

月経困難症に対するアスタキサンチンの効果

JA 静岡厚生連静岡厚生病院産婦人科

中山 毅

緒 言

月経困難症は月経に付随して起こる疼痛などを主症状とし、若年の女性の日常生活に支障をきたす疾患である [1]。アスタキサンチンはカロテノイドの一種であり、一重項酸素除去および抗脂質過酸化活性といった、強力な抗酸化活性を有する機能性食品である [2-6]。抗酸化、抗炎症、血流改善、メタボリックシンドロームへの効果、眼精疲労改善、脂質代謝改善、男性不妊に対する効果など、多数の報告がなされている [6-11]。安全性についても確認されており、世界中で広く摂取されているサプリメントの1つである [12-13]。月経困難症に対するビタミンEなどの、抗酸化作用を有するサプリメントの効果が報告されている [14-15]。今回アスタキサンチン摂取に伴う、疼痛を主体とした月経困難症に対する影響について検討した。

対象と方法

日常生活に支障をきたすほどの、下腹部痛、腰痛、頭痛などの月経困難を有する18名の女性

(34.3±9.3歳)を対象とした。十分なインフォームド・コンセントを施行したうえで、アスタキサンチン(アスタリール®;富士化学工業)を12mg/day、12週間経口摂取とした。内服終了後12週間後のwash out期間を経た24週間までを試験期間とした。内服前、4週、12週、24週に、問診による月経痛の程度をVisual Analog Scale (VAS)にて、また月経困難の持続日数、NSAIDの内服回数につき調査した。また投与前、12週後、24週後のCA125値についても比較を試みた。なお試験の概要について、事前に当院倫理委員会にて承認を得た。

成 績

アスタキサンチンの12週間摂取により、投与前、4週間後、12週間後の月経痛のVAS値は、60.2±16.3、45.3±17.0、38.5±19.0と、投与前後で有意に低下した(p<0.05)。wash out後には、月経痛のVAS値は55.0±18.3と再上昇した(p<0.05)(図1)。月経困難の持続日数は投与前、4週後、12週後、24週後が、それ

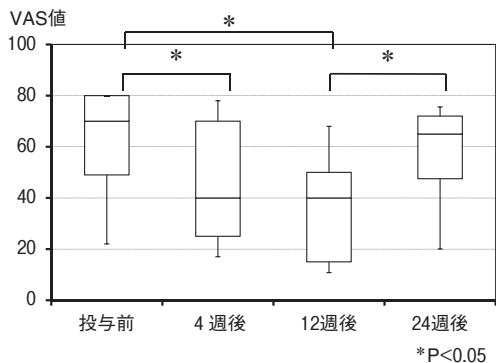


図1 アスタキサンチン(アスタリール®)内服前後の、月経痛VAS値の推移

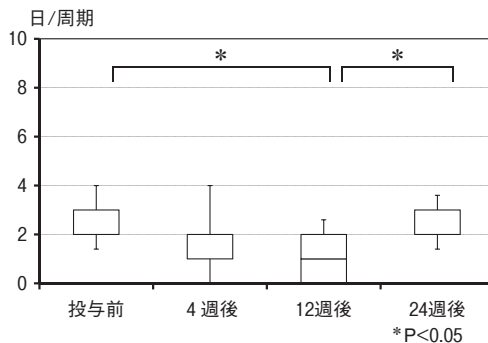


図2 アスタキサンチン(アスタリール®)内服前後の、月経困難持続日数の推移

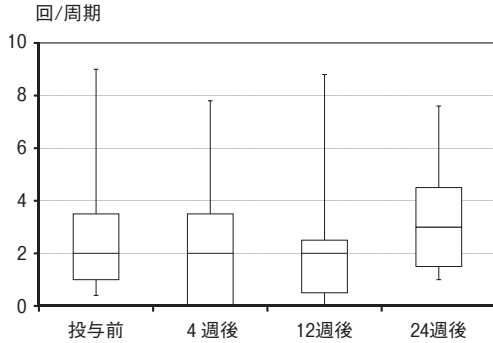


図3 アスタキサンチン(アスタリール®)内服前後の、NASIDS内服回数の推移

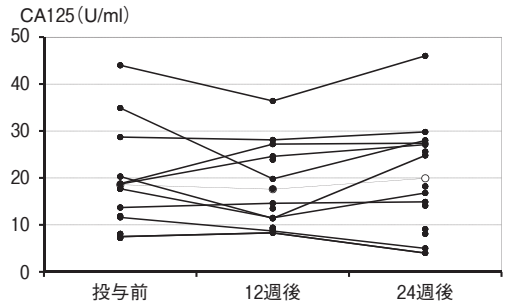


図4 アスタキサンチン(アスタリール®)内服前後の、CA125値の推移

ぞれ 2.5 ± 1.8 , 2.0 ± 1.5 , 1.3 ± 0.8 と投与前と比べ12週後の時点で短縮した ($p < 0.05$)。また24週後は 2.5 ± 2.0 と、12週の休薬時と比べて、有意に再上昇した ($p < 0.05$)。NSAID内服回数、CA125値については有意な変化を示さなかったが、CA125が20U/ml以上の4症例においては、アスタキサンチン内服後に、いずれも低下した(図3, 4)。なお試験期間中および後に、とくに有害事象は認めなかった。

