 BMI<25を普通、BMI18.5未満、メタボリックシンドロームの基準に従い、血圧異常は収縮期血圧130mmHg以上または拡張期血圧85mmHg以上、脂質異常はトリグリセライド値150mg/dl以上又はHDLコレステロール値40mg/dl以下、血糖異常は空腹時血糖110mg/dl以上をカットオフ値とした。就学年数が13年未満(p=0.006)、未婚(p=0.027)、喫煙(尿中コチニン濃度100ng/mgCre以上)(p=0.001)、受動喫煙(尿中コチニン濃度5ng/mgCre以上)(p=0.006)、運動習慣なし(p=0.001)、飲酒量(1日平均純アルコールで約20g(ビール中ビン1本または清酒1合程度)以上かつ週3回以上の飲酒習慣(p=0.012)に生活習慣病のリスクが示された。さらに、更年期症状中等度以上(KKSI23点以上)に関連する要因についてロジスティック回帰分析により評価した結果、年齢調整オッズ比が統計学的に有意であった変数は、喫煙(オッズ比3.831, 95%信頼区間1.488-16.056, p=0.001)、受動喫煙(オッズ比1.933, 95%信頼区間0.636-4.246, p=0.010)、運動習慣なし(オッズ比2.411, 95%信頼区間0.509-11.5050, p=0.010)であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)

酒井ひろ子、喫煙が及ぼす卵巣機能・卵管・子宮への影響、日本ウーマンズヘルス学会 17(1)、2018、37-42 査読有

酒井ひろ子、ニコチン薬理作用・ニコチン依存度の性差～女性の禁煙対策の課題～、日本ウーマンズヘルス学会 14(2) 2016、1-7 査読有

外村晴美、酒井ひろ子、健康診査を受診した更年期女性の生活習慣、生活習慣病と更年期症状との関連、日本母性衛生学会、2019、印刷中 査読有

〔学会発表〕(計3件)

橋本富子、酒井ひろ子、更年期女性の健康観をめぐって 要素・特徴の構造化の試み 第57回日本母性衛生学会総会・学術集会、2017 査読有

外村晴美、酒井ひろ子、喫煙が更年期症状に与える影響、第11回日本禁煙学会学術総会、2017 査読有

外村晴美、酒井ひろ子、更年期周辺期にある女性の生活習慣病と更年期症状との関連検討、第30回近畿・北陸地方会学術集会、2017 査読有

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：大橋 一友

ローマ字氏名：Ohashi Kazutomo

所属研究機関名：大阪大学

部局名：医学系研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：30203897

研究分担者氏名：橋本 富子

ローマ字氏名：Hashimoto Tomiko

所属研究機関名：森ノ宮医療大学

部局名：保健医療学部

職名：教授

研究者番号(8桁)：70701861