

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

新型コロナワクチンによる血清抗体価の変化と性ホルモンの関連性についての検討

研究分担者	中野 貴司	川崎医科大学 小児科学
共同研究者	大平 伸	川崎医科大学 泌尿器科学
共同研究者	下屋浩一郎	川崎医科大学 産婦人科学
共同研究者	田中 孝明	川崎医科大学小児科学
共同研究者	平田 啓太	川崎医科大学泌尿器科学
共同研究者	中塚 騰太	川崎医科大学泌尿器科学
共同研究者	松本 桂子	川崎医科大学 産婦人科学
共同研究者	木村 友彦	川崎医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科学
共同研究者	神田英一郎	川崎医科大学 医学部
共同研究者	大友 孝信	川崎医科大学 分子遺伝医学
共同研究者	通山 薫	川崎医療福祉大学 医療技術学部 臨床検査学科
共同研究者	永井 敦	川崎医科大学附属病院
共同研究者	河口 豊	川崎医療福祉大学 医療技術学部 臨床検査学科
共同研究者	岡崎希美恵	川崎医科大学附属病院中央検査部
共同研究者	田村 昌代	川崎医科大学総合医療センター中央検査部
共同研究者	平松 貴子	川崎医科大学附属病院看護部
共同研究者	新 美保恵	川崎医科大学総合医療センター看護部

研究要旨

学校法人川崎学園の学園職員を対象として、新型コロナワクチンの初回接種および追加接種による免疫原性と安全性の実態調査（2021年3月-2023年1月、前向き cohort study）を行った結果、新型コロナワクチンの免疫原性に性別や年齢が関連していることが確認され、新型コロナワクチンによる血清抗体価の変化と性ホルモンの関連性についての検証を行った（2023年1月-2024年1月）。血清抗体価測定（シスメックス社製 SARS-CoV-2 S-IgG 試薬使用）および健康状態調査（自己記入式調査）は、新型コロナワクチン初回接種における血清抗体価の変化と健康状態に関する実態調査に参加した川崎学園職員2432人、新型コロナワクチン初回接種に関する研究に参加した対象者のうちで2021年12月の1か月間に3回目の追加接種を受けた川崎学園職員857人を対象とした。性ホルモン測定検査は、上記研究への参加に同意され、試料および情報の2次利用に同意が得られた20歳以上の男性342人、40歳から60歳までの女性401人を対象とした。新型コロナワクチン2回目接種28(27-36)日および182(97-239)日後の免疫原性は女性で高い傾向にあった。新型コロナワクチン3回目接種42(35-68)日および175(166-186)日後は初回接種で低値であった男性で免疫原性が高い傾向にあった。男性では加齢により総テストステロン値が低下する傾向にあった（ $rS=-0.1468$, $p=0.0065$ ）。20～40歳を中心としてテストステロン高値群（総テストステロン値 $\geq 4.0\text{ng/mL}$ ）では低値群と比較して初回接種および追加接種における高い免疫原性が認められた。女性では加齢によりE2が低下（ $rS=-0.6335$, $p=0.0000$ ）、FSHが上昇（ $rS=0.7258$, $p=0.0000$ ）する傾向にあり、閉経期（45～55歳）では女性ホルモン正常群（E2 $\geq 20\text{pg/mL}$ かつFSH $< 40\text{mIU/mL}$ ）において追加接種に高い免疫原性が認められた。新型コロナワクチンの免疫原性には性別や年齢が影響を与えている可能性があり、男性ホルモンであるテストステロンや女性ホルモンであるエストロゲンが関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

2021年2月に新型コロナワクチンが薬事承認され、ワクチン接種が開始された。当施設では同年3月から医療従事者に対する接種を開始し、接種開始にあわせて新型コロナワクチン接種の初回接種および追加接種による血清抗体価の変化と新型コロナワクチンの安全性に関する実態調査を実施した。実態調査では、新型コロナワクチンによる抗体価の変化や副反応の発生率に性別や年齢が関連していることが確認された。この結果から新型コロナワクチンによる反応の差には、男性ホルモンであるテストステロンや女性ホルモンであるエストロゲンが関連する可能性があると推測し、新型コロナワクチンによる血清抗体価の変化と性ホルモンの関連性についての検証を行った。

