

— 論文 —

不妊と肥満に関する栄養学的研究

牛込 恵子 丸山 智美 可世木久幸 戸谷 誠之

Nutritional Study on Infertility of Japanese Overweight Women

Keiko Ushigome Satomi Maruyama Hisayuki Kaseki Masayuki Totani

The leptin known as ob gene regulates body weight by affecting the appetite and thermogenesis. Leptin was an important mediator of the reproductive function. In this study, they were aimed at studying causation of the infertile and the obesity on the role of nutrition.

The subjects were 11 overweight women ($25 \leq \text{BMI}$) with normally ovulating, and 98 overweight women ($25 \leq \text{BMI}$) with infertile. The methods of investigation were as follows; physical measurement, biomedical testing, investigation dietary records, motion and time study and dietary habits of each subject.

The concentration of serum leptin was correlated with body fat mass in the infertility and normal ovulation groups. Furthermore, the infertility groups had many intakes of the meat in comparison with the normal ovulation group. In addition, the groups had to skip a meal with dietary habits, and meal intake time was irregular.

These data demonstrate that infertility groups may have reflected a nutritional abnormality, suggesting that, regarding irregularity of eating behavior and skipping meals is responsible for infertility.

I. 緒言

近年、男女共同参画を前提とする社会となり、女性の高学歴化、社会進出が目覚しい時代となった。その状況の中で、少子化や高齢出産傾向の増加など女性を取巻く問題は多い。このような社会的な背景からみても、挙児を希望しながらも不妊である女性はますます多くなってきており¹⁾、先端医療の導入、人工授精などの不妊治療は、身体的にも精神的にも女性に負担をかけ

る問題²⁾である。現状では、我が国の夫婦の10組に1組は不妊症であると言われている³⁾。

不妊とは、「生殖可能な年齢にあり、正常な性生活を営んでいる夫婦が、一定期間以上にわたって妊娠の成立をみないもの」と定義されている⁴⁾。また、「不妊期間が一定程度以上持続するもの」を不妊症という⁴⁾。国際産婦人科連合は、「不妊期間が2年以上のもの」を不妊症とすると定義しており、我が国でもこの立場をと

る機関が多い。1回の排卵周期で妊娠する確率は、ヒトの場合には25~30%であり、マウスやラットの実験動物では約80%である⁵⁾、ことからヒトの妊娠する確立はこれらの動物に比較し低い。

不妊症には造精・排精・排卵・受精・着床の障害など多くの因子があり、これらの要因が重複していることもある⁴⁾。月経や排卵と密接に関連している⁴⁾ことは明白な事実である。しかし、近年は女性の社会進出により、様々なストレスからの排卵障害による不妊が増加している⁵⁾。

「Leptin」(レプチン)は、1994年にJ. M. Friedman⁶⁾らのグループにより発見された、脂肪細胞から分泌される16KDペプチドホルモンである。レプチンは、白色脂肪組織、褐色脂肪組織、胎盤から循環血液中にシグナルペプチドが除去された146アミノ酸からなり、視床下部に存在するレプチン受容体に結合する。レプチンの機能は、摂食抑制とエネルギー代謝の亢進を来し、糖・脂質代謝に影響を及ぼすというフィードバックループをつくり、体重増加を抑制する⁷⁾。

レプチンは、*ob/ob*マウスの実験において摂食調節因子と共に、生殖機能調節因子としての作用もあることが報告されている^{8~10)}。その例としては、不妊マウスに外因性レプチンを投与して妊娠を発生させた実験報告⁸⁾、レプチン投与で未熟マウスが性周期の早期発現をした報告がある⁹⁾。さらに、飢餓状態マウスにレプチン投与し性周期異常を回復する¹⁰⁾ことが証明されている。

前述のようにヒトにおけるレプチン作用は、摂食に関与している¹¹⁾。このことより多くの研究報告^{12~15)}が行われ、肥満者のレプチン濃度は高く、レプチン抵抗性を示すことが明らかとなった。その原因としては、レプチンの脳内移行性

やレプチン受容体、受容体以降の視床下部神経経路の異常が推定されているが、詳細は不明である¹⁶⁾。

肥満と一言で表現しても、その原因と臨床状況には種々の形態があり¹⁷⁾、現在の日本においても欧米と同様に過体重がみられる人々も増加傾向にある。平成17年度国民健康・栄養調査では、女性の肥満者(25≤BMI)の割合は、20~29歳では5.6%、30~39歳では14.3%、40~49歳では19.3%であった¹⁸⁾。年齢とともに肥満者が増加している傾向にあり、特に20歳代から30歳代の肥満者の増加が2倍以上に増えていた。

月経を有する性成熟期女性では肥満者の割合は増加傾向にないものの、小児肥満や高齢者の肥満は増加傾向を示している。これらの原因として、食習慣、運動習慣など様々な生活習慣上の不適切さが関係していると考えられている。

肥満の合併症には糖尿病や高脂血症、高血圧症、動脈硬化、呼吸機能の異常¹⁷⁾などがあり、他に女性特有の合併症である希発月経や排卵障害、子宮体癌と乳癌などのリスクを高める要因となることが知られている¹⁹⁾。すなわち、肥満者は婦人科疾患にもかかりやすくなり、肥満と不妊の因果関係を説明する1つの可能性として、レプチンの作用が注目されている。レプチンは脂肪細胞のみから分泌されると考えられてきたが、その作用以外にも妊娠時は胎盤絨毛細胞から分泌される。卵巣にはレプチン受容体の発現が証明されており²⁰⁾、この受容体の機能は産婦人科領域の種々の病態に関与していることが判明されつつある¹⁶⁾。

以上のことをふまえ、ヒトを対象として不妊と肥満の関係性を血清レプチン濃度、さらには栄養学の視点から研究することを試みた。本研究では、不妊と肥満の因果関係を栄養学的に研究することを目的として、不妊症の肥満女性患者の栄養素摂取状況、食品摂取状況、食習慣の

現状を観察し、さらに血中レプチン濃度との相関を観察した。

II. 研究方法

1. 対象

日本医科大学武蔵小杉病院女性診療科・産科外来に1998年4月～2007年5月の間受診した肥満患者を対象とした。対象者は、日本肥満学会の指標²¹⁾をもとにBody Mass Index (BMI)を用い、 $25 \leq \text{BMI}$ である者とした。対象者の年齢は、月経周期が安定していると思われる年齢で、なおかつ妊娠可能な10代後半～40代女性である。

正常排卵群は、 $25 \leq \text{BMI}$ の肥満体重女性で正常月経・正常排卵を有する女性11名とした（以後Cont.と記載する）。この対象の抽出条件は、①正常月経の定義²²⁾を満たしており、②月経周期が27日から32日周期、③基礎体温が3ヶ月以上にわたり規則的二相性を示す、④体重が1年以上の間 $\pm 2 \text{ kg}$ で安定しており、④糖尿病などの代謝異常がない、⑤多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)などの内分泌異常がない、⑥ホルモン剤を服用していない健康な排卵性月経を有することを条件とした。

不妊症群（実験群）は、医師から外来受診時に不妊症や卵巣機能不全、無月経と診断された97名とした。この対象の抽出条件は、①性管分化異常および染色体異常に基づく原発性無月経でないこと、②月経周期が不規則、または3ヶ

月以上月経がなくかつ基礎体温が低温一相性であること、③糖尿病などの代謝異常がないこと、④ホルモン治療をしていないことをスクリーニングした。

さらに不妊症群を、肥満との因果関係の有無を明らかにする目的で、 $25 \leq \text{BMI} < 30$ を不妊症・肥満1群、 $30 \leq \text{BMI} < 35$ を不妊症・肥満2群、 $35 \leq \text{BMI}$ を不妊症・肥満3群の3群間に細かく分類した。その結果、不妊症・肥満1群は49名、不妊症・肥満2群は40名、不妊症・肥満3群は9名である。

なお、対象者にはインフォームドコンセントを行い、同意を得た。

解析対象者の平均（ \pm 標準偏差）年齢、身長、体重、体脂肪率、体脂肪量、BMIを表1に示した。

正常排卵群は、年齢 32.6 ± 5.0 歳、身長 $158.1 \pm 5.1 \text{ cm}$ 、体重 $67.7 \pm 4.7 \text{ kg}$ 、体脂肪率 $38.4 \pm 5.5 \%$ 、体脂肪量 $25.5 \pm 4.7 \text{ kg}$ 、BMI 26.9 ± 2.5 である。

