

表 題 大豆食品および大豆イソフラボン摂取と生殖年齢女性の
卵巣予備能の関連
Intake of soy and isoflavone in relation to ovarian reserve
among women of reproductive age

論 文 の 区 分 論文博士

著 者 名 三ッ浪 真紀子

所 属 ハーバード公衆衛生大学院栄養疫学部門
自治医科大学大学院医学系研究科

2023年2月15日申請の学位論文

紹 介 教 員 自治医科大学大学院医学研究科
地域医療学系 専攻 生殖医学
藤原 寛行 教授

目次.....	2
はじめに.....	5
卵巣予備能と卵胞発育のメカニズム.....	5
図 1 卵胞発育における胞状卵胞、抗ミュラー管ホルモン、卵巣刺激ホルモンの関わり.....	6
卵巣予備能の検査と卵巣予備能マーカー.....	6
表 1 3つの卵巣予備能マーカーの特徴.....	7
食品・食事パターンと生殖年齢の卵巣予備能.....	7
表 2 食品・食事パターンと胞状卵胞数もしくは抗ミュラー管ホルモン値の関連を調査した研究のまとめ.....	8
大豆摂取と産婦人科疾患の関連.....	9
表 3 大豆摂取と婦人科疾患との関連.....	10
表 4 雌動物における植物性エストロゲン摂取と生殖機能との関連.....	10
表 5 ヒト女性の植物性エストロゲン摂取と妊娠成績との関連.....	11
主要論文「大豆食品及びイソフラボン摂取と卵巣予備能の関係について」.....	12
研究の背景.....	12
研究デザイン・解析方法.....	13
図 2 参加者のフローチャート.....	14
図 3 EARTH study の質問票（表紙と大豆摂取の質問を抜粋）.....	15
結果.....	21
表 6 研究参加者の大豆食品摂取量カテゴリー別人口統計学的特性.....	22
表 7 人種・民族別大豆食品および大豆食品およびイソフラボンの摂取量.....	23

図 4 参加者における大豆食品およびイソフラボン摂取量と卵巣予備能マーカーとの関連 A) 胞状卵胞数、B) 血清抗ミュラー管ホルモン値、C) 卵胞刺激ホルモン基礎値.....	24
表 8 大豆食品とイソフラボンの摂取量カテゴリー別 3 つの卵巣予備能マーカーの中央値と四分位範囲.....	25
表 9 大豆食品およびイソフラボン摂取量と胞状卵胞数、血清抗ミュラー管ホルモン値、卵胞刺激ホルモン基礎値との多変量調整後の関連.....	26
表 10 摂取量の最高 5 パーセンタイルを除外した大豆食品およびイソフラボン摂取量と卵巣予備能のマーカーとの関連.....	27
表 11 摂取量の最高 2.5 パーセンタイルを除外した大豆食品およびイソフラボン摂取量と卵巣予備能のマーカーとの関連.....	27
表 12 大豆食品とイソフラボン摂取量の log-Poisson 回帰による低卵巣予備能有病率.....	28
表 13 抗ミュラー管ホルモンデータを持つ女性における大豆食品とイソフラボン摂取量と卵巣予備能のマーカーとの関連.....	29
表 14 大豆食品およびイソフラボンの摂取量と抗ミュラー管ホルモンデータの関連について抗ミュラー管ホルモンデータを有することの逆確率重みづけ推定法を用いた解析.....	30
表 15 大豆食品およびイソフラボン摂取と胞状卵胞数、血清抗ミュラー管ホルモン値、卵胞刺激ホルモン基礎値との関連における人種（アジア人・非アジア人）による効果修飾および層別解析.....	31
考察.....	32
結論.....	36
おわりに.....	37
謝辞.....	38

引用文献.....	38
補足資料.....	46

はじめに

食事や運動習慣が健康の維持、病気の予防に影響するということは広く認知されており、葉酸やビタミン D など栄養素や地中海式ダイエットを始めとする食事パターンが糖尿病、心血管疾患、がんなどの疾患リスク低減と関連していることが数多く報告されている¹⁻³。食事・栄養摂取が生殖機能にどのように関連しているのかについても知見が蓄積されつつあるが、食事が卵巣予備能に与える影響については知見が少ない。その中で大豆食品はアジア諸国を中心に摂取される植物性たんぱく源であるが、動物性タンパクの代替品として欧米諸国でも注目が高まっており⁴、健康アウトカムへの影響について知見の蓄積が待たれる。この項では今回の学位論文の研究背景を明確にするため、卵巣予備能とその評価方法、食事と卵巣予備能、大豆機能と産婦人科疾患について最新の知見を踏まえて説明する。

卵巣予備能と卵胞発育のメカニズム

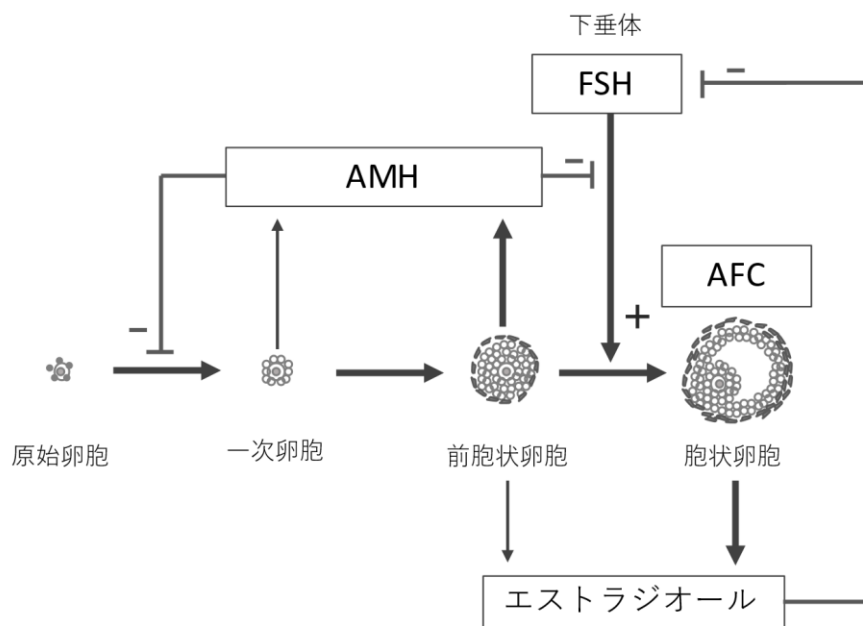
卵巣予備能は妊娠の有無のみで評価されていた妊孕能に加えて、特に生殖補助医療を行う際に治療への卵巣の反応を卵胞の発育状態や数、採卵した卵の質も評価の対象にしたことから普及した概念である。卵巣予備能は厳密には卵巣の中に残っている卵子数と定義され⁵、質の評価は含まれない。卵子は卵胞の構造体の一部であることから、卵巣予備能を評価する際は原始卵胞の数に着目する。

原始生殖細胞は卵巣で卵祖細胞となり、分裂・増殖を繰り返して胎生 20 週頃に約 700 万個と生涯の中でピークを迎え、その後出生時に約 100 万個に減少し⁶、思春期に約 30~40 万まで減少する⁷。これらの細胞の減少はアポトーシスにより細胞死に至るもので卵胞閉鎖と呼ばれる。これに加え、性周期のある女性では卵胞発育により 1 周期につき約 1000 個ずつ原始卵胞が減少する。

卵胞は卵子を排卵させる最小構造で、卵子（卵母細胞）とそれを取り囲む卵巣体細胞（顆粒膜細胞、莢膜細胞）からなり⁸、原始卵胞、一次卵胞、二次卵胞、グラーフ卵胞（成熟卵胞）と発育する（図 1）⁹。原始卵胞は第一次卵母細胞とそれを囲む一層の扁平な上皮で形成される。一次卵胞は単層の顆粒膜細胞、二次卵胞は多層の顆粒膜細胞に囲まれたものと定義され、二次卵胞は卵胞腔が存在しない前胞状卵胞と顆粒膜細胞から

分泌された卵胞液により囲卵腔が形成される胞状卵胞がある¹⁰。下垂体より分泌されるFSHにより前胞状卵胞から胞状卵胞への発育は促される、前胞状卵胞、胞状卵胞から分泌されるエストラジオールからネガティブフィードバックが起こる。抗ミュラー管ホルモン（Anti-Müllerian hormone、AMH）は一次卵胞と前胞状卵胞の顆粒膜細胞から分泌され、原始卵胞プールからのリクルートを抑制し、一次卵胞から前胞状卵胞、小胞状卵胞の成長に対する卵胞刺激ホルモン（Follicle stimulating hormone、FSH）の刺激作用を抑制する¹¹⁻¹⁴（図1）。

図1 卵胞発育における胞状卵胞、抗ミュラー管ホルモン、卵巣刺激ホルモンの関わり



卵巣予備能の検査と卵巣予備能マーカー

現在臨床において広く用いられる卵巣予備能評価には、超音波検査の胞状卵胞数 (Antral follicle count, AFC)、生化学検査の血清抗ミュラー管ホルモン（Anti-Müllerian hormone, AMH）と卵胞期早期（月経2～4日）の血中FSH測定値（FSH基礎値）があり、臨床的に広く使用されている。以下の表にそれぞれの卵巣予備能マーカーの特徴をまとめる（表1）。

表1 3つの卵巣予備能マーカーの特徴

	胞状卵胞数 (AFC ^a)	高ミューラー管ホルモン (AMH ^a)	卵胞刺激ホルモン (FSH ^a) 基礎値
検査タイミング	月経3日目	排卵期 (排卵前後は避ける)	月経3日目
サンプル	超音波装置を用いた評価	血清	血清
特徴	経腔超音波にて2~10 mmの胞状卵胞をカウントしたもの ⁵	トランスフォーミング増殖因子βスーパーファミリーに属する二量体の糖タンパクで、一次卵胞と前胞状卵胞の顆粒膜細胞から分泌される ^{5,10}	下垂体より分泌されるゴナドトロピンの一種で、糖タンパクヘテロ二量体でαとβ2つのサブユニットからなる
結果の解釈	・値が高いほど卵巣予備能が高い ^{b5}	・値が高いほど卵巣予備能が高い ^{b15}	・値が高いと卵巣予備能が低い
長所	・体外受精の卵巣の反応の良い予測因子	・生殖年齢女性の原始卵胞プールをよく反映する ・AFC, FSHと比較すると月経周期による変動が少ない ⁵	・安価で普及率が高い
短所	・血管や嚢胞、閉鎖卵胞をカウントしたり、超音波装置の性能や測定者の技術、患者の体型や卵巣の状態等に測定結果が影響を受けるため、トレーニングが必要 ¹⁶ ・卵巣機能が下がると周期毎の変動が大きくなる	・測定値がFSHと比較して高額 ・以前は検査キットの測定誤差が大きかったことが問題であったが、改善 ・経口避妊薬を使用すると抑制されるので中止して、期間をあけて測定 ・卵子の質、妊娠率との相関は高い	・月経周期内に変動があり、ホルモン治療など行わない場合も周期毎に変動がある ・AMH値低下とFSH基礎値が必ず一致するわけではないので、診断の補助として使用される ¹⁷⁻¹⁹
相互の関連	・AMHと強く相関	・AFCと強く相関	・AFC, AMHと比較して高齢になってから上昇 ¹⁰

^a AFC: Antral follicle count, AMH: Anti-Mullerian hormone, FSH: Follicle stimulating hormone

^b 多嚢胞性卵巣の患者で高値になるため注意が必要²⁰

食品・食事パターンと生殖年齢の卵巣予備能

次に食事・食事パターンとAFCもしくはAMHで評価された生殖年齢女性の卵巣予備能についての最新研究を紹介する(表2)。

表2 食品・食事パターンと胞状卵胞数もしくは抗ミュラー管ホルモン値の関連を調査した研究のまとめ*

著者、出版年	研究デザイン サンプルサイズ	暴露因子	結果
Maldonado-Cárceles AB ら、2020 ²¹	横断研究、生殖医療センターを受診した 363 名（18-45 歳）、アメリカ	食物摂取頻度調査票で評価された地中海式ダイエット、ファティリティダイエット（FD）、プロファティリティダイエット（PFD）。	年齢、喫煙状況、学歴、BMI ^c 、身体活動、総エネルギー摂取量を調整した多変量解析モデルにていずれの暴露因子も AFC と関連を認めない
Eskew AM ら、2022 ²²	横断研究、不妊・慢性疾患の既往歴のない健康な女性 185 名（18-44 歳）、アメリカ	食物摂取頻度調査票で評価された欧米型ダイエット、堅実型ダイエット、FD、PFD	正常体重の女性：年齢・喫煙・運動量で調整後、食事パターンは卵巣予備能と関連しない 過体重および肥満の女性（BMI \geq 25kg/m ² ）：同様の多変量解析モデルで PFD の遵守率が高いことは、AMH・AFC の上昇と関連した（PFD が第 3 および第 4 四分位の女性は、最低四分位の女性に比べて、平均 AMH 濃度がそれぞれ 1.45ng/mL [95%CI 0.33-2.56, p = 0.01]、1.67ng/mL [95%CI 0.60-2.74, p = 0.003] 高くなる。また、PFD の遵守率が最も高いことが、より高い AFC と関連していた [β = 7.8, 95%CI 0.003-15.34, p < 0.05])
Souter I ら、 2017 ²³	横断研究、生殖医療センターを受診した 265 名（18-45 歳）、アメリカ	食物摂取頻度調査票で評価された総たんぱく質摂取量、各食品源（乳製品、動物性食品、野菜）からのたんぱく質摂取量	年齢、BMI、人種、喫煙の有無、総エネルギー摂取量で調整後、乳製品タンパク質の摂取量が多いことと AFC の低値と関連した（乳製品タンパク質の摂取量が最も多い五分位群の女性では、最も少ない五分位群の女性よりも平均 AFC が 14.4% [3.9~23.7%] 低かった [p-trend=0.04])
Moslehi N ら、2019 ²⁴	前向きコホート研究、調査開始時、その後 5 回フォローアップ調査（3 年毎）に回答した 227 名（20-50 歳）、イラン	食物摂取頻度調査票で評価された 36 種類の食品グループ	研究参加時の年齢、BMI、エネルギー摂取量で調整したモデルで乳製品の摂取が未閉経女性の AMH 値が低下するのを食事摂取量が 1 標準偏差（SD）増加毎に 47% 減少させる可能性がある（95% CIs = 0.36, 0.79; p = 0.002）
KaboodMehri R ら、2021 ²⁵	横断研究、生殖医療センターを受診した 234 名（18-43 歳）、イラン	食物摂取頻度調査票で評価された果物、野菜、乳製品、塩、ファストフード、油脂類	AMH を AMH 高値 (\geq 1.11ng/ml) と AMH 低値 (<1.11ng/ml) のグループに分け、この二変数をアウトカムとして共分散解析を行い、年齢、居住地（田舎か都会か）、学歴、BMI、身体活動、初経年齢、月経周期パターン、ピルの使用で調整した後もファストフードと油脂類は AMH 値低値と関連した（p = 0.002）
Anderson C ら、2018 ²⁶	横断研究、乳癌患者の姉妹を対象にしたコホート研究の参加者 296 名（35-45 歳）、アメリカ・プエルトリコ	食物摂取頻度調査票で評価された微量栄養素、食事脂肪、食物繊維、グリセミック指数、グリセミック負荷	総エネルギー摂取量、年齢、BMI、喫煙、経口避妊薬の使用で調整したモデルにて、総炭水化物摂取量は AMH 高値と関連があり（ β per 5% calories = 0.141 [95% CI 0.023, 0.259]; P trend = 0.019）、食事による脂肪摂取は、AMH 値の低値と関連した（ β per 5% calories = 0.152 [95% CI 0.299, 0.004]; P trend = 0.044）

* 2023 年 2 月に PubMed で“diet”or“dietary pattern” and “antral follicle count” and/or “anti-mullerian hormone” 検索し得た文献を表示

^a地中海式ダイエット：全粒穀物、じゃがいも、果物、野菜、豆・ナッツ類、魚介類、オリーブオイルが多く、赤身肉、鶏肉、動物性脂肪が少なく、1日300ml程度の飲酒する食事パターン、ファティリティダイエット（FD）：一価不飽和脂肪酸／トランス脂肪酸比、植物性たんぱく質のエネルギー比、高脂質乳製品、マルチビタミンサプリメント、鉄を多く、動物性たんぱく質のエネルギー比、グリセミック負荷、低脂質乳製品が少ない食事パターン、プロファティリティダイエット（PFD）：葉酸・ビタミンB12・ビタミンDのサプリメント、残留農薬が少ない野菜・果物、全粒穀物、魚介類、乳製品、大豆食品を多く、残留農薬が多い野菜・果物が少ない食事パターン

^b欧米型：肉、精製炭水化物、高カロリー飲料を含む、堅実型：果物、野菜、オリーブオイル、ナッツを含む

^c AFC: Antral follicle count, AMH: Anti-Mullerian hormone, BMI: body mass index

表2で示したように食事と卵巣予備能に関する研究は近年増加しているがかなり少数で、一部で結果に一貫性がない。食事摂取の質問票や食品グループの定義が研究毎に異なり直接比較が難しかったり、多くが横断研究であるため因果関係が不明であったりなどの問題点がある。

大豆摂取と産婦人科疾患の関連

大豆、イソフラボンは複雑な生理活性を持ち女性ホルモン依存性疾患とも関連が報告されている。大豆イソフラボンは、女性ホルモンである 17β エストラジオールと類似した化学構造を持ち²⁷、エストロゲン受容体 α と β の両方に結合するが、 β 受容体により大きな親和性を持つ²⁸。イソフラボンはエストロゲン受容体に結合することで、受容体の一部が活性化したり（アゴニスト効果）、エストロゲン分子が置換され、受容体の活性化が抑えたり（アンタゴニスト効果またはアンチエストロゲン効果）と相反する働きを持つ他、大豆摂取がゴナドトロピン放出ホルモンの分泌にも影響を与えることが報告されている²⁹。また植物性エストロゲンはホルモン結合グロブリンレベルを変化させるなど、エストロゲン受容体を介さず、性ホルモンに影響を与えることも報告されており、植物性エストロゲンの生理学活性はかなり複雑になっている³⁰⁻³²。

まず、表3では大豆摂取と婦人科疾患との関連について最新のメタアナリシス、システマティックレビューを紹介する。

表 3 大豆摂取と婦人科疾患との関連

著者、出版年	研究デザイン サンプルサイズ	暴露因子	結果
Taku K ら、 2012 ³³	17 件の無作為化比較 試験のメタアナリシ ス	大豆・イソフラボン	合成もしくは抽出された大豆イソフラボンは更年期のほとりの頻度を 20.6% ($p=0.0003$)、重症度を 26.2% ($p<0.0001$) 低下させることが報告された
Liu J ら、2016 ³⁴	23 件の無作為化比較 試験のメタアナリシ ス、	イソフラボンの食事 もしくはサプリメント	すべての研究（研究数 23、参加者 2167 人）ではイソフラボンと子宮内膜の厚みとは関連なし サブグループ解析：北米の 7 研究のみ→子宮内膜の厚みがプラセボ群に比較して 0.23 mm 減少 ($p=0.04$) アジアの 3 研究のみ→内膜が 0.23 mm 肥厚する（統計学的有意差なし）の可能性が示唆された
Zhang GQ ら、 2015 ³⁵	10 件の観察研究メタ アナリシス	大豆摂取	子宮内膜がんリスクと負に関連、対象研究全体のリスク推定値：0.81 (95%CI: 0.72, 0.91) アジア人、非アジア人のサブグループ解析：どちらも保護効果を認めた

大豆摂取は更年期症状を改善する働きがあり、子宮内膜には悪影響を及ぼさず、また子宮内膜がんとは観察研究において保護的な関係を認めた。

次に表 4 では雌の動物における植物性エストロゲンと生殖機能の関連について示す。

表 4 雌動物における植物性エストロゲン摂取と生殖機能との関連

著者、出版年	研究デザイン サンプルサイズ	暴露因子	結果
Bennetts HW ら、1946 ³⁶	観察研究、飼育され た羊	アルファルファを含む 牧草	クローバーで飼育された羊が繁殖障害、生殖器異常、難産、脱腸を起しやすいたことが報告
Setchell KD ら、1987 ³⁷	観察研究と介入研 究、北米 23 動物園 で飼育されたチーター 103 頭	・大豆製品を含むネ コ用飼料（植物エス トロゲンとして 50 mg/日） ・ネコ用飼料を止め、 鶏用飼料に変更	ネコ用飼料（ダイゼイン、ゲニステインが検出）で飼育されたチーターの繁殖障害、子宮の重量増加、肝障害を認めた その中の 4 頭のチーターで鶏用飼料に変更すると、肝機能検査が改善し、肝ミトコンドリアの外観が正常化
Nagao T ら、 2001 ³⁸	介入研究、ラット	生後 1-5 日目ゲニステ イン投（12.5, 25, 50, 100 mg/kg）	対象群と比較し、ゲニステイン飼育群で発情周期の乱れ ($p<0.01$)、100 mg/kg 投与ラットにおいて、妊娠率が低下し、卵巣と子宮の病理組織学的変化を認めた

植物性エストロゲンを含む飼料で飼育された羊、チーターにおいて繁殖障害を認め、ゲニステインを投与したラットでも子宮・卵巣の形態変化や生殖障害を認めた。しかしながら、イソフラボンの安全摂取量の上限は日本では 75 mg/日と設定されており³⁹、ラットでの介入はヒトに単純換算すると過剰摂取に当たる量であり、そもそもイソフラボン

の代謝はげっ歯類や非ヒト霊長類を含むほとんどの動物とヒトでは大きく異なることも報告されており⁴⁰、動物実験の結果が必ずヒトに当てはまるわけではない。

次に表5でヒトにおける植物性エストロゲン摂取と妊娠成績をアウトカムにした研究を示す。

表5 ヒト女性の植物性エストロゲン摂取と妊娠成績との関連

著者、出版年	研究デザイン サンプルサイズ	暴露因子	結果
Mumford SL ら、2014 ⁴¹	妊娠希望のカップルをフォローする前向きコホート研究の二次解析、501 カップル（女性 18-44 歳）、アメリカ	研究参加時の尿サンプルを用いた尿中エンテロラクトン（哺乳類リグナン）濃度	501 組のカップルのうち、347 組が研究期間中に妊娠 尿中リグナン濃度は、妊娠しなかった女性と比較して、研究中に妊娠したカップルの女性パートナーで高かった（中央値エンテロジオール：118 vs 80nmol/L； $p < 0.10$ ；エンテロラクトン中央値：990 vs 412nmol/L； $p < 0.05$ ）
Wesselink AK ら、2020 ⁴²	妊娠希望のカップルをフォローする 2 つの前向きコホート研究、7778 名女性（18-44 歳）、北米・デンマーク	食物摂取頻度調査票で評価された植物性エストロゲン摂取量	潜在的な交絡因子で調整した後、植物性エストロゲンの摂取量はどちらのコホートでも妊娠しやすさに関連を認めなかったものの、30 歳以上の女性において、イソフラボンの摂取量が多い群（摂取量が 90 パーセントイル以上）は摂取量が低い群（25 パーセントイル以下）と比較して妊娠しやすさが上昇した（北米コホート：相対リスク 1.12 [95%CI：0.94, 1.34]、デンマーク：相対リスク 1.19 [95%CI：0.92, 1.55]）
Vanegas JC ら、2015 ⁴³	前向きコホート研究、生殖医療センターを受診した 315 名女性（18-45 歳）、アメリカ	食物摂取頻度調査票で評価されたイソフラボン摂取	イソフラボンの摂取量は、ART における生児獲得率と正の相関があり、イソフラボンを摂取していない女性と比較して、イソフラボンの摂取量が増加するカテゴリーの女性における多変量調整後の生児獲得オッズ比（95%CI）は、0.54-2.63 mg/日の摂取の女性で 1.32 (0.76, 2.27), 2.64-7.55 mg/日の摂取女性で 1.87 (1.12, 3.14), 7.56-27.89 mg/日の摂取女性では 1.77 (1.03~3.03)であった

表5で示すように大豆の摂取は妊孕能には悪影響がない、もしくは有益な可能性がある。特に、Wesselink AK らの報告では 30 歳以上のサブグループ解析のみで関連を認めたこと、Vanegas JC らのコホート研究でも参加者の平均年齢が 36 歳であることから、加齢により卵巣機能が低下した女性において、大豆が妊娠成績と関連している可能性も考えられた。しかしながら、大豆摂取と卵巣予備能の関連を検討した研究はごくわずかであり、そこで今回、著者は米国の生殖医療センターを受診した女性を対象に、前方視的コホートデータを用いて、大豆・イソフラボン摂取と 3 つの卵巣予備能マーカー（胞状卵胞数、抗ミュラー管ホルモン、卵胞刺激ホルモン）で評価された卵巣機能との関連について統計解析研究を行った。

主要論文「大豆食品及びイソフラボン摂取と卵巣予備能の関係」

(Intake of soy products and soy isoflavones in relation to ovarian reserve)

研究の背景

ダイゼイン、ゲニステイン、グリシステインなどのイソフラボンは、主に大豆に含まれる非ステロイド系の植物性化学物質であり⁴⁴、イソフラボンは内因性エストロゲンと構造的、機能的に類似しているため⁴⁵、しばしば植物性エストロゲンと呼ばれる。植物性エストロゲンは、エストロゲン受容体 α および β と弱い相互作用を持ち⁴⁶、過去の動物実験では、植物性エストロゲンの暴露が生殖機能に悪影響を及ぼすことが報告されている。世界初の報告は1940年代に、植物エストロゲンが豊富な牧草地で飼育された羊で重度の繁殖障害を認めたことであった³⁶。その後、飼育下のチーターに植物性エストロゲンを多く含む飼料を与えると、繁殖能が低下していることが明らかになり³⁷、さらにネズミの実験でも^{38,47-49}、生殖機能に問題が生じたことが報告された。これらの知見から、大豆を原料とする食品は生殖に害を及ぼす可能性があるという懸念と認識が一般に広まった。

しかしながら、大豆食品や植物性エストロゲンが生殖に及ぼす潜在的な役割に関するヒトでの研究結果は、動物での研究が提起した懸念の程度とは異なっていた。いくつかの研究では、精液の質にわずかに悪影響を及ぼすことを示唆しているが^{50,51}、これらの関係は研究間で一貫せず⁵⁰⁻⁵⁴、大豆摂取と精液の質との関連が認められた対象者群においてさえ、妊娠率とは関連を認めなかった^{41,55}。さらに、女性のイソフラボン摂取量または摂取量のバイオマーカーと妊孕性について評価した研究では、イソフラボン摂取は妊孕性との関連はない⁴²、もしくは有益である^{41,43}ことが示唆されている。

