

## 精子酸化ストレスの男性不妊における役割と抗酸化剤の有用性について

人の体には酸化体(酸化物質)に対する防御機構(抗酸化機構)がありますが、酸化体が過剰(酸化ストレス)になると、不飽和脂肪酸、タンパク質、DNA(遺伝子)などの細胞成分に悪い影響を及ぼし、細胞の機能が障害されてしまいます。酸化ストレスは多くの病気と関係しています。癌、心臓疾患、糖尿病、痴呆(アルツハイマー病)、そして男性不妊、女性不妊と関係があります。

男性不妊の 30-80%は酸化ストレスによる精子のダメージによるものであると考えられています。過剰な活性酸素(ROS)etc は精子 DNA にダメージを引き起こします。精子の DNA のダメージは妊娠率の低下、胚発達の障害、流産、生れた児の自閉症、小児癌などに関係してきます。フランスからの報告では不妊患者さんの精子を調べてみると精子 DNA が中等度から高度のダメージを受けた患者さんが約60%いたそうです。このように活性酸素は不妊に大きな問題を起こす可能性があります。実際の診療ではまだ曖昧なところがあります。

- 男性不妊の診断をするうえで酸化ストレスがまだ考慮されていない。
- 酸化ストレスに対して抗酸化剤を服用することの効果はまだ定まっていない。

というのが現実ですが、この10年で多くの抗酸化剤(サプリメント)が販売されているのが現実です。アメリカだけで少なくとも15のサプリメントが販売されています。そしてそれぞれのサプリメント中の抗酸化剤の容量もまちまちで、ヒトでの信頼できる臨床的なデータは記載されていません。それらの中には多くの抗酸化剤を組み合わせ、多すぎる容量の抗酸化剤が入っているものがあります。ある程度の酸化作用は体の中で必要な働きをしてくれています。たとえば感染からの防御には活性酸素による細菌の破壊(殺菌作用)が役立っています。そして精子が正常に働くためには適度な酸化作用は必要なのですが、過度な抗酸化剤の服用は、その適度な酸化作用までも抑えてしまうことになります。

精子の最も大切な働きは、精子(男性)の DNA を卵子に運び届けることです。従って、せっかく運ばれた精子の DNA が損傷していると、受

精しない、受精しても胚の発育が悪い、妊娠しない、妊娠しても流産してしまうことになります。精子への酸化ストレスや DNA が正常であるのか、損傷しているのか、損傷している程度はどのくらいあるのかを調

べられればよいのですが、現在行われている精液検査では精液量(1.5ml 以上)、精子の濃度(15x10<sup>6</sup>/ml 個以上)、運動率(前進している精子が全体の 32%以上)、正常形態率(70%以上)、白血球が少ない、などを調べますが、肝心の DNA が正常である(損傷がない)のかどうかは調べられません。

先ほども話しましたが、不妊クリニックを訪れる男性の精液を調べてみると60%以上の方で、「30%以上の精子に DNA の損傷がある。」ことがフランスの大規模な研究で分かりました。これは何を意味するのでしょうか？ ↓

妊娠しづらい、もしくは流産する可能性が一般より高くなるなどの理由の一つがここにあると言えます。それは、子宮内精子注入法(人工授精)や体外受精を行っても成功率・流産率が一般より低くなることを意味します。体外受精での妊娠に至らない場合、多くは年齢による卵子の質の低下が原因と説明されますが、どうやら、精子にも原因があることが示唆されます。たとえ通常の精液検査では正常でも、精子の DNA が正常でないことはあり得ますから、それが不妊や流産の原因となる可能性があります。

精子への酸化ストレスや精子 DNA ダメージに強ければ、人工授精、通常の体外受精や顕微授精を省略して、高倍率で精子を観察してより質のよい精子を選別して顕微授精を行う(IMSI)や、射精精子を使わずに凍結精子(酸化ストレスに曝されにくいので DNA の損傷が少ないと言われています)を使った顕微授精をすることにより、より高い妊娠率を期待できます。さらに、抗酸化剤(サプリメント)を服用して精子への酸化ストレスを低下させることも有効かもしれません。

そこで、ここでは酸化ストレスが男性不妊に及ぼす影響と抗酸化剤が精液所見や妊娠率をどれだけ改善してくれるのかについて過去の学術論文を調べてまとめた報告を引用しました。

抗酸化剤とは活性酸素を取り除いてくれる物質のことですが、ビタミン C、ビタミン E、亜鉛、L-カルニチン、L-システインが有名です。

不妊男性では、精漿や精子において活性酸素が増えている、抗酸化能力が低下していることがしばしば認められます。そのような方には抗酸化療法が妊娠成功のために有効となります。

この20年間に**抗酸化効果**に関して65の学術研究が発表(報告)されました。そこでは約12個の**抗酸化剤**の臨床的効果について報告されています。

その中で研究の規模が大きく、randomized 試験を行った**信頼性の高い**17の報告をまとめてみると、

- 13の研究は、少なくとも精液所見の一つ(多くは**運動率**)は改善すると報告しています。
- **妊娠率**について検討した10の研究のうち、6つの研究は**妊娠率**が改善したと報告しています。
- **酸化ストレス and/or 精子 DNA ダメージ**については7つの研究すべて著明に改善したと報告しています。

