

カロテノイドが緑内障の管理に及ぼす影響：米国で実施されたシステムティックレビューの結果から



画像[1]はイメージです

ウエスタン健康科学大学検眼学部（College of Optometry, Western University of Health Sciences [2]）およびゼアビジョン社（ZeaVision LLC [3]）などからなる米国の研究グループが2021年6月のNutrients誌に発表した研究論文によると[4]、視神経乳頭（optic nerve head：ONH）や網膜神経線維層（retinal nerve fiber layer：RNFL）を含む網膜内側の進行性神経変性を特徴とし、網膜神経節細胞（retinal ganglion cells：RGCs）の消失と特徴的な視野欠損をもたらす視神経障害の緑内障は、世界的に不可逆的な視野欠損の主要原因であり、2040年にはその有病率が1億1,200万人に達すると予測されており、世界人口の高齢化による緑内障の有病率上昇と相まって地球規模の健康問題であり続けるであろうとのこと。

米国および世界で最も一般的な緑内障は原発開放隅角緑内障（primary open-angle glaucoma：POAG）[5]とされています。眼圧（intraocular pressure：IOP）は緑内障の発症および進行に対して唯一確立された修正可能な危険因子とされています。一方、修正不可能な危険因子としては、年齢（60歳以上）、人種/民族（アフリカ系、ヒスパニック系、ラテン系など）、緑内障の家族歴、近視、2型糖尿病、中心角膜厚などがあげられます。現在の治療アプローチは、内科的または外科的介入によって眼圧を下げて、疾患の進行を遅らせることを目的としていますが、POAGの患者さんの大部分は眼圧が統計的に正常な範囲内に維持されているにもかかわらず、進行性の緑内障性視力低下を引き起こしています。

緑内障の病因は完全には解明されていませんが、ミトコンドリアの機能障害と酸化還元不均衡が眼圧上昇と網膜の神経変性の発症に関与している可能性が高いというエビデンスに基づくコンセンサスが広がりつつあります（いくつかの理論では、フリーラジカルの圧倒的な伝播はRGCsの損失を永続させる重要な因子であると考えられています）。したがって、緑内障性損傷における重要なメカニズムには、持続的な酸化ストレスの悪循環が

関与している可能性があります。内因性の抗酸化防御システム阻害が網膜神経変性を増強し、非常に高い代謝活性を持つ網膜は常に光にさらされているために、酸化傷害やフリーラジカル形成に対して特に脆弱であることが知られており、その感受性（もしくは易罹患性）は老化に伴って増大すると考えられています。最適な視機能および網膜の健康維持のために黄斑色素が重要であることから、同研究グループは黄斑カロテノイドレベルと緑内障性神経変性との間の神経保護的関連性について検討している文献における現在の証拠をレビューしました。

このシステマティックレビューは、Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis (PRISMA) の報告ガイドラインに従って行われました。研究グループは、2021 年 3 月 10 日以前の臨床および前臨床試験から、緑内障と黄斑色素光学密度（macular pigment optical density : MPOD）/カロテノイド（ルテインおよび/またはゼアキサンチンおよび/またはメソゼアキサンチン）との関連についての知見を報告している関連文献をすべて検索するために、PubMed、Web of Science、および Cochrane Library の 3 種類のデータベースを用いて、このテーマに関する発表論文を特定する包括的な文献レビューを実施しました。データベースの検索キーワードは以下の組み合わせとしました。

- カロテノイド (carotenoids)
- ルテイン (lutein)
- ゼアキサンチン (zeaxanthin)
- 黄斑色素 (macular pigment)
- 黄斑色素光学密度 (macular pigment optical density)
- MPOD
- 抗酸化物質 (antioxidants)
- 緑内障 (glaucoma)
- 開放隅角緑内障 (open-angle glaucoma)
- 緑内障性神経変性 (glaucomatous neurodegeneration)

最初の論文結果は適切な選択基準についてスクリーニングし、英語で入手可能なタイトルと抄録に基づいてさらに検討しました。適格な論文から、参考文献リストと引用文献から後方検索と前方検索の両方を手作業で行い、それぞれすべての関連文献を含めました。

まず、前臨床研究については、次の基準を満たしたものをレビューの対象としました。（1）低酸素/虚血の細胞培養研究、または虚血再灌流の実験動物モデル（人工的眼圧上昇または脳動脈閉塞モデル）を用いて、緑内障関連傷害における網膜細胞の生存、酸化ストレス測定、または神経変性を介した転帰に対するカロテノイド（ルテインおよび/またはゼアキサンチンおよび/またはメソゼアキサンチン）投与の効果を評価したもの。