不妊症・肥満1群では、年齢 34.7 ± 8.6 歳、身長 $157.3 \pm 5.8 \text{ cm}$ 、体重 $68.2 \pm 5.5 \text{ kg}$ 、体脂肪率 $38.2 \pm 4.2 \%$ 、体脂肪量 $26.1 \pm 4.1 \text{ kg}$ 、BMI 27.5 ± 1.4 である。

不妊症・肥満2群では、年齢 36.3 ± 7.7 歳、身長 $156.1 \pm 5.0 \text{ cm}$ 、体重 $78.6 \pm 6.1 \text{ kg}$ 、体脂肪率 $44.5 \pm 6.1 \%$ 、体脂肪量 $35.1 \pm 5.8 \text{ kg}$ 、BMI 32.2 ± 1.6 である。

不妊症・肥満3群では、年齢 29.9 ± 11.3 歳、

表1 身体評価値

	Cont. ($25 \leq \text{BMI}$)	OB 1 ($25 \leq \text{BMI} < 30$)	OB 2 ($30 \leq \text{BMI} < 35$)	OB 3 ($35 \leq \text{BMI}$)
N	11	49	40	8
年齢 (year)	32.6 ± 5.0	34.7 ± 8.6	36.3 ± 7.7	29.9 ± 11.3
身長 (cm)	158.1 ± 5.1	157.3 ± 5.8	156.1 ± 5.0	161.1 ± 4.8
体重 (kg)	67.7 ± 4.7	68.2 ± 5.5	$78.6 \pm 6.1^*$	$97.6 \pm 10.6^*$
体脂肪率 (%)	38.4 ± 5.5	38.2 ± 4.2	$44.5 \pm 6.1^*$	$52.9 \pm 4.7^*$
体脂肪量 (kg)	25.5 ± 4.7	26.1 ± 4.1	$35.1 \pm 5.8^*$	$51.9 \pm 8.8^*$
BMI (kg/m^2)	26.9 ± 2.5	27.5 ± 1.4	$32.2 \pm 1.6^*$	$37.5 \pm 2.9^*$

* 値はすべてmean \pm SD.

* Cont.は正常排卵群、OB1は不妊症・肥満1群、OB2は不妊症・肥満2群、OB3は不妊症・肥満3群を示す。

* 一元分散分析検定の後、多重比較 Tukeyにて検定した。

* $p < 0.05$, $^* p < 0.01$ vs Cont.

身長 161.1 ± 4.8 cm、体重 97.6 ± 10.6 kg、体脂肪率 $52.9 \pm 4.7\%$ 、体脂肪量 51.9 ± 8.8 kg、BMI 37.5 ± 2.9 である。

2. 方法

解析対象患者に対し、身体計測、臨床化学・女性ホルモン検査、食事記録調査、生活習慣聞き取り調査（問診）、生活時間調査を行った。

①身体計測

身体計測では、身長、体重、体脂肪率を看護師、管理栄養士立会いのもと測定した。身長はYamato 1mm (DP-5200 ヤマト社) 単位身長計、体重は10g単位デジタル体重計、体脂肪率はインピーダンス法体脂肪計 (TBF-541 タニタ社) で測定を行った。

②臨床化学・女性ホルモン検査

臨床化学・女性ホルモン検査では、女性ホルモンが安定して低い分泌期である卵胞期（月経開始2～5日目）に、午前9時から11時の間空腹状態で採血し、測定を行った。

レプチンはRIA 2抗体法で測定し、エストラジオール (E2)、黄体ホルモン (LH) などの女性ホルモンや臨床化学検査は常法の測定方法を用い測定した。なお、血液・生化学データや女性ホルモンのデータは全てカルテから閲覧した。

③食事記録調査

食事記録調査は、休日・祝日を含まない平日3日間の食事記録法により行った。食事内容（献立、材料）、摂取目安量は対象者本人の記録に拠り、外来面接時に管理栄養士が重量換算し、記入漏れなどの内容を補足するような形式の聞き取り調査を実施した。

なお、食事記録調査の解析は、五訂増補日本食品標準成分表、日本人の食事摂取基準（2005年版）対応の「Microsoft Excel アドインソフト エクセル栄養君Ver4.0」（株 建帛社）を使用して栄養計算を行った。

また、食品群に関しては細かい検討を加えるため、18の食品群に関して摂食食品を分類し検討した。分類は、穀類、種実類、いも類、砂糖類、菓子類、油脂類、豆類、果実類、緑黄色野菜、その他の野菜、きのこ類、海藻類、調味料類・嗜好飲料、魚介類、肉類、卵類、乳類、その他の食品の18分類である。

④生活習慣聞き取り調査

生活習慣聞き取り調査では、月経について（周期、最終月経等）、食事リズム（食事時間、規則正しさ、誰と食べるか等）、喫煙習慣の有無、アルコール習慣の有無、ダイエット経験の有無、投薬・摂食健康食品・サプリメントの有無に関して調査した。

レプチン濃度と食事規律性との関連性では、Binge eating（不規則な過食）は、レプチンの日内変動に影響を与え、レプチン分泌上昇が認められないと報告²³⁾されていることから、レプチンと食事リズムには関連性があると判断し、本研究の検討事項に加えることとした。食事リズムの定義は、食事時間についての食生活アンケートを実施し、朝、昼、夕食のそれぞれの時間について、一定時間±1時間未満の「規則正しい時間に食べる」、一定時間±1時間以上の「不規則な時間に食べる」、「摂取しない（欠食）」の3群に分類した。

さらに、低レプチンの要因の1つに喫煙習慣が示されている²⁴⁾。そのため、喫煙習慣に関しても調査を行った。喫煙習慣は、国民健康・栄養調査に基づき「習慣あり」の基準をこれまでに合計100本以上又は6ヶ月以上たばこを吸っている者のうち「この1ヶ月間に毎日又はときどきたばこを吸っている」と回答した者とした。「以前習慣あり」の基準は、「この1ヶ月間にたばこを吸っていない」と回答した者とした。

ダイエット経験の有無に関しては、現在まで生活しているなかでダイエットを行ったことが

あるかを問診で聞き取った。

3. 統計処理

結果は平均値±標準偏差 (Mean±SD) で示した。統計処理方法は、集計をMicrosoft Excel上にて行った。統計解析は、統計解析ソフトSPSS 15.0 (エス・ピー・エス・エス社) を用いた。

四群間の比較は一元配置の分散分析、多重比較を行い、四群間の母比率の比較は χ^2 分布による独立性の検定を用いた。さらに、血清レプチン濃度と身体評価値、女性ホルモンの各関係については、Pearsonの相関係数を求めた。全ての統計結果は $p < 0.05$ を有意水準とした。

III. 結果

1. 身体評価値、ホルモン検査、臨床化学検査の比較

対象者を、正常排卵群と不妊症・肥満1群、不妊症・肥満2群、不妊症・肥満3群の4群間に分け、身体評価値を表1に、血清レプチン濃

度、臨床化学・女性ホルモン検査の結果を表2に示した。

身体評価値に関しては、正常排卵群と比較して体重、体脂肪率、体脂肪量、BMIが不妊症・肥満2群、肥満3群で有意に高かった ($p < 0.01$)。

血清レプチン濃度の結果を図1に示した。結果は、正常排卵群が 18.3 ± 8.3 ng/ml、不妊症・肥満1群が 15.1 ± 6.5 ng/ml、不妊症・肥満2群

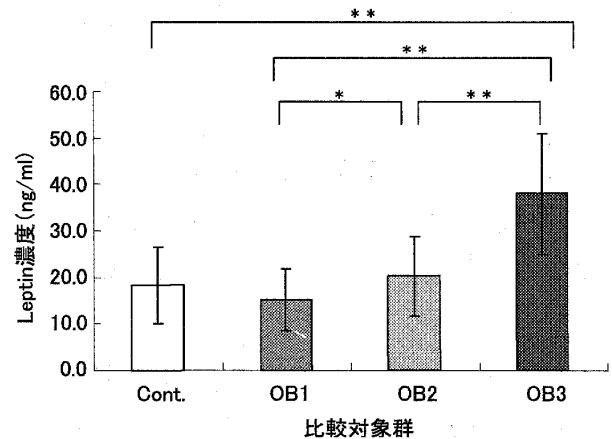


図1 血清レプチン濃度

Cont.は正常排卵群、OB1は不妊症・肥満1群、OB2は不妊症・肥満2群、OB3は不妊症・肥満3群を示す。一元分散分析の後、多重比較検定 (Tukey) を行い、有意差を認めた

