

トピックス

AREDS(Age-Related Eye Diseases Study)調査試験 Age-Related Eye Diseases Study

はじめに

AREDS 調査試験は、ヒトの加齢黄斑変性(AMD: Age-Related Macular Degeneration)リスクに対する栄養補給剤の効果を調べた最初の政府援助によるものである。この試験は、米国国立衛生研究所のひとつである米国国立眼病研究所(NEI)が中核施設となって実施した大規模多施設調査である。AREDS I(多くは AREDS と記載されている)と AREDS II と 2 回の大規模調査がある。

加齢黄斑変性 (AMD: Age-Related Macular Degeneration)

加齢黄斑変性(AMD)は進行性の中心視野消失が原因でおこる変性疾患で、50歳およびそれ以上の年齢でおこる失明の主要原因である¹⁾。2000年の米国国勢調査によれば、AMDはアメリカ白人での失明の主要原因である(54%の症例)。米国では国民の老化に伴い2020年までに70%の増加が予測されている²⁾。これまでその病気についての効果的な治療はなく、いくつかの環境的および行動危険要因が特定化され、それらが改善されれば病気の進行を抑えることができる。その危険因子は喫煙、肥満、過度の日光への露出、肥満および栄養状態である。

AREDS I 調査試験

AREDS I 調査試験では、さまざまなステージのAMDの被験者にたいして高用量の栄養素を日常的に

投与してその効果を調べた。すなわち、眼底の立体カラー写真で示されるドルーゼンの存在とそのサイズ、面積、および色素異常(4)の存在に基づき、それぞれのAMD患者を4つの進行レベルに分類した(表1)。実際の調査は、1992～1998年の5年以上にわたり、AMDの進行とともに視覚機能、視力などほかの要因についての観察が注意深く行われた³⁾。

その目的は、AMDと白内障の臨床経過、発症とリスク因子の評価、AMDと視力損失の進行における高用量の抗酸化剤と亜鉛の有用性を評価、白内障と視力損失の発症と進行における高用量の抗酸化剤の有用性を評価である。

試験デザインについては、前記したように大規模多施設調査試験で、無作為対照比較前向き試験で、被験者は55～80歳(平均年齢69歳)の男女4,757名で、AMD進行段階の4段階すべての被験者を対象にした5年以上の試験である。なお、67%の被験者は、総合ビタミン剤(ルテイン非含有)を摂取。

AMD進行段階分類表、試験デザインおよび1日のサプリメントから摂取した栄養成分量は、それぞれ表1、図1および表2に示す。

結 果

ほとんどの試験評価項目で対照群に比べて抗酸化剤+亜鉛投与群が最も有効であった。一方、表1に示した、カテゴリ3または4の患者では抗酸化剤+亜鉛の併用投与が顕著な効果($p \leq .01$)を示し、ほかの投与群では

表1 被験者 AMD ステージ別分類表

カテゴリー1 (AMDなし)	2または3個の小型のドルーゼンがあるか、もしくはドルーゼンなし
カテゴリー2 (早期 AMD)	片眼または両眼に、多数の小型のドルーゼンがあるか、少なくとも一つの中型のドルーゼンがあるの
カテゴリー3 (中期 AMD)	片眼または両眼に多数の中型のドルーゼンか、少なくとも一つの大形のドルーゼンがある
カテゴリー4 (進行期 AMD)	中心窩外に地図状萎縮病変があるとき、あるいは片眼に進行した加齢黄斑変性か加齢黄斑変性による視力低下がある

