

# FAQ (よくある質問)



〒107-0052 東京都港区赤坂1-9-15 日本自転車会館1号館5F ・ TEL : 03-5545-7857 ・ URL : <http://www.keminjapan.co.jp/>

## AREDS2 - よくある質問



### 加齢性眼疾患研究2 (AREDS2) とは何ですか？

加齢性眼疾患研究2 (AREDS2) は、加齢黄斑変性 (AMD) の進行に関する有効性を評価する、5年間にわたる多施設での共同の無作為化臨床試験として設計され、AMDの進行リスクが高い患者に、黄斑色素のキサントフィル (10mgのFloraGLOルテインと2mgのOPTISHARPゼアキサンチン) および長鎖オメガ-3脂肪酸またはそのいずれか1種類、350mgのドコサヘキサエン酸 (DHA)、650mgのエICOSAペンタエン酸 (EPA) を毎日、サプリメントとして経口投与しました。この試験のもう一つの目標は、AREDS1処方から亜鉛を減らし、かつベータカロテンを除外した場合、またはそのいずれか1種類を減らすか除外した場合に、AREDS1処方と同等のAMD進行リスク低下作用を示すかどうかを評価することでした。

### AREDS2の結果は、どこで見ることができますか？

最初の結果は米国医師会ジャーナル (JAMA) と JAMA Ophthalmology に発表され、オンラインでは <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1684847> と <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1685136> で閲覧可能です。また、2013年5月5日の米国眼科学会 (ARVO) 年次総会でも、AREDS2の治験責任医師であり、2本の論文を執筆した Emily Y. Chew 医学博士が結果を発表しました。Chew 医学博士は国立眼科研究所 (NEI) の臨床研究副部長です。

### 加齢性眼疾患研究1 (AREDS1) とは何ですか？

加齢性眼疾患研究 (AREDS) は、連邦政府の国立衛生研究所の1つである国立眼科研究所が、資金を提供して実施した大規模な臨床試験です。AREDS は加齢性黄斑変性 (AMD) と白内障の自然経過とリスク因子についてさらに研究し、AMDと白内障の進行に対する高用量の抗酸化剤と亜鉛の有効性を評価するために設計されました。AREDSの結果では、高用量の抗酸化剤と亜鉛が、AMDとそれに伴う失明のリスクを有意に低下させることが明らかになりました。しかし、これら同じ栄養成分は、白内障の発症または進行には有意な有効性を示しませんでした。AREDS1処方には抗酸化剤と亜鉛が含まれ、AREDS臨床試験で使用された栄養成分の一日摂取量は次の通りです。

- 500mgのビタミンC
- 400IUのビタミンE
- 15mgのベータカロテン (しばしば25,000IUのプロビタミンAと同等と表示)
- 80mgの亜鉛 (酸化亜鉛として)
- 2mgの銅 (酸化第二銅として)

AREDS1が設計された当時、ルテインとゼアキサンチンが眼の健康に与える有効性を示唆する証拠は存在しましたが、ルテインとゼアキサンチンが市販されていなかったため、AREDS1処方には含まれませんでした。この処方は通常、1日2回朝晩に等量ずつ食事と共に摂取されます。亜鉛を大量に摂取した場合に起きる銅欠乏性貧血を防ぐために、AREDS1処方には銅が加えられました。

### AREDS2では、どのような結果が得られたのですか？

AREDS2では、AREDS1処方に10mgのルテインと2mgのゼアキサンチンを加え、ベータカロテン除外を推奨する結果が得られました。AREDS2の結果では、ベータカロテンを含まないAREDS1処方に、10mgのFloraGLOルテインと2mgのOPTISHARPゼアキサンチンを追加摂取した被験者は、ベータカロテンを含むAREDS1処方と比較して、AMDへの進行が18%低下したと報告されています。このAMDへの進行リスク低下は、食事由来のルテインとゼアキサンチンの摂取量が最も少ない被験者で、さらに顕著に認められました (26%)。これは米国の一般国民に典型的な傾向であり、通常、食事を通じた1日のルテインとゼアキサンチンの摂取量は1mg未満であり、研究で有効性が証明された10mgのルテインと2mgのゼアキサンチンよりもはるかに少ない量です。結論として、AREDS2の結果では、食事由来のルテインとゼアキサンチンの高い摂取量が、AMDのリスクを下げるといふ以前の疫学データが再確認され、さらに、AREDS1処方においてベータカロテンに代えて10mgのルテインと2mgのゼアキサンチンを使用した場合の安全性と有効性も裏付けられました。