B. 研究方法

(1) 新型コロナワクチンの種類

全ての症例がファイザー社製コミナティ筋注(0.3mL・筋肉内注射)を接種。初回接種は平均値21日(95%CI:21-21日)間隔で2回の接種を行い、3回目の追加接種は2回目接種の平均値245日(95%CI:222-264日)後に1回の接種を行った(図1)。

(2) ワクチン接種に使用した注射針とシリンジ

主に下記などを使用した。

#ニプロ社製フローマックス針とシリンジ(25mm, 25G; 1バイアル5人仕様)

#タスク社製TSKステリジェクトLDS針とシリンジ(25mm, 25G; 1バイアル6人仕様)

#テルモ社製FNシリンジSS-010F2716(16mm, 27G(針植込式); 1バイアル7人仕様)

(3) 血清抗体価測定検査

新型コロナワクチン接種前後での血中抗体価を測定することで免疫獲得の程度を評価した。また、経時的な血清抗体価の変化を測定することで長期的な予防効果の評価した。血清抗体価の測定は以下の方法で実施した。

#シスメックス社製SARS-CoV-2 S-IgG試薬を用いて、血清中のSARS-CoV-2スパイクタンパク質に対するIgG型抗体を測定した。

#測定単位はWHO国際標準(NIBSC code20/136)測定単位であるBAU(Binding Antibody Unit)/mLを使用し、測定下限値は5BAU/mL、カットオフ値は20BAU/mLとした。

(4) 健康状態調査

新型コロナワクチン接種前の新型コロナウイルス感染の有無や基礎疾患・治療薬剤などの対象者の特性と新型コロナワクチン接種後の疼痛・発赤・腫脹などの局所反応と発熱・悪寒・頭痛・身体通・倦怠感・嘔気などの全身反応の有無について自己記入式で調査した。

(5) 性ホルモン測定検査

男性対象者は、富士レビオ社製ルミパルスプレストテストステロンを用いて血清総テストステロン値を測定した。女性対象者は、ECLIA法によりエストラジオール(E2)および卵胞刺激ホルモン(FSH)を測定した。測定は新型コロナワクチン導入前(pre-initial vaccination point)で採取・凍結保存された残余血清を用いた。

(6) 研究対象者

血清抗体価測定および健康状態調査は、新型コロナワクチン初回接種における血清抗体価の変化と健康状態に関する実態調査に参加した川崎学園職員2432人、新型コロナワクチン初回接種に関する研究に参加した対象者のうちで2021年12月の1か月に3回目の追加接種を受けた川崎学園職員857人を対象とした。性ホルモン測定検査は、上記研究への参加に同意され、試料および情報の2次利用に同意が得られた20歳以上の男性342人、40歳から60歳までの女性401人を対象とした。

(7) 統計学的解析方法

統計学的解析は、Stat Flex ver.7(Artec, Osaka, Japan)を用いた。性ホルモンと血清抗体価の関連性は、t testを用いた。血清抗体価の指標として、各測定時点における幾何学的平均抗体価(GMT)、ワクチン接種前後のGMTから算出されたGMT変化率(GMR)を用いた。男性ホルモンは、対象者の平均値である総テストステロン値:4ng/mLを基準として低値群と高値群の2群に分類した。女性ホルモンは、女性更年期障害の診断基準であるE2:20pg/mL未満かつFSH:40mIU/mL以上に該当する低値群、低値群に該当しない正常群の2群に分類した。各検定においてp<0.05を統計学的に有意差ありと設定した。

(倫理面への配慮)

新型コロナワクチン初回接種および追加接種における血清抗体価の変化と健康状態に関する実態調査は、ヘルシンキ宣言(フォルタレザ修正版、2013年)

