

ビジュアルディスプレイターミナル負荷により  
誘導された一時的眼調節機能低下に対する  
標準ビルベリー含有食品摂取の効果  
—無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー比較試験—

Standardized Bilberry Extract (SBE) Effects for Temporal Degeneration  
of Ocular Accommodation Induced  
by Visual Display Terminal (VDT) Stress  
—A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Study—

磯村 望<sup>1)</sup> 阿部 哲朗<sup>1)</sup> 北市 伸義<sup>2,3)</sup>

ABSTRACT

**Objectives** Ciliary body tension causes a temporal degeneration in ocular accommodation function. A symptom called “smartphone presbyopia” is reported as a temporary decline in eye accommodation function. Standardized Bilberry Extract (SBE) intake has been reported to alleviate ciliary body tension. We investigated whether SBE intake, which can reduce ciliary body tension, can improve smartphone presbyopia.

**Methods** A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover comparative study was conducted on 30 subjects. Subjects were ingested the test food (107 mg SBE, as 40 mg Vaccinium Myrtillus Anthocyanins (VMAs)) or placebo food once a day for 2 weeks. On the last day of intake, Visual Display Terminal (VDT) loading was performed, and choroidal blood flow test, near visual acuity test, and VAS-based eye fatigue survey were conducted before and after VDT loading.

**Results** Compared to the placebo group, the SBE intake group showed significant suppression of near vision loss (smartphone presbyopia) ( $P=0.035$ ), significant inhibition of ocular tissue blood flow reduction ( $P=0.039$ ), and significant alleviation of ocular fatigue ( $P=0.047$ ).

**Conclusions** This study could suggest that SBE intake improves near visual acuity (smartphone presbyopia).

(UMIN-CTR ID: UMIN000051795)

(Jpn Pharmacol Ther 2024 ; 52 : 499-510)

**KEY WORDS** Bilberry, Anthocyanin, Eye strain, Smartphone presbyopia, Choroidal blood flow

<sup>1)</sup>株式会社オムニカ <sup>2)</sup>北海道医療大学病院 <sup>3)</sup>北海道大学

Nozomi Isomura and Tetsuro Abe: Omnica Co., Ltd.; Nobuyoshi Kitaichi: Health Sciences University of Hokkaido Hospital Director, Department of Ophthalmology Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine Hokkaido University Visiting Professor

## はじめに

近年、わが国におけるスマートフォンの普及は著しく、令和3年総務省調査によると、世帯の保有割合は88.6%、個人の保有割合は74.3%と推移しており、SNS（ソーシャルネットワーキングサービス）を利用する個人の割合は78.7%に達している<sup>1)</sup>。スマートフォンを利用したショッピングやゲーム等、通話以外の利用法も一般化しており、従来のような業務上のビジュアルディスプレイターミナル(visual display terminal, 以下、VDT)作業に限らず個々人の生活時間におけるVDT機器使用時間がすべての年齢層で増加している<sup>2)</sup>。しかしながらスマートフォンを主体とするVDT機器の便益の裏には、健康維持増進の観点として課題解決が期待される弊害が存在する。

中年期以降において水晶体の硬化に伴い、ピント調節力が減弱して近方視が困難となる老化現象は、老視と定義される<sup>3)</sup>。一方、若年壮年層においてもVDT機器ストレス（以下、VDT負荷）による毛様体筋の緊張を一因とする水晶体の調節が一時的に困難になる老視様症状が報告され、この症状は「スマホ老眼」とよばれることがある<sup>4)</sup>。

スマホ老眼は、毛様体筋緊張を緩和することにより改善が可能であると考えられており<sup>5)</sup>、そのためには、一義的に眼の休息が提案されるが<sup>6,7)</sup>、現代社会においては任意に眼の休息時間を確保しにくいことも多く、休息以外の方法で毛様体筋の緊張を緩和または抑制する方法が現在も検討されている<sup>5,8)</sup>。

ビルベリー (*Vaccinium myrtillus* L.) は北歐に自生するツツジ科スノキ属の低木で、その果実はジャムやヨーグルト用ソースなどに古くから食用利用されてきた。果実には5種類のアグリコンにグルコース、ガラクトース、アラビノースの3種類いずれかの単糖が結合した、組み合わせ合計15化学構造のアントシアニン配糖体が含まれており、この総称であるビルベリー由来アントシアニン (*Vaccinium myrtillus anthocyanins* 以下、VMAs) は夜間視力の向上など視機能にかかわる研究がなされている<sup>9~12)</sup>。また、VMAsは約50年前に欧州で血流改善の医薬品として登録された成分であり<sup>13,14)</sup>、その機序として *in vivo*, *in vitro* 試験で血管細胞への抗炎症・抗酸化作用が示唆され<sup>15,16)</sup>、血中濃度による体内動態も詳しく調査がされている<sup>17)</sup>。これまでわれわれは、VMAsを規格成分とした標準化ビルベリーエキス (standardized bilberry extract 以下、SBE) を用いて臨床試験を多数行い、毛様体筋の緊張緩和作用についてもVMAsの有効性を報告してきた<sup>18~21)</sup>。しかし、スマホ老眼の程度を近方視力に数値化して評価を行ったうえで、眼疲労および血流変化をVMAs摂取の下で同時観察した臨床研究はこれまでに報告がされていない。

本研究では、VDT負荷によって眼組織血流、近方視力および眼疲労に変動が生じるか、VMAs摂取がその変動に対して影響を与えるかどうかを確認した。そして、VMAs摂取の介入が血流改善の変動を示す場合には当該VMAs摂取が視機能を改善させるかという調査を目的に、スマホ老眼（近方視力）検査、および眼疲労VAS検査にて自覚的かつ他覚的な観察を行った。この試験ではVMAs摂取の介入を正しく評価するために、群間の個体差の影響を受けないようにクロスオーバー試験を採用した。VMAsの摂取がVDT負荷によるそれぞれの変動に影響を与えるかどうかを観察することからVDT負荷前後の変化量を評価した。