### AREDS1処方からベータカロテンを除外することの根拠は、何ですか？

この推奨は、喫煙歴のある人 (臨床試験開始までの1年以内に喫煙した被験者) がAREDS1処方に含まれるベータカロテンを摂取したとき、肺がんのリスクが上昇することが実証されたためです。AMD患者の約50%に喫煙歴があります。これらのデータは、AMD患者の半数で、ベータカロテンを含むAREDSサプリメントを摂取した場合に、肺がんになるリスクが上昇する可能性を示唆しています。ルテインとゼアキサンチンのサプリメントテーションには、肺がんのリスク上昇の危険性はありません。

## NEIがルテインとゼアキサンチンを推奨するのは、ベータカロテンの潜在的な安全性の問題が理由ですか？

いいえ。AREDS2では、食事由来のルテインとゼアキサンチンの摂取がAMDのリスク低下と関連することを証明した、ほぼ20年にわたる観察研究結果が確認されました。さらに、多数の独立した研究の査読付き論文が発表されており、ルテインとゼアキサンチンのサプリメントが眼の健康と機能に良い影響を与えることが証明されています。

## 治療群のいずれかで統計的に有意な結果が得られましたか？

試験の主要解析では、FloraGLOルテインとOPTISHARPゼアキサンチン、DHA+EPA、またはそれら2種類を合わせてAREDS1処方に追加することにより、試験の対照群であるAREDS1処方を摂取した被験者と比較し、AMDへの進行リスクがさらに25%低下するかどうかを検証されました。このデータでは、それら3治療群と対照群との比較で、AMDへの進行に有意な低下は実証されませんでした。

しかし、副次解析では、統計的に有意な主要効果が確認されました。多くの主要効果は試験の設計中に、評価対象として事前に明示されました。これらの結果が、論文およびARVOでChew医学博士が行った発表の結果・考察部分の大半を占めています。

- 食事由来のルテインとゼアキサンチンの摂取量が第1五分位の被験者に関して分析すると（摂取量が上位から下位までを五分割した中で、最低の部分第1五分位という。この時の中央値は0.7mg/日）、AREDS1処方にルテインとゼアキサンチンを含んで摂取した群は、含まずに摂取した群に対して、AMDの進行を**26%低下**させました（危険率HRは0.74）。ルテインとゼアキサンチンを含むサプリメントにより、統計的に有意な結果が得られました。
- JAMAの論文のページE6には、「ルテイン+ゼアキサンチンを加えた場合と加えない場合で、AMDへの進行を比較した結果、HRは0.91であった（ $p=0.05$ ）」と記されています。これは、ルテイン+ゼアキサンチンを摂取した群は、摂取しなかった群よりも、AMDの進行を**9%低下**させたことを意味します。
- ルテイン+ゼアキサンチン摂取群において、AREDS1処方からベータカロテンを除いて併用した群と、AREDS1処方そのものを併用した群を比較した結果、AMDの進行が**18%低下**（HRは0.82）させ、統計的に有意な結果を示しました。

## 白内障に関しては、現段階ではどのような報告がされていますか？

JAMA Ophthalmologyに掲載された結果では、白内障に関係する3点の評価項目に関するルテインとゼアキサンチンの有効性を評価しました。具体的には白内障手術への進行、白内障の発症、重度の白内障への進行です。食事由来のルテインとゼアキサンチンの摂取量が第1五分位の被験者では、白内障手術への進行が32%減少、白内障の発症が30%減少、重度の白内障への進行が36%減少しました。

