

喫煙による女性生殖機能への影響： 臨床的意義と分子メカニズム

岡田 英孝, 西垣 明実, 中尾 朋子, 村田 紘未

関西医科大学 産科学・婦人科学講座

1. 疫学と病態生理

喫煙が女性の生殖機能に対して有害であることは、数多くの疫学および基礎研究により明らかとなっている(表1)。女性喫煙者は非喫煙者と比較して、自然妊娠までの期間が延長し、不妊のリスクが1.6～2倍に上昇するとの報告されている¹⁾。また、生殖補助医療(Assisted Reproductive Technology; ART)においても、喫煙は成績を悪化させ、採卵数、受精率、胚質の低下に加えて、妊娠率および出生率の有意な低下が、複数のメタアナリシスによって示されている²⁻⁴⁾。さらに、喫煙は異所性妊娠、流産、早産、胎児発育不全などの妊娠合併症のリスク因子としても知られており、妊娠前からの喫煙習慣が、妊娠予後に悪影響を及ぼすことが明らかである⁵⁻⁷⁾。

病態生理学的には、タバコ煙に含まれるニコチン、多環芳香族炭化水素、カドミウム、一酸化炭素などの有害物質が、卵巣や子宮に直接作用する^{8,9)}。ニコチンの血管収縮作用により、卵巣血流が低下し、卵胞発育が阻害される。また、これらの化学物質は活性酸素を増加させ、酸化ストレスを通じて、卵母細胞のDNA損傷やアポトーシスを引き起こす。さらに、喫煙は視床下部一下垂

体一卵巣軸におけるホルモン動態にも影響を及ぼし、エストロゲンおよびプロゲステロンの分泌異常を引き起こす。

このように喫煙は、複合的なメカニズムを通じて、女性の妊孕性を多面的に障害することが明確となっている(表1)。喫煙による女性生殖機能への影響について、われわれの研究グループからの基礎研究データも踏まえて、概説したい。

2. 卵巣機能・卵子への影響

喫煙は卵巣機能の低下や卵子の喪失を加速させ、女性の妊孕性に深刻な影響を及ぼす。疫学研究では、喫煙女性は非喫煙女性に比べて1～4年早く自然閉経を迎える¹⁾とされており、これは卵巣予備能の低下と関連する¹⁾。実際、卵巣予備能の指標である抗ミュラー管ホルモン(AMH)は、喫煙者で有意に低値を示す傾向がある¹⁰⁾。

喫煙は卵子の数と質の両方に悪影響を及ぼす³⁾。体外受精では、喫煙者の卵胞液中における活性酸素レベルの上昇、染色体異常、胚発育不良が報告されており、これらが着床率や妊娠率の低下に寄与する^{2,11)}。喫煙に含まれる有害物質は、卵胞細胞にDNA損傷やミトコンドリア障害、アポトーシスを引き起こし、卵胞の発育や生存に悪影響を及ぼす¹²⁾。また、これらの化学物質は、卵胞発育に関与する顆粒膜細胞にも毒性を示し、ステロイド産生障害や卵子成熟阻害が生じる。

われわれの研究グループでは、ヒト顆粒膜細胞腫株(KGN細胞)にタバコ煙抽出物(CSE)を添加して、性ステロイドホルモン産生や低酸素誘導因子(HIF-1 α)の発現に対する影響を検討した(図1)¹³⁾。CSEの添加により、プロゲステロン、エストラジオールの産生が低下し、テストステロンは増加した。エストラジオール合成に関与するp450aromの発現は濃度依存的に減少し、代謝酵素であるCYP1A1およびCYP1Bの発現は有意に増加した。エストラジオールの産生低下は、エストラジオールの合成抑制と代謝促進が同時に生じた結果であることを示している。

表1 喫煙による女性生殖機能への影響

- ・不妊リスクの増加
- ・妊娠までの期間延長
- ・卵巣予備能の低下
- ・閉経の早期化
- ・子宮内膜機能の低下
- ・ART成功率の低下
- ・採卵数・受精率・胚質の低下
- ・異所性妊娠の増加
- ・流産率・早産率・胎児発育不全の増加

連絡先：岡田英孝 関西医科大学産科学・婦人科学講座
〒573-1191 大阪府枚方市新町2-3-1
TEL : 072-804-0101 (内3125)
E-mail : hokada@hirakata.kmu.ac.jp

