

ヒト生殖機能に及ぼす喫煙の影響：
女性および男性における妊孕性の変化

Impact of Cigarette Smoking on Human Reproduction:
Its Effects on Female and Male Fecundity

Department of Animal Sciences, University of Kentucky and Andrology Institute of Lexington,
Central Baptist Hospital
パナヨティス・ザボス
Panayiotis M. ZAVOS
Department of Animal Science,
University of Kentucky and Andrology Institute of Lexington,
Central Baptist Hospital, Lexington, Kentucky 40546-0215, USA

鳥取大学医学部産科婦人科学教室
戸田 稔子
Toshiko TODA

Department of Obstetrics and Gynecology,
Tottori University School of Medicine, Yonago 683, Japan

鳥取大学医学部泌尿器科学教室
ニコラオス・ソフィキティス 宮川 征 男
Nikolaos SOFIKITIS Ikuo MIYAGAWA
Department of Urology,
Tottori University School of Medicine, Yonago 683, Japan

ヒト生殖機能に及ぼす喫煙の影響： 女性および男性における妊孕性の変化

Impact of Cigarette Smoking on Human Reproduction: Its Effects on Female and Male Fecundity

Department of Animal Sciences, University of Kentucky and Andrology Institute of Lexington,
Central Baptist Hospital
パナヨティス・ザボス
Panayiotis M. ZAVOS
Department of Animal Science,
University of Kentucky and Andrology Institute of Lexington,
Central Baptist Hospital, Lexington, Kentucky 40546-0215, USA

鳥取大学医学部産科婦人科学教室

戸田 稔子

Toshiko TODA

Department of Obstetrics and Gynecology,
Tottori University School of Medicine, Yonago 683, Japan

鳥取大学医学部泌尿器科学教室

ニコラオス・ソフィキティス 宮川 征男

Nikolaos SOFIKITIS Ikuo MIYAGAWA

Department of Urology,
Tottori University School of Medicine, Yonago 683, Japan

喫煙は健康上・社会上の重大な問題となっているが、生殖医学の領域においても、喫煙と生殖機能の関係についてさまざまな研究がなされている。今日、喫煙は喫煙習慣を有する人にとっても医師にとっても深刻な問題である。医師は喫煙の有害作用を認識し、これを患者に啓蒙する重要な立場にある。本稿では、女性と男性の妊孕性に与える喫煙の影響を文献的に概説し、生物学的妥当性、生殖過程における喫煙の作用発現の機序を考察した。女性・男性の生殖に関わる広範な過程で喫煙が影響を与えている可能性が示され、不妊症患者だけでなく、挙児希望のある人の喫煙が好ましくないこと、喫煙習慣のある人は禁煙すべきであることが示唆された。

(Jpn. J. Fertil. Steril., 38 (4), 743 - 749, 1993)

緒 言

合衆国では、生殖年齢の人口の30~35%が喫煙を介してnicotineを摂取している。いうまでもなく、非喫煙者もタバコの煙を受動的に吸入することで影響

を受ける。今や喫煙は死亡原因や予防医学に最も重要な因子とみなされ、肺癌や肺気腫、虚血性心疾患との関連が知られている。最近の研究では喫煙と悪性腫瘍の関連は肺癌だけでなく、膀胱、子宮、食道、膵臓の癌においてもみいだされている。1987年

には合衆国女性の悪性腫瘍による死亡原因の第一位は、乳癌から肺癌に移行した。喫煙者の大多数は単なるタバコの常用者というより耽溺性を有する。最近のLancetの論文では、現在の喫煙率が持続すれば、最終的に先進国に住む5人にひとりには喫煙に関係する疾患で死亡するだろうと予測している。喫煙による死亡者は2000年までに合衆国の人口に匹敵する2億5千万人にのぼると推定される²⁾。

タバコの煙には、数多くの物質が含まれている。nicotine, carbon monoxideの他、放射性polonium, benzo(a)pyrine, dimethylbenz(a)anthracene, dimethylnitrosamine, naphthalene, methylnaphthalene等の発癌物質や変異原性物質が報告されている³⁾が、成分の多くはその毒性について十分検討されていない。能動的・受動的にかかわらず、タバコの煙を吸入すると肺の脈管を介してこれらの物質が吸収される。

