

令和 2 年 5 月 19 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09126

研究課題名(和文) コホート研究に基づく受胎確率の推定

研究課題名(英文) Estimating fecundability using cohort data

研究代表者

小西 祥子 (Konishi, Shoko)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・准教授

研究者番号：70451771

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、2015年に開始したコホート調査の1年後および2年後調査を実施するとともに、調査開始時に採取した血液および尿検体中のバイオマーカーの測定を行った。コホート調査の対象者は第1子の妊娠を希望していて、不妊治療をしたことのない23歳から34歳までの健康な女性80名である。月経周期あたりに受胎(妊娠)する確率と、年齢および性交頻度、BMI、抗ミュラー管ホルモン濃度の関連について統計解析を行った。性交頻度が高いと受胎確率の高い傾向がみられた一方で、年齢やBMI、抗ミュラー管ホルモン濃度と受胎確率の間に有意な関連はみられなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回対象とした比較的若い年齢層の健康な女性においては、年齢や卵巣予備能を示すといわれるバイオマーカー(抗ミュラー管ホルモン濃度)といった生理学的な要因ではなく、性交の頻度という行動要因が受胎確率との関連を示した。これらの生理学的および行動要因の妊娠確率に及ぼす影響を同時に評価した点に本研究の学術的意義がある。社会的意義としては、妊娠を希望するカップルは性交頻度を高くすることでより高い妊娠確率を期待できるという、容易に予想される結果を明確なデータで示した点にある。

研究成果の概要(英文)：The original cohort was established in 2015 and serum and urine specimens were collected from 80 participants. The participants were healthy women aged between 23 and 34 years old who had never given birth and had never consulted a medical doctor about infertility. We conducted follow-up studies in 2016 and in 2017. We statistically analyzed association between fecundability (probability of conception per menstrual cycle) and age, coital frequency, BMI, and serum concentration of anti-Müllerian (AMH) hormone. Coital frequency was significantly positively associated with fecundability, whereas there was no significant association between fecundability and age, BMI, or AMH concentration.

研究分野：人類生態学、生物人口学

キーワード：妊孕力 妊娠待ち時間 出生力 不妊 甲状腺 バイオマーカー コホート調査 性行動

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

2014年の人口動態統計によると日本の合計出生率は1.42であった。人口を維持するのに必要なレベル(日本では2.01)をはるかに下回る合計出生率が継続する状況を超少子化という。日本の様々な社会問題の根底にある超少子化をもたらす要因はまだ未解明な部分が多い。意図的な出産抑制とその関連要因についての研究の蓄積が豊富な一方で、低い出生率に対する不妊の寄与および不妊の動向そのものについて、日本における疫学的データはまだ限られている。晩婚化と出産意図年齢の上昇が不妊の増加を招いているとしばしば指摘されるものの、男女の年齢と不妊リスクの関連について、日本人を対象とした科学的なデータはほとんど報告されていなかった。

海外における先行研究は、女性の受胎確率は20歳代前半と比較して30歳代の前半あるいは後半までほとんど変化がない可能性を示唆している。例えば、バングラデシュの自然出生力(意図的な出産抑制をしていない集団)に近い集団を対象とした研究では、流産の影響を考慮すると受胎(妊娠)確率は20歳前半から30歳代後半までほとんど変化しないと推定された(O'Connor et al., 1998)。すなわちこの研究は、20歳代後半以降にみられる「見かけ上の」受胎確率の低下は、実は受胎確率そのものが低下しているのではなく、受胎しても流産に終わる割合が高くなることに起因することを示唆している(O'Connor et al., 1998)。また現代のアメリカ人を対象としたコホート調査の結果は、20-40歳の女性のうち20歳代後半から30歳代前半にかけての年齢層において受胎確率もっとも高い傾向を示した(Rothman et al., 2013)。以上の知見は一見すると、自然出生力集団の出産間隔のデータからは、「見かけ上の」受胎確率は20歳代前半が最も高く、以降の年齢で低下すること(Wood, 1994)と矛盾する。しかしこれは、見かけ上の受胎確率は、性交の頻度やタイミング、授乳性不妊期間、流産を含む種々の要因の影響を受けるためである(Wood, 1994)。

日本人は欧米人と比較して性交頻度が低い(e.g. Konishi and Tamaki, 2016)傾向が、数多くの先行研究によって示唆されている。日本人の性交頻度の低さは、加齢にともなう「見かけ上の」受胎確率の低下に拍車をかけている可能性がある。なぜならば、性交頻度が低ければ当然、月経周期あがりに受胎する確率が低くなるし、さらにただでさえ頻度の低い性交が妊娠可能期間以外でされていると、ますます受胎の確率が低下するからである。以上の状況を鑑みると、日本において晩婚化が不妊を増加させている、といわれる背景には、単に身体機能の生理学的な変化の結果として受胎確率が低下しているのみならず、性交の頻度が低く、また妊娠可能期間内における性交はさらに少ないことが寄与していると推測された。