の精神に基づき、文部科学省・厚生労働省・経済産業省「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和3年6月30日施行）および研究実施計画書を遵守し、川崎医科大学・同附属病院倫理委員会において承認され、臨床研究データベース「JRCT(Japan Registry of Clinical Trials)」に登録したうえで研究を実施した（新型コロナワクチン初回接種における血清抗体価の変化と健康状態に関する実態調査：承認番号5159・JRCT登録番号1061200057、新型コロナワクチン追加接種における血清抗体価の変化と健康状態に関する実態調査：承認番号5484・JRCT登録番号1061210049）。新型コロナワクチン初回接種および追加接種における血清抗体価の変化と健康状態に関する実態調査では、研究対象者に説明文書を用いて説明を行い、文書による同意を取得し、試料・情報の2次利用に関する同意も取得した。

新型コロナワクチンによる血清抗体価の変化と性ホルモンの関連性においても、ヘルシンキ宣言（フォルタレザ修正版、2013年）の精神に基づき、文部科学省・厚生労働省・経済産業省「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和3年6月30日施行）および研究実施計画書を遵守し、川崎医科大学・同附属病院倫理委員会において承認されうえて実施した（新型コロナワクチンによる血清抗体価の変化と男性ホルモンの関連性：承認番号5664、新型コロナワクチンによる血清抗体価の変化と女性ホルモンの関連性：承認番号5725）。新型コロナワクチン初回接種および追加接種における血清抗体価の変化と健康状態に関する実態調査において試料・情報の2次利用に同意された方を対象として、対象者に文書による通知公開を行い、対象者に研究参加への拒否の機会を設けたうえで実施した。すべての研究において、試料・情報の取り扱いについては、プライバシーの保護に配慮した。データ解析においては、個人識別情報であるカルテ番号、氏名、生年月日を削除し、研究対象者識別コードを用いて厳重に管理した。

C. 研究結果

(1) 新型コロナワクチンによる免疫原性および副反応の性差

新型コロナワクチン接種前（pre-initial vaccination point）の GMT(95%CI) は男性5.00(5.00-5.00) BAU/mL、女性5.00(5.00-5.00) BAU/mL であり、

性差は認められなかった（表1）。新型コロナワクチン2回目接種28(27-36)日後（post-initial vaccination point 1）の GMT(95%CI)・GMR(95%CI) は、男性1291.0(332.0-3028.4)・83.3(34.4-145.5)、女性1643.5(487.6-3444.7)・97.0(42.4-157.6) であり、新型コロナワクチン2回目接種182(97-239)日後（post-initial vaccination point 2）の GMT(95%CI)・GMR(95%CI) は男性198.4(35.4-910.4)・26.7(9.2-68.9)、女性259.3(54.1-1076.0)・31.4(11.5-76.5) であり、男性と比較して女性において高い免疫原性が認められた。新型コロナワクチン3回目接種42(35-68)日後（post-additional vaccination point 1）の GMT(95%CI)・GMR(95%CI) は男性3921.8(1217.6-16021.7)・5.2(3.6-8.5)、女性3510.1(1147.7-10867.2)、4.5(3.4-6.7) であり、新型コロナワクチン3回目接種175(166-186)日後（post-additional vaccination point 2）の GMT(95%CI)・GMR(95%CI) は、男性1459.6(257.7-11110.0)・4.3(3.0-8.4)、女性1294.7(258.5-8387.5)・3.8(2.8-6.3) であり、初回接種で低値であった男性において高い免疫原性が認められた。また、新型コロナワクチン1回目～3回目の接種後の局所反応（疼痛・発赤・腫脹）と全身反応（発熱・悪寒・頭痛・身体通・倦怠感・嘔気）は、1回目接種後の発熱、3回目接種後の悪寒を除く全ての項目において、男性と比較して女性で高く認められた（表2、表3）。

