新しい薬学をめざして 35, 99-105 (2006).

「抗酸化剤神話」の崩壊をめぐって（1）

水谷民雄

1. はじめに

いま，インターネット上のページを，“サプリメント”をキーワードとして検索すると約1,660万件がヒットするが，そのうち160万件のページには併せて“抗酸化”のキーワードが含まれている。サプリメントや健康食品の多くが，抗酸化作用を有効性の根拠としていることを推測させる数字である。一般に，医薬品やサプリメントの有効性を評価するうえで最も信頼性の高い研究デザインはランダム化比較試験であるとされている。しかし，市場に流通しているサプリメントのなかでランダム化比較試験が実施されたものはきわめて限られており，さらにランダム化比較試験をとおして何らかの程度の有効性が確立されたものは五指にも満たないというのが実情である。

とりわけ，抗酸化物質として広く認知され，抗酸化サプリメントの代表的存在となっているβカロテンやビタミンEでさえも，最近のランダム化比較試験の多くで，その有効性を確立することができなかった事実は，欧米の医学誌やウェブサイトで「抗酸化剤神話の崩壊」とも評され，今日のサプリメントブームへの重大な警告として受け止められている。ちなみにβカロテンとビタミンEは，いずれも培養細胞や実験動物レベルの実験的研究や疫学研究に基づく多くのエビデンスによって，これまでその有効性が強く示唆されてきた抗酸化物質である。

本稿では，まずこのような抗酸化剤神話が生みだされてきた背景を簡潔に跡づけるとともに，βカロテン補充投与（supplementation）のがん予防効果およびビタミン E 補充投与の心血管疾患予防効果を中心に，ランダム化比較試験の現況とそれらの結果を受けて発表された主要医学誌の論評のあらましを取りまとめて紹介する。

なお，「抗酸化剤神話」という用語には厳密な定義があるわけではないが，一般には，サプリメントや健康食品に関して，その抗酸化作用を根拠にして主張されている有益性が，ランダム化比較試験のようなヒト介入試験によって確証されていない場合を指して用いられることが多い。ちなみに，米国コロラド州立大学のウェブサイト[1]では，抗酸化サプリメントについての「神話」と「真実」を対比させた次のような記事が見られる。

神話：抗酸化サプリメントは心臓疾患を予防する。

真実：最近のいくつかの臨床試験は心臓疾患の予防のために抗酸化剤ピルを飲むことには何の利益もないことを示している。…抗酸化剤，特にビタミンEが健康人において心臓疾患を予防するかどうかは，もっと検討する必要があると考えられている。さらに臨床試験が実施されない限り，現時点では，公の政策として抗酸化剤サプリメントの使用を推奨することはできない。

また，Nunez-Selles[2]の“抗酸化剤療法：神話か真実か？”と題する論文には，「健康の改善よりも利益を優先する企業の広告では，科学的エビデンス（真実）を欠いた抗酸化サプリメントに治療効果（時として神話的な）があるとされている」との記述があり，このような神話を蔓延させている原因が，①各種の抗酸化物質を医薬品ではなく，食品・サプリメントなどとして位置づけ，販売にあたって臨床試験を要求しない現在の規制環境と，②この規制環境を利用して販売促進を図ってきた企業の姿勢にあることが指摘されている。

2. 抗酸化剤神話の背景

2.1 酸化ストレスと疾患[3-5]

本節では，抗酸化剤神話が生みだされてきた背景を理解するために，フリー・ラジカルまたは酸化ストレスと疾患をめぐる研究の歴史を簡潔に跡づけて見たい。

フランスの SF 作家ジュール・ヴェルヌ（Jules Verne）は，すでに 1865 年の著作「月世界旅行」で，「酸素，無臭できわめて重要なこのガスは，生物に深刻な障害を起こすことがある」と書いている。しかし，実験動物における酸素の毒性が最初に報告されたのは 1878 年のことである。これ以後，1800 年代末から 1940 年代にかけて，酸素の毒性に関する実験的研究が数多く報告された。しかし臨床医からは，この間ほぼ半世紀にわたって，高濃度の酸素がヒトに障害をもたらす可能性は無視されてきた。その結果，1940 年代末から 50 年代初めにかけて，世界中で高濃度酸素の投与を原因とする未熟児網膜症患者の発生を見た。その数は 1 万人とも推定されている。さらに遅れ 1960 年代末から 70 年代初めには，新生児の気管支肺異形成症や成人呼吸窮迫症候群が酸素毒性に起因する疾患であることが確認された。