（2）カロテノイド治療を他の治療/抗酸化剤と区別して対照と比較して分析したもの。（3）ヒトの緑内障関連傷害に適切な方法を用いたもの。

次に、観察的臨床研究については、次の基準を満たしたものをレビューの対象としました。（1）ルテインおよび/またはゼアキサンチンの食事摂取、または黄斑色素光学密度（MPOD）レベルの有効な臨床測定による開放隅角緑内障のリスクとカロテノイドレベルとの関連を評価した研究。（2）開放隅角緑内障または POAG の存在が確認された成人を対象とする研究。（3）査読のある原著論文。

最後に、前向きランダム化臨床試験については、次の基準を満たしたものをレビューの対象としました。（1）緑内障患者の臨床エンドポイントに対するルテインとゼアキサンチンを含む栄養補助食品カロテノイド

(nutraceutical carotenoid supplement) の効果を評価した介入試験。(2) 開放隅角緑内障を有するヒト成人を対象とした試験。(3) 査読を受けた原著論文。

科学データベースからの最初の検索で合計 426 件の研究を同定した後、重複する記録を削除し、参考文献リストからさらに記録を検索した結果、タイトルと抄録のスクリーニングのために 352 件の研究が残りました。これら 352 件の研究から、論文の種類に基づいて 198 件の記録を除外し、さらに前臨床研究および臨床研究の組み入れ基準により 118 件の記録を除外し、34 件の研究が全文評価の対象となることを確認しました。最後に、使用された方法論から 14 件の記録を除外した後、20 件の研究を最終的なレビューに含むこととなりました。これら 20 件の研究を分析したところ、6 件が前臨床試験 (preclinical studies)、11 件が観察臨床研究 (observational studies)、3 件がランダム化比較試験 (もしくは介入試験 interventional studies) であることが明らかとなりました (図 1)。

