

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 24 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23790684

研究課題名(和文)喫煙が日本人女性の再生産機能の老化に及ぼす影響

研究課題名(英文)Smoking and reproductive aging among Japanese women

## 研究代表者

小西 祥子 (Konishi, Shoko)

東京大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：70451771

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：再生産機能の老化の指標として、血中抗ミュラー管ホルモン(AMH)濃度および受胎待ち時間をアウトカムとする、2つの調査研究を実施した。前者については東京都内の女子大学生を対象として、血中AMH濃度と質問票による喫煙習慣および尿中コチニン濃度を測定した。AMH濃度と喫煙習慣およびコチニン濃度の間に有意な関連はみられなかった。受胎待ち時間と女性本人および男性パートナーの喫煙習慣については、日本全国に居住する20-44歳の女性3214人を対象としたインターネット調査によってデータを収集した。受胎待ち時間と喫煙行動の間には有意な関連はみられなかった。

研究成果の概要(英文)：I have conducted two sets of studies. One is with serum anti-mullerian hormone (AMH) concentration and the other is with time to conception as a measure of reproductive aging. The AMH concentration was quantified using serum specimens collected from female university students in Tokyo. There was no significant association between AMH concentration and smoking (by questionnaire) or urinary cotinine concentration. For the other set of survey I collected information on time to conception and lifestyle factors including smoking using internet survey. There was no significant association between smoking and time to conception.

研究分野：生物人口学

キーワード：妊孕力 抗ミュラー管ホルモン 女性

### 1. 研究開始当初の背景

急速に進展する少子高齢化は、日本の社会や経済に深刻な影響を及ぼしつつある。低出生率は、有配偶割合の低下と、有配偶出生率の低下(夫婦のもつ子ども数の減少)に起因する。有配偶出生率の低下は従来、子育てのコストが高いことなどを理由に夫婦が意図的に出生を抑制するために生じると考えられてきた。しかし、晩婚化の進展にともない、意図に反して子どもを持つことのできない夫婦が増加している。実際、2005年に実施された全国規模の調査によると、子どもを持つことを望まない夫婦は2%に過ぎない一方で、結婚後5年を経過しても子どもをもたない夫婦の割合は全体の10%を超えた。さらに、結婚期間5-10年の夫婦のうち子どもをもたないものの割合は、結婚時の妻の年齢と比例して高かった(文献1)。すなわち、20-30歳の女性においても、年齢が高いほど再生産機能が老化しており、このことによって結婚時の妻の年齢が高い夫婦ほど不妊のリスクが上昇していると推測された。

女性の再生産機能は閉経の数十年前からすでに老化を開始する。このことは、ミュラー阻害物質(Anti-Müllerian hormone, AMH)、卵巣刺激ホルモン(Follicle stimulating hormone, FSH)、インヒピンBなどの再生産機能を示すバイオマーカーを用いた、国外における多数の研究で明らかになっている。しかし20-30歳の日本人女性を対象として、これらのバイオマーカーを使用した再生産機能の老化に関する研究はまだ実施されていない。

加齢の影響に加え、喫煙行動は女性の再生産機能の老化を早めることが国外における多数の大規模疫学研究によって示されている。2010年にはSowerらの追跡研究によって、喫煙者は非喫煙者と比較して、加齢にともなう再生産機能のバイオマーカーの変化速度が速いことが明らかにされた(文献2)。日本国内において喫煙をする者の割合は、20歳代女性の14.3%、30歳代女性の18.0%にも及ぶことから(厚生労働省「平成20年国民栄養の現状」による)、喫煙行動は日本の女性の再生産機能の老化を加速していることが懸念される。さらに、晩婚化の進展にともない、女性の結婚時における再生産機能はより老化した状態にあることから、喫煙による再生産機能への悪影響とその出生率への影響もより強まっていると考えられる。

#### <引用文献>

1. 国立社会保障・人口問題研究所(2006)第13回出生動向基本調査「結婚と出産に関する全国調査(夫婦調査)」データベース [http://www.ipss.go.jp/ps-doukou/j/c\\_db\\_13/c\\_db\\_13.html](http://www.ipss.go.jp/ps-doukou/j/c_db_13/c_db_13.html) (2010年10月21日引用)
2. Sowers MR et al. (2010) Relating smoking, obesity, insulin resistance, and

ovarian biomarker changes to the final menstrual period. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1204:95-103.

### 2. 研究の目的

喫煙行動が日本の20-30歳代女性の再生産機能の老化に及ぼす影響を、バイオマーカーおよび受胎待ち時間を用いて評価することを目的とした。

### 3. 研究の方法

経口避妊薬を使用していない20歳から22歳の女子大学生(N=65)を対象として、再生産機能老化のバイオマーカー(抗ミュラー管ホルモン:AMH)と月経周期および喫煙を含む生活習慣や月経特性との関連について検討した。生活習慣や月経特性に関する情報は質問紙調査によって取得した。

AMH濃度は非喫煙者と比較して喫煙者で低いことが報告されているが、受動喫煙の影響については質問票で受動喫煙の程度を評価した先行研究しか存在しない。そこでバイオマーカーで測定した受動喫煙の曝露とAMH濃度の関連を分析するため、上記の女子大学生の尿検体を用いてニコチンの代謝物であるコチニン濃度を測定した。

