

ヒト生殖能力評価手法に関する予備的調査

受胎待ち時間調査法に関する検討

アラカワ チ カ コ ヨシナガ ジュン
 荒川千夏子* 吉永 淳*
 ミズモト ヨシフミ アベ マサオ
 水本 賀文^{2*} 安部 正雄^{3*}

目的 内分泌攪乱化学物質の曝露によるヒト生殖能力への影響評価指標として妊孕力に注目し、その測定法として受胎待ち時間（Time to pregnancy：カップルが避妊を止めてから妊娠するまでの期間）調査法を用いることとした。受胎待ち時間の延長は生殖過程が傷害されている可能性を意味している。この調査は未だ日本人を対象として行われたことがない。そこで、本研究では、日本語版の受胎待ち時間調査用質問票を作成し、日本人を対象とした調査においても適用可能であるかを予備的に調査することを目的とした。

方法 受胎待ち時間や妊娠出産歴、性習慣、対象者（妊婦）およびその性的パートナーの嗜好や食生活などに関する自記式質問票を作成した。2000年10月から2001年3月の期間に東京都内の某総合病院産婦人科を受診して、臨床的に妊娠が認められた初診時の患者を調査対象とし、質問票を配布した。受胎待ち時間を長短で2群（I群：受胎待ち時間≤6か月、II群：>6か月）に分類し、カイ二乗検定、Mann-WhitneyのU検定、二項ロジスティック解析を用いて、解析を行った。

成績 質問票は92人に配布、回収された。受胎待ち時間の回答が得られたのはそのうちの69人（75.0%）であった。回答された受胎待ち時間の分布は、既往の文献で報告されている分布と類似していた。データ解析の結果、対象者の喫煙率が、I群は19.2%、II群は62.5%とII群が有意に高くなった（ $P=0.00$ ）。パートナーのうち喫煙者の喫煙本数はI群が15.6本/日、II群が24.6本/日とII群が有意に高くなった（ $P=0.00$ ）。二項ロジスティック分析の結果、対象者の喫煙に加えて、過去の妊娠回数、魚（対象者）および牛乳（パートナー）摂取頻度が有意な変数として選択された。

結論 質問票の回答率や回答された受胎待ち時間の分布などから、受胎待ち時間調査が日本人を対象とした妊孕力の評価方法として適用可能であると考えられた。さらに、受胎待ち時間に影響を与える因子について予備的に検討した結果、妊娠回数、喫煙、魚・牛乳摂取頻度など食生活が影響因子として示唆された。

Key words：受胎待ち時間，妊孕力，質問票

I 緒 言

私たちの生活に身近な物質には、in vivo, in vitroの実験で生殖機能に影響を与えることが明

らかにされている物質が数多く報告されている。さらに、疫学的な調査においても、農薬¹⁾や麻酔剤²⁾、金属、織物染料の曝露、熱、音³⁾などへの職業曝露により精子数が減少したり、ホルモン分泌が影響され、男性または女性の生殖機能を低下させることが示唆されている。しかし、これらの研究は、数多くの要因が関与している生殖過程の一部を切り出して評価しているに過ぎない。妊娠の成立を生殖能力のエンドポイントとして考えたときには、生殖に関わる多くの要因を総合した

* 東京大学大学院新領域創成科学研究科

^{2*} 自衛隊中央病院産婦人科

^{3*} 自衛隊福岡病院

連絡先：〒113-8656 東京都文京区本郷7-3-1
 東京大学大学院新領域創成科学研究科環境学専攻
 荒川千夏子

指標が必要となる。

そこでわれわれは、個々の生殖過程を総合した、子供を産むことのできる能力である、妊孕力を生殖能力の指標として注目した。妊孕力は生物学的な生殖能力であり、実際に観測される出生率などで表される出生力とは区別される⁴⁾。妊孕力の測定は困難であるといわれているが、その唯一の測定方法として考えられているのが受胎待ち時間調査法である。受胎待ち時間とは、カップルが避妊を止めてから妊娠するまでの時間を指しており、Bairdらが、感度のよい疫学的な妊孕力の測定方法として報告した⁵⁾。受胎待ち時間の延長は生殖過程が傷害されている可能性を意味している。受胎待ち時間調査法の長所としては、簡便な質問により信頼性の高い結果が得られ、男女双方の妊孕力を含めた評価ができるということがあげられるが、一方、生殖過程のどの部分が障害されたか特定できないという短所がある。これまで受胎待ち時間調査を用いた研究は、自記式質問票や電話でのインタビューなどといった方法で、主に欧米で行われている。既往の文献では、喫煙⁶⁾、カフェイン摂取⁷⁾、農薬⁸⁾や金属への職業曝露⁹⁾、母親の年齢が高いこと¹⁰⁾などが受胎待ち時間の延長要因として、出産回数の多いこと¹⁰⁾などが受胎待ち時間の短縮要因として報告されている。しかし、欧米人と性習慣や避妊方法が異なる日本人を対象とした受胎待ち時間調査は未だ行われていない。