表2 AREDS 推奨サプリメント処方

ビタミンC	500 mg
ビタミンE	400 IU
β -カロテン	15 mg
亜鉛(酸化亜鉛として)	80 mg
銅(酸化第二銅として)	2 mg

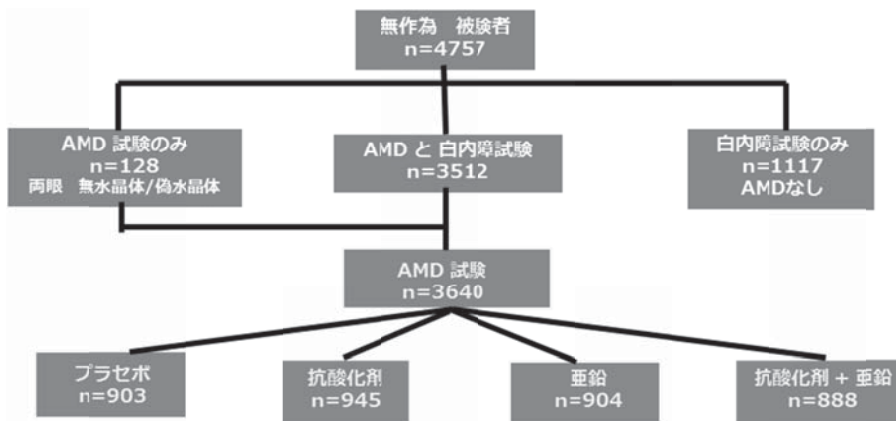


図1 試験デザイン

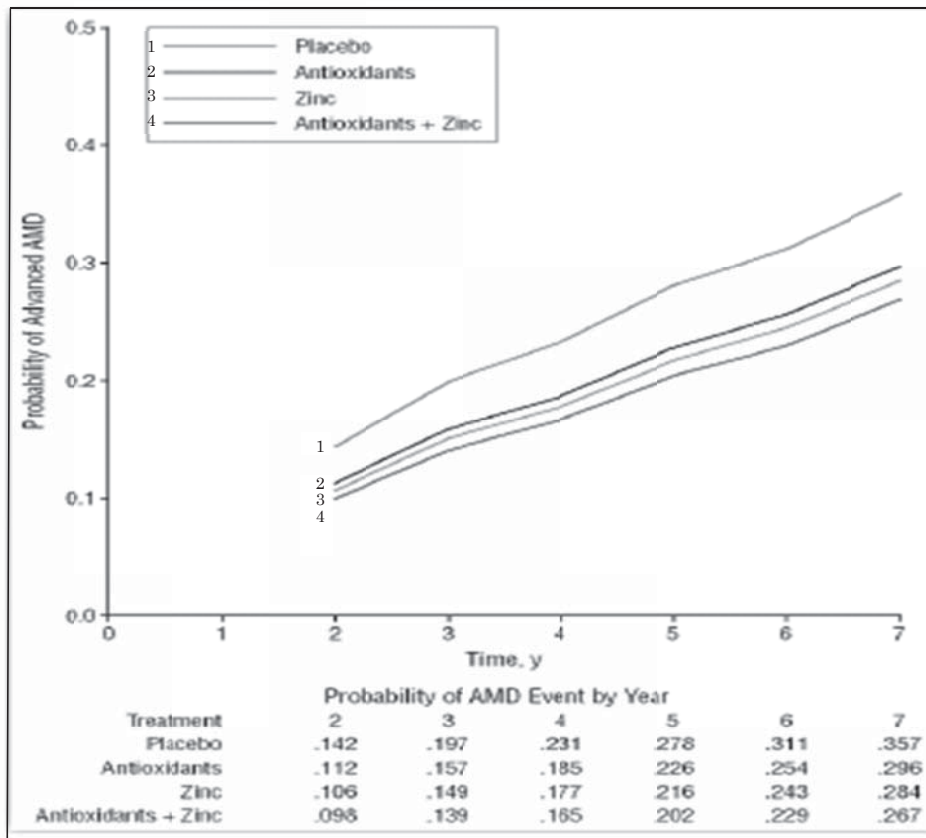


図2 進行性加齢性黄斑変性症 (AMD) の進行見込みの反復測定予測

処理グループのカテゴリ3と4の患者の少なくとも1回の眼試験からのデータ. その眼試験は悪質な病変ではないあるいは進行性AMDの兆候をもつ眼で, 73文字(20/32あるいはそれ以上)以上の視力スコアを示す眼で行われた. 光凝固のみを反映する2002年以前のイベント. AREDS 2001.

視力低下の減少が認められるものの, AMDの進行に対してかなりの逆効果がみられた. 5年目で抗酸化剤+亜鉛を摂取した被験者ではプラセボ投与の患者にくらべて進行性AMDへの進行がおおよそ28.6%減少し

た(見込み率から推定). カテゴリ3と4の患者では, 繰返し計測したデータから時間とともに進行性AMDに進行することが示された(図2)³⁾. 抗酸化剤+亜鉛の併用で強力な投与効果がみられた. この効果は, 進

行性の症状をもつカテゴリ3と4の患者で視力の低下 (VAL) を減少させた (5年目で視力低下を27%減少)。カテゴリ2, 3および4の患者が併用投与されたとき, その低下は5年目で21%減少した。進行性AMDの構成要素分析では, 抗酸化剤+亜鉛を投与された患者ではプラセボ投与の患者にくらべて進行性新血管形成のリスクが有意に減少した (28%減少)。より進行したAMD患者であるカテゴリ3と4の患者では, 地図状萎縮が減少する傾向がみられた。

一方で, 調査期間中, カテゴリ1と2の患者では病気の進行および治療効果はほとんどみられなかった。このように, これらのカテゴリでの投与効果は正確に評価されていない。血中栄養素の測定でそれぞれの栄養素は明確な血中反応を示すことから, 試験の信頼性は高いと考えられた。安全性についての統計的な有意差はなく, どの治験においても重大な副作用は報告されなかった。