上記の調査とは別に、受胎待ち時間と喫煙習慣等の諸要因の関連を分析することを目的として、日本全国に居住する20-44歳の女性3214人を対象としたインターネット調査を実施した。このうち、調査時点で男性パートナーがおり(既婚、未婚を含む)、避妊をしていない女性を対象として、避妊しないであつ妊娠しないでいる期間の長さ current duration を求めた。Current durationの長さを喫煙の有無で比較した。

### 4. 研究成果

喫煙習慣とAMH濃度には有意な関連がみられなかった。一方、予想に反してAMH濃度と月経痛に関連がみられた。月経痛の程度を4段階にわけると、もっとも痛みの軽い女性と比較して、もっとも痛みの重たい女性では49.6%(95%信頼区間6.5%-72.8%)AMH濃度が低かった。また規則的な月経周期を示す女性と比較して、不規則な月経周期の女性ではAMH濃度が高かった。これらの結果を論文として *Fertility and Sterility* 誌に発表した(Konishi et al. 2014)。

コチニン濃度は質問票で受動喫煙なしと回答した女性と比較して、受動喫煙ありと回答した女性で有意に高かった。しかしながら、尿中コチニン濃度とAMH濃度の間には有意な関連はみられなかった。

Current durationの推定については、該当女性のうちおよそ半分で避妊をやめた時期が不明であったために、current durationを推定することができなかった。推定することができた女性については、喫煙習慣と

current durationの長さの間には有意な関連はみられなかった。

#### 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)

[雑誌論文](計 4 件)

Konishi S, Nishihama Y, Iida A, Yoshinaga J, Imai H. (2014) The association of antimüllerian hormone levels with menstrual cycle type and dysmenorrhea in young asymptomatic women. *Fertility and Sterility* 102:1439-1443 (査読あり)

Nishihama Y, Yoshinaga J, Iida A, Konishi S, Imai H. Menstrual cycle length and source of its variation in female university students majoring in nursing sciences. *Japanese Journal of Hygiene* 70:139-148. (in Japanese) (査読あり)

Konishi S (2014) High fertility and high out-migration rates in the Kingdom of Tonga: features of demographic transition in a MIRAB society. *Japanese Journal of Health and Human Ecology* 80:48-53 (査読あり)

Konishi S, Brindle E, Guyton A, O'Connor KA (2012) Salivary concentration of progesterone and cortisol significantly differs across individuals after correcting for blood hormone values. *American Journal of Physical Anthropology* 149:231-241. (査読あり)

小西祥子. 「男女の年齢と不妊: 出生の生物学的人口学の視点から」生物学的人口学の最近のトピック. *医学のあゆみ* (2015 年刊行予定) (査読なし)

[学会発表](計 15 件)

小西祥子. 少子化時代の生物人口学 (趣旨説明). 日本人口学会第 67 回大会, 2015 年 6 月 7 日, 名古屋.

小西祥子, 玉置えみ. 不妊治療の経験と関連する人口学的、社会経済的、生物学的要因. 日本人口学会第 67 回大会, 2015 年 6 月 7 日, 名古屋.

玉置えみ, 小西祥子. 月経不順の規定要因: 生活習慣に注目して. 日本人口学会第 67 回大会, 2015 年 6 月 7 日, 名古屋.

小西祥子, 玉置えみ. 日本の既婚および未婚女性の妊娠企図と避妊行動. 第 85 回日本衛生学会学術総会, 2015 年 3 月 28 日, 和歌

山.

小西祥子, 玉置えみ. 日本における Current-duration approach の適用. 日本人口学会第 66 回大会, 2014 年 6 月 15 日, 東京.

小西祥子, 西浜柚季子, 飯田彩花, 吉永淳, 今井秀樹. 20-22 歳の日本人女性における血清中抗ミューラー管ホルモン (AMH) 濃度と月経痛の関連. 第 84 回日本衛生学会学術総会, 2014 年 5 月 26 日, 岡山.

玉置えみ, 小西祥子. 生活習慣と月経不順の関連: インターネット調査の予備分析から. 日本人口学会第 66 回大会, 2014 年 6 月 15 日, 東京.

小西祥子. 年齢と妊孕力. 日本人口学会第 65 回大会, 2013 年 6 月 2 日, 札幌.

西浜柚季子, 飯田彩花, 小西祥子, 今井秀樹, 吉永淳. 女性生殖能力の影響指標としての月経周期. 第 16 回環境ホルモン学会研究発表会. 2013 年 12 月 12-13 日, 東京.

小西祥子. 不妊と人口 (テーマセッション「不妊と人口」趣旨説明). 日本人口学会第 65 回大会, 2013 年 6 月 2 日, 札幌.

小西祥子. トンガ王国からの海外移住と出生率. 日本人口学会第 64 回大会, 2012 年 6 月 2 日, 東京.

小西祥子. 人類生態学と人口学 (テーマセッション「人類生態学と人口学」趣旨説明). 日本人口学会第 64 回大会, 2012 年 6 月 2 日, 東京.

小西祥子, 玉置えみ. 再生産機能の老化に寄与する環境・行動・遺伝的素因の影響の解明を目指す学際プロジェクト. 日本人口学会第 63 回研究大会, 2011 年 6 月 12 日, 京都.

小西祥子. 人口学研究におけるバイオマーカーの利用の重要性と問題点. 日本人口学会第 63 回大会, 2011 年 6 月 11 日, 京都.

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*, Apr 1, 2011, Washington DC, USA (poster)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

取得状況(計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<https://sites.google.com/site/moevsky/home>

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

( )

研究者番号：

(3)連携研究者

( )

研究者番号：