### 2. 研究の目的

以上で述べた背景にもとづき本研究は当初の目的を、性交の頻度およびタイミングの影響を調整したうえで、年齢が上昇するごとにどの程度受胎確率が低下するのかを分析することとした。また、卵巣予備能のバイオマーカーとされる血清中の抗ミュラー管ホルモン(AMH)濃度と、自然妊娠による受胎確率の関連についても分析することを目的とした。

研究期間中に得た知見から、新たな目的としてヨウ素摂取量および甲状腺ホルモン関連バイオマーカーと妊娠確率の関連を分析することを追加した。

### 3. 研究の方法

研究の当初は新たなコホート調査を実施することを予定していたものの、2015年から2017年にかけて実施したコホート調査(n=80)において少人数ながら高い追跡率を達成できたこと、また尿検体および血清検体を良好な状態で冷凍保存していたことから、すでに収集済みの試料およびデータを活用して研究の目的を達成することにした。

2015年に開始したコホート調査の対象者の適格条件は、東京近郊に居住して子どもがおらず不妊治療の経験がなく、現在妊娠を希望して避妊をしていない20-34歳の女性であった。追跡期間は最大で24週間、あるいは臨床的に診断された妊娠に至るまでとした。追跡期間中は対象者が自宅にて排卵検査および妊娠検査を用いて排卵と妊娠の有無を検査し、検査結果を1週間ごとにウェブ上のダイアリーに記録した。また、日ごとの月経や性交の有無についても、ウェブ上のダイアリーに記録した。

より詳細なホルモン動態について研究するため、対象者のうち18名に依頼し、上記の作業に追加して毎朝尿を採取し、月に1回東京大学に送付していただいた。この毎日採取した尿検体中の、エストロゲン代謝物とプロゲステロン代謝物を測定し、両者の比から排卵日を推定した(DLT法, Daily Luteal Transition)。DLT法による排卵日と、排卵検査薬による排卵日が十分によい一致を示すことを確認した。排卵日の6日前から1日後までの8日間を妊娠可能期間として、この期間内の性交頻度と受胎確率の関連について繰り返しを考慮したロジスティック回帰分析を用いて解析した。

2016年(1年後)および2017年(2年後)に追跡調査を実施し、妊娠出産の経過や不妊治療の種類について情報を収集した。

血清検体中の甲状腺刺激ホルモン、遊離トリヨードサイロニン、遊離サイロキシン、抗サイログロブリン抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体の濃度を、電気化学発光免疫測定法(ECLIA)を用いて測定した。尿検体中のヨウ素濃度は誘導結合プラズマ質量分析計(ICP-MS)を用いて、クレアチニン濃度はJaffe法により測定した。尿中ヨウ素濃度をクレアチニン濃度で除して尿

濃度の影響を調整した。

#### 4. 研究成果

2016年(1年後)および2017年(2年後)に実施した追跡調査の回収率は94%(75/80)および95%(76/80)であった。以下の研究成果では、はじめの24週間の追跡調査のデータを用いた、自然妊娠の確率と年齢および他の変数との関連についての分析について述べる。

対象者の女性の平均(標準偏差)年齢は29.5(2.7)歳、BMIは20.8(2.4)kg/m<sup>2</sup>、AMH濃度の中央値(四分位範囲)は5.1(2.8, 8.0)ng/mLであった。80名のうち35名(44%)が追跡期間中に自然妊娠(医師により胎嚢が確認された)し、そのうち7件(20%)は自然流産にいたった。観察された319の月経周期のうち、性交が一度もない周期が28あった。妊娠可能期間内における性交が1回もなかった周期は全体の18%(58/319)にみられた。性交頻度の高い女性は、低い女性と比較して有意に受胎確率が高かった。一方、年齢やAMH濃度、BMIは受胎確率と関連していなかった(論文投稿中)。

なお調査開始後1年以内に対象者の48%、2年以内に58%が不妊に関する相談のために医療機関を受診した。この中には体外受精や顕微受精といった不妊治療をすでに開始したものもいた。