今日、喫煙が健康上・社会上の重大な問題となっていることは疑いがなく、本稿では最近注目を浴びている喫煙と生殖医学との関連、特に女性・男性の生殖機能に与える影響について文献的に考察した。

I. 女性の生殖機能における喫煙の影響

妊娠中の喫煙が母体と胎児に悪影響を与えることは周知の事実であるが、喫煙と女性の妊孕性に関しても多くの研究がある。疫学的研究・動物実験共に、タバコの煙とその成分が生殖機能に悪影響を与えるという仮説を強く支持している。疫学的研究では方法論、つまり研究対象や対照の設定が重要である。これらが適切とすると、文献の上では喫煙する女性の妊孕性が低下することが明瞭に示されている。この影響は特に、月経周期、卵管機能と胚移送、卵子の発育、閉経年齢、骨代謝などにおいて報告されている。妊娠成立の機序は精巧かつ複雑で、女性の生殖器官がすべて正常に機能する場合に、排卵、卵管における受精、受精卵の移送、子宮内の着床の一連の経過が可能となる。喫煙はこのすべての過程に影響を与える可能性を有する。生殖や受精過程のさまざまな段階で喫煙がどのように影響を与えるか完全には解明されていないが、近年この方面への関心が高まり、多くことがわかってきた。

1) 妊孕能力に与える影響

ある疫学的研究によると、不妊症の発症率は喫煙の習慣のある女性(21%)では非喫煙女性(14%)に比較して有意に高いとされている⁴⁾。また、常用す

るタバコの本数により示される喫煙量が増加するにつれて妊孕性の低下がみられ、特に一日量16本以上になると両者に高い相関が認められている⁵⁾。妊孕性と喫煙の関係を検討した研究は、概してほとんどの研究が喫煙する女性において妊娠率や妊孕性が低下することを示している。しかし喫煙するという事実は必ずしも因果関係を意味するものではない。因果関係を論ずる際は、喫煙の程度、量依存性の有無、特異性、一貫性、生物学的妥当性が問題となる。これらの論文の中には上記の点で不備なものもあり、慎重に検討するべきである。

2) 卵管機能に与える影響

喫煙と卵管機能および卵管性不妊との関係は、ヒトと実験動物の両方で研究されている。疫学的研究のなかには、喫煙と卵管性不妊症の関係を証明しているものもある。この原因には、喫煙者では性的パートナーの数が多く、骨盤内炎症性疾患のリスクが増加する⁶⁾という生活習慣の違いと、喫煙の直接作用で骨盤内炎症性疾患が発症しやすいという可能性が考えられるが結論はでていない。喫煙開始後、血中・尿中でepinephrineとvasopressinの増加が認められ、喫煙とnicotineの作用はepinephrineまたはvasopressinの放出を媒介にしていると思われる^{7,8)}。これらの内分泌学的変化により子宮卵管機能が変化し、配偶子の移送と妊孕性に悪影響を及ぼす可能性がある⁹⁾。受精後の卵管内の胚移送が遅延すると、胚の正常発育が障害されたり残存した胚から異所性妊娠発生の頻度が増加するであろうし、逆に胚の子宮内への移送が促進されても着床を阻害することが推測される。

子宮外妊娠の成因は不明であるが、なんらかの卵管機能異常が存在すると考えられる。喫煙と子宮外妊娠の関係の証明として、卵管妊娠症例を出産症例および非妊娠症例と比較した研究がある。この研究によると、対照群に比較し卵管妊娠群では有意に喫煙者が多かった¹⁰⁾。また喫煙は体液性および細胞性免疫を抑制することが示されている¹¹⁾。この結果、炎症に対する卵管上皮の反応性が変化し、卵管炎とその後の不妊症が増加することが考えられる。このように卵管の生理学的特徴の変化から胚の子宮内への移送機能に変化をきたすこと、卵管の免疫機能が障害されることが示されており、疫学的にみられる喫煙と卵管性不妊症の関係の根拠になると考えられる。