表2 臨床化学・女性ホルモン検査結果

	Cont. (25 ≤ BMI)	OB 1 (25 ≤ BMI < 30)	OB 2 (30 ≤ BMI < 35)	OB 3 (35 ≤ BMI)
N	11	49	40	8
Leptin (ng/ml)	18.3 ± 8.3	15.1 ± 6.5	20.2 ± 8.4	37.9 ± 13.1**
E2 (pg/ml)	54.0 ± 24.0	64.4 ± 41.6	58.9 ± 31.1	68.0 ± 36.3
LH (mIU/ml)	5.8 ± 3.8	5.2 ± 4.1	4.6 ± 3.4	3.9 ± 3.4
FSH (mIU/ml)	7.4 ± 2.1	10.1 ± 7.2	8.5 ± 5.2	7.8 ± 2.4
LH/FSH比	0.84 ± 0.65	0.68 ± 0.55	0.69 ± 0.51	0.49 ± 0.32
TC (mg/dl)	201.4 ± 26.1	212.9 ± 52.7	214.6 ± 36.5	197.3 ± 29.6
TG (mg/dl)	102.3 ± 90.5	147.4 ± 104.5	146.0 ± 69.7	113.1 ± 61.3
TG/TC比	0.52 ± 0.41	0.71 ± 0.51	0.69 ± 0.33	0.55 ± 0.23
HDL-cho (mg/dl)	-	60.0 ± 14.3	53.8 ± 11.4	50.0 ± 8.1
LDL-cho (mg/dl)	-	131.4 ± 39.4	159.1 ± 45.9	116.8 ± 24.9
UA (mg/dl)	4.3 ± 0.8	4.5 ± 0.9	5.1 ± 1.2	5.6 ± 0.7
Na (mEq/l)	140.3 ± 0.5	140.9 ± 1.7	139.9 ± 1.6	140.6 ± 1.9
K (mEq/l)	4.1 ± 0.2	4.2 ± 0.4	4.2 ± 0.3	4.2 ± 0.3
Cl (mEq/l)	101.7 ± 1.0	104.1 ± 2.3	103.3 ± 2.1	104.0 ± 1.4
Ca (mEq/l)	9.2 ± 0.0	9.1 ± 0.3	9.1 ± 0.4	9.0 ± 0.3
GOT (IU/l)	19.3 ± 1.3	20.6 ± 9.2	22.3 ± 8.9	44.7 ± 44.1*
GPT (IU/l)	19.5 ± 1.7	25.1 ± 21.8	32.3 ± 21.7	57.3 ± 60.9
γGPT (IU/l)	10.3 ± 6.5	23.9 ± 15.8	33.7 ± 26.9	27.2 ± 10.3

* 値はすべてmean±SD.

* Cont.は正常排卵群、OB1は不妊症・肥満1群、OB2は不妊症・肥満2群、OB3は不妊症・肥満3群を示す。

* 一元分散分析検定の後、多重比較 Tukeyにて検定した。

** $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs Cont.

が $20.2 \pm 8.4 \text{ ng/ml}$ 、不妊症・肥満3群が $37.9 \pm 13.1 \text{ ng/ml}$ であり、正常排卵群と比較すると肥満3群が有意に高値 ($p < 0.01$) を示した。なお、肥満1群と比較すると、肥満2群では $p < 0.05$ の有意差を、肥満3群でも $p < 0.01$ の有意差を認めた。肥満3群と肥満2群の間にも $p < 0.01$ の有意差を認めた。

その他の臨床化学・女性ホルモン検査値では正常排卵群、不妊症群ともに有意差は認められなかった。

2. 血清レプチン濃度との相関性

(1) BMI、体脂肪率、体脂肪量との関連

血清レプチン濃度と身体計測値の相関性を調べた。

血清レプチン濃度とBMIは、正常排卵群 ($n = 11$, $r = +0.9017$, $p < 0.01$)、不妊症・肥満2群 ($n = 40$, $r = +0.3572$, $p < 0.05$) に有意な正の相関を認めた。

血清レプチン濃度と体脂肪率との間には、正常排卵群 ($n = 11$, $r = +0.8931$, $p < 0.01$)、不妊症・肥満1群 ($n = 49$, $r = +0.4835$, $p < 0.01$) に有意な正の相関を認めた。

血清レプチン濃度と体脂肪量との相関図を図2に示した。正常排卵群 ($n = 11$, $r = +0.8085$, $p < 0.01$)、不妊症・肥満1群 ($n = 49$, $r = +$

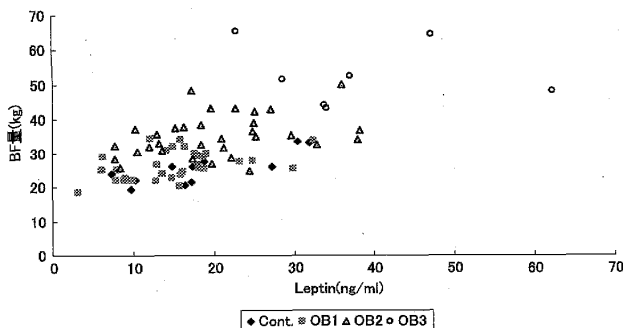


図2 血清レプチン濃度と体脂肪量の相関

Cont.は正常排卵群、OB1は不妊症・肥満1群、OB2は不妊症・肥満2群、OB3は不妊症・肥満3群を示す。Pearsonの相関係数を求めた。Cont.は $r = +0.8085$ ($n = 11$, $p < 0.01$)、OB1は $r = +0.4473$ ($n = 49$, $p < 0.01$)、OB2は $r = +0.3533$ ($n = 40$, $p < 0.05$)、OB3は $r = -0.1558$ ($n = 8$, ns.)であった。

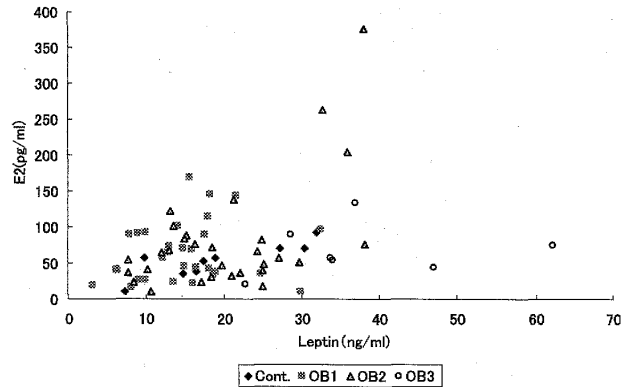


図3 血清レプチン濃度とエストロゲン(E2)の相関

Cont.は正常排卵群、OB1は不妊症・肥満1群、OB2は不妊症・肥満2群、OB3は不妊症・肥満3群を示す。Pearsonの相関係数を求めた。Cont.は $r = +0.8506$ ($n = 11$, $p < 0.01$)、OB1は $r = +0.1807$ ($n = 49$, ns.)、OB2は $r = +0.4302$ ($n = 40$, $p < 0.05$)、OB3は $r = +0.1716$ ($n = 8$, ns.)であった。

0.4473, $p < 0.01$)、不妊症・肥満2群 ($n = 40$, $r = +0.3533$, $p < 0.05$) に有意な正の相関を認めた。

(2) 女性ホルモンとの関連

血清レプチン濃度とE2との相関図を図3に示した。正常排卵群 ($n = 11$, $r = +0.8506$, $p < 0.01$) と不妊症・肥満2群 ($n = 40$, $r = +0.4302$, $p < 0.05$) に有意な正の相関を認めた。

血清レプチンとLHとの間には、本研究における全ての群との間に有意な相関関係を示さなかった。血清レプチンとFSHの間には、不妊症・肥満1群 ($n = 49$, $r = -0.3682$, $p < 0.05$) に有意な負の相関が認められた。