(2) 新型コロナワクチンの免疫原性と男性ホルモンの関連性

20歳以上の男性対象者342人において、総テストステロン値は加齢により低下する傾向にあった（Spearman's correlation coefficient by rank test : $rS=-0.1468$, $p=0.0065$ ）。男性対象者において新型コロナワクチン2回目接種28(27-36)日後（post-initial vaccination point 1）の GMT・GMR は、総テストステロン高値群（総テストステロン値 $\geq 4.0\text{ng/mL}$ ）1843.61・93.34、低値群（総テストステロン値 $< 4.0\text{ng/mL}$ ）1483.94・91.85であり、新型コロナワクチン2回目接種182(97-239)日後（post-initial vaccination point 2）の GMT・GMR は総テストステロン高値群290.53・30.65、低値群230.78・27.14であった（表4）。新型コロナワクチン3回目接種42(35-68)日後（post-additional vaccination point 1）の GMT・GMR は高値群4711.17・5.44、低値群4492.30・5.35であり、新

型コロナワクチン3回目接種175(166-186)日後 (post-additional vaccination point 2) の GMT・GMR は、高値群 2177.75・4.56、低値群 2065.38・4.43であった (表5)。

(3) 新型コロナワクチンの免疫原性と女性ホルモンの関連性

女性ホルモンの変化が顕著である40歳～60歳の女性対象者401名において女性ホルモンの変化が顕著である40歳～60歳の女性対象者401名において、E2は低下する傾向、FSHは上昇する傾向にあり、E2と負の相関 (Spearman's correlation coefficient by rank test: $rS=-0.6335$, $p=0.0000$)、FSHと正の相関 (Spearman's correlation coefficient by rank test: $rS=0.7258$, $p=0.0000$) が認められた。女性対象者において新型コロナワクチン2回目接種28(27-36)日後 (post-initial vaccination point 1) の GMT・GMR は、女性ホルモン正常群 ($E2 \geq 20\text{pg/mL}$ または $FSH < 40\text{mIU/mL}$) 1597.20・95.00、低値群 ($E2 < 20\text{pg/mL}$ かつ $FSH \geq 40\text{mIU/mL}$) 1637.893・97.02であり、新型コロナワクチン2回目接種182(97-239)日後 (post-initial vaccination point 2) の GMT・GMR は、正常群 361.96・34.85、低値群 393.61、37.24であった (表6)。新型コロナワクチン3回目接種42(35-68)日後 (post-additional vaccination point 1) の GMT・GMR は、正常群 3843.59・5.35、低値群 4356.07・4.84であり、新型コロナワクチン3回目接種175(166-186)日後 (post-additional vaccination point 2) の GMT・GMR は、正常群 1437.19・4.23、低値群 1566.76・3.77であった (表7)。

D. 考察

昨年度は、新型コロナワクチンの免疫原性に影響を与える要因について報告した。その中で新型コロナワクチンの免疫原性に影響を与える可能性が要因として性別や年齢が挙げられた。そこで、男性ホルモンであるテストステロンや女性ホルモンであるエストロゲンが関連する可能性があるかと推測し、今年度は新型コロナワクチンによる血清抗体価の変化と性ホルモンの関連性についての検証を行った。男性は女性と比較して初回接種後の免疫原性が低く、追加接種により女性と比較して免疫原性が高くなる傾向にあったが、20～40歳を中心として総テストステロン値高値群では初回接種および追加接種におい

て免疫原性が高い傾向にあった。テストステロン値が高い傾向にある20～40歳では、新型コロナワクチンの免疫原性にテストステロンが関与している可能性が示唆されたが、テストステロン値が低い傾向にある60歳以降では、新型コロナワクチンの免疫原性に男性ホルモンが関連する可能性が低いことが示唆された。また、女性は男性と比較して初回接種後の免疫原性が高く、追加接種による免疫原性は男性ほど高くない傾向にあったが、閉経期(45～55歳)では女性ホルモン正常群において追加接種に免疫原性が高い傾向にあった。女性ホルモンの変動が著明となる閉経期(45～55歳)では新型コロナワクチンの免疫原性に女性ホルモンが関与している可能性が示唆されたが、女性ホルモンの変動が乏しい閉経前(40～45歳)、閉経後(55～60歳)では、新型コロナワクチンの免疫原性に女性ホルモンが関連する可能性が低いことが示唆された。

E. 結論

新型コロナワクチンの免疫原性には性別や年齢が影響を与えている可能性があり、男性ホルモンであるテストステロンや女性ホルモンであるエストロゲンが関与している可能性が示唆された。性ホルモンを高く維持することは新型コロナワクチンの免疫原性を高める可能性があるかと推測された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入)

