

# 白内障手術後におけるアスタキサンチンの炎症抑制効果

橋本浩隆\*1,2 高橋二郎\*3 筑田 眞\*2 小原喜隆\*4

\*1 つくば橋本眼科 \*2 獨協医科大学越谷病院眼科 \*3 富士化学工業株式会社 \*4 国際医療福祉大学

## Anti-inflammatory Effects of Astaxanthin after Cataract Surgery

Hiroataka Hashimoto<sup>1,2)</sup>, Jiro Takahashi<sup>3)</sup>, Makoto Chikuda<sup>2)</sup> and Yoshitaka Obara<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Tsukuba Hashimoto Optical Clinic, <sup>2)</sup> Department of Ophthalmology, Koshigaya Hospital, Dokkyo University School of Medicine, <sup>3)</sup> Fuji Chemical Industry Co., LTD., <sup>4)</sup> International University of Health and Welfare

筆者らは、白内障手術における手術的侵襲に対するアスタキサンチン (astaxanthin : AX) の抗炎症効果の有無について、生体眼から検討を行った。白内障手術を施行した37例45眼を対象とし、手術施行に際しAXの摂取(6mg/日)の有無により、摂取群(n=21眼、平均年齢71.3±7.98歳)、非摂取群(n=24眼、71.3±9.17歳)に分類した。レーザーフレアメータ(興和社、FM-500)を用いて、術前、術後3日目、術後6日目にフレア測定を行い、両群の比較検討を行った。術前および術後6日目のフレア値は、両群間に差はなかったが、術後3日目において摂取群のフレア値は10.8±3.03 (photon count/msec)、非摂取群は13.6±5.57であり、摂取群は非摂取群と比べ有意(p<0.01)に低かった。

We examined the presence or absence of anti-inflammatory effects of astaxanthin (AX) against surgical invasion in cataract surgery. On the basis of AX intake (6 mg/day) at the time of surgery, we classified 45 eyes of 37 patients who underwent cataract surgery into intake group (n=21 eyes ; average age 71.3±7.98 years) and non-intake group (n=24 eyes ; 71.3±9.17 years). Flare intensity was measured preoperatively and at 3 and 6 days postoperatively, using a Kowa FM-500 laser flare meter. Values were compared between the groups. No difference between the groups was found regarding flare intensity before and at 6 days after surgery. However, at 3 days after surgery, flare intensity in the intake group was significantly lower than that in the non-intake group (10.8±3.03 vs. 13.6±5.57 photon count/msec, p<0.01).

[Atarashii Ganka (Journal of the Eye) 24(10) : 1357~1360, 2007]

**Key words :** アスタキサンチン, 白内障手術, 抗炎症, レーザーフレアメータ, astaxanthin, cataract surgery, anti-inflammatory, laser flare meter.

### はじめに

アスタキサンチン (astaxanthin : AX) は、エビ、カニなどの甲殻類、サケ、タイなど魚類に広く分布する赤橙色の色素であり、1937年にKuhnとSoerensenよりロブスターから初めて分離された物質<sup>1)</sup>である(図1)。AXはβ-カロテンと同じカロテノイドの一種で、強力な抗酸化作用があることが報告されており、その活性の強さはビタミンEの約1,000倍、β-カロテンの約40倍とされている<sup>2,3)</sup>。この色素は、藻類の生産するカロテノイド類が食物連鎖の結果として魚類などに蓄積されており、そのことは魚類などが自然界の酸化から身を防衛するのに役立っている。

近年この抗酸化作用が奏効する疾病との関連が注目されて

おり、抗炎症作用<sup>4-6)</sup>、抗動脈硬化作用<sup>7)</sup>、虚血性血管障害保護作用などのほか、特に臨床眼科領域では、眼精疲労<sup>8)</sup>や網膜血流改善<sup>9)</sup>など広い分野で研究報告が相次いでいる。

一方、白内障など眼科手術後の消炎に関しては、近年において非ステロイド薬点眼による治療が広く行われている。

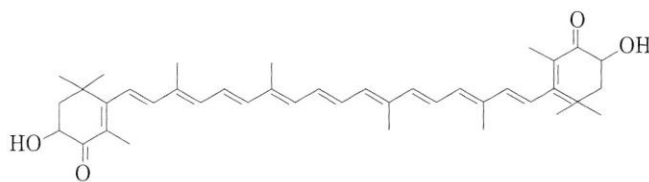


図1 アスタキサンチンの構造式

〔別刷請求先〕 橋本浩隆 : 〒305-0021 つくば市古来530 つくば橋本眼科

Reprint requests : Hiroataka Hashimoto, M.D., Tsukuba Hashimoto Optical Clinic, 530 Furuku, Tsukuba-shi 305-0021, JAPAN