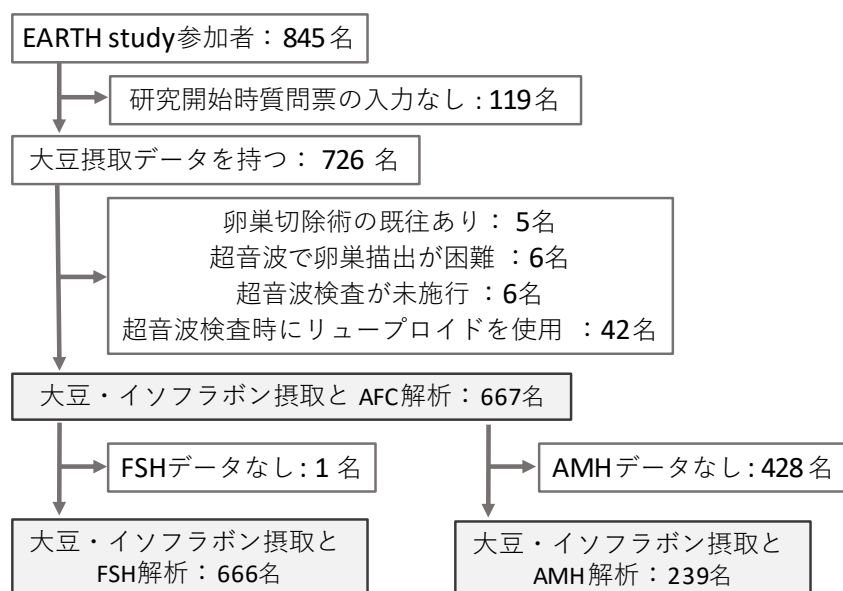
卵巣予備能の評価は、妊孕性とともな生殖機能評価のため重要な評価項目である。卵巣予備能は厳密には卵巣の中に残っている卵子数と定義され⁵、質の評価は含まれない。卵子は卵胞の構造体の一部であることから、卵巣予備能を評価する際は原始卵胞の数、そこからの卵胞発育、卵胞閉鎖に着目する。大豆と卵巣予備能については、Medigovicらが、ラットの月齢12か月の雌ラットでゲニステインおよびダイゼインの卵巣機能への影響を調べ、ゲニステインおよびダイゼインを投与したラットは健康な原始卵胞および一次卵胞が多く、閉鎖卵胞が少ないことを明らかにした⁵⁶。ラットの平均閉経時期は

15～18 ヶ月であり、月齢 12 か月はヒトの中年と見なされる⁵⁷。さらに、大豆またはイソフラボンの補給に関する 11 の無作為化試験をまとめたメタアナリシスでは、大豆またはイソフラボンサプリメントの短期摂取は卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone、FSH）の約 20%減少と関連した⁵⁸。FSH は長期にわたり使用されてきた卵巣機能評価マーカーで、安価で普及率が高いが、現在では胞状卵胞数（antral follicle count、AFC）や生化学検査の血清抗ミュラー管ホルモン（anti-Müllerian hormone、AMH）値が、生殖年齢における評価マーカーとして診断力が高いとされる^{5,59}。しかし、大豆またはイソフラボンの摂取と FSH 以外の卵巣予備能のマーカーとの関係性を評価したヒトの研究は、渉猟しえた限り認めない。そこで、本研究では、大豆の摂取は、卵巣予備能の 3 つのマーカー：AFC、AMH、FSH 基礎値で測定される卵巣予備能に悪影響を及ぼさないという仮説の下、米国生殖医療センターを不妊症のスクリーニングもしくは治療目的で受診した女性を対象に、大豆食品とイソフラボンの摂取量と AFC、AMH、FSH 基礎値の関連性を検討した。

研究デザイン・解析方法

<研究対象者>アメリカ、ボストンにあるマサチューセッツ総合病院生殖医療センターに 2004～2019 年に受診した 18～45 歳の女性で、The Environment and Reproductive Health (EARTH) Study に参加を承諾した 845 人の女性の中から、1) 研究開始時の質問票、および大豆摂取アンケートに回答し、2) 卵巣切除術の既往がなく、3) 胞状卵胞数測定を行い両側の卵巣の描出が可能で、4) 胞状卵胞測定時にホルモン治療を行っていない 667 人の女性を対象とした（図 2）。

図 2 参加者のフローチャート



この研究は、マサチューセッツ総合病院とハーバード公衆衛生大学院の施設審査委員会により承認されている。

＜研究参加時、研究中の評価＞参加者は研究参加時に質問票を用いて年齢、喫煙状況、最終学歴、運動習慣、自認する人種・民族、既往歴、妊娠歴について回答した。また研究員が身長・体重測定を行い、Body Mass Index(BMI)が計算された。2007年に食事評価が導入され、以降の参加者は研究参加時に過去一年間の食事摂取に関して、食物摂取頻度質問票（Food frequency questionnaire、FFQ）を用いて回答した（補足資料1）。

診断と治療・処置に関する情報は、電子カルテから抽出した。

＜栄養評価（暴露因子）＞大豆摂取はFFQとは別のアンケート質問票を用いて評価され、参加者は過去3か月間の大豆摂取を報告した。この大豆の質問票は15の大豆製品（豆腐、テンペ、大豆ソーセージ、大豆バーガー、大豆パック、味噌汁、豆乳、大豆チーズ、大豆ヨーグルト、豆腐クリーム、大豆、大豆ナッツ、大豆飲料、大豆プロテイン、大豆バー）からなり（図3）、大豆摂取の量と頻度から推定サービング量が計算され

（半定量法）、更に米国農務省のデータベースを用いて推定イソフラボン摂取量を算出した。

図3 EARTH study の質問票（表紙と大豆摂取の質問を抜粋）

The image shows the cover of a questionnaire for the EARTH study. At the top, it features the logos and names of the Harvard School of Public Health, Massachusetts General Hospital, and the Vincent Obstetrics & Gynecology department. The title 'Environment and Reproductive Health EARTH study' is prominently displayed in the center. Below the title, it specifies 'Health and Lifestyle Questionnaire Female Participant'. At the bottom, it provides the contact information for the Harvard School of Public Health, Department of Environmental Health.

HARVARD SCHOOL OF
PUBLIC HEALTH

MASSACHUSETTS
GENERAL HOSPITAL

VINCENT OBSTETRICS
& GYNECOLOGY

MGH FERTILITY CENTER

Environment and
Reproductive Health
EARTH study

Health and Lifestyle
Questionnaire
Female Participant

Harvard School of Public Health
Department of Environmental Health - FXB 101
665 Huntington Avenue
Boston, MA 02115



SOY FOODS AND SUPPLEMENTS

59. During THE LAST 3 MONTHS please indicate how often you ate the following foods, and the average serving size you ate; small, medium or large, based on the example of a medium serving given: (Mark only one answer for each)

SOY FOODS	NEVER OR LESS THAN ONCE PER MONTH ▼	1 TIME PER MONTH ▼	2-3 TIMES PER MONTH ▼	1 TIME PER WEEK ▼	2 TIMES PER WEEK ▼	3-4 TIMES PER WEEK ▼	5-6 TIMES PER WEEK ▼	1 TIME PER DAY ▼	2+ TIMES PER DAY ▼
Tofu (all types), including low-fat, flavored, marinated, smoked	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Amount example: (medium serving) 4 oz. (4 - 1" chunks) →					Your average serving size S <input type="radio"/> M <input type="radio"/> L <input type="radio"/>				
Tempeh, all types	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Amount example: (medium serving) 4 oz. (4 - 1" chunks) →					Your average serving size S <input type="radio"/> M <input type="radio"/> L <input type="radio"/>				
Tofu or soy breakfast sausage, bacon, cold cuts, hot dogs, or other deli meat substitutes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Amount example: (medium serving) 2 links/dogs or 3 strips/slices →					Your average serving size S <input type="radio"/> M <input type="radio"/> L <input type="radio"/>				
Veggie soy or tofu burger, ground meat substitute (TVP), soy or tofu chicken or turkey	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Amount example: (medium serving) 4 oz. →					Your average serving size S <input type="radio"/> M <input type="radio"/> L <input type="radio"/>				
Packaged mixed dishes with soy or tofu, such as lasagna, burritos, or stir fry	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Amount example: (medium serving) 1 meal →					Your average serving size S <input type="radio"/> M <input type="radio"/> L <input type="radio"/>				
Miso soup	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Amount example: (medium serving) 1 cup or medium bowl →					Your average serving size S <input type="radio"/> M <input type="radio"/> L <input type="radio"/>				
Soymilk (regular or low-fat), plain or flavored	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Amount example: (medium serving) 1 cup →					Your average serving size S <input type="radio"/> M <input type="radio"/> L <input type="radio"/>				

CONTINUED ON NEXT PAGE...

TIMES EATEN IN THE LAST 3 MONTHS	NEVER OR LESS THAN ONCE PER MONTH	1 TIME PER MONTH	2-3 TIMES PER MONTH	1 TIME PER WEEK	2 TIMES PER WEEK	3-4 TIMES PER WEEK	5-6 TIMES PER WEEK	1 TIME PER DAY	2+ TIMES PER DAY
SOY FOODS (CONTINUED)									
Soy cheese, including foods made with soy cheese.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Amount example: (medium serving) 1 slice or 1 oz. →				Your average serving size S <input type="radio"/> M <input type="radio"/> L <input type="radio"/>				
Soy yogurt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Amount example: (medium serving) ½ cup →				Your average serving size S <input type="radio"/> M <input type="radio"/> L <input type="radio"/>				
Soy ice cream, tofutti, or other soy desserts	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Amount example: (medium serving) ½ cup →				Your average serving size S <input type="radio"/> M <input type="radio"/> L <input type="radio"/>				
Cooked soybeans or edamame (green soybeans)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Amount example: (medium serving) ½ cup →				Your average serving size S <input type="radio"/> M <input type="radio"/> L <input type="radio"/>				
Roasted soy nuts	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Amount example: (medium serving) 2 Tbs. or 1 handful →				Your average serving size S <input type="radio"/> M <input type="radio"/> L <input type="radio"/>				
Liquid nutrition drinks with soy or soy protein, such as Odwalla Future Shake, Ensure Plus	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Amount example: (medium serving) 1 cup →				Your average serving size S <input type="radio"/> M <input type="radio"/> L <input type="radio"/>				
Soy protein powders, such as performance or body builder powders	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Amount example: (medium serving) 1-2 scoops →				Your average serving size S <input type="radio"/> M <input type="radio"/> L <input type="radio"/>				
High energy bars or diet bars containing soy or soy protein	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Amount example: (medium serving) 1 bar →				Your average serving size S <input type="radio"/> M <input type="radio"/> L <input type="radio"/>				

また、FFQ データを用いて主成分分析を行い、研究参加者の食事パターンを明らかにした。

<卵巣機能評価（アウトカム）>この研究の主要アウトカムは AFC であり、AFC は月経 3 日目、もしくはプロゲステロン投与後の消退出血 3 日目に米国生殖専門医により経膈超音波を用いて直径が 2~10 mm の卵胞数を左右卵巣で測定し^{5,60}、その合計数として算出した。AFC は年齢とともに低下し、研究に参加できる最少年齢 18 歳の AFC 中央値は 17.1、97 パーセンタイル値は 23.4 で⁶¹、胞状卵胞数が 30 を超える症例（667 人中 23 人、3.5%）は、大豆摂取との関連よりも多嚢胞性卵巣など他疾患の影響が疑われるため、解析には AFC 値を 30 として取り扱った。副次アウトカムは血清 AMH 値、FSH 基礎値である。いずれも不妊症スクリーニングもしくは体外受精治療周期の一環として収集された血液サンプルを利用し、AMH は月経周期内の変動が少ないため卵胞期の血清を使用し⁶²、FSH は月経 3 に採取された血清を用いた。AMH は 2011 年に The EARTH study に導入され、初期は臨床医が必要と判断した症例でのみ測定され、徐々にスクリーニング検査の一部として取り扱われるようになったため、239 人（35.8%）のみが測定値を持っていた。また、2011 年 AMH 導入時はメイヨークリニック検査医学・病理学部門にてアンシュラボ超高感度 AMH/ミューラー抑制物質酵素結合免疫吸着測定法にて測定されていたが、2018 年 1 月よりボストンのブリガムウィメンズ病院病理科学研究所にてロシュ・ダイアグノスティックス社の Elecsys AMH イムノアッセイを用いて測定した。FSH は Elecsys FSH 試薬キットと Roche Elecsys イムノアッセイ解析装置（Roche Diagnostics、Indianapolis、IN、USA）を用いて自動化学発光免疫測定法で測定された。FSH は研究開始時より日常的に測定されて、666 人（99.9%）の参加者の FSH 基礎値が利用可能であった。

<解析方法>研究参加者は大豆とイソフラボンの摂取量に基づいて 5 群に分けられた。解析上の対象群は大豆・イソフラボン非摂取者とし、摂取群はそれぞれ大豆もしくはイソフラボン摂取量により 4 群に分け、合計 5 群とした。大豆食品およびイソフラボン摂取量と AFC の関係を統計学的に評価するために、ポアソン回帰モデル（ポアソン分布と対数リンク関数を用いた一般化線形モデル）を適用し、共変数を調整した結果を AFC の相対差（%）として、95%信頼区間付きで示した。大豆食品とイソフラボンの摂取量と AMH、FSH 基礎値の関連性の評価には、非正規分布を考慮して分位点回帰を用い、中央値に対してモデルを当てはめた。これらのモデルの回帰係数は、コントロール群（大豆・イソフラボンそれぞれの非摂取者）に対する中央値の差として解釈できる。

多変量解析の中で大豆・イソフラボン摂取量のカテゴリーはダミー変数としてモデリングした。

次に本研究では卵巢機能低下を各学会の診断基準などを元にそれぞれ AFC：7 以下、AMH：0.5ng/ml 以下、FSH：10IU/L 以上と定義し^{5,63-67}、大豆イソフラボン摂取量と各卵巢機能評価マーカーと、ポアソン分布と対数リンク関数を用いた一般化線形モデルに当てはめた。交絡因子は科学的知見とおよび研究対象者の研究開始時の記述統計に基づいて選定した。多変量解析モデルでは年齢（連続変数）、人種・民族（白人、その他）、BMI（連続変数）、喫煙状況（非喫煙経験者、喫煙経験者）、最終学歴（大学以上か否か）、中程度から強度の活動運動時間（時間／週、連続変数）、分娩歴（有、無）で調整した。AMH 測定方法の変更を反映するため、AMH 測定法の新旧の変数を AMH モデルに追加した。カテゴリー間の線形傾向を検証するために、各カテゴリーに中央値を割り当て、これらの値を連続変数として取り扱った。

年齢（35 歳未満、35 歳以上）、肥満の有無（BMI25 未満、25 以上）、喫煙歴の有無（喫煙歴有、無）、自己申告の人種（アジア人、非アジア人）による効果修飾があるかも検討した。

<感度分析>更に、結果の頑健性を評価するために以下の感度分析を行った。

①結果が予め設定されたカットオフ値によって変化するかどうかを評価するため、異なるカットオフ値を考慮した 3 つの解析を行った：1) 2 つのカテゴリー（大豆摂取なし、あり）、2) 大豆摂取量 1 サービング／日以上参加者を最上位摂取カテゴリーに含む（摂取なし、大豆摂取量 0 以上 1 サービング／日未満参加者の三分位、1 サービング／日以上参加者）、3) 8 カテゴリー（摂取なし、摂取量の七分位）。

②AFC の極値のカットオフを 30 から 20 に変更した解析を行った。

③摂取量を連続暴露としてモデル化し、線形性からの逸脱を評価するために非線形回帰分析を行った。

④外れ値の影響を最小化するために、摂取量の上位 5%と上位 2.5%の参加者を除外した群にモデルを当てはめた。

⑤大豆摂取と関連する食事パターンによる残余交絡の可能性に対処するため、FFQ に回答した 576 人の参加者に対して、多変量解析モデルに食事パターンと総エネルギー摂取量の項を追加して解析を行った。

⑥人種・民族による大豆摂取と卵巣予備能の関連の違いを調べるため、2 つの人種・民族変数を追加した。メインモデル、人種の変数は白人／非白人であったが、変数を非ヒスパニック系白人／アジア人／その他、アジア人／非アジア人の 2 値変数に入れ替え解析を行った。

⑦不妊症の診断を受けた後、あるいは研究参加前に医師からアドバイスを受けた後に、大豆摂取量を変更した可能性を考慮し、解析対象をカップルの不妊症の診断が男性要因であった患者のみに限定した。

⑧AMH データを有する参加者のみを対象に大豆およびイソフラボンの摂取量と AFC および FSH 基礎値の関係を評価した。

⑨AMH データを持つ参加者の選択バイアスを評価するため、傾向スコア (Propensity Score, PS) を用いた逆確率重みづけ推定法 (inverse probability weighting, IPW) を使用した解析を行った。PS を用いた解析では、PS マッチングと同じ、もしくは似た PS を持つ症例ペアを作成し、統計学的に対応のある 2 群を作成する方法があるが、PS が高い (=AMH データを持つ可能性がとて高い)、PS が低い (=AMH データを持つ可能性がとて低い) 症例はペアにならないことも多く、対象群が減少し、標準誤差が増加するため、推定効率が下がる可能性がある。それに対し、IPW では元の研究対象群を全て解析に入れることができるため、今回は IPW を利用した。まず、AMH データを持つ確率の予測因子を年齢 (連続変数)、BMI (連続変数)、人種・民族 (非ヒスパニック系白人、非ヒスパニック系白人黒人、非ヒスパニック系白人アジア人、ヒスパニック、その他)、喫煙状況 (喫煙経験有、無)、最終学歴 (大学より高学歴か否か)、運動時間 (連続変数)、分娩歴 (有、無)、過去の不妊検査 (有、無)、過去の不妊治療 (有、無)、不妊原因 (男性不妊、卵巣機能不全、子宮内膜症、排卵障害、卵管因子、子宮因子、原因不明)、AMH (整数)、FSH (連続変数) とし、それぞれの参加者が

AMH データを持つ条件付き確率をロジスティック回帰モデルで傾向スコアにした。この場合、数式では、

$$PS = 1 / 1 + \exp \{-(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i)\} \quad (\exp = \text{exponential、指数})$$

として表すことができる。更に、この時 AMH データを持たない条件確率は $1-PS$ として表すことができる。次にこの PS を逆数にして重みづけを行うが、 PS が極端に小さい・大きい場合重みが非常に大きくなる。この問題を軽減するため、逆数にした分子に元々の集団での AMH を持つ確率、持たない確率をそれぞれ当てはめた安定化重み (Stabilized weight、SW) を用いた。

$$\text{AMH データを持つ群 } SW_1 = \text{元々の AMH データを持つ確率 (0.358)} / PS$$

$$\text{AMH データを持たない群 } SW_0 = \text{元々の AMH データを持たない確率 (0.642)} / 1-PS$$

AMH データがある人となない人に個別に重みづけを行うことで、2 グループの特性の違いを解析上補正した集団で、大豆と AMH データの関連を解析することができる。更に、大豆摂取量をロジスティックモデルに含める傾向スコアも作成し、同様の解析を行った。

⑩外れ値の影響を評価するため、AFC が 30 以上の参加者を除外した。

⑪卵巣予備能の評価がベースラインのアンケートの完了よりも前に行われた参加者を除外して解析を行った。

解析には SAS v. 9.4 (SAS Institute Inc、Cary、NC、USA) を使用した。

結果

参加者の年齢中央値は 35.0 歳、BMI は 23.4kg/m^2 で、白人が 83%、喫煙歴なしが 74%、大学以上の高等教育を修了が 92%であった (表 6)。

表 6 研究参加者の大豆食品摂取量カテゴリー別人口統計学的特性

	全体群	摂取なし	第 1 四分位群 (最低摂取群)	第 2 四分位群 (低摂取群)	第 3 四分位群 (高摂取群)	第 4 四分位群 (最高摂取群)
大豆摂取量 (サービング/日)	0.09	0	0.04	0.13	0.27	0.88
中央値 (最小値-最大値)	(0-7.45)		(0.04-0.07)	(0.09-0.18)	(0.20-0.45)	(0.45-7.45)
n	667	191	103	142	112	119
<i>人口統計学的特性</i>						
年齢 (y)	35.0 (32.0-38.0)	35.0 (32.0-39.0)	35.0 (32.0-39.0)	35.0 (32.0-38.0)	35.0 (32.0-37.0)	35.0 (32.0-38.0)
BMI (kg/m ²)	23.4 (21.2-26.4)	23.7 (21.8-26.7)	23.8 (21.8-27.0)	23.2 (21.2-26.4)	23.2 (21.0-26.2)	22.5 (21.1-25.1)
<i>人種・民族</i>						
非ヒスパニック系白人, n (%)	536 (80.4)	156 (81.7)	88 (85.4)	116 (81.7)	90 (80.4)	86 (72.3)
非ヒスパニック系黒人, n (%)	22 (3.3)	8 (4.2)	1 (1.0)	3 (2.1)	4 (3.6)	6 (5.0)
非ヒスパニック系アジア人, n (%)	65 (9.8)	10 (5.2)	5 (4.9)	14 (9.9)	17 (15.2)	19 (16.0)
非ヒスパニック系その他, n (%)	25 (3.8)	2 (1.1)	2 (1.9)	4 (2.8)	0 (0.0)	2 (1.7)
ヒスパニック系, n (%)	34 (5.1)	15 (7.9)	7 (6.8)	5 (3.5)	1 (0.9)	6 (5.0)
喫煙歴, 喫煙歴なし	493 (74.0)	145 (75.9)	73 (70.9)	106 (74.7)	85 (75.9)	84 (71.2)
学歴, 大学卒業以上	611 (91.9)	164 (86.3)	100 (97.1)	130 (92.2)	105 (93.8)	112 (94.1)
運動時間 (時間/週)	5.5 (2.7-10.0)	4.9 (2.2-9.0)	5.7 (3.0-10.0)	5.5 (2.5-9.5)	5.0 (2.5-9.7)	6.5 (3.7-12.0)
<i>イソフラボン摂取</i>						
ダイゼイン (mg/day)	0.74 (0-2.47)	0	0.26 (0.20-0.46)	1.04 (0.71-1.42)	2.36 (1.64-2.93)	8.26 (5.27-11.9)
ゲニステイン (mg/day)	1.00 (0-3.50)	0	0.32 (0.25-0.72)	1.41 (0.94-2.11)	3.41 (2.13-4.30)	12.03 (7.49-17.2)
グリシステイン (mg/day)	0.09 (0-0.38)	0	0.00 (0.00-0.07)	0.14 (0.05-0.25)	0.33 (0.18-0.47)	1.33 (0.80-2.12)
総イソフラボン (mg/day)	1.78 (0-6.26)	0	0.61 (0.49-1.27)	2.48 (1.60-3.66)	6.07 (3.89-7.59)	21.0 (12.8-29.4)
<i>妊娠歴・生殖医療歴</i>						
不妊スクリーニング受診歴	545 (84.4)	162 (86.6)	83 (82.2)	117 (88.0)	94 (86.2)	89 (76.7)
不妊治療歴	324 (54.8)	111 (64.5)	46 (51.1)	68 (54.0)	49 (48.0)	50 (50.5)
妊娠歴	287 (43.1)	84 (44.0)	49 (48.0)	74 (52.1)	39 (34.8)	41 (34.5)
<i>初回不妊症診断</i>						
男性因子	166 (25.0)	45 (23.7)	26 (25.2)	35 (24.7)	26 (23.4)	34 (28.6)
女性因子						
卵巣機能低下	67 (10.1)	17 (9.0)	17 (16.5)	14 (9.9)	5 (4.5)	14 (11.8)
子宮内膜症	28 (4.2)	9 (4.7)	3 (2.9)	4 (2.8)	7 (6.3)	5 (4.2)
排卵障害	58 (8.7)	20 (10.5)	8 (7.8)	16 (11.3)	3 (2.7)	11 (9.2)
卵管因子	33 (5.0)	13 (6.8)	3 (2.9)	5 (3.5)	7 (6.3)	5 (4.2)
子宮因子	11 (1.7)	3 (1.6)	1 (1.0)	3 (2.1)	2 (1.8)	2 (1.8)
原因不明	302 (45.4)	83 (43.7)	45 (43.7)	65 (45.8)	61 (55.0)	48 (40.3)

データは、連続変数の場合は中央値（四分位範囲）、カテゴリー変数の場合は n(%) で示した。

n : number、BMI: body mass index.

