

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24500833

研究課題名(和文) 母娘の世代間妊孕性に関するリスク因子の探究と妊孕性支援教育プログラムの構築

研究課題名(英文) THE EFFECT OF LIFESTYLE FACTORS ON ANTI-MULLERIAN HORMONE (AMH) LEVELS

研究代表者

上澤 悦子 (Kamisawa, Etsuko)

福井大学・医学部・教授

研究者番号：10317068

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：不妊治療中の日本人女性2413名、平均年齢36.15歳(SD4.6)を対象に、日本人女性の卵巣予備能の年齢変化、生活習慣および母と娘の世代間妊孕性の関連を検討した。その結果、日本人女性の年齢変化とAMH normogramsでは、AMHレベル3パーセンタイルから50パーセンタイルまでの低値から中間値レベルの女性は、AMHレベル75パーセンタイル以上の高値レベルの女性に比較し、年齢変化は緩やかであり、高値レベルの女性は急激に下降する傾向にあった。卵巣予備能に影響する生活習慣要因ではカフェイン常用が関連し、母娘間の世代間妊孕性は自身の低出生体重児出生が娘の卵巣予備能の低下に関連していた。

研究成果の概要(英文)：PURPOSE: The aim of this study is to establish educational support for infertility treatment by clarifying the characteristics of age-related changes in ovarian reserve of Japanese women in treatment. METHODS: Participants were 2,325 infertile Japanese women (with the exclusion of those who were diagnosed as having PCO) from 6 reproductive medical centers. RESULTS: Age-related normograms in Japanese women for the 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th percentiles of AMH levels were produced. AMH levels and correlation between age and different percentiles of AMH were used to create a fitted curve. The data for the AMH levels by age for the 3rd to 50th percentiles showed a gradual decrease, whereas the results for the 75th percentiles and greater. Drinking coffee daily was significantly associated with AMH levels ( $p < .001$ ) and multiple regression analysis indicated that total  $R^2$  was .007 ( $p = .002$ ). showed a rapid decline.

研究分野：応用健康科学

キーワード：卵巣予備能 Anti-Mullerian Hormone normograms 生活習慣 世代間妊孕性

### 1. 研究開始当初の背景

女性の妊孕能の影響因子は、年齢、卵巣嚢腫、子宮内膜症などの外科的摘出、放射線療法および化学療法などの年齢要因<sup>1)2)</sup>、医学的要因<sup>3)</sup>であることは、明らかになっているが、生活習慣要因、世代間要因などは未だ明らかでない要因も多い。妊孕能は卵の量と質に影響されるが、卵の質を測ることは困難である。卵巣予備能と生活習慣に関する海外文献では、喫煙との関連は、Westhoff C (2000)<sup>4)</sup>、M. Dölleman (2013)<sup>5)</sup>が報告し、カフェインとの関連は U.S.kesmodel (2012)<sup>6)</sup>、飲酒との関連は National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, (2004)<sup>7)</sup>等で報告している。

また、J.G.Bentzen (2011)<sup>8)</sup>は、母親の早発閉経と娘の卵巣予備能は関連していたと報告しているが、これら AMH と生活習慣と世代間妊孕性に関して、日本人女性を対象とした調査報告は少数である。

### 2. 研究の目的

本研究では非発育卵胞の貯蔵量を卵巣予備能と定義し、アンチミュラーリアンホルモン(以下 AMH:Anti-Mullerian Hormone)を卵巣予備能測定の際の指標として、日本人女性の卵巣予備能の年齢変化の特性、生活習慣および母と娘の世代間妊孕性の関連を検討することを目的とした。

### 3. 研究の方法

日本国内 6 か所の生殖医療施設長の同意と協力を得て、それらの生殖医療施設で不妊治療中の女性 4600 人を対象とした。調査期間は平成 25 年 4 月 15 日～平成 26 年 3 月 31 日の約 1 年間であった。

対象者への説明と同意は各施設長および看護師が実施し、書面で同意を得て実施した。対象者の AMH、治療開始前の FSH を施設担当者が入力した。さらに、自記式調

査票により、年齢、不妊期間、初経年齢、月経異常の有無、既往歴、不妊要因と妊娠歴及び出産歴、女性自身の出生時体重、出生週数、嗜好品などの生活習慣、身長、体重、出産歴、および女性の母親の年齢、母親の不妊治療の有無、出産回数とおよその閉経年齢、さらに姉妹の不妊治療の有無を調査した。検査データ値と調査票の同定は同意書に割り振った登録番号により個人を同定した。