AXの抗炎症作用が、白内障手術など外科手術的侵襲においても有効であれば、術後炎症を抑える手段の一つとしてのAXの位置づけも今後考えられる。今回筆者らは白内障手術後におけるAXの抗炎症作用の有効性について、生体眼から検討を行うこととした。

## I 対象および方法

### 1. 対 象

対象は、つくば橋本眼科にて白内障手術を施行した37例45眼であり、一定の期間から無作為に選出した。白内障の手術はすべて同一の術者により行われており、切開創は2.8mmで、使用した眼内レンズも同じものである。糖尿病やぶどう膜炎など、炎症をきたしやすい疾患を有する例や8ジオプトリー以上の高度な屈折以上を有する例、核の硬化が著しい例、手術が難渋した例、他のサプリメントを摂取している者は除外した。AXの摂取にあたっては、対象者に研究の趣旨をよく説明し、本人の同意を得て研究を行った。研究のためAXの摂取が必要である期間中において、何らかの理由により摂取継続を希望しない例は、速やかに摂取を中止することとし対象外とした。

AXを摂取した群（以下、AX+群）は21眼、摂取しない群（以下、AX-群）は24眼である。平均年齢は、AX+群で71.3±7.98歳、AX-群で71.3±9.17歳であり、両群間に差はなかった。

### 2. 方 法

興和社製のレーザーフレアメータFM-500を用いて、術前、術後3日目、術後6日目の前房蛋白濃度測定（以下、フレア値）を行い、両群の比較検討を行った。フレアメータは測定誤差を考慮するために、計測値として5回以上の測定値の平均値と標準偏差が表示されるように設計されている。今回はデータの収集にあたり、1回の計測として5回の測定値を求めることとし、その5回すべてのフレア値を用いて解析を行った。データの解析には、Mann-WhitneyのU検定を使用した。

フレア値の計測に関しては、対象者の協力の負担を最小限にするため一般の周術期の診療スケジュールに合わせて行うように配慮し、術後は3日目と6日目に行うこととした。計測に際し、検査員（視能訓練士）が対象者におけるAX摂取の有無についての情報がない環境下で検査を行った。

手術後の消炎に対する点眼薬の処方、リン酸ベタメタゾンナトリウム（商品名：0.1%リンデロン<sup>®</sup>）1日4回のみである。研究への参加の有無によって、術後の消炎剤を変更した例はない。

AXの摂取量は1日6mgであり、手術当日から術後6日目までの間、毎日継続して摂取した。AXの摂取には、市販品サプリメントであるアスタビータ（富士化学工業株式会社

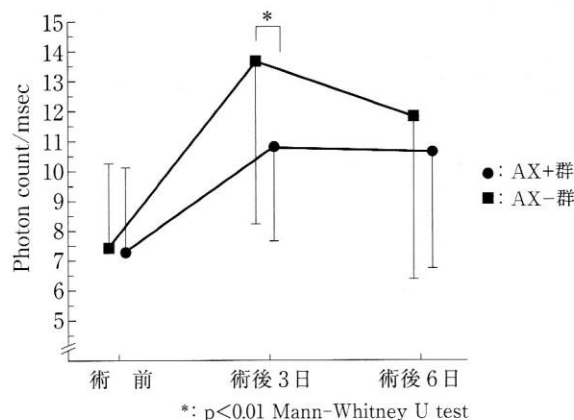


図2 アスタキサンチン摂取の有無とフレア値の関係

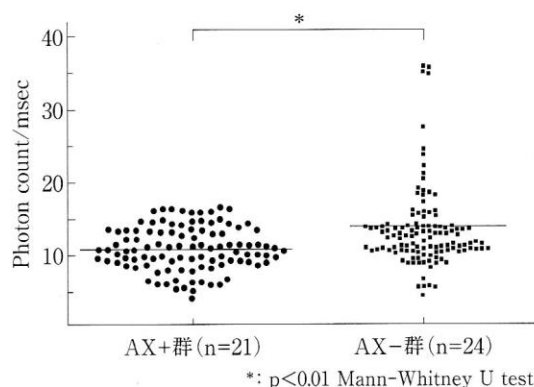


図3 術後3日目におけるアスタキサンチン内服の有無とフレア値の比較

製)を用いた。

## II 結 果 (図2, 3)

フレア値は、術前、AX+群7.42±2.12 (photon count/msec)、AX-群7.32±2.89、術後6日目でAX+群10.6±3.98、AX-群11.9±5.66であり両群間に差はみられなかったが、術後3日目のフレア値は、AX+群10.8±3.01、AX-群13.6±5.57であり、有意(p<0.01)にAX+群が低値であった。標準偏差もAX+群がAX-群と比べて安定していた。

