

活性酸素と不妊症

「活性酸素」という言葉は時々耳にするとおもいます。

大気中に含まれる酸素分子がより反応性の高い化合物に変化したものの総称です。

一般的にスーパーオキシド、ヒドロキシルラジカル、過酸化水素、一重項酸素の4種類とされます。

活性酸素による多くの生体損傷はヒドロキシルラジカルによるものとされています。活性酸素は1日に細胞あたり約10億個発生し、これに対して生体の活性酸素消去能力(抗酸化機能)が働くものの、活性酸素は細胞内のDNAを損傷し、平常の生活でもDNA損傷の数は細胞あたり一日数万から数10万個になりますが、このDNA損傷はすぐに修復されます(DNA修復)。

ヒトなどの多くの好気性生物は、生命維持に必要なエネルギーを得るため、ミトコンドリアで絶えず酸素を消費しています。これらの酸素の一部は、代謝過程において反応性の高い状態に変換されることがあります。活性酸素の発生です。発生した活性酸素は細胞に損傷を与え得るために、その有害性が指摘されている。

一方、白血球などが体内侵入してきた細菌を認識し取り込み分解することは知られていますが、この時に細菌を分解するのに活性酸素が働いています。つまり細菌を殺菌し感染から守る生体防御メカニズムには大切な物質でもあるのです。

生体内では過剰な活性酸素を除去する仕組みがあります。

各組織には「抗酸化酵素」と呼ばれる、活性酸素を消去あるいは除去する酵素が存在しています。カタラーゼやスーパーオキシドディスムターゼ、ペルオキシダーゼなどは活性酸素を無害化する酵素です。

また、「抗酸化物質」としてビタミンC、ビタミンE、ベータ・カロチン、ビタミンA、グルタチオンなどがあります。

細胞内の酵素で分解しきれない余分な活性酸素は癌や生活習慣病、老化等、さまざまな病気の原因になると言われ

ています。**不妊症**の原因にもなることが報告されています。大泉 News Paper vol.59 (2011.11.1) では「**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**」詳しくお話していますので、是非参考にし下さい。

今回は「**抗酸化剤の服用は女性不妊に効果があるのか？**」について文献を紹介します。

参考文献

Cochrane Database Syst Rev. 2013 Aug 5;8

Antioxidants for female subfertility (Review).

Showell MG, Brown J, Clarke J, Hart RJ.

全部で28の研究 (3548名の女性) をまとめた論文について紹介します。**抗酸化剤**として**システイン、メラトニン、L-アルギニン、ビタミン E、ミオ-イノシトール、ビタミン C、ビタミン D+カルシウム、オメガ3 多価不飽和脂肪酸 (α-リ**
ン酸 ; ALA、 **エイコサペンタエン酸 ; EPA、ドコサヘキサエン酸 ; DHA)、****ペントキシフィリン**を調べています。

ペントキシフィリン以外はサプリメントとして販売されています。

不妊の女性に上記の抗酸化剤を内服してもらい、「**妊娠率**」、「**妊娠が成立して出産に至る率**」、「**流産率**」、「**多胎妊娠率**」、「**異所性妊娠 (いわゆる子宮外妊娠) 率**」、「**胃腸障害の副作用の発生率**」を検討したものです。

1. **上記の抗酸化物質の内服をしても「妊娠が成立して出産に至る率」を上げることにはつながらなかった** (オッズ比 1.25 で、2つの研究、97名の女性が対象) という結果でした。ただし、この結果の信頼性はあまり高くないというものでした。なぜなら「妊娠が成立して出産に至る率」まで検討したのは、たった2つの研究で97名の女性が対象だったので、規模が小さいことからデータの信頼性は高くないようです。そしてその研究の結果には研究毎にばらつきがあったようです。研究によっては「**出産率を上げる効果**」があったとするものと、**効果はない**とするものと結論が分かれています。になります。

抗酸化剤を内服しなかった不妊の女性が出産できたのは37%でしたが、抗酸化剤を内服した方では10%から

83%と研究によってばらつきが出ていたのです。そこでの結論は「抗酸化剤の内服は出産率上昇と関係が見いだせなかった。」、つまり出産率を上げる効果ははっきりしなかったが、この結論の信ぴょう性は低い。もしかしたら、将来更に研究が積み重ねられたら結論が変わる可能性があるというものでした。