大豆食品摂取量の中央値は 0.09（0.00-0.29）サービング／日、つまり約 11 日に 1 食の摂取で、イソフラボン摂取量の中央値は 1.78（0-6.26）mg／日で米国の一般女性（平均±標準誤差：2.26±0.12 mg／日）と同等であった⁶⁸。大豆食品とイソフラボンの摂取量は正の相関があり（ $r=0.97$ ）、また、AFC と AMH は正の相関を示したが（ $r=0.75$ ）、FSH 基礎値は AFC と AMH に逆相関した（ $r=-0.38$ 、 -0.39 ）。補足資料 2 に大豆・イソフラボン摂取量と 3 つの卵巣予備能マーカーの散布図を示す。大豆を食

べない参加者と比較して、大豆摂取量の最も多いカテゴリーの参加者は、BMI がわずかに低く、白人の割合が少なく、学歴が高く、不妊の評価や治療を受けたことがなく、過去に妊娠したことがない女性が多く含まれた。大豆およびイソフラボンの摂取量は、アジア人参加者が他の人種・民族グループよりも多かった（表 7）。

表 7

	全体群	非ヒスパニック系 白人	非ヒスパニック系 黒人	非ヒスパニック系 アジア人	ヒスパニック	その他	P-値
n	667	536	22	65	34	10	
大豆食品 (sv/day)	0.09 (0-0.29)	0.09 (0-0.27)	0.09 (0-0.54)	0.21 (0.09-0.50)	0.04 (0-0.09)	0.09 (0.04-0.16)	0.0007
ダイゼイン (mg/day)	0.74 (0-2.47)	0.67 (0-2.30)	0.45 (0-3.47)	1.64 (0.71-4.07)	0.21 (0-0.85)	0.97 (0.18-1.55)	0.0006
ゲニステイン (mg/day)	1.00 (0-3.50)	0.91 (0-3.29)	0.71 (0-5.23)	2.42 (0.99-6.00)	0.22 (0-1.34)	1.45 (0.19-2.38)	0.0004
グリシステイン (mg/day)	0.07 (0-0.33)	0.06 (0-0.33)	0.11 (0-0.52)	0.30 (0.10-0.68)	0.00 (0-0.12)	0.16 (0.00-0.25)	0.0002
総イソフラボン (mg/day)	1.78 (0-6.26)	1.60 (0-5.84)	1.24 (0-8.95)	4.38 (1.70-10.75)	0.43 (0-2.13)	2.56 (0.37-3.97)	0.0004

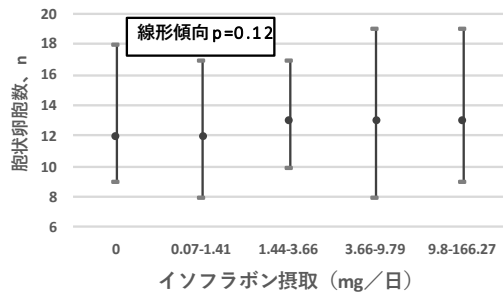
摂取量（連続変数）は中央値（四分位範囲）で表示、P 値は Kruskal-Wallis の検定で、摂取値の人種・民族による摂取量の平均値に差があるかを表す。n: number

AMH データは 239 名のみが保有していたため、データを持つ群と持たない群で人口統計学的特性、生殖医療に関連した特性を比較した。AMH のデータがある患者は、AMH のデータがない参加者に比べて、不妊症の検査を受けたことがある割合が高かったが、不妊治療を受けたことがある割合は少なかった（補足資料 3）。2011 年以前に研究に参加した参加者を除外した後、AMH データを持つ患者は、AMH を持たない参加者に比べて、過去に不妊治療を受けたことがある割合が低く、卵巣予備能低下または排卵障害という一次不妊診断を受けた割合が高かった（補足資料 4）。

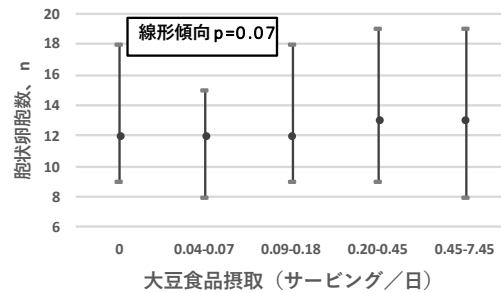
大豆食品およびイソフラボンの摂取量と AFC、AMH、FSH 基礎値との関連は、未調整の分析では認めなかった（図 4、表 8）。

図4 参加者における大豆食品およびイソフラボン摂取量と卵巣予備能マーカーとの関連 A) 胞状卵胞数、B) 血清抗ミュラー管ホルモン値、C) 卵胞刺激ホルモン基礎値

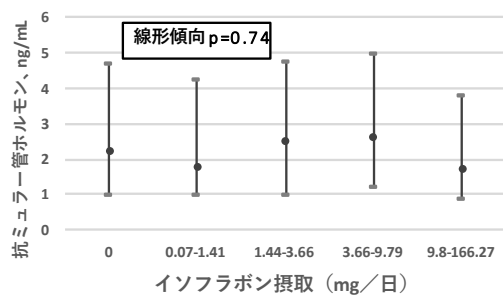
A-1



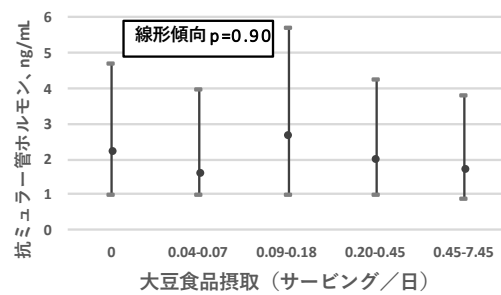
A-2



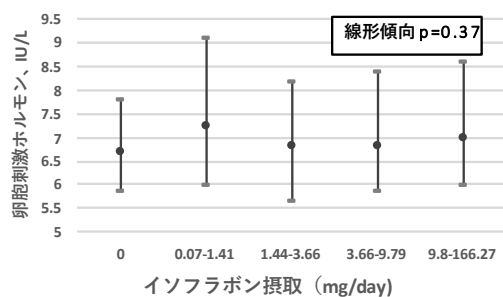
B-1



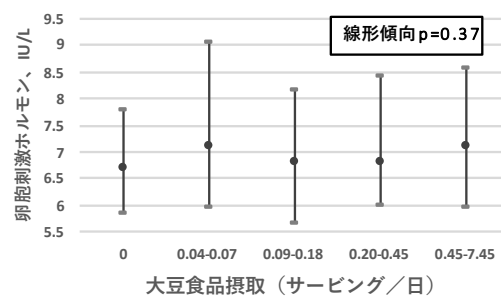
B-2



C-1



C-2



各グラフは、不妊症患者における大豆食品およびイソフラボン摂取量のカテゴリーとパネル A：胞状卵胞数（antral follicle count、AFC）、パネル B：血清抗ミュラー管ホルモン（anti-Müllerian hormone、AMH）値、パネル C：血清卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone、FSH）基礎値の中央値および四分位範囲の値を表す。イソフラボンまたは大豆食品摂取量を独立変数とし、各卵巣予備能を従属変数

とする一変量解析により、AFC についてはポアソン回帰モデル、AMH と FSH については未調整分位数回帰モデルで線形傾向の P 値を求めた。

表 8 大豆食品とイソフラボンの摂取量カテゴリー別 3 つの卵巣予備能マーカーの中央値と四分位範囲

	摂取量	n	胞状卵胞数	n	抗ミューラー管ホルモン	n	卵胞刺激ホルモン
			中央値 (四分位範囲)		中央値 (四分位範囲)		中央値 (四分位範囲)
イソフラボン (mg/day)	0	191	12.0 (9.0-18.0)	72	2.2 (1.0-4.7)	191	6.7 (5.9-7.8)
	0.07-1.41	119	12.0 (8.0-17.0)	46	1.8 (1.0-4.3)	118	7.3 (6.0-9.1)
	1.44-3.66	119	13.0 (10.0-17.0)	41	2.5 (1.0-4.7)	119	6.8 (5.7-8.2)
	3.66-9.79	119	13.0 (8.0-19.0)	39	2.6 (1.2-5.0)	119	6.8 (5.9-8.4)
	9.8-166.27	119	13.0 (9.0-19.0)	41	1.7 (0.9-3.8)	119	7.0 (6.0-8.6)
大豆食品 (sv/day)	0	191	12.0 (9.0-18.0)	72	2.2 (1.0-4.7)	191	6.7 (5.9-7.8)
	0.04-0.07	103	12.0 (8.0-15.0)	37	1.6 (1.0-4.0)	102	7.1 (6.0-9.1)
	0.09-0.18	142	12.0 (9.0-18.0)	50	2.7 (1.0-5.7)	142	6.8 (5.7-8.2)
	0.20-0.45	112	13.0 (9.0-19.0)	43	2.0 (1.0-4.3)	112	6.8 (6.1-8.5)
	0.45-7.45	119	13.0 (8.0-19.0)	37	1.7 (0.9-3.8)	119	7.1 (6.0-8.6)

n: number、sv: serving.

潜在的な交絡因子で調整後も、大豆食品とイソフラボンの摂取量は AFC と FSH 基礎値と無関係であった。しかし、大豆食品とイソフラボンの摂取量が最も多いカテゴリーの参加者は、これらのモデルで AMH 値が低かった（表 9）。

表 9 大豆食品およびイソフラボン摂取量と胞状卵胞数、血清抗ミューラー管ホルモン値、卵胞刺激ホルモン基礎値との多変量調整後の関連

	摂取量	n	多変量調整*	n	多変量調整*	n	多変量調整*
			平均胞状卵胞数 相対差 (95%信頼区間)		抗ミューラー管ホルモン 中央値の差、 ng/ml (95%信頼区間)		卵胞刺激ホルモン 中央値の差、 IU/L (95%信頼区間)
イソフラボン (mg/day)	0	191	対象群	72	対象群	191	対象群
	0.07-1.41	119	-4.9 (-10.8, 1.3)	46	-0.85 (-1.59, -0.11)	118	0.37 (-0.18, 0.91)
	1.44-3.66	119	0.4 (-5.7, 6.8)	41	-0.40 (-1.15, 0.34)	119	-0.01 (-0.47, 0.45)
	3.66-9.79	119	4.1 (-2.2, 10.7)	39	-0.26 (-1.34, 0.82)	119	0.16 (-0.30, 0.63)
	9.8-166.27	119	0.4 (-5.8, 6.9)	41	-1.02 (-1.74, -0.30)	119	0.21 (-0.20, 0.61)
	P, 線形傾向		p=0.27		p=0.07		p=0.79
大豆食品 (sv/day)	0	191	対象群	72	対象群	191	対象群
	0.04-0.07	103	-6.3 (-12.4, 0.3)	37	-0.79 (-1.64, 0.06)	102	0.34 (-0.26, 0.94)
	0.09-0.18	142	0.6 (-5.2, 6.7)	50	-0.39 (-1.54, 0.76)	142	0.11 (-0.34, 0.56)
	0.20-0.45	112	4.4 (-2.0, 11.1)	43	-0.55 (-1.44, 0.34)	112	0.07 (-0.36, 0.50)
	0.45-7.45	119	0.3 (-5.9, 6.9)	37	-1.16 (-1.92, -0.41)	119	0.21 (-0.23, 0.65)
	P, 線形傾向		p=0.24		p=0.07		p=0.64

*調整因子：年齢、BMI、人種（白人／非白人）、喫煙状況、学歴、運動時間、妊娠歴。AMH のモデルは、AMH 測定方法の指標を含む。

n: number、sv: serving.

大豆摂取量と血清 AMH のこの負の関連は、摂取量が最も多いカテゴリーが大豆食品 1 サービング／日以上之感度分析（補足資料 5）および摂取量を 8 カテゴリーでモデル化した場合（補足資料 6）でも持続した。また、摂取量を有・無でモデル化した解析でも、大豆摂取量が AMH と逆相関していることが示唆された（補足資料 7）。

しかし、摂取量分布の上位 5 パーセンタイル（表 10）または上位 2.5 パーセンタイル（表 11）の参加者を解析から除外した場合、大豆摂取量、イソフラボン摂取量と AMH の負の関係は認めなかった。

表 10 摂取量の最高 5 パーセントailを除外した大豆食品およびイソフラボン摂取量と卵巣予備能のマーカーとの関連

摂取量	n	未調整解析	多変量解析	n	未調整解析	多変量解析	n	未調整解析	多変量解析
		平均胞状卵胞数の相対差 (95%信頼区間)				抗ミューラー管ホルモン 中央値の差、ng/ml (95%信頼区間)		卵胞刺激ホルモン 中央値の差、IU/L (95%信頼区間)	
イソフラボン (mg/day)	0	191	対象群	72	対象群	対象群	191	対象群	対象群
	0.07-1.41	119	-4.9 (-10.7, 1.3)	46	-0.40 (-1.56, 0.76)	-0.98 (-1.82, -0.13)	118	0.50 (-0.06, 1.06)	0.39 (-0.12, 0.90)
	1.44-3.65	119	2.7 (-3.4, 9.2)	41	0.33 (-0.91, 1.57)	-0.45 (-1.22, 0.31)	119	0.10 (-0.32, 0.52)	0.01 (-0.46, 0.47)
	3.66-9.79	119	4.9 (-1.4, 11.5)	39	0.20 (-1.04, 1.44)	-0.27 (-1.36, 0.81)	119	0.10 (-0.45, 0.65)	0.16 (-0.30, 0.62)
	9.81-27.37	85	2.7 (-4.2, 9.9)	28	0.10 (-1.11, 1.31)	-0.86 (-1.77, 0.05)	85	0.20 (-0.23, 0.63)	0.04 (-0.39, 0.48)
	P, 線形傾向		p=0.06		p=0.49	p=0.30		p=0.67	p=0.96
大豆食品 (sv/day)	0	191	対象群	72	対象群	対象群	191	対象群	対象群
	0.04-0.07	103	-7.2 (-13.2, -0.8)	37	-0.44 (-1.46, 0.58)	-0.95 (-1.87, -0.02)	102	0.40 (-0.15, 0.95)	0.34 (-0.25, 0.93)
	0.09-0.18	142	2.3 (-3.5, 8.5)	50	0.43 (-0.88, 1.74)	-0.42 (-1.64, 0.80)	142	0.10 (-0.36, 0.56)	0.16 (-0.26, 0.59)
	0.20-0.44	112	6.7 (0.3, 13.5)	43	-0.05 (-1.12, 1.02)	-0.53 (-1.55, 0.48)	112	0.10 (-0.40, 0.60)	0.07 (-0.34, 0.49)
	0.45-1.20	84	2.6 (-4.3, 9.9)	20	0.04 (-1.23, 1.31)	-0.67 (-2.01, 0.67)	84	0.10 (-0.33, 0.53)	0.11 (-0.40, 0.62)
	P, 線形傾向		p=0.03		p=0.76	p=0.12		p=1.00	p=0.95

*調整因子：年齢、BMI、人種（白人／非白人）、喫煙状況、学歴、運動時間、妊娠歴。AMH のモデルは、AMH 測定方法の指標を含む。

n: number、sv: serving.

表 11 摂取量の最高 2.5 パーセントailを除外した大豆食品およびイソフラボン摂取量と卵巣予備能のマーカーとの関連

摂取量	n	未調整解析	多変量解析	n	未調整解析	多変量解析	n	未調整解析	多変量解析
		平均胞状卵胞数の相対差 (95%信頼区間)				抗ミューラー管ホルモン 中央値の差、ng/ml (95%信頼区間)		卵胞刺激ホルモン 中央値の差、IU/L (95%信頼区間)	
イソフラボン (mg/day)	0	191	対象群	72	対象群	対象群	191	対象群	対象群
	0.07-1.41	119	-4.9 (-10.7, 1.3)	46	-0.40 (-1.57, 0.77)	-1.01 (-1.91, 0.10)	118	0.50 (-0.06, 1.06)	0.39 (-0.15, 0.92)
	1.44-3.65	119	2.7 (-3.4, 9.2)	41	0.23 (-0.83, 1.29)	-0.40 (-1.20, 0.40)	119	0.10 (-0.33, 0.53)	-0.02 (-0.48, 0.45)
	3.66-9.79	119	4.9 (-1.4, 11.5)	39	0.20 (-1.15, 1.55)	-0.30 (-1.28, 0.67)	119	0.10 (-0.46, 0.66)	0.17 (-0.29, 0.64)
	9.81-45.73	103	1.1 (-3.5, 9.7)	35	0.40 (-0.85, 1.65)	-0.82 (-1.93, 0.29)	103	0.30 (-0.15, 0.75)	0.04 (-0.40, 0.47)
	P, 線形傾向		p=0.06		p=0.30	p=0.29		p=0.67	p=0.76
大豆食品 (sv/day)	0	191	対象群	72	対象群	対象群	191	対象群	対象群
	0.04-0.07	103	-7.2 (-13.2, -0.8)	37	-0.44 (-1.48, 0.60)	-0.78 (-1.52, -0.04)	102	0.40 (-0.15, 0.95)	0.38 (-0.22, 0.98)
	0.09-0.18	142	2.3 (-3.5, 8.5)	50	0.43 (-0.78, 1.64)	-0.41 (-1.58, 0.75)	142	0.10 (-0.36, 0.56)	0.10 (-0.32, 0.52)
	0.20-0.44	112	6.7 (0.3, 13.5)	43	-0.05 (-1.12, 1.02)	-0.56 (-1.38, 0.26)	112	0.10 (-0.40, 0.60)	0.08 (-0.34, 0.51)
	0.45-1.55	102	1.1 (-5.2, 7.9)	29	-0.40 (-1.61, 0.81)	-0.62 (-1.80, 0.56)	102	0.20 (-0.28, 0.68)	0.16 (-0.32, 0.65)
	P, 線形傾向		p=0.06		p=1.00	p=0.19		p=1.00	p=0.64

*調整因子：年齢、BMI、人種（白人／非白人）、喫煙状況、学歴、運動時間、妊娠歴。AMH のモデルは、AMH 測定方法の指標を含む。

n: number、sv: serving.

さらに、大豆食品とイソフラボンの摂取量を連続変数としてモデル化した場合、非線形性も含め、AMH との関連性を示す証拠はなかった（補足資料 8）。大豆食品と大豆

イソフラボンの摂取量は、感度分析においても、AFC と FSH 基礎値とは無関係であった（表 9、10、補足資料 5～8）。3 つの卵巢予備能マーカーを臨床的に有意な値で区切り、アウトカムを卵巢機能低下の有無とした場合、大豆・イソフラボン摂取と AFC、AMH、FSH 基礎値に関連はなかった（表 12）。

表 12 大豆食品とイソフラボン摂取量の log-Poisson 回帰による低卵巢予備能相対リスク

摂取量	症例数(%)	未調整解析	多変量解析*	症例数(%)	未調整解析	多変量解析*	症例数(%)	未調整解析	多変量解析*	
平均胎状卵胞数 (<7) (95%信頼区間)				抗ミュー管ホルモン (<0.5ng/ml) (95%信頼区間)		卵胞刺激ホルモン (>=10IU/L) (95%信頼区間)				
イソフラボン (mg/day)	0	25/191 (13.1)	対象群	対象群	7/72 (9.7)	対象群	対象群	16/191 (8.4)	対象群	対象群
	0.07-1.41	18/119 (15.1)	1.16 (0.63- 2.12)	1.23 (0.66, 2.28)	6/46 (13.0)	1.29 (0.43, 3.33)	1.42 (0.44, 4.60)	17/118 (14.4)	1.72 (0.87, 3.40)	1.80 (0.90, 3.60)
	1.44-3.66	8/119 (3.7)	0.51 (0.23- 1.14)	0.63 (0.28, 1.42)	4/41 (9.8)	0.97 (0.28, 2.43)	1.20 (0.34, 4.18)	9/119 (7.6)	0.90 (0.40, 2.04)	1.12 (0.49, 2.56)
	3.66-9.79	15/119 (12.6)	0.96 (0.51- 1.75)	1.03 (0.54, 1.97)	6/39 (15.4)	1.55 (0.52, 4.61)	1.90 (0.60, 5.98)	14/119 (11.8)	1.40 (0.69, 2.88)	1.55 (0.75, 3.21)
	9.8-166.27	17/119 (14.3)	1.09 (0.59- 2.02)	1.34 (0.71, 2.54)	7/41 (17.1)	1.71 (0.60, 4.90)	2.43 (0.78, 7.57)	16/119 (13.5)	1.61 (0.80, 3.21)	1.91 (0.93, 3.91)
	P, 線形傾向		p=0.94	p=0.63		p=0.30	p=0.11		p=0.32	p=0.14
	大豆食品 (sv/day)	0		対象群	対象群		対象群	対象群		対象群
0.04-0.07		25/191 (13.1)	1.26 (0.68, 2.34)	1.30 (0.69, 2.43)	7/72 (9.7)	1.07 (0.31, 3.68)	1.03 (0.27, 3.92)	16/191 (8.4)	1.76 (0.87, 3.55)	1.80 (0.88, 3.66)
0.09-0.18		17/103 (16.5)	0.75 (0.39, 1.45)	0.89 (0.46, 1.73)	4/37 (10.8)	1.39 (0.48, 3.98)	1.66 (0.57, 4.88)	15/102 (14.7)	1.09 (0.53, 2.27)	1.29 (0.61, 2.71)
0.20-0.45		14/142 (9.9)	0.68 (0.33, 1.36)	0.79 (0.38, 1.66)	7/50 (14.0)	1.42 (0.48, 4.22)	1.90 (0.62, 5.84)	13/142 (9.2)	1.28 (0.61, 2.70)	1.51 (0.71, 3.23)
0.45-7.45		10/112 (8.9)	1.09 (0.59, 2.02)	1.30 (0.69, 2.45)	6/43 (14.0)	1.62 (0.54, 4.84)	2.13 (0.66, 6.91)	12/112 (10.7)	1.61 (0.80, 3.21)	1.88 (0.92, 3.84)
P, 線形傾向		17/119 (14.3)	p=0.64	p=0.87		p=0.33	p=0.12		p=0.36	p=0.15

*調整因子：年齢、BMI、人種（白人／非白人）、喫煙状況、学歴、運動時間、妊娠歴。AMH のモデルは、AMH 測定方法の指標を含む。

sv: serving.

追加の感度分析の結果も主解析結果と一致した。FFQ の食事データを持つ参加者における多変量調整後の推定値は、主解析のものと同様であった。モデルに各参加者の食事パターンと総エネルギー摂取量を追加調整すると、大豆とイソフラボン摂取と AMH との関連は減弱したが、AFC と FSH 基礎値と関連はほとんど変化しなかった（補足資料 9）。さらに、逸脱値を考慮して AFC が 20 以上の参加者の AFC を 20 として解析で扱った場合（補足資料 10）、AFC が 30 以上の参加者を除外した場合も、大豆とイソフラボンの摂取量と AFC は関連しなかった（補足資料 11）。卵巢予備能は、基本的に大豆アンケート調査と同時もしくは調査後に行われたが、一部の参加者において大豆ア

ンケートの記入前に評価され、その割合は AFC で 667 人中 171 人（26%）、AMH で 239 人中 32 人（13%）、FSH 基礎値で 666 人中 75 人（11%）であった。この場合は卵巣予備能の評価の結果により食事内容を変更した可能性が否定できないが、卵巣予備能の評価が大豆摂取のアンケートの記入より先だった参加者を除外した解析では、大豆摂取は 3 つの卵巣予備能マーカーいずれとも関連を認めなかった（補足資料 12）。大豆とイソフラボン摂取と 3 つの卵巣予備能マーカーの関連は、人種・民族の変数の定義を変えた解析（補足資料 13）では大きく変わらず、不妊の原因が男性因子と診断されたカップルに限定した解析（補足資料 14）では、アウトカムが AMH モデルのサンプルサイズが小さく収束せず評価不能で、AFC と FSH に関しては大豆、イソフラボン摂取量と無関係のままであった。しかし、AMH データを持つ参加者のみを対象に、大豆・イソフラボン摂取と AFC・FSH の関連を解析した場合、大豆食品の摂取量一番大きい群で AFC と負の関連を認めた（表 13）。

表 13 抗ミューラー管ホルモンデータを持つ女性における大豆食品とイソフラボン摂取量と卵巣予備能のマーカーとの関連

摂取量		n	未調整解析	多変量解析*	n	未調整解析	多変量解析*	n	未調整解析	多変量解析*
			平均胞状卵胞数の相対差 (95%信頼区間)				抗ミューラー管ホルモン 中央値の差、ng/ml (95%信頼区間)		卵巣刺激ホルモン 中央値の差、IU/L (95%信頼区間)	
イソフラボン (mg/day)	0	72	対象群	対象群	72	対象群	対象群	72	対象群	対象群
	0.18-1.22	41	2.3 (-7.4, 12.9)	-4.7 (-13.9, 5.5)	41	-0.35 (-1.50, 0.80)	-0.85 (-1.59, -0.11)	40	0.20 (-0.70, 1.10)	0.20 (-0.60, 1.00)
	1.27-3.33	42	-11.2 (-19.9, -1.6)	-13.0 (-21.6, -3.5)	42	0.19 (-0.66, 1.04)	-0.40 (-1.15, 0.34)	42	0.00 (-0.81, 0.81)	0.12 (-0.68, 0.92)
	3.44-9.07	42	1.4 (-8.1, 12.0)	-4.5 (-13.6, 5.7)	42	0.25 (-1.08, 1.58)	-0.26 (-1.34, 0.82)	42	0.00 (-0.78, 0.78)	-0.21 (-0.88, 0.45)
	9.64-166.27	42	-3.9 (-13.1, 6.3)	-8.1 (-17.3, 2.0)	42	-0.45 (-1.46, 0.56)	-1.02 (-1.74, -0.30)	42	0.20 (-0.61, 1.01)	0.06 (-0.85, 0.96)
p, 線形傾向			p=0.42	p=0.09		p=0.74	p=0.07		p=1.00	p=0.90
大豆食品 (sv/day)	0	72	対象群	対象群	72	対象群	対象群	72	対象群	対象群
	0.04-0.07	37	-5.3 (-14.8, 5.2)	-10.5 (-19.8, -0.2)	37	-0.44 (-1.49, 0.61)	-0.79 (-1.64, 0.06)	36	0.70 (-0.51, 1.91)	0.98 (-0.07, 2.02)
	0.09-0.16	44	-2.7 (-11.9, 7.4)	-4.3 (-13.3, 5.8)	44	0.43 (-0.79, 1.65)	-0.39 (-1.54, 0.76)	44	0.00 (-0.71, 0.71)	0.08 (-0.51, 0.67)
	0.18-0.39	44	1.5 (-8.0, 11.8)	-6.5 (-15.4, 3.2)	44	-0.05 (-1.14, 1.04)	-0.55 (-1.44, 0.34)	44	0.00 (-0.84, 0.84)	0.13 (0.50, 0.76)
	0.41-7.45	42	-5.5 (-14.6, 4.5)	-10.0 (-19.0, 0.0)	42	-0.42 (-1.65, 0.81)	-1.16 (-1.92, -0.41)	42	0.00 (-0.71, 0.71)	-0.10 (-0.89, 0.68)
p, 線形傾向			p=0.60	p=0.09		p=0.90	p=0.07		p=0.74	p=0.82

*調整因子：年齢、BMI、人種（白人／非白人）、喫煙状況、学歴、運動時間、妊娠歴。AMH のモデルは、AMH 測定方法の指標を含む。

n: number、sv: serving.

一方、大豆とイソフラボンの摂取量は、AMH の測定値を持つ潜在的な選択バイアスを考慮した逆確率重みづけ推定法のモデルでは、AMH と関連がなかった（表 14）。

表 14 大豆食品およびイソフラボンの摂取量と抗ミュー管ホルモンデータの関連について抗ミュー管ホルモンデータを有することの逆確率重みづけ推定法を用いた解析

	摂取量	n	多変量解析	大豆摂取量なし傾向スコア	大豆摂取量あり傾向スコア
イソフラボン	0	72	対象群	対象群	対象群
(mg/day)	0.07-1.41	46	-0.85 (-1.59, -0.11)	-0.88 (-1.81, 0.05)	-0.88 (-1.81, 0.05)
	1.44-3.66	41	-0.40 (-1.15, 0.34)	-0.48 (-1.76, 0.81)	-0.48 (-1.76, 0.81)
	3.66-9.79	39	-0.26 (-1.34, 0.82)	-0.51 (-2.24, 1.23)	-0.51 (-2.25, 1.23)
	9.8-166.27	41	-1.02 (-1.74, -0.30)	-0.65 (-1.84, 0.54)	-0.65 (-1.85, 0.54)
	P, 線形傾向		p=0.07	p=0.23	p=0.22
大豆食品	0	72	対象群	対象群	対象群
(sv/day)	0.04-0.07	37	-0.79 (-1.64, 0.06)	-0.76 (-1.77, -0.25)	-0.78 (-1.79, -0.23)
	0.09-0.18	50	-0.39 (-1.54, 0.76)	-0.51 (-1.39, 0.38)	-0.51 (-1.39, 0.38)
	0.20-0.45	43	-0.55 (-1.44, 0.34)	-0.53 (-1.78, 0.73)	-0.54 (-1.79, 0.72)
	0.45-7.45	37	-1.16 (-1.92, -0.41)	-0.63 (-1.74, 0.47)	-0.64 (-1.75, 0.48)
	P, 線形傾向		n=0.07	n=0.34	n=0.33

交絡因子を含むロジスティック回帰モデルを用いて、2つの傾向スコアを作成した：大豆摂取量なし傾向スコアは、年齢（連続）、BMI（連続）、人種（カテゴリー）、喫煙状況（2 値；喫煙経験なし、喫煙経験あり）、教育状況（2 値；大学以上の教育を受けているか否か）、身体活動時間（連続）、パリティ（不妊症または分娩歴）、過去の不妊検査（あり、なし）、過去の不妊治療（あり、なし）、不妊の主要診断（カテゴリー）、前房卵胞数（整数）、血清卵胞刺激ホルモン（連続）。大豆摂取量あり傾向スコアは前述のモデルに大豆摂取量(連続変数)を追加した。これらの傾向スコアを用いた逆確率重みづけ推定法で、年齢、BMI、人種（白人／非白人）、喫煙状況、教育状況、身体活動、分娩数、AMH 測定方法の指標で調整した分位点回帰分析を行った。

n: number、sv: serving.