本研究では、VDT負荷によって眼組織血流、近方視力および眼疲労に変動が生じるか、VMAs摂取がその変動に対して影響を与えるかどうかを確認した。そして、VMAs摂取の介入が血流改善の変動を示す場合には当該VMAs摂取が視機能を改善させるかという調査を目的に、スマホ老眼（近方視力）検査、および眼疲労VAS検査にて自覚的かつ他覚的な観察を行った。この試験ではVMAs摂取の介入を正しく評価するために、群間の個体差の影響を受けないようにクロスオーバー試験を採用した。VMAsの摂取がVDT負荷によるそれぞれの変動に影響を与えるかどうかを観察することからVDT負荷前後の変化量を評価した。

## I 対象と方法

## 1 試験実施体制

本試験は、ヘルシンキ宣言（2013年WMAフォルトレザ総会〔ブラジル〕で修正）および人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）（令和5年3月27日一部改正）を遵守した。本試験は、被験者の人権および安全性と試験データの信頼性の確保を図るため、2023年7月27日にうえのあさがおクリニック倫理審査委員会での審議、承認のもとに実施された。試験責任医師または試験協力者は、事前検査を実施する前に、書面によるインフォームドコンセントを被験者ごとに実施した。その際、この試験への参加は自由意思であること、同意しなくても不利益を受けないこと等を十分に説明し、同意は文書によるものとし、被験者本人の署名をもって同意を取得した。本試験はUMIN Clinical

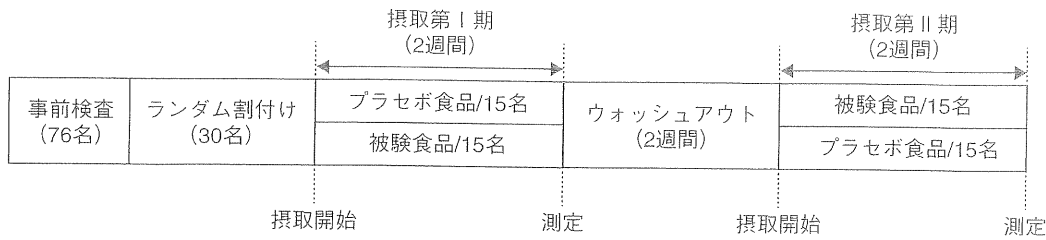


図 1 試験スケジュール

Trials Registry に登録 (試験 ID: UMIN000051795) された。

## 2 被験者

ボランティア会登録者に対し、被験者募集時に電話での聞き取り調査を行い、試験対象者に該当する 76 名に対して事前検査を行って、選択基準に該当し、除外基準に抵触しておらず、試験責任医師の判断により試験参加が妥当と判断された者のなかより、被験者選抜基準に準じ 30 名を目標に選抜し本試験の被験者とした。

症例数の設定根拠は、評価項目の群間比較および摂取前後の比較において統計学的検定および推定を実施できる例数を 25 名/群と推測した。脱落を考慮し、必要症例数を 30 名/群と設定した。

### 1) 選択基準

- ①試験参加の同意取得時点での年齢が 20 歳以上 65 歳未満の男性および女性
- ②健康な者で、慢性身体疾患がない標準的な日本人
- ③裸眼または矯正視力が両眼視力 0.7 以上で、コンタクトレンズを使用していない者
- ④本試験の目的、内容について十分な説明を受け、同意能力があり、よく理解したうえで自発的に参加を志願し、書面で本試験参加に同意できる者
- ⑤指定された検査日に来所でき、検査を受けることのできる者
- ⑥試験責任医師が本試験への参加を適当と認めた者

### 2) 除外基準

- ①なんらかの疾患を患い薬物治療を受けている者
- ②精神疾患、睡眠障害、高血圧、糖尿病、脂質異常症、眼疾患や重篤な疾患の既往歴・現病歴のある者
- ③肝、腎、心、肺、血液等の重篤な既往歴・現病歴のある者
- ④消化器官に重篤な併存疾患および既往歴のある者
- ⑤過去 1 ヶ月において、疾患治療を目的とした、薬

物の服薬習慣のある者 (頭痛、月経痛、感冒などの頓服歴は除く)

- ⑥眼内レンズ使用者
- ⑦BMI が 30 以上の者
- ⑧薬物および食品アレルギーを有する者
- ⑨現在、ならびに過去 3 ヶ月以内において眼関連機能改善を標榜、またはビルベリーならびに眼への効果が期待される有効成分が含まれている、機能性表示食品、健康食品、サプリメント類の継続的な摂取習慣のある者、また試験期間中に摂取予定のある者
- ⑩日常的な飲酒量が純アルコール換算で週平均 60 g/日を超える者
- ⑪試験期間中、生活習慣を変更する可能性のある者
- ⑫夜間勤務者
- ⑬妊娠中、授乳中あるいは妊娠の可能性のある者
- ⑭現在、他の臨床試験に参加している者、他の臨床試験参加後、3 ヶ月間が経過していない者
- ⑮本人または家族が健康・機能性食品および化粧品を開発・製造もしくは販売する企業に従事している者
- ⑯その他、試験監督者からの指示に従うことができない、または試験責任医師が本試験の対象として不適当と判断した者

## 3 試験方法

本試験は無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー比較試験とした。事前検査から試験終了までの試験スケジュールを図 1 に示す。

被験者の選抜基準は、事前検査において選択基準に該当し、除外基準に抵触しておらず、試験責任医師の判断により試験参加が妥当と判断された者のなかより 30 名を本試験に選抜した。なお、選抜の際には被験者背景ならびに性比も考慮した。

被験者の割付け方法は、性別ならびに事前検査に

表 1 試験食品の含有成分の配合量  
(ハードカプセル1粒あたり)

成分名	被験食品 (SBE 含有食品)	プラセボ食品 (SBE 非含有食品)
SBE (VMAs)	107 mg (40 mg)	—
ステアリン酸カル シウム	11.2 mg	—
セルロース	161.8 mg	—
デキストリン	—	280 mg
HPMC	70 mg	70 mg

おける年齢, 眼組織血流, 動体視力測定値を層別因子とし, 層別ブロック化ランダム化法にて2グループに無作為に割り付けた後, 割付け責任者は最終的にその他指標に関しても割付けグループ間で著しい隔たりがないことを確認した。

被験者には摂取第I期および摂取第II期に試験食品1カプセルを2週間1日1回, 水またはぬるま湯とともに摂取(原則朝食前または昼食前の空腹時)させ, 各摂取最終日に測定を行った。ウォッシュアウト期間は, 本研究と同様にVMAsを評価成分とした既報を参考に2週間に設定した<sup>19,22)</sup>。