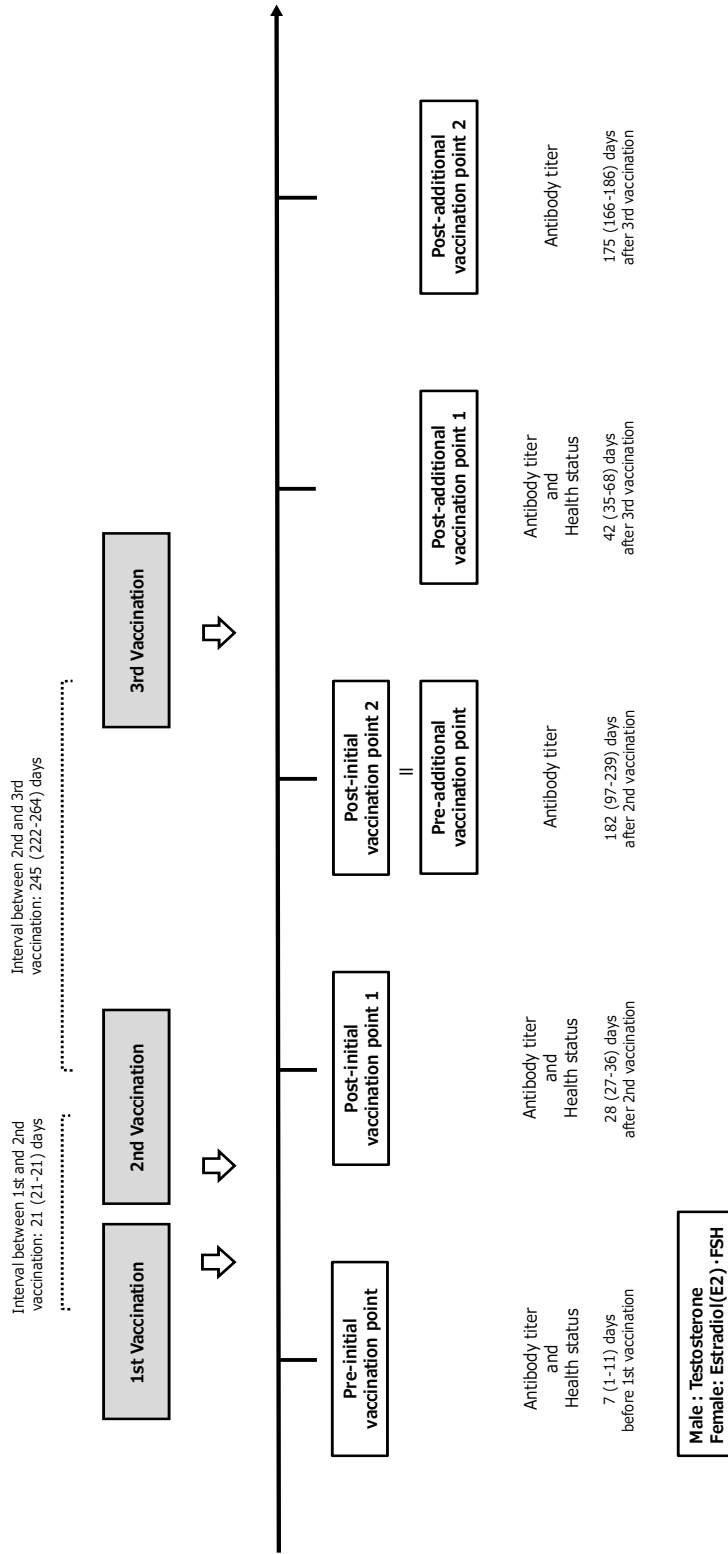
1. 論文発表
 - ・中野貴司. インフルエンザと COVID-19 – これまでを振り返り、今後に備える. 小児科. 第64巻, 11号. P1187-1195, 2023年11月1日. 金原出版.
 - ・中野貴司. 新型コロナワクチン. 臨床と微生物. 第50巻, 6号. P731-737. 2023年11月25日発行. 近代出版、東京
2. 学会発表
 - ・中野貴司. 第84回三重県小児保健協会学術集会. 特別講演「小児の新型コロナワクチン～現状と課題」. 2023年3月5日. 三重県津市.
 - ・中野貴司. 第126回日本小児科学会学術集会 (2023年4月14日～16日). 教育講演6「ワクチンのリスクとベネフィット～Risks and