3) 卵子と着床前の胚に与える影響

動物実験では、喫煙により卵細胞が破壊される可

能性が示されている^{12,13}。この影響は原始卵胞のみならず、発育卵胞や卵子の減数分裂においても起こりうるという。これらの実験では卵巣組織切片において量依存性に卵子/卵胞の破壊および減数分裂の異常が認められた。卵細胞とその受精過程も影響を受ける。nicotineは表層顆粒の形成を阻害し、多精子受精の防御機構を抑制する¹⁴。多精子受精では正常の胚発育が障害され、妊孕性が低下すると考えられる。ヒトにおいては卵子に対する喫煙の作用はそれほど明確ではないが、喫煙する女性では閉経年齢が低い¹⁵という報告は多い。動物実験結果および喫煙女性の閉経年齢の低下を考慮すると、喫煙により卵細胞の質的および量的消耗が誘起されるという仮説が成り立つ。喫煙の結果、卵子の減数分裂、卵胞発育、卵子の正常性に悪影響を与え、最終的に生殖機能の停止を意味する閉経が早まると考えられる。

4) 性周期・内分泌機能に与える影響

喫煙者では非喫煙者に比較して、続発性無月経、月経不順、性器出血の頻度が高いことが報告されている。30歳以上の女性における大規模な調査によると、40~50代の喫煙者、特にヘビースモーカーでは非喫煙者より月経不順の頻度が高かった。30代では喫煙者は非喫煙者より子宮摘出術をうけた者が多く、妊娠経験は喫煙者のほうがより少なかった¹⁶。MacMahonら¹⁷は、喫煙継続者と過去に喫煙経験のある女性の排卵周期における尿中estrogenを調査し、黄体期の尿中estriol, estradiol, estroneが有意に低いことを報告している。喫煙者では卵胞期のestrogenも低下していたが有意差はなかった。これは喫煙者にestrogen依存性と考えられる病態、すなわち子宮内膜癌や子宮内膜症が少なく、骨粗鬆症が多い¹⁸という現象を支持している。

nicotineに暴露されるとラットの排卵率が低下する¹⁹との報告があるほか、最近では体外受精においても、喫煙者と非喫煙者でestrogen値、採卵数、受精率、妊娠率を比較した研究がみられる。喫煙患者群ではestrogen値・採卵数が低く、最終的な妊娠率も喫煙患者群33%、非喫煙患者群57%と差があった²⁰。著者はnicotineを生殖機能に対する毒物のひとつとみなし、estrogen値、採卵数の低下が誘起されたと述べている。

動物実験では雌ラットの視床下部・下垂体機能の検討で、nicotineまたはタバコの煙により、量依存性にgonadotropinの放出と周期性のコントロール機構が変化することが示されている²¹。これらの影響はタバコの煙の成分中でも、主にnicotineによる作用と考

えられている。nicotineは直接作用またはvasopressinの増加を介してLH分泌を低下させることが示唆されている。またnicotineは発情期前の雌ラットで、量依存性にLH surgeの遅延、鈍化、完全消失などのLH分泌異常を誘起する^{19,22}。これほど著明ではないが、同様の傾向はprolactin分泌能においても認められている。Gn-RHに対する下垂体の反応性は正常であることから、nicotineの作用部位は下垂体レベルではないと考えられる。

以上の動物実験と臨床研究の成績より、nicotineまたはタバコの煙は女性の中樞性の内分泌のホメオスタシスに作用し、排卵周期や妊孕性に悪影響を与えることが示された。

5) 骨粗鬆症に与える影響

閉経後の喫煙女性は骨粗鬆症のリスクが高いことが知られている。これまでに述べたとうり喫煙はestrogen低下等の内分泌学的変化を誘起し、二次的な代謝の変化から骨粗鬆症のリスクが高くなるのであろう²³。近年、喫煙による副腎由来のホルモンの変化が検討され、副腎内で一部の酵素が阻害されることが報告された。この結果は、nicotineが副腎皮質ホルモン分泌を刺激してcortisolを増加させる^{8,24}との報告と関連する可能性がある。cortisolの増加は骨粗鬆症や骨塩減少と関連がある²⁵。

このように喫煙と女性の生殖能力、妊孕性の低下には強い関連があることが示された。しかし疫学的調査によると、喫煙の既往のみではこの影響はかなり減少する。このことより禁煙はリスクを減少させ、正常妊娠の成立に寄与すると思われる。挙児希望を有する女性、特に不妊症の患者では禁煙することが賢明であろう。