## AREDS2処方中のカロテノイドが、ルテインとゼアキサンチンの血中への吸収に関して、競合することを示すデータはありますか？

JAMAの論文には、「5年目の血清中ルテイン濃度は、ルテインとゼアキサンチンおよびベータカロテン含有AREDS1処方に無作為に割り付けられた被験者において、ルテインとゼアキサンチンおよびベータカロテン非含有AREDS1処方に無作為に割り付けられた被験者よりも低かった（ $p=0.02$ ）」と記されています。これらのデータは、以前のヒトと動物での研究で観察されたように、ルテインとゼアキサンチンとベータカロテンの間で、吸収に関する競合があることを示唆しています。この競合により、AMDへの進行に対するルテインとゼアキサンチンの有意な（プラセボと比較して）効果に関し、試験結果の値が低下した可能性があります。

## AREDS2の栄養成分を得るために、メゾゼアキサンチンまたはゼアキサンチン異性体をサプリメントとして使うことはできますか？

できません。食事由来のルテインとゼアキサンチンが存在しない状態で、メゾゼアキサンチンのみをサプリメントとして使用した場合の眼の健康に対する有効性は、まだ研究されていません。このため、メゾゼアキサンチンに眼の健康に対する有効性があると言うことは非常に困難です。ルテインとゼアキサンチンを豊富に含む食事を摂ることで、眼の健康に対する効果および眼疾患のリスクを低下させた裏付けとなる科学的研究結果と、メゾゼアキサンチンのサプリメントとしての利用意義を結びつけることはできません。メゾゼアキサンチンはゼアキサンチンの構造異性体ですが、食事由来のゼアキサンチンとはかなり異なります。「ゼアキサンチン異性体」と表示された製品では、食事由来のゼアキサンチンとメゾゼアキサンチンが混合されています。メゾゼアキサンチンと「ゼアキサンチン異性体」は、AREDS1処方中のゼアキサンチンの代用にはなりません。

## AREDS2のデータで、ルテインとゼアキサンチンがカロテノイドとの競合関係が実証されたことを考慮すると、メゾゼアキサンチンまたはゼアキサンチン異性体を補うことで、ルテインとゼアキサンチンの吸収が阻害され、有効性が低下する可能性がありますか？メゾゼアキサンチンをAREDS2処方に追加すべきですか？

5本の論文で、サプリメント中のメゾゼアキサンチンの存在が、ルテインとゼアキサンチンの吸収に影響をあたえる、または損なう可能性があることと示唆されています。これらの研究では、メゾゼアキサンチンが存在する場合のルテインとゼアキサンチンの血中への取り込みが、同等レベルのルテインおよびゼアキサンチンまたはいずれか1種類をサプリメントとして摂取した場合と比較し、やや低いことが判明しました。このため、AREDS2処方にメゾゼアキサンチンを追加する科学的根拠はないと考えられます。

## ケミンおよびNEIのプレスリリースとJAMAのプレスリリースの違いについて説明してください。

JAMAのプレスリリースで重点を置いていたのは、AREDS1処方を取取る被験者に関し、3治療群の試験母集団におけるAMDへの進行リスクの低下がさらに25%上昇することを前提とする主要評価基準です。この基準は達成されませんでした。ケミンとNEIのプレスリリースでは、前述の質問で列挙した多数の統計的に有意な主要有効性基準に重点を置いております。

## 試験の被験者は、一般的な米国国民を代表していますか？

AREDS2への参加者では、ベースラインのルテインとゼアキサンチンの血清中濃度が、2005～2006年の全国健康栄養調査で標本抽出された60歳以上の一般国民よりもかなり高くなっています。AREDS2試験参加者は栄養状態が良好で、カロテノイドと野菜が豊富な食事をとっていました。被験者の食事が一般的な米国国民の食事をより忠実に摂取していたならば、AMDの進行に関し、さらに大きなリスク低下を実証できた可能性を研究者らは示唆しています。米国におけるルテインとゼアキサンチンの食事による摂取量は、通常、1日あたり1mg未満です。これは、この試験で有効性が証明された10mgのルテインと2mgのゼアキサンチン量よりもはるかに少ない量です。

