

## 生涯研修プログラム クリニカルカンファレンス4 内分泌学の進歩

### 1) 生殖機能調節における活性酸素の役割

山口大学 杉野法広

我々は、卵巣や子宮内膜の機能調節における活性酸素やその消去酵素の役割について基礎的研究を続けてきた。卵巣では、卵胞の発育の後、排卵現象が起こるが、活性酸素がこの卵胞破裂に関与している。排卵後は、黄体が形成されプロゲステロンが分泌されるが、妊娠が成立しなければ、次周期の卵胞発育のため速やかにプロゲステロン分泌が低下する必要がある。この機能的黄体退縮に活性酸素が重要な役割を果たしている。このように、卵巣機能の恒常性の維持に活性酸素が働いているのであるが、活性酸素消去酵素とのバランスが崩れ、活性酸素が過剰になると異常が引き起こされ疾患に結びつく。たとえば、排卵時期における過剰な活性酸素は卵の質を低下させ受精障害を引き起こす。黄体期の中期に何らかの原因で活性酸素が過剰になれば黄体機能不全となり、その原因のひとつに黄体血流の減少がある。現在は、これらの内分泌学の研究成果を臨床応用に発展させ、抗酸化剤を用いた治療に取り組んでいる。

1. 卵の質の改善を目的としたメラトニンの有用性

体外受精・胚移植症例において、変性卵率が高

い卵胞では卵胞液中の酸化ストレスが増加している。マウスの卵に酸化ストレスを与えると卵成熟が障害されるがメラトニン添加で防止することができる。このメラトニンの抗酸化作用を利用し卵の質を改善し妊娠率の向上に結びつくかを検討した。体外受精を行う前周期の月経5日目から採卵前日までのメラトニン服用により、卵胞液中の酸化ストレスが減少し、変性卵の割合は低くなり、受精率は高くなった。

2. 黄体機能不全に対するビタミンEの有用性

活性酸素は黄体機能を低下させる。ラットの卵巣血流を実験的に低下させると活性酸素の増加とともに血中プロゲステロン値は低下するが、抗酸化剤の投与で阻止することができる。黄体機能不全の症例では黄体血流が低下している症例が多い。そこで、抗酸化作用を持ち血流改善作用があるビタミンEを排卵後より投与したところ、黄体血流が改善され、血中プロゲステロン値も有意に増加した。これは、ビタミンCで黄体機能が改善し妊娠率の向上に結びついたという報告と一致する。

### 2) 女性の健康とエストロゲン

山形大学 高橋一広

閉経後は更年期障害や骨粗鬆症、メタボリックシンドローム、動脈硬化など女性のQOLに大きな影響を及ぼす疾患が増加する。その背景として、閉経後にはエストロゲンが大幅に減少し、その血中濃度は男性よりも低値となることが重要である。

このエストロゲンの減少を補うホルモン補充療法(HRT)は、更年期症状などの改善という治療効果に加えて、骨粗鬆症と心血管系疾患を減少させるという予防効果も併せもつとされていた。我々も、卵巣摘出により血流依存性血管拡張反応が低下し、ラロキシフェンはこれを改善することや、HRTは年齢依存的な内膜中膜複合体厚の増加を抑制することなど、エストロゲンが抗動脈硬化作用を有することを報告してきた。ところが、大規模臨床試験であるWomen's Health Initiative(WHI)の結果では、HRTは乳がんおよび心血管

系疾患について悪影響があるとされ、HRTの適応に大きな影響を与えた。しかし最近、WHIの結果が再解析され、閉経後早期にHRTが開始されれば、心血管系疾患を抑制する傾向が見られたと報告され、HRTについての考え方も再度変わりつつある。

心血管系疾患やメタボリックシンドロームの予防を目的としてHRTを行うという考え方はないが、骨粗鬆症のガイドラインでは、HRTの骨密度増加や椎体・非椎体骨折予防効果に対して十分なエビデンスを認めているのに、総合評価Cとされていることは再考を要する。

本講演では、「閉経は、多くの疾患のリスク因子」であるという概念を強調するとともに、閉経後女性のトータルヘルスケアにおけるHRTの位置づけについても述べる。