事前検査の流れは, 試験説明会を実施し, 試験の同意を取得した後, 被験者背景調査, 体感アンケート調査, 検査員による聞き取り調査, 身長/体重/体脂肪率/BMI, 血圧/脈拍, 視機能検査(眼組織血流, 動体視力), 医師による問診, VDT負荷練習, 眼科系検査(視力検査, 屈折検査, 優位眼判定, 眼圧検査, 眼底検査, 細隙灯顕微鏡検査)の検査順で行った。

摂取2週間後の測定の流れは, 検査員による聞き取り調査, 体重/体脂肪率/BMI, 血圧/脈拍測定, 医師による問診/有害事象判定, VDT負荷前視機能検査(眼組織血流, 動体視力測定, 深視力測定, 暗順応測定, 近距離視力検査), 体感アンケート調査, VDT負荷, VDT負荷後視機能検査(眼組織血流, 動体視力測定, 深視力測定, 暗順応測定, 近距離視力検査), 体感アンケート調査, 血圧/脈拍測定, 医師による問診/有害事象判定の測定順で行った。

なお, 本試験におけるVDT負荷は, 液晶ディスプレイ(10.1型タブレット)を手指で操作しゲーム(太鼓の達人プラス)を30分間行うことと設定した。

表 2 試験食品の栄養成分(ハードカプセル1粒あたり)

成分名	被験食品 (SBE 含有食品)	プラセボ食品 (SBE 非含有食品)
熱量	1.65 kcal	0.403 kcal
タンパク質	0.007 g	0 g
脂質	0.024 g	0 g
炭水化物	0.351 g	0.272 g
ナトリウム	0.205 mg	0.0003 mg

#### 4 試験食品

試験食品は(株)オムニカから提供され, 被験食品(SBE含有食品)ならびにプラセボ食品(SBE非含有食品)の2種とした(表1, 2)。

SBEは, ビルベリー果実由来の純化物で, 定性的に15種類のアントシアニン組成比率が管理され, 定量的に欧州薬局方の公定試験法でアントシアニン配糖体として37.0%を含有し, 経口摂取後のアントシアニン体内動態が制御されているビルベリー果実抽出物が(株)オムニカから提供された(Appendix 1, 2)。

なおSBEの規格基準については以下のとおりである。

基原材料: SBEは, 基原材料としてVMAsを約0.575% (±0.35%) 含み, そのインタクト構造がAppendix 1, 2を標準とする組成であることが確認された純度98%以上の *Vaccinium myrtillus L.* 食用等級のビルベリー果実を基原材料とする。

製法: 基原材料(食用等級果実)を極性溶媒で抽出したあと, 精密ろ過工程と合成吸着樹脂による純化工程を行い, ヒト消化液中でフラビリウムイオンアントシアニンとして全溶解される組成物を乾燥させた粉末として得られる。

成分: *Vaccinium myrtillus L.* 由来100%の粉末であり, 当該SBEの組成は, アントシアニン約37% (AOAC法), 有機酸類3~5%, その他フラボノイド3~5%, その他フェノール類3~7%, 糖類10~15%, 水溶性食物繊維40~45%であり, q-NMR補正した個別15種標準品で完全定量した場合, 粉末中のVMAs含有率は約31% (±0.5%) として定量され, 定性される15種類のVMAsの組成比率はAppendix 2の含有序列として再現的に得られる。

以上の基原材料, 製法, 成分を規格基準としてい

る。

試験委託者は、試験食品をそれぞれ外見上識別できないようにし、該当する識別記号を印字して割付け責任者に納品した。また、識別記号を厳封して割付け責任者に送付した。割付け責任者は、試験委託者から送付された各試験食品を視覚・嗅覚での判別不能性を確認した。識別不能性確認後、割付け責任者は、被験食品およびプラセボ食品を無関係の管理記号に置き換えて二重盲検化した。管理番号は対応表とともに厳封し、開錠まで割付け責任者が保管した。

## 5 評価項目

### 1) 眼組織血流

眼組織血流はレーザースペックルフローグラフィ (LSFG: Laser Speckle Flowgraphy) LSFG-NAVI (ソフトケア(有)) を用い撮影し、LSFG Analyzer (ソフトケア(有)) にて変量解析を行った。測定方法は、遮光条件下で椅座位にて、左眼の脈絡膜の撮像を行い、脈絡膜の血流値 (MBR) を求め、眼組織血流値として評価に用いた。なお、当該数値は眼疾患の進行や寛解の判別情報を提供し得る医療データとして利用されている。

LSFG は、レーザー散乱を利用して血流を画像化する方法である。レーザーで生体表面を照明すると、散乱光が干渉し合って、ランダムな斑点模様をつくる。この模様はレーザースペックルと一般によばれ、得られたデータは LSFG Analyzer で眼組織血流値を的確に表す値に変換される<sup>23,24)</sup>。

MBR は mean blur rate の略で、平均ブレ率を表す。写真を撮るときに早く動く物体の画像はブレるが、このブレ率を数値化して表したもので、血球の移動速度に比例する<sup>25)</sup>。

なお、眼組織血流は、左眼のみを測定している報告があり<sup>26,27)</sup>、心臓からの右眼と左眼と血管の長さの違いにより、右眼では心拍の影響を観察しやすく、左眼では自律神経系の影響を観察しやすいことが報告されている<sup>28)</sup>。SBE には自律神経系に対する影響が示唆されていることから<sup>22)</sup>、本試験でも左眼を検査眼に指定した。今回の試験では VDT 負荷により誘発される血流への増減影響度を測定するために、VDT 負荷によって生じる負荷前後の区間における MBR の差値 (以下、変化量) を脈絡膜血流の

尺度とした。

### 2) 近方視力

近方視力はログマー近点視力表 (30 cm 用) を用いて測定し、LSFG で眼組織血流を観察した左眼を検査眼に選定した。測定方法は、裸眼の左眼にて視標より 30 cm の距離の近距離視力値 (logMAR: logarithm of minimum angle of resolution) を測定し、評価値に用いた。