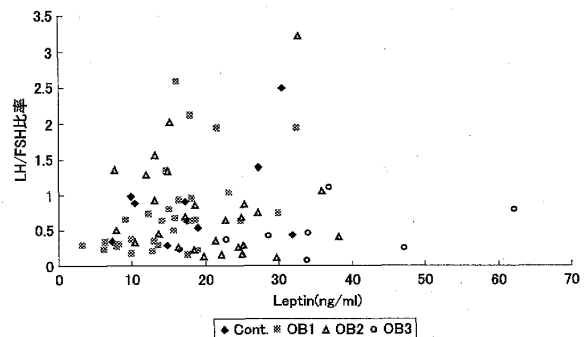


図4 血清レプチン濃度とLH/FSH比率の相関

Cont.は正常排卵群、OB1は不妊症・肥満1群、OB2は不妊症・肥満2群、OB3は不妊症・肥満3群を示す。Pearsonの相関係数を求めた。Cont.は $r = +0.4881$ ($n = 11$, ns.)、OB1は $r = +0.4934$ ($n = 49$, $p < 0.01$)、OB2は $r = -0.0072$ ($n = 40$, ns.)、OB3は $r = +0.3283$ ($n = 8$, ns.)であった。

表3 PFCバランスの比較

	Cont. (25≤BMI)	OB 1 (25≤BMI<30)	OB 2 (30≤BMI<35)	OB 3 (35≤BMI)
N	11	49	40	8
P%	15.5±2.0	14.8±2.5	15.2±3.1	14.7±1.9
F%	27.5±2.6	29.7±7.0	27.7±7.2	27.5±7.0
C%	57.0±3.7	55.5±7.4	57.2±8.0	57.7±8.3
穀類エネルギー比 (%)	41.0±10.7	43.1±11.4	45.5±10.3	47.6±13.0
動物性タンパク質比 (%)	53.5±8.7	55.8±12.4	50.9±11.4	50.5±15.4

* 値はすべてmean±SD.

* Cont.は正常排卵群、OB1は不妊症・肥満1群、OB2は不妊症・肥満2群、OB3は不妊症・肥満3群を示す。

* 一元分散分析検定の後、多重比較 Tukeyにて検定した。

* *p<0.05、**p<0.01vs Cont.

表4 緑黄色野菜重量比の比較

	Cont. (25≤BMI)	OB1 (25≤BMI<30)	OB2 (30≤BMI<35)	OB3 (35≤BMI)
N	11	49	40	8
総野菜摂取量 (g/day)	205.8±114.8	180.3±90.9	189.5±81.9	177.0±75.6
緑黄色野菜 (g/day)	103.9±64.5	72.0±54.5	70.2±50.6	50.7±28.6
淡色野菜 (g/day)	101.9±64.1	108.3±55.4	119.3±59.7	126.4±57.5
緑黄色野菜重量比 (%)	46.5±19.7	36.4±18.3	35.6±19.9	22.5±9.6*

* 値はすべてmean±SD.

* Cont.は正常排卵群、OB1は不妊症・肥満1群、OB2は不妊症・肥満2群、OB3は不妊症・肥満3群を示す。

* 一元分散分析検定の後、多重比較 Tukeyにて検定した。

* *p<0.05 vs Cont.

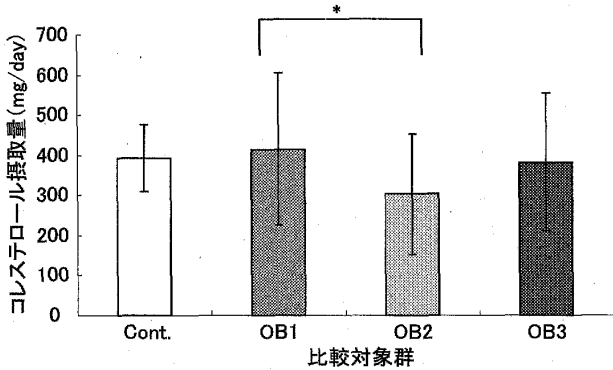


図5 コレステロール摂取量の比較

Cont.は正常排卵群、OB1は不妊症・肥満1群、OB2は不妊症・肥満2群、OB3は不妊症・肥満3群を示す。一元分散分析の後、多重比較検定 (Tukey) を行い、有意差を認めた (*p<0.05)。

LH/FSH比率は、婦人科疾患のPCOSの基準をみるために必要な項目であり、本研究においてもこの比率を計算した。不妊症・肥満1群のLH/FSH比率は、血清レプチン濃度と有意な正の相関関係が認められた (n=49, r=+0.4934, p<0.01)。この結果を図4に示した。他の群においては、有意な相関は見られなかった。

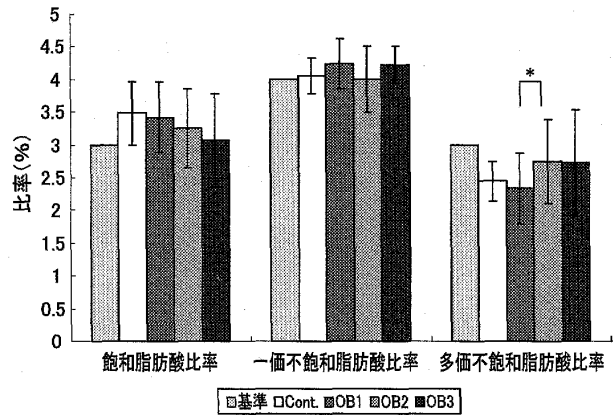


図6 食事中脂肪酸組成比率の比較

Cont.は正常排卵群、OB1は不妊症・肥満1群、OB2は不妊症・肥満2群、OB3は不妊症・肥満3群を示す。一元分散分析の後、多重比較検定 (Tukey) を行い、有意差を認めた (*p<0.05)。

(3) 生化学検査との関連

TG、TC、TG/TC比率のいずれにおいても、正常排卵群、不妊症群において血清レプチン濃度との相関関係は認められなかった。

3. 栄養摂取量の比較

栄養摂取量の結果を表3～4、図5～6に示した。一般的な基準値として、厚生労働省策定

の「日本人の食事摂取基準（2005年版）」をグラフ内に用いた。

摂取エネルギーに関しては、正常排卵群では $1965 \pm 227 \text{ kcal/day}$ と食事摂取基準（2005年版）の 2000 kcal/day （健康な女性30～49歳・身体レベルⅡ）と同等の値であった。

不妊症群では、肥満1群が $2113 \pm 364 \text{ kcal/day}$ 、2群は $2101 \pm 396 \text{ kcal/day}$ 、3群は $2283 \pm 329 \text{ kcal/day}$ であった。不妊症群では摂取エネルギー量が多い傾向にあったが、正常排卵群と比較して有意な差はなかった。

その他の栄養素では、コレステロール量に着目した。正常排卵群は $393.1 \pm 82.3 \text{ mg/day}$ 、不妊症・肥満1群 $415.0 \pm 189.1 \text{ mg/day}$ 、不妊症・肥満2群 $303.5 \pm 150.3 \text{ mg/day}$ 、不妊症・肥満3群は $381.6 \pm 171.4 \text{ mg/day}$ だった。食事摂取基準（2005年版）では女性の基準値を 600 mg 未満としており、4群間ともに 600 mg 未満であり、基準値を満たしていた。さらに、不妊症・肥満1群では不妊症・2群よりもコレステロール摂取量が有意に高かった（ $p < 0.05$ ）。

次に、エネルギー比率の結果では、PFCバランスともに有意差はなかったが、F%は4群間において基準値の20～25%を超えているという結果となった。穀類エネルギー比では、基準値とする50～60%を正常排卵群、不妊症・肥満3群間ともに下回っていた。しかし、この4群の動物性たんぱく質比を比較すると、基準値の40～50%を上回っていた。

また、緑黄色野菜重量比では、正常排卵群と比較し、不妊症・肥満3群が有意に低値であった（ $p < 0.05$ ）。

最後に、脂肪酸の質を検討した。脂肪酸の質は、n6/n3系の比率と、飽和脂肪酸（S）：一価不飽和脂肪酸（M）：多価不飽和脂肪酸（P）を検討した。その結果、多価飽和脂肪酸比率において、不妊症・肥満1群よりも不妊症・肥満2