尚、AMH 検査キットは Gen II ELISA (Beckman Coulter, Inc.) を使用し、統計的分析は SPSS statistics 21 により t 検定、一元配置分散分析、重回帰分析を実施し、さらに年齢と AMH パーセントイル別の関連を Kruskal-Wallis test と Mann-Whitney U test で分析した。これらの調査は、福井大学医学部の研究倫理委員会の承認を受けて実施した (25-136)。

### 4. 研究成果

明らかな PCOS を除外した有効データは 2413 件 (52.5%) 対象者の年齢は、20 歳代 191 名 (8.4%)、30 歳 34 歳 646 名 (37.9%)、35 歳 39 歳 861 名 (37.9%)、40 歳 44 歳 521 名 (23.0%)、45 歳以上 50 名 (2.2%)、平均年齢 36.15 歳 (SD 4.6)、平均初経年齢 12.0 歳 (SD 2.36) だった。

#### (1) 年齢層別の平均 AMH 値との関連

20 歳代では平均 AMH 6.13 ng/ml (SD 0.36)、30 歳代前半の平均 AMH 4.94 ng/ml (SD 0.2)、30 歳代後半の平均 AMH 2.91 ng/ml (SD 0.1)、40 歳代前半の平均 AMH 1.73 ng/ml (SD 0.12)、40 歳代後半の平均 AMH 0.7 ng/ml (SD 0.13) であり、年齢別の 5 群間の AMH 値に有意な差が認められた ( $p = .000$ ) (図 1)

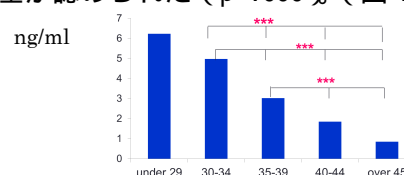


図 1 年齢層別の平均 AMH

## (2) 年齢変化とAMHレベルnormograms

年齢変化とAMH値5・10・25・50・75・90・95の各パーセンタイルレベルを表1、それらの相関を近似曲線によるnormogramsを図2に示した。AMH値3パーセンタイルから50パーセンタイルまでの低値から中間値レベルの女性は、AMH75パーセンタイル以上の高値レベルの女性に比較し、年齢変化は緩やかであり、高値レベルの女性は急激に下降する傾向にあった。

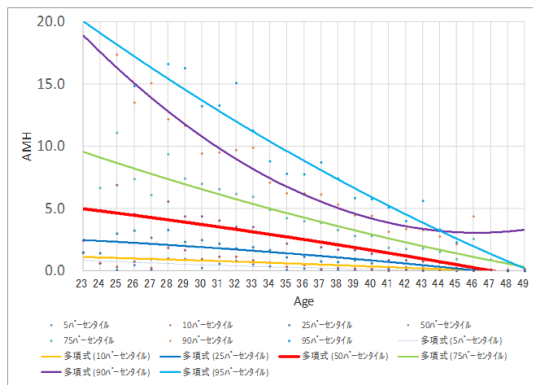


図2 日本人女性の年齢変化とAMH normograms

## (3) 月経異常および婦人科疾患既往歴とAMH

月経異常ありと回答した女性(月経異常群)は1018名、月経異常なしと回答した女性(非月経異常群)は1225名であった。月経異常群の平均AMHは4.10 ng/mlであり、非月経異常群の平均AMH3.07 ng/mlより明らかに高値であった( $p < .000$ )。

子宮筋腫核出術の既往あり群50名の平均AMH1.61 ng/mlと手術なし群2185名の平均AMH3.59 ng/mlに比較し、明らかにAMHは低値であった( $p < .05$ )。

子宮頸がんの既往あり群27名の平均AMH2.61 ng/ml、既往なし群2208名の平均AMH3.55 ng/ml (SD4.33)であり、既往なし群に比較し、有意に低値であった( $p < .05$ )。(表1)

表1 婦人科疾患とAMHレベル

医学的背景	n(%)	AMH (ng/ml)	p
月経異常 有り	1018 (44)	4.10	< 0.00
月経異常 無	1225 (53)	3.07	
チョコレート嚢腫 有り	175 (7.8)	2.94	n.s
チョコレート嚢腫 無	2059 (92.2)	3.60	
子宮筋腫核出術 有り	50 (2.0)	1.61	< 0.05
子宮筋腫核出術 無	2185 (98.0)	3.59	
子宮頸がん既往 有り	27 (1.2)	2.61	< 0.05
子宮頸がん既往 無	2208 (98.8)	3.55	