通常の視力検査値 (小数視力) は視標の大小を表すだけ (順序尺度) であることから、和や差を取ることができず、平均値などの統計計算に使用できない。logMAR は小数視力を比率尺度に変換した数値であり、統計計算を行うことが可能であることから、統計計算には logMAR を用いることが日本眼科学会や International Council of Ophthalmology (国際眼科評議会) で推奨されている<sup>29,30)</sup>。logMAR は、小数視力の逆数を対数にした値であり、logMAR 値が大きくなるにつれて小数視力は小さくなることから、近距離視力を測定するうえで logMAR の値が小さいほど視力が良好であることを意味する<sup>30,31)</sup>。

logMAR と小数視力の関係を次式に示す。

$$\text{logMAR} = \log (1/\text{小数視力})$$

### 3) 眼疲労自覚的検査

眼疲労自覚的検査は体感アンケート調査によって行われ、VAS (visual analogue scale) を用い、眼疲労および眼疲労以外 (非眼疲労) について評価を行った。VAS は左端を「0 mm: まったくない」、右端を「100 mm: いままでで最大」とした 100 mm の線分上で回答させ、左端からの距離 (mm) を測定値とした。

眼疲労体感アンケート調査の質問項目は、「1. 眼の疲れの程度はどのくらいですか?」「2. 眼の乾燥の程度はどのくらいですか?」の 2 項目とした。

非眼疲労体感アンケート調査の質問項目は、「1. 首または肩や腰に凝り感や張り感などの違和感の程度はどのくらいですか?」「2. 首の凝り感の程度はどのくらいですか?」「3. 肩の凝り感の程度はどのくらいですか?」「4. 腰の凝り感の程度はどのくらいですか?」「5. 首の違和感の程度はどのくらいですか?」「6. 肩の違和感の程度はどのくらいですか?」「7. 腰の違和感の程度はどのくらいですか?」「8. 首の不快感の程度はどのくらいですか?」

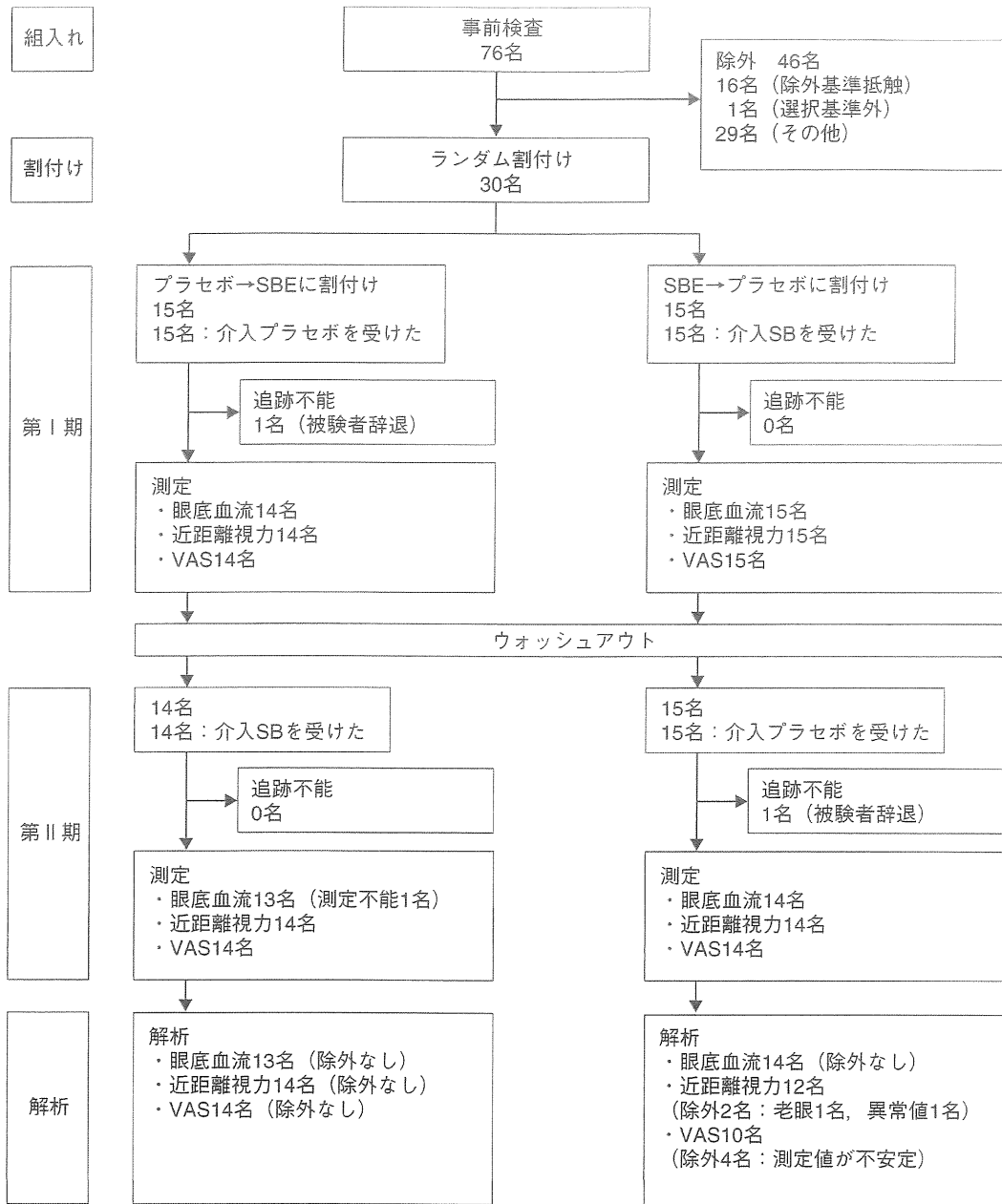


図 2 被験者フローチャート

か?」「9. 肩の不快感の程度はどのくらいですか?」「10. 腰の不快感の程度はどのくらいですか?」の 10 項目とした。

## 6 統計解析

結果の集計および統計解析には Microsoft® Excel® for Microsoft 365 MSO (バージョン 2311) を用いた。すべての検定について有意水準は両側 5% とし、10% を傾向とした。算出したデータの数値は、平均