## III 考 按

近年、疾病の発生や進展の機序と活性酸素の関連が注目され、さまざまな分野での研究が進んでいる。眼科領域においても例外ではなく、白内障や糖尿病網膜症、ぶどう膜炎や加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration: AMD) など種々の病態との因果関係が報告されている<sup>10)</sup>。サプリメントとしては、AMDに対しルテインが臨床試験により有効であるとされ、AMD患者に推奨されている<sup>11,12)</sup>。

AXは、強力な天然抗酸化物質として報告されている物質

である。その強力な抗酸化作用によりさまざまな有用性が知られていることからサプリメントとして普及しつつあり、現在もその有用性に関する研究は多方面から積極的に進められている。筆者らのグループも、今現在、AXの種々の作用につき白内障手術対象者の協力を得てヒト生体試料からの生化学的な追究を行っているが、今回は、AX摂取をした白内障手術患者の術後の消炎が非摂取者と比べ順調であった点に着目し、レーザーフレアメータによる臨床的な検査結果から、その炎症抑制効果について検討を行ってみた。

前房内の術後の炎症は、フレア値でAX摂取の有無から比較すると術後3日目のデータにおいてのみ有意差 ( $p < 0.01$ ) がみられ、AX+群で炎症が抑制されていた。今日の白内障手術は小切開化が進んでいることから術後炎症は元々あまり強くはないため、術後6日目では両群で差がなかったと思われる。AXの内服者は術後のフレア値が少ないだけではなく、細隙灯顕微鏡による観察においても強角膜創を覆う結膜の術後炎症所見は術後早期(2~3日)から少なかった。

AXの抗炎症効果についての近年の知見としては、ラットのカラゲニン誘発炎症モデルで有効であったと報告されている<sup>4)</sup>。また、ラットを用いたリポ多糖(LPS)刺激による実験的ぶどう膜炎モデル(endotoxin induced uveitis:EIU)において、AX投与により、前房水中の炎症細胞数、蛋白濃度、NO(一酸素窒素)濃度、プロスタグランジンE<sub>2</sub>濃度およびTNF(腫瘍壊死因子)- $\alpha$ 濃度が減少し、さらに虹彩・毛様体において好中球の走化性に関与するインターロイキン-8の転写因子であるNF(nuclear factor)- $\kappa$ Bの抑制作用がみられたとされている<sup>5,6)</sup>。今回の白内障術後の消炎抑制作用においてもヒト前房内レベルで同様な効果があったのではないかと推察されるが、AXのヒト生体における消炎作用のデータ・報告は現時点においてほとんどないため、その炎症抑制作用機序の詳細は不明であり、今後の研究が待たれる。現在筆者らが行っているヒト生体試料からのAXの生化学的な検討が進めば、術後の抗炎症作用を説明することにつながる可能性も十分ある。

40歳以上の女性では、エストロゲンなど女性ホルモンの低下により、過酸化反応が進行しやすいことが知られている。抗炎症作用が抗酸化作用に起因することを考慮するならば、術後のフレア値に性差がみられることも考えられるが、今回のデータでは男女の比率に偏りが大きかったため比較検討ができなかった。今後、AXの研究にあたっては、炎症との関連のみならず、特に酸化関連物質の測定を行う場合においては性差も考慮しての検討に興味がもたれる。

今回は、AXの摂取量を1日量6mgとしている。市販品サプリメントであるアスタキサンチンを用いて研究を行ったため、サプリメントとしての推奨摂取量であるAX1日量6mgをそのまま用いて研究を行った。推奨量の決定に関しては、

健康成人を対象とした摂取量設定試験が報告<sup>13)</sup>されており、そのなかでAX1日量6mg以上の摂取で眼の調節力向上および眼精疲労でみられる自覚症状改善効果があったとされていることから、アスタキサンチンの摂取量としてAX1日量6mgが現在採用されている。AXの炎症抑制効果の判定を厳密に行うならば、医薬品ほどに臨床試験で各段階の用量設定を行うことが望ましいが、今回は対象者の負担や人数的・期間の問題から1日量6mgのみの摂取量でデータ収集を行うこととした。