II. 男性の生殖機能における喫煙の影響

喫煙が男性の生殖機能、特に性的活動性や精液所見に有害作用を与えるか否かは非常に興味深い問題であるが、明確な結論は出ていなかった。しかし不妊症の研究や治療への関心が深まり、男性生殖機能を考える上で喫煙の有害作用は非常に重要なポイントとなってきた。生殖機能に有害作用を有するものとしては、その他に環境的・職業的因子があるが、これらも増加傾向にある。化学物質類は精巣機能に作用して、生殖機能を障害すると考えられている。これには精子形成をコントロールする内分泌機能への作用と精細管上皮の精祖細胞・Sertoli細胞への直接作用がある。喫煙者ではインポテンスが増加したり、精液所見では精子形態異常率が高く、運動率や

精子濃度は低下するという報告がみられる。これらの変化は男性不妊症と直接関係するほか、受精後も正常な胚発生が起らないような異常精子が産生される可能性がある。特に形態異常の精子では、spermatogenesisや精子DNAの異常を考慮する必要がある。これまで流産等の問題は伝統的に女性側の問題と考えられてきたし、喫煙の影響というような生殖現象に関する研究も女性を主体に行われてきた。生殖現象における父方由来の異常も次第に解明されてきており、男性における研究は今後ますます重要性を持つであろう。

1) 精液所見に与える影響

喫煙男性と非喫煙男性を比較すると、平均精子濃度が喫煙男性で低下するとの報告は数多くみられる。その減少率は平均約22%で、最大では57%というものもある。精子運動率の比較でも喫煙男性に運動率の低下を認めており、平均で20%の運動率低下が報告されている。精子濃度、運動率の喫煙の量に比例して低下するとしているものが多い²⁶⁻³³⁾。その他、形態正常精子の割合を検討したものでは喫煙男性で形態正常精子率の低下を認め、低下率は平均17%であった^{26,27,30)}。精子形態と喫煙強度の検討では、喫煙量に依存して精子形態異常の増加を認めたものと、認めなかったものがそれぞれ同数であった。最近の研究では、喫煙男性で精子軸糸の中心子の数と配列に明らかな変化を認めたものがある³⁴⁾。この研究では喫煙は精子の鞭毛の微細構造に作用した結果、精子運動率や直進運動能に影響を与えたと述べている。また精索静脈瘤を有する男性では、喫煙により副腎髄質からのcatecholamineの放出が増加し、腎静脈を介して精索静脈にcatecholamine逆流が起り、精細管の障害が起こるといふ仮説もある³⁵⁾。精索静脈瘤を有する喫煙男性では、精索静脈瘤を有する非喫煙男性の10倍、精索静脈瘤のない喫煙男性の5倍の高頻度で乏精子症がみられる。

以上のように喫煙により、精子濃度、精子運動率、形態正常精子率が低下する傾向が示されているが、研究によって結論にばらつきがあることもたしかである。これらの中には対象数が少ない研究もあり、今後も症例数を重ねて検討する必要がある。

2) DNAの安定性に与える影響

精巣における精子形成のように、急速な分化・増殖を示す組織では、タバコの煙に含まれるような発癌物質や突然変異誘発物質に対して感受性が高いといわれている³⁶⁾。喫煙者では非喫煙者と比較して、末梢血中のリンパ球の姉妹染色分体交換の頻度が高

い³⁷⁾。また末梢血中のリンパ球の染色体異常率と精子形態異常率に相関をみだしている報告もある³⁸⁾。タバコの煙には直接作用または代謝物によりDNAの突然変異をおこす成分を含むことが示されているが、実験動物におけるnicotine、タバコの煙、またはpolycyclic aromatic hydrocarbonへの暴露実験では、精巣萎縮¹²⁾、精子形成阻害³⁹⁾、精子の形態変化⁴⁰⁾が認められている。

3) 内分泌機能に与える影響

喫煙、特にnicotineが視床下部/下垂体/精巣系に急性および慢性的に作用することを証明した実験は多く、testosterone, LH, ACTH, GH, TSH, prolactinの値が変化することが報告されている^{24,32,41-43)}。testosteroneやゴナドトロピンの変化には、さまざまな報告がみられる。喫煙者や動物実験で血中・精巣静脈中のtestosterone値が低下する^{32,44-46)}ことが示されているが、中枢性の内分泌変化やLeydig cell機能障害によるものか、testosterone代謝の変化によるものかは明らかにされていない。

これらの結果は、疫学的研究でみられた喫煙男性における精液所見の変化を裏付けており、タバコの煙が精子形成に対する直接的または間接的な毒性を有するという仮説を裏付けている。

