

機関番号：12601

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009 ～ 2010

課題番号：21790572

研究課題名 (和文) 日本人女性の軽度の低栄養状態が妊孕力に及ぼす影響

研究課題名 (英文) Effect of moderate under-nutrition on fecundability of Japanese women

研究代表者

小西 祥子 (KONISHI SHOKO)

東京大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：70451771

研究成果の概要 (和文)：

本研究は 18 歳から 33 歳の女性 58 人を対象とし、血液、唾液、尿を採取 (N=58×4=232 セット) することにより、1) 軽度の低栄養状態が女性の妊孕力に及ぼす影響を、月経周期中のプロゲステロン濃度によって評価し、2) 血中プロゲステロン濃度の指標として唾液や尿中のプロゲステロン濃度を用いることの妥当性を検討した。本研究の対象となった女性においては、栄養状態のちがいによるプロゲステロン濃度の差異は観察されなかった。また、血液中と尿中のプロゲステロン濃度とは異なり、唾液中のプロゲステロン濃度は過去のホルモン避妊薬使用によって異なる可能性が示唆された。

研究成果の概要 (英文)：

Fifty-eight women aged 18-33 years collected matched blood, saliva, and urine specimens once a week for four consecutive weeks (N=58\*4=232 matched specimens). We 1) evaluated the effect of moderate underweight on fecundability of women using progesterone levels across a cycle, and 2) tested the validity of using salivary and urinary progesterone levels as a surrogate measure for blood progesterone levels. Among the participant women, no effect of underweight on progesterone levels was observed. The salivary progesterone levels seemed to differ according to past hormonal contraceptive use, whereas the blood or urinary progesterone levels did not differ.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,900,000	570,000	2,470,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：生物人口学、人類生態学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：生物人口学、妊孕力、栄養、低体重、プロゲステロン

## 1. 研究開始当初の背景

日本では女性のやせ傾向が強まっており、20歳代における低体重割合（BMI<18.5）は1993年から2003年の間に14.6%から23.4%に増加した。開発途上国の女性を対象とした研究では、軽度の低栄養状態（低体重、低体脂肪率）の妊孕力低下への寄与が示されていることから、日本人女性においても低位栄養状態による妊孕力の低下が懸念された。

妊孕力の指標として、月経周期中の血中プロゲステロン濃度が用いられる。すなわち、黄体期にプロゲステロン濃度の十分な上昇がみられない場合は、妊孕力が低いと判断される。しかし繰り返し採血を行うことは被験者の負担が大きいため、血液の代替として唾液中のプロゲステロンや尿中のプロゲステロン代謝物が多くの生物医学的研究によって用いられている。

唾液中プロゲステロン濃度は、血清中総プロゲステロン濃度（Wang & Knyba, 1985; Kesner et al., 1992）や遊離プロゲステロン濃度（Wang & Knyba, 1985）と正の相関を示すが、これらの結果はいずれも同一の集団内での比較に基づいていた。Chattertonら（2006）は、ボリビアと米国の女性を比較し、血中と唾液中のプロゲステロン濃度の相関は、2つの集団で全く異なる可能性を示唆した。つまり血中プロゲステロン濃度の個人差は、必ずしも唾液中プロゲステロン濃度に反映されない可能性を示唆した。

米国の女性を対象とした研究において、プロゲステロンの主な尿中代謝物であるプレグナンジオールグルクロナイド（PDG）は、血中のプロゲステロン濃度と高い正の相関

を示すが、食事パターン（食物繊維や脂質の摂取量）や遺伝的素因によって、ステロイドホルモンの尿中排泄量が異なる可能性が多くの研究によって示唆されている。

## 2. 研究の目的

以上のことから、本研究の目的は、1）軽度の低栄養状態が女性の妊孕力に及ぼす影響を、月経周期中のプロゲステロン濃度によって評価することと、2）血中プロゲステロン濃度の指標として唾液や尿中のプロゲステロン濃度を用いることの妥当性を検討することである。

## 3. 研究の方法

米国、シアトルにおいて調査を実施した。被験者は18歳から33歳の女性58人（平均±SD 24.0±4.4歳）であった。民族間でプロゲステロン濃度を比較するため、対象者は日本人（N=15）と白人（N=43）に限定した。身体計測と再生産歴に関する質問紙調査を実施したのち、毎週1回、連続4週間かけて血液、唾液、尿を採取した（N=58×4=232セット）。栄養状態の指標としてはBMIを用いた（-20 低体重（N=10）、20-24.9 標準体重（N=41）、25- 過体重（N=7））。