一方，化学反応によるフリー・ラジカルの生成に関しては，1894 年，Fenton が Fe^{2+}と過酸化水素からヒドロキシ・ラジカルが生成する反応（Fenton 反応）を，また 1900 年に，Gomberg が hexaphenylethane から triphenylmethyl ラジカルが生成する反応を，それぞれ見いだしているが，いずれの場合も，当時，これらの生成物がラジカルであるとの認識はなかった。1954 年には，Gerschman らが酸素毒性と X 線障害のメカニズムには共通性があり，いずれにもヒドロキシ・ラジカルの関与があるとの考え方を報告した。生物系におけるフリー・ラジカルの関与を想定した最初の例とされている。続いて 1956 年には，Harmann によって老化のフリー・ラジカル説が提唱された。しかし，生物系におけるフリー・ラジカルの存在が広く受け入れられるようになったのは，1969 年，McCord らによって，フリー・ラジカルに対する初めての酵素的防御機構として，スーパーオキシド・ジスムターゼ（SOD）の発見が報告されて以後のことである。

1970 年代以降，各種の疾患・病態，老化などのプロセスへのフリー・ラジカルの関与を示唆する報告が多数発表されるようになった。現在までに，その成立にフリー・ラジカルの関与があると見なされている疾患・病態などは 100～200 種にものぼるといわれる。その主なものは次のとおりである。

老化	炎症	動脈硬化
虚血・再灌流傷害	脳梗塞	パーキンソン病
外傷性てんかん	虚血性心疾患	成人呼吸窮迫症候群
肺気腫	消化性潰瘍	潰瘍性大腸炎
膵炎	糸球体腎炎	糖尿病
化学発がん	関節リウマチ	播種性血管内凝固症候群
未熟児網膜症	白内障	日光皮膚炎
中毒（アドリアマイシン，パラコート，重金属）		

2.2 βカロテンとがん—実験的研究，疫学研究[4)]

前項で見たようなさまざまな疾患の発生メカニズムにおけるフリー・ラジカル理論は，これらの疾患の予防または治療のために各種の抗酸化物質の利用を図ろうとする考え方と容易に結びついた。なかでも 1983 年に発表された Ames の論文[6)]は，「疫学研究のデータは，がんの発生に食物の寄与が大きいことを示している。食物中には天然由来の多様な発がん物質が存在し，その多くは生体内でフリー・ラジカルを発生してその作用を現す。したがって，これらの発がん物質に対する防御機構として重要なのは，食物由来の抗酸化的因子と内因性の抗酸化的機構（グルタチオン，SOD など）である」と主張した。この論文は，がんその他の変性疾患の予防における抗酸化物質の意義について広い関心を呼び起こす役割を果たした。

本項と次項では，それぞれ，代表的な抗酸化物質であるβカロテンとビタミン E を取り上げ，前者についてはがんの予防を，後者については心血管疾患の予防を図る立場から行われた実験的研究と疫学研究の足取りを概観する。