近年、野生動物の生殖器異常やヒト精子数の減少などが報告され、生物の生殖能力の低下が懸念されている。その原因の一つとして、内分泌攪乱化学物質の曝露が疑われている。われわれは、内分泌攪乱化学物質の曝露によるヒト生殖能力への影響評価を行う際に受胎待ち時間調査法を用いることを計画している。しかし、これまで日本人を対象とした調査が行われていないために、日本人を対象とした場合でも受胎待ち時間調査が適用可能であるかを調べるのが課題となっている。そのために、日本語版の質問票を作成し、実際の被験者に回答してもらった。本論文ではこの予備的調査結果を報告する。

II 研究方法

1. 対象

2000年10月から2001年3月までに東京都内の某総合病院産婦人科を受診した患者の中で、臨床的に妊娠が認められた初診時の患者を調査対象とした。対象者に対しては、質問紙配布前に本研究の主旨について説明を行い、同意を得た後、自記式質問票の配布し、記入を依頼した。

2. アンケートの作成

日本語版の自記式質問票を既往の文献を参考として作成した¹¹⁾。質問項目は対象者の属性（年齢、身長、体重）、月経周期、妊娠出産歴、不妊治療の有無、性習慣（性交頻度、避妊頻度、避妊方法）、妊娠の経緯、受胎待ち時間（「避妊を止めてから妊娠するまでに何か月が経ちましたか。」）、嗜好（喫煙、飲料）、食生活（魚および肉の摂取頻度）の計15項目からなる。嗜好や食生活についてはパートナーの状況についても質問した。飲料や魚および肉の摂取量は週単位の頻度を質問した。

3. 分析方法

身長と体重から、BMIを算出した。また、カフェイン摂取量（g/日）は、コーヒー一杯につき100 mg、紅茶は一杯につき50 mg、カフェイン入りソフトドリンクは一杯につき40 mgのカフェインを含んでいるとして換算した¹²⁻¹⁴⁾。

データは、受胎待ち時間を長短で2群（I群：受胎待ち時間≤6か月、II群：>6か月）に分類し、解析を行った。受胎待ち時間の違いによる集団の特性を評価するために2群間の比較を行い、次に受胎待ち時間への影響要因を探るために多変量解析を行った。2群間の比較は、選択式の回答などのカテゴリー変数についてはカイ二乗検定を年齢などの連続変数はMann-WhitneyのU検定を用いた。多変量解析は、二項ロジスティック解析を用いた。I群、II群の2群の分類を従属変数とし、年齢、BMI、妊娠回数、性交頻度、対象者およびそのパートナーの喫煙の有無、牛乳、カフェイン、魚、肉摂取量の計14項目を独立変数として検討を行った。独立変数の選択方法として、t検定により有意確率の高いものから、有意確率が10%以上のものを除去していく変数減少法を用いた。

Ⅲ 研究結果

1. 対象

アンケートは92人に配布され、100%回収されたが、受胎待ち時間の回答が得られたのはそのうちの69人(75.0%)であった。以後の結果は、受胎待ち時間の回答が得られた69人を対象としたものである。