4) 喫煙とインポテンス

近年の研究では、喫煙、糖尿病、高コレステロール血症などの動脈硬化のリスクファクターが、同時にインポテンスのリスクファクターとなることが報告されている⁴⁷⁾。われわれの調査でも、喫煙する男性にインポテンス傾向が増加、または性交回数が増少することが示された(Zavos, 未発表)。夫と妻の平均年齢が等しい、非喫煙者(132人)群と喫煙者(158人)群において、性交頻度(回数/月)は非喫煙者が 11.6 ± 2.7 に対し、喫煙者では 5.7 ± 1.8 にすぎなかった。喫煙者群は一日最低30本で平均11.6年の喫煙歴があった。パートナーの女性に性交時の性的満足度を1から10の10段階で評価させた結果、非喫煙者が 8.7 ± 1.1 、喫煙者が 5.2 ± 1.1 であった。これは予備的調査の結果であるが、このような生物学的傾向がみられたことは意義がある。性的活動性低下における喫煙の作用機序は不明であるが、血管性インポテンスとの関連が示唆されている⁴⁸⁾。また喫煙により一般健康状態に影響を与え、性的活動性が変化すること、性行動に関与する内分泌機能、または生殖器官の機能に直接作用することも考えられる。

現在までの研究により、喫煙が男性の生殖機能や精液所見に影響を与える経路には3つの機序が考え

られる。第一はLeydig細胞機能の障害による精巣組織内のtestosterone濃度の減少である^{46,49,50}。この場合、精子形成ならびに精子成熟に関与する精巣上体等のtestosterone標的臓器の機能に影響を与える。第二にnicotineが精巣組織に直接作用して精子形成に影響する経路である。喫煙またはタバコの煙りを吸入するとcarbon monoxideやnicotineのような揮発性成分が急速に吸収される。吸入したnicotineの約90%以上が吸収されるといわれている。第三に喫煙やnicotine摂取の際に副腎髄質からのcatecholamine分泌が亢進し、血管収縮作用による疎血の影響を介して、ステロイド合成能および精子形成に影響を与える可能性が考えられている^{50~52}。

結 論

今日、喫煙は喫煙習慣を有する人にとっても医師にとっても深刻な問題である。喫煙の医学的有害性は明らかに証明されているが、これまでもまして新たな研究成績が蓄積されつつある。喫煙が医学的に有害であるとする研究の数は5万以上にのぼる。本稿では近年注目されている喫煙の生殖機能に与える有害作用について概説し、生物学的妥当性、生殖過程における喫煙の作用発現の機序を考察した。挙児希望のある人はこの議論を真摯にうけとめる必要がある。とくに女性であれ男性であれ不妊症患者、および流産経験者では避けられぬ問題と思われる。幸いにも妊娠した人はもちろん禁煙すべきである。さもなければ胎児が喫煙の影響をうけることは明らかである。喫煙が全身的な健康状態、とくに生殖過程に悪影響を及ぼすことが明らかとなり、医師の側でも無関心ではいられなくなってきた。禁煙を本人の意思にまかせず、医師が積極的に注意するほうが禁煙の成功率が高いという研究もある。また喫煙者の立場からも、医師から禁煙を勧められたほうが、生活習慣の変化を受け入れやすいことは明らかである。