- Benefits of Vaccines」. 2023年4月14日. 東京.
- 中野貴司. 岡山市歯科医師会令和5年度第2回医療連携セミナー. 「COVID-19とどう向き合うか～予防・治療・感染対策」. 2023年5月31日. 岡山.
 - 中野貴司. 三豊・観音寺市医師会学校医部会研修会. 「ワクチンへの期待、これまでとこれから」. 2023年7月12日. 香川県観音寺市.
 - 中野貴司. 広島市中区医師会“園医・学校医・養護教諭との意見交換会”. 「集団生活と感染症予防～コロナでも経験したワクチンの効果と課題」. 2023年8月25日. 広島.
 - 中野貴司. 第27回日本病院総合診療医学会学術集会(2023年8月26日～27日). 第424回ICD講習会“職業感染対策～医療従事者自身を守るための対策”講演「職業感染を予防するワクチン」. 2023年8月26日. Web開催.
 - 中野貴司. JDDW2023第106回日本消化器内視鏡学会市民公開講座. “おなかから健康/長寿を考える”「感染症への備えー新型コロナを経験してー」. 2023年9月3日. 岡山.
 - 中野貴司. 第62回日本鼻科学会 総会・学術講演会(2023年9月28日～30日). 専門医共通講習(感染対策)「ワクチンによる感染対策～COVID-19を含めて」. 2023年9月28日. 三重県津市.
 - 中野貴司. 第47回日本血液事業学会総会(2023年10月3日～5日). 教育講演8「新興・再興感染症の動向とワクチン戦略」. 2023年10月3日. 名古屋市.
 - 中野貴司. 第66回岡山県小児保健協会研究発表会. 講演「小児のワクチン～2024年を見据えて」. 2023年12月10日. Web開催.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

(☒ 1)



(表 1)

		Male	Female	Statistical test
Pre-initial vaccination point	GMT (95%CI)	5.0 (5.0~5.0) n=566	5.0 (5.0~5.0) n=1866	p=0.42337
	GMR (95%CI)	-	-	-
Post-initial vaccination point 1	GMT (95%CI)	1291.0 (332.0~3028.4) n=566	1643.5 (487.6~3444.7) n=1861	p=0.00000
	GMR (95%CI)	83.3 (34.4~145.5) n=566	97.0 (42.4~157.6) n=1861	p=0.00000
Post-initial vaccination point 2	GMT (95%CI)	198.4 (35.4~910.4) n=383	259.3 (54.1~1076.0) n=1648	p=0.00000
	GMR (95%CI)	26.7 (9.2~68.9) n=383	31.4 (11.5~76.5) n=1648	p=0.00000
Post-additional vaccination point 1	GMT (95%CI)	3921.8 (1217.6~16021.7) n=182	3510.1 (1147.7~10867.2) n=675	p=0.02706
	GMR (95%CI)	5.2 (3.6~8.5) n=180	4.5 (3.4~6.7) n=667	p=0.00000
Post-additional vaccination point 2	GMT (95%CI)	1459.6 (257.7~11110.0) n=148	1294.7 (258.5~8387.5) n=566	p=0.15444
	GMR (95%CI)	4.3 (3.0~8.4) n=147	3.8 (2.8~6.3) n=561	p=0.00000

(表 2)