考 察

月経困難症は月経に伴って起こる下腹痛、腰痛などの疼痛を中心とした病的な状態であり、性成熟期女性の33%に認めるとされる[16]。若年の女性の生活の質 (quality of life; QOL) を損なうのみならず、子宮内膜症の発生から将来的な妊孕性の低下につながるリスクもあり、注意すべき疾患である [17]。治療指針としては、非ステロイド性抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs)などの鎮痛剤または低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬 (low dose estrogen-progestin; LEP) の内服がガイドラインにて推奨されている[18, 19]。いずれの治療もその有効性が示されているが、一方でNSAIDsの内服は、即効性は高いが効果は一時的であり、頻用にて胃腸障害を惹起する恐れがあり、またLEPは一般的な副作用として、悪心嘔吐、不正性器出血があるほか、静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism; VTE)、心血管障害、脳卒中などの危険性が高まること

が懸念される [19]。

アスタキサンチンは赤色のカロテノイドの一種であり、一重項酸素除去および抗脂質過酸化活性といった、強力な抗酸化活性を有している [2-6]。その効果は、 β -カロチンの約40倍、 α -トコフェロールの約550倍、 α -リポ酸の約70倍とされる [5]。抗酸化、抗炎症、血流改善、メタボリックシンドロームへの効果、眼精疲労改善、脂質代謝改善、男性不妊に対する効果など、多数の報告がある [12, 13]。安全性についても確認されており、世界中で広く摂取されているサプリメントの1つである [14, 15]。

近年、酸化ストレスと多くの産婦人科疾患との関連が示唆されている。スーパーオキシド、過酸化水素、ヒドロキシラジカルなどの活性酸素 (reactive Oxygen Species; ROS) は、精子や卵子などの生殖細胞の発育、不妊症や流産、妊娠高血圧症候群、子宮内胎児発育遅延などに影響しているとされる [20]。また子宮内膜症においても、チョコレート嚢胞内容液中のROSの活性が高いといった報告もある [21]。月経周期における酸化ストレスの変動についても検討がなされており、月経期間中が一番高く、おそらくエストロゲンをはじめとする抗酸化物質の低下や、子宮内膜の剝離に伴う炎症物質の増加がその要因とされる [22-23]。

月経困難症に対する抗酸化物質の有効性について多数の報告がある。ビタミンEがプラセボ群と比較して有効であったという2編の

RCTがreviewに掲載されており、ビタミンEが月経困難を軽減させる可能性があるとしてされている〔12-13〕。またフラボノイド類を主成分とするピクノジェノールが月経困難に有効であったとも報告されている〔24-27〕。アスタキサンチンはピクノジェノール同様に強力な抗酸化作用をもつ脂溶性物質である。過去にアスタキサンチンと女性ホルモンにつき検討を行った際に、ボランティアから「冷え症が改善した」「月経痛が軽減した」という意見を数多く聞くことができた。そこで、アスタキサンチン摂取により月経困難が軽減するのではないかと推測し、検討を試みた。

今回月経痛を主体とした月経困難症を有する18名の女性に、アスタキサンチン12mg/日にて12週間内服、12週間のwash out期間を置いた。内服前後の月経痛については、投与前と比較して有意に4週、12週の時点で月経痛が軽減しており、さらにwash out後の24週の時点では、終了時と比較して有意に再上昇した ($p < 0.05$)。腹痛や腰痛などの疼痛症状はアスタキサンチン摂取により、すみやかに軽減される可能性が示唆された。また月経困難の持続期間については、投与前と比較し12週後で有意に短縮し、24週の時点では有意に延長した ($p < 0.05$)。月経困難には疼痛以外に腹部膨満感、嘔気、疲労、脱力感、食欲不振、イライラなど多岐にわたる。おそらく痛みに対してはdrasticな効果が期待できるが、それ以外の諸症状については軽減を見込めるものの、効果までに比較的時間を要する印象であった。おそらくこれらの諸症状は、プロスタグランジンなどの炎症物質による、直接的な反応に限らない作用機序があるためではないかと考えている。またNSAIDs内服回数やCA125値については統計学的に有意な変化は示さなかったが、CA125の値がとくに20U/ml以上であった4症例については、アスタキサンチン内服中は値が低下していた。CA125値が20U/ml以上の患者は、子宮内膜症を併発している可能性が高いとされる〔28〕。婦人科的診察では明らかな子宮内膜症病変は認めず、臨床的

子宮内膜症と診断したが、とくにアスタキサンチンは子宮内膜症患者における月経痛の軽減に有効ではないかと推察している。抗酸化物質であるビタミンCの摂取により、卵巣チョコレート嚢胞の容量や重量が減少したという報告もあり〔29〕、とくに子宮内膜症由来の月経困難に対する効果が期待される。

