

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—

The Improvement of Eye Dryness with Standardized Bilberry Extract —A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Study—

磯村 望¹⁾ 阿部 哲朗¹⁾ 久保 明²⁾

ABSTRACT

Objective Adequate evaluation results on the improvement of eye dryness with anthocyanins intake have not been reported. We conducted a multilayered study of the effects of Vaccinium Myrtillus Anthocyanins (VMAs) on eye dryness using subjective and objective measures of tear volume, lacrimal break-up time (BUT), and questionnaires.

Method A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study was conducted on 20 subjects (40 eyes) with 107 mg Standardized Bilberry Extract (SBE) as 40 mg VMAs. Subjects took either the test foods or the placebos once a day for 2 weeks. On the 14th day of ingestion, visual display terminals (VDT) loading was performed, a Schirmer test and VAS questionnaire about eye dryness and BUT measurements were observed at three points: before loading, immediately after loading, and 30 minutes after loading.

Result The tears volume without VDT loading was significantly higher in the SBE group. The subjective symptoms were significantly suppressed in the SBE group in terms of the amount of change between the VAS value immediately after VDT loading and the VAS value 30 minutes after loading. The rate of change in BUT from before loading to 30 minutes after loading was significantly improved in the SBE group.

Conclusion SBE ingestion improved eye moisture by supplementing tear fluid in subjects with eye dryness and alleviated eye dryness caused by VDT work.

(UMIN-CTR ID: UMIN000048895)

(Jpn Pharmacol Ther 2023 ; 51 : 493-503)

KEY WORDS Bilberry, VMAs, Eye dryness, VDT work, BUT

¹⁾株式会社オムニカ ²⁾銀座医院

Nozomi Isomura and Tetsuro Abe: Omnica Co., Ltd.; Akira Kubo: Ginza Hospital

はじめに

VDT (visual display terminal) 機器を使用する機会は年齢に関係なく増加し、それによりさまざまな不快な症状が生じることによる QOL の低下が問題となっている^{1,2)}。

眼表面を覆う涙液層は涙腺から分泌される涙液(水層)とマイボーム腺より分泌される油分(油層)で構成される。角結膜の杯細胞より分泌される分泌型ムチンが水層中に混和され、さらに上皮細胞表面に膜貫通型ムチンが発現していることにより涙液層を安定化させ³⁾、これらがバランスよく保たれていることが眼の恒常性維持には不可欠である。

VDT 作業を継続するとき瞬目回数は減少し、涙液量が低下し⁴⁾、結果的に涙液層の安定性が低下する。

涙液量の低下と涙液層の不安定さは眼の乾き、乾燥感という愁訴として自覚的または他覚的に表れる。

眼の乾きを評価するためには、涙液の量および質(安定性)について検討する必要がある。

涙液量を調べる方法としては濾紙を下眼瞼にはさみ、5分間でどのくらいの長さまで濡れるかを判定するシルマーテスト法が古くから用いられている⁵⁾。一方、涙液層の質は、眼を開けたままの状態でも角膜を覆う涙液層が維持される時間(涙液層破壊時間(BUT))を調べることにより評価され、ドライアイの診断基準では自覚症状に加え BUT が5秒以下である場合にドライアイと診断される⁶⁾。

眼にかかる負担は首や肩など他の部位への影響が大きいことも明らかになっていることから^{7,8)}、これらを緩和できる可能性をもつビルベリー由来アントシアニン(vaccinium myrtillus anthocyanins: VMAs)は食品として非常に有用な素材であると考えられている。

ビルベリーはおもに北欧に自生するツツジ科スノキ属の低木で、酸味と苦みのある小さな果実はジャムやジュースなどに加工され食用として利用されている。

ビルベリー果実の抽出物には5種類のアントシアニン(シアニン、デルフィニン、マルビジン、ペチュニン、ペオニン)と3種類の糖(ガラクトース、グルコース、アラビノース)の組み合わせか