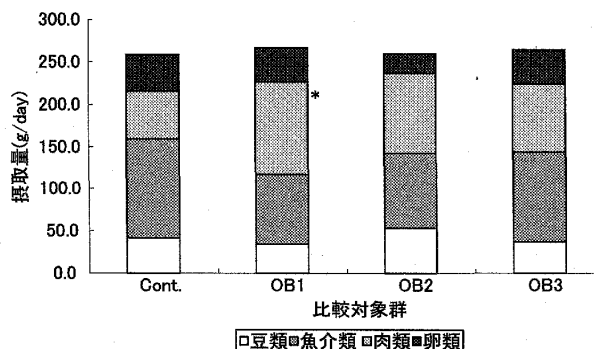


図7 摂取たんぱく質の比較

Cont.は正常排卵群、OB1は不妊症・肥満1群、OB2は不妊症・肥満2群、OB3は不妊症・肥満3群を示す。一元分散分析の後、多重比較検定（Tukey）を行い、有意差を認めた（* $p < 0.05$ vs Cont.）。

群のほうが有意に高値（ $p < 0.05$ ）であることが示された。

なお、栄養素摂取量と血清レプチン濃度との間には、相関関係は見られなかった。

4. 食品群の比較

食品群は18食品群分類を行い、それぞれの食品摂取量、食品数を比較した。有意差があったものを図7に示した。

最初に、タンパク質源となる植物性食品の豆類、動物性食品の魚介類、肉類、卵類の4食品群の摂取量について比較を行った。その結果、肉類摂取量では、正常排卵群より不妊症・肥満1群が有意に高い値であった（ $p < 0.05$ ）。

食品数の検討では、正常排卵群より不妊症・肥満1群の方が、肉類摂取食品数が有意に高かった（ $p < 0.05$ ）。

さらに、総摂取食品数では、正常排卵群、不妊症群ともに有意差を認めなかった。

5. 食事区分比率

食事区分ごとの摂取エネルギー比率、摂取たんぱく質比率、摂取脂質比率を比較し、結果を図8に示した。食事区分の比率は、食事時間と同様に重要であるが、今回は摂取エネルギーと主要栄養素のみの比較を行った。

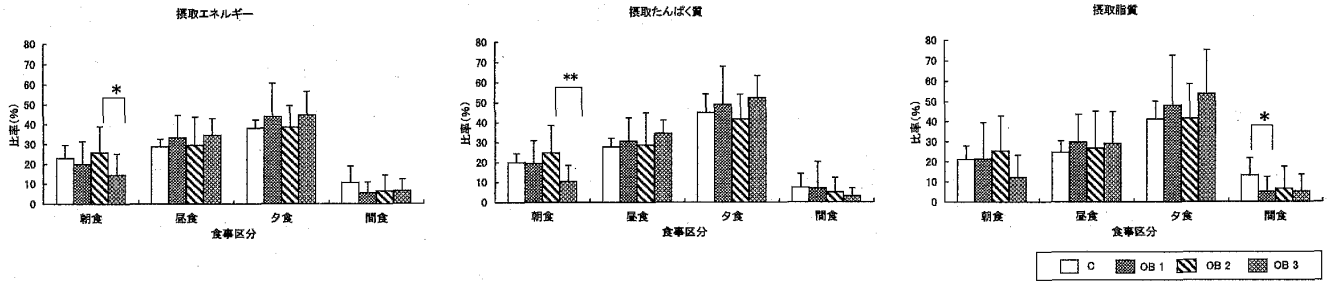


図8 食事区分 摂取エネルギー、摂取たんぱく質、摂取脂質の比率比較

Cont.は正常排卵群、OB1は不妊症・肥満1群、OB2は不妊症・肥満2群、OB3は不妊症・肥満3群を示す。一元分散分析と多重比較検定 (Tukey) を行い、有意差を認めた。(* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$)

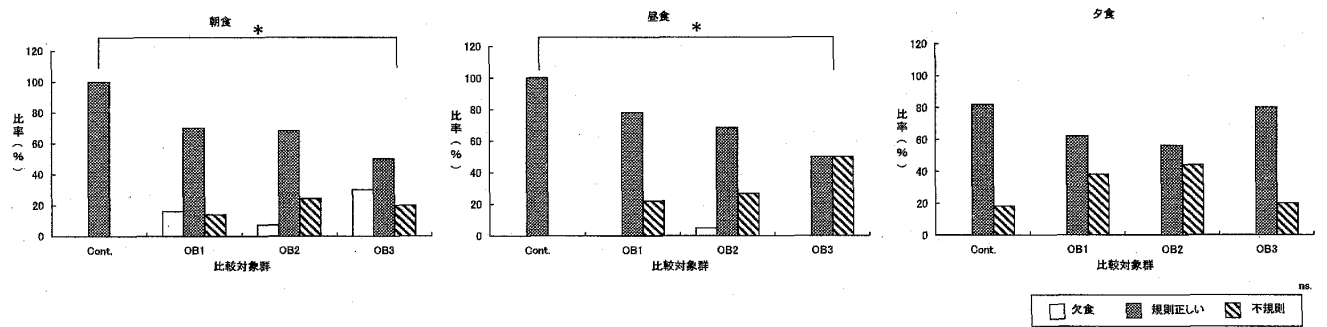


図9 食事規律性の比較

Cont.は正常排卵群、OB1は不妊症・肥満1群、OB2は不妊症・肥満2群、OB3は不妊症・肥満3群を示す。 χ^2 検定を行い、有意差を認めた。(* $p < 0.05$)

まず、摂取エネルギー比率の比較であるが、正常排卵群、不妊症群ともに夕食の摂取エネルギー量が一番高く、食事量の中心は夕食であることが示された。朝食の摂取エネルギー量を見ると、不妊症・肥満2群よりも不妊症・肥満3群が有意低いエネルギー摂取量であった ($p < 0.05$)。さらに、間食は正常排卵群で高く、不妊症3群では間食をしていない者も多く、間食から摂取するエネルギー量は低かった。

摂取タンパク質量の比較では、摂取エネルギー量と傾向が同じであった。特に、朝食の摂取タンパク質量を見ると、不妊症・肥満2群よりも不妊症・肥満3群が有意に低いタンパク質摂取量であった ($p < 0.01$)。

次に、摂取脂質比率では、夕食に食物を多く摂取している傾向は変わらなかった。間食では、正常排卵群と比較すると不妊症・肥満1群のほうが摂取脂質量が有意に低いことが明らかとなった ($p < 0.05$)。

6. 生活習慣の比較

生活習慣の比較では、食事時間の規律性と、喫煙習慣、ダイエット経験に関して比較を行った。

最初に、食事時間の規律性の結果を図9に示した。朝食の喫食時間を見ると、欠食しているものの割合が不妊症群で多く、肥満1群16%、肥満2群7.3%、肥満3群30%であった。さらに、昼食でも欠食する者が肥満2群では4.9%だった。

全体的に、不妊症群では3食の食事時間が不規則であるものの割合が多く、朝食と昼食では正常排卵群との間に有意差がみられた ($p < 0.05$)。

喫煙習慣では、正常排卵群では現在も習慣がある人が9.1%であったのに対し、不妊症・肥満1群では36%、不妊症・肥満2群では22%、不妊症・肥満3群では33.3%と高率であった。

ダイエット経験に関しては、ダイエット経験がある者が正常排卵群、不妊症群ともに20%以上であり、体型に対しての意識が高いことがう

かがえた。

IV. 考 察

緒言でも述べたように、性成熟期の肥満女性では、月経に関連する合併症状の出現が多く見られる。さらに、ホルモンバランスの異常を起こすことがあることは臨床医学的にはよく知られている。

本研究では、性成熟女性における不妊症および肥満と「レプチン」との関係に着目した。そして、女性の不妊と栄養バランスや食生活上の問題との関連を明らかにするために研究を進めた。

研究対象は、都内の大学病院女性外来に不妊治療を主訴として通院する任意の患者で当方の研究目的に理解を示し、インフォームドコンセントが得られた者とした。さらに、丸山らの研究方法¹⁵⁾と同様の抽出条件に基づき、患者を選定した結果、正常排卵と、不妊症の対象者基準として妥当性がある対象と考える。また、本研究対象者には、事前調査によりサプリメントの摂取状況や、過去に栄養指導を受けた経験の有無の調査を行い、それらのバイアスがかかった患者を除外した。