2. 「**妊娠率**」についても同様に抗酸化物質の内服は妊娠率を上げることにはつながらなかった（オッズ比 1.30 で13の研究、2441人の女性が対象）という結果でした。そして、この結果の信頼性もあまり高くないというものでした。先ほどの「**出産率**」とは違い、集まった研究も13と多くて、規模も大きなものですがそれでも信頼性は十分ではないようです。

抗酸化剤を内服しなかった不妊の女性が妊娠できたのは23%でしたが、抗酸化剤を内服した方では妊娠率は22%から36%の間でした。確かにあまり変わらないですね。

3. 抗酸化剤別に調べてみますと、**ペントキシフィリンのみ妊娠率の上昇が期待できた**ようです（オッズ比 2.03 で3の研究、276人の女性が対象）。
4. 抗酸化剤の内服で流産率（オッズ比 0.88 で8の研究、1456人の女性が対象）、多胎妊娠率（オッズ比 0.7 で2の研究、1022人の女性が対象）、異所性妊娠（いわゆる子宮外妊娠）率、胃腸障害の副作用の発生率は増えたりすることはないようです。

この報告の結論としては、これらの**抗酸化剤**を内服することによって不妊女性の妊娠率の向上につながるかどうかの結論は出せないというものでした。この規模のデータでは結論は出せないということなのですね。このコクラン試験と言うのは世界中のそれなりの質の高い研究を一同に集めて集計したものなのですが、それでも結論が出せなかったということです。

ここからは私見です！

全部で28の研究（3548名の女性）をまとめてもこのように曖昧な結論しか出せないのですから、巷にあふれている

サプリメントが謳っている効果の信頼性にはいささか疑問なところがあるのではないのでしょうか？

今回サプリメントとして流通している抗酸化剤については不妊に対する治療効果ははっきりした結論ができませんでした。ペントキシフィリンのみが効果を期待できそうだということです。ペントキシフィリンはサプリメントではなくて医薬品になります。日本では脳梗塞後の脳代謝改善薬として頻用されていましたが、その効果が不十分ということから保険適応からはずれてしまい、現在は日本では販売されていません。海外では医薬品として使用されており、特に子宮内膜が薄くて妊娠しない方に効果があるということで当院でもドイツから輸入して必要な方に処方しています。

その他の抗酸化剤についてはサプリメントとして特別に摂取しなくても、基本的には日常の食事や生活習慣で十分補えているものだと思います。

おそらくこれらの物質が不足している方はあまりいないでしょう。それをあえて追加して内服したからといって劇的な効果が出るとは考えにくいでしょうね。もちろん中には抗酸化作用がもともと低い体質の人がいるでしょうから、そのような方に抗酸化剤を補えば効果を発揮することが期待できますね。そう言う方は少数派でしょうから、抗酸化剤が効果を発揮する方は少ないために有効性が確認できなかったのでしょう。抗酸化剤に限らずサプリメントの効果を評価することの難しさはそこにあります。基本的には普段の食事ですり足るものだけということです。サプリメントはあくまでも補助食品と認識して使うことが賢明ですね。勿論、サプリメントでも「葉酸」のように胎児の神経管奇形の予防に効果がはっきりと証明されているものもあります。葉酸は妊娠に備えてしっかり摂取することが勧められます。

抗酸化剤の多く含まれる食品

- **オメガ3 多価不飽和脂肪酸 (EPA, DHA)**は青魚に多く含まれています。
- **メラトニン**は脳の松果体で作られる物質(ホルモン)ですが、夜間に多く分泌されます。体内時計を司っている物質とされています。しっかりと睡眠を取り、朝日を浴びるなど規則正しい生活を取ればたくさん分泌されるようになります。アメリカでは時差ぼけや不眠に対するサプリメントとして販売されています。最近では強い抗酸化作用があることから不妊症

でも使われるようになりました。ただし摂取しすぎると性腺（卵巣や精巣）の働きを抑制する可能性がありますので、当院では体外受精で採卵に入る月経の時から採卵まで内服していただいております。先述したように十分な睡眠と規則正しい生活でメラトニンの分泌は増えますから敢えて補う必要はないかと思います。夜勤など不規則な生活を余儀なくされる方は、夜勤明けの夜の就寝時に内服する程度で宜しいかと思います。