らなる15種のアントシアニンが含まれており(Appendix 1, 2)、これらはポリフェノール類として強い抗酸化作用を有している。

われわれはこれまで、特定 VMAs 組成物である標準ビルベリーエキス(standardized bilberry extract: SBE)が毛様体筋の緊張を緩和させることで眼疲労感およびピント調節機能を改善することを報告してきた^{9,10)}。VDT 作業により生じやすい眼の健康維持増進にかかわる課題として、このほかにも眼の乾きに関する研究が期待されている。

今回われわれは、シルマーテストおよび BUT 測定を他覚的評価項目とし、自覚的評価項目として VAS を用いたアンケート調査を行い、SBE の眼の乾きに対する有効性を検討することとした。

I 対象と方法

1 被験者

本試験は、ヘルシンキ宣言(2013年 WMA フォルタレザ総会 [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)を遵守した。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、2022年8月15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、以下の項目について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 trials registry に登録(試験 ID: UMIN000048895)された。

2 試験デザイン

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。

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、日常的に VDT 機器を使用し眼疲労を自覚する試験対象者約40名に対して事前検査を行い、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、被験者選択基準に準じ20名を目標に選択し本試験の被験者とした。

症例数の設定根拠は、SBEを用いた先行の試験¹¹⁾では片群20例による二重盲検並行試験にて行われている。この試験ではSBEを含む被験食品が各種検査値においてプラセボ食品群にくらべ統計学的に有意な変化が示され、眼疲労緩和に対する被験食品の有効性が確認されている。今回の試験では、以前の評価項目になかった涙液量の変化が主要項目として評価されるが、前述試験とは異なりクロスオーバー試験で実施されるため検定は対応のある t 検定となることから、有意性においてはさらに高い検出力が期待される。したがって、統計解析対象数20例での試験開始は妥当であると判断した。

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者
- ③日常においてVDT作業従事による眼疲労を自覚する者、または(かつ)車の運転による眼疲労を自覚する者
- ④日常生活において、VDT (visual display terminals) 作業を週に5日、週に20時間以上行っている者(テレビゲーム、パソコンや携帯電話の操作時間を含む)
- ⑤裸眼または矯正視力が両眼視力1.0以上で、コンタクトレンズを使用していない者、または試験期間中に眼鏡に変更できる者
- ⑥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
- ⑦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
- ⑧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ヵ月において、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日常において、人工涙液(点眼剤)を1日6回以上使用している者
- ⑦老眼と診断された者、または老眼を自覚している者
- ⑧眼疾患、眼瞼内反症、睫毛乱生症のある者
- ⑨ドライアイ確定診断をされた者
- ⑩眼疾患治療のために点眼薬を使用している者
- ⑪屈折異常があり、適切な矯正を行っていない者
- ⑫レーシック視力回復手術を受けた者
- ⑬強度乱視がある者
- ⑭眼の疲れの原因が、神経症等、調節機能障害にあると思われる者
- ⑮BMIが30以上の者
- ⑯薬物および食品アレルギーを有する者
- ⑰現在、ならびに過去3ヵ月以内において眼関連機能改善を標榜、または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。
- ⑱日常的な飲酒量が純アルコール換算で週平均60g/日を超える者
- ⑲試験期間中、生活習慣を変更する可能性のある者
- ⑳夜間勤務者
- ㉑妊娠中、授乳中あるいは妊娠の可能性のある者
- ㉒現在、他ヒト臨床試験に参加している者、他ヒト臨床試験参加後、3ヵ月間が経過していない者
- ㉓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
- ㉔その他、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

事前検査から試験終了までの試験スケジュールを示す(図1)。事前検査参加者40名においてシルマーテスト値の低値順に20名を選択し、選択した20名を性別、年齢、シルマーテストにおける涙液量(左右眼平均値)を層別因子とした層別ブロック化ランダム化法(stratified block randomization)にて2グループに無作為に割り付けた。