尿中ヨウ素濃度の中央値(四分位範囲)は226(162-480)μg/gクレアチニン、最小値および最大値は41, 8961μg/gクレアチニンであった(図)。尿中ヨウ素濃度と甲状腺刺激ホルモン、遊離トリヨードサイロニンの間には有意な相関はなかったが、遊離サイロキシンとの間には負の相関がみられたことから、ヨウ素摂取が甲状腺機能に影響を及ぼしている可能性が示唆された。ヨウ素濃度と甲状腺機能を示すバイオマーカーと受胎確率の関連については論文投稿の準備中である。

本研究が対象とした比較的若い女性においては、年齢よりも性交頻度が受胎確率と関連していた。本研究の結果は、不妊は生理学的な機能低下からのみ起こるわけではなく、性交の頻度やタイミングといった社会文化的要因が多分に寄与する要因とも関連していることを示唆する。

#### <引用文献>

Konishi S, Tamaki E. Pregnancy intention and contraceptive use among married and unmarried women in Japan (2016) Japanese Journal of Health and Human Ecology 82:110-124.

O'Connor KA, Holman DJ, Wood JW (1998) Declining fecundity and ovarian ageing in natural fertility populations. Maturitas 30:127-136.

Rothman KJ, Wise LW, Sørensen HT et al. (2013) Volitional determinants and age-related decline in fecundability: a general population prospective cohort study in Denmark. Fertility and Sterility 99:1958-1964.

Wood JW (1994) Dynamics of Human Reproduction: Biology, Biometry, Demography. NY: Aldine De Gruyter.

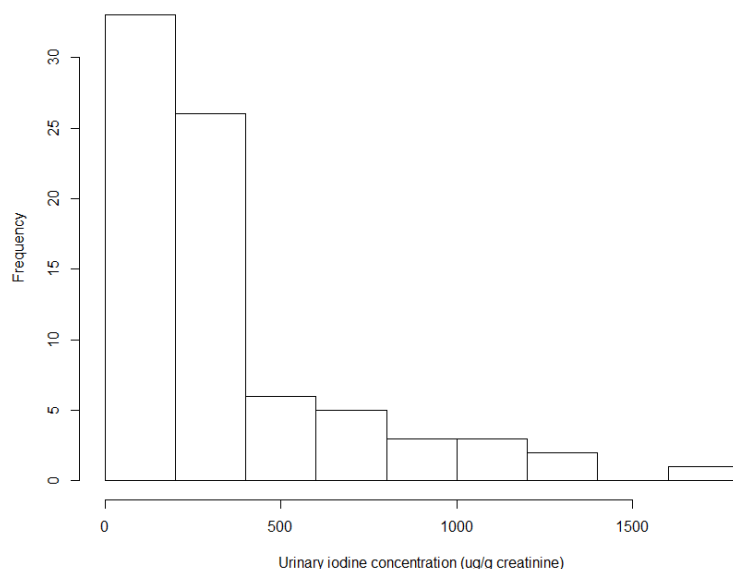


図 尿中ヨウ素濃度の分布(n=79)。ヨウ素濃度が最大であった1名(8961μg/gクレアチニン)は除く。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Konishi Shoko, Yoshinaga Jun, Nishihama Yukiko, Onoda Yu, Chisaki Youichi, Imai Hideki	4. 巻 15
2. 論文標題 Urinary 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) Concentrations and Menstrual Cycle Characteristics in Female University Students	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 E2616
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijerph15122616	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Konishi S, Mizuno Y, Saotome TT, Shimizu K, Oba MS, O' Connor KA
2. 発表標題 Urinary iodine concentration and fecundability: A prospective study of pregnancy planners in Japan (poster)
3. 学会等名 The 21st meeting of the Japan Society of Endocrine Disrupters Research
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小西祥子, 早乙女智子, 清水慶子, 大庭真梨, 鶴巻香奈子
2. 発表標題 妊娠確率と性交のタイミングに関する予備的解析
3. 学会等名 第69回日本人口学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小西祥子, 早乙女智子
2. 発表標題 受胎待ち時間に関する前向きコホート調査：2年後の追加調査の結果。
3. 学会等名 第88回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Konishi S, Saotome T, Tsurumaki K, O'Connor KA
2. 発表標題 The first trial of a prospective study on time to pregnancy in Japan
3. 学会等名 Conference of International Society for Environmental Epidemiology and International Society of Exposure Science - Asia Chapter 2016 (ISEE-ISES AC2016) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Konishi S, Saotome T, Tsurumaki K, Sakata S, O'Connor KA
2. 発表標題 Age and time to pregnancy among Japanese couples
3. 学会等名 日本人口学会第68回大会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	清水 慶子  (Shimizu Keiko)  (90135616)	岡山理科大学・理学部・教授      (35302)	