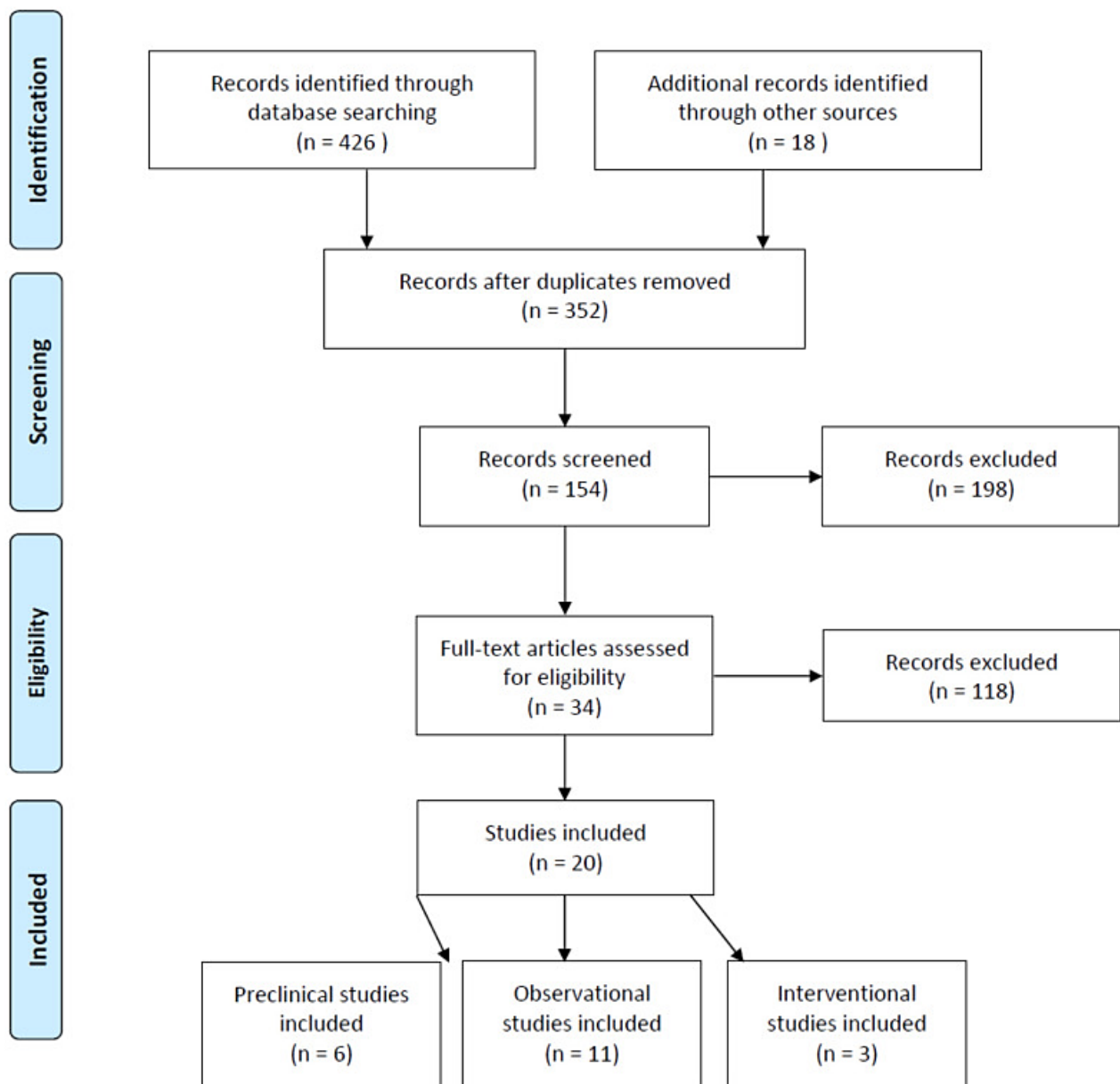


図 1. 緑内障管理におけるカロテノイドに関する論文について実施したシステマティックレビューの PRISMA フローチャート

参考 URL-4 より引用 改変

緑内障管理におけるカロテノイドについて検討した前臨床試験から

緑内障性傷害の実験モデルから得られた結果は、カロテノイドのルテインおよび/またはゼアキサンチンが網膜内側の神経変性に対して十分な神経保護効果を示すことを示していますが、これらの知見には見直さなければならないいくつかの限界がありました。まず、ヒトとげっ歯類の種の違いです。特にこれらの動物には黄斑がないこと、非ネズミモデルにおけるカロテノイド治療の効果に関する研究がないことなどが臨床応用の可能性を制限しています。さらに、サンプル数が限られているのは、緑内障が多因子疾患であるという複雑な性質に起因している可能性があります。しかしながら、ルテインとゼアキサンチンというカロテノイドの網膜神経変性に対する保護作用には、抗酸化作用、抗炎症作用、および生存促進能力があることを支持する実質的なエビデンスがあると結論づけられそうです。

緑内障管理におけるカロテノイドについて検討した臨床試験から

長時間の酸化ストレスによる抗酸化物質の減少が緑内障発症に寄与する相互に関連したメカニズムの初期段階における重要な原動力であることを強く示唆する証拠が増えています。POAG 患者の房水では、年齢をマッチさせた健常対照と比較して、総抗酸化能が有意に低下していることが一貫して報告されており、この反応は酸化ストレス因子を中和することによって酸化還元恒常性を維持し、酸化傷害を抑制しようとする内因性の抗酸化防御を含む網膜の保護機構の長年の結果であるとする考え方があります。実際、緑内障眼では、強力な抗酸化物質であるグルタチオンペルオキシダーゼとスーパーオキシドジスムターゼ（SOD）の酵素活性が亢進し、同時に血清や房水中の酸化産物マーカー（例、マロンジアルデヒド）の過剰発現が認められています。メタアナリシスで得られたデータはこれらの所見を裏づけており、POAG を含むがこれに限定されない様々なタイプの緑内障性傷害において酸化ストレスと抗酸化物質レベルの間の全身的な不均衡の一貫した証拠を提示しています。しかしながら横断的研究では、血清抗酸化能の低下は、閉塞隅角型や偽落屑型（虹彩や水晶体前嚢に白い沈着物が付着して発症する緑内障）に比べて、開放隅角緑内障患者においてより深刻である可能性が示されています。したがって、緑内障眼における持続的な酸化ストレス因子に反応した内因性抗酸化能の低下が POAG の発生と進行における重要な発症メカニズムであることは明らかでしょう。

食事性ルテイン・ゼアキサンチンの摂取量と緑内障のリスクについて

食事からのルテイン・ゼアキサンチン摂取量と緑内障発症リスクとの関連を調査した疫学研究から得られたエビデンスは有望であるものの、一定の限界がないわけではありませんでした。大規模な栄養疫学で緑内障の有病率を調査する際の固有の課題は、この神経変性視神経症の潜行性（insidious）の性質とされています。したがって、病因学的に関連する期間/曝露には、臨床徴候が ONH に相当な損傷が生じた後に初めて明らかになる結果、診断日の数年前に発生した食行動が含まれる可能性が高いと考えられています。大規模コホート研究における緑内障の有無に関する組み入れ基準にはばらつきがあり、主に自己報告症例に依存しているため、これらの結果の一般集団に対する解釈可能性が制限される可能性があります。一方、横断的コホート研究では、臨床眼科検査中の視神経画像と視野評価によって確認されました。前述の疫学研究では、カロテノイドの血清レベルと POAG リスクとの関連を直接調査したものではありませんが、ここで示された保護傾向は、高齢者や緑内障を含む眼疾患のリスクのある人において、ルテイン・ゼアキサンチンの食事からの摂取量が多いことを支持するものと考えられます。