βカロテンによるがん予防に関しては，1960 年代に実験動物におけるビタミン A の抗がん作用が報告されたことから，βカロテン（ビタミンAの前駆物質）の抗がん作用に関心が集まり，1977 年以後，βカロテンが紫外線または化学発がん剤で誘発されるがんの成長を抑制することを示す実験的研究が多く報告された。また，メカニズム論の観点からは，in vitro または in vivo の実験で，カロテノイドが酸素フリー・ラジカルなどの活性酸素種を消去し，その有害作用を阻害することが示された。さらに，1980 年代の初めまでに、果物・野菜の摂取量，食事からのβカロテンの摂取量，血中βカロテン濃度などと肺がんを始めとする各種がんのリスクとが逆相関することを示す約 20 編のコホート研究または症例対照研究が報告された。1981 年，Peto ら[7]は，この時点までに報告された，in vitro 実験，動物実験，疫学研究などのデータを総括して，果物・野菜中のβカロテンが抗がん作用を示す可能性を指摘し，この可能性を確証するための次の研究ステップとしてのランダム化比較試験の必要性を強調した。こののち，βカロテンの多量摂取とがんリスクの低下との関連性を示唆する疫学研究はさらに増加し，1980 年代における報告数は 125 編を超えた。1990 年代に入ると，このようないきさつを踏まえて開始されたβカロテンによるがん予防に関するランダム化比較試験の結果が相次いで報告され始める。これらの結果については 3.1 項で述べる。

2.3 ビタミンEと心血管疾患―実験的研究，疫学研究[8]

1952 年，Glavind らはアテローム性動脈硬化巣に多量の脂質過酸化物が含まれることを見いだし，動脈硬化の発生病理との関連に注目した。今日では，動脈硬化の発生に酸化ストレスの関与があるという考え方は広く受け入れられているが，その具体的なプロセスが酸化修飾仮説（oxidative-modification hypothesis）［注］として Steinberg らによって提唱されたのは 1980 年代末のことである。こののちこの仮説を支持する多くの実験的データが蓄積されてきた。さらに，80 年代末から 90 年代初めにかけて，ビタミン C，ビタミン E，プロブコールなどの抗酸化剤による動脈硬化の抑制効果を確認した一連の実験的研究が報告されている。

1990 年代に入るとビタミン E 摂取量と心血管疾患リスクに関する疫学研究の結果が報告され始める。欧州住民を対象とした断面研究（1991 年），米国の看護婦 87,245 人を対象としたコホート研究（1993 年），米国の医師 39,910 人を対象としたコホート研究（1993 年）など早い時期の報告で，いずれもビタミンE摂取量（または血中濃度）と虚血性心疾患リスクとが逆相関することが示されている。ただし，ビタミンEと心血管疾患リスクに関して報告された疫学研究の数は，先述のβカロテンとがんリスクに関する疫学研究のそれと比べると，はるかに限定的である。1990 年代後半からはビタミン E による心血管疾患予防に関するランダム化比較試験の結果が報告されるようになり，現在までにかなりの数の報告が集積されている。これらの結果については 4.1 項で述べる。

［注］

酸化修飾仮説：活性酸素によって酸化された低比重リポタンパク（LDL）が血管内皮細

胞を刺激することが発端となり，誘導されマクロファージが酸化型 LDL を取り込む。このマクロファージが動脈壁に蓄積することによってさらに LDL の酸化が促進されるなど，複雑な反応が連鎖的に起こって、動脈硬化が進展するとする考え方。

3 βカロテン補充投与によるがんの予防

3.1 ランダム化比較試験の概要

βカロテンによるがん予防に関して 1990 年代に 5 つの大規模ランダム化比較試験が実施された。これらのうち Linxian 試験（βカロテンなど 3 種の抗酸化物質の組み合わせ投与）では，胃がん・全がん罹患率の低下が認められたが，ATBC 試験および CARET 試験（βカロテンとビタミン A の組み合わせ投与）では，肺がん罹患率が増加した。PHS 試験と WHS 試験では，全がん罹患率，心血管疾患罹患率，総死亡率への影響は認められなかった。

それぞれのランダム化比較試験の概要は次に示すとおりである。

▶ビタミン，ミネラルとがん：一次予防（Linxian 試験）[9]（1993 年）

方法：中国林県（食道がん，胃がんの多発地域）の男女（40-69 歳）29,584 人を対象者として，各種のビタミン，ミネラルを組み合わせ投与（追跡期間 5 年）。