## AREDS2の結果の発表で、Emily Chew医学博士は1日あたり10mgを超えるルテインのサプリメント摂取は毒性を示す可能性があるかと述べていました。これは本当ですか？

査読付き論文として発表された10件以上の試験で、被験者は1日あたり10mgを超えるルテインをサプリメントとして摂取しています。それらの試験において、毒性は実証されていません。さらに、2004年に、ルテインとゼアキサンチンの安全性は、独立した国際科学委員会であるFAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JEFCA）の評価を受けました。同会議では、ルテインとゼアキサンチンに関する安全性データに基づき、ルテイン+ゼアキサンチンの一日許容摂取量を0～2mg/kg体重と決定しました。体重70キログラムと想定すると、ルテイン+ゼアキサンチンの最大安全摂取量は1日約140mgになります。

## AREDS2の被験者とAREDS1の被験者の違いは何ですか？

AREDS1には、AMDの全段階の被験者が参加しました。AREDS2ではAMDへ進行する恐れのある患者を被験者とし、その平均年齢はAREDS1（平均年齢69歳）よりも平均5歳（平均年齢74歳）年齢を上回りました。これらの被験者の差は、AMDへの進行リスクの有意な低下もたらす可能性を示唆すると研究者らは指摘しています。さらに、AREDS1では、参加者の約67%がCentrumマルチビタミンを摂取していたのに対し、AREDS2では、参加者の約89%がルテインを含有するCentrum Silverを摂取していました。AREDS1の時点では、Centrumはルテインを含有していませんでした。

## ルテインとゼアキサンチンがAMDへの進行を軽減させると考えられる根拠は何ですか？

ルテインとゼアキサンチンは黄斑色素と呼ばれ、保護層として黄斑部に存在します。これらの栄養成分は強力な抗酸化剤として、眼の内部でサングラスやPC用メガネのような働きをし、有害な青色光を遮り、網膜組織の損傷と酸化ストレスから眼を守ります。これまでの研究により黄斑色素密度が高いほど、眼に有害とされる青色光をよりブロックし、AMDなどの特定の眼疾患リスクを軽減させることがわかっています。

## なぜルテインとゼアキサンチンは重要な栄養成分なのですか？

ルテインとゼアキサンチンは、健康な眼を維持し、視覚を保護するための必須栄養成分です。食事由来のルテインとゼアキサンチン摂取を評価した研究では、食事からのルテインとゼアキサンチン摂取量が多い人では、ルテインとゼアキサンチンをほとんど食事で摂取しない人と比較し、AMDのリスクが低いことが判明しました。

## ルテインとゼアキサンチンは、どこに存在しますか？

ルテインとゼアキサンチンは、黄斑色素と呼ばれ、眼の黄斑部に保護層として蓄積し、眼の必須栄養成分です。ルテインとゼアキサンチンは、自然界に存在するホウレンソウ、ケール、レッドベッパー、卵、トウモロコシなどの食物に含まれます。AREDS2で使われたルテインはFloraGLOブランドのルテインで、マリーゴールドを原料とするフリー体ルテインです。AREDS2で使われたゼアキサンチンはOPTISHARPゼアキサンチンという、食事を通じて摂取できるゼアキサンチンです。黄斑色素の構成要素はルテインとゼアキサンチン、3番目の黄斑色素の構成要素はメゾゼアキサンチンですが、これは食事として摂取できません。メゾゼアキサンチンは通常の食事からは摂取できないため、体内でルテインから作られます。サプリメントとしてのメゾゼアキサンチンは、ルテインとゼアキサンチンを強塩基の存在下で長時間加熱して製造され、文献では半合成物質とみなされています。