		Male	Female	Statistical test
After 1st vaccination (n=2195)	Total n(%)	389 (74.8)	1399 (83.5)	p=0.00001
	Local pain n(%)	383 (73.7)	1377 (82.2)	p=0.00002
	Local swelling n(%)	62 (11.9)	327 (19.5)	p=0.00007
	Local redness n(%)	32 (6.2)	195 (11.6)	p=0.00033
After 2nd vaccination (n=2212)	Total n(%)	378 (72.4)	1395 (82.5)	p=0.00000
	Local pain n(%)	373 (71.5)	1367 (80.9)	p=0.00000
	Local swelling n(%)	94 (18.0)	506 (29.9)	p=0.00000
	Local redness n(%)	48 (9.2)	371 (22.0)	p=0.00000
After 3rd vaccination (n=614)	Total n(%)	96 (70.6)	384 (80.3)	p=0.01518
	Local pain n(%)	93 (68.4)	373 (78.0)	p=0.02024
	Local swelling n(%)	25 (18.4)	153 (32.0)	p=0.00200
	Local redness n(%)	8 (5.9)	106 (22.2)	p=0.00002

(表 3)

		Male	Female	Statistical test
After 1st vaccination (n=2195)	Total n(%)	86 (16.5)	553 (33.0)	p=0.00000
	Fatigue n(%)	65 (12.5)	363 (21.7)	p=0.00000
	Headache n(%)	35 (6.7)	302 (18.0)	p=0.00000
	Physical pain n(%)	16 (3.1)	167 (10.0)	p=0.00000
	Fever n(%)	4 (0.8)	33 (2.0)	p=0.06313
	Chills n(%)	13 (2.5)	100 (6.0)	p=0.00176
	Nausea n(%)	12 (2.3)	78 (4.7)	p=0.01829
After 2nd vaccination (n=2212)	Total n(%)	313 (60.0)	1373 (81.2)	p=0.00000
	Fatigue n(%)	281 (53.8)	1172 (69.3)	p=0.00000
	Headache n(%)	143 (27.4)	881 (52.1)	p=0.00000
	Physical pain n(%)	108 (20.7)	750 (44.4)	p=0.00000
	Fever n(%)	124 (23.8)	757 (44.8)	p=0.00000
	Chills n(%)	107 (20.5)	604 (35.7)	p=0.00000
	Nausea n(%)	30 (5.7)	263 (15.6)	p=0.00000
After 3rd vaccination (n=614)	Total n(%)	80 (58.8)	351 (73.4)	p=0.00102
	Fatigue n(%)	61 (44.9)	264 (55.2)	p=0.03242
	Headache n(%)	36 (26.5)	195 (40.8)	p=0.00235
	Physical pain n(%)	36 (26.5)	205 (42.9)	p=0.00054
	Fever n(%)	36 (26.5)	192 (40.2)	p=0.00353
	Chills n(%)	30 (22.1)	141 (29.5)	p=0.08771
	Nausea n(%)	1 (0.7)	26 (5.4)	p=0.01824

(表 4)

Age grade	Total			20-40			40-60			60-			
	High	Low	p-value	High	Low	p-value	High	Low	p-value	High	Low	p-value	
Testosterone grade													
	GMT	1843.61 (n=148)	1483.94 (n=194)	0.00000	2012.72 (n=67)	1686.19 (n=74)	0.00701	1852.16 (n=47)	1403.89 (n=76)	0.00039	1498.54 (n=34)	1282.06 (n=44)	0.14884
Post-point1	GMR	93.34 (n=148)	91.85 (n=194)	0.63764	102.69 (n=67)	102.18 (n=74)	0.91447	90/07 (n=47)	89.86 (n=76)	0.96370	83.25 (n=34)	74.26 (n=44)	0.18330
	GMT	290.53 (n=148)	230.78 (n=194)	0.11053	326.79 (n=67)	242.81 (n=74)	0.03215	324.52 (n=47)	208.3 (n=76)	0.19962	172.1 (n=34)	249.37 (n=44)	0.10504
Post-point2	GMR	30.65 (n=148)	27.14 (n=194)	0.05850	34.35 (n=67)	28.71 (n=74)	0.02326	30.61 (n=47)	25.22 (n=76)	0.14959	23.39 (n=34)	27.80 (n=44)	0.18991

(表 5)