最後に、大豆とイソフラボンの摂取量と卵巣予備能の関係が、参加者の特性によって変化するかどうかを評価した。大豆イソフラボン摂取量と AFC との関連は、自認する人種（アジア人か非アジア人）により異なっていた（表 15）。

表 15 大豆食品およびイソフラボン摂取と胞状卵胞数、血清抗ミューラー管ホルモン値、卵胞刺激ホルモン基礎値との関連における人種（アジア人・非アジア人）による効果修飾および層別解析

		非アジア人		アジア人	
	摂取量	n	多変量解析*	n	多変量解析*
胞状卵胞数					
平均胞状卵胞数の相対差（95%信頼区間）					
イソフラボン (mg/day)	0	181	対象群	10	対象群
	0.07-1.41	115	-5.1 (-11.1, 1.3)	4	-6.1 (-34.4, 34.4)
	1.44-3.66	106	0.1 (-6.2, 6.8)	13	18.9 (-6.4, 50.9)
	3.66-9.79	99	1.5 (-5.0, 8.5)	20	43.6 (15.3, 78.8)
	9.8-166	101	-0.4 (-6.9, 6.5)	18	22.1 (-2.2, 52.2)
P, 線形傾向			p=0.59		p=0.01
P, 相互作用				0.03	
大豆食品 (sv/day)	0	181	対象群	10	対象群
	0.04-0.07	98	-6.1 (-12.3, 0.6)	5	-8.9 (-34.1, 26.0)
	0.09-0.18	128	0.0 (-6.0, 6.3)	14	21.4 (-4.5, 54.2)
	0.20-0.45	95	3.5 (-3.1, 10.6)	17	33.2 (6.4, 66.9)
	0.45-7.45	100	-2.3 (-8.8, 4.6)	19	33.5 (7.5, 65.7)
P, 線形傾向			p=0.71		p=0.001
P, 相互作用				0.006	
抗ミューラー管ホルモン					
中央値の差、ng/ml（95%信頼区間）					
イソフラボン (mg/day)	0	64	対象群	8	対象群
	0.07-1.41	44	-1.06 (-1.95, -0.17)	2	0.90 (-8.26, 10.06)
	1.44-3.66	35	-0.59 (-1.86, 0.68)	6	1.16 (-2.93, 5.25)
	3.66-9.79	33	-0.56 (-1.59, 0.48)	6	0.93 (-3.01, 4.87)
	9.8-166	32	-0.99 (-1.89, -0.10)	9	-0.18 (-5.45, 5.09)
P, 線形傾向			p=0.05		p=0.78
P, 相互作用				0.45	
大豆食品 (sv/day)	0	64	対象群	8	対象群
	0.04-0.07	35	-0.95(-1.93, 0.03)	2	1.44 (-5.72, 8.60)
	0.09-0.18	45	-0.63 (-2.08, 0.82)	5	1.16 (-3.37, 5.69)
	0.20-0.45	36	-0.55 (-1.54, 0.43)	7	1.46 (-4.05, 6.97)
	0.45-7.45	28	-1.11 (-1.99, -0.24)	9	2.16 (-2.57, 6.89)
P, 線形傾向			p=0.02		p=0.18
P, 相互作用				0.25	
卵胞刺激ホルモン					
中央値の差、IU/L（95%信頼区間）					
イソフラボン (mg/day)	0	181	対象群	10	対象群
	0.07-1.41	114	0.35 (-0.17, 0.88)	4	0.65 (-0.91, 2.21)
	1.44-3.66	106	-0.06 (-0.51, 0.39)	13	0.00 (-1.95, 1.95)
	3.66-9.79	99	-0.06 (-0.51, 0.39)	20	1.02 (-0.31, 2.36)
	9.8-166	101	0.18 (-0.24, 0.60)	18	0.13 (-1.54, 1.80)
P, 線形傾向			p=0.59		推定不可
P, 相互作用				0.73	
大豆食品 (sv/day)	0	181	対象群	10	対象群
	0.04-0.07	97	0.36 (-0.25, 0.98)	5	0.29 (-1.01, 1.60)
	0.09-0.18	128	-0.00 (-0.46, 0.45)	14	1.76 (0.17, 3.35)
	0.20-0.45	95	0.16 (-0.25, 0.57)	17	0.61 (-0.65, 1.87)
	0.45-7.45	100	0.24 (-0.24, 0.73)	19	0.67 (-0.85, 2.18)

*調整因子：年齢、BMI、人種（白人／非白人）、喫煙状況、学歴、運動時間、妊娠歴。AMH のモデルは、AMH 測定方法の指標を含む。

n: number、sv: serving.

これらのモデルでは、大豆摂取は、アジア人ではより高い AFC と関連していたが、非アジア人では関連を認めなかった。しかし、これらの推定値は、少ないサンプル数に基づいていた。大豆・イソフラボン摂取と AMH と FSH 基礎値との関係には、人種・民族による効果修飾の示唆はなかった。大豆とイソフラボンの摂取量と AFC、AMH、FSH 基礎値との間には、年齢、BMI、喫煙歴の有無には効果修飾はなく、層別解析でも有意な関連は認めなかった（補足資料 15）。

考察

不妊スクリーニングや治療のためにマサチューセッツ総合病院生殖医療センターを受診した女性を対象に、大豆食品や大豆イソフラボンの摂取量と卵巣予備能マーカーの関連を統計学的に解析した。その結果、大豆とイソフラボン摂取量と AFC や FSH 基礎値との関連は認めなかった。しかし、最も多く大豆食品およびイソフラボンを摂取した群では、無摂取群と比較して血清 AMH 値の低下を認めた。しかし、この関係はモデリング方法に非常に鋭敏で、複数の分析方法で再現されず、逆確率重みづけ推定法を使用すると消失することから、主解析で認めた大豆摂取と AMH の負の関連は偶然生じたもの、もしくは選択バイアスがもたらした偽の関連の可能性があるかと判断した。したがって、本研究の結果は、観察された範囲の大豆およびイソフラボンの摂取量は生殖医療センター受診者における卵巣予備能は関連がない、少なくとも負の関連はないことを示唆している。

大豆摂取の生殖能力への影響は、妊娠を希望するカップルや妊娠が困難なカップル向けの説明パンフレット等で、注意喚起がなされることが多い。大豆を原料とする食品およびイソフラボンの摂取は、イソフラボンと性ステロイドの構造的類似性⁴⁵、エストロゲン受容体への結合および活性化作用⁴⁶、いくつかの哺乳類における生殖への有害作用の報告^{36-38,47-49}から、ヒトでも生殖毒性が確認されたかのような主張が米国でしばしば見受けられる。しかし、無作為化試験による証拠を含むヒトの研究や最近の動物モデルから得られた証拠では、これらの懸念と大きく異なるもので、無関係もしくは有益である可能性が示唆されるものである。過去の一般集団の女性参加者を対象とした研究では、一つの研究では大豆摂取と妊娠成立までの期間は関連がなかったが⁴²、他の研究で

は尿中の大豆摂取バイオマーカーが高い参加者で妊娠までの時間が短縮したことが報告された⁴¹。不妊治療中のカップルを対象とした研究でも、大豆またはイソフラボンのサプリメントの摂取が不妊治療の成果を向上させる可能性が示唆されている^{43,69}。同様に、不妊治療を受けている日本人において、尿中ゲニステイン濃度が高いほど進行した

(AFS ステージ III-IV) 子宮内膜症のリスクが低いことが報告されているが、この関係はエストロゲン受容体 2 遺伝子多型によって変化し、少ない標本数に基づく結果であることに注意が必要である⁷⁰。また、イソフラボンを月齢 12 ヶ月のラットに投与すると、原始卵胞の数 (2~3 倍増加) および一次卵胞の数 (20~60%増加)、卵胞閉鎖の抑制 (20~30%減少) により卵巣予備能が増加した⁵⁶。この結果を支持するヒトでのデータはないが、大豆またはイソフラボンサプリメントによる生殖ホルモン値に関する 11 の無作為化試験の結果をまとめたメタアナリシスでは、大豆製品は閉経前の参加者の月経周期中の FSH および LH 値を約 20%減少させることが明らかになった⁵⁸。筆者はこの結果の臨床的意義は不明としたが、既存の文献に照らして本研究の結果を検討すると、観察された範囲内の大豆および大豆イソフラボンの摂取量は、卵巣予備能に大きな悪影響を及ぼす可能性は低いというのが、最も妥当な解釈であると考えた。

主解析では大豆の摂取量と AFC および FSH 基礎値との間に関連は認められなかったが、AMH との間には負の関連が示唆された。この関係はモデリング方法によって一貫せず、摂取量分布の上位 2.5 パーセンタイル (1.6 サービング/日以上) の参加者によってもたらされているようだった。この結果には 3 つの解釈があり、第一の解釈は、観察された関係は研究対象の最も高い摂取レベルに限定された真の生物学的効果である、第二の解釈は、この関係は偶然の発見である、第三の解釈は、観察された関係は選択バイアス、未測定の変数またはその両方によって生じた結果である、というものである。

まず、本研究集団におけるイソフラボン摂取量の上位 2.5%の参加者の摂取量の範囲 (46~166mg/日) は、これまでに確認された健康への影響と関連する摂取量 (40mg/日以上) と重なり、真の生物学的効果である第一の解釈を支持している⁷¹。しかしながら、AMH との負の関連は、大豆の FSH への影響に関する無作為化試験の知見⁵⁸ やげっ歯類の実験的知見^{38,49} と一致しない。さらに、真の有害作用の場合、AFC および FSH 基礎値では関連がなかったこと、アジア人において卵巣機能保護の効果修飾の示

唆があったことと、内的に矛盾する。これらの矛盾は、第一の解釈に強く反対するものである。

次に第二の解釈について、今回主解析の大豆・イソフラボン摂取と AMH の結果は様々なモデリング法において一貫性がなく、また AFC や FSH 基礎値との関連とも一貫してないことから、AMH との関連は偶然の所見である可能性があることが示唆される。一般に、AMH 値は AFC と強い相関があり⁷²、我々の研究でも相関を認めた。これらは”はじめに”で説明したように測定しているものは異なるがそれぞれが関連した生物学的構成要素であり、大豆やイソフラボンが FSH 基礎値、特に AFC に影響を与えずに AMH にのみ影響を与えるという生物学的に尤もらしいメカニズムが特定できず、この結果は偶然の発見であると解釈することができる。

第三の可能性は、大豆とイソフラボンの AMH との負の相関が、選択バイアス、未測定の変因、またはその両方の結果である可能性である。測定できない変因を完全に排除することはできないが、参加者の大豆以外の食事パターンなど、重要な変因で調整した感度分析でも、主要分析で観察された結果と類似の結果が得られた。さらに、測定できない変因があるのであれば、AMH だけでなく、すべての卵巣予備能のマーカーとの関連に影響する可能性が高い。このことから、選択バイアスが大豆と AMH の負の関連の説明として有力であると考えられる。AMH を含む卵巣予備能の測定値は、いずれも臨床目的で行われた検査から得られたものであることを念頭に置くことが重要である。AFC と FSH 基礎値は研究期間中、全患者を対象としたルーチン検査であったが、AMH の測定は後から導入されただけでなく、当初は主治医が卵巣予備能の低下を疑う参加者でのみ測定し、徐々に通常行う不妊スクリーニングの一部になった。この事実は AMH データを持つ参加者では、卵巣予備能の低下という不妊診断の割合が高い、という結果に反映されている。このことから、大豆と AMH との負の関連は、臨床医が参加者が AMH 評価を必要とするかどうかを選択する際に生じる選択バイアスによって説明できる可能性があることが示唆される。言い換えれば、分析対象になる（AMH データを持つ）確率が、結果（卵巣予備能の低下）に関連している。同時に、AMH 検査によって卵巣予備能の状態についての盲検化が解除され、参加者はその知識に応じて食事などの行動を変えた可能性も高く、それによって暴露（大豆摂取）の分布が AMH データを持つ確率と関連するようになった。大豆摂取量が AMH データを持つ確率に関係する

シナリオは他にもあり、例えば、不妊症患者における尿中ゲニステインと子宮内膜症との関連を報告した日本の研究結果⁷⁰が示唆するように、大豆摂取は、生殖医療センターに来院するカップルの不妊症に関連する症状の相対的分布を変化させる可能性がある。大豆摂取量と AMH 値との関連についての説明としての選択バイアスの疑いは、AMH データを持つ参加者のサブセットにおいて AFC との負の関係が観察され、これは他のどの分析でも見られなかったこと、および AMH 測定のある患者とない患者の間の特性の違いを考慮するための逆確率重みづけ推定法を用いた分析では大豆摂取量と AMH との関連が見られなかったことによってさらに裏付けられている。これらの結果は、大豆摂取量と AMH との関連が選択バイアスによって説明されるという解釈をさらに支持するものである。

興味深いことに、我々は自認する人種・民族がアジア人の患者において、大豆の摂取が卵巣予備能の向上に関係していることを示唆する結果を得た。アジア人の本研究の参加者は非アジア人の参加者より大豆摂取量が多く、アメリカにおける人種別の一般的な摂取量のデータでアジア人が含まれる“その他”のカテゴリーが他のカテゴリーよりも摂取量が多いことと一致し（非ヒスパニック系白人 2.15 ± 0.09 mg、非ヒスパニック系黒人 1.67 ± 0.22 mg、メキシカンアメリカン 2.41 ± 0.34 mg、その他（アジア人含む） 5.34 ± 3.66 mg）⁶⁸、過去に報告されたヒトで検知可能な生物学的効果に関連した摂取量である可能性が高かった⁷¹。しかしながら、この関連性は摂取量がより少ない場合にも観察されたことから、摂取量の差がこの差を完全に説明するものではない可能性が高い。また、アジア系は欧米系に比べ、腸内でのイソフラボンの代謝効率が高いという報告もあり⁷³、この知見は生物学的な説明としてもっともらしいが、本研究のアジア人は約 10%のみで、この関係は非常に少ないサンプル数に基づいているため、十分に注意して解釈する必要がある。

本研究の限界と長所という観点で結果を考察することが重要である。限界の一点目として、質問票に基づく食事評価を行う研究では、食事摂取量の測定誤差が常に懸念される。また、今回は短期での大豆の影響を評価するため、過去 3 ヶ月間の大豆摂取量を聴取したが、これは大豆の卵巣予備能に対する影響を評価するには対象期間が短すぎた可能性がある。より長期間の大豆摂取量を対象とすれば、更なる洞察が得られるかもしれないが、同様の質問票で、自己申告の摂取量が摂取量のバイオマーカーと相関するこ

と確認されており^{74,75}、我々は The EARTH study の参加者でこの大豆摂取の質問票を用いて精液品質パラメーター⁵⁵と出生率⁴³に差があることを検出している。次に、本研究は大豆摂取と卵巣予備能評価が横断的デザインになっているため、因果を論じることができない。第三に、AFC はトレーニングを受けた米国生殖専門医が計測しているが、同一期間に複数の生殖専門医が勤務し、また 16 年間の研究中に測定者の入れ替わりもあったため、測定誤差がある可能性がある。第四に参加者はすべて生殖医療センターに受診した患者であるため、調査結果は一般集団の特に妊孕性に問題のない女性には一般化できない可能性がある。第五に、AMH のデータを持つ患者が全体の 3 分の 1 程度で、導入初期は臨床医の患者選択に大きく影響されていたこと、また、測定誤差を改善するため世界的に AMH 測定キットの入れ替えがあり、当研究でも AMH の検査ラボと検査方法が切り替わり、バッチ効果が生じた可能性がある。しかしながら、AMH のデータの有無に関しては逆関数重みづけ推定法で AMH を持つ確率を考慮した解析を行うこと、バッチ効果に関しては測定法の違いを追加で調整することで、統計学的に大豆と AMH の真の関係性にアプローチした。最後に、他の観察研究と同様に、多変量解析後も残留または未測定の変絡因子の可能性を排除することはできない。しかし、この残留変絡は、今回のような関連を特定できなかった研究でなく、関連を認めた研究において、より頻繁に懸念されることである。さらに、我々のモデルには、仮説した関連の既知および疑われる潜在的な変絡因子が多数含まれており、この懸念はより低いものとなっている。

この研究には複数の長所がある。まず、同じ参加者において、3 つの異なるマーカーを用いて卵巣予備能を評価し、より深い知見を得ることができた。第二に、様々なライフスタイルの情報を得ることができ、潜在的な変絡因子に対する広範な統計的調整が可能であった。最後に、観察された大豆摂取量の範囲は、米国の一般女性と同程度であり⁷⁶、我々の知見の一般化可能性を高めている。

結論

米国の一般集団で観察されるのと同程度の大豆摂取量を持つ参加者の中で、大豆やイソフラボン摂取量と AFC および FSH 基礎値との関連は認められた。同集団で、大豆とイソフラボン摂取量と AMH の間に負の関連が認められたが、この相関はモデリングの

方法に非常に敏感で、逆確率重みづけ推定法を採用した場合には消失し、偽の関係あるいは偶然の発見であることが示唆された。既存の文献に照らして総合的に解釈すると、我々の結果は、欧米の集団で通常観察される摂取レベルの大豆食品の摂取は卵巣予備能との間の強い有害または有益な関係はもたらさないことを示唆する。しかしながら、所見の内部矛盾を考慮すると、より大規模で人種や大豆の摂取量などに適度な分散を認める対象集団でこの問題をさらに評価することが望ましいと考える。

おわりに

この主要論文では、米国生殖医療センターでのデータを用いて、大豆の摂取と卵巣予備能との関連性は低い可能性を示した。つまり、大豆が卵巣予備能を保護する効果等を示唆するものではない。しかし、大豆食品やイソフラボンの摂取が女性の卵巣機能に悪影響を与えない可能性が高いと伝えることは、過去の動物実験の結果からできた大豆への懸念のため大豆食品の摂取を避けていた生殖世代の女性に対して有益な情報を提供できると考える。日本は世界的にみても大豆の摂取量が多く、過去の大豆の重要な知見を発信している。今後、今回と同様大豆と卵巣予備能の研究を、日本人を対象として行う意義は大きいと思われる。また、卵巣予備能マーカーは生殖医療の一貫として測定されることが多く、妊孕性の低下が懸念される集団における食事など卵巣予備能に関与する因子の研究は進みつつあるが、一般集団での研究はまれであるため、健康女性を対象にしたコホートなどで得られた所見の外的妥当性についても検討を行いたいと考えている。

著者は今後、大規模コホートデータを用いて大豆摂取と妊娠成立までの期間、大豆と子宮内膜症の関連、大豆摂取と自然閉経年齢についての研究も予定している。不妊を経験しない限り、生殖年齢世代の女性は食事やライフスタイルに無頓着なことも多いが、動物性たんぱく質摂取を減らし、その代わりに大豆など植物性たんぱく質を多く摂取することは、高齢になった後も健康に貢献する可能性がある。今後も産婦人科研究者として食事やライフスタイルと女性の健康の関わりについてエビデンス作りに貢献していきたい。

謝辞

今回の学位論文執筆にあたり、日本とボストンという遠隔からにも関わらず、柔軟に対応し、懇切丁寧にご指導ご鞭撻いただいた自治医科大学産科婦人科学講座藤原寛行教授に深謝いたします。また、主要論文の内容につき粘り強くご指導いただいたハーバード公衆衛生大学院栄養疫学部門 Jorge E. Chavarro 教授に心より感謝申し上げます。共同研究者の皆様からも適切な助言をいただき、ありがとうございました。最後に研究者としての留学生活を支えてくれている友人、家族に心より感謝します。

引用文献

- 1 Wang Y, Jin Y, Wang Y, *et al.* The effect of folic acid in patients with cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore)*. 98 : e17095、2019
- 2 Li X, Liu Y, Zheng Y, Wang P, Zhang Y. The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 10 : 375、2018
- 3 Mentella, Scaldaferri, Ricci, Gasbarrini, Miggiano. Cancer and Mediterranean Diet: A Review. *Nutrients*. 11 : 2059、2019
- 4 Topic: Soy food products in the U.S. Statista.
<https://www.statista.com/topics/2218/soy-food-products-industry-statistics-and-facts/> (accessed Feb 27, 2023).
- 5 Penzias A, Azziz R, Bendikson K, *et al.* Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 114: 1151–7、2020
- 6 Gougeon A. Human ovarian follicular development: From activation of resting follicles to preovulatory maturation. *Ann Endocrinol*. 2010; 71: 132–43.
- 7 A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women.
<https://spiral.imperial.ac.uk/bitstream/10044/1/71691/2/190623%20Best%20Pratic%20Article%20Changes%20Accepted%20Final.pdf> (accessed Aug 10, 2020).
- 8 百枝 幹雄. 基礎からわかる女性内分泌. 診断と治療社. 246 頁、2016
- 9 Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev*. 17 : 121-55、1996

- 10 一般社団法人日本生殖医学会. 生殖医療の必修知識. 日本生殖医学会. 626 頁、2020
- 11 La Marca A, Broekmans FJ, Volpe A, Fauser BC, Macklon NS, on behalf of the ESHRE Special Interest Group for Reproductive Endocrinology - AMH Round Table. Anti-Müllerian hormone (AMH): what do we still need to know? *Hum Reprod.* 24 : 2264–75、2009
- 12 Visser JA, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 234 : 81–6、2005
- 13 Weenen C. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod.* 10 : 77–83、2004
- 14 Pellatt L, Rice S, Dilaver N, Heshri A, Galea R, Brincat M, Brown K, Simpson ER, Mason HD. Anti-Müllerian hormone reduces follicle sensitivity to follicle-stimulating hormone in human granulosa cells. *Fertil Steril.* 96 : 1246-1251.e1、2011
- 15 Teede H, Misso M, Tassone EC, Dewailly D, Ng EH, Azziz R, Norman RJ, Andersen M, Franks S, Hoeger K, Hutchison S, Oberfield S, Shah D, Hohmann F, Ottey S, Dabadghao P, Laven JSE. Anti-Müllerian Hormone in PCOS: A Review Informing International Guidelines. *Trends Endocrinol Metab.* 30 : 467–78、2019
- 16 Broer SL, Dolleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJM. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 17 : 46–54、2011
- 17 Leader B, Hegde A, Baca Q, *et al.* High frequency of discordance between antimüllerian hormone and follicle-stimulating hormone levels in serum from estradiol-confirmed days 2 to 4 of the menstrual cycle from 5,354 women in U.S. fertility centers. *Fertil Steril.* 98 : 1037–42、2012
- 18 Toner JP, Seifer DB. Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antimüllerian hormone. *Fertil Steril.* 99 : 1825–30、2013
- 19 Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Discordances between follicle stimulating hormone (FSH) and anti-Müllerian hormone (AMH) in female infertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 8 : 64、2010

- 20 Al-Sunaidi M, Al-Mahrizi S, Tan SL, Tulandi T. Age-Related Changes in Antral Follicle Count among Women with and without Polycystic Ovaries. *Gynecol Obstet Invest.* 64: 199–203、 2007
- 21 Maldonado-Cárceles AB, Mínguez-Alarcón L, Souter I, *et al.* Dietary patterns and ovarian reserve among women attending a fertility clinic. *Fertil Steril.* 114 : 610–7、 2020
- 22 Eskew AM, Bedrick BS, Chavarro JE, Riley JK, Jungheim ES. Dietary patterns are associated with improved ovarian reserve in overweight and obese women: a cross-sectional study of the Lifestyle and Ovarian Reserve (LORe) cohort. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 20 : 33、 2022
- 23 Souter I, Chiu Y-H, Batsis M, *et al.* The association of protein intake (amount and type) with ovarian antral follicle counts among infertile women: results from the EARTH prospective study cohort. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 124 : 1547–55、 2017
- 24 Moslehi N, Mirmiran P, Azizi F, Tehrani FR. Do dietary intakes influence the rate of decline in anti-Müllerian hormone among eumenorrheic women? A population-based prospective investigation. *Nutr J.* 18 : 83、 2019
- 25 KaboodMehri R, Sorouri ZZ, Sharami SH, Bagheri SE, Yazdipaz S, Doaei S. The association between the levels of anti-Müllerian hormone (AMH) and dietary intake in Iranian women. *Arch Gynecol Obstet.* 304 : 687–94、 2021
- 26 Anderson C, Mark Park Y-M, Stanczyk FZ, Sandler DP, Nichols HB. Dietary factors and serum antimüllerian hormone concentrations in late premenopausal women. *Fertil Steril.* 110 : 1145–53、 2018
- 27 Rietjens IMCM, Louisse J, Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens: Potential health effects of dietary phytoestrogens. *Br J Pharmacol.* 174 : 1263–80、 2017
- 28 Pabich M, Materska M. Biological Effect of Soy Isoflavones in the Prevention of Civilization Diseases. *Nutrients.* 11 : 1660、 2019
- 29 Nicholls J, Schneeman BO, Lasley BL, Nakajima ST, Setchell KDR. Effects of Soy Consumption on Gonadotropin Secretion and Acute Pituitary Responses to Gonadotropin-Releasing Hormone in Women. *J Nutr.* 132 : 708–14、 2002
- 30 Tamaya T. Phytoestrogens and reproductive biology. *Reprod Med Biol.* 4 : 225–9、 2005

- 31 Duncan AM, Underhill KEW, Xu X, Lavalleur J, Phipps WR, Kurzer MS. Modest Hormonal Effects of Soy Isoflavones in Postmenopausal Women. 84 : 3479-84、 1999
- 32 Wang L-Q. Mammalian phytoestrogens: enterodiol and enterolactone. *J Chromatogr B*. 777 : 289-309、 2002
- 33 Taku K, Melby MK, Kronenberg F, Kurzer MS, Messina M. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 19 : 776-90、 2012
- 34 Liu J, Yuan F, Gao J, *et al*. Oral isoflavone supplementation on endometrial thickness: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Oncotarget*. 7 : 17369-79、 2016
- 35 Zhang G-Q, Chen J-L, Liu Q, Zhang Y, Zeng H, Zhao Y. Soy Intake Is Associated With Lower Endometrial Cancer Risk. *Medicine (Baltimore)*. 94 : e2281、 2015
- 36 Bennetts HW, Underwood EJ, Shier FL. A specific breeding problem of sheep onsubterranean clover pastures in Western Australia. *Aust. Vet. J*. 22 : 2-12、 1946
- 37 Setchell KD, Gosselin SJ, Welsh MB, Johnston JO, Balistreri WF, Kramer LW, Dresser BL, TarrMJ. Dietary estrogens—a probable cause of infertility and liver disease in captive cheetahs. *Gastroenterology*. 93 : 225-33、 1987.
- 38 Nagao T, Yoshimura S, Saito Y, Nakagomi M, Usumi K, Ono H. Reproductive effects in male and female rats of neonatal exposure to genistein. *Reprod Toxicol* 2001; 15: 399-411.
- 39 農林水産省. 大豆及び大豆イソフラボンに関する Q&A.
https://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/kome/k_daizu_qa/#b14 (accessed April 24, 2023).
- 40 Messina M. Soy and Health Update: Evaluation of the Clinical and Epidemiologic Literature. *Nutrients*. 8 : 754、 2016
- 41 Mumford SL, Sundaram R, Schisterman EF, *et al*. Higher Urinary Lignan Concentrations in Women but Not Men Are Positively Associated with Shorter Time to Pregnancy. *J Nutr*. 144: 352-8、 2014