値±標準偏差で記載した。群内比較は各評価項目で実施し、群間比較は各評価項目の VDT 負荷前後の変化量にて実施し、検定方法は対応のある *t* 検定とした。

表 3 被験者背景

項目	全体 (n=30)	男性 (n=16)	女性 (n=14)
年齢 (歳)	41.6±11.3	38.4±11.4	45.2±10.3
身長 (cm)	166.8±8.4	172.6±6.4	160.3±4.9
体重 (kg)	62.1±10.2	67.9±9.2	55.6±7.0
脈絡膜血流 (MBR)	7.0±1.9	7.0±2.0	7.0±1.9
眼疲労体感アンケート (mm)			
1 眼の疲れの程度はどのくらいですか?	63.5±19.9	56.3±22.0	71.9±13.7
2 眼の乾燥の程度はどのくらいですか?	49.4±25.4	44.0±24.8	55.5±25.6
非眼疲労体感アンケート (mm)			
1 首または肩や腰に凝り感や張り感などの違和感の程度はどのくらいですか?	66.5±22.2	59.4±22.5	74.7±19.6
2 首の凝り感の程度はどのくらいですか?	65.3±22.7	56.4±22.1	75.5±19.5
3 肩の凝り感の程度はどのくらいですか?	64.4±24.8	54.4±25.7	75.9±18.6
4 腰の凝り感の程度はどのくらいですか?	46.2±28.7	41.3±29.9	51.9±27.1
5 首の違和感の程度はどのくらいですか?	58.1±26.5	46.4±26.1	71.6±20.4
6 肩の違和感の程度はどのくらいですか?	58.7±26.8	48.3±28.0	70.6±20.4
7 腰の違和感の程度はどのくらいですか?	45.5±28.8	41.4±30.9	50.1±26.6
8 首の不快感の程度はどのくらいですか?	60.5±24.3	49.6±23.9	72.9±18.7
9 肩の不快感の程度はどのくらいですか?	56.5±30.5	47.3±29.7	67.1±28.9
10 腰の不快感の程度はどのくらいですか?	41.7±28.6	36.9±29.1	47.1±28.0

平均値±標準偏差

表 4 近距離視力値

群	n	VDT 負荷前 (logMAR)	VDT 負荷後 (logMAR)	変化量	P 値
SBE 群	26	0.32±0.34	0.33±0.36	0.015±0.08	0.035*
プラセボ群	26	0.29±0.36	0.35±0.36 <sup>†</sup>	0.065±0.11	

平均値±標準偏差, <sup>†</sup>P<0.05 vs. VDT 負荷前, \*P<0.05 vs. プラセボ

## II 結 果

### 1 被験者背景と解析対象者

試験の解析までの各群での被験者の流れを示すフローチャートを図2に、被験者背景を表3に示した。試験の同意を得られた76名に事前検査を実施し、適格基準に該当し、かつ除外基準に抵触しない30名を選抜し、無作為に2群に割り付けた。割付け後の脱落例はなく、30名で試験を開始した。試験期間中は、第I期にて、摂取期間中に被験者都合により1名が辞退し、第II期にて、摂取期間中に被験者都合で1名が辞退し、眼組織血流の測定が適切にできなかった者が1名だった。解析は、近距離視力にて、老眼により1名と測定値異常の1名を除外し、VAS

にて測定値が不安定な4名を除外した。持越し効果の検定の結果、時期効果、順序効果ともに有意差は認められず、クロスオーバーデザインの妥当性が確認された。

### 2 近方視力

近距離視力値の結果を表4に示した。VDT負荷前にて、SBE群(0.32±0.34)とプラセボ群(0.29±0.36)には差がなかった。VDT負荷後にて、SBE群(0.33±0.36)とプラセボ群(0.35±0.36)には差がなかった。SBE群では、VDT負荷後(0.33±0.36)は、VDT負荷前(0.32±0.34)と比較して有意な差は認められなかった(P=0.34)。一方、プラセボ群においては、VDT負荷後(0.35±0.36)はVDT負荷前(0.29±0.36)と比較して有意に低下した(P=

表 5 脈絡膜血流 (MBR)

群	n	VDT 負荷前 (MBR)	VDT 負荷後 (MBR)	変化量	P 値
SBE 群	27	6.19±2.24	6.20±2.31	+0.01±0.84	0.039*
プラセボ群	27	6.14±1.84	5.80±1.61 <sup>†</sup>	-0.34±0.72	

平均値±標準偏差, <sup>†</sup>P<0.05 vs. VDT 負荷前, \*P<0.05 vs. プラセボ

表 6 眼疲労体感アンケート

項目	群	n	VDT 負荷前 (mm)	VDT 負荷後 (mm)	変化量	P 値
1 眼の疲れの程度はどのくらいですか?	SBE 群	24	42.50±19.44	53.63±20.47 <sup>†</sup>	11.13±11.84	0.047*
	プラセボ群	24	41.46±18.37	58.75±16.81 <sup>†</sup>		
2 眼の乾燥の程度はどのくらいですか?	SBE 群	24	39.63±22.45	49.38±22.64 <sup>†</sup>	9.75±11.14	0.071
	プラセボ群	24	37.29±21.96	53.54±21.64 <sup>†</sup>		

平均値±標準偏差, <sup>†</sup>P<0.05 vs. VDT 負荷前, \*P<0.05 vs. プラセボ

0.005)。

VDT 負荷前後の変化量では, SBE 群(0.02±0.08)はプラセボ群 (0.07±0.11) と比較して有意な差を認めた (P=0.035)。SBE 群はプラセボ群と比較して VDT 負荷による近方視力の低下が有意に抑制されたことが示された。

### 3 眼組織血流

眼組織血流の結果を表 5 に示した。VDT 負荷前にて, SBE 群 (6.19±2.24) とプラセボ群 (6.14±1.84) の MBR の値には統計学的な差異はなかった。

VDT 負荷により生じる脈絡膜血流低下を変化量として観察し, SBE 群の変化量 (+0.01±0.84) を, プラセボ群の変化量 (-0.34±0.72) と比較したところ VDT 負荷による脈絡膜血流の低下は, SBE 摂取によりプラセボ摂取と比較して有意に抑制されたことが示された (P=0.039)。

### 4 眼疲労自覚的検査

#### 1) 眼疲労体感アンケート

眼疲労体感アンケートの結果を表 6 に示した。

「1. 眼の疲れの程度はどのくらいですか?」の, VDT 負荷前後の変化量にて, SBE 群(11.13±11.84)は, プラセボ群 (17.29±13.26) と比較して, 有意な差を認め (P=0.047), VDT 負荷による眼の疲労感の増加が, SBE 摂取によりプラセボ摂取と比較して有意に抑制されたことが示された。