対象者の平均年齢は30.0歳(22-41歳)であった。

2. 受胎待ち時間

受胎待ち時間は0-54か月で平均5.8か月であった。回答された受胎待ち時間の分布を図1に示した。

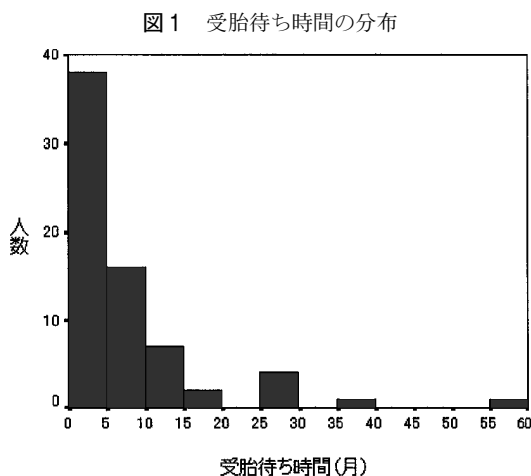


表1 集団の属性

	受胎待ち時間		全体	有意確率
	I群	II群		
人数	53	16	69	
年齢	30.3	29.1	30.0	0.48
BMI (kg/m ²)	20.5	20.6	20.5	0.67
生理期間 (日/月)	5.8	5.9	5.8	0.70
妊娠回数	1.0	0.6	0.9	0.30
出産回数	0.4	0.2	0.4	0.33
本人				
喫煙 (%)	19.2	62.5	29.4	0.00
カフェイン摂取量 (g/week)	1.2	1.0	1.1	0.12
パートナー				
喫煙 (%)	60.8	75.0	64.2	0.23
カフェイン摂取量 (g/week)	1.6	1.4	1.6	0.46

た。受胎待ち時間1-2か月を最頻値とし、受胎待ち時間に特徴的な長い側にすそを引く分布を示した。

受胎待ち時間を2群に分けた場合、I群は53人(76.8%)、II群は16人(23.2%)であった。

3. 解析

I、II群の比較の結果を表1,2に示した。2群間に、属性の違いはみられなかった。喫煙については、対象者の喫煙率が、I群は19.2%、II群は62.5%とII群が有意に高くなった($P=0.00$)。パートナーの喫煙率は、I群が60.8%、II群が75.0%と2群間に有意な差はみられなかった($P=0.23$)。しかし、喫煙者の喫煙本数を比較するとI群が14.0本/日、II群が15.1本/日であり、有意な差はなかったが、パートナーではI群が15.6本/日、II群が24.6本/日となり、有意な差がみられた($P=0.00$)。食生活についてのアンケートでは、パートナーの魚摂取頻度で有意な差がみられた($P=0.02$,表2)。

二項ロジスティック解析の結果を表3に示し

表2 食生活

		受胎待ち時間		
		I群	II群	
魚の摂取頻度 (%)	対象者	毎日	3.8	6.3
		週3-5日	44.2	37.5
		週1-2日	48.1	50.0
		それ以下	3.8	6.3
		食べない	0.0	0.0
パートナー	毎日	3.9	0.0	
	週3-5日	47.1	37.5	
	週1-2日	47.1	37.5	
	それ以下	2.0	25.0	
	食べない	0.0	0.0	
肉の摂取頻度 (%)	対象者	毎日	11.5	12.5
		週3-5日	69.2	62.5
		週1-2日	17.3	18.8
		それ以下	1.9	6.3
		食べない	0.0	0.0
パートナー	毎日	11.8	12.5	
	週3-5日	74.5	81.3	
	週1-2日	11.8	0.0	
	それ以下	2.0	6.3	
	食べない	0.0	0.0	

表3 ロジスティック解析の結果

	オッズ比	95%信頼区間		有意確率
		上限	下限	
対象者				
妊娠回数	0.40	0.15/1.06		0.07
魚摂取頻度	12.5	1.70/92.7		0.01
喫煙	29.0	2.61/324		0.00
パートナー				
魚摂取頻度	0.27	0.06/1.23		0.09
牛乳摂取量	1.18	0.24/5.63		0.04

た。妊娠回数，対象者の喫煙の有無，対象者とパートナーの魚摂取頻度，パートナーの牛乳摂取量が受胎待ち時間の分類に影響を与えている因子であるという結果が得られた。

IV 考 察

1. 受胎待ち時間

アンケートは92人に配布され，100%回収されたが，受胎待ち時間の回答が得られたのはそのうちの69人（75.0%）であった。受胎待ち時間の回答が得られなかった23人のうち，17人は，受胎待ち時間への回答を含め，半分以上の質問項目に対し無回答であった。5人は避妊をしていたのに妊娠をしたと回答したことから，受胎待ち時間の回答があった人々に比べて，妊娠に対する自発的な希望が希薄である可能性がある。1人は過去に不妊治療を行っていることから，受胎待ち時間の回答が得られたものの，今回，回答した受胎待ち時間が本来の妊孕力を表していない可能性があるため，対象からはずした。以上のことから，受胎待ち時間への回答の有無による属性などの違いを検討することができなかった。

今回の対象者の平均年齢は30.0歳で30歳以上が52.9%であった。2000年度の厚生労働省の人口動態統計によると，日本の女性の平均出産年齢は29.4歳であり，30歳代の女性の出産は，45.3%と半数近くにのぼっている¹⁵⁾。