AX摂取における安全性に関しては、ヒトでの報告<sup>14,15)</sup>で1日量6mgで12週間の長期摂取や1日量30mgで4週間の過剰摂取で有害事象はみられておらず、ラット単回投与毒性試験においては2,000mg/kg投与においても死亡例はなく、Ames試験(復帰突然変異試験)でも変異原性は陰性であったとされ毒性学的に問題がないと結論づけられている<sup>16)</sup>。食品安全委員会の「15消安第1321号に係る食品健康影響評価の結果通知について」(医食第281号の1、平成16年3月11日)では、飼料添加物AXは自然界に広く存在し、食品として通常に摂取していること、AXは食品添加物および飼料添加物として使用実績があることから1日摂取許容量を設定しないとされている。以上のごとく、AXは、現在、安全性が高く評価されている物質である。

今回の研究から、AXは白内障手術後において、手術侵襲が強い術後2~3日目の早期の炎症を抑制する効果があるものと考えられた。AXは、今後、眼科手術後の一つの消炎剤としての位置づけが期待される物質である。

本論文の要旨は第46回日本白内障学会にて発表した。

## 文 献

- 1) Kuhn R, Soerensen NA: The coloring matters of the lobster (*Astacus gammarus* L.). *Z Angew Chem* **51**: 465-466, 1938
- 2) Miki W: Biological functions and activities of animal carotenoids. *Pure Appl Chem* **63**: 141-146, 1989
- 3) Shimizu N, Goto M, Miki W: Carotenoids as singlet oxygen quenchers marine organism. *Fish Sci* **62**: 134-137, 1996
- 4) Kurashige M, Okimasu E, Inoue M et al: Inhibition of oxidative injury of biological membrane by astaxanthin. *Physiol Chem Phys Med NMR* **22**: 27-38, 1990
- 5) Ohgami K, Shiratori K, Kotake S et al: Effects of astaxanthin on lipopolysaccharide-induced inflammation in vitro and vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **44**: 2694-2701, 2003
- 6) Suzuki Y, Ohgami K, Shiratori K et al: Suppressive effects of astaxanthin against rat endotoxin-induced uveitis by inhibiting the NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Exp Eye Res* **82**: 275-281, 2006
- 7) Iwamoto T, Hosoda K, Hirano R et al: Inhibition of low-

- density lipoprotein oxidation by astaxanthin. *J Atheroscler Thromb* **7**: 216-222, 2000
- 8) 長木康典, 三原美晴, 塚原裕樹ほか: アスタキサンチン含有ソフトカプセル食品の調節機能及び疲れ眼に及ぼす影響. *臨床医薬* **22**: 41-54, 2006
  - 9) 長木康典, 三原美晴, 高橋二郎ほか: アスタキサンチンの網膜血管血流におよぼす影響. *臨床医薬* **21**: 537-542, 2005
  - 10) 小原喜隆: 第99回日本眼科学会総会 宿題報告 I 活性酸素・フリーラジカルと眼疾患 活性酸素・フリーラジカルと白内障. *日眼会誌* **99**: 1303-1341, 1996
  - 11) 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* **119**: 1417-1436, 2001
  - 12) Moeller SM, Parekh N, Tinker L et al: Associations between intermediate age-related macular degeneration and lutein and zeaxanthin in the Carotenoids in Age-related Eye Disease Study (CAREDS): ancillary study of the Women's Health Initiative. *Arch Ophthalmol* **124**: 1151-1162, 2006
  - 13) 新田卓也, 大神一浩, 白取謙治ほか: アスタキサンチンの調節機能および疲れ眼におよぼす影響—健常成人を対象とした摂取量設定試験—. *臨床医薬* **21**: 543-556, 2005
  - 14) 塚原寛樹, 福原育夫, 竹原 功: アスタキサンチン含有ソフトカプセル食品の健常成人に対する長期摂取における安全性の検討. *健康・栄養食品研究* **8**: 27-37, 2005
  - 15) 大神一浩, 白取謙治, 新田卓也ほか: アスタキサンチンの過剰摂取における安全性の検討. *臨床医薬* **21**: 651-659, 2005
  - 16) 高橋二郎, 塚原寛樹, 湊 真正: ヘマトコッカス藻アスタキサンチンの毒性試験—Ames 試験, ラット単回投与毒性試験, ラット90日反復経口投与亜慢性毒性試験—. *臨床医薬* **20**: 867-881, 2004

\* \* \*