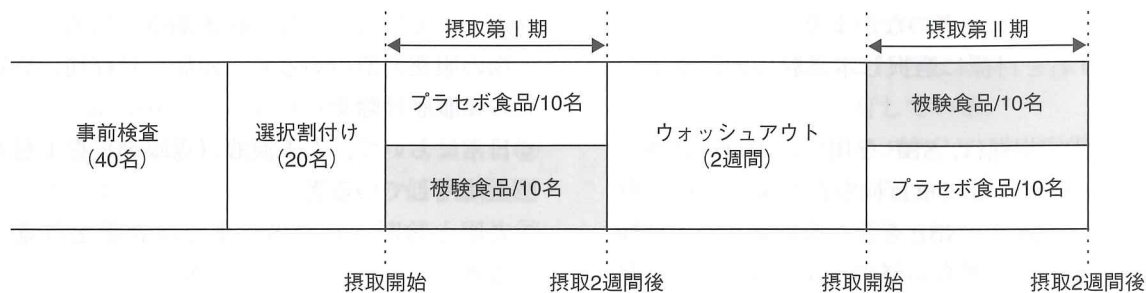


図 1 試験スケジュール

表 1 試験食品の含有成分, 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 量 (VMAs 量)	107 mg (40 mg)	—
ステアリン酸カルシウム	12.5 mg	—
セルロース	210.5 mg	—
デキストリン	—	330 mg
HPMC	70 mg	70 mg

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 2 週間後に検査を行った。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¹²⁾。

検査当日に VDT 作業負荷として 10.3 型タブレットにてゲームアプリ (Tetris[®]) を 30 分間プレイさせた。VDT 作業負荷後の休息はアイマスクを着用し 30 分間の安静を指示した。事前検査と各 2 週間後検査の評価項目を示す (Appendix 3)。

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。

SBE は, *Vaccinium myrtillus* 果実由来の純化物で, 15 種類のアントシアニン組成比率が定性的に規格基準され, 公定試験法で定量的にアントシアニン配糖体として 37% 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)オムニカ裾野工場から提供された (表 1, Appendix 1, 2, 4)。

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試験受託者に納品した。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識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盲検化した。管理記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) 主要評価項目

(1) 涙液量

涙液量はシルマーテスト (Schirmer's test) にて行った。反射性の涙液分泌を抑制するため, 麻酔点眼剤 (ベノキシール点眼液 0.4%/参天製薬(株)) を適用した。その後, 試験紙 (カラーバーシルマー試験紙/(株)ホワイトメディカル) を下眼瞼にはさみ, 5 分間でどのくらいの長さまで濡れるかを判定 (上限 35 mm) した。

検査は, 事前検査, 各摂取 2 週間後検査の 3 回行い, それぞれの負荷前および負荷直後と負荷 30 分後の各 3 回合計 9 回測定をした。

2) 副次評価項目

(1) 眼の乾燥感 (自覚的評価)

自覚的評価はVASによるアンケート調査により行った。眼の乾燥についてVAS (visual analogue scale) 法を用いて、左端を「0: 全く眼の乾燥感はない」、右端を「100: これまでないほど、眼の乾燥感がある」とした100 mmの線分上で回答させた。

測定は、各摂取2週間後検査の負荷前、負荷直後、負荷30分後に実施した。被験者の主観を排除してVDT負荷の影響を調査するために、負荷直後と負荷30分後の変化量を評価値とした。

(2) 涙液層の安定性

涙液層の安定性評価はBUT (tear film break-up time) = 涙液層破壊時間検査にて行った。涙液を眼科検査用試験紙(フローレス眼検査用試験紙0.7 mg/あゆみ製薬株)で染色し、瞬きを10秒程度我慢させ、涙液層の破綻(涙が角膜上を覆っていない部分)が出現し、次第に拡大していく現象)されるまでの時間「涙液層破壊時間」(秒)を測定した。測定の際にスリットランプ(スリットランプマイクロスコップ/700GL 0814040/株タカギセイコー(事前検査)、スリットランプSI グランデ/L-0229ST/株イナミ(本試験))を用いた(施設設備の都合により事前検査と本試験で異なるスリットランプを使用した)。

測定は、事前検査、各摂取2週間後検査の負荷前、負荷30分後の2点で実施し、両点とも測定値が回収できた場合を有効とした。BUT測定値は来院した時点でのベースラインが日常生活の影響を受けVDT負荷による影響を解析するにはベースラインの影響を控除して評価をする必要があるため、負荷前と負荷30分後の変化率を評価値とした。