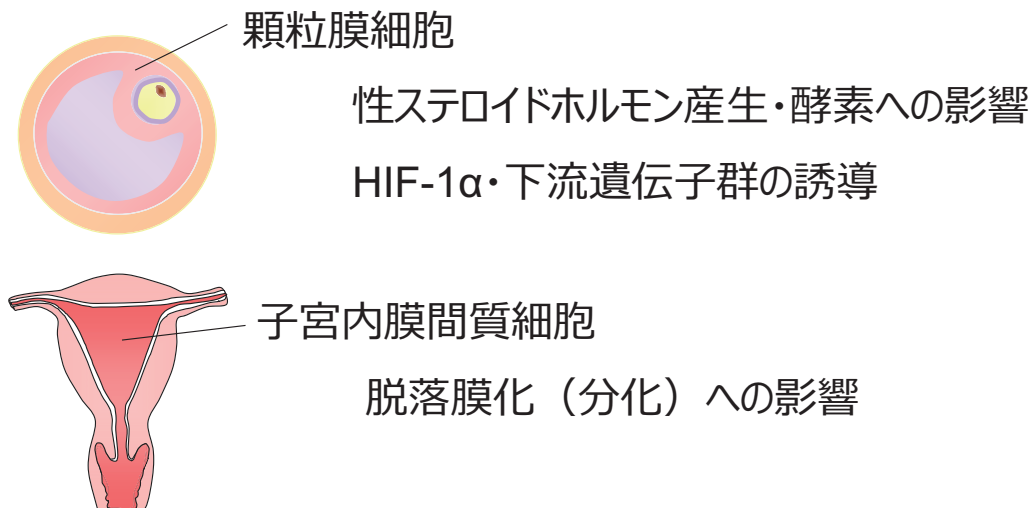


図1 タバコ抽出物（CSE）の女性生殖細胞への影響

さらに、HIF-1 α 発現は、正常酸素下にCSE添加後6時間後に発現ピークを示した。HIF-1 α の下流遺伝子であるVEGF、NDRG1の発現は、CSEの濃度依存的に上昇した。HIF-1 α のノックダウンによって、VEGF、NDRG1の発現が低下していたことより、CSEによるHIF-1 α 誘導が、これら遺伝子の転写活性を促進していることが示唆された¹³⁾。これらの結果から、CSEは顆粒膜細胞の機能を直接障害し、その影響は卵子の質にも及ぶことが考えられる。喫煙は卵巣機能障害および卵子成熟阻害を通じて、女性の妊孕性を直接損なう重要な因子であると位置づけられる。

3. 子宮内膜機能への影響

喫煙は卵巣や卵子だけでなく、着床に関与する子宮内膜の機能にも悪影響を与える^{3,11)}。正常な子宮内膜は、女性ホルモン作用により周期的に変化しており、増殖期から分泌期内膜へと分化（脱落膜化）して、胚受容期を形成するが、喫煙はこの過程を障害するとされている。

その1つの機序として、性ステロイドホルモン受容体の発現低下が挙げられる¹⁴⁾。受容体発現の低下により、ホルモン作用が抑制されると、子宮内膜の増殖や分化が障害される。また、子宮内膜の血管新生や免疫調整に関与するサイトカイン（VEGF、LIF、IL-6など）の発現にも変化を及ぼし、結果として内膜機能不全を引き起こす可能性がある。また、タバコ煙中の有害物質は子宮内膜の微小循環を障害し、局所の低酸素や慢性炎症状態を引き起こす。その結果、子宮内膜の菲薄化により、着床に適さない環境が形成される。

われわれの研究では、ヒト子宮内膜間質細胞にCSE

を添加して、卵巣ステロイドホルモンによる脱落膜化過程への影響を検討した（図1）^{15,16)}。脱落膜化した間質細胞では、細長い紡錘形細胞から細胞質が増大し、丸みを帯びた多角形細胞への特徴的な形態変化を示すことが知られている。低濃度CSEでは、これらの脱落膜化に特徴的な形態変化がむしろ促進された一方、高濃度CSEではその変化が抑制された。脱落膜化マーカーであるPRL、IGFBP-1、およびその関連因子であるHAND2、IL-15については、4つの因子いずれも、CSE低濃度では発現を増加し、高濃度では低下した。この結果は、喫煙が子宮内膜の脱落膜化を濃度依存性に調節し、機能障害を引き起こす可能性を示唆している。

4. プレコンセプションケア

プレコンセプションケア（Preconception Care）は、妊娠を希望する女性が健康な妊娠と出産を迎えるために、妊娠前から実施すべき医療的・生活習慣的介入である。その中でも、禁煙は最優先で取り組むべき介入項目とされ、妊娠前の禁煙が強く推奨されている¹⁾。

女性の喫煙は、卵巣機能、卵子の質、子宮内膜機能に複合的な悪影響を及ぼすため、妊娠を希望する段階での禁煙が不可欠である。さらに、受動喫煙も妊孕性やART成績、および妊娠予後に悪影響を与えるため、配偶者や同居家族への介入も重要となる¹⁷⁾。また、喫煙は、妊娠後の胎児発育不全、低出生体重、児の先天的異常のリスクに加えて、将来的な代謝異常や神経発達への影響も指摘されており、禁煙支援は次世代の健康を守る上でも極めて意義深い^{18,19)}。