Age grade	Total			20-40			40-60			60-		
	High	Low	p-value	High	Low	p-value	High	Low	p-value	High	Low	p-value
Testosterone grade	4711.17 (n=75)	4492.30 (n=93)	0.66899	5232.88 (n=32)	3740.72 (n=34)	0.01426	4425.43 (n=26)	4914.12 (n=42)	0.61888	4166.14 (n=17)	4953.32 (n=17)	0.50476
	GMT											
Post-point1	5.44 (n=75)	5.35 (n=93)	0.63808	5.05 (n=32)	5.04 (n=34)	0.94508	5.24 (n=26)	5.52 (n=42)	0.31074	6.47 (n=17)	5.55 (n=17)	0.11773
	GMR											
Post-point2	2177.75 (n=75)	2065.38 (n=93)	P=0.75562	3054.5 (n=32)	1683 (n=34)	P=0.01184	1340.42 (n=26)	2258.26 (n=42)	P=0.11185	1873.49 (n=17)	2420.08 (n=17)	P=0.52732
	GMT											
Post-point2	4.56 (n=75)	4.43 (n=93)	P=0.52922	4.51 (n=32)	4.21 (n=34)	P=0.35852	4.07 (n=26)	4.59 (n=42)	P=0.06464	5.22 (n=17)	4.55 (n=17)	P=0.20626
	GMR											

(表 6)

Age grade	Total			40-45			45-55			55-60			
	Hormone grade	Normal	Low	p-value	Normal	Low	p-value	Normal	Low	p-value	Normal	Low	p-value
Post-point1	GMT	1597.20 (n=258)	1637.893 (n=143)	0.55108	1679.75 (n=84)	-	-	1562.03 (n=159)	1682.35 (n=74)	P=0.17948	1507.78 (n=15)	1590.21 (n=69)	0.67597
	GMR	95.00 (n=258)	97.02 (n=143)	0.46385	97.47 (n=84)	-	-	93.98 (n=159)	98.95 (n=74)	P=0.16525	92.08 (n=15)	94.96 (n=69)	0.71961
Post-point2	GMT	361.96 (n=258)	393.61 (n=143)	0.56858	353.65 (n=84)	-	-	353.64 (n=159)	435.03 (n=74)	P=0.33175	496.62 (n=15)	349.19 (n=69)	0.15101
	GMR	34.85 (n=258)	37.24 (n=143)	0.32429	34.21 (n=84)	-	-	34.57 (n=159)	38.88 (n=74)	P=0.20721	41.49 (n=15)	35.48 (n=69)	0.30906

(表 7)

Age grade	Total			40-45			45-55			55-60		
	Normal	Low	p-value	Normal	Low	p-value	Normal	Low	p-value	Normal	Low	p-value
Hormone grade	GMT	3843.59 (n=48)	4356.07 (n=33)	0.32988	3780.9 (n=15)	-	3891.47 (n=31)	4539.58 (n=17)	0.28810	3571.6 (n=2)	4161.09 (n=16)	0.79591
	GMR	5.35 (n=48)	4.84 (n=33)	0.08792	5.30 (n=15)	-	5.40 (n=31)	4.524 (n=17)	0.00581	4.86 (n=2)	5.18 (n=16)	0.82574
Post-point1	GMT	1437.19 (n=48)	1566.76 (n=33)	P=0.60816	1366.30 (n=15)	-	1465.39 (n=31)	1649.51 (n=17)	P=0.56986	1460.8 (n=2)	1478.84 (n=16)	P=0.98518
	GMR	4.23 (n=48)	3.77 (n=33)	P=0.01816	4.14 (n=15)	-	4.29 (n=31)	3.73 (n=17)	P=0.03055	3.91 (n=2)	3.81 (n=16)	P=0.88087
Post-point2	GMT	1437.19 (n=48)	1566.76 (n=33)	P=0.60816	1366.30 (n=15)	-	1465.39 (n=31)	1649.51 (n=17)	P=0.56986	1460.8 (n=2)	1478.84 (n=16)	P=0.98518
	GMR	4.23 (n=48)	3.77 (n=33)	P=0.01816	4.14 (n=15)	-	4.29 (n=31)	3.73 (n=17)	P=0.03055	3.91 (n=2)	3.81 (n=16)	P=0.88087