3) 安全性評価項目

被験食品は販売実績やこれまでに行った安全性試験の結果があるため、臨床検査は必要ないと判断した。また、体重/体脂肪率/BMIについては検査当日に測定し、血圧・脈拍は負荷介入時の医師の問診による体調確認も含め実施した。

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2301)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。算出したデータの表への記載な

らびにグラフ化の場合は平均値±標準偏差で示した。群間比較は、各検査時の被験食品摂取群とプラセボ食品摂取群の比較を対応のあるt検定で統計解析を行った。涙液量(シルマーテスト)は解析対象をFAS集団とした。

眼の乾燥感(VAS)およびBUT試験は、所定の試験スケジュールや試験内容をすべて終了した被験者のうち、以下に示す事項があった場合は症例検討会の対象者となり、検討のうえ、該当被験者を試験解析対象から除外し、解析対象をPPS集団とした。

- ①除外基準に抵触すると判断された場合
- ②試験期間中に本文記載の制限事項に著しく反した事実が判明した場合
- ③試験食品の摂取率が85%以下の場合
- ④日誌記録の欠損など、検査結果の信頼性を損なう行為が顕著にみられる場合
- ⑤検査上のトラブルなどでデータの信頼性に大きな問題が生じた場合
- ⑥その他の理由により、責任医師が解析対象者として不適切と判断した場合

II 結 果

1 解析対象者

組入れから解析までの各群での被験者フローチャートを図2に、試験食品摂取前の被験者背景を表2に示した。

事前検査にて40名から20名を選択し、ランダム化後2群に割り付けた。試験期間中、各群のそれぞれ1名が被験者都合により脱落し、試験完了した被験者数は18名(36眼)となった。眼の乾燥感(VAS)検査において解析除外基準に該当した被験者が2名認められたため解析対象者を16名とし、BUTにおいて測定不能の被験者が1名認められたため解析対象者を17名(34眼)とした。

2 涙液量

日常的VDT負荷による涙液量への影響は検査当日のVDT負荷前の値をシルマーテストで調査したところ全被験者18人でのSBE摂取2週間後の測定平均値は14.1 mmを示し、プラセボ摂取2週間後の測定平均値10.7 mmに対して有意($P=0.034$)に涙液量が増加していることが示された。一方検査当日