- 42 Wesselink AK, Hatch EE, Mikkelsen EM, *et al.* Dietary phytoestrogen intakes of adult women are not strongly related to fecundability in 2 preconception cohort studies. *J Nutr.* 150 : 1240–51、 2020
- 43 Vanegas JC, Afeiche MC, Gaskins AJ, *et al.* Soy food intake and treatment outcomes of women undergoing assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 103 : 749-755.e2、 2015
- 44 Desmawati D, Sulastri D. A Phytoestrogens and Their Health Effect. *Open Access Maced J Med Sci.* 7 : 495–9、 2019
- 45 Tham DM, Gardner CD, Haskell WL. Potential Health Benefits of Dietary Phytoestrogens: A Review of the Clinical, Epidemiological, and Mechanistic Evidence. *J Clin Endocrinol Metab.* 83 : 2223-35、 1998
- 46 Breinholt V, Larsen JC. Detection of Weak Estrogenic Flavonoids Using a Recombinant Yeast Strain and a Modified MCF7 Cell Proliferation Assay. *Chem Res Toxicol.* 11 : 622–9、 1998
- 47 Atanassova N, McKinnell C, Turner KJ, Walker M, Fisher JS, Morley M, Millar MR, Groome NP, Sharpe RM. Comparative effects of neonatal exposure of male rats to potent and weak (environmental) estrogens on spermatogenesis at puberty and the relationship to adult testis size and fertility: evidence for stimulatory effects of low estrogen levels. *Endocrinology.* 141 : 3898-907、 2000
- 48 West MCL, Anderson L, McClure N, Lewis SEM. Dietary oestrogens and male fertility potential. *Hum Fertil (Camb).* 8 : 197–207、 2005
- 49 Wisniewski AB, Klein SL, Lakshmanan Y, Gearhart JP. Exposure to Genistein During Gestation and Lactation Demasculinizes the Reproductive System in Rats. *J Urol.* 169 : 1582–6、 2003
- 50 Chavarro JE, Toth TL, Sadio SM, Hauser R. Soy food and isoflavone intake in relation to semen quality parameters among men from an infertility clinic. *Hum Reprod.* 23 : 2584–90、 2008
- 51 Mumford SL, Kim S, Chen Z, Barr DB, Louis GMB. Urinary Phytoestrogens Are Associated with Subtle Indicators of Semen Quality among Male Partners of Couples Desiring Pregnancy. *J Nutr.* 145 : 2535–41、 2015

- 52 Beaton LK, McVeigh BL, Dillingham BL, Lampe JW, Duncan AM. Soy protein isolates of varying isoflavone content do not adversely affect semen quality in healthy young men. *Fertil Steril*. 94 : 1717–22、 2010
- 53 Povey AC, Clyma JA, McNamee R, Moore HD, Baillie H, Pacey AA, Cade JE, Cherry NM. Phytoestrogen intake and other dietary risk factors for low motile sperm count and poor sperm morphology. *Andrology*. 8 : 1805–14、 2020
- 54 Salas-Huetos A, Bulló M, Salas-Salvadó J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. *Hum Reprod Update*. 23 : 371–89、 2017.
- 55 Mínguez-Alarcón L, Afeiche MC, Chiu Y-H, *et al*. Male soy food intake was not associated with in vitro fertilization outcomes among couples attending a fertility center. *Andrology*. 3 : 702–8、 2015
- 56 Medigović IM, Živanović JB, Ajdžanović VZ, Nikolić-Kokić AL, Stanković SD, Trifunović SL, Milošević VLj, Nestorović NM. Effects of soy phytoestrogens on pituitary-ovarian function in middle-aged female rats. *Endocrine*. 50 : 764–76、 2015
- 57 Sengupta P. The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's. *Int J Prev Med*. 4 : 624–30、 2013
- 58 Hooper L, Ryder JJ, Kurzer MS, Lampe JW, Messina MJ, Phipps WR, Cassidy A. Effects of soy protein and isoflavones on circulating hormone concentrations in pre- and post-menopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 15 : 423–40、 2009
- 59 Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol*. 217 : 129–40、 2017
- 60 Certification and Procedural Credentialing. <https://www.acog.org/en/clinical-information/policy-and-position-statements/statements-of-policy/2018/certification-and-procedural-credentialing> (accessed April 23, 2023).
- 61 Almog B, Shehata F, Shalom-Paz E, Tan SL, Tulandi T. Age-related normogram for antral follicle count: McGill reference guide. *Fertil Steril* 95 : 663–6、 2011
- 62 Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy Ch, Englert Y. Stable serum levels of anti-Mullerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod*. 22 : 1837–40、 2007

- 63 Ferraretti AP, Gianaroli L. The Bologna criteria for the definition of poor ovarian responders: is there a need for revision? *Hum Reprod.* 29 : 1842–5、 2014
- 64 Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, Conforti A, De Placido G, Esteves SC, Fischer R, Galliano D, Polyzos NP, Sunkara SK, Ubaldi FM, Humaidan P. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril.* 105 : 1452–3、 2016
- 65 Pastore LM, Christianson MS, Stelling J, Kearns WG, Segars JH. Reproductive ovarian testing and the alphabet soup of diagnoses: DOR, POI, POF, POR, and FOR. *J Assist Reprod Genet* 35 : 17–23、 2018
- 66 Cohen J, Chabbert-Buffet N, Darai E. Diminished ovarian reserve, premature ovarian failure, poor ovarian responder—a plea for universal definitions. *J Assist Reprod Genet* 32 : 1709–12、 2015
- 67 Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L; ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of ‘poor response’ to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 26 : 1616–24、 2011
- 68 Bai W, Wang C, Ren C. Intakes of total and individual flavonoids by US adults. *Int J Food Sci Nutr.* 65 : 9–20、 2014
- 69 Unfer V, Casini ML, Gerli S, Costabile L, Mignosa M, Di Renzo GC. Phytoestrogens may improve the pregnancy rate in in vitro fertilization–embryo transfer cycles: A prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril* 82 : 1509–13、 2004 : 1509–13.
- 70 Tsuchiya M, Miura T, Hanaoka T, Iwasaki M, Sasaki H, Tanaka T, Nakao H, Katoh T, Ikenoue T, Kabuto M, Tsugane S. Effect of Soy Isoflavones on Endometriosis: Interaction With Estrogen Receptor 2 Gene Polymorphism. *Epidemiology.* 18 : 402–8、 2007
- 71 Villaseca P. Non-estrogen conventional and phytochemical treatments for vasomotor symptoms: what needs to be known for practice. *Climacteric.* 15 : 115–24、 2012
- 72 La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update.* 20 : 124–40、 2014
- 73 Setchell KDR, Cole SJ. Method of Defining Equol-Producer Status and Its Frequency among Vegetarians. *J Nutr.* 136 : 2188–93、 2006

- 74 Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, Rosner B, Bain C, Witschi J, Hennekens CH, Speizer FE. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol.* 122 : 51–65、 1985
- 75 Vioque J, Navarrete-Muñoz EM, Gimenez-Monzó D, García-de-la-Hera M, Granado F, Young IS, Ramón R, Ballester F, Murcia M, Rebagliato M, Iñiguez C. Reproducibility and validity of a food frequency questionnaire among pregnant women in a Mediterranean area. *Nutr J.* 12 : 26、 2013
- 76 Chun OK, Chung SJ, Song WO. Urinary Isoflavones and Their Metabolites Validate the Dietary Isoflavone Intakes in US Adults. *J Am Diet Assoc.* 109 : 245–54、 2009

PAGE ONE

HARVARD UNIVERSITY



DIETARY ASSESSMENT



ID NUMBER: _____



- Darken one circle per question that corresponds to your answer

- Follow arrows

VITAMINS

1. Do you currently take **multi-vitamins**? (Please report other individual vitamins in question 2.)

- ☐ No
☐ Yes

a) How many do you take per week?

- ☐ 2 or less ☐ 3-5 ☐ 6-9 ☐ 10 or more

b) For how many years have you been taking them?

- ☐ 1 year or less ☐ 2-4 years ☐ 5-9 years ☐ 10 or more years

c) What specific brand (or equivalency) do you usually take?

- ☐ Centrum Silver ☐ Centrum ☐ Other
☐ Theragran M ☐ One-A-Day Essential

e.g., AARP Alphabet II Formula 643 Multivitamins and Minerals

2. **Not counting multi-vitamins**, do you currently take any of the following specific vitamins or minerals? DO NOT report content of multi-vitamins mentioned above!

Vitamin A

- ☐ No
☐ Yes, **seasonal only**
☐ Yes, **currently** take it most months

Dose per day?

- ☐ Less than 10,000 IU
☐ 10,000 to 15,000 IU
☐ 16,000 to 22,000 IU
☐ 23,000 IU or more
☐ Don't know

How long?

- ☐ 0-1 year
☐ 2-4 years
☐ 5-9 years
☐ 10 years or more

Beta Carotene

- ☐ No
☐ Yes, **seasonal only**
☐ Yes, **currently** take it most months

Dose per day?

- ☐ Less than 10,000 IU
☐ 10,000 to 15,000 IU
☐ 16,000 to 22,000 IU
☐ 23,000 IU or more
☐ Don't know

How long?

- ☐ 0-1 year
☐ 2-4 years
☐ 5-9 years
☐ 10 years or more

PLEASE DO NOT WRITE IN THIS AREA



104149

2. (Continued) **Not counting multi-vitamins**, do you currently take any of the following specific vitamins or minerals? DO NOT report content of multi-vitamin question.

Vitamin B₆

- ☐ No
☒ Yes, currently take it

Dose per day?

- ☐ Less than 50 mg
☐ 50 to 99 mg
☐ 100 to 149 mg
☐ 150 mg or more
☐ Don't know

How long?

- ☐ 0-1 year
☐ 2-4 years
☐ 5-9 years
☐ 10 years or more

Vitamin C

- ☐ No
☒ Yes, seasonal only
☐ Yes, currently take it most months

Dose per day?

- ☐ Less than 400 mg
☐ 400 to 700 mg
☐ 750 to 1,250 mg
☐ 1,300 mg or more
☐ Don't know

How long?

- ☐ 0-1 year
☐ 2-4 years
☐ 5-9 years
☐ 10 years or more

Vitamin D

(In calcium supplements or separately)

- ☐ No
☒ Yes, seasonal only
☐ Yes, currently take it most months

Dose per day?

- ☐ Less than 300 IU
☐ 300 to 500 IU
☐ 600 to 900 IU
☐ 1,000 IU or more
☐ Don't know

How long?

- ☐ 0-1 year
☐ 2-4 years
☐ 5-9 years
☐ 10 years or more

Vitamin E

- ☐ No
☒ Yes, currently take it

Dose per day?

- ☐ Less than 100 IU
☐ 100 to 250 IU
☐ 300 to 500 IU
☐ 600 IU or more
☐ Don't know

How long?

- ☐ 0-1 year
☐ 2-4 years
☐ 5-9 years
☐ 10 years or more

Type:

- ☐ Natural
☐ Regular (dl)
☐ Unknown

Selenium

- ☐ No
☒ Yes, currently take it

Dose per day?

- ☐ Less than 80 mcg
☐ 80 to 130 mcg
☐ 140 to 250 mcg
☐ 260 mcg or more
☐ Don't know

How long?

- ☐ 0-1 year
☐ 2-4 years
☐ 5-9 years
☐ 10 years or more

Iron

- ☐ No
☒ Yes, currently take it

Dose per day?

- mg of elemental iron (325 mg Ferrous Sulfate = 65 mg elemental iron)
☐ Less than 20 mg
☐ 20 to 39 mg
☐ 40 to 49 mg
☐ 50 mg or more
☐ Don't know

How long?

- ☐ 0-1 year
☐ 2-4 years
☐ 5-9 years
☐ 10 years or more

Zinc

- ☐ No
☒ Yes, currently take it

Dose per day?

- ☐ Less than 25 mg
☐ 25 to 74 mg
☐ 75 to 100 mg
☐ 101 mg or more
☐ Don't know

How long?

- ☐ 0-1 year
☐ 2-4 years
☐ 5-9 years
☐ 10 years or more

2. (Continued) **Not counting multi-vitamins**, do you currently take any of the following specific vitamins or minerals? DO NOT report content of multi-vitamin question.

**Calcium or Dolomite
(Include Tums)**

- ☐ No
☐ Yes, currently take it
- Dose per day?**
 (Include elemental Calcium in Tums)
☐ Less than 600 mg
☐ 600 to 900 mg
☐ 901 to 1,500 mg
☐ 1,501 mg or more
☐ Don't know
- How long?**
☐ 0-1 year
☐ 2-4 years
☐ 5-9 years
☐ 10 years or more

**Fish Oil
(Omega 3 fatty acids)**

- ☐ No
☐ Yes, currently take it
- Dose per day?**
☐ Less than 800 mg
☐ 800 to 1499 mg
☐ 1500 to 2499 mg
☐ 2500 mg or more
☐ Don't know
- How long?**
☐ 0-1 year
☐ 2-4 years
☐ 5-9 years
☐ 10 years or more

Potassium

- ☐ No
☐ Yes, currently take it
- Dose per day?**
☐ Less than 2.5 mEq (100 mg)
☐ 3 to 10 mEq
☐ 11 to 20 mEq
☐ 21 mEq or more
☐ Don't know
- How long?**
☐ 0-1 year
☐ 2-4 years
☐ 5-9 years
☐ 10 years or more

Which other supplements are you taking currently on a regular basis (at least once per week)?

- | | | |
|--|---|---|
| <input type="radio"/> None | <input type="radio"/> Vitamin B ₁₂ | <input type="radio"/> CoEnzyme Q ₁₀ |
| <input type="radio"/> Metamucil | <input type="radio"/> Flaxseed oil | <input type="radio"/> Choline |
| <input type="radio"/> Cod liver oil | <input type="radio"/> Flaxseed | <input type="radio"/> Evening primrose |
| <input type="radio"/> Brewer's yeast | <input type="radio"/> B-complex | <input type="radio"/> Ginkgo biloba |
| <input type="radio"/> Folic acid or folate (B ₉) | <input type="radio"/> Melatonin | <input type="radio"/> Lycopene |
| <input type="radio"/> Magnesium | <input type="radio"/> Chromium | <input type="radio"/> DHEA |
| <input type="radio"/> Niacin | <input type="radio"/> Lecithin | <input type="radio"/> Glucosamine/Chondroitin |
| | | <input type="radio"/> Other Supplements (specify) _____ |

DAIRY FOODS

In the following section, please describe how often on average you have used the amount specified in the past year. Please indicate your average total use, taking the portion size into account. For example, if you use 1/2 a glass of milk twice a week, mark 1 glass per week to represent your average total intake.

3. For each food listed, fill in the circle indicating your average total use of the amount specified during the past year.

Skim milk (8 oz. glass)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1-3 glasses per month
☐ 1 glass per week
☐ 2-4 glasses per week
☐ 5-6 glasses per week
☐ 1 glass per day
☐ 2-3 glasses per day
☐ 4 or more glasses per day

1% or 2% milk (8 oz. glass)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1-3 glasses per month
☐ 1 glass per week
☐ 2-4 glasses per week
☐ 5-6 glasses per week
☐ 1 glass per day
☐ 2-3 glasses per day
☐ 4 or more glasses per day

Whole milk (8 oz. glass)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1-3 glasses per month
☐ 1 glass per week
☐ 2-4 glasses per week
☐ 5-6 glasses per week
☐ 1 glass per day
☐ 2-3 glasses per day
☐ 4 or more glasses per day

3. (Continued) Please fill in your average total use, during the past year, of each specified food.

Soy milk (8 oz. glass)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 glasses per month
- ☐ 1 glass per week
- ☐ 2–4 glasses per week
- ☐ 5–6 glasses per week
- ☐ 1 glass per day
- ☐ 2–3 glasses per day
- ☐ 4 or more glasses per day

Cream, e.g., in coffee, whipped or sour cream (1 tbs.)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 tbs. per month
- ☐ 1 tbs. per week
- ☐ 2–4 tbs. per week
- ☐ 5–6 tbs. per week
- ☐ 1 tbs. per day
- ☐ 2 or more tbs. per day

Non-dairy coffee whitener (1 tbs.)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 tbs. per month
- ☐ 1 tbs. per week
- ☐ 2–4 tbs. per week
- ☐ 5–6 tbs. per week
- ☐ 1 tbs. per day
- ☐ 2 or more tbs. per day

Frozen yogurt, sherbet or low-fat ice cream (1 cup)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ Once per day
- ☐ 2 or more servings per day

Regular ice cream (1 cup)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ Once per day
- ☐ 2 or more servings per day

Flavored yogurt, sweetened with fruit or other flavoring (1 cup)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 cups per month
- ☐ 1 cup per week
- ☐ 2–4 cups per week
- ☐ 5–6 cups per week
- ☐ 1 cup per day
- ☐ 2 or more servings per day

Yogurt, low carb, artificially sweetened or plain (1 cup)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 cups per month
- ☐ 1 cup per week
- ☐ 2–4 cups per week
- ☐ 5–6 cups per week
- ☐ 1 cup per day
- ☐ 2 or more servings per day

What type of yogurt do you usually eat?

- ☐ None
- ☐ Regular
- ☐ Low fat
- ☐ Nonfat

Cottage or ricotta cheese (1/2 cup)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ Once per day
- ☐ 2 or more servings per day

Cream cheese (1 oz.)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ Once per day
- ☐ 2 or more servings per day

Other cheese, e.g., American, cheddar, etc., plain or as part of a dish (1 slice or 1 oz. serving)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 slices per month
- ☐ 1 slice per week
- ☐ 2–4 slices per week
- ☐ 5–6 slices per week
- ☐ 1 slice per day
- ☐ 2 or more slices per day

What type of cheese do you usually eat?

- ☐ None
- ☐ Regular
- ☐ Low fat or lite
- ☐ Nonfat

3. (Continued) Please fill in your average total use, during the past year, of each specified food.

Pure butter (small pat or tsp.), added to food or bread; exclude use in cooking

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 pats per month
☐ 1 pat per week
☐ 2–4 pats per week
☐ 5–6 pats per week
☐ 1 pat per day
☐ 2–3 pats per day
☐ 4 or more pats per day

“Spreadable butter”—butter/oil blend (small pat or tsp.), added to food or bread; exclude use in cooking

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 pats per month
☐ 1 pat per week
☐ 2–4 pats per week
☐ 5–6 pats per week
☐ 1 pat per day
☐ 2–3 pats per day
☐ 4 or more pats per day

Margarine or spread (small pat or tsp.), added to food or bread; exclude use in cooking

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 pats per month
☐ 1 pat per week
☐ 2–4 pats per week
☐ 5–6 pats per week
☐ 1 pat per day
☐ 2–3 pats per day
☐ 4 or more pats per day

What form of margarine or spreadable butter do you usually use? (Exclude pure butter)

- ☐ None **Form?** ☐ Stick ☐ Spray **Type?** ☐ Regular ☐ Nonfat
 ☐ Tub ☐ Squeeze (liquid) ☐ Light spread

What specific **brand** and **type** (e.g., Shedd's Spread Country Crock Light Tub)?

0	0	0
1	1	1
2	2	2
3	3	3
4	4	4
5	5	5
6	6	6
7	7	7
8	8	8
9	9	9

FRUITS

4. Please fill in your average total use, during the past year, of each specified food.

Please try to average your seasonal use of foods over the entire year. For example, if a food such as cantaloupe is eaten 4 times a week during the 3 months that it is in season, then the average total use would be once per week over the year.

Raisins (1 oz. or small pack) or grapes (1/2 cup)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 times per month
☐ Once per week
☐ 2–4 times per week
☐ 5–6 times per week
☐ Once per day
☐ 2 or more servings per day

Prunes or dried plums (6 prunes or 1/4 cup)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 times per month
☐ Once per week
☐ 2–4 times per week
☐ 5–6 times per week
☐ Once per day

Prune Juice (small glass)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 glasses per month
☐ 1 glass per week
☐ 2–4 glasses per week
☐ 5–6 glasses per week
☐ 1 glass per day
☐ 2 or more glasses per day

Bananas (1)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 per month
☐ 1 per week
☐ 2–4 per week
☐ 5–6 per week
☐ 1 per day
☐ 2 or more per day

Cantaloupe (1/4 melon)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 times per month
☐ Once per week
☐ 2–4 times per week
☐ 5–6 times per week
☐ Once per day
☐ 2–3 times per day
☐ 4 or more servings per day

Avocado (1/2 fruit or 1/2 cup)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 times per month
☐ Once per week
☐ 2–4 times per week
☐ 5–6 times per week
☐ One per day
☐ Two or more per day

4. (Continued) Please fill in your average total use, during the past year, of each specified food.

Applesauce (1/2 cup)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 times per month
☐ Once per week
☐ 2–4 times per week
☐ 5–6 times per week
☐ One or more per day

Fresh apples or pears (1)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 per month
☐ 1 per week
☐ 2–4 per week
☐ 5–6 per week
☐ 1 per day
☐ 2–3 per day
☐ 4 or more per day

Apple juice or cider (small glass)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 glasses per month
☐ 1 glass per week
☐ 2–4 glasses per week
☐ 5–6 glasses per week
☐ 1 glass per day
☐ 2 or more glasses per day

Oranges (1)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 per month
☐ 1 per week
☐ 2–4 per week
☐ 5–6 per week
☐ 1 per day
☐ 2–3 per day
☐ 4 or more per day

Orange juice—calcium fortified (small glass)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 glasses per month
☐ 1 glass per week
☐ 2–4 glasses per week
☐ 5–6 glasses per week
☐ 1 glass per day
☐ 2 or more glasses per day

Orange juice—regular (not calcium fortified) (small glass)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 glasses per month
☐ 1 glass per week
☐ 2–4 glasses per week
☐ 5–6 glasses per week
☐ 1 glass per day
☐ 2 or more glasses per day

Grapefruit (1/2)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 times per month
☐ Once per week
☐ 2–4 times per week
☐ 5–6 times per week
☐ Once per day
☐ 2–3 times per day
☐ 4 or more times per day

Grapefruit juice (small glass)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 glasses per month
☐ 1 glass per week
☐ 2–4 glasses per week
☐ 5–6 glasses per week
☐ 1 glass per day
☐ 2 or more glasses per day

Other fruit juices (small glass)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 glasses per month
☐ 1 glass per week
☐ 2–4 glasses per week
☐ 5–6 glasses per week
☐ 1 glass per day
☐ 2 or more glasses per day

Strawberries, fresh, frozen or canned (1/2 cup)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 times per month
☐ Once per week
☐ 2–4 times per week
☐ 5–6 times per week
☐ Once or more per day

Blueberries, fresh, frozen or canned (1/2 cup)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 times per month
☐ Once per week
☐ 2–4 times per week
☐ 5 or more servings per week

Peaches or plums (1 fresh or 1/2 cup canned)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 per month
☐ Once per week
☐ 2–4 per week
☐ 5–6 per week
☐ 1 or more per day

Apricots (1 fresh, 1/2 cup canned or 5 dried)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 per month
☐ Once per week
☐ 2–4 per week
☐ 5 or more servings per week

VEGETABLES

5. Please fill in your average total use, during the past year, of each specified food.

Tomatoes (2 slices)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 per month
- ☐ 1 per week
- ☐ 2–4 per week
- ☐ 5–6 per week
- ☐ 1 or more per day

Tomato or V8 juice (small glass)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 glasses per month
- ☐ 1 glass per week
- ☐ 2–4 glasses per week
- ☐ 5–6 glasses per week
- ☐ 1 glass per day
- ☐ 2 or more glasses per day

Tomato sauce (1/2 cup) e.g., spaghetti sauce

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5 or more servings per week

Salsa, picante or taco sauce (1/4 cup)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ Once per day
- ☐ 2 or more servings per day

Tofu, soy burgers, soybeans, miso, or other soy protein (3–4 oz.)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ Once per day
- ☐ 2 or more servings per day

String beans (1/2 cup)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5 or more servings per week

Broccoli (1/2 cup)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ 1 or more servings per day

Cabbage or cole slaw (1/2 cup)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ 1 or more servings per day

Cauliflower (1/2 cup)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ 1 or more servings per day

Brussels sprouts (1/2 cup)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ 1 or more servings per day

Carrots, raw (1/2 carrot or 2–4 sticks)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ Once per day
- ☐ 2 or more servings per day

Carrots, cooked (1/2 cup) or carrot juice (2–3 oz.)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ Once per day
- ☐ 2 or more servings per day

Corn (1 ear or 1/2 cup frozen or canned)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 per month
- ☐ 1 per week
- ☐ 2–4 per week
- ☐ 5–6 per week
- ☐ 1 or more servings per day

Peas or lima beans (1/2 cup fresh, frozen or canned)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ 1 or more servings per day

Mixed vegetables, stir fry (1/2 cup), vegetable soup (1 cup)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ 1 or more servings per day

5. (Continued) Please fill in your average total use, during the past year, of each specified food.