文 献

- 1) US Department of Health and Human Service, The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. Government Printing Office, 1984
- 2) Peto R, Lopez AD, Boreham J, et al., Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet* 339: 1268, 1992
- 3) Stedman RL, The chemical composition of tobacco and tobacco smoke. *Chem Rev* 68: 153, 1968
- 4) Tokuhata GM, Smoking in relation to infertility and fetal loss. *Arch Environ Health* 17: 353, 1968
- 5) Howe G, Westhoff C, Vessey M, et al., Effects of age, cigarette smoking, and other factors on fertility: findings in a large prospective study. *Br Med J* 290: 1697, 1985
- 6) Malcolm S and Shephard RJ, Personality and sexual behavior of the adolescent smoker. *Am J Drug Alcohol Abuse* 5: 87, 1978
- 7) Huain MK, Frantz AG and Ciarochi F, Nicotine-stimulated release of neurophysin and vasopressin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 41: 1113, 1975
- 8) Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, et al., Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamics and metabolic events. *New Engl J Med* 295: 573, 1976
- 9) Neri A and Eckerling B, Influence of smoking and adrenaline (epinephrine) on the uterotubal insufflation test (Rubin test). *Fertil Steril* 20: 818, 1969
- 10) Campbell OM and Gray RH, Smoking and ectopic pregnancy: a multinational case-control study. In: *Smoking and reproductive health*. p70, P S G Publishers, 1987
- 11) Burton RC, Smoking, immunity and cancer. *Med J Aust* 5: 411, 1983
- 12) Essenberg JM, Fagan L and Mallerstein AJ, Chronic poisoning of the ovaries and testes of albino rats and mice by nicotine and cigarette smoke. *West J Surg Obstet Gynecol* 59: 27, 1951
- 13) Mattison DR and Thorgeirsson SS, Ovarian aryl hydrocarbon hydroxylase activity and primordial oocyte toxicity of polycyclic aromatic hydrocarbons in mice. *Cancer Res* 39: 3471, 1979
- 14) Longo FJ and Anderson E, The effects of nicotine on fertilization in the sea urchin, *Arbacia punctulata*. *J Cell Biol* 46: 308, 1970
- 15) Jick H, Porter J and Morrison AS, Relation between smoking and age of natural menopause. *Lancet* 1: 1354, 1977
- 16) Hammond EC, Smoking in relation to physical complaints. *Arch Environ Health* 3: 28, 1961
- 17) MacMahon B, Trichopoulos D, Cole P, et al., Cigarette smoking and urinary estrogens. *N Engl J Med* 307: 1062, 1982
- 18) Baron JA, Smoking and estrogen-related dis-

- case. *Am J Epidemiol* 119: 9, 1984
- 19) McLean BK, Rubel A and Nikitovitch-Winer MB, The differential effects of exposure to tobacco smoke on the secretion of luteinizing hormone and prolactin in the proestrous rat. *Endocrinol* 100: 1566, 1977
 - 20) Peterson CM, Jones KP, Carrell DT, et al., Pregnancy rates in smokers versus nonsmokers undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril Program Suppl*: s147, 1991
 - 21) Weathersbee PS, Nicotine and its influence on the female reproductive system. *J Reprod Med* 25: 243, 1980
 - 22) Blake CA, Norman RL, Scaramuzzi RJ, et al., Inhibition of the proestrous surge of prolactin in the rat by nicotine. *Endocrinol* 92: 1334, 1973
 - 23) Daniell HW, Osteoporosis of the slender smoker. *Arch Intern Med* 136: 298, 1976
 - 24) Suzuki T, Ikeda H, Narita S, et al., Adrenal cortical secretion in response to nicotine in conscious and anesthetized dogs. *Q J Exp Physiol* 58: 139, 1973
 - 25) Hahn TJ, Boisseau VC and Avioli IV, Effect of chronic corticosteroid administration on diaphyseal and metaphyseal bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 39: 274, 1974
 - 26) Evans HJ, Fletcher J, Torrance M, et al., Sperm abnormalities and cigarette smoking. *Lancet* 1: 627, 1981
 - 27) Karagounis CS, Papanikolaou NA, Zavos PM, Semen parameters compared between smoking and non smoking men: smoking intensity and semen parameters. *Infertility* 8: 373, 1985
 - 28) Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM, et al., Testicular function in potential sperm donors: normal ranges and the effects of smoking and varicocele. *Int J Androl* 7: 369, 1984
 - 29) Vogt HJ, Heller WD and Borelli S, Sperm quality of healthy smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Fertil Steril* 45: 106, 1986
 - 30) Godfrey B, Sperm morphology in smokers. *Lancet* 1: 948, 1981
 - 31) Rodriguez-Rigau LJ, Smith KD and Steinberger E, Cigarette smoking and semen quality. *Fertil Steril* 38: 115, 1982
 - 32) Shaarawy M and Mahmoud KZ, Endocrine profile and semen characteristics in male smokers. *Fertil Steril* 38: 255, 1982
 - 33) Spira A, Consummation de tabac et caractéristique du sperme. In: *Human Fertility Factors, with Emphasis on the Male*. p 363, Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale, 1981
 - 34) Zavos PM, Karagounis CS, Ahparaki A, et al., Effects of cigarette smoking on the ultrastructure of the axoneme of human spermatozoa. *Fertil Steril Program Suppl*: s100, 1988
 - 35) Klaiber EL, Broverman DM, Pokoly TB, et al., Interrelationships of cigarette smoking, testicular varicoceles, and seminal fluid indexes. *Fertil Steril* 47: 481, 1987
 - 36) Ravenholt RT, Circulating mutagens from smoking. *N Engl J Med* 307: 312, 1982
 - 37) Lambert B, Lindblad A, Nordenskjold M, et al., Increased frequency of sister chromatid exchanges in cigarette smokers. *Hereditas* 88: 147, 1988
 - 38) Nordenson I, Abramsson L and Duchek M, Somatic chromosomal aberrations and male infertility. *Hum Hered* 34: 240, 1984
 - 39) Viczian M, The effect of cigarette smoke inhalation on spermatogenesis in rats, *Experientia* 24: 511, 1968
 - 40) Wyrobeck AJ and Bruce WR, Chemical induction of sperm abnormalities in mice. *Proc Nat Acad Sci USA* 72: 4425, 1975
 - 41) Wilkins JN, Carlson HE, Van Vunakis H, et al., Nicotine from cigarette smoking increasing circulating levels of cortisol, growth hormone, and prolactin in male chronic smokers. *Psychopharmacology* 78: 305, 1982
 - 42) Seyler LE, Pomerleau OF, Fertig JR, et al., Pituitary hormone response to cigarette smoking. *Pharmacol Biochem Behav* 24: 159, 1986
 - 43) Winternitz WW and Quillen D, Acute hormonal response to cigarette smoking. *J Clin Pharmacol* 17: 389, 1977
 - 44) Briggs WJ, Cigarette smoking and infertility in men. *Med J Aust* 1: 616, 1973
 - 45) Mittler JC, Pogach L and Ertel NH, Effects of chronic smoking on testosterone metabolism in dogs. *J Steroid Biochem* 18: 759, 1983
 - 46) Antypas S, Sofikitis N, Miyagawa I, et al., Effects of smoking on sperm quality and function. *Biol Reprod* 48 (suppl 1): 68, 1993
 - 47) Virag R, Bouilly P and Frydman D, Is impotence an arterial disorder? A study of arterial risk factors in 440 impotent men. *Lancet* 1: 181, 1985
 - 48) Jeremy JY, Mikhailidis DP, Thompson CS, et al., The effect of cigarette smoke and diabetes mellitus on muscarinic stimulation of prostacyclin synthesis by the rat penis. *Diabetes Res* 3: 467, 1986