文 献

- [1] 日本産婦人科医会, 日本産科婦人科学会編. 産婦人科用語集・用語解説. 東京: 日本産科婦人科学会 2013; 176-177
- [2] Di Mascio P et al. Lycopene as the most biological carotenoid singlet oxygen quencher. Arch Biochem Biophys 1989; 274: 532-538
- [3] Paola P et al. Astaxanthin and Canthaxanthin are potent antioxidants in membrane model. Arch Biochem Biophys 1992; 297: 291-295
- [4] Yousry M et al. Antioxidants activities of astaxanthin and related carotenoids. J Agric Food Chem 2000; 48: 1150-1154
- [5] Nishida Y. Quenching activities of common hydrophilic and lipophilic antioxidants against singlet oxygen using chemiluminescence detection system. Carotenoid Science 2007; 11: 16-20
- [6] 板倉弘重ほか. 補完代替医療素材としてのアスタキサンチン. 日補完代替医療会誌 2008; 5: 173-182
- [7] Lee SJ. Astaxanthin inhibits nitric oxide production and inflammatory gene expression by suppressing I (κ) B kinase-dependent NF- κ B activation. Mol Cells 2003; 16: 97-105
- [8] 宮脇寛海. アスタキサンチンの血液流動性に与える影響. 臨床医薬 2008; 21: 421-429
- [9] Hussein G. Astaxanthin ameliorates features of metabolic syndrome in SHR/NDmcr-cp. Life Sci 2007; 71: 522-529
- [10] 中村 彰. アスタキサンチンによる視機能の変化. 2004; 58: 1051-1054
- [11] Comhaire FH et al. Combined conventional/antioxidant 'Astaxanthin' treatment for male infertility: a double blind, randomized trial. Asian J Androl 2005; 7: 257-262
- [12] Tsukahara H et al. Evaluation of long-term safety study of natural astaxanthin in healthy volunteers. J Nutritional Food 2005; 8: 27-37
- [13] Ohgami K et al. Study on the safety of high dose administration of astaxanthin. J Clinical Therapeutic Medicine 2005; 21: 651-659
- [14] Ziaei S et al. A randomised controlled trial of vitamin E in the treatment of primary dysmenor-

- rhoea. BJOG 2005 ; 112 : 466 - 469
- [15] Ziaei S et al. A randomised placebo-controlled trial to determine the effect of vitamin E in treatment of primary dysmenorrhoea. BJOG 2001 ; 108 : 1181 - 1183
- [16] 百枝幹雄. 機能性月経困難症の処方：治療と展望. Pharma Medica 2014 ; 32 : 45 - 48
- [17] 北脇 城. 月経困難症の実態と課題：なぜ今それが重要か. Pharma Medica 2014 ; 32 : 13 - 16
- [18] 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2014. 東京 2014 ; 113 - 114
- [19] Manzoli LI et al. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. Drug Saf 2012 ; 1 : 191 - 205
- [20] Agarwal A et al. Utility of antioxidants during assisted reproductive techniques: an evidence based review. Reprod Biol Endocrinol 2014 ; 12 : 112
- [21] 井原基公ほか. 生殖細胞と酸化ストレス. 医のあゆみ 2013 ; 247 : 851 - 855
- [22] Michos C et al. Antioxidant protection during the menstrual cycle: the effects of estradiol on ascorbic-dehydroascorbic acid plasma levels and total antioxidant plasma status in enumenorrhoeic women during the menstrual cycle. Acta Obstet Gynecol Scand 2006 ; 85 : 960 - 965
- [23] 林田はるみほか. 月経周期と持久性運動による唾液の酸化ストレス指標の変動. 日補完代替医療会誌 2010 ; 7 : 125 - 128
- [24] Maia H et al. The effect of pycnogenol on patients with dysmenorrhoea using low-dose oral contraceptives. J Womens Health 2014 ; 11 : 1019 - 1022
- [25] Kapoor S. Pycnogenol: a rapidly expanding role in the management of systemic diseases besides dysmenorrhoea. J Reprod Med 2009 ; 54 : 117 - 118
- [26] Suzuki N et al. French maritime pine bark extract significantly lowers the requirement for analgesic medication in dysmenorrhoea: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Reprod Med 2008 ; 53 : 338 - 346
- [27] Kohama T et al. Analgesic efficacy of French maritime pine bark extract in dysmenorrhoea: an open clinical trial. J Reprod Med 2004 ; 49 : 828 - 832
- [28] Kitawaki J. Usefulness and limits of CA-125 in diagnosis of endometriosis without associated ovarian endometriomas. Hum Reprod 2005 ; 20 : 1999 - 2003
- [29] Yildirim D et al. Effect of vitamin C on the growth of experimentally induced endometriotic cysts. J Obstet Gynaecol Res 2013 ; 39 : 1253 - 1258