「2. 眼の乾燥の程度はどのくらいですか?」の,

VDT 負荷前後の変化量にて, SBE 群 (9.75±11.14) は, プラセボ群 (16.25±17.27) と比較して, 有意傾向な差を認めた (P=0.071)。

#### 2) 非眼疲労体感アンケート

非眼疲労体感アンケートの結果を Appendix 3 に示した。いずれの項目も群間比較で有意な差を認めなかった。

### 5 安全性 (有害事象)

試験食品摂取前および摂取後の来院時における体重/体脂肪率/BMI, 血圧/脈拍に大きな変化はなく, 医師の問診による体調の変化も確認されなかった。試験期間中, 試験食品の摂取を含む試験条件を原因とする重大な生理的変化は確認されなかった。

有害事象については, 下痢や胃のむかつきの胃腸障害が 4 件, 結膜下出血やものもらいの眼障害が 2 件あったが, 自然軽快した事象であることや単発的な症状で, いずれも軽症で重篤性はないと医師により判断された。試験食品に起因すると考えられる有害事象はすべての被験者において見受けられなかった。

## III 考 察

本研究では, VDT 負荷によって眼組織血流に変動が生じるか, また VMAs 摂取が眼組織血流や視機能に影響を与えるかどうかを確認するために, 無作



為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー比較試験にて、スマホ老眼（近方視力）、脈絡膜血流、眼疲労の3転帰を評価した。

スマホ老眼に関する検討を行った。VDT 負荷による近方視力の変化を確認するために、近距離視力検査は VDT 負荷前後値を測定した。近距離視力検査の値は統計解析を行うために通常の視力検査値の逆数を対数変換した logMAR 値を用い、各群の VDT 負荷前後値の変化量を評価した。SBE 群では logMAR 値の変化量が +0.02 であり、プラセボ群の変化量 +0.07 に対し有意に小さかった。変化量の正の増加は近方視力が低下したことを表すことから、SBE の摂取は VDT 負荷による近方視力の低下を抑制することが示された。

これまでの研究により VDT 負荷をかけることで毛様体筋が緊張することがわかっており<sup>19,20)</sup>、毛様体筋が緊張するとおおむね 1 m 未満の近距離におけるピントがあわせにくくなると考えられる<sup>8)</sup>。その一因として副交感神経系と毛様体筋緊張の関与が考えられている<sup>32)</sup>。SBE はこれまでに、毛様体筋緊張を緩和させる働きがあることが臨床試験で複数報告されてきている<sup>18,19)</sup>。また、VDT 作業のような近点のピント調節では、副交感神経が優位の状態を呈するとの報告もある<sup>32)</sup>。

本研究では、SBE 摂取による毛様体筋の緊張緩和が副交感神経系に作用したことにより、近方視力の低下の抑制につながった可能性が考えられる。

脈絡膜血流に関する検討を行った。VDT 負荷による眼組織血流への影響は、プラセボ群における変化量  $-0.34 \pm 0.72$  と血流低下していることに対し、SBE 摂取群の変化量は  $+0.01 \pm 0.84$  とほとんど低下しておらず効果的に脈絡膜の血流減少抑制を示した。

VMAs はこれまでに血流改善効果が報告されており<sup>13,14)</sup>、眼組織への血液供給を促進させる可能性が示されている<sup>14)</sup>。VMAs はリン脂質膜への親和性をもっており、酸化ストレスから眼組織細胞などのリン脂質を保護することなどが作用機序としてもあげられている<sup>14)</sup>。本研究でも、VMAs の抗酸化作用により、血流維持効果が眼血管細胞に発現した可能性がある。脈絡膜の血流は眼組織への栄養の供給に重要な役割を担っており、視力などに影響することが報告されている<sup>33)</sup>。本研究の先行研究において同一

SBE 摂取による毛様体筋緊張緩和または涙液分泌改善などの有効性が報告されてきているが<sup>22)</sup>、作用機序は明らかになっていない。本研究結果で脈絡膜の血流減少の抑制効果が見られたことから、抗酸化作用により血流が維持されることで毛様体筋の緊張が緩和または抑制された可能性が考えられる。

これまで毛様体筋緊張緩和と SBE 摂取における作用機序は、低分子アントシアニンの組織への分布により抗酸化、抗炎症作用によるものと *in vitro* による過去の試験報告から説明されてきており<sup>21)</sup>、*in vivo* 試験では VMAs 摂取による血漿抗酸化パラメーターの変動などの報告もある<sup>34)</sup>。脈絡膜の血流は眼組織に栄養を供給することから、眼組織血流は VMAs が生理活性作用を発揮するのに重要である。抗酸化・抗炎症作用がどのように影響するかについては、さらなる研究が必要であるが、本研究結果では脈絡膜の血流減少の抑制効果がみられたことから、血流が維持されることで SBE の抗酸化・抗炎症作用が発揮され、毛様体筋の緊張の緩和または抑制に影響した可能性がある。

眼疲労に関する検討が行われた。眼疲労自覚的検査の VDT 負荷前後の変化量では、SBE 群はプラセボ群と比較して、眼の疲れの程度では有意な低値、乾燥の程度において有意な傾向を示した。SBE では、これまでも眼の疲れや乾燥の自覚症状の改善が報告されており<sup>18,20,35)</sup>、既報を支持する結果であった。眼疲労改善の機序としては、毛様体筋の疲労回復、眼およびその周囲の循環改善（血流増加）、自律神経のアンバランスの改善があげられている<sup>36)</sup>。このことから、SBE 摂取が脈絡膜の血流維持や毛様体筋疲労改善に影響することで、自覚症状の改善にもつながった可能性が考えられる。

## 結 論

本研究により、SBE の摂取は VDT 負荷により生じる毛様体筋緊張を、脈絡膜の血流を維持することで抑制し、近点調節能力の保持と眼疲労感の自覚症状の緩和につながることが示唆された。以上のことから SBE の摂取による視機能改善は血中アントシアニンによる血流の維持が機序の一つとして推定できること、および SBE の摂取により「スマホ老眼」