- 49) Patterson TR, Stringham JD and Meikle AW, Nicotine and cotinine inhibit steroidogenesis in mouse Leydig cells. *Life Sci* 46: 265, 1990
- 50) Kasson BG and Hsueh AJW, Nicotinic cholinergic agonists inhibit androgen biosynthesis by cultured rat testicular cells. *Endocrinology* 117: 1874, 1985
- 51) Biswas NM, Pra PB, Sanyal S, et al., Adrenogonadal interaction in nicotine-induced alteration of steroidogenesis in male rats. *Andrologia* 11: 227, 1979
- 52) Perry C, Antagonistic action of adrenalin on the reproductive cycle of the English sparrow. *Anat Rec* 79: 57, 1941

**Impact of cigarette smoking
on human reproduction:
Its effects on female and male fecundity**

Department of Animal Sciences,
University of Kentucky and Andrology Institute of
Lexington, Central Baptist Hospital, Lexington,
Kentucky 40546-0215, USA

Panayiotis M. Zavos

Department of Obstetrics and Gynecology,
Tottori University School of Medicine,
Yonago 683, Japan

Toshiko Toda

Department of Urology,
Tottori University School of Medicine,
Yonago 683, Japan

Nikolaos Sofikitis, Ikuo Miyagawa

Cigarette smoking has become a serious health and social problem in society today and also presents a rather challenging dilemma for the physician or the health care provider. No doubt, the physician has a very difficult and yet very necessary and important role to play in convincing patients of the adverse health effects smoking has on the body's ability to properly function and reproduce. The smoking behavior can be defined only as physically self-destructive and anyone who smokes should be advised to stop. The data shown in this review depicts a great deal of epidemiological evidence that smoking adversely affects female and male fertility. It also shows the biological plausibility and mechanisms of action of cigarette smoke and its components on the various reproductive processes. The argument against smoking holds true for anyone wishing to reproduce, however, it is particularly imperative for individuals having difficulty in conceiving or experiencing infertility problems.

(受付：1992年12月15日)

(受理：1993年6月18日)