**Beans or lentils, baked,
dried or soup (1/2 cup)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ 1 or more servings per day

**Dark orange (winter)
squash (1/2 cup)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ 1 or more servings per day

**Eggplant, zucchini or other
summer squash (1/2 cup)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ 1 or more servings per day

**Yams or sweet potatoes
(1/2 cup)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ 1 or more servings per day

**Spinach, cooked
(1/2 cup)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ 1 or more servings per day

**Spinach, raw as in salad
(1 cup)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ 1 or more servings per day

**Kale, mustard, or chard
greens (1/2 cup)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ 1 or more servings per day

**Iceberg or head lettuce
(serving)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ Once per day
- ☐ 2 or more servings per day

**Romaine or leaf lettuce
(serving)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ Once per day
- ☐ 2 or more servings per day

Celery (2–3 sticks)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 per week
- ☐ 5–6 per week
- ☐ Once per day
- ☐ 2 or more servings per day

**Peppers: green, yellow or
red (3 slices)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ 1 or more servings per day

**Onions as a garnish
or in a salad (1 slice)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 slices per month
- ☐ 1 slice per week
- ☐ 2–4 slices per week
- ☐ 5–6 slices per week
- ☐ 1 or more slices per day

**Onions as a vegetable,
rings or soup (1/2 cup)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 per month
- ☐ 1 per week
- ☐ 2–4 per week
- ☐ 5–6 per week
- ☐ 1 or more per day

EGGS, MEAT & FISH

6. Please fill in your average total use, during the past year, of each specified food.

Egg Beaters or egg whites only (1/4 cup or 1 egg)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 eggs per month
- ☐ 1 egg per week
- ☐ 2–4 eggs per week
- ☐ 5–6 eggs per week
- ☐ 1 egg per day
- ☐ 2 or more eggs per day

Omega-3 fortified eggs, including yolk (1 egg)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 eggs per month
- ☐ 1 egg per week
- ☐ 2–4 eggs per week
- ☐ 5–6 eggs per week
- ☐ 1 egg per day
- ☐ 2 or more eggs per day

Regular eggs, with yolk (1)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 eggs per month
- ☐ 1 egg per week
- ☐ 2–4 eggs per week
- ☐ 5–6 eggs per week
- ☐ 1 egg per day
- ☐ 2 or more eggs per day

Bacon (2 slices)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ 1 or more servings per day

Chicken or turkey sandwich or frozen dinner

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5 or more per week

Other chicken or turkey, with skin (3 oz.)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ Once per day
- ☐ 2 or more servings per day

Other chicken or turkey, including ground without skin, (3 oz.)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ Once per day
- ☐ 2 or more servings per day

Beef or pork hot dogs (1)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 per month
- ☐ 1 per week
- ☐ 2–4 per week
- ☐ 5–6 per week
- ☐ 1 per day
- ☐ 2 or more per day

Chicken or turkey hot dogs or sausages (1)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 per month
- ☐ 1 per week
- ☐ 2–4 per week
- ☐ 5–6 per week
- ☐ 1 per day
- ☐ 2 or more per day

Salami, bologna, or other processed meat sandwiches

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5 or more per week

Other processed meats, e.g., sausage, kielbasa, etc. (2 oz. or 2 small links)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ Once per day
- ☐ 2 or more servings per day

Hamburger, lean or extra lean (1 patty)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 per month
- ☐ 1 per week
- ☐ 2–4 per week
- ☐ 5–6 per week
- ☐ 1 or more per day

6. (Continued) Please fill in your average total use, during the past year, of each specified food.

**Hamburger, regular
(1 patty)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 per month
- ☐ 1 per week
- ☐ 2–4 per week
- ☐ 5–6 per week
- ☐ 1 or more per day

**Beef, pork, or lamb as a
sandwich or mixed dish, e.g.,
stew, casserole, lasagna,
frozen dinner, etc.**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ 1 or more times per day

**Pork as a main dish, e.g.,
ham or chops (4–6 oz.)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ 1 or more times per day

**Beef or lamb as a main dish,
e.g., steak, roast (4–6 oz.)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ 1 or more times per day

**Liver: beef, calf or pork
(4 oz.)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1 time per month
- ☐ 2–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2 or more servings per week

**Liver: chicken or turkey
(1 oz.)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1 time per month
- ☐ 2–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2 or more servings per week

**Canned tuna fish
(3–4 oz.)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ Once per day
- ☐ 2 or more servings per day

**Breaded fish cakes,
pieces, or fish sticks
(1 serving, store bought)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ 1 or more per day

**Shrimp, lobster,
scallops, clams as a
main dish (1 serving)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ 1 or more times per day

**Dark meat fish, e.g., tuna
steak, mackerel, salmon,
sardines, bluefish,
swordfish (3–5 oz.)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ 1 or more servings per day

**Other fish, e.g., cod,
haddock, halibut
(3–5 oz.)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ 1 or more servings per day

CEREALS, BREADS & STARCHES

7. Please fill in your average total use, during the past year, of each specified food.

Cold breakfast cereal (1 serving)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 cups per month
- ☐ 1 cup per week
- ☐ 2–4 cups per week
- ☐ 5–6 cups per week
- ☐ 1 cup per day
- ☐ 2–3 cups per day
- ☐ 4 or more cups per day

Cooked oatmeal/cooked oat bran (1 cup)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 cups per month
- ☐ 1 cup per week
- ☐ 2–4 cups per week
- ☐ 5–6 cups per week
- ☐ 1 cup per day
- ☐ 2–3 cups per day
- ☐ 4 or more cups per day

Other cooked breakfast cereal (1 cup)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 cups per month
- ☐ 1 cup per week
- ☐ 2–4 cups per week
- ☐ 5–6 cups per week
- ☐ 1 cup per day
- ☐ 2–3 cups per day
- ☐ 4 or more cups per day

**What brand and type of cold
breakfast cereal do you usually eat?**

→ Specify brand & type (e.g., "General Mills Rice Chex")

White bread (slice), including pita bread

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 slices per month
- ☐ 1 slice per week
- ☐ 2–4 slices per week
- ☐ 5–6 slices per week
- ☐ 1 slice per day
- ☐ 2–3 slices per day
- ☐ 4–5 slices per day
- ☐ 6+ slices per day

Rye or Pumpernickel bread (1 slice)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 slices per month
- ☐ 1 slice per week
- ☐ 2–4 slices per week
- ☐ 5–6 slices per week
- ☐ 1 slice per day
- ☐ 2–3 slices per day
- ☐ 4–5 slices per day
- ☐ 6+ slices per day

Whole wheat, oatmeal, other whole grain bread (1 slice)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 slices per month
- ☐ 1 slice per week
- ☐ 2–4 slices per week
- ☐ 5–6 slices per week
- ☐ 1 slice per day
- ☐ 2–3 slices per day
- ☐ 4–5 slices per day
- ☐ 6+ slices per day

Bagels, English muffins, or rolls (1 whole)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ Once per day
- ☐ 2 or more per day

Muffins or biscuits (1)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 per month
- ☐ 1 per week
- ☐ 2–4 per week
- ☐ 5–6 per week
- ☐ 1 per day
- ☐ 2 or more per day

Brown rice (1 cup)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 cups per month
- ☐ 1 cup per week
- ☐ 2–4 cups per week
- ☐ 5–6 cups per week
- ☐ 1 cup per day
- ☐ 2 or more cups per day

0	0	0
1	1	1
Ch	2	2
rb	3	3
cf	4	4
sw	5	5
gn	6	6
i	7	7
k	8	8
w	9	9

7. (Continued) Please fill in your average total use, during the past year, of each specified food.

White rice (1 cup)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 cups per month
☐ 1 cup per week
☐ 2–4 cups per week
☐ 5–6 cups per week
☐ 1 cup per day
☐ 2 or more cups per day

Pasta, e.g., spaghetti, noodles, couscous, etc. (1 cup)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 cups per month
☐ 1 cup per week
☐ 2–4 cups per week
☐ 5–6 cups per week
☐ 1 cup per day
☐ 2 or more cups per day

Tortillas (2)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 per month
☐ 1 per week
☐ 2–4 per week
☐ 5–6 per week
☐ 1 per day
☐ 2–3 per day
☐ 4 or more per day

Other grains, e.g., bulgar, kasha, buckwheat, etc. (1 cup)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 cups per month
☐ 1 cup per week
☐ 2–4 cups per week
☐ 5–6 cups per week
☐ 1 cup per day
☐ 2 or more cups per day

Pancakes or waffles (2 small pieces)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 servings per month
☐ 1 serving per week
☐ 2–4 servings per week
☐ 5–6 servings per week
☐ 1 serving per day
☐ 2 or more servings per day

French fried potatoes (6 oz. or 1 serving)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 times per month
☐ Once per week
☐ 2–4 times per week
☐ 5–6 times per week
☐ 1 or more servings per day

Potatoes, baked, boiled (1) or mashed (1 cup)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 per month
☐ 1 per week
☐ 2–4 per week
☐ 5–6 per week
☐ 1 per day
☐ 2 or more servings per day

Potato chips or corn/tortilla chips (small bag or 1 oz.)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 per month
☐ 1 per week
☐ 2–4 per week
☐ 5–6 per week
☐ 1 per day
☐ 2 or more servings per day

Crackers, regular or low fat, e.g., Triscuits, Ritz (6)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 times per month
☐ Once per week
☐ 2–4 times per week
☐ 5–6 times per week
☐ Once per day
☐ 2–3 times per day
☐ 4 or more servings per day

Pizza (2 slices)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 times per month
☐ Once per week
☐ 2–4 times per week
☐ 5–6 times per week
☐ Once per day
☐ 2 or more servings per day

BEVERAGES

CARBONATED BEVERAGES—Consider the serving size as one 12 oz. glass, bottle or can for these carbonated beverages.

8. Please fill in your average total use, during the past year, of each specified food.

LOW-CALORIE (Sugar-free types)

Low-calorie beverage with caffeine, e.g., Diet Coke, Diet Mt. Dew (1 glass, bottle or can)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 cans per month
- ☐ 1 can per week
- ☐ 2–4 cans per week
- ☐ 5–6 cans per week
- ☐ 1 can per day
- ☐ 2–3 cans per day
- ☐ 4 or more cans per day

Other low-calorie beverage without caffeine, e.g., Diet 7-Up (1 glass, bottle or can)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 cans per month
- ☐ 1 can per week
- ☐ 2–4 cans per week
- ☐ 5–6 cans per week
- ☐ 1 can per day
- ☐ 2–3 cans per day
- ☐ 4 or more cans per day

REGULAR TYPES (not sugar-free)

Carbonated beverage with caffeine and sugar, e.g., Coke, Pepsi, Mt. Dew, Dr. Pepper (1 glass, bottle or can)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 cans per month
- ☐ 1 can per week
- ☐ 2–4 cans per week
- ☐ 5–6 cans per week
- ☐ 1 can per day
- ☐ 2–3 cans per day
- ☐ 4 or more cans per day

Other carbonated beverage with sugar, e.g., 7-Up, Root Beer, Ginger Ale (1 glass, bottle or can)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 cans per month
- ☐ 1 can per week
- ☐ 2–4 cans per week
- ☐ 5–6 cans per week
- ☐ 1 can per day
- ☐ 2–3 cans per day
- ☐ 4 or more cans per day

OTHER BEVERAGES

Other sugared beverages: Punch, lemonade, sports drinks, or sugared ice tea (1 glass, bottle, can)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 glasses per month
- ☐ 1 glass per week
- ☐ 2–4 glasses per week
- ☐ 5–6 glasses per week
- ☐ 1 glass per day
- ☐ 2–3 glasses per day
- ☐ 4 or more glasses per day

Beer, regular (1 glass, bottle, can)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 cans per month
- ☐ 1 can per week
- ☐ 2–4 cans per week
- ☐ 5–6 cans per week
- ☐ 1 can per day
- ☐ 2–3 cans per day
- ☐ 4–5 cans per day
- ☐ 6+ cans per day

Light beer, e.g., Bud Light (1 glass, bottle, can)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 cans per month
- ☐ 1 can per week
- ☐ 2–4 cans per week
- ☐ 5–6 cans per week
- ☐ 1 can per day
- ☐ 2–3 cans per day
- ☐ 4–5 cans per day
- ☐ 6+ cans per day

8. (Continued) Please fill in your average total use, during the past year, of each specified food.

Red wine (5 oz. glass)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 glasses per month
☐ 1 glass per week
☐ 2–4 glasses per week
☐ 5–6 glasses per week
☐ 1 glass per day
☐ 2–3 glasses per day
☐ 4–5 glasses per day
☐ 6+ glasses per day

White wine (5 oz. glass)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 glasses per month
☐ 1 glass per week
☐ 2–4 glasses per week
☐ 5–6 glasses per week
☐ 1 glass per day
☐ 2–3 glasses per day
☐ 4–5 glasses per day
☐ 6+ glasses per day

Liquor, e.g., whiskey, gin, etc. (1 drink or shot)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 drinks per month
☐ 1 drink per week
☐ 2–4 drinks per week
☐ 5–6 drinks per week
☐ 1 drink per day
☐ 2–3 drinks per day
☐ 4–5 drinks per day
☐ 6+ drinks per day

Water, bottled, sparkling or tap (8 oz. cup)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 cups per month
☐ 1 cup per week
☐ 2–4 cups per week
☐ 5–6 cups per week
☐ 1 cup per day
☐ 2–3 cups per day
☐ 4–5 cups per day
☐ 6+ cups per day

Herbal tea or decaffeinated tea (8 oz. cup)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 cups per month
☐ 1 cup per week
☐ 2–4 cups per week
☐ 5–6 cups per week
☐ 1 cup per day
☐ 2–3 cups per day
☐ 4–5 cups per day
☐ 6+ cups per day

Tea with caffeine, including green tea (8 oz. cup)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 cups per month
☐ 1 cup per week
☐ 2–4 cups per week
☐ 5–6 cups per week
☐ 1 cup per day
☐ 2–3 cups per day
☐ 4–5 cups per day
☐ 6+ cups per day

Decaffeinated coffee (8 oz. cup)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 cups per month
☐ 1 cup per week
☐ 2–4 cups per week
☐ 5–6 cups per week
☐ 1 cup per day
☐ 2–3 cups per day
☐ 4–5 cups per day
☐ 6+ cups per day

Coffee with caffeine (8 oz. cup)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 cups per month
☐ 1 cup per week
☐ 2–4 cups per week
☐ 5–6 cups per week
☐ 1 cup per day
☐ 2–3 cups per day
☐ 4–5 cups per day
☐ 6+ cups per day

Dairy coffee drink (hot/cold) e.g., cappuccino (16 oz.)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 cups per month
☐ 1 cup per week
☐ 2–4 cups per week
☐ 5–6 cups per week
☐ 1 cup per day
☐ 2–3 cups per day
☐ 4–5 cups per day
☐ 6+ cups per day

SWEETS, BAKED GOODS & MISCELLANEOUS

9. Please fill in your average total use, during the past year, of each specified food.

Milk chocolate (bar or packet), (e.g., Hershey's, M&M's)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 per month
☐ 1 per week
☐ 2–4 per week
☐ 5–6 per week
☐ 1 per day
☐ 2–3 per day
☐ 4 or more per day

Dark chocolate e.g., Hershey's, Dark or Dove Dark

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 candy bars per month
☐ 1 candy bar per week
☐ 2–4 candy bars per week
☐ 5–6 candy bars per week
☐ 1 candy bar per day
☐ 2–3 candy bars per day
☐ 4 or more candy bars per day

Candy bars, (e.g., Snickers, Milky Way, Reeses)

- ☐ Never
☐ Less than once per month
☐ 1–3 candy bars per month
☐ 1 candy bar per week
☐ 2–4 candy bars per week
☐ 5–6 candy bars per week
☐ 1 candy bar per day
☐ 2–3 candy bars per day
☐ 4 or more candy bars per day

9. (Continued) Please fill in your average total use, during the past year, of each specified food.

**Candy without chocolate (e.g.,
1 pack mints, Lifesavers) (1 oz.)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ Once per day
- ☐ 2–3 times per day
- ☐ 4 or more times per day

**Jams, jellies, preserves,
syrup, or honey (1 tbs.)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 tbs. per month
- ☐ 1 tbs. per week
- ☐ 2–4 tbs. per week
- ☐ 5–6 tbs. per week
- ☐ 1 tbs. per day
- ☐ 2–3 tbs. per day
- ☐ 4 or more tbs. per day

Peanut butter (1 tbs.)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 tbs. per month
- ☐ 1 tbs. per week
- ☐ 2–4 tbs. per week
- ☐ 5–6 tbs. per week
- ☐ 1 tbs. per day
- ☐ 2–3 tbs. per day
- ☐ 4 or more tbs. per day

**Fat free or light popcorn
(3 cups)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 servings per month
- ☐ 1 serving per week
- ☐ 2–4 servings per week
- ☐ 5–6 servings per week
- ☐ 1 serving per day
- ☐ 2 or more servings per day

Regular popcorn (3 cups)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 servings per month
- ☐ 1 serving per week
- ☐ 2–4 servings per week
- ☐ 5–6 servings per week
- ☐ 1 serving per day
- ☐ 2 or more servings per day

**Pretzels (1 small bag or
serving)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 servings per month
- ☐ One serving per week
- ☐ 2–4 servings per week
- ☐ 5–6 servings per week
- ☐ One serving per day
- ☐ 2 or more servings per day

**Cookies, fat free or
reduced fat (1)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 cookies per month
- ☐ 1 cookie per week
- ☐ 2–4 cookies per week
- ☐ 5–6 cookies per week
- ☐ 1 cookie per day
- ☐ 2–3 cookies per day
- ☐ 4 or more cookies per day

**Cookies, other
ready made (1)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 cookies per month
- ☐ 1 cookie per week
- ☐ 2–4 cookies per week
- ☐ 5–6 cookies per week
- ☐ 1 cookie per day
- ☐ 2–3 cookies per day
- ☐ 4 or more cookies per day

Cookies, home baked (1)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 cookies per month
- ☐ 1 cookie per week
- ☐ 2–4 cookies per week
- ☐ 5–6 cookies per week
- ☐ 1 cookie per day
- ☐ 2–3 cookies per day
- ☐ 4 or more cookies per day

Brownies (1)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 per month
- ☐ 1 per week
- ☐ 2–4 per week
- ☐ 5–6 per week
- ☐ 1 per day
- ☐ 2 or more per day

Doughnuts (1)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 per month
- ☐ 1 per week
- ☐ 2–4 per week
- ☐ 5–6 per week
- ☐ 1 per day
- ☐ 2–3 per day
- ☐ 4 or more per day

Cake, home baked (slice)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 slices per month
- ☐ 1 slice per week
- ☐ 2–4 slices per week
- ☐ 5–6 slices per week
- ☐ 1 or more slices per day

Cake, ready made (slice)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 slices per month
- ☐ 1 slice per week
- ☐ 2–4 slices per week
- ☐ 5–6 slices per week
- ☐ 1 or more slices per day

Pie, homemade (slice)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 slices per month
- ☐ 1 slice per week
- ☐ 2–4 slices per week
- ☐ 5–6 slices per week
- ☐ 1 or more slices per day

Pie, ready made (slice)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 slices per month
- ☐ 1 slice per week
- ☐ 2–4 slices per week
- ☐ 5–6 slices per week
- ☐ 1 or more slices per day

9. (Continued) Please fill in your average total use, during the past year, of each specified food.

Sweet roll, coffee cake or other pastry, fat free or reduced fat (serving)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ Once per day
- ☐ 2 or more servings per day

Sweet roll, coffee cake or other ready made pastry (serving)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ Once per day
- ☐ 2 or more servings per day

Sweet roll, coffee cake or other pastry, home baked (serving)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 times per month
- ☐ Once per week
- ☐ 2–4 times per week
- ☐ 5–6 times per week
- ☐ Once per day
- ☐ 2 or more servings per day

Peanuts (small packet or 1 oz.)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 per month
- ☐ 1 per week
- ☐ 2–4 per week
- ☐ 5–6 per week
- ☐ 1 per day
- ☐ 2 or more servings per day

Walnuts (1 oz.)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 per month
- ☐ 1 per week
- ☐ 2–4 per week
- ☐ 5–6 per week
- ☐ 1 per day
- ☐ 2 or more servings per day

Other nuts (small packet or 1 oz.)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 per month
- ☐ 1 per week
- ☐ 2–4 per week
- ☐ 5–6 per week
- ☐ 1 per day
- ☐ 2 or more servings per day

Breakfast bars, e.g., Nutrigrain, granola, Kashi (1)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 per month
- ☐ 1 per week
- ☐ 2–4 per week
- ☐ 5–6 per week
- ☐ 1 per day
- ☐ 2 or more bars per day

Energy bars, e.g., Clif, Luna, Glucerna, Powerbar (1)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 per month
- ☐ 1 per week
- ☐ 2–4 per week
- ☐ 5–6 per week
- ☐ 1 per day
- ☐ 2 or more bars per day

Low Carb bars, e.g., Atkins, Zone, South Beach (1)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 per month
- ☐ 1 per week
- ☐ 2–4 per week
- ☐ 5–6 per week
- ☐ 1 per day
- ☐ 2 or more bars per day

Oat bran, added to food (1 tbs.)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 tbs. per month
- ☐ 1 tbs. per week
- ☐ 2–4 tbs. per week
- ☐ 5–6 tbs. per week
- ☐ 1 tbs. per day
- ☐ 2 or more servings per day

Other bran (wheat, etc.), added to food (1 tbs.)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 tbs. per month
- ☐ 1 tbs. per week
- ☐ 2–4 tbs. per week
- ☐ 5–6 tbs. per week
- ☐ 1 tbs. per day
- ☐ 2 or more servings per day

Wheat germ (1 tbs.)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 tbs. per month
- ☐ 1 tbs. per week
- ☐ 2–4 tbs. per week
- ☐ 5–6 tbs. per week
- ☐ 1 tbs. per day
- ☐ 2 or more servings per day

Chowder or cream soup (1 cup)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 cups per month
- ☐ 1 cup per week
- ☐ 2–4 cups per week
- ☐ 5–6 cups per week
- ☐ 1 or more cups per day

Ketchup or red chili sauce (1 tbs.)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 tbs. per month
- ☐ 1 tbs. per week
- ☐ 2–4 tbs. per week
- ☐ 5–6 tbs. per week
- ☐ 1 tbs. per day
- ☐ 2 or more servings per day

9. (Continued) Please fill in your average total use, during the past year, of each specified food.

**Salt added at table
(1 shake)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 shakes per month
- ☐ 1 shake per week
- ☐ 2–4 shakes per week
- ☐ 5–6 shakes per week
- ☐ 1 shake per day
- ☐ 2–3 shakes per day
- ☐ 4–5 shakes per day
- ☐ 6+ shakes per day

**How many teaspoons of
sugar do you add to your
beverages or food each day?**

Teaspoons

Splenda (1 packet)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 per month
- ☐ 1 per week
- ☐ 2–4 per week
- ☐ 5–6 per week
- ☐ 1 per day
- ☐ 2–3 per day
- ☐ 4–5 per day
- ☐ 6+ per day

**Other artificial sweetener
(1 packet)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 per month
- ☐ 1 per week
- ☐ 2–4 per week
- ☐ 5–6 per week
- ☐ 1 per day
- ☐ 2–3 per day
- ☐ 4–5 per day
- ☐ 6+ per day

Garlic (1 clove or 4 shakes)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 per month
- ☐ 1 per week
- ☐ 2–4 per week
- ☐ 5–6 per week
- ☐ 1 per day
- ☐ 2–3 per day
- ☐ 4–5 per day
- ☐ 6+ per day

**Low fat or fat free
mayonnaise (1 tbs.)**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 tbs. per month
- ☐ 1 tbs. per week
- ☐ 2–4 tbs. per week
- ☐ 5–6 tbs. per week
- ☐ 1 tbs. per day
- ☐ 2 or more tbs. per day

Regular mayonnaise (1 tbs.)

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 tbs. per month
- ☐ 1 tbs. per week
- ☐ 2–4 tbs. per week
- ☐ 5–6 tbs. per week
- ☐ 1 tbs. per day
- ☐ 2 or more tbs. per day

Salad dressing (1–2 tbs.) →

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 tbs. per month
- ☐ 1 tbs. per week
- ☐ 2–4 tbs. per week
- ☐ 5–6 tbs. per week
- ☐ 1 tbs. per day
- ☐ 2–3 tbs. per day
- ☐ 4 or more tbs. per day

Type of salad dressing:

- ☐ Nonfat
- ☐ Low fat
- ☐ Olive oil dressing
- ☐ Other vegetable oil dressing

**Olive oil added to food or
bread (1 tbs.); exclude use
in cooking**

- ☐ Never
- ☐ Less than once per month
- ☐ 1–3 tbs. per month
- ☐ 1 tbs. per week
- ☐ 2–4 tbs. per week
- ☐ 5–6 tbs. per week
- ☐ 1 tbs. per day
- ☐ 2–3 tbs. per day
- ☐ 4–5 tbs. per day
- ☐ 6+ tbs. per day

10. What kind of fat is usually used for frying and sautéing at home? (Exclude Pam type spray.)

- ☐ Real butter
☐ Margarine
☐ Olive oil
☐ Vegetable oil
☐ Vegetable shortening
☐ Lard/bacon fat

11. What kind of fat is usually used for baking at home? (Exclude Pam type spray.)

- ☐ Real butter
☐ Margarine
☐ Olive oil
☐ Vegetable oil
☐ Vegetable shortening
☐ Lard/bacon fat

12. How often do you eat food fried, stir-fried in oil, or sautéed at home?

- ☐ Never
☐ Less than once a week
☐ 1–3 times per week
☐ 4–6 times per week
☐ Daily

13. How often do you eat deep fried food away from home or as take out (e.g., french fries, fried chicken, fish, clams, shrimp, etc.)?

- ☐ Never
☐ Less than once a week
☐ 1–3 times per week
☐ 4–6 times per week
☐ Daily
☐ 2 or more times per day

14. How often do you eat toasted breads, bagel or English muffin (e.g., sliced/half bagel)?

- ☐ Never
☐ Less than once a week
☐ 1–3 times per week
☐ 4–6 times per week
☐ Daily
☐ 2 or more times per day

15. What type of cooking oil is usually used at home (e.g., Mazola Corn Oil)?

(Specify brand and type)

16. Are there any other foods not mentioned above that you usually eat at least once per week?

Include for example: Mushrooms, radish, horseradish, dates, figs, rhubarb, mango, mixed dried fruit, papaya, custard, venison, hot peppers, pickles, olives, SlimFast, Ensure (regular or plus), Glucerna shake.

(Do not include dry spices and do not list something that has been listed in the previous sections.)

Other foods that you usually eat at least once per week	Servings per week
(a)	
(b)	
(c)	

10
11
12
13
14
15
0 0
1 1
2 2
3 3
4 4
5 5
6 6
7 7
8 8
9 9
a

0 0 0 mus rad 0 0
1 1 1 hrd dat 1 1
2 2 2 fig rhu 2 2
3 3 3 man mdf 3 3
4 4 4 pap cus 4 4
5 5 5 ven htp 5 5
6 6 6 pic olv 6 6
7 7 7 slim en 7 7
8 8 8 ens+ gls 8 8
9 9 9 9 9

b
0 0 0 mus rad 0 0
1 1 1 hrd dat 1 1
2 2 2 fig rhu 2 2
3 3 3 man mdf 3 3
4 4 4 pap cus 4 4
5 5 5 ven htp 5 5
6 6 6 pic olv 6 6
7 7 7 slim en 7 7
8 8 8 ens+ gls 8 8
9 9 9 9 9

c
0 0 0 mus rad 0 0
1 1 1 hrd dat 1 1
2 2 2 fig rhu 2 2
3 3 3 man mdf 3 3
4 4 4 pap cus 4 4
5 5 5 ven htp 5 5
6 6 6 pic olv 6 6
7 7 7 slim en 7 7
8 8 8 ens+ gls 8 8
9 9 9 9 9

17. Do you currently follow a special diet?

- ☐ No
☐ Yes
- ☐ Physician prescribed
☐ Self prescribed

a) If yes, for how many years?