黄斑色素光学密度と原発開放隅角緑内障について

緑内障性視神経症の病態におけるルテイン・ゼアキサンチンの黄斑色素濃度の神経保護能については、限られた数の研究で検討されていました。現在までに、緑内障眼の MPOD 濃度を明確に測定し、黄斑色素の状態と POAG の有無との関係を明らかにした臨床研究は 6 件存在します（2013 年 Igras ら、2015 年 Siah ら、2016 年 Ji ら、2018 年 Daga ら、2018 年 Siah ら、2020 年 Bruns ら）。報告間で多少の食い違

いはあるものの、一般的に緑内障では MPOD 値が有意に低下し、重症度が高いほどさらに低下する可能性が示唆されています。同様に、黄斑神経節細胞（macular ganglion cells）の菲薄化と緑内障に伴う機能的視力低下の程度との間の構造と機能の関係を立証する必要があります。MPOD と緑内障性神経変性の関係を調べたこれらの臨床研究の結果は有望ですが、以下のような限界が考えられます。

- Ji らが発表した研究を除いて、緑内障の有無に関する組み入れ基準が POAG の患者だけではなかったこと
- 2015 年に Siah らが発表した研究を除いて、MPOD レベルとの関連において、開放隅角緑内障のさまざまな亜型間で眼窩病変が均質に解析されたこと
- いくつかの研究において、眼球の健康状態（緑内障 vs 対照）に基づくサンプルサイズが比較的小さく、不均等であったこと
- すべての研究が本質的に観察のみであったこと

緑内障では MPOD が低く、重症度の高い眼ではさらに低下する可能性があるという潜在的な関係をさらに調査するためには、さらなる研究が必要とされています。

介入試験におけるカロテノイド補給

緑内障患者を対象としたランダム化比較試験において、抗酸化性微量栄養素処方による食事性カロテノイド補給の有効性を評価した前向き研究は依然として限られており、せいぜい議論の余地がある程度とされています（2015 年 Garcia-Medina ら、2018 年 Romeo Villadóniga ら、2020 年 Sanz-González ら）。

Garcia-Medina らは、軽度から中等度の POAG 患者を対象とした非盲検長期追跡調査において、 ω -3 脂肪酸の併用もしくは非併用で、ルテイン（6 mg）とゼアキサンチン（0.3～0.5 mg）を含む 2 種類の抗酸化処方を実験的に検討しましたが、試験期間終了時に群間差を立証することはできませんでした。2 年間の追跡調査後、視野欠損や FD-OCT スキャン [6] による RNFL や網膜神経節細胞層複合体（GCC：ganglion cell complex）の菲薄化を示す定量的測定に関して、いずれのサプリメントでも有意な変化を見出せませんでした。

対照的に、ルテイン（10 mg）とゼアキサンチン（2 mg）を含む抗酸化栄養補助食品を健常対照群と POAG 患者群に等しく投与した Sanz-González らの前向き研究では、6 か月間の追跡調査後、カロテノイドの補充による有意な保護傾向が認められました。POAG 群では、血漿抗酸化能が顕著に上昇し（ $p = 0.028$ ）、それに伴って抗酸化ストレス因子であるマロンジアルデヒドが有意に減少しました（ $p = 0.005$ ）。

同様の保護傾向は、偽落屑緑内障（pseudoexfoliation glaucoma）患者を対象に Romeo Villadóniga らが実施したカロテノイドサプリメント栄養補助食品の臨床試験でも観察されています。しかしながら、開放隅角緑内障傷害における正確な神経保護能を十分に決定するには、臨床試験による証拠がまだ不足しています。したがって、カロテノイド・ビタミン療法を直ちに緑内障性神経変性の管理における主要な治療とみなすには、さらなる介入研究が必要とされます。

