

生殖医療におけるビタミン D について

—不妊治療にとって必要か—

妊娠の成立・維持におけるビタミン D の重要性がここ 10 年くらい話題になっています。「えっ！ ビタミン D って骨を作るのに必要なビタミンでしょ？？？」とお思いになる方が多いのではないのでしょうか？そうです、ビタミン D が欠乏すると、くる病や骨軟化症になります。他の面でも健康維持には重要です。このようにビタミン D は作用機序や機能の多様性からホルモンに分類されることがあるくらいです。

ビタミン D の作用について多くのことが分かってきて、生殖医療の分野でも研究が多く報告されています。その必要性が指摘されていますが曖昧な部分も多いようです。今回は今までの多くの研究報告（論文）をまとめた報告（「レビュー」と言います）がありますので、それについてお話しします。

出典：Review：The Role of Vitamin D in Reproductive Health-A Trojan Horse or the Golden Fleece. Filip A. Dabrowski et al. Nutrients 2015.

不妊の原因として以下のような疾患があるのはご存知と思いますが、ビタミン D はこれらに関係があるかもしれません。

- 排卵障害の代表的疾患である多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)。

PCOS に伴うインスリン抵抗性、排卵障害、肥満にビタミン D は有効なようです。

- 月経痛の原因として有名な子宮内膜症。

子宮内膜症は子宮内膜の細胞が卵管を逆流して腹腔内に落ちて生着して成立すると言われています。ビタミン D の活性型である 1,25-(OH)₂ ビタミン D は子宮内膜症ができることを抑えるようです。

逆にビタミン D が高過ぎると内膜細胞が卵管を逆流することを防ぐ働きが悪くなり内膜症になりやすくなる可能性があ

ります。ビタミン D が 70.3nmol/L(28ng/mL)を超える
と内膜症発症のリスクは 4.8 倍高くなるようです。

- 多くの女性が持っている子宮筋腫。

子宮筋腫を持っている方は持っていない方より血中ビタミン D が低いそうです。ビタミン D が欠乏していると子宮筋腫を持っている確率は 2.4 倍になるようです。ビタミン D が筋腫の治療に用いられるか否かの研究はマウスで研究されていますが、ヒトでは未だ行われていません。

- 若くして卵巣の機能が低下する早発卵巣機能不全。

40 才以上の方で卵巣予備能力の指標であると血中アンチミュリアン ホルモン (AMH) 濃度と血中ビタミン D 濃度の間には相関関係があるようです。これを報告した研究者はビタミン D は AMH 産生に直接関与し、さらに卵巣予備力を長期に維持しているのではないかと示唆しています。また、ビタミン D とテストステロン (卵巣でつくられる男性ホルモンで、女性ホルモンの素となる大切なホルモンです。卵巣の予備能力が低下するとテストステロンの産生力も低下してきます。) も相関することから、ビタミン D は男性ホルモン系に作用して妊娠する力を強化していると示唆しています。

また

- 難治性不妊に対して行われる体外受精の成功・不成功にもビタミン D が関与しているかも知れないのです。 —後述します。—

男性では

- 男性の精液異常 (乏精子症・精子無力症)。

ビタミン D の低値、あるいは高値は精液所見を悪くするようです。 —後述します。—

ビタミン D 欠乏症とは血中 25-OH ビタミン D(25-hydroxycalciferol) 濃度が 10ng/ml (25nmol/L)あるいは 20ng/ml (50nmol/L)以下を

言います。日本人の正常範囲は 20-60ng/ml です。

(ビタミン D の活性型* である 1,25-(OH)₂ ビタミン D の正常値は 20-60pg/mL です。)

ビタミン D の活性型* : 最終的に作用を発揮する型

一日に必要な摂取量は 5.5μg(200IU)/日。一日の摂取上限は 50μg(2,000IU)です。

ビタミン D を多く含む食品は魚介類・椎茸類・キクラゲ・豚の肝臓・肝油などです。

ビタミン D 欠乏症では骨粗鬆症、高血圧、癌、歯周病、自己免疫疾患、I 型糖尿病、うつ病、多発性硬化症などの疾患が関係しています。

ビタミン D 過剰では高カルシウム血症、高血圧、肝機能障害、尿路結石、腎不全などが関係しています。

不妊クリニックではビタミン D 欠乏症の方が見つかる確率が他に比べて高いようです。もしかしたら不妊原因の一つとしてビタミン D の欠乏があるのかもしれないと訳です。

多くの専門家は血中ビタミン D が 20ng/ml を切ったらビタミン D の補充が必要だと考えています。特に肥満の方、インスリン抵抗性の有る方(多嚢胞性卵巣症候群や糖尿病)、卵巣の予備能力が低下している方(アンチミュリアンホルモン; AMH が低いと言われた方)、そして精液所見が悪い方や ED の方などは要注意です。

ビタミン D が妊娠成立・維持に重要な役割を果たしていることが分かってきました。

胚が着床する子宮内膜(脱落膜と言われます)にはビタミン D が豊富に存在しています。

卵子が育つ卵胞には顆粒膜細胞という小さな細胞達が沢山存在しています。卵胞が育つに従ってその数を増やして卵胞ホルモン(エストロゲン)を作ります。顆粒膜細胞の一部が卵子を包み込んでいて卵子とやり取りをしています。卵子の成熟にはなくてはならない細胞達です。ビタミン D はこの顆粒膜細胞に働きかけてホルモンを作らせる働きがあることが分かってきました。ビタミン D が排卵過程や胚