さらに，対象者の喫煙率は29.4%，パートナーは64.2%であった。1999年度の日本たばこ協会の発表¹⁶⁾によると，日本人の喫煙率は，女性では20代23.6%，30代17.6%，男性では20代60.4%，30代62.0%である。以上のようなことから，100人

弱の対象者ではあるが，年齢，喫煙率からみた場合，本研究の対象群は日本全体の年齢構成から大きな偏りがない。

回答のあった受胎待ち時間は0-54か月で平均5.8か月であり，対象者の80%は受胎待ち時間が6か月以下であった。既往の文献では，受胎待ち時間が5か月以下の対象者が集団全体の80%であるという結果が得られている¹⁷⁾。そして，今回の受胎待ち時間の分布は，既往の調査で得られた分布と類似していた^{8,10)}。これらのことから，既往の文献と比較しても今回得られた受胎待ち時間の分布は大きく偏った結果が得られたわけではないと判断できる。これまで受胎待ち時間調査は主に欧米を対象として行われてきた。しかし，日本人は欧米人とは性習慣や避妊方法などが異なるために，受胎待ち時間に関する記憶保持が欧米と同様であるのか，今後，評価していく必要がある。例えばこれまで，さまざまな受胎待ち時間の信頼性の評価が行われてきた。Bairdらは郵送法と電話法の2つの方法で受胎待ち時間調査を行い，比較を行った。結果，郵送法と電話法による回答の間の相関係数は0.82であったことから，どちらの方法を用いた場合でも回答を得ることが可能であると報告している¹⁸⁾。Joffeらはどのくらいの期間まで，受胎待ち時間を正確に記憶し信頼性のある回答を得ることが可能であるか検討をした。その結果，妊娠から14年以上経過していても正確な受胎待ち時間の回答が可能であると報告している¹⁹⁾。Zielhuisらは質問方法の違い（面接法，電話法，郵送法）による回答の正確性の検討を行い，面接法でもっともばらつきの少ない回答が得られることを報告している¹⁷⁾。以上のように欧米では，質問票に対して回答された受胎待ち時間の信頼性は確立されている。

2. 受胎待ち時間の変動要因

I，II群の比較の結果から，対象者の喫煙が2群間で有意に異なり，喫煙している人は喫煙していない人と比べ，受胎待ち時間が6か月より長くなる確率が高いという結果が得られた。この結果は，二項ロジスティックでも同様であり，喫煙が受胎待ち時間の強い延長因子であることを示している。

二項ロジスティック解析の結果では，喫煙以外に，妊娠回数の多い人のほうが受胎待ち時間が短

く、魚摂取頻度が多い人ほど受胎待ち時間が長くなるという結果が得られたが、パートナーの魚摂取頻度は逆の関連を示した。魚摂取量との関連の解明については、今後の課題である。

この他に既往の研究で年齢やカフェインの摂取量が受胎待ち時間に影響を与える因子として報告されている。しかし、今回、受胎待ち時間に影響を与えている因子として選択されなかった。それは、年齢、カフェイン摂取量ともにばらつきが少ないことなどが原因として考えられる。

V 結 語

75.0%もの対象者から回答を得ることが可能であり、得られた回答の分布も既往の文献と類似していること、出産回数や喫煙といった、既往の文献と共通の因子がみ出されたことなどから、今回作成した日本語版調査票を用いても妊孕力の調査が可能であることが示唆された。

今後われわれは、受胎待ち時間と生体試料中の内分泌攪乱化学物質の関係を比較することにより、内分泌攪乱化学物質曝露によるヒト生殖能力への影響を評価していく予定である。

(受付 2002. 9.17)
採用 2003. 2.17)