高用量亜鉛長期摂取の安全性に対する検討

硫酸亜鉛として1日80mgの亜鉛をAMD患者に与えると, 視野狭窄のリスクを減少させるという結果が予備試験によって明らかになっている。しかしながら, 亜鉛を長期間摂取した場合の血清亜鉛と脂質値への影響や貧血のリスクについてほとんど報告されていない。米国では中高年層の半数以上が眼病予防のため高用量の亜鉛を栄養補助食品として摂取しており, 長期摂取による亜鉛の毒性が検討されていないことは重大な問題である。そこで, 今回薬理量の酸化亜鉛の長期間摂取による血清亜鉛と脂質の濃度やヘマトクリット値への影響について検討した。1992年から1998年にAREDS1試験に登録された55歳から80歳までの早発性から遅発性のAMD患者3640人について, 酸化亜鉛として80mgの亜鉛および酸化銅として2mgの銅を摂取した群と非摂取群に無作為に分け, 遅発性AMDの経過を検討した。この報告は, 3つの臨床施設にて717人の対象者に酸化亜鉛および酸化銅を5年間摂取させ, 血清中の亜鉛, 銅, 脂質などの濃度およびヘマトクリット値への影響を検討したものである。5年間の追跡において, 亜鉛摂取群の血清亜鉛値は17%と中程度の上昇 ($p < 0.001$) することが認められた。血清亜鉛値に関しては, 摂取1年後で特異的な効果が発現し, この効果は5年後まで持続した。しかし, 血清ヘマトクリットおよび血清銅と脂質値については, 亜鉛と銅摂取群と非摂取群間では, 5年後においても有意差はみられなかった。これらの結果から, 5年間の亜鉛80mgと銅2mgの摂取によっても造血能を反映するヘマ

トクリット値や脂質代謝を反映するHDL, LDLコレステロールおよびトリグリセリド値に影響を及ぼさないことが確かめられた。亜鉛は生体内の多くの代謝経路に関連し, 多くの酵素の構成成分である。こうした亜鉛の経口摂取による血清亜鉛値の変化とそれに対する生体反応に関する研究が進めば, 亜鉛の積極的な摂取がもたらす生体への生理学的影響が明らかになると思われる。

考察

AREDS1調査試験の結果は, サプリメントの補給はカテゴリ3と4の患者に対してAMDの進行を遅らせることを明確に示し, その補給が早ければカテゴリ2の患者におけるAMDに関連した失明を減らすことができる³⁾。施された処置の中で抗酸化剤+亜鉛の併用投与は最も優れた効果を示した。この効果はカテゴリ3と4の患者で最も明白で, AMD関与のVALおよび血管新生を含む患者のすべての評価項目で実証された。これらの知見は, 抗酸化剤と亜鉛の同時投与がAMD患者の視覚機能に対し有益な効果を示したRicherの1996年の報告⁵⁾と一致した。

抗酸化剤+亜鉛投与群は進行性AMDの進行に対して顕著なリスク軽減を示す (25%) とともに, 抗酸化剤のみの投与でも顕著なリスク軽減が期待できた (17%)。したがって, 亜鉛摂取により悪影響を及ぼす貧血症, HDLコレステロールの減少, 胃のむかつきを示す患者, あるいは亜鉛に対して禁忌反応を示す患者に対して抗酸化剤のみの摂取は好ましい選択肢となる。カテゴリ3および4でのプラセボ被験者は, 5年間でそれぞれ27%および43%の高い確率でAMDへ進行した。

本研究後にルテインのAMDおよび一般的な眼の健康への有効性が実証され⁶⁾, それらのデータの蓄積によりAREDS II調査研究ではルテインを加えることに至った。

AREDS II調査試験の結果については, 次号で紹介をさせていただきます。

Key Words : AREDS (Age-Related Eye Diseases Study), AMD (Age-Related Macular Degeneration), Randomized Clinical Trial, Antioxidant Vitamins, Zinc

¹The General Incorporated Association of International Foods & Nutrition (AIFN) Chief Executive Officer

²Kemin Japan KK. Representative Director

Kazuo Sueki¹, Masafumi Hashimoto²

¹ 一般社団法人国際栄養食品協会 (AIFN ; アイファン)
専務理事

² ケミンジャパン株式会社 代表取締役
末木 一夫¹, 橋本 正史²

文 献

- 1) AMD Alliance International (2005) <http://www.amdalliance.org>
- 2) Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, Klein R, Muñoz B, Friedman DS, Kempen J, Taylor HR, Mitchell P, Eye Diseases Prevalence Research Group (2004) Causes and Prevalence of Visual Impairment Among Adults in the United States. *Arch Ophthalmol* **122**, 477-485
- 3) Age-Related Eye Disease Study Research Group (2001) 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* **119**, 1417-1436
- 4) Age-Related Eye Disease Study Research Group (2001) The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. *Am J Ophthalmol* **132**, 668-681
- 5) Richer S (1996) Multicenter ophthalmic and nutritional age-related macular degeneration study--part 2: antioxidant intervention and conclusions. *J Am Optom Assoc* **67**, 30-49, 1996
- 6) Shao A (2001) The role of lutein in human health. *J Am Nutraceut Assoc* **4**, 8-24