## (4) 一般既往歴とAMH

婦人科疾患以外の一般既往歴あり群499名の平均AMH3.16 ng/ml、既往なし群1722名の平均AMH3.64 ng/ml (SD4.46)であり、既往あり群は明らかに低値という結果であった( $p=.022$ )。

糖尿病や自己免疫疾患の有無とAMH平均値に差はなく、甲状腺疾患あり群90名のAMH2.45 ng/mlは、なし群2130名のAMH3.50 ng/mlに比較し、明らかに低値であった( $p < .05$ )。

また、小児がん・乳がんの既往群、化学療法・放射線療法既往あり群は、なし群に比較し、AMHは低値傾向であった( $p=.092$ )。(表2)

表2 既往歴とAMHレベル

医学的背景	n(%)	AMH (ng/ml)	p
小児がん 有り	4 (0)	1.10	n.s
小児がん 無	2216 (99.0)	3.54	
乳がん 有り	3 (0)	0.58	n.s
乳がん 無	2230 (99.0)	3.55	
甲状腺疾患 有り	90 (3.7)	2.45	< 0.05
甲状腺疾患 無	2130 (96.3)	3.58	
自己免疫疾患 有り	14 (6)	2.88	n.s
自己免疫疾患 無	2205 (94)	3.54	

## (5) 生活習慣とAMH

飲酒、喫煙、就寝時間、常備薬内服の有無とAMH値に差はなかったが、コーヒー毎日習慣あり群1208名の平均AMH3.22 ng/mlであり、習慣なし群1024名の平均AMH3.93 ng/mlに比較し、明らかに低値だった( $p=.000$ )。(表3)また、コーヒー毎日習慣あり群のうち、一日のコーヒー量3カップ以上群200名は平均AMH2.6 ng/ml、3カップ以下群985名の平均AMH3.2 ng/mlと一日3カップ以上コーヒ

ーを飲料している群は、AMH が低値傾向であった (p=.09) (表4)

BMI<19 のやせ群 523 名の AMH3.88 ng/ml、BMI 19 の正常群 1700 名の AMH3.43 ng/ml であり、痩せ群は正常体重群に比較して高値であり (p=.039) BMI >25 の肥満群 174 名の AMH2.96 ng/ml と肥満群は低値傾向であった (p=.080)

AMH に影響を与える生活習慣要因は重回帰分析の結果、コーヒー習慣のみが関連因子であった。

表3 生活習慣と AMH レベル

生活習慣要因		n(%)	AMH (ng/ml)	p
喫煙	有り	121(5.2)	3.63	ns
	無	2105(90.8)	3.54	
飲酒	有り	1005(43.3)	3.58	ns
	無	1221(52.7)	3.5	
コーヒー	有り	1208(52.1)	3.22	<.001
	無	1024(44.2)	3.93	
常備薬内服	有り	566(24.4)	3.28	ns
	無	1662(71.7)	3.63	
規則的な就寝	有り	1631(70.3)	3.49	ns
	無	595(25.7)	3.66	
BMI	<19	742(32.0)	3.7	<.05
	19-25	1376(59.3)	3.32	
	>25	179(7.7)	2.88	

表4 コーヒー飲用の頻度と AMH レベル

カップ/日	n	AMH(ng/ml)
1カップ	12	3.266
2カップ	405	3.09
3カップ	164	2.531
4カップ	21	2.531
5カップ以上	15	2.16

p=0.009

(6) 姉妹の不妊治療歴、母親の不妊治療歴と閉経年齢と AMH

姉妹の不妊治療歴の有無と対象者の AMH には差がなく、母親の不妊治療歴群 95 名の AMH5.76 ng/ml、非不妊治療群 2137 名の AMH3.44 ng/ml とには差があった (p<.000)

母親が 45 歳前の早発閉経群は 94 名 (4.1%) であり、母親が早期閉経群の娘の AMH3.34 ng/ml、母親の非早発閉経群の娘の AMH3.71 ng/ml であった。母親が早期閉経群の娘の AMH は低い傾向であったが、明らかな差はなかった。

女性自身が低出生体重児出生群は 182 名 (14.8%) であり、AMH3.22 ng/ml、正常出生体重児群は 2004 名 (86.1%) と有意に低出生体重児出生群が低値であった (p<.001) 。