(Number of years on diet)

--

b) If yes, what kind of diet do you follow?

(Select more than one if necessary.)

- ☐ Weight reduction (low calorie)
- ☐ Low cholesterol
- ☐ Low sodium
- ☐ Diabetic
- ☐ Low fat
- ☐ Low triglyceride
- ☐ Ulcer
- ☐ High Potassium

(Specify type of diet) (Exclude weight reduction diets.)

- ☐ Other

18. How has your use of the following foods and beverages changed over the PAST TEN YEARS?

Margarine

- ☐ Use has decreased
- ☐ Use about the same
- ☐ Use has increased

- ☐ Use has decreased
- ☐ Use about the same
- ☐ Use has increased

- ☐ Use has decreased
- ☐ Use about the same
- ☐ Use has increased

Red meat

- ☐ Use has decreased
- ☐ Use about the same
- ☐ Use has increased

- ☐ Use has decreased
- ☐ Use about the same
- ☐ Use has increased

- ☐ Use has decreased
- ☐ Use about the same
- ☐ Use has increased

Whole wheat bread

- ☐ Use has decreased
- ☐ Use about the same
- ☐ Use has increased

- ☐ Use has decreased
- ☐ Use about the same
- ☐ Use has increased

- ☐ Use has decreased
- ☐ Use about the same
- ☐ Use has increased

Alcohol

- ☐ Use has decreased
- ☐ Use about the same
- ☐ Use has increased

- ☐ Use has decreased
- ☐ Use about the same
- ☐ Use has increased

- ☐ Use has decreased
- ☐ Use about the same
- ☐ Use has increased

Thank you!

**Please check to make sure you have not
accidentally skipped any pages.**

Mark Reflex® forms by NCS Pearson EM-206915-2:654321

Printed in U.S.A.

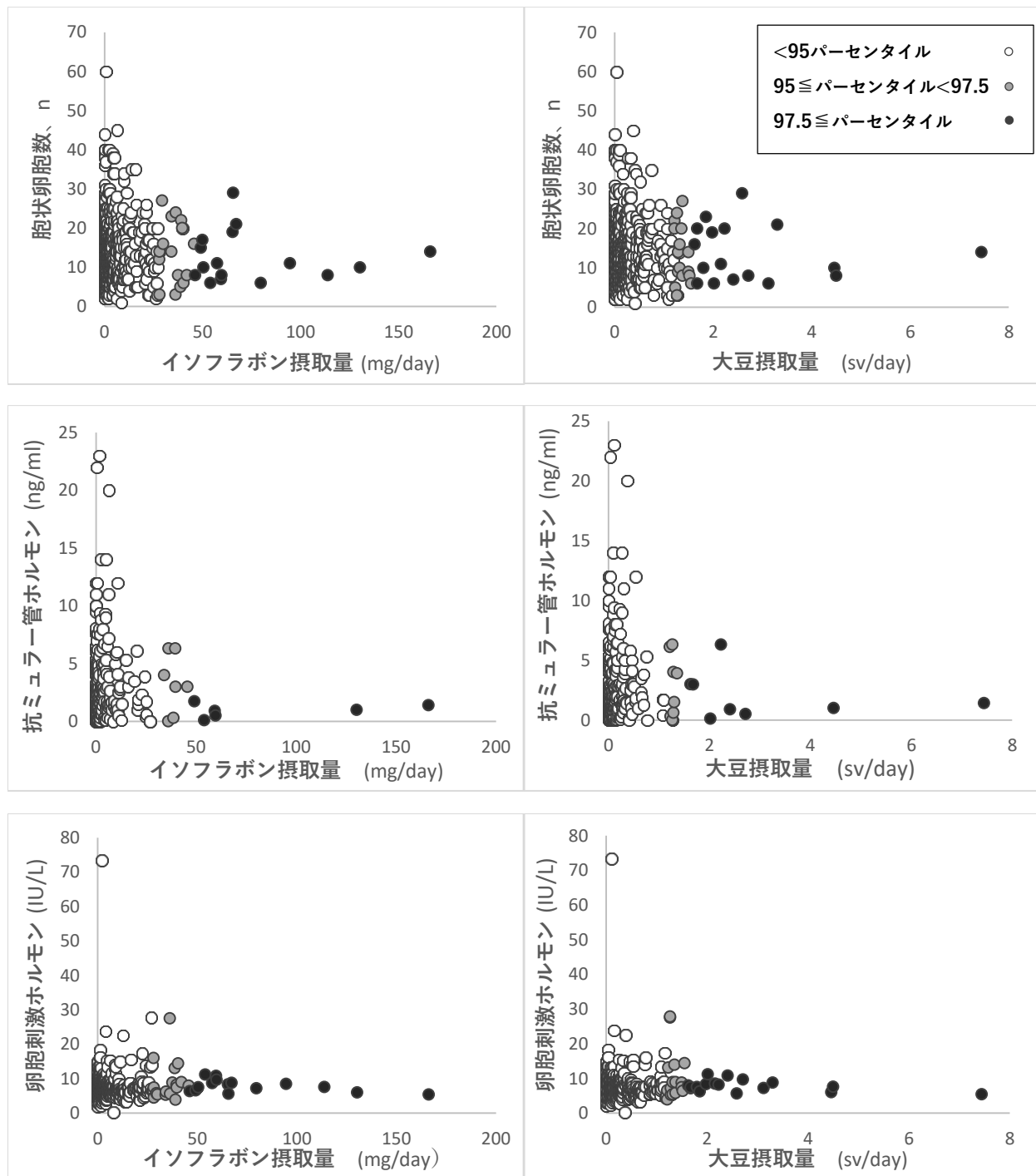
Copyright © 2007 President and Fellows of Harvard College. All Rights Reserved Worldwide.

PLEASE DO NOT WRITE IN THIS AREA



104149

補足資料2 大豆・イソフラボン摂取と3つの卵巣予備能マーカーの散布図



X 軸：イソフラボン・大豆の摂取量（95 パーセンタイル以下、95-97.5 パーセンタイル、97.5 パーセンタイル以上で色分け）。Y 軸：3 つの卵巣予備能マーカー

補足資料3 AMH 測定の有無による参加者人口統計学的特性および生殖医療に関わる特性の違い

	全体群	抗ミューラー管ホルモン データあり	抗ミューラー管ホルモン データなし	P 値*
n	667	239	428	
年齢 (歳)	35.0 (32.0-38.0)	35.0 (32.0-38.0)	35.0 (31.0-38.0)	0.74
BMI (kg/m ²)	23.4 (21.2-26.4)	23.3 (21.1-26.4)	23.5 (21.3-26.4)	0.52
人種、白人	553 (82.9)	188 (78.7)	365 (85.3)	0.03
喫煙歴、喫煙歴なし	493 (74.0)	186 (78.2)	307 (71.7)	0.07
最終学歴、大学以降	611 (91.9)	223 (93.7)	388 (90.9)	0.20
不妊スクリーニング受診歴	545 (84.4)	203 (90.2)	342 (81.2)	0.003
不妊治療歴	324 (54.8)	99 (42.5)	225 (62.9)	<0.001
妊娠歴	372 (55.5)	24 (10.0)	97 (22.7)	0.40
胞状卵胞数 (個)	12.0 (9.0-18.0)	13.0 (8.0-19.0)	12.0 (9.0-17.0)	0.20
卵胞刺激ホルモン (IU/L)	6.9 (5.9-8.4)	6.8 (5.9-8.5)	6.9 (6.0-8.3)	0.95
初回不妊症診断				
男性因子	166 (25.0)	37 (15.6)	129 (30.2)	<0.001
女性因子 卵巣機能低下	67 (10.1)	27 (11.3)	40 (9.4)	
子宮内膜症	28 (4.2)	4 (1.7)	24 (5.6)	
排卵障害	58 (8.7)	24 (10.1)	34 (8.0)	
卵管因子	33 (5.0)	7 (2.9)	26 (6.1)	
子宮因子	11 (1.7)	4 (1.7)	7 (1.6)	
原因不明	302 (45.4)	135 (56.7)	167 (39.1)	
イソフラボン摂取 (mg/day)	1.78 (0-6.26)	1.46 (0-5.82)	1.90 (0-6.69)	0.31
大豆摂取 (サービング/day)	0.09 (0-0.29)	0.09 (0-0.29)	0.10 (0-0.30)	0.46

データは、連続変数の場合は中央値（四分位範囲）、カテゴリー変数の場合は n(%) で示した。

*P 値は連続変数については Kruskal-Wallis 検定、カテゴリー変数については Fisher exact 検定を行った。
ただし、初回不妊診断についてはカイ二乗検定を使用した。

n : number、BMI: body mass index.

補足資料 4 2011 年以降の参加者における AMH 測定の有無による参加者人口統計学的特性および生殖医療に関わる特性の違い

	全体群	抗ミューラー管ホルモン データあり	抗ミューラー管ホルモン データなし	P 値*
n	360	239	121	
年齢 (歳)	35.0 (32.0-38.0)	35.0 (32.0-38.0)	35.0 (31.0-37.0)	0.09
BMI (kg/m ²)	23.4 (21.2-26.4)	23.3 (21.1-26.4)	23.5 (21.5-26.4)	0.68
人種、白人	288 (80.0)	188 (78.7)	100 (82.6)	0.43
喫煙歴、喫煙歴なし	274 (76.3)	186 (78.2)	88 (72.7)	0.29
最終学歴、大学以降	332 (92.5)	223 (93.7)	109 (90.1)	0.29
不妊スクリーニング受診歴	307 (90.6)	203 (90.2)	104 (91.2)	0.85
不妊治療歴	169 (48.0)	99 (42.5)	70 (58.8)	0.006
妊娠歴	163 (45.3)	104 (43.5)	59 (48.8)	0.58
胞状卵胞数 (個)	13.0 (9.0-19.0)	13.0 (8.0-19.0)	12.0 (9.0-17.0)	0.24
卵胞刺激ホルモン (IU/L)	6.8 (5.9-8.3)	6.8 (5.9-8.5)	6.7 (5.9-8.0)	0.43
初回不妊症診断				
男性因子	67 (18.7)	37 (15.6)	30 (24.8)	0.0009
女性因子				
卵巣機能低下	31 (8.6)	27 (11.3)	4 (3.3)	
子宮内膜症	12 (3.3)	4 (1.7)	8 (6.6)	
排卵障害	31 (8.6)	24 (10.1)	7 (5.8)	
卵管因子	17 (4.7)	7 (2.9)	10 (8.3)	
子宮因子	6 (1.7)	4 (1.7)	2 (1.7)	
原因不明	195 (54.3)	135 (56.7)	60 (49.6)	
イソフラボン摂取 (mg/day)	1.65 (0-6.12)	1.46 (0-5.82)	1.84 (0-7.0)	0.35
大豆摂取 (サービング/day)	0.09 (0-0.29)	0.09 (0-0.29)	0.09 (0-0.30)	0.62

データは、連続変数の場合は中央値（四分位範囲）、カテゴリー変数の場合は n(%)で示した。

*P 値は連続変数については Kruskal-Wallis 検定、カテゴリー変数については Fisher exact 検定を行った。
ただし、初回不妊診断についてはカイ二乗検定を使用した。

n : number、BMI: body mass index.

補足資料 5 大豆食品摂取量と卵巣予備能のマーカーについて摂取量の 5 カテゴリーを変えた感度分析

摂取量	n	未調整解析	多変量解析*	n	未調整解析	多変量解析*	n	未調整解析	多変量解析*
		平均胞状卵胞数の相対差 (95%信頼区間)				抗ミューラー管ホルモン 中央値の差、ng/ml (95%信頼区間)			
		対象群				対象群			
大豆食品	0	191		72			191		
(sv/day)	0.04-0.09	144	-0.4 (-6.1, 5.6)	49	-0.05 (-1.36, 1.37)	-0.72 (-1.48, 0.05)	143	0.30 (-0.14, 0.74)	0.23 (-0.24, 0.70)
	0.11-0.25	145	-3.3 (-8.9, 2.6)	51	0.19 (-0.99, 1.37)	-0.45 (-1.38, 0.48)	145	0.20 (-0.29, 0.69)	0.15 (-0.30, 0.59)
	0.27-0.98	135	10.6 (4.4, 17.2)	47	0.15 (-0.88, 1.18)	-0.36 (-1.35, 0.64)	135	0.00 (-0.39, 0.39)	-0.04 (-0.38, 0.30)
	1.00-7.45	52	-8.1 (-15.6, 0.2)	20	-0.85 (-2.56, 0.86)	-1.31 (-2.02, -0.60)	52	0.70 (-0.03, 1.43)	0.53 (-0.04, 1.10)
P, 線形傾向			p=0.35		p=0.91	p=0.02		p=0.12	p=0.31

5 カテゴリー：第 1 群 摂取なし（対象群）、第 2-4 群 大豆摂取量が 0 以上、1 サービング/日未満の女性の摂取量の三分位、第 5 群 大豆食品 1 サービング/日以上。

*調整因子：年齢、BMI、人種（白人／非白人）、喫煙状況、学歴、運動時間、妊娠歴。AMH のモデルは、AMH 測定方法の指標を含む。

n: number、sv: serving.

補足資料 6 大豆食品とイソフラボンの摂取量 8 カテゴリーと卵巣予備能のマーカーの関連

摂取量	n	未調整解析	多変量解析*	n	未調整解析	多変量解析*	n	未調整解析	多変量解析*
		平均胞状卵胞数の相対差 (95%信頼区間)				抗ミューラー管ホルモン 中央値の差、ng/ml (95%信頼区間)			
		対象群				対象群			
イソフラボン	0	191		72			191		
(mg/day)	0.07-0.75	68	2.3 (-5.0, 10.2)	29	-0.30 (-1.80, 1.20)	-0.99 (-2.04, 0.07)	68	0.20 (-0.41, 0.81)	0.15 (-0.46, 0.76)
	0.77-1.62	68	-11.7 (-18.4, -4.5)	22	-0.60 (-2.35, 1.15)	-0.63 (-1.38, 0.12)	67	0.70 (0.09, 1.31)	0.45 (-0.15, 1.05)
	1.64-2.95	68	4.4 (-3.1, 12.4)	26	0.10 (-1.10, 1.30)	-0.73 (-1.62, 0.16)	68	0.00 (-0.51, 0.51)	-0.09 (-0.68, 0.51)
	2.96-4.54	68	3.2 (-4.2, 11.1)	18	0.57 (-0.72, 1.86)	0.08 (-0.78, 0.93)	68	0.10 (-0.60, 0.80)	0.12 (-0.46, 0.70)
	4.57-7.89	68	5.7 (-1.8, 13.7)	27	0.50 (-1.10, 2.10)	-0.25 (-1.47, 0.97)	68	0.10 (-0.55, 0.75)	0.16 (-0.36, 0.69)
	7.95-19.23	68	8.0 (0.4, 16.2)	21	0.40 (-0.93, 1.73)	-0.05 (-1.63, 1.53)	68	0.10 (-0.37, 0.57)	-0.09 (-0.58, 0.40)
	20.01-166.27	68	-4.9 (-11.9, 2.7)	24	-0.90 (-2.18, 0.38)	-1.43 (-2.14, -0.72)	68	0.70 (-0.00, 1.40)	0.43 (-0.24, 1.10)
P, 線形傾向			p=0.29		p=0.75	p=0.15		p=0.13	p=0.38
大豆食品	0	191		72			191		
(sv/day)	0.04-0.04	73	-6.2 (-13.0, 1.1)	29	-0.60 (-2.27, 1.07)	-0.84 (-1.63, -0.04)	73	0.40 (-0.24, 1.04)	0.22 (-0.43, 0.86)
	0.07-0.09	71	5.5 (-1.8, 13.5)	20	0.30 (-1.95, 2.55)	-0.43 (-1.33, 0.47)	70	0.10 (-0.45, 0.65)	0.20 (-0.29, 0.68)
	0.11-0.14	60	-1.4 (-8.9, 6.7)	25	0.34 (-0.69, 1.37)	-0.36 (-1.66, 0.94)	60	0.20 (-0.39, 0.79)	0.27 (-0.32, 0.85)
	0.16-0.23	71	-6.1 (-13.0, 1.2)	23	0.70 (-1.58, 2.98)	-0.47 (-1.56, 0.63)	71	0.10 (-0.74, 0.94)	0.11 (-0.61, 0.83)
	0.25-0.36	65	12.6 (4.7, 21.1)	26	0.20 (-1.16, 1.56)	-0.29 (-0.86, 0.27)	65	0.10 (-0.40, 0.60)	0.18 (-0.17, 0.52)
	0.36-0.71	68	7.4 (-0.2, 15.5)	22	0.30 (-0.96, 1.56)	-0.17 (-1.51, 1.17)	68	-0.10 (-0.57, 0.37)	-0.23 (-0.74, 0.28)
	0.75-7.45	68	-3.9 (-11.0, 3.7)	22	-0.70 (-2.34, 0.94)	-1.23 (-1.88, -0.58)	68	0.70 (-0.10, 1.50)	0.45 (-0.15, 1.05)
P, 線形傾向			p=0.20		p=0.90	p=0.07		p=0.32	p=0.51

*調整因子：年齢、BMI、人種（白人／非白人）、喫煙状況、学歴、運動時間、妊娠歴。AMH のモデルは、AMH 測定方法の指標を含む。

n: number、sv: serving.

補足資料7 大豆食品とイソフラボン摂取量 2 カテゴリー（摂取あり／なし）と卵巣予備能マーカーの関連*

摂取量	n	未調整解析	多変量解析*	n	未調整解析	多変量解析*	n	未調整解析	多変量解析*	
		平均胞状卵胞数の相対差 (95%信頼区間)			抗ミューラー管ホルモン 中央値の差、ng/ml (95%信頼区間)			卵胞刺激ホルモン 中央値の差、IU/L (95%信頼区間)		
イソフラボン	0	191	対象群	対象群	72	対象群	対象群	191	対象群	対象群
(mg/day)	0.00-166.27	476	1.0 (-3.5, 5.7)	0.0 (-4.6, 4.7)	167	0.04 (-0.74, 0.82)	-0.67 (-1.34, 0.01)	475	0.20 (-0.14, 0.54)	0.18 (-0.14, 0.50)
大豆食品	0	191	対象群	対象群	72	対象群	対象群	72	対象群	対象群
(sv/day)	0.04-7.45	476	1.0 (-3.5, 5.7)	0.0 (-4.6, 4.7)	167	0.04 (-0.74, 0.82)	-0.67 (-1.34, 0.01)	475	0.20 (-0.14, 0.54)	0.18 (-0.14, 0.50)

*調整因子：年齢、BMI、人種（白人／非白人）、喫煙状況、学歴、運動時間、妊娠歴。AMH のモデルは、AMH 測定方法の指標を含む。

n: number、sv: serving.

補足資料8 大豆食品とイソフラボン摂取量と卵巣予備能のマーカーとの線形および非線形関係の統計的検定*

		胞状卵胞数	抗ミューラー管ホルモン	卵胞刺激ホルモン
イソフラボン	非線形検定	0.0788	0.4103	0.2218
	曲線の全体的な有意性の検定	0.1106	0.2418	0.1529
	線形検定	0.5303	0.0621	0.2398
大豆食品	非線形検定	0.2095	0.3899	0.2128
	曲線の全体的な有意性の検定	0.2423	0.2355	0.1502
	線形検定	0.8108	0.0663	0.3110

P 値を記載

*調整因子：年齢、BMI、人種（白人／非白人）、喫煙状況、学歴、運動時間、妊娠歴。AMH のモデルは、AMH 測定方法の指標を含む。

補足資料9 食事パターンデータを持つ女性における大豆食品とイソフラボン摂取量と 卵巣予備能のマーカーの関連

摂取量	全体群			食事パターンデータサブセット			
	n	未調整解析	多変量解析*	n	未調整解析	多変量解析*	多変量解析+ 食事パターン+ 総エネルギー摂取**
胞状卵胞数、平均胞状卵胞数の相対差(95%信頼区間)							
イソフラボン (mg/day)	0	191 対象群	対象群	161 対象群	対象群	対象群	対象群
	0.13-1.38	119 -9.4(-10.7, 1.3)	-4.9 (-10.8, 1.3)	91 -4.0 (-10.2, 2.7)	-3.8 (-10.1, 2.9)	-3.1 (-9.5, 3.7)	
	1.40-3.58	119 2.7 (-3.4, 9.2)	0.4 (-5.7, 6.8)	120 -0.4 (-6.8, 6.3)	-1.2 (-7.6, 5.6)	0.0 (-6.5, 6.9)	
	3.65-9.81	119 4.9 (-1.4, 11.5)	4.1 (-2.2, 10.7)	100 0.4 (-6.0, 7.2)	0.0 (-6.4, 6.9)	1.1 (-5.5, 8.2)	
	9.85-166.27	119 1.4 (-4.7, 7.8)	0.4 (-5.8, 6.9)	104 0.7 (-5.7, 7.5)	-0.3 (-6.8, 6.6)	1.7 (-5.2, 9.0)	
P, 線形検定		p=0.12	p=0.27	p=0.57	p=0.81	p=0.46	
大豆食品 (sv/day)	0	191 対象群	対象群	161 対象群	対象群	対象群	対象群
	0.04-0.07	103 -7.2(-10.7, 1.3)	-6.3 (-12.4, 0.3)	103 -6.0 (-12.3, 0.8)	-4.8 (-11.3, 2.2)	-4.3 (-10.8, 2.8)	
	0.09-0.18	142 2.3 (-3.4, 9.2)	0.6 (-5.2, 6.7)	104 0.4 (-5.8, 6.9)	0.0 (-6.2, 6.5)	1.2 (-5.1, 7.9)	
	0.120-0.45	112 6.7 (-1.4, 11.5)	4.4 (-2.0, 11.1)	104 0.9 (-5.6, 7.8)	-0.7 (-7.1, 6.2)	0.5 (-6.1, 7.6)	
	0.46-7.45	119 1.1 (-5.0, 7.5)	0.3 (-5.9, 6.9)	104 0.7 (-5.7, 7.5)	-0.5 (-7.0, 6.4)	1.4 (-5.6, 8.8)	
P, 線形検定		p=0.07	p=0.24	p=0.45	p=0.87	p=0.49	
抗ミューラー管ホルモン、中央値の差、ng/ml(95%信頼区間)							
イソフラボン (mg/day)	0	72 対象群	対象群	65 対象群	対象群	対象群	対象群
	0.13-1.38	46 -0.35 (-1.50, 0.80)	-0.85 (-1.59, -0.11)	36 -0.30 (-1.32, 0.72)	-0.93 (-1.72, -0.13)	-0.68 (-1.53, 0.17)	
	1.40-3.58	41 0.19 (-0.66, 1.04)	-0.40 (-1.15, 0.34)	44 0.34 (-0.96, 1.64)	-0.08 (-0.88, 0.72)	0.07 (-0.73, 0.87)	
	3.65-9.81	39 0.25 (-1.08, 1.58)	-0.26 (-1.34, 0.82)	42 0.09 (-1.28, 1.46)	-0.27 (-1.19, 0.64)	-0.09 (-1.07, 0.90)	
	9.85-166.27	41 -0.45 (-1.46, 0.56)	-1.02 (-1.74, -0.30)	32 0.18 (-0.96, 1.32)	-1.00 (-1.81, -0.18)	-0.90 (-1.62, -0.19)	
P, 線形検定		p=0.74	p=0.07	p=0.60	p=0.30	p=0.19	
大豆食品 (sv/day)	0	72 対象群	対象群	65 対象群	対象群	対象群	対象群
	0.04-0.07	37 -0.44 (-1.49, 0.61)	-0.79 (-1.64, 0.06)	44 -0.44 (-1.45, 0.57)	-0.71 (-1.54, 0.11)	-0.66 (-1.47, 0.14)	
	0.09-0.18	50 0.43 (-0.79, 1.65)	-0.39 (-1.54, 0.76)	38 0.40 (-0.99, 1.79)	-0.28 (-1.56, 1.00)	-0.04 (-1.45, 1.36)	
	0.120-0.45	43 -0.05 (-1.14, 1.04)	-0.55 (-1.44, 0.34)	36 0.20 (-0.91, 1.31)	-0.35 (-1.14, 0.44)	-0.32 (-1.08, 0.44)	
	0.46-7.45	37 -0.42 (-1.65, 0.81)	-1.16 (-1.92, -0.41)	36 -0.30 (-1.50, 0.90)	-1.08 (-2.27, 0.10)	-0.84 (-1.73, 0.04)	
P, 線形検定		p=0.90	p=0.07	p=0.75	p=0.27	p=0.10	
卵胞刺激ホルモン、中央値の差、IU/ml(95%信頼区間)							
イソフラボン (mg/day)	0	191 対象群	対象群	161 対象群	対象群	対象群	対象群
	0.13-1.38	118 0.50 (-0.07, 1.07)	0.37 (-0.18, 0.91)	91 0.50 (-0.19, 1.19)	0.45 (-0.16, 1.07)	0.43 (-0.15, 1.00)	
	1.40-3.58	119 0.10 (-0.33, 0.53)	-0.01 (-0.47, 0.45)	120 0.00 (-0.54, 0.54)	-0.13 (-0.62, 0.36)	-0.14 (-0.65, 0.36)	
	3.65-9.81	119 0.10 (-0.46, 0.66)	0.16 (-0.30, 0.63)	100 0.00 (-0.55, 0.55)	-0.17 (-0.60, 0.27)	-0.19 (-0.63, 0.25)	
	9.85-166.27	119 0.30 (-0.33, 0.53)	0.21 (-0.20, 0.61)	104 0.20 (-0.31, 0.71)	0.15 (-0.35, 0.65)	0.12 (-0.38, 0.63)	
P, 線形検定		p=0.37	p=0.79	p=0.41	p=0.75	p=0.83	
大豆食品 (sv/day)	0	191 対象群	対象群	161 対象群	対象群	対象群	対象群
	0.04-0.07	102 0.40 (-0.16, 0.96)	0.34 (-0.26, 0.94)	103 0.30 (-0.39, 0.99)	0.37 (-0.25, 0.99)	0.37 (-0.20, 0.94)	
	0.09-0.18	142 0.10 (-0.37, 0.57)	0.11 (-0.34, 0.56)	104 0.00 (-0.52, 0.52)	-0.12 (-0.63, 0.39)	-0.08 (-0.59, 0.44)	
	0.120-0.45	112 0.10 (-0.41, 0.61)	0.07 (-0.36, 0.50)	104 0.00 (-0.51, 0.51)	-0.15 (-0.56, 0.26)	-0.17 (-0.55, 0.22)	
	0.46-7.45	119 0.40 (-0.03, 0.83)	0.21 (-0.23, 0.65)	104 0.30 (-0.24, 0.84)	0.18 (-0.39, 0.75)	0.16 (-0.42, 0.75)	
P, 線形検定		p=0.37	p=0.64	p=0.43	p=0.88	p=0.85	

*調整因子：年齢、BMI、人種（白人／非白人）、喫煙状況、学歴、運動時間、妊娠歴。AMH のモデルは、AMH 測定方法の指標を含む。

**調整因子：年齢、BMI、人種（白人／非白人）、喫煙状況、学歴、運動時間、妊娠歴、食事パターン、総エネルギー。AMH のモデルは、AMH 測定方法の指標を含む。

n: number、sv: serving.