- **ビタミン D** は皮膚で作られています。日に当たることによって作られます。少なくとも週に 2 回、5 分から 30 分の間、日焼け止めクリームなしで、顔、手足、背中への日光浴で、十分な量のビタミン D が体内で生合成されます。食事では **シイタケ**、**魚類の肝臓**に多く含まれますから**シラス干し**など魚を丸ごと摂取するといひようです。**焼き鮭**、**さんま**、**イワシ**、**サバ**などにも多く含まれています。（出典 ; Wikipedia）
- **ビタミン C** は**レモン・ライム・オレンジ・グレープフルーツ**などの**柑橘類**のほか、**柿**、**アセロラ**、**キウイフルーツ**、**トマト**にとてもたくさん含まれています。その他に**ビタミン C** の多く含まれる食品としては、**パパイヤ**、**ブロッコリー**、**芽キャベツ**、**ブラックベリー**、**イチゴ**、**カリフラワー**、**ほうれん草**、**マスクメロン**、**ブルーベリー**、**パセリ**、**ジャガイモ**、**サツマイモ**などがあります。**ビタミン C** と言うと**レモン**が頭に浮かびますが、実は**レモン**はそれほど**ビタミン C** の含有量は多くないようです。ビタミン C 自体は酸っぱいものではないらしく、酸っぱいものが**ビタミン C** を多く含むというわけではないようです。また、加熱によって分解されてしまいます。果物ジュースや野菜ジュースなどは加熱殺菌されていることがあり、**ビタミン C** は分解されてしまっているようですが、後で別途**ビタミン C** を加えているようです。（出典 ; Wikipedia）
- **システイン**は**アミノ酸**の一種です。**豆類**、**にんにく**、**たまねぎ**、**いわし**、**オート麦**、**小麦胚芽**などに多く含まれます。皮膚の代謝に関係するほか、**毒素**を積極的に排出して**肝臓・脳**の保護、**抗酸化作用**、**生活習慣病・がん**の予防などの作用を待ちます。（出典 ; kotobank）
- **L アルギニン**も**アミノ酸**の一つです。免疫反応の活性化、細胞増殖促進し、**コラーゲン**生成促進などにより、**創傷**や**褥瘡**の治癒を促します。食物では、**肉類**、**ナッツ**、**大豆**、**玄米**、**レーズン**、**エビ**、**牛乳**などに多く含まれます。

- **ビタミン E** が不足すると不妊症や筋萎縮症、脳軟化症の原因となるといわれていますが、植物油に豊富に含まれているため通常の食生活で欠乏する事はないそうです。過剰に摂取した場合、骨量が減って骨粗しょう症になる恐れが高まるとの動物実験の結果が報告されているそうです。多く含まれる食品 ; ひまわり油、コーン油、オリーブ・オイル、キャノーラ油、大豆油などの油脂類、アーモンド、ラッカセイ、大豆などの種実類、いくら、たらこなどの魚卵類。(出典 ; Wikipedia)
- **ミオイノシトール** : ビタミン B の一種と考えられているそうです。生体成分として広く存在し穀物の糠や豆、果物や肉や魚と広く含有される。
- **ベターカロチン** : ビタミン A の前駆体で肝臓に蓄えられて肝臓でビタミン A に変換されます。ビタミン A が不足すると変換されるようです。ビタミン A は肝油、レバー、ウナギなどに多く含まれていますが、妊婦が取りすぎると催奇形性の問題があり注意が必要です。ビタミン A よりベターカロチンとして摂取する方が安全です。厚生労働省では、野菜を 1 日当たり 300g 摂取することを勧めています、そのうち 100g を“**緑黄色野菜**”から摂ることが大切であるとしています。

緑黄色野菜といえば、文字通り緑や黄色などの色鮮やかな野菜を思い浮かべます。

しかし、これとは違って緑黄色野菜の定義は、それに含まれる“ベターカロチンの量”で決められています。(厚生労働省の分類では、“新鮮な野菜 100g 中にベターカロチンを 600 μ g 以上含有するもの”を緑黄色野菜とし、その他の野菜と区別しています。)

文責 根岸