および眼の疲労感を改善する可能性が示された。

【利益相反】 本試験食品の提供および試験研究費は㈱オムニカが負担した。開示すべき共著者への謝金は発生していない。

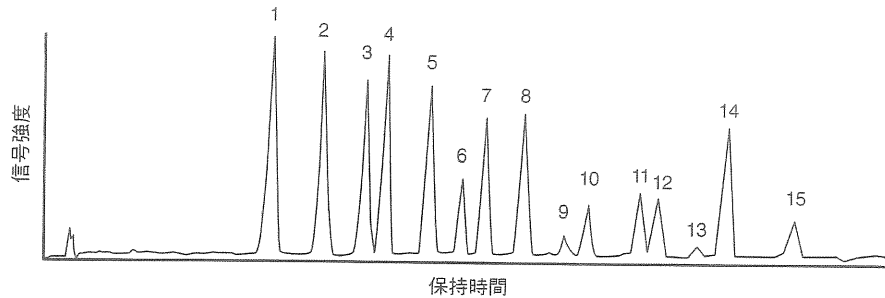
## 文 献

- 1) 総務省. 令和3年通信利用動向調査.  
[https://www.soumu.go.jp/menu\\_news/s-news/01tsushin02\\_02000158.html](https://www.soumu.go.jp/menu_news/s-news/01tsushin02_02000158.html)
- 2) 総務省. 令和4年版情報通信白書.  
<https://www.soumu.go.jp/johotsusintokei/whitepaper/jar04/pdf/index.html>
- 3) 井上次郎, 渡辺好政, 久保田伸枝, 湖崎克. 医療従事者のための眼科学. 第1版. 医学書院; 2001. p.66.
- 4) 小野里規子, 原直人. 現代社会における近見反応の役割. 神経眼科 2019; 36 (4): 397-403.
- 5) 梶田雅義. スマホ老眼. 青淵 2018; 827: 10-2.
- 6) 厚生労働省. 情報機器作業における労働衛生管理のためのガイドライン.  
<https://www.mhlw.go.jp/content/000580827.pdf>
- 7) 日本人間工学会. タブレットスマートフォンなどを用いて在宅ワーク/在宅学習を行う際に実践したい7つの人間工学ヒント.  
[https://www.ergonomics.jp/official/page-docs/product-report/7tips\\_guideline\\_0623\\_Jp\\_final.pdf](https://www.ergonomics.jp/official/page-docs/product-report/7tips_guideline_0623_Jp_final.pdf)
- 8) 井上亮太. VDT時代における低加入度数コンタクトレンズ. 視覚の科 2022; 43 (2): 48-51.
- 9) Jayle GE, Aubry M, Gavini H, Braccini G, De la Baum C. Study concerning the action of anthocyanoside extracts of *Vaccinium Myrtillus* on night vision. *Ann Ocul* 1965; 198 (6): 556-62.
- 10) Urso G. Effect of *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides associated with betacarotenes on light sensitivity. *Ann Ottalmol Clin Ocul* 1967; 93 (3): 930-8.
- 11) Zavarise G. Effect of prolonged treatment with anthocyanosides on light sensitivity. *Ann Ottalmol Clin Ocul* 1968; 94 (2): 209-14.
- 12) Levy Y, Glovinsky Y. The effect of anthocyanosides on night vision. *Eye (Lond)* 1998; 12: 967-9.
- 13) E/S/C/O/P monographs: the scientific foundation for herbal medicinal products. 2nd ed. New York: Thieme Publisher; 2003. p.345-50 (ISBN 1901964078).
- 14) Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J. The complete German commission E monographs: therapeutic guide to herbal medicines. USA: Integrative Medicine Communications; 1998. p.685.
- 15) Miyake S, Takahashi N, Sasaki M, Kobayashi S, Tsubota K, Ozawa Y. Vision preservation during retinal inflammation by anthocyanin-rich bilberry extract: cellular and molecular mechanism. *Lab Invest* 2012; 92: 102-9.
- 16) Yao N, Lan F, He RR, Kurihara H. Protective effects of bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) extract against endotoxin-induced uveitis in mice. *J Agric Food Chem* 2010; 58 (8): 4731-6.
- 17) Morazzoni P, Livio S, Scilingo A, Malandrino S. *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides pharmacokinetics in rats. *Arzneimittelforschung* 1991; 41 (2): 128-31.
- 18) 小齊平麻里衣, 高尾久貴, 葉山隆一, 堀江幸弘, 北市伸義. ビルベリー果実由来特定アントシアニン摂取によるVDT負荷眼疲労の回復効果. 薬理と治療 2015; 43 (9): 1339-46.
- 19) 小齊平麻里衣, 影山将克, 蒲原聖可, 北市伸義. 標準ビルベリーエキス含有食品摂取による眼疲労抑制効果: ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験. 薬理と治療 2015; 43 (12): 1741-9.
- 20) 小齊平麻里衣, 北市伸義. 標準ビルベリー果実抽出物による眼疲労改善効果. 薬理と治療 2015; 43 (3): 397-403
- 21) Kosehira M, Machida N, Kitaichi N. A 12-week-long intake of bilberry extract (*Vaccinium myrtillus* L.) improved objective findings of ciliary muscle contraction of the eye: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison trial. *Nutrients* 2020; 12 (3): 600.
- 22) 磯村望, 阿部哲朗, 久保明. 標準ビルベリーエキス含有食品摂取による眼の乾燥に対する改善効果: 無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー比較試験. 薬理と治療 2023; 51 (4): 493-503.
- 23) ソフトケア (有) web サイト, LSFSG の FAQ 「LSFG とは何のことですか?」  
<https://www.softcare-ltd.co.jp/index.php/lsgf-faq/whats-lsgf/5-lsgf-faq.html>
- 24) Okamoto K, Takahashi N, Kobayashi T, Shiba T, Hori Y, Fujii H. Novel superpixel method to visualize fundus blood flow resistivity in healthy adults. *Sci Rep* 2023; 6171.
- 25) Sugiyama T. Basic technology and clinical applications of the updated model of laser speckle flowgraphy to ocular diseases. *Photonics* 2014; 1 (3): 220-34.
- 26) Sato T, Sugawara J, Aizawa N, Iwama N, Takahashi F, Nakamura-Kurakata M, et al. Longitudinal changes of ocular blood flow using laser speckle flowgraphy during normal pregnancy. *PLoS One* 2017; 12 (3): e0173127.
- 27) Holwerda SW, Kardon RH, Hashimoto R, Full JM, Nellis JK, DuBose LE, et al. Aortic stiffness is associated with changes in retinal arteriole flow pulsatility mediated by local vasodilation in healthy young/middle-age adults. *J Appl Physiol* 2020; 129 (1): 84-93.
- 28) Kobayashi T, Shiba T, Okamoto K, Usui T, Hori Y. Characteristics of laterality in the optic nerve head microcirculation obtained by laser speckle flowgraphy in healthy subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2022; 260:

2799-805.  
 29) Visual Standards Aspects and Ranges of Vision Loss with emphasis on Population Surveys. International Council of Ophthalmology; 2002.  
 30) 眼科用語集. 第6版. 日本眼科学会; 付録1 視覚障害の定義と標準視力検査. 2018.  
 31) 大鹿哲郎. 視能訓練士のための実際統計学. 日視能訓練士協誌 2001; 29: 11-8.  
 32) 梶田雅義. 眼精疲労とドライアイ症状. Fronti Dey Eye 2013; 8 (2): 131-3.  
 33) 飯沼巖. まぶしさの生理学. 照明学会誌 1964; 48 (10): 514-8.  
 34) Talavéra S, Felgines C, Texier O, Besson C, Mazur A,

Lamaison JL, et al. Bioavailability of a bilberry anthocyanin extract and its impact on plasma antioxidant capacity in rats. J Sci Food Agric 2006; 86 (1): 90-7.  
 35) 堀江幸弘, 片野詩野, 所茉莉奈, 董震宇, 小齊平麻里衣, 大野重昭ほか. ビルベリーエキス含有食品摂取による眼精疲労改善効果: ランダム化二重盲検プラセボ対照試験. あたらしい眼科 2016; 33 (12): 1795-800.  
 36) 古瀬暢達, 鶴浩幸, 角谷英治. 眼疲労および眼精疲労に対する鍼治療. 日統合医療会誌 2020; 13 (1): 12-23.

受理日 (2024-2-29), 採択日 (2024-3-28)



**Appendix 1 SBEのアントシアニン HPLC クロマトグラム**

1 ; Dp-3-O-Gal, 2 ; Dp-3-O-Glc, 3 ; Cn-3-O-Gal, 4 ; Dp-3-O-Ara, 5 ; Cn-3-O-Glc,  
 6 ; Pt-3-O-Gal, 7 ; Cn-3-O-Ara, 8 ; Pt-3-O-Glc, 9 ; Pe-3-O-Gal, 10 ; Pt-3-O-Ara,  
 11 ; Pe-3-O-Glc, 12 ; Mv-3-O-Gal, 13 ; Pe-3-O-Ara, 14 ; Mv-3-O-Glc, 15 ; Mv-3-O-Ara

組成比率 順位	アントシアニン (アグリコン)	R3'	R5'	配糖体比率 (順位)
1	デルフィニジン系	OH	OH	グルコース>ガラクトース>アラビノース
2	シアニン系	OH	H	
3	ベチュニジン系	OH	OCH <sub>3</sub>	
4	マルビジン系	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	
5	ペオニジン系	OCH <sub>3</sub>	H	

**Appendix 2 SBEのアントシアニン 15種類組成**

15種類 : アントシアニン 5種類 × 配糖体 3種類

Appendix 3 非眼疲労体感アンケート

項目	群	n	VDT 負荷前 (mm)	VDT 負荷後 (mm)	変化量	P 値
1 首または肩や腰に凝り感や張り感などの違和感の程度はどのくらいですか？	SBE 群	24	42.38±20.78	56.67±19.54 <sup>†</sup>	14.29±15.72	0.41
	プラセボ群	24	42.88±21.10	59.67±19.22 <sup>†</sup>	16.79±17.76	
2 首の凝り感の程度はどのくらいですか？	SBE 群	24	42.92±21.79	54.46±22.25 <sup>†</sup>	11.54±15.10	0.38
	プラセボ群	24	43.08±19.49	57.04±20.71 <sup>†</sup>	13.96±18.74	
3 肩の凝り感の程度はどのくらいですか？	SBE 群	24	43.29±21.89	55.33±23.43 <sup>†</sup>	12.04±16.87	0.98
	プラセボ群	24	45.33±21.72	57.29±22.13 <sup>†</sup>	11.96±20.14	
4 腰の凝り感の程度はどのくらいですか？	SBE 群	24	28.08±19.39	32.79±21.74	4.71±14.59	0.46
	プラセボ群	24	29.79±21.10	36.88±24.90 <sup>†</sup>	7.08±12.88	
5 首の違和感の程度はどのくらいですか？	SBE 群	24	33.63±21.74	49.88±23.53 <sup>†</sup>	16.25±14.51	0.87
	プラセボ群	24	36.63±20.46	52.38±22.45 <sup>†</sup>	15.75±20.85	
6 肩の違和感の程度はどのくらいですか？	SBE 群	24	38.17±23.58	50.83±22.40 <sup>†</sup>	12.67±15.00	0.16
	プラセボ群	24	23.75±23.42	56.92±21.26 <sup>†</sup>	18.17±19.21	
7 腰の違和感の程度はどのくらいですか？	SBE 群	24	24.54±21.02	29.08±21.05	4.54±11.48	0.10
	プラセボ群	24	26.00±20.33	35.04±23.69 <sup>†</sup>	9.04±13.25	
8 首の不快感の程度はどのくらいですか？	SBE 群	24	33.17±23.46	50.96±24.01 <sup>†</sup>	17.79±17.54	0.64
	プラセボ群	24	37.54±22.37	53.71±24.52 <sup>†</sup>	16.17±24.52	
9 肩の不快感の程度はどのくらいですか？	SBE 群	24	37.92±24.60	53.50±22.00 <sup>†</sup>	15.58±15.87	0.95
	プラセボ群	24	39.38±25.18	54.75±23.69 <sup>†</sup>	15.38±23.87	
10 腰の不快感の程度はどのくらいですか？	SBE 群	24	22.92±19.27	28.88±21.19 <sup>†</sup>	5.96±10.07	0.25
	プラセボ群	24	25.21±21.49	34.38±25.27 <sup>†</sup>	9.17±15.30	

平均値±標準偏差, <sup>†</sup>P<0.05 vs. VDT 負荷前, \*P<0.05 vs. プラセボ

\* \* \*