補足資料 10 大豆食品とイソフラボンの摂取量と胞状卵胞数の関連について胞状卵胞数が 20 を超える場合、胞状卵胞数を 20 に調整した感度解析

	摂取量	n	未調整解析	多変量解析*
平均胞状卵胞数の相対差 (95%信頼区間)				
イソフラボン (mg/day)	0	191	対象群	対象群
	0.07-1.41	119	-3.7 (-9.8, 2.8)	-4.0 (-10.1, 2.6)
	1.44-3.66	119	4.0 (-2.4, 10.9)	1.6 (-4.7, 8.3)
	3.66-9.79	119	2.7 (-3.7, 9.4)	1.8 (-4.6, 8.6)
	9.8-166.27	119	2.7 (-3.6, 9.5)	1.3 (-5.1, 8.1)
	P, 線形検定		p=0.15	p=0.35
大豆食品 (sv/day)	0	191	対象群	対象群
	0.04-0.07	103	-5.4 (-11.7, 1.3)	-4.9 (-11.3, 1.9)
	0.09-0.18	142	1.7 (-4.3, 8.1)	0.0 (-6.0, 6.3)
	0.20-0.45	112	5.3 (-1.3, 12.3)	2.9 (-3.6, 9.9)
	0.45-7.45	119	3.4 (-3.0, 10.2)	2.3 (-4.2, 9.2)
	P, 線形検定		p=0.05	p=0.20

*調整因子：年齢、BMI、人種（白人／非白人）、喫煙状況、学歴、運動時間、妊娠歴。AMH のモデルは、AMH 測定方法の指標を含む。

n: number、sv: serving.

補足資料 11 大豆食品およびイソフラボンの摂取量と卵巣予備能のマーカーとの関連について胞状卵胞数が 30 以下の参加者を除いた感度分析

	摂取量	n	未調整解析	多変量解析*	n	未調整解析	多変量解析*	n	未調整解析	多変量解析*
			平均胞状卵胞数の相対差 (95%信頼区間)				抗ミューラー管ホルモン 中央値の差、ng/ml (95%信頼区間)		卵巣刺激ホルモン 中央値の差、IU/L (95%信頼区間)	
イソフラボン (mg/day)	0	185	対象群	対象群	68	対象群	対象群	185	対象群	対象群
	0.07-1.40	114	-5.7 (-11.7, 0.7)	-5.6 (-11.7, 0.9)	43	-0.60 (-1.53, 0.33)	-0.71 (-1.60, 0.18)	113	0.60 (-0.09, 1.29)	0.35 (-0.21, 0.91)
	1.41-3.55	115	4.0 (-2.4, 10.8)	1.9 (-4.5, 8.6)	38	0.30 (-0.57, 1.17)	-0.37 (-1.20, 0.46)	115	0.10 (-0.39, 0.59)	-0.13 (-0.56, 0.30)
	3.58-9.80	115	1.0 (-5.3, 7.7)	1.4 (-4.9, 8.2)	36	-0.20 (-1.50, 1.10)	-0.32 (-1.18, 0.54)	115	0.10 (-0.45, 0.65)	-0.04 (-0.50, 0.43)
	9.94-166.27	115	2.7 (-3.7, 9.5)	1.3 (-5.1, 8.2)	39	-0.30 (-1.24, 0.64)	-1.05 (-1.96, -0.13)	115	0.40 (-0.06, 0.86)	0.10 (-0.31, 0.51)
	P, 線形傾向		p=0.17	p=0.30		p=0.68	p=0.25		p=0.37	p=0.43
大豆食品 (sv/day)	0	185	対象群	対象群	68	対象群	対象群	185	対象群	対象群
	0.04-0.07	100	-7.4 (-13.6, -0.8)	-6.3 (-12.6, 0.5)	35	-0.60 (-1.63, 0.43)	-0.70 (-1.68, 0.28)	99	0.40 (-0.25, 1.05)	0.32 (-0.31, 0.94)
	0.09-0.18	136	1.1 (-4.9, 7.4)	-0.1 (-6.1, 6.2)	45	0.34 (-0.85, 1.53)	-0.30 (-1.16, 0.56)	136	0.10 (-0.39, 0.59)	0.01 (-0.42, 0.45)
	0.20-0.45	108	4.5 (-2.1, 11.5)	3.3 (-3.3, 10.2)	40	-0.50 (-1.34, 0.20)	-0.44 (-1.25, 0.36)	108	0.20 (-0.34, 0.74)	-0.01 (-0.44, 0.43)
	0.46-7.45	115	3.0 (-3.4, 9.7)	1.6 (-4.9, 8.5)	36	-0.30 (-1.34, 0.74)	-0.85 (-2.00, 0.29)	115	0.40 (-0.06, 0.86)	0.18 (-0.27, 0.62)
	P, 線形傾向		p=0.06	p=0.20		p=0.50	p=0.23		p=0.23	p=0.37

*調整因子：年齢、BMI、人種（白人／非白人）、喫煙状況、学歴、運動時間、妊娠歴。AMH のモデルは、AMH 測定方法の指標を含む。

n: number、sv: serving.

補足資料 12 大豆食品とイソフラボンの摂取量と卵巣予備能マーカーの関連について、大豆摂取の質問票前に各卵巣予備能マーカー測定を完了した参加者を除外した感度分析

摂取量	n	未調整解析	多変量解析*	n	未調整解析	多変量解析*	n	未調整解析	多変量解析*	
		平均卵状卵胞数の相対差 (95%信頼区間)				抗ミューラー管ホルモン 中央値の差、ng/ml (95%信頼区間)		卵巣刺激ホルモン 中央値の差、IU/L (95%信頼区間)		
イソフラボン (mg/day)	0	144	対象群	対象群	63	対象群	対象群	172	対象群	対象群
	0.07-1.40	87	-6.1 (-12.7, 1.0)	-6.1 (-12.7, 1.1)	36	-0.07 (-1.28, 1.14)	-0.88 (-1.59, -0.17)	104	0.80 (0.02, 1.58)	0.64 (0.04, 1.24)
	1.41-3.48	88	2.8 (-4.2, 10.3)	-0.2 (-7.0, 7.2)	36	-0.37 (-1.29, 0.55)	-0.22 (-1.01, 0.58)	105	0.10 (-0.42, 0.62)	-0.03 (-0.51, 0.46)
	3.49-8.94	88	8.5 (1.2, 16.3)	4.3 (-2.8, 11.9)	36	1.33 (-0.29, 2.37)	0.49 (-0.64, 1.63)	105	0.10 (-0.46, 0.66)	0.09 (-0.38, 0.56)
	8.95-166.27	88	0.6 (-6.3, 7.9)	-2.1 (-9.0, 5.3)	36	-0.28 (-1.32, 0.76)	-0.89 (-1.52, 0.27)	105	0.40 (-0.06, 0.86)	0.09 (-0.36, 0.54)
P, 線形傾向			p=0.09	p=0.60		p=0.47	p=0.48		p=0.39	p=0.90
大豆食品 (sv/day)	0	144	対象群	対象群	63	対象群	対象群	172	対象群	対象群
	0.04-0.07	73	-10.7 (-17.4, -3.4)	-9.7 (-16.6, -2.2)	33	-0.20 (-1.01, 0.81)	-0.75 (-1.57, 0.08)	89	0.50 (-0.33, 1.33)	0.66 (-0.01, 1.33)
	0.09-0.18	107	7.0 (0.2, 14.2)	3.2 (-3.4, 10.3)	37	0.33 (-0.85, 1.51)	-0.21 (-1.50, 1.09)	125	0.20 (-0.30, 0.70)	0.13 (-0.35, 0.61)
	0.20-0.43	83	6.3 (-1.0, 14.1)	1.4 (-5.6, 9.0)	38	0.40 (-0.94, 1.74)	-0.17 (-1.12, 0.78)	100	0.20 (-0.37, 0.77)	0.13 (-0.29, 0.56)
	0.45-7.45	88	0.3 (-6.6, 7.7)	-1.6 (-8.5, 5.8)	36	-0.28 (-1.30, 0.74)	-0.69 (-1.54, 0.16)	105	0.40 (-0.09, 0.89)	0.11 (-0.36, 0.57)
P, 線形傾向			p=0.10	p=0.59		p=0.84	p=0.24		p=0.28	p=0.77

*調整因子：年齢、BMI、人種（白人／非白人）、喫煙状況、学歴、運動時間、妊娠歴。AMH のモデルは、AMH 測定方法の指標を含む。

n: number、sv: serving.

補足資料 13 大豆食品とイソフラボン摂取量と卵巣予備能マーカーの多変量調整解析
 における人種・民族の複数の変数（白人／非白人、白人／アジア人／その他、アジア人
 ／非アジア人）についての比較および非アジア人におけるサブグループ解析

	摂取量	n	白人／非白人	非ヒスパニック系白人／ アジア人／その他	アジア人／非アジア人	n	非アジア人
平均胞状卵胞数の相対差(95%信頼区間)							
胞状卵胞数							
イソフラボン (mg/day)	0	191	対象群	対象群	対象群	181	対象群
	0.07-1.41	119	-4.9 (-10.8, 1.3)	-4.9 (-10.8, 1.4)	-5.0 (-10.9, 1.3)	115	-5.1 (-11.1, 1.3)
	1.44-3.66	119	0.4 (-5.7, 6.8)	0.3 (-5.7, 6.7)	0.5 (-5.5, 6.9)	106	0.1 (-6.2, 6.8)
	3.66-9.79	119	4.1 (-2.2, 10.7)	4.0 (-2.3, 10.6)	4.4 (-1.9, 11.1)	99	1.5 (-5.0, 8.5)
	9.8-166.27	119	0.4 (-5.8, 6.9)	0.2 (-6.0, 6.7)	0.6 (-5.5, 7.2)	101	-0.4 (-6.9, 6.5)
P, 線形傾向			p=0.27	p=0.29	p=0.22		p=0.59
大豆食品 (sv/day)	0	191	対象群	対象群	対象群	181	対象群
	0.04-0.07	103	-6.3 (-12.4, 0.3)	-6.3 (-12.4, 0.3)	-6.3 (-12.4, 0.3)	98	-6.1 (-12.3, 0.6)
	0.09-0.18	142	0.6 (-5.2, 6.7)	0.6 (-5.2, 6.7)	0.7 (-5.1, 6.8)	128	0.0 (-6.0, 6.3)
	0.20-0.45	112	4.4 (-2.0, 11.1)	4.3 (-2.1, 11.0)	4.7 (-1.7, 11.4)	95	3.5 (-3.1, 10.6)
	0.45-7.45	119	0.3 (-5.9, 6.9)	0.1 (-6.1, 6.7)	0.6 (-5.6, 7.2)	100	-2.3 (-8.8, 4.6)
P, 線形傾向			p=0.24	p=0.27	p=0.21		p=0.71
中央値の差、ng/ml(95%信頼区間)							
抗ミュラー管ホルモン							
イソフラボン (mg/day)	0	72	対象群	対象群	対象群	64	対象群
	0.07-1.41	46	-0.85 (-1.59, -0.11)	-0.64 (-1.66, 0.37)	-0.78 (-1.55, 0.00)	44	-1.04 (-2.12, 0.04)
	1.44-3.66	41	-0.40 (-1.15, 0.34)	-0.49 (-1.40, 0.42)	-0.41 (-1.15, 0.34)	35	-0.71 (-2.01, 0.59)
	3.66-9.79	39	-0.26 (-1.34, 0.82)	-0.41 (-1.38, 0.56)	-0.20 (-1.05, 0.64)	33	-0.56 (-1.80, 0.69)
	9.8-166.27	41	-1.02 (-1.74, -0.30)	-0.99 (-1.76, -0.22)	-0.97 (-1.72, -0.23)	32	-1.05 (-1.94, -0.16)
P, 線形傾向			p=0.07	p=0.06	p=0.39		p=0.01
大豆食品 (sv/day)	0	72	対象群	対象群	対象群	64	対象群
	0.04-0.07	37	-0.79 (-1.64, 0.06)	-0.62 (-1.50, 0.26)	-0.69 (-1.47, 0.09)	35	-0.91 (-2.03, 0.20)
	0.09-0.18	50	-0.39 (-1.54, 0.76)	-0.47 (-1.66, 0.71)	-0.46 (-1.62, 0.70)	45	-0.70 (-2.14, 0.74)
	0.20-0.45	43	-0.55 (-1.44, 0.34)	-0.35 (-1.25, 0.56)	-0.41 (-1.15, 0.34)	36	-0.52 (-1.68, 0.64)
	0.45-7.45	37	-1.16 (-1.92, -0.41)	-0.81 (-1.56, -0.06)	-0.82 (-1.67, 0.04)	28	-1.03 (-1.91, -0.14)
P, 線形傾向			p=0.07	p=0.04	p=0.07		p=0.01
中央値の差、IU/ml(95%信頼区間)							
卵胞刺激ホルモン							
イソフラボン (mg/day)	0	191	対象群	対象群	対象群	181	対象群
	0.07-1.41	118	0.37 (-0.18, 0.91)	0.40 (-0.11, 0.92)	0.33 (-0.16, 0.82)	114	0.43 (-0.08, 0.94)
	1.44-3.66	119	-0.01 (-0.47, 0.45)	-0.07 (-0.50, 0.36)	-0.11 (-0.54, 0.33)	106	-0.00 (-0.46, 0.45)
	3.66-9.79	119	0.16 (-0.30, 0.63)	0.17 (-0.33, 0.68)	0.10 (-0.36, 0.56)	99	0.03 (-0.44, 0.49)
	9.8-166.27	119	0.21 (-0.20, 0.61)	0.25 (-0.15, 0.65)	0.18 (-0.21, 0.56)	101	0.24 (-0.18, 0.66)
P, 線形傾向			p=0.79	p=0.34	p=0.53		p=0.70
大豆食品 (sv/day)	0	191	対象群	対象群	対象群	181	対象群
	0.04-0.07	102	0.34 (-0.26, 0.94)	0.29 (-0.29, 0.88)	0.38 (-0.21, 0.97)	97	0.41 (-0.16, 0.98)
	0.09-0.18	142	0.11 (-0.34, 0.56)	0.11 (-0.34, 0.55)	0.17 (-0.25, 0.58)	128	0.02 (-0.43, 0.47)
	0.20-0.45	112	0.07 (-0.36, 0.50)	0.07 (-0.34, 0.47)	0.16 (-0.23, 0.54)	95	0.15 (-0.31, 0.61)
	0.45-7.45	119	0.21 (-0.23, 0.65)	0.22 (-0.21, 0.65)	0.22 (-0.21, 0.65)	100	0.25 (-0.21, 0.72)
P, 線形傾向			p=0.64	p=0.35	p=0.52		p=0.39

多変量解析モデルの結果を表示。調整因子：年齢、BMI、人種（表に示された分類方法）、喫煙状況、学歴、運動時間、妊娠歴。AMH のモデルは、AMH 測定方法の指標を含む。

n: number、sv: serving.

補足資料 14 カップルの不妊原因が男性不妊と診断された女性における大豆食品とイソフラボン摂取量と卵巣予備能マーカーの関連

	摂取量	n	多変量解析*	n	多変量解析*	n	多変量解析*
			平均胞状卵胞数の相対差 (95%信頼区間)		抗ミューラー管ホルモン 中央値の差 ng/ml (95%信頼区間)		卵胞刺激ホルモン 中央値の差 IU/L (95%信頼区間)
イソフラボン	0	45	対象群	11	対象群	45	対象群
(mg/day)	0.07-1.41	32	-4.8 (-15.8, 7.5)	9	推定不可	32	0.14 (-0.48, 0.76)
	1.44-3.66	33	-4.7 (-15.6, 7.6)	8	推定不可	33	-0.20 (-1.07, 0.67)
	3.66-9.79	25	5.1 (-7.9, 19.9)	5	推定不可	25	0.25 (-0.55, 1.05)
	9.8-166.27	31	-5.4 (-16.4, 7.0)	4	推定不可	31	-0.10 (-0.80, 0.60)
	P, 線形傾向		p=0.74		推定不可		p=0.77
大豆食品	0	45	対象群	11	対象群	45	対象群
(sv/day)	0.04-0.07	26	-9.2 (-20.6, 3.8)	4	推定不可	26	-0.31 (-1.14, 0.51)
	0.09-0.18	35	-1.9 (-12.7, 10.2)	12	推定不可	35	0.06 (-0.62, 0.73)
	0.20-0.45	26	-0.1 (-12.2, 13.6)	6	推定不可	26	-0.20 (-1.09, 0.70)
	0.45-7.45	34	-1.6 (-12.8, 11.0)	4	推定不可	34	-0.22 (-0.93, 0.49)
	P, 線形傾向		p=0.90		推定不可		p=0.87

*調整因子：年齢、BMI、人種（表に示された分類方法）、喫煙状況、学歴、運動時間、妊娠歴。AMH のモデルは、AMH 測定方法の指標を含む。

n: number、sv: serving.

補足資料 15 大豆食品およびイソフラボンの摂取量と卵巣予備能のメーカーとの関連
における年齢、BMI、喫煙状況による効果修飾と層別解析

		年齢				BMI				喫煙歴			
摂取量		平均胞状卵胞数の相対差 (95%信頼区間)				抗ミューラー管ホルモン 中央値の差、ng/ml(95%信頼区間)				卵胞刺激ホルモン 中央値の差、IU/L(95%信頼区間)			
胞状卵胞数		年齢≥35		年齢<35		BMI≥25		BMI<25		喫煙歴なし		喫煙歴あり	
イソフラボン (mg/day)	0	109	対象群	82	対象群	71	対象群	120	対象群	145	対象群	46	対象群
	0.07-1.41	64	-8.7 (-16.8, 0.3)	55	-3.7 (-11.8, 5.3)	42	-17.3 (-26.0, -7.6)	77	3.2 (-4.7, 11.7)	83	-4.6 (-11.5, 2.8)	36	-9.1 (-19.8, 3.1)
	1.44-3.66	58	1.1 (-7.8, 10.9)	61	-0.4 (-8.5, 8.4)	39	-6.4 (-15.9, 4.1)	80	4.4 (-3.3, 12.7)	86	0.6 (-6.5, 8.1)	33	0.1 (-11.3, 12.9)
	3.66-9.79	66	-4.7 (-13.0, 4.4)	53	10.8 (16, 20.9)	45	3.7 (-6.4, 14.9)	74	4.4 (-3.5, 12.9)	95	9.5 (2.3, 17.3)	24	-24.0 (-34.9, -11.2)
	9.8-166.27	60	-1.7 (-10.4, 7.9)	59	0.7 (-7.8, 9.9)	30	-1.1 (-12.2, 11.3)	89	4.2 (-3.5, 12.4)	84	1.5 (-5.7, 9.2)	34	-3.0 (-14.5, 10.2)
P, 線形傾向		p=0.84		p=0.19		p=0.38		p=0.25		p=0.06		p=0.23	
P, 相互作用		0.45				0.52				0.06			
大豆食品 (sv/day)	0	109	対象群	82	対象群	71	対象群	120	対象群	145	対象群	46	対象群
	0.04-0.07	57	-9.2 (-17.6, 0.1)	46	-5.2 (-13.8, 4.3)	38	-16.6 (-25.5, -6.5)	65	0.8 (-7.4, 9.7)	73	-7.0 (-14.0, 0.7)	30	-6.5 (-18.2, 6.8)
	0.09-0.18	76	-8.6 (-16.3, -0.3)	66	7.7 (-0.7, 16.8)	49	-1.9 (-11.1, 8.4)	93	2.7 (-4.6, 10.6)	106	2.7 (-4.0, 9.9)	36	-6.5 (-17.1, 5.5)
	0.20-0.45	55	3.6 (-5.8, 13.9)	57	2.9 (-5.6, 12.1)	38	-1.1 (-11.3, 10.2)	74	7.8 (-0.3, 16.5)	85	8.9 (1.4, 16.9)	27	-13.8 (-25.2, -0.8)
	0.45-7.45	60	2.0 (-7.0, 11.8)	59	-2.2 (-10.6, 7.0)	31	-3.5 (-14.4, 8.8)	88	4.7 (-3.0, 13.1)	84	1.9 (-5.4, 9.7)	34	-4.2 (-15.7, 9.0)
P, 線形傾向		p=0.35		p=0.74		p=0.89		p=0.08		p=0.05		p=0.24	
P, 相互作用		0.09				0.94				0.06			
抗ミューラー管ホルモン		年齢≥35		年齢<35		BMI≥25		BMI<25		喫煙歴なし		喫煙歴あり	
イソフラボン (mg/day)	0	45	対象群	27	対象群	26	対象群	46	対象群	58	対象群	14	対象群
	0.07-1.41	25	-1.02 (-2.54, 0.49)	21	-1.27 (-3.26, 0.71)	16	-1.78 (-2.99, -0.57)	30	-0.21 (-1.49, 1.08)	32	-1.11 (-2.40, 0.18)	14	-0.20 (-2.54, 2.14)
	1.44-3.66	22	-0.91 (-1.83, 0.01)	19	-0.16 (-2.64, 2.32)	12	-0.86 (-2.16, 0.43)	29	0.11 (-1.01, 1.23)	32	-0.62 (-1.66, 0.42)	9	0.30 (-2.83, 3.44)
	3.66-9.79	21	-0.22 (-1.45, 1.01)	18	-0.53 (-3.41, 2.35)	16	-0.35 (-1.61, 0.91)	23	-0.06 (-1.82, 1.71)	33	-0.32 (-1.58, 0.93)	6	-0.73 (-3.11, 1.65)
	9.8-166.27	24	-1.04 (-2.11, 0.04)	17	-1.04 (-2.89, 0.82)	8	-1.51 (-3.92, 0.91)	23	-0.95 (-2.14, 0.24)	31	-0.87 (-2.25, 0.52)	9	-1.09 (-3.47, 1.29)
P, 線形傾向		p=0.33		p=0.15		p=0.80		p=0.13		p=0.47		p=0.45	
P, 相互作用		0.87				0.67				0.25			
大豆食品 (sv/day)	0	45	対象群	27	対象群	26	対象群	46	対象群	58	対象群	14	対象群
	0.04-0.07	21	-0.77 (-1.99, 0.45)	16	-0.93 (-2.30, 0.44)	14	-1.63 (-3.49, 0.23)	23	-0.27 (-1.47, 0.93)	25	0.06 (-2.96, 3.08)	12	0.06 (-2.96, 3.08)
	0.09-0.18	28	-0.89 (-2.41, 0.64)	22	0.55 (-1.76, 2.85)	17	-0.62 (-2.97, 1.73)	33	-0.32 (-1.57, 0.93)	40	-0.32 (-4.21, 3.58)	10	-0.32 (-4.21, 3.58)
	0.20-0.45	21	-0.64 (-1.51, 0.23)	22	-0.22 (-2.15, 1.71)	12	-0.92 (-2.98, 1.14)	31	-0.42 (-1.80, 0.96)	36	-0.62 (-3.75, 2.52)	7	-0.62 (-3.75, 2.52)
	0.45-7.45	22	-1.08 (-2.10, -0.05)	15	-0.61 (-2.34, 1.13)	9	-1.75 (-3.48, -0.03)	28	-0.74 (-2.27, 0.79)	27	-0.88 (-3.72, 1.96)	9	-0.88 (-3.72, 1.96)
P, 線形傾向		p=0.35		p=0.35		p=0.21		p=0.25		p=0.75		p=0.19	
P, 相互作用		0.87				0.68				0.41			
卵胞刺激ホルモン		年齢≥35		年齢<35		BMI≥25		BMI<25		喫煙歴なし		喫煙歴あり	
イソフラボン (mg/day)	0	112	対象群	79	対象群	71	対象群	120	対象群	145	対象群	46	対象群
	0.07-1.41	66	0.64 (-0.20, 1.50)	52	0.54 (0.06, 1.03)	42	-0.10 (-1.07, 0.86)	76	0.56 (0.08, 1.05)	82	0.17 (-0.44, 0.78)	36	0.79 (-0.40, 1.98)
	1.44-3.66	60	0.20 (-0.57, 0.97)	59	-0.00 (-0.52, 0.52)	39	-0.42 (-1.09, 0.25)	80	0.19 (-0.48, 0.85)	86	-0.08 (-0.58, 0.43)	33	0.11 (-0.78, 1.00)
	3.66-9.79	69	0.14 (-0.63, 0.91)	50	0.29 (-0.24, 0.82)	45	-0.15 (-0.88, 0.58)	74	0.47 (-0.03, 0.98)	95	-0.13 (-0.59, 0.32)	24	1.68 (0.28, 3.08)
	9.8-166.27	63	0.15 (-0.41, 0.71)	56	0.46 (-0.25, 1.17)	30	0.06 (-0.67, 0.78)	89	0.33 (-0.14, 0.79)	84	0.17 (-0.33, 0.66)	34	0.39 (-0.48, 1.26)
P, 線形傾向		p=0.79		p=0.47		p=0.62		p=0.31		p=0.88		p=0.38	
P, 相互作用		0.33				0.04				0.32			
大豆食品 (sv/day)	0	112	対象群	79	対象群	71	対象群	120	対象群	145	対象群	46	対象群
	0.04-0.07	59	0.62 (-0.22, 1.45)	43	0.67 (0.08, 1.25)	38	0.09 (-0.91, 1.09)	64	0.53 (-0.15, 1.22)	72	0.20 (-0.45, 0.84)	30	0.72 (-0.87, 2.32)
	0.09-0.18	78	0.51 (-0.23, 1.25)	64	-0.01 (-0.64, 0.63)	49	-0.39 (-0.92, 0.15)	93	0.71 (-0.08, 1.33)	106	-0.03 (-0.54, 0.49)	36	0.65 (-0.34, 1.64)
	0.20-0.45	58	-0.04 (-0.59, 0.51)	54	0.43 (-0.18, 1.03)	38	-0.04 (-0.74, 0.66)	74	0.25 (-0.26, 0.75)	85	-0.13 (-0.55, 0.30)	27	1.53 (0.58, 2.47)
	0.45-7.45	63	0.21 (-0.37, 0.91)	56	0.34 (-0.35, 1.03)	31	0.12 (-0.87, 1.11)	88	0.32 (-0.20, 0.83)	84	0.19 (-0.35, 0.73)	34	0.20 (-0.62, 1.01)
P, 線形傾向		p=0.98		p=0.36		p=0.73		p=0.32		p=0.93		p=0.42	
P, 相互作用		0.57				0.05				0.31			

多変量解析モデルの結果を表示。調整因子：年齢、BMI、人種（表に示された分類方法）、喫煙状況、学歴、運動時間、妊娠歴。AMH のモデルは、AMH 測定方法の指標を含む。

BMI: body mass index、sv: serving.