結果：βカロテン（15mg）+ビタミン E（30mg）+セレン（50μg）の投与により，総死亡率が減少（RR：0.91，95%CI：0.84-0.99，p=0.03）した。総死亡率の減少は，おもに全がん罹患率（0.87，0.75-1.00），なかでも胃がん罹患率（0.79，0.64-0.99）の減少に起因する。

▶βカロテンと肺がん：一次予防（ATBC 試験）[10]（1994 年）

方法：フィンランドの男性喫煙者（50-69 歳）29,133 人を対象者として，βカロテン（1 日 20mg）とビタミン E（1 日 50mg）を単独または組み合わせ投与（追跡期間 5-8 年）。

結果：βカロテンの投与により，肺がん罹患率が 18%（95%CI：3-36）増加した。ビタミン E の投与は，肺がん罹患率に影響を及ぼさない。肺がん罹患率に関して，βカロテンとビタミン E の相互作用は見られない。βカロテンの投与により，総死亡率が 8%（1-16）増加した。総死亡率の増加は，おもに肺がん死亡率，虚血性心疾患死亡率の増加に起因する。

▶βカロテンと肺がん：一次予防（CARET 試験）[11]（1996 年）

方法：米国の喫煙歴をもつか喫煙継続中の男女とアスベスト暴露歴をもつ男性 18,314 人を対象者として，βカロテン（1 日 30mg）とビタミン A（1 日 25,000 IU）を組み合わせ投与（追跡期間 4 年）。

結果：βカロテン+ビタミン A の投与により，肺がん罹患率（RR：1.28，95%CI：1.04-1.57，p=0.02），総死亡率（1.17，1.03-1.33），肺がん死亡率（1.46，1.07-2.00）が，それぞれ増加した。この知見に基づいて本試験は計画より 21 か月早く中止された。

▶βカロテンとがん：一次予防（PHS 試験）[12]（1996 年）
方法：米国の男性医師（40-84 歳）22,071 人を対象者として，βカロテン（1 日 50mg，隔日）を投与（追跡期間 12 年）。
結果：βカロテンの投与は，全がん罹患率，心血管疾患罹患率，総死亡率に影響を及ぼさない。

▶βカロテンとがん，心血管疾患：一次予防（WHS 試験）[13]（1999 年）
方法：米国の女性（45 歳以上）39,876 人を対象者として，βカロテン（1 日 50mg，隔日）を投与（投与期間 2.1 年，追跡期間 4.1 年）。
結果：βカロテンの投与は，全がん罹患率，心血管疾患罹患率，総死亡率に影響を及ぼさない。

［次号へ続く］

文　献

1) http://www.ext.colostate.edu/Pubs/foodnut/09338.html
2) Nunez-Selles AJ. Antioxidant therapy: Myth or reality? J Braz Chem Soc 2005;16:699-710.
3) Knight JA. Free radicals:their history and current status in aging and disease. Ann Clin Lab Sci 1998;28:331-346.
4) Hercberg S. The history of beta-carotene and cancers: from observational to intervention studies. What lessons can be drawn for future research on polyphenols?
Am J Clin Nutr 2005;81:218S-222S.
5) Tandon V, Gupta BM et al. Free radicals/Reactive oxygen species. JK-Practitioner 2005;12:143-148.
6) Ames BN. Dietary carcinogens and anticarcinogens. Oxygen radicals and degenerative diseases. Science 1983;221:1256-1264.
7) Peto R, Doll R et al. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? Nature 1981;290:201-208.
8) Diaz MN, Frei B et al. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. N Engl J Med 1997;337:408-416.
9) Blot WJ, Li JY et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. J Natl Cancer Inst 1993;85:1483-1492.
10) The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect

of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. N Engl J Med 1994;330:1029-1035.

11) Omenn GS, Goodman GE et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. N Engl J Med 1996;334:1150-1155.

12) Hennekens CH, Buring JE et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. N Engl J Med 1996;334:1145-1149.

13) Lee IM, Cook NR et al. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. J Natl Cancer Inst 1999;91:2102-2106.