また、食事記録調査から得られる習慣的エネルギー及び栄養素摂取量は、日内変動に基づき1週間程度と報告されている²⁵⁾。しかしながら、このような食事調査が困難であるという現実を考慮すると、食事記録調査を用いる場合には、2日以上データを収集する必要^{26, 27)}があり、複数日のデータを収集する場合には連続しない日の調査を行い、その平均を用いることが実用的であると考えられている^{28, 29)}。以上のことより、本研究で得られた患者のエネルギー及び栄養素摂取量は妥当性のある結果と考える。

最初に、食生活と不妊の関係性についての検討を行った。栄養素摂取状況の結果からは、摂

取エネルギーについて、正常排卵群と不妊症群とに差はなく、食事摂取基準(2005年版)³⁰⁾の2000kcal/day(30~49歳女性・生活活動強度II)に近い値であった。エネルギーの過剰摂取が肥満を引き起こす要因となることはよく知られている。しかし、本研究の不妊症群では、このようなエネルギーの過剰摂取状況は見られず、摂取エネルギーの過剰が不妊症の問題ではないと考えた。また、不妊症群では、肥満度が上がるにつれ、摂取エネルギーが増加する傾向があった。

肥満の要因は様々であるが、食事の量より質やバランスが重要である。特に、摂取エネルギー量での検討にも差がなかったことから、次に食事の質についての検討を行った。

正常排卵群や不妊症群のPFCバランスは、脂肪エネルギー比率(F%)が奨励されている20~25%を上回っていて、正常排卵群が $27.5 \pm 2.6\%$ 、不妊症・肥満1群が $29.7 \pm 7.0\%$ 、不妊症・肥満2群が $27.7 \pm 7.2\%$ 、不妊症・肥満3群が $27.5 \pm 7.0\%$ であった。「平成17年度国民健康・栄養調査」の結果¹⁸⁾では、20歳以上の女性で脂肪エネルギー比率が25%未満のものが48.4%、25~30%のものが25.0%であり、一般女性は正常範囲内の摂取量にとどまっていることが示唆された。肥満女性は、不妊の有無に関わらず、脂肪過多の傾向があることが明らかとなった。

さらに、穀類エネルギー比率や動物性たんぱく質比を見てみると、正常排卵群、不妊症群ともに共通の傾向が見られた。穀類エネルギー比率では、基準値の50~60%を下回っており、動物性たんぱく質比では、基準値の40~50%を上回っていた。このことから、肥満女性の食事の質は、穀類の摂取過剰による炭水化物過剰摂取ではなく、動物性たんぱく質源の過多であることがうかがえた。

不妊症群の特徴としては、たんぱく質源の摂

取状況に独特の特徴が現れていた。日本人の食生活は、周りを海に囲まれていることから、魚介類の摂取が多く、「平成16年国民健康・栄養調査」でも、肉類よりも魚介類の摂取量が多いことが報告されている³¹⁾。正常排卵群は、魚介類の摂取が多く、肉類の摂取量はその半分であった。しかし、不妊症・肥満1群と2群は、肉類の摂取量が多かった。さらに、栄養成分でも、コレステロール量や、多価不飽和脂肪酸比率に有意な差が出ていた。肉類には、飽和脂肪酸をはじめ、多くの脂質・脂肪酸が含まれている。飽和脂肪酸は化学的に安定していて酸化しにくく、血液中のコレステロールを上げる働きがある。不妊症・肥満1群は肉類や卵類の摂取量が多かったことが、食事性コレステロールの摂取量高値の原因であると考えられた。さらに、魚介類の摂取量が少ないと多価不飽和脂肪酸に影響を与える。飽和脂肪酸：一価不飽和脂肪酸：多価不飽和脂肪酸の割合は、一般的に3：4：3が望ましい³²⁾とされているが、不妊症・肥満1群に関しては、3.4：4.2：2.3と著しく多価不飽和脂肪酸の比率が低値であった。以上のことから、不妊症肥満女性の食事では、質的に穀類の摂取過剰による炭水化物過剰摂取よりも、動物性たんぱく質源である肉類摂取量過多があると考察する。

さらに、不妊症群では、正常排卵群と比較し、緑黄色野菜重量比が少なかった。緑黄色野菜は、微量なビタミンを補うためにも必要であり、さらに便通をよくし、コレステロールを吸着する食物繊維の働きも重要である。不妊症群は、緑黄色野菜と淡色野菜の総野菜摂取量も少ない傾向であったため、この野菜不足の現状が不妊症肥満女性の肥満になりやすい原因の1つとして考えられた。

そして、肥満の原因の1つとしても考えられる摂食パターンを比較したところ、不妊症群で

は間食の摂取エネルギーが少ないこと、さらに朝食のエネルギー比率が低いことが明らかとなった。肥満者の大半は、摂取エネルギーの過多、さらには間食でのエネルギー摂取が問題となる。正常排卵群では、間食のエネルギーは一日に摂取するエネルギーの10%ほどであった。不妊症群は、間食、朝食はあまり摂食せず、昼食や夕食で1日の半分以上のエネルギーを摂取していることが明らかとなった。これは、食習慣の問題であり、3食食べる者の割合が非常に低いことも原因の1つであると考えられた。その1つは、朝食の欠食率の高さである。正常排卵群は、朝食の欠食率0%であったのに対し、不妊症群は各群ともに10~30%の割合で朝食を欠食する者がいた。さらに、不妊症・肥満2群では、昼食を欠食する者が5%いた。食事の規律性は、肥満者での研究報告がないが、視床下部性無月経女性は食事リズムが不規則であるという現状が報告されている³³⁾。本研究でも、不規則な喫食時間を有する不妊症女性は多く、特に夕食では食事時間の不正を訴える者の割合が40%程度であった。

不妊症群は、摂取エネルギーの過剰摂取が問題ではなく、摂取脂質量の過多や、栄養相互のバランスや比率に問題があり、高脂肪食であった。さらに、不妊症・肥満1群では、高脂肪食を好み、肉類の摂取過多による脂肪酸の比率過多の食生活をしてきた。不妊症群は、食事の欠食や食事リズムの規律性の欠如が、肥満の要因に大きく関わっている可能性があることが推察された。

次に、血清レプチン濃度と不妊症の関係性に注目した。血清レプチン濃度は、正常排卵群では $18.3 \pm 8.3 \text{ ng/ml}$ であった。丸山らは、正常排卵を有する正常月経周期女性の血清レプチン濃度を、肥満体重者であると $18.1 \pm 2.5 \text{ ng/ml}$ であると報告している¹⁴⁾。本研究結果でも、丸山ら

のレプチン値と近い数値になり、正常排卵を有する女性の血清レプチン濃度の判別値は18ng/mlと設定した。血清レプチン濃度の判別値についての既報は少なく、今回の結果や丸山らの報告¹⁴⁾とも比較すると妥当性がある数値であると判断した。しかし、検討した対象数も少なく、レプチン値と女性ホルモンとの関係も明らかにしていない。今後は、症例数を増やし検討していく必要がある。

不妊症群のレプチン値は、BMIに関与し、BMIが高くなればなるほどレプチン濃度も高い傾向であり、高レプチン血症であった。肥満1群は、有意な差はなかったものの、正常排卵群と比較し、 15.1 ± 6.5 ng/mlと低い値を示した。正常体重女性では、排卵障害があると低レプチンを示すという報告³³⁾もあり、排卵障害がある不妊症女性にも当てはまる事例である。不妊症・肥満1群は、体脂肪量やBMIが正常排卵群に比べ比較的高いことから、本研究結果においても、不妊症を有する肥満女性は低レプチンである可能性が示唆された。

なお、不妊症・肥満3群は、BMIが35以上の過体重であるという体格を有している影響により、 39.7 ± 13.1 ng/mlとかなり高い値を示した。肥満群は、BMIが30以上になると多くの人が月経異常になり、正常排卵・正常月経を有する者がいない。肥満女性は、卵巣の器質的な変質が起り、月経異常が発現する可能性が考えられている³⁴⁾。35 \leq BMIの不妊症・肥満3群のレプチン濃度は、個体差が大きく、その原因としては遺伝子による異常の可能性や、他の病気を有する可能性、病気発症前の予備軍となっている可能性もあることが考えられた。

血清レプチン濃度は、体脂肪との間に有意な相関関係があり^{35, 36)}、本研究でも正常排卵群、不妊症・肥満1群、不妊症・肥満2群ともに有意な正相関を示した。さらに、不妊症群では、