## 加齢黄斑変性 (AMD) とは何ですか？

加齢黄斑変性 (AMD) は、米国では失明と視力障害原因の第一位の疾患です。それは主に加齢に伴い進行する眼疾患で、眼の黄斑部に傷害を与え、中心視野のゆがみ、ぼやけ、欠損がおこり、自立した生活が困難になります。現在、米国だけでも1000万人近くが加齢黄斑変性と診断され、その数は2020年までに50%以上増加すると推定されるため、すべての人または知り合いの誰かが、一生のいずれかの時点で、この深刻な眼疾患の影響を受けることとなります。AMDの進行が遅く、視覚の変化が起きるまでに長い年月を要する人もいれば、進行が早く、片目もしくは両目の視力を失う人もいます。

## AMDのリスクがあるのは、どのような人ですか？

AMDは通常、50歳以上の人で起きます。加齢に伴い、リスクは上昇します。年齢以外に、次のようなリスク因子があります。

**喫煙:** 喫煙により、AMDのリスクが2倍に上昇することが研究で報告されています。

**人種:** 白人は、黒人よりもはるかに高い確率でAMDになります。

**家族歴:** AMDの家族歴がある人は、リスクが高いです。

加齢、人種、AMDの家族歴、遠視、喫煙、薄い色の虹彩、肥満、女性、食事でのルテインとゼアキサンチンの欠乏、低い黄斑色素密度など、AMDのリスク因子には様々なものがあります。家族歴や性別など、防ぐことのできないAMDリスク因子がたくさんありますが、AMDの予防のひとつは毎日ルテインとゼアキサンチンを摂取し、黄斑色素密度を増やすことです。

## ルテインとゼアキサンチンの摂取には、他にどのような効果が報告されていますか？

ルテインとゼアキサンチンの摂取は、加齢黄斑変性 (AMD) になる恐れのある人または、他の眼疾患のリスクを低減させるだけではありません。健康な眼と視力の向上は、患者本人だけでなく周囲の生活の質を向上させ、すべての人に有益です。

FloraGLOルテインを使い、60件以上のヒト臨床試験が実施され、査読付き学術雑誌に発表されています。発表されたヒト臨床試験結果では、FloraGLOルテインをサプリメントとして摂取することにより、次のような効果があることが示されました。

- 視機能の改善
- ルテイン血清中濃度の上昇
- 黄斑色素光学密度 (MPOD) の向上

### グレア (まぶしさ) からの回復。

強い光によるグレアは、日常のさまざまな状況で、だれもが影響を受ける問題です。毎日10mgのルテインと2mgのゼアキサンチンをサプリメントとして摂取し、黄斑色素密度を上げることにより、ギラギラする強い光に対する耐性が上昇すると共に、光ストレスからの回復時間が大幅に改善され、ドライバーは余裕を持って停止できることが、研究により明らかになっています。

### コントラスト感度。

物体を他の物体または、その背景から明らかに識別する能力は、コントラスト感度と呼ばれています。黄斑色素密度が高いと、うす暗いところにある物体、明るい空を背景にした鮮やかな色の物体、夜間の車や歩行者など、輪郭が判別しにくい形状を見やすくします。コントラスト感度の強化は、うす暗い条件での視機能も改善し、詳細部分を細かくはっきりと識別することが明らかになっています。黄斑色素密度の上昇によるコントラスト感度の改善が実証されています。

### 有害な青色光をブロック。

ルテインとゼアキサンチンは眼の内側のサングラスの役割を果たし、可視光中で最も有害なスペクトルである青色光を吸収し眼を守ります。そのためルテインとゼアキサンチンの摂取により黄斑色素密度が上昇すると、青色光によるダメージから眼を保護する機能が強化されます。

### 視覚処理速度。

母体での成長期に、脳の延長として網膜は形成され、視神経により脳とつながっています。網膜の中心にある黄斑色素密度が高いほど、網膜から脳への神経信号が速くなり、視覚の反応処理時間が短縮されることが、研究結果により裏付けられています。推奨量のルテインとゼアキサンチンを毎日摂取することで、黄斑色素密度が上昇し、その結果、視覚処理速度が上昇することが研究で報告されています。