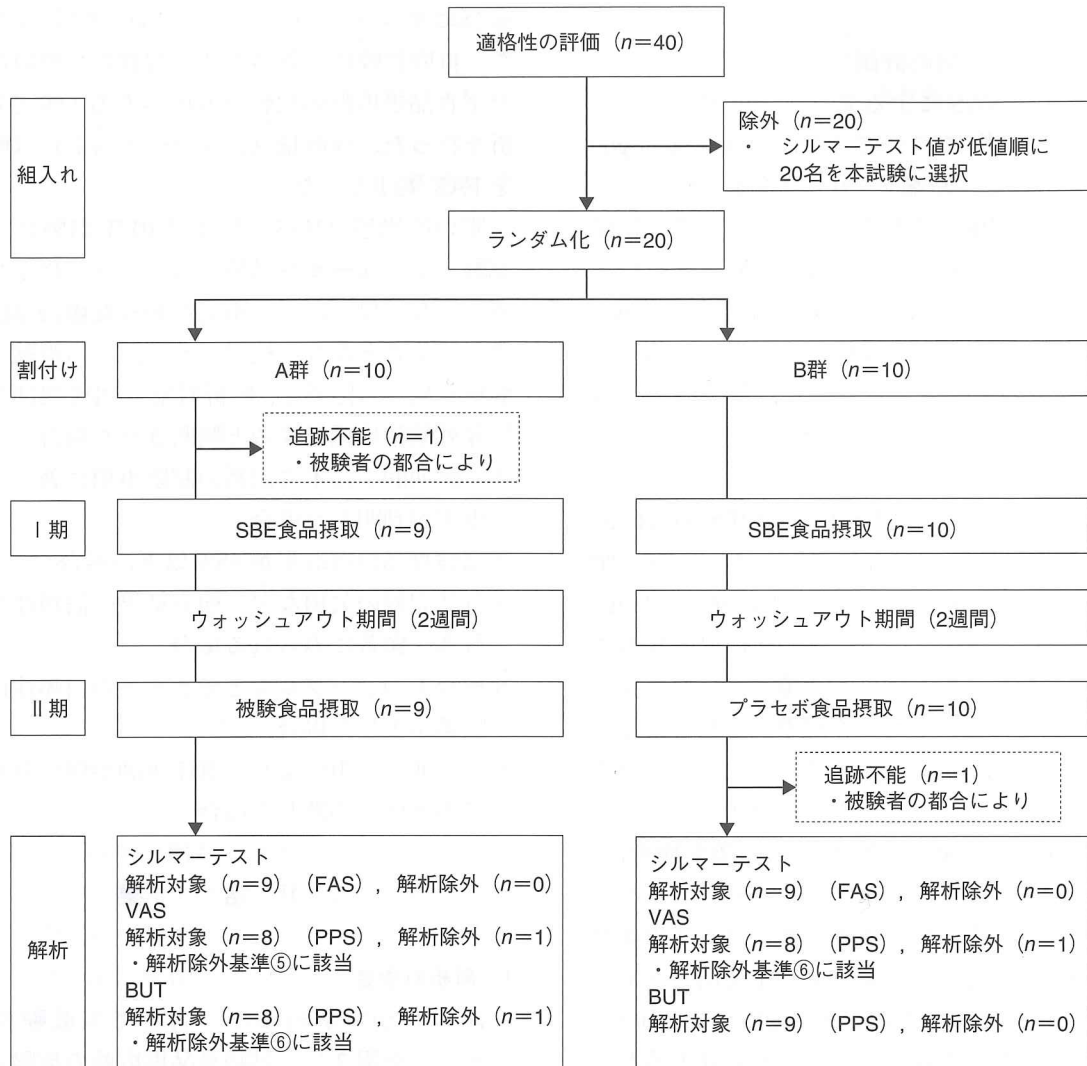


図 2 被験者の流れを示すフローチャート
n = 被験者数

表 2 被験者背景

被験者数 (男/女)	18 (11/7)
年齢 (歳)	38.1 ± 8.8
シルマーテスト (mm)	10.2 ± 4.0
BUT (秒)	5.8 ± 2.9

シルマーテストと BUT は左右眼平均値
平均値 ± 標準偏差

表 3 涙液量 シルマーテスト

	項目	プラセボ (n=36(眼))	SBE	P 値
負荷前	測定値(mm)	10.7 ± 5.3	14.1 ± 8.1	0.034*
負荷直後	測定値(mm)	12.6 ± 5.7	14.0 ± 7.8	0.26
負荷30分後	測定値(mm)	10.7 ± 5.1	11.1 ± 7.5	0.73

平均値 ± 標準偏差, *P < 0.05 vs. プラセボ

の VDT 負荷直後および負荷 30 分後の涙液量は、被験者ごとに増加または減少が法則性なく変動していた (表 3)。

3 眼の乾燥感 (自覚的評価)

眼の自覚的な乾燥感は、眼科医の問診を受け、ア

ンケートを理解したうえで VAS スケールに乾燥感の程度を申告させる方法で調査した。負荷直後と負荷 30 分後の VAS 値の区間変化量は、プラセボ (群) -3.8 ± 17.1 mm に対し SBE (群) -13.1 ± 18.4 mm となり、SBE (群) の変化率の値は統計的に有意に高

表 4 眼の乾燥感

項目	プラセボ (n=16)	SBE (n=16)	P 値
A: 負荷直後 測定値 (mm)	32.0±19.4	36.7±26.4	
B: 負荷 30 分後 測定値 (mm)	28.2±20.8	23.6±19.6	
変化量 ΔB-A 差値 (mm)	-3.8±17.1	-13.1±18.4	0.033*