血清レプチン濃度との相関は、BMIや体脂肪率のよりも、体脂肪量のほうが明確に出るものと考えられた。体脂肪量の蓄積は、初経年齢にも関係があるとされており³⁷⁾、月経の維持にも必要不可欠なものである。さらに、女性ホルモン代謝と脂肪細胞には、深い関わりがある。脂肪細胞では、アロマターゼの作用により、アンドロゲンがエストロンに変換される。肥満に伴い、多量の脂肪細胞が存在することから、合成された多量のエストロンは、性ホルモン代謝に影響を与え、エストラジオールによる標的臓器への作用が発揮されないことになる³⁸⁾。以上に述べた性ホルモンの体内作用の影響もあり、不妊症女性は、体脂肪量の蓄積が女性ホルモンアンバランスの一原因となり、不妊症成因の引き金を招いていると考えられた。

レプチンと女性ホルモンの関わりは、エストロゲン (E2) が一般的にレプチン分泌を刺激する¹⁶⁾といわれおり、これまでの正常体重女性に関する報告でも、卵巣性ステロイドホルモンの血清濃度が血清レプチン濃度と相関する^{15, 39)}という研究結果がある。しかし、肥満女性の血清レプチン濃度と他の女性ホルモンに関する研究報告はまだない。本研究では、正常排卵群においてE2との間に有意な正の相関を認めた。これは、丸山ら、山田らの研究報告と同様の結果となった^{39, 40)}。このことから、正常排卵群を有する肥満女性は、血清レプチン濃度とE2との関連性が強いことを明らかにした。

肥満女性では、インスリンの分泌能が亢進⁴¹⁾した結果アンドロステネジオンが増加する⁴²⁾。この結果、視床下部-下垂体のGnRHに対する感受性が亢進し、LH分泌の亢進がみられる⁴³⁾。このような卵胞発育障害の理由としては、アンドロステネジオンが脂肪組織でエストロンに転換され、negative feedback機構を介しFSH分泌の低下をもたらすとTartagliaら⁴⁴⁾は報告し

ている。さらに、レプチンの過剰状態は視床下部のNPY (neuropeptide Y: 摂食促進蛋白) の発現を抑制し、その結果GnRH及びLH濃度の上昇と関連する可能性⁴⁹⁾も示唆されている。本研究結果から不妊症・肥満1群では、血清レプチン濃度とFSHの間に有意な負の相関を認められた。つまり、レプチン濃度が高い値であるとFSHが低い値になるという結果が示された。この結果は、上述の肥満女性ではFSHが低下する機構が存在するという内容と同様であった。さらに、不妊症・肥満1群は、LH/FSH比率が高いと、レプチン濃度も高いという、正の相関があることを確認した。レプチン濃度が高いということは、体内でのインスリン分泌も亢進されていることになる。インスリン分泌が亢進すると、上記に示したLHが高くなり、FSHが低くなるというメカニズムがおこることから、不妊症・肥満1群女性でも、レプチンはGnRHを促進させ、下垂体のFSHの分泌低下を抑制している可能性がある。そして、視床下部におけるホルモンのアンバランスを生じ、無排卵状態を形成していると考えた。

以上に述べたFSH低値化、LH/FSH比率の高値化、さらに血清レプチン濃度の高値化の結果は、不妊症・肥満1群の体内におけるレプチンの働きについて、直接下垂体や視床下部に作用することを明らかにし、卵巣への作用は少ないことを示すと考察した。

不妊症・肥満2群は、正常排卵群と同様にE2との間に有意な正の相関関係が認められた。この群では、LHやFSHに関連性が見られなかった。E2は非妊時には卵巣が主たる生産源であるということから、卵巣に直接的にレプチンが作用しているという可能性も示唆される。卵巣にはレプチンの受容体の存在が確認されているという報告²⁰⁾からも、不妊症・肥満2群は卵巣への影響が大きいと判断された。

レプチンと不妊、肥満の3者に対する結果は、それぞれ異なっており統一性のないものであった。この結果からみても、不妊症・肥満1群は視床下部の直接的作用が、不妊症・肥満2群は卵巣における直接的作用があることが示唆された。以上の結果を総合的に考察した場合に、不妊症を有する肥満女性の1群と2群ではいずれの場合も無排卵の影響から低レプチン濃度になっていることが要因であると判断した。

以上の内容から、不妊症を有する肥満体重女性は、血清レプチン濃度は低レプチン血症である可能性が大きく、他の肥満女性の研究報告と同様にレプチン抵抗性がみられた。さらに、肥満1群の軽度肥満では、血清レプチン濃度は直接下垂体や視床下部に作用し、不妊症・肥満2群の重度肥満では、卵巣における直接的作用があることが示唆された。不妊症群は、視床下部から分泌されるホルモンと卵巣から分泌されるホルモンの作用の釣り合いが取れなくなり、無月経や無排卵になっている状態であると推察した。

不妊症を有する肥満体重女性は、体重の重度や体脂肪の蓄積状態により、体内における生理作用が異なる可能性がある。今後も対象者を多くすると同時に、臨床疫学的に病態を解明していくことが必要であると思われる。

V. まとめ

本研究では、正常排卵を有する肥満体重女性と、不妊症を主症状とする肥満体重女性を対象に、不妊と肥満の因果関係を栄養学的に研究することを目的として、不妊症の肥満女性患者の栄養素摂取状況、食品摂取状況、食習慣の現状を観察し、さらに血中レプチン濃度との相関を観察した。

その結果以下の項目が明らかとなった。

【栄養学的側面】

- 1) 不妊症群では摂取エネルギーの過剰摂取が問題ではなく、摂取脂質量の過多や、栄養相互のバランスや比率にも問題があり、高タンパク食、高脂肪食であった。
- 2) 摂取たんぱく質源は、主に肉類に偏っており、魚介類の摂取量が少ない。
- 3) 緑黄色野菜の摂取量が少ない。
- 4) 間食による摂取エネルギー量が少ない。
- 5) 不妊症・肥満1群は、高脂肪食を好み、肉類の摂取過多による脂肪酸比率過多の食生活をしている。
- 6) 食習慣は、朝食や昼食の欠食率が高く、食事時間が不規則である者が多かった。

【血清レプチン濃度との関わり】

- 1) 不妊症群の血清レプチン濃度は、低レプチン血症である可能性が大きく、他の肥満女性の研究報告と同様にレプチン抵抗性がみられた。
- 2) 血清レプチン濃度は、体脂肪量との間に強い相関傾向が認められ、体脂肪量は血清レプチン濃度の一指標になり得ることが示唆された。
- 3) 不妊症・肥満1群では、血清レプチン濃度とLH/FSH比とに強い正の相関関係があり、さらに、FSHと強い負の相関関係があった。このことから、血清レプチン濃度は直接下垂体や視床下部に作用しており、卵巣への作用は少ない可能性がみられた。
- 4) 不妊症・肥満2群では、E2と強い正の相関関係があり、卵巣における直接的作用があることが示唆された。
- 5) 不妊症・肥満3群は、他の2つの肥満群と性質が異なり、遺伝的背景が強い可能性が示唆された。
- 6) 不妊症肥満体重女性は、視床下部における女性ホルモン濃度のアンバランスが起因し、

無月経や無排卵になっている状態であると推察された。

- 7) 総合的に考察すると、血清レプチン濃度は、不妊症肥満体重女性において排卵の状態の有無を知る重要な指標となる可能性が示唆された。

VI. 謝 辞

本研究は、日本医科大学武蔵小杉病院女性診療科・産科 朝倉啓文教授のご指導、ご協力により実施されました。厚く御礼申し上げます。

引用文献

- 1) 社会福祉法人 恩賜財団母子愛育会 日本子ども家庭総合研究所：日本子ども資料年鑑2007, 143-151 (2007) KTC中央出版, 東京
- 2) 福田貴美子, 蔵本武志：ARTにおける体外受精コーディネーターの必要性, 日本不妊学会誌, 42, 211 (1997)
- 3) 北村邦夫：「不妊ホットライン」から見た不妊当事者の悩みと医療への提言, 日本不妊学会雑誌, 46, 19-24 (2001)
- 4) 坂本正一, 水野正彦, 武谷雄二 監修：プリンシプル産婦人科学1, 307-317 (2003) メジカルビュー社, 東京
- 5) 森崇英：産婦人科学書第1巻—生殖医学, 不妊症総論, 453-456 (1990) 金原出版, 東京
- 6) Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L. and Friedman J.M.: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue, *Nature*, 327, 425-432 (1994)
- 7) 西村治男, 小川佳宏, 中尾一和：レプチンの生理作用および肥満におけるレプチン抵抗性の役割, 週刊 医学のあゆみ, 191, 1081-1084 (1999)
- 8) Chehab F.F., Lim M.E. and Lu R. :Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin, *Nature Genetics*, 12, 318-320 (1996)