**酸化ストレス and/or 精子 DNA ダメージ**については65の学術研究のうち20の研究が**信頼性の高い**研究と考えられました。その20の研究の研究で

- 19の研究は**抗酸化剤**の服用により**酸化ストレス and/or 精子 DNA ダメージ**が有意に減少したと報告しています。
- 10の研究で**精子運動率**が改善した。特に**精子無力症**(精子の動きが悪い)の患者さんについての効果を調べた7つの研究では7つとも**運動率**が改善したと報告しています。
- **精子形態率**には改善効果は認められず。
- 20の研究のうち3つの研究で**精子濃度**が改善したと報告しています。
- 20の研究のうち10の研究で**受精率**や**妊娠率**を調べていますが、そのうち6つの研究で有意に改善したと報告しています。

### ビタミンC

- **酸化ストレス and/or 精子 DNA ダメージ**の改善効果を報告しています。(1つ)
- **精液所見**の改善効果を報告しています。(3つ)

### ビタミンE

- **酸化ストレス and/or 精子 DNA ダメージ、妊娠率**の改善効果ありと報告しています。(2つ)
- **酸化ストレス and/or 精子 DNA ダメージ、妊娠率**の改善効果なしと報告しています。(2つ)

注意:**ビタミンE**は大量(一日 400mg)、長期(7-12 年間)に内服すると、**前立腺癌**のリスクが少し高くなる(1.17 倍)ことが最近報告されました(JAMA 2011年)。通常の量(150mg/日)であれば問題ないでしょうが、効果がないのに漫然と長期に飲み続けることは控えましょう。

### 亜鉛

- **精液所見**を改善すると報告しています。(5つ)

### L-カルニチン/ アセチル-L-カルニチン 17の研究

- 5つの研究のうち4つが**酸化ストレス and/or 精子 DNA ダメージ、精子運動率**の改善効果ありと報告しています。
- 12の研究のうち10で**精液所見**(ほとんどが**運動率の上昇**)が改善効果ありと報告しています。その10のうち4つで**妊娠率**向上効果あり、6つで**妊娠率**の改善効果は認められないと報告しています。

### N-アセチル-L-システイン

- 2つの研究で**精子運動率**の改善効果ありと報告しています。

**水溶性抗酸化剤**(**ビタミンC**, **亜鉛**, **セレンウム**)と**脂溶性抗酸化剤**(**ビタミンE**)を併用することによる相乗効果は期待できないようです。

25の研究があり、うち12の研究が**精子酸化ストレス**を検討しています。

- 12の研究のうち11の研究で**酸化ストレス and/or 精子 DNA ダメージ**は改善したと報告しています。
- 10の研究のうち5の研究で**精子運動率**の改善を報告しています。
- 10の研究のうち2の研究で**精子濃度**の改善を報告しています。

### 結論として抗酸化剤の服用により

- **酸化ストレス and/or 精子 DNA ダメージ**に対する**抗酸化効果**は有意に期待できる。
- **精子運動率**は改善すると言える。特に**精子無力症**の方では改善が期待できる。

### 参考文献

The role of sperm oxidative stress in male infertility and the significance of oral antioxidant therapy. Parviz Gharagozloo, et al. Human Reproduction vol.26 pp.1628-1640, 2011.

Cochrane Database という、世界で最も信頼できるデータベースがあります。これは過去に発表された論文の中で信頼性の高い論文を集めて統計学的に解析するものです。そこに発表された**抗酸化剤**の**男性不妊**に関する発表がありました。

**抗酸化剤**の**妊娠成立**に及ぼす効果について 15の臨床試験(964カップル)をまとめると、**抗酸化剤**を内服した**グループ**の方が**内服しないグループ**に比べて **4.18 倍妊娠率が高かった**と

報告しています。

- 生児を出産する効果について34の臨床試験(2876カップル)をまとめると抗酸化剤を内服した方が4.85倍生児獲得率が高くなったと報告しています。抗酸化剤(ビタミンC、ビタミンE、亜鉛、L-カルニチン、L-システイン、ペントキシフィリン、マグネシウム、Coenzyme Q10)のうち特にビタミンE、L-カルニチン、亜鉛の有用性が示されました。

#### 参考文献

Antioxidants for male subfertility. Showell MG, et al. Cochrane Database Syst. Rev. 19;(1), 2011.

上の二つの文献はどちらも世界的に最も信頼のおけるものです。どちらも過去の研究発表(論文)を集めて振り返って検討したものですから、検討した論文のかなりのものはオーバーラップしているはずですが、それでも抗酸化剤の「精液所見の改善」や「妊娠成立に寄与する」のかどうかについても結論が一致していないというのが現状です。サプリメントは普段の食生活では足りなくなったものを補うものですから、過剰な摂取は必要ありません。まずは栄養のバランスを考えた食事を取ることが大切です。

文責 根岸