(受精卵) にとって間接的に大切であることは分かりましたが、直接的に働きかけているのか否かについてはまだ分かっていません。後でお話しますが、ビタミン D は胚を受け入れる子宮内膜にとってはとても大切なようです。

体外受精胚移植の成功・不成功とビタミン D の関係はどうでしょうか？

体外受精で妊娠が成立したのですが、超音波検査で胎児の心拍が確認できない早い時期に流産してしまった方と、胎児の心拍が確認できた方を比較してみるとビタミン D の濃度は胎児心拍が確認できた方で有意に高かったそうです。ビタミン D 濃度が高めの方(268 nmol/L, 107ng/ml)は、濃度の低めの方(104nmol/L, 42ng/ml)に比べて体外受精の成功率は 4 倍高かったそうです(Ozkans ら、2010)。

この違いはどこにあるのでしょうか？

—卵の質？それとも子宮内膜の質？—

99 例の提供卵子を使った胚移植で調べた研究があります。

ビタミン D が欠乏していた方の妊娠率(37%)、出産率(31%)に対して、ビタミン D が十分あった方は妊娠率(78%)、出産率(59%)と、約 2 倍高かったそうです。ビタミン D が欠乏の方の中で、とても低下している方(<50nmol/L, 20ng/ml)と少し低下している方(<75nmol/L, 30ng/ml)では妊娠率はあまり変わらなかったそうです(Rudick ら、2014)。

この結果より、ビタミン D は卵胞発育や卵子の質の向上より子宮内膜に対して重要であるということが強く示唆されました。

胚が着床する子宮内膜(脱落膜と言われます)にはビタミン D が豊富に存在していることは先ほど述べました。特に妊娠初期の脱落膜には豊富にあるようで、胚の着床に重要な役割を果たしているようです。特に子宮内膜と胚との間の免疫を調整しているのではないかとされています。

ビタミン D が働くためにはビタミン D が結合する受容体

(レセプター) が必要です。

生殖関係では、卵胞以外にも卵巣や、先ほど述べた子宮内膜（脱落膜）、胎盤、脳下垂体にその受容体が存在します。男性では精巣や精子に存在します。つまり、ビタミン D はこれらの臓器や細胞に働きかけているということです。

ビタミン D は男性にとっても大切です。

ビタミン D の活性型である 1,25-(OH)₂ ビタミン D₃ は精子の運動性を上昇させ、受精にとって必須なアクロゾーム反応*を惹起します。

*アクロゾーム反応：精子が卵子に到着すると起こる反応です。アクロゾーム反応を起こした精子頭部は卵子の透明帯を貫通して卵子細胞膜と融合することによって卵子の中に侵入します。

ある研究では年間を通して精液所見は 8 月が良いそうです。もちろん北半球の話です。これは日差しを多く浴びる時期と関係があるのではないかと推察されています。日光を浴びることによりビタミン D が多く作られるためではないかというものです(Zerah ら 1997)。研究結果はよいとして、その理由が日光を浴びることと関係しているなんて本当かしら？とにわかには信じがたいですね……。

ある研究ではビタミン D の血中濃度が低すぎても (50<nmol/L, 20ng/ml) あるいは高すぎても (>125nmol/L, 50ng/ml)、精液の所見(精子濃度、運動率、正常形態率)が悪くなるようです。

夫婦ともに 50nmol/L 以上であると妊娠のチャンスがより高くなるという報告があります。

25-OH ビタミン D₃ の血中濃度は常に 75≥nmol/L (≥30ng/ml) を保つことが大切で、そのためには 100-200IU/日のビタミン D の摂取が必要になります。

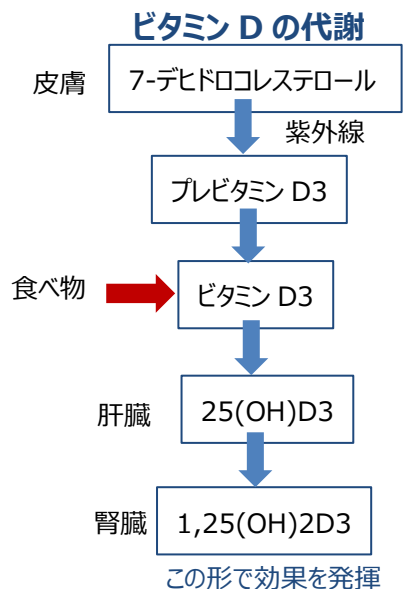
妊娠に備えてビタミン D を補っておくことを勧められる方は

血中濃度が低い方で肥満のある方、インスリン抵抗性の

ある方、卵巣予備能力が低下している方、乏精子症あるいは精子無力症の方です。

体外受精でも妊娠に至らない方もビタミン D を補ってみることも検討してみても如何でしょうか。

当院でのビタミン D の測定は、ビタミン D の活性型である 1,25-(OH)₂ ビタミン D の測定になります。正常値は 20-60pg/mL です。健康保険の適応外ですので自費で 6,600 円です。



参考文献

Review : The Role of Vitamin D in Reproductive Health-A Trojan Horse or the Golden Fleece. Filip A. Dabrowski et al. Nutrients 2015, 4139-4153.

Schließlich schicke ich mit dieser Nachricht. Ich Sie wünschen Ihr Glück. Auf Wiedersehen bis wir uns treffen. Vielen Dank. *Kiroaki Negishi*

文責 根岸