文 献

- 1) Whorton D, Krauss RM, Marshall S, et al. Infertility in male pesticide workers. *Lancet*. 1977; 17: 1259-61.
- 2) Knill-Jones RP, Rodrigues LV, Moir DD, et al. Anaesthetic practice and pregnancy. Controlled survey of women anaesthetists in the United Kingdom. *Lancet* 1972; 17: 1326-8.
- 3) Rachootin P, Olsen J. The risk of infertility and delayed conception associated with exposures in the Danish workplace. *J Occup Med* 1983; 25: 394-402.
- 4) 鈴木継美, 大塚柳太郎, 柏崎 浩. 人口再生産のメカニズム. 人類生態学. 東京: 東京大学出版, 1990; 127-141.
- 5) Baird DD, Wilcox AJ, Weinberg CR. Use of time to pregnancy to study environmental exposures. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 470-80.
- 6) Baird DD, Wilcox AJ. Cigarette smoking associated with delayed conception. *JAMA* 1985; 253: 2979-83.
- 7) Hatch EE, Bracken MB. Association of delayed conception with caffeine consumption. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 1082-92.
- 8) de Cock J, Westveer K, Heederik D, et al. Time to pregnancy and occupational exposure to pesticides in fruit growers in The Netherlands. *Occup Environ Med* 1994; 51: 693-9.
- 9) Sallmen M. Exposure to lead and male fertility. *Int. J Occup Med Environ Health* 2001; 14: 219-22.
- 10) Spinelli A, Figa-Talamanca I, Osborn J. Time to pregnancy and occupation in a group of Italian women. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 601-9.
- 11) Bonde JP, Joffe M, Danscher G, et al. Objectives, designs and populations of the European Asclepios study on occupational hazards to male reproductive capability. *Scand J Work Environ Health* 1999; 25: 49-61.
- 12) Bunker ML, McWilliams M. Caffeine content of common beverages. *J Am Diet Assoc* 1979; 74: 28-32.
- 13) Wilcox A, Weinberg C, Baird D. Caffeinated beverages and decreased fertility. *Lancet* 1988; 2: 1453-6.
- 14) Stanton CK, Gray RH. Effects of caffeine consumption on delayed conception. *Am J Epidemiol* 1995; 15: 1322-9.
- 15) 厚生統計協会. 厚生指標 国民衛生の動向 2001年, 東京: 厚生統計協会, 2001.
- 16) 日本たばこ産業株式会社. 平成12年全国たばこ喫煙者率調査. JT News Release. 2000.
- 17) Zielhuis GA, Hulscher ME, Florack EI. Validity and reliability of a questionnaire on fecundability. *Int. J Epidemiol* 1992; 21: 1151-6.
- 18) Baird DD, Weinberg CR, Rowland AS. Reporting errors in time-to-pregnancy data collected with a short questionnaire. Impact on power and estimation of fecundability ratios. *Am J Epidemiol* 1991; 13: 1282-20.
- 19) Jotte M, Villard L, Liz. et al. A time to pregnancy questionnaire designed for long term recall: validity in Oxford, England. *J. Epidemiol Community Health* 1995; 49: 314-9

PRELIMINARY STUDY ON MEASUREMENT OF
HUMAN FECUNDITY
APPLICABILITY OF TIME TO PREGNANCY WITH
JAPANESE SUBJECTS

Chikako ARAKAWA*, Jun YOSHINAGA*, Yoshifumi MIZUMOTO^{2*}, and Masao ABE^{3*}

Key words : time to pregnancy, fecundity, questionnaire

Background Debate has been continuing whether endocrine disrupting chemicals (EDC) in the environment affect human reproduction. We are planning to use time to pregnancy (TTP) as a measure of human fecundity to relate EDC exposure in a future research. TTP is expressed as the number of non-contracepting menstrual cycles or months required for a couple to conceive. An extended TTP might be considered to reflect an injury to reproductive processes. Since this parameter has never been measured in Japan, the present preliminary study aimed at establishing a Japanese version of the TTP questionnaire and determining if TTP could be reliably measured in Japan.

Methods We prepared a self-administered questionnaire that consisted of questions on TTP, sexual life and dietary habits. Women who visited a gynecology clinic in Tokyo for confirmation of pregnancy during the period October 2000 to March 2001 were the subjects asked to fill in the questionnaire. The results were statistically analyzed by chi-square test, t-test and binominal logistic model after classifying the subjects into two groups: (a) Group I (TTP \leq 6months; n = 53) (b) Group II (TTP > 6months; n = 16)

Results Of the 92 women approached, 69 (75.0%) could report TTP. The distribution of TTP, the mode being around 1–2 months with a positive skew toward longer value, was similar to those reported so far in Western countries. There were statistically significantly more smokers in Group II (smoker 62.5%) than in I (15.6%). Logistic regression analysis indicated prior gravidity and fish and milk consumption, in addition to cigarette smoking, to be related to TTP.

Conclusions The present preliminary study indicated that TTP surveys are feasible with Japanese based on the high response rate and plausible distribution of reported value. It also indicated that TTP was related to cigarette smoking, gravidity and dietary habits, again consistent with previous studies.

* Institute of Environmental Studies, University of Tokyo

^{2*} Force Central Hospital

^{3*} Force Fukuoka Hospital