しかし、妊娠 32 週以前の早産群と非早産群の差は認めなかった。(表5)

表5 母親の世代間関連性

世代間関連		n(%)	AMH (ng/ml)	p
母親の不妊治療歴	有り	95(4.0)	5.76	<.000
	無	2137(92)	3.44	
母親の早発閉経	有り	94(4.1)	3.34	ns
	無・不明	1454(50.0)	3.71	
自身の出生体重	≥2500g	2004 (86.1)	3.93	<.001
	<2500g	182 (14.8)	3.22	
自身の出生週数	≥32週	2048 (88.0)	3.53	ns
	<32週	14(0.6)	3.45	

<引用文献>

- 1) W. Hamish Wallace et al : Ovarian reserve and reproductive age may be determined from measurement of ovarian volume by transvaginal Sonography . Human Reproduction ,19 , 1612-17,2004.
- 2) 浅田義正 : 卵巣予備能 ,産婦人科の実際 ,vol61,No6, 894 , 2012
- 3) Thomas W. Kelsey, et al : A Validated Model of Serum Anti-Müllerian Hormone from Conception to Menopause , Vol 6 , 1-7, journal. pone.0022024 ,2011.
- 4) Westhoff C, et al: Predictors of ovarian follicle number. Fertil Steril , 74 , 624-8, 2000.
- 5) M. Dölleman, W. et al : Reproductive and Lifestyle Determinants of Anti-Müllerian Hormone in a Large Population-based Study , 2106-2115 . 2013 .
- 6) U.S. kesmodel, et al: Does coffee consumption reduce the chance pregnancy and live birth in IVF, ESHRE , 2012.
- 7) DH, 2003; National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2004.
- 8) j.G.Bentzen, et al : Late maternal menopause is associated with stable anti-müllerian hormone levels and antral follicle count in daughters during reproductive age, ESHRE,2011

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 1 件)

上澤悦子、中山美由紀、川内博人、日本人女性のAMHレベルと生活習慣、母娘の世代間妊孕性の関連、金原出版 産婦人科の実際、VOL.64 (9),1197-1204,2014。(査読無)

〔学会発表〕(計 3 件)

Etsuko Kamisawa, Miyuki Nakayama, Mefumi Sonohara, Kazue Kamiyama, Miki Fujii, Satomi Date: Correlation Between Ovarian Reserve in Adult Female in Japan and Gestational Age and Weight, The ICM Asia Pacific Regional Conference 2015,342.(Yokohama) 査読付

Etsuko Kamisawa, Miyuki Nakayama, Hirohito Kawauchi, Yoshimasa Asada, Masahide Shioya: Age-Related Nomogram Of AMH Level Infertile Women in Japan, International Federation of Fertility Societies/Japan society for Reproductive Medicine International Meeting 2015,380.(Yokohama) 査読付

Miyuki Nakayama, Etsuko Kamisawa: The Effect of life Style Factors on Anti-Mullerian Hormone(AMH) levels in Infertile Japanese Women American Society for Reproductive Medicine 2014 Annual Meeting (Honolulu) (査読付: Nurse Research Award)

〔図書〕(計 1 件)

監修: 日本がん・生殖医療研究会、編: 鈴木直・竹原祐志、吉村泰典、石塚文平、森本義春、三善陽子、岡田弘、杉下陽堂、古井辰郎、上澤悦子、青野文仁: がん・生殖医療 妊孕性温存の診療, 医歯薬出版, 222-229, 2014.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上澤悦子 (KAMISAWA ESHUKO)  
福井大学・医学部・教授  
研究者番号: 10317068

(2) 研究分担者

中山美由紀 (NAKAYAMA MIYUKI)  
大阪府立大学・看護学部・教授  
研究者番号: 70327451

川内博人 (KAWAUCHI HIROHITO)  
北里大学・医学部・講師  
研究者番号: 90152917

折坂誠 (ORISAKA MAKOTO)  
福井大学・医学部・講師  
研究者番号: 80324143

(3) 研究協力者

浅田義正 (ASADA YOSHIMASA)  
塩谷雅英 (SHIOTANI MASAHIDE)  
小田原靖 (ODAWARA YASUSHI)  
吉田仁秋 (YOSHIDA HIROAKI)  
見尾保幸 (MIO YASUYUKI)  
箕浦博之 (MINOURA HIROYUKI)