緑内障の管理における補助的治療としてカロテノイド・ビタミン療法を用いることには理論的根拠があります。緑内障性の網膜は、持続的な酸化傷害とそれに伴う内因性抗酸化防御の枯渇により、神経細胞の生存に敵対的な環境（environment hostile）を作り出しているように思われます。緑内障の累積的な影響により、黄斑カロテノイドであるルテイン、ゼアキサンチン、メソゼアキサンチンの局在が損なわれ、網膜の健康状態が悪化し、最終的には不可逆的な視力低下につながるようです。入手可能な予備的結果に基づくと、カロテノイド・ビタミン療法は MPOD レベルを増強し、視力を向上させることが期待されており、この点について、前臨床

試験から、緑内障管理の補助的栄養補助食品としてのカロテノイド補給の相乗的神経保護効果を支持する十分な証拠が得られています。しかしながら、臨床試験から得られた結果は現時点ではほとんど議論の余地があり、かつ不十分であることから、さらなる前向き対照研究が必要とされています。したがって、この補助的な栄養補助食品によるアプローチが眼圧下降療法との併用で緑内障眼にさらなる保護効果をもたらすかどうかはまだわかりませんと論文の著者は結論づけました。

抄 録

原発開放隅角緑内障（primary open-angle glaucoma : POAG）は、依然として世界的に不可逆的失明の主要な原因である。最近のエビデンスでは、持続的な酸化ストレスと抗酸化防御の低下が緑内障性神経変性の発症における重要なドライバーであることがさらに立証されている。圧倒的な酸化傷害は複合的なミトコンドリア機能障害に起因すると思われ、この機能障害は加齢に伴うプロセスで悪化し、フリーラジカル種の異常形成を引き起こす。したがって、全身的な抗酸化能の低下は緑内障における酸化的障害をさらに悪化させ、アポトーシス、神経炎症、それに続く組織傷害を引き起こす。この系統的レビューの目的は、緑内障における補助的な栄養補助食品治療を意図して、黄斑カロテノイドであるルテイン、ゼアキサンチン、およびメソゼアキサンチンが緑内障性神経変性に及ぼす神経保護効果を調査することにある。3 種類のデータベース（PubMed、Cochrane Library、Web of Science）で包括的な文献検索を実施し、スクリーニング用に 20 の記録を同定した。ルテインは、網膜神経節細胞の生存およびシナプス活性の維持において、神経保護作用の増強を示した。臨床研究では、カロテノイドの食事からの消費量と緑内障のリスクとの間に保護傾向がみられた一方、黄斑色素中のカロテノイド濃度が高いほど、緑内障眼における視覚機能の改善と大きく関連していた。これらのデータは、カロテノイド・ビタミン療法が相乗的な神経保護効果を発揮し、緑内障管理における補助療法として役立つ能力のあることを示唆している。

Keywords : carotenoids; macular pigment; macular pigment optical density; MPOD; lutein; zeaxanthin; meso-zeaxanthin; glaucoma; primary open-angle glaucoma; retinal neurodegeneration

出典

Lem DW, Gierhart DL, Davey PG. Carotenoids in the Management of Glaucoma: A Systematic Review of the Evidence. *Nutrients*. 2021 Jun 6;13(6):1949. doi: 10.3390/nu13061949. PMID: 34204051; PMCID: PMC8228567.

参考 URLs

1. <https://buscandorespuestas.lne.es/responde-el-doctor/como-es-vivir-con-glaucoma/> [2023 年 12 月 5 日最終閲覧]
2. <https://www.westernu.edu/> [2023 年 12 月 5 日最終閲覧]
3. <https://eyepromise.com/> [2023 年 12 月 5 日最終閲覧]
4. <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/6/1949> [2023 年 12 月 13 日最終閲覧]
5. 原発開放隅角緑内障 - 17. 眼疾患 - MSD マニュアル プロフェッショナル版 (msdmanuals.com) [2023 年 12 月 6 日最終閲覧]
6. https://www.thorlabs.co.jp/newgrouppage9.cfm?objectgroup_id=10763# [2023 年 12 月 12 日最終閲覧]

免責事項

ここに記載した情報はできるだけ正確であるよう務めておりますが、内容について一切の責任を負うものではありません。確認および解釈のために、原文を参照されることをおすすめいたします。

2023 年 12 月 13 日 作成

株式会社 光洋商会 www.koyojapan.jp/

〈東京本社〉 〒104-0061 東京都中央区銀座1-19-7 JRE銀座一丁目イーストビル3F Tel: 03-3563-7531 Fax: 03-3563-7538
〈大阪支店〉 〒530-0002 大阪府大阪市北区曽根崎新地2-6-23 MF桜橋ビル10F Tel: 06-6341-3119 Fax: 06-6348-1732