血液中と唾液中のプロゲステロンはin-house P4 EIAを用い、尿中のPDGはin-house PDG EIAを用いて測定した。尿中PDG濃度は、比重によって濃度を補正した。

統計解析は、血液、唾液、尿中のプロゲステロン濃度について、各々独立したモデルを用いた。混合モデルを用い、プロゲステロン濃度を被説明変数、栄養状態を説明変数とし、

年齢や月経周期などの共変量の影響を調整した上で解析を行った (N=232)。次に、卵胞初期(月経 1-6 日目)のデータに限定し(N=45)、プロゲステロン濃度を被説明変数、栄養状態を説明変数とし、年齢や月経周期などの共変量の影響を調整した上で重回帰分析を行った。統計解析には R (ver. 2. 12. 0) を用いた。

#### 4. 研究成果

混合モデル、重回帰分析のいずれにおいても、栄養状態の違いによるプロゲステロン濃度の差異は観察されなかった。サンプルサイズが小さいことから、結論付けるためにはさらなる研究が必要なものの、本研究においては BMI20 未満で定義した軽度の低栄養状態は妊孕力に影響を及ぼさないことが示唆された。

予想に反して、ホルモン避妊薬の使用歴のある女性は、使用歴のない女性と比較して唾液中のプロゲステロン濃度が低い(重回帰分析  $p=0.003$ ) という結果が得られた。今回用いた in-house P4 EIA は、血液中に存在する遊離型と結合型、両方のプロゲステロンと反応を示す。唾液中には遊離型プロゲステロンのみが存在する。以上のことから、ホルモン避妊薬の使用歴がある女性は、血中の遊離プロゲステロン濃度が低いと推測された。プロゲステロンは血中でコルチコステロイド結合グロブリン (CBG) あるいはアルブミンと結合している。経口避妊薬の使用は CBG 生産量を増加させるが (Aden et al., 1998; Wiegratz et al., 2003; Klose et al., 2007)、経口避妊薬の使用を中止した後の CBG 濃度に関する研究は見うけられない。閉経後の女性では、経口避妊薬の使用歴がある女性は、血中の性ホルモン結合グロブリン (SHBG) が低い (Chan et al., 2008) が、閉経前の女性を対象とした同様の研究は報告がない。これ

らの知見を総合すると、ホルモン避妊薬の使用を中止して数年が経過しても、体内のホルモン結合などに影響が残存する可能性を示していると推測された。ただしこの仮説を検証するためにはさらなる研究が必要である。

血中と尿中のプロゲステロン濃度については、避妊薬使用の有無による差はみられなかった。しかし尿中 PDG 濃度は、白人女性よりも日本人女性で高い傾向がみられた。

以上のことより、血中プロゲステロン濃度の代替として、唾液中や尿中のプロゲステロン濃度を用いる際には、少なくとも民族のちがいや過去のホルモン避妊薬使用の影響を考慮する必要があることが示唆された。

#### 参考文献

- Aden U, Jung-Hoffmann C, Kuhl H. (1998) *Contraception*, 58:75-81.
- Chan MF, Dowsett M, Folkerd E et al. (2008) *Menopause-the Journal of the North American Menopause Society*, 15:332-339.
- Chatterton JRT, Mateo ET, Lu D & Ling FJH (2006) *Fertility and Sterility* 86: 723-725.
- Kesner JS, Wright DM, Schrader SM et al. (1992) *Reproductive Toxicology*, 6: 385-400.
- Klose M, Lange M, Rasmussen AK et al. (2007) *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92:1326-1333.
- Wang DY and Knyba RE (1985) *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 23, 975-979.
- Wiegratz I, Kutschera E, Lee JH et al. (2003) *Contraception*, 67:25-32.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 1 件)

- ① Konishi S, Brindle E, O'Connor KA.  
Effect of Past Hormonal Contraceptive Use on Blood, Salivary, and Urinary Progesterone Levels in Young Women. Population Association of America 2011 Annual Meeting, April 1, 2011, Marriott Washington Wardman Park, Washington DC, USA.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小西 祥子 (KONISHI SHOKO)

東京大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号 : 70451771

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし