

総説

加齢黄斑変性と亜鉛

京都大学大学院 医学研究科眼科学 山城健児

要約

加齢黄斑変性は網膜の中心にあたる黄斑部分が加齢にともなって変性してくるために視野の中心部が見えにくくなる疾患である。日本人では高齢者の 50 人から 100 人に 1 人程度に見られる疾患で、治療にも関わらず急速に視力低下を来してしまうこともある。そのため早期加齢黄斑変性から後期加齢黄斑変性への進行を予防することが大切で、サプリメントの効果は AREDS, AREDS2 という二つの大規模前向き研究によって解明されてきた。AREDS では亜鉛、ビタミン C, ビタミン E, ベータカロテンの効果が示され、AREDS2 の結果をうけて、ベータカロテンの代わりにルテインとゼアキサンチンを用いることが最近では推奨されるようになった。しかしその効果は遺伝子型によって異なることも明らかとなりつつあり、今後は遺伝子型を調べることによって、最適なサプリメントを選択する時代がやってくるかもしれない。

はじめに

加齢黄斑変性は多くの先進国で高齢者の失明原因の 1 位となっている疾患で、我が国でも近年増加傾向にある。加齢黄斑変性は滲出型と萎縮型に分類され、アジア人ではその多くが滲出型である。滲出型加齢黄斑変性の進行は早く、発症してから数ヶ月で矯正視力が 0.1 以下になることも少なくない。以前は視力を改善できるような治療方法は存在しなかったが、10 年ほど前に抗 VEGF 治療薬の硝子体注射が可能となり、積極的に治療が行われるようになった。しかし、その治療効果は限定的で、視機能が元通りに回復することはいまだ不可能である。

滲出型加齢黄斑変性や萎縮型加齢黄斑変性といった後期の加齢黄斑変性に至る前段階として、網膜下に沈着するドルーゼンや、色素異常を特徴とする早期加齢黄斑変性が知られている。このドルーゼンや色素異常の大きさや数の程度が強いほ

ど後期加齢黄斑変性への進行が多くなることが知られており、後期加齢黄斑変性への移行を予防する方法が検討されてきた。

1. AREDS

1980 年代には亜鉛や抗酸化物質といったサプリメントの摂取によって、早期加齢黄斑変性から後期加齢黄斑変性への移行が予防できるのではないかと考えられ始めていた。そこで、1986 年に米国 NIH (National Institute of Health) の NEI (National Eye Institute) でこれらのサプリメントの効果を確かめるための大規模な前向き研究 AREDS (Age-Related Eye Disease Study) が計画され、プロトコルが完成された 1992 年に研究が開始された¹⁾。

AREDS で投与されたのは酸化亜鉛 80mg および抗酸化物質としてビタミン C が 500mg, ビタミン E が 400IU と、ベータカロテンが 15mg 投

与された。本研究が開始されたあとに、喫煙者ではベータカロテン摂取によって肺がんおよび心血管病のリスクが上昇するということが明らかになったため、1996 年に AREDS 参加者のうち喫煙者に対しては投薬中止またはベータカロテン以外の投与群への変更が行われた。

この研究で検討された参加者は 3,640 人で、亜鉛投与群、抗酸化物質投与群、亜鉛および抗酸化物質投与群で、後期加齢黄斑変性への進行が 75～80% 程度に抑制できることが分かった。しかし、後期加齢黄斑変性を萎縮型と滲出型とに分けて検討した結果、亜鉛および抗酸化物質摂取によって、滲出型加齢黄斑変性への進行は抑制できないということも発表された。

また、参加者からのアンケートによって普段の食生活でのルテイン、ゼアキサンチンといったカロテノイドや、ドコサヘキサエン酸 (DHA), エイコサペンタエン酸 (EPA) といったオメガ 3 長鎖不飽和脂肪酸の摂取量を計算した結果、その摂取量と加齢黄斑変性の発症・進行との間に相関を認めることも証明された。

2. AREDS2

AREDS 開始時にはルテインとゼアキサンチンの効果についての検証も行うべきであると考えられていたが、当時はまだこれらのサプリメントは製品化されていなかったために、AREDS のプロトコルには含まれなかった。そこで、ルテイン・ゼアキサンチンおよび、AREDS で加齢黄斑変性の発症・進行に影響を与えられと考えられた DHA・EPA による早期加齢黄斑変性から後期加齢黄斑変性への進行予防効果を検証するために、AREDS2 が 2006 年に開始された²⁾。

AREDS2 では 4,203 人の早期加齢黄斑変性患者が登録され、プラセボ投与群、ルテイン 10mg およびゼアキサンチン 2mg 投与群、DHA350mg および EPA650mg 投与群、ルテイン 10mg, ゼアキサンチン 2mg, DHA350mg, EPA650mg 投与群の 4 群に振り分けられて解析が行われた。これ

ら 4 群すべての参加者には AREDS の結果をうけて、酸化亜鉛 80mg, ビタミン C 500mg, ビタミン E 400IU, ベータカロテン 15mg 投与も投与されたが、ベータカロテンの必要性と亜鉛の投与量について再検討を行うために、これらの投与についても 4 群に分けて、1. ビタミン C (500mg) + ビタミン E (400IU) + ベータカロテン (15mg) + 酸化亜鉛 (80mg), 2. ビタミン C (500mg) + ビタミン E (400IU) + ベータカロテン (15mg) + 酸化亜鉛 (25mg), 3. ビタミン C (500mg) + ビタミン E (400IU) + 酸化亜鉛 (80mg), 4. ビタミン C (500mg) + ビタミン E (400IU) + 酸化亜鉛 (25mg) の比較も行われた。

後期加齢黄斑変性への進行を比較したところ、プラセボ群、ルテイン + ゼアキサンチン群、DHA+EPA 群、ルテイン + ゼアキサンチン + DHA+EPA 群の 4 群間に有意な差は認められなかったが、ルテイン + ゼアキサンチンが含まれている群と含まれていない群との比較では、ルテイン + ゼアキサンチンが有意に後期加齢黄斑変性への進行をしているという結果が得られた。さらに、ベータカロテンの有無および亜鉛の投与量に関しては、後期加齢黄斑変性への進行に影響を与えていないという結果が得られたことから、現時点で推奨されるサプリメントとしてはビタミン C (500mg), ビタミン E (400IU), 酸化亜鉛 (25mg), ルテイン (10mg), ゼアキサンチン (2mg) ということになっている。ただし、後期加齢黄斑変性を萎縮型と滲出型とに分けて検討した結果、やはり滲出型加齢黄斑変性への進行は抑制できるものの、萎縮型加齢黄斑変性への進行は抑制できないという結果が得られた。

3. 遺伝子型との関係

加齢黄斑変性の発症には喫煙などの環境因子に加えて、遺伝的な背景が影響を与えている。たとえば ARMS2 遺伝子の DNA 配列を調べると、69 番目のアミノ酸をコードしているコドンが GCT (Alanine) になっている人と TCT (Serine) になっている人がいる。このコドンの 1 番目の DNA が

父親からの染色体上の ARMS2 遺伝子と母親からの染色体上の ARMS2 遺伝子の両方が G である GG 型, 両方が T である TT 型, 片方が G でもう片方が T の GT 型に分かれることになり, 日本人では GG 型が約 5 割, GT 型が約 4 割, TT 型が約 1 割となっており, T を持っている人は加齢黄斑変性を発症する確率が高くなることが知られている³⁾.

ARMS2 遺伝子のほかに CFH 遺伝子も加齢黄斑変性の発症に影響を与えている遺伝子として有名で, これらの遺伝子型によって, 亜鉛や抗酸化物質のサプリメント効果が変わってくるのが分かってきた. 今後さらに研究が必要であるが, 各個人の遺伝子を調べたうえで, それぞれに最適なサプリメントを使用する時代がくるのかもしれない.

◆文献

- 1) Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss : AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol.* 2001 ; 119 : 1417-1436.
- 2) Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration : the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 15 ; 309 : 2005-2015.
- 3) Hayashi H, Yamashiro K, Gotoh N, Nakanishi H, Nakata I, Tsujikawa A, Otani A, Saito M, Iida T, Matsuo K, Tajima K, Yamada R, Yoshimura N. CFH and ARMS2 variations in age-related macular degeneration, polypoidal choroidal vasculopathy, and retinal angiomatous proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 ; 51 : 5914-5919.
- 4) Klein ML, Francis PJ, Rosner B, Reynolds R, Hamon SC, Schultz DW, Ott J, Seddon JM. CFH and LOC387715/ARMS2 genotypes and treatment with antioxidants and zinc for age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2008 ; 115 : 1019-1025.
- 5) Ho L, van Leeuwen R, Witteman JC, van Duijn CM, Uitterlinden AG, Hofman A, de Jong PT, Vingerling JR, Klaver CC. Reducing the genetic risk of age-related macular degeneration with dietary antioxidants, zinc, and ω -3 fatty acids : the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol.* 2011 ; 129 : 758-766.
- 6) Awh CC1, Lane AM, Hawken S, Zanke B, Kim IK. CFH and ARMS2 genetic polymorphisms predict response to antioxidants and zinc in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2013 ; 120 : 2317-2323.