5. まとめ

喫煙は、女性の生殖機能に対して多面的かつ深刻な影響を及ぼす生活習慣因子である。本稿では、喫煙が卵巣機能、卵子の質、子宮内膜機能など多段階で妊孕性を障害することを、疫学的・分子機構的な観点から概説した。タバコ煙中の有害物質は、自然妊娠や不妊治療成績を低下させるだけでなく、妊娠維持や胎児の健康に影響を及ぼすことが明らかになってきている。

したがって、妊娠を希望する女性にとって、妊娠前からの禁煙は、単なる準備ではなく、包括的なプレコンセプションケアの一環として不可欠である。本稿が、喫煙による女性生殖機能への影響についての理解を深め、早期介入と支援の契機となることを期待する。

引用文献

- Practice Committee of the American Society for Reproductive, M (2018) Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril*, 110 (4): 611–618.
- Budani MC, Fensore S, Di Marzio M, Tiboni GM (2018) Cigarette smoking impairs clinical outcomes of assisted reproductive technologies: A meta-analysis of the literature. *Reprod Toxicol*, 80: 49–59.
- Dhage VD, Nagtode N, Kumar D, Bhagat AK (2024) A Narrative Review on the Impact of Smoking on Female Fertility. *Cureus*, 16 (4): e58389.
- N Nik Hazlina NH, Norhayati NM, Bahari IS, Nik Muhammad Arif NA (2022) Worldwide prevalence, risk factors and psychological impact of infertility among women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 12 (3): e057132.
- Yuan S, Liu J, Larsson SC (2021) Smoking, alcohol and coffee consumption and pregnancy loss: a Mendelian randomization investigation. *Fertil Steril*, 116 (4): 1061–1067.
- Athanasidou KI, Paschou SA, Papakonstantinou E, Vasileiou V, Kanouta F, Kazakou P, Stefanaki K, Kassi GN, Psaltopoulou T, Goulis DG, Anastasiou E (2023) Smoking during pregnancy and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*, 82 (2): 250–262.
- Tobacco and Nicotine Cessation During Pregnancy: ACOG Committee Opinion, Number 807. *Obstet Gynecol*, 2020. 135 (5): e221–e229.
- de Angelis C, Nardone A, Garifalos F, Pivonello C, Sane A, Conforti A, Di Dato C, Sirico F, Alviggi C, Isidori A, Colao A, Pivonello R (2020) Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*, 18 (1): 21.
- Bhardwaj JK, Siwach A, Sachdeva SN (2025) Nicotine as a female reproductive toxicant-A review. *J Appl Toxicol*, 45 (4): 534–550.
- Werner L, van der Schouw YT, de Kat AC (2024) A systematic review of the association between modifiable lifestyle factors and circulating anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod Update*, 30 (3): 262–308.
- Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude JC, Quantin X, Reyftmann L, Hamamah S, Hedon B, Dechaud H (2011) Effects of cigarette smoking on reproduction. *Hum Reprod Update*, 17 (1): 76–95.
- Konstantinidou F, Stuppia L, Gatta V (2020) Looking Inside the World of Granulosa Cells: The Noxious Effects of Cigarette Smoke. *Biomedicine*, 8 (9).
- Nishigaki A, Kida N, Tsubokura H, Yoshimura M, Shimoi K, Yoshida A, Okada H (2025) Effects of cigarette smoke extract on angiogenesis and aromatase activity in KGN cells. *Sci Rep*, 15 (1): 13967.
- Totonchi H, Miladpour B, Mostafavi-Pour Z, Khademi F, Kasraian M, Zal F (2016) Quantitative analysis of expression level of estrogen and progesterone receptors and VEGF genes in human endometrial stromal cells after treatment with nicotine. *Toxicol Mech Methods*, 26 (8): 595–600.
- Kida N, Matsuo Y, Hashimoto Y, Nishi K, Tsuzuki-Nakao T, Bono H, Maruyama T, Hirota K, Okada H (2021) Cigarette Smoke Extract Activates Hypoxia-Inducible Factors in a Reactive Oxygen Species-Dependent Manner in Stroma Cells from Human Endometrium. *Antioxidants (Basel)*, 10 (1).
- Kida N, Nishigaki A, Kakita-Kobayashi M, Tsubokura H, Hashimoto Y, Yoshida A, Hisamatsu Y, Tsuzuki-Nakao T, Murata H, Okada H (2021) Exposure to cigarette smoke affects endometrial maturation including angiogenesis and decidualization. *Reprod Med Biol*, 20 (1): 108–118.
- Fuentes A, Muñoz A, Barnhart K, Begoña Argüello, Díaz M, Pommer R (2010) Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril*, 93 (1): 89–95.
- Peterson LA, Hecht SS (2017) Tobacco, e-cigarettes, and child health. *Curr Opin Pediatr*, 29 (2): 225–230.
- He Y, Chen J, Zhu LH, Hua LL, Ke FF (2020) Maternal Smoking During Pregnancy and ADHD: Results From a Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Atten Disord*, 24 (12): 1637–1647.