- 9) Chehab F.F., Mounzih K., Lu R. and Lim M.E. :Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin, *Science*, **275**, 88-90 (1997)
- 10) Ahima R.S., Prabakaran D. and Mantzoros C. :Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting, *Nature*, **382**, 250-252 (1996)
- 11) Larsson H., Elmstahl S., Berglund G. and Ahren B. :Evidence for leptin regulation of food intake in humans, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **83**, 4382-4385 (1998)
- 12) Considine R.V., Shinha M.K., Heiman M.L., Kriauciunas A., Stephens T.W., Nycy M.R., Ohannesian J.P., Marco C.C., McKee L.J. and Bauer T.L. :Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weight and obese humans, *N. Engl. J. Med.*, **334**, 292-295 (1996)
- 13) Keim N.L., Stern J.S. and Havel P.J. :Relation between circulation leptin concentration and appetite during a prolonged, moderate energy deficit in women, *Am. J. Clin. Nutr.*, **68**, 794-801 (1998)
- 14) 丸山智美, 三並伸二, 可世木久幸, 石原楷輔, 荒木勤, 鈴江緑衣郎 :正常排卵性月経周期を有する女性のレプチン濃度と栄養摂取量, *日本臨床栄養学会雑誌*, **22**, 42-46 (2001)
- 15) Maruyama S., Minami S., Kaseki H., Ishihara K., Araki T. and Suzue R. :A comparison of serum leptin concentrations in obese and normal weight Japanese women with regular menstrual cycle, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **47**, 87-89 (2001)
- 16) 岩元一朗, 堂地勉 :女性の肥満とレプチン, *Hormone Frontier in Gynecology*, **13**, 219-224 (2006)
- 17) 日本肥満学会編集委員会 :肥満・肥満症の指導マニュアル (第2版), 22-45 (2001) 医歯薬出版, 東京
- 18) 厚生労働省 :平成17年度国民健康・栄養調査結果の概要 (平成18年国民健康・栄養調査「速報」を含む), 8-20 (2007) 厚生労働省健康局総務課生活習慣対策室, 東京
- 19) 金澤真雄, 能登谷洋子, 吉池信夫, 井上修二 :肥満女性の健康管理, *Hormone Frontier in Gynecology*, **4**, 151-157 (1997)
- 20) Karlsson C., Lindell K. and Svesson E. :Expression of functional leptin receptors in the human ovary, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **82**, 4144-4148 (1997)
- 21) 松澤佑次, 井上修二, 池田義雄 他 :新しい肥満の判定と肥満症の診断基準, *日本肥満学会誌*, **6**, 18-28 (2000)
- 22) 森崇英 編集 :産婦人科学書第1巻—生殖医学, 正常月経定義, 35-42, 129-138, 180-181 (1990) 金原出版, 東京
- 23) Taylor A.E., Hubburd J. and Anderson E.J. :Impact of binge eating on metabolic and leptin dynamics in normal young women, *J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, **84**, 428-434 (1999)
- 24) Nichlas B.J., Tomoyasu N., Nuir J. and Goldberg A.P. :Effect of cigarette smoking and its cessation on body weight and plasma leptin levels, *Metabolism*, **48**, 804-808 (1999)
- 25) Tokudome Y., Imaeda N., Nagaya T., Ikeda N., Fujiwara N., Sato J., Kuriki K., Kikuchi S., Maki S. and Tokudome S. :Daily, weekly, seasonal, within- and between-individual variation in nutrient intake according to four season consecutive 7 day weighed diet records in Japanese female dietitians, *J. Epidemiol.*, **12**, 85-92 (2002)
- 26) National Research Council, National Academy of Science, Subcommittee on Criteria for Dietary Evaluation, Coordinating Committee on Evaluation of Food Consumption Surveys (1986), *Nutrient Adequacy: Assessment Using Food Consumption Surveys*. Washington, DC :National Academy Press.
- 27) Guenther P.M., Kott P.S. and Carriquiry A.L. :Development of an approach for estimating usual nutrient intake distributions at the population level, *J. Nutr.*, **127**, 1106-1112 (1997)
- 28) Larkin F.A., Metzner H.L. and Guire

- K.E. :Comparison of three consecutive-day and three random-day records of dietary intake, *J. Am. Diet. Assoc.*, **91**, 1538-1542 (1991)
- 29) Willett W.C. :Nutritional Epidemiology, Second Edition, 50-73 (1998) Oxford University Press, New York
- 30) 厚生労働省：日本人の食事摂取基準（2005年版），28-67（2005）第一出版，東京
- 31) 厚生労働省：平成16年国民健康・栄養調査報告，65-70（2006）厚生労働省健康局総務課生活習慣対策室，東京
- 32) 板倉弘重，菅野道廣，石川俊次，池田郁男，近藤和雄：脂質研究の最新情報—適正摂取を考える—，27-33（2000）第一出版，東京
- 33) 丸山智美，鈴木薫，熊沢幸子，戸谷誠之，鈴江緑衣郎：視床下部性無月経女性における血清レプチンと栄養摂取量，*栄養学雑誌*，**61**，25-29（2003）
- 34) 高崎克哲 他：女性の肥満と性機能，*日本臨牀*，**46**，2505-2411（1988）
- 35) Miffee M., Halaas J., Rauvussin E., Pratlley R.E., Lee G.H. and Zhang Y. :Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects, *Na. Mad.*, **1**, 1155-1161 (1995)
- 36) Dubuc G.R., Phinney S.D., Stern J.S. and Havel P.J. :Changes of serum leptin and endocrine and metabolic parameters after 7 days of energy restriction in men and women, *Metabolism*, **147**, 429-434 (1998)
- 37) 井上博，河野恭悟，安田博 他：宮城県内女子中学生及び高校生の月経と身体発育，*宮崎医師会*，**7**，260-267（1984）
- 38) 後藤清美，宮川勇生：特集／肥満とやせ 7. 体重変化と性機能，*産科と婦人科*，**69**，179-184（2002）
- 39) 丸山智美，鈴江緑衣郎：月経周期内におけるレプチン、性ステロイドホルモン及びエネルギー摂取変動，*栄養学雑誌*，**58**，261-265（2000）
- 40) Yamada M., Irahara M., Tezuka M., Murakami T., Shima K. and Aono T. :Serum leptin profiles in normal menstrual cycles gonadotropin treatment cycles, *Gynecol. Obstet. Invest.*, **49**，119-123 (2000)
- 41) Beard J.C., et al :Relationship of islet function to insulin action in human obesity, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **65**，59-64 (1987)
- 42) Guzik D.S., et al :Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women, *Fertil Steril*, **61**，598-604 (1994)
- 43) 佐藤和雄，藤本征一郎 編集：臨床エビデンス 婦人科学，86-91（2003）メジカルビュー社，東京
- 44) Tartaglia L.A., Dembski M., Weng X., Deng N., Culpepper J., Devos R., Richards G.J., Campfield L.A., Clark F.T., Deeds J., Muir C., Sanker S., Moriarty A., Moore K.J., Smutko J.S., Mays G.G., Woolt E.A., Monroe C.A. and Tepper R.I. :Identificaton and expression cloning of a leptin receptor, *OB-R. Cell*, **83**，1263-1271 (1995)
- 45) Stadtmauer L.A., Wong B.C. and Oehninger S. :Should patients with polycystic ovary syndrome be treated with metformin? Benefits of insulin sensitizing drugs in polycystic ovary syndrome-beyond ovulation induction, *Hum. Reprod.*, **17**，3016-3026 (2002)

(うしごめ けいこ 生活機構学専攻3年)

(まるやま さとみ 金城学院大学生活環境学部食環境栄養学科 准教授)

(かせき ひさゆき 日本医科大学武蔵小杉病院女性診療科・産科 教授)

(とたに まさゆき 生活機構学専攻 教授)

受理年月日 平成19年9月28日

審査終了日 平成19年12月3日