平均値±標準偏差, *P<0.05 vs. プラセボ

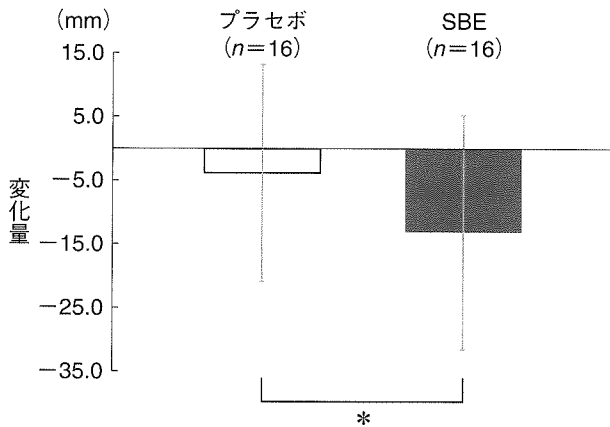


図 3 負荷直後および負荷 30 分後における眼の乾燥感の変化量

平均値±標準偏差, *P<0.05 vs. プラセボ

い値を示した (P=0.033) (表 4, 図 3)。

4 涙液層の安定性

BUT 試験は被験者への負担が大きいため、来院直後 (VDT 負荷前) と試験終了前 (VDT 負荷 30 分後) の 2 点で測定し、各試験者が VDT 機器使用により BUT 検査結果として数値化される負荷の程度を、解析対象被検眼での前後 2 点の BUT 変化率を算出し、BUT 変化率として各 34 有効データを回収した。SBE 摂取 2 週間後の被検眼における BUT 変化率は 112.7±10.9% を示し、プラセボ摂取 2 週間後の被検眼の BUT 変化率 91.31±6.0% と対比し、統計的に有意に高い値を示した (P=0.028) (表 5)。

5 安全性

試験食品摂取前および摂取後の来院時における血圧・脈拍、体重/体脂肪率/BMI 体組成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学的変化は確認されな

表 5 涙液層の安定性

項目	プラセボ (n=34 (眼))	SBE (n=34 (眼))	P 値
BUT 変化率 (%) 負荷後/負荷前×100	91.3±35.1	112.7±63.5	0.028*

BUT=涙液層破壊時間, 平均値±標準偏差
*P<0.05 vs. プラセボ

かった。

有害事象については、被験食品群 (1 例: 1 件 発熱, 悪寒), プラセボ食品群 (1 例: 1 件 腰痛) で確認されたが、自然軽快した事象であることや重い物を持ったことによる症状であり、いずれも軽度で重篤性はないと医師は判断し、試験は継続した。試験品が起因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。

試験品が起因と考えられる副作用はすべての被験者において発生しなかった。

III 考 察

眼の乾きには涙液の量と質が関連している¹³⁾。本研究では、SBE の眼の乾きに対する有効性を涙液量の分泌についてはシルマーテスト、涙液の質については涙液の安定性を評価する BUT 測定を用いて検討した。

涙液分泌量を測定するシルマーテストの結果では、SBE 摂取 2 週間後の測定平均値はプラセボ摂取 2 週間後に対して有意に涙液量が増加していることが示された。涙液の分泌についての詳細なメカニズムは明らかになっていないが、基礎分泌、反射性分泌、情動性分泌のいずれも自律神経の交感神経と副交感神経系により調整されることが知られてい

る¹⁴⁾。眼のピント調節を行う筋肉である毛様体筋も、自律神経により支配されており、交感神経と副交感神経が関与している¹⁵⁾。VDT作業では、身体は交感神経優位の状態を保ちながら、ピント調節は副交感神経優位の状態が維持される¹⁵⁾。疲れた眼を休めるために長時間の睡眠をとっても、睡眠中は全身が副交感神経優位の状態であるため、毛様体筋の緊張は回復しないことが知られている¹⁵⁾。

被験食に使用されるSBEは、これまでの研究により、1日あたり107 mgから240 mgの摂取により毛様体筋の緊張を緩和し、眼疲労を改善することが示唆されている^{9,10,16)}。本研究では、VDT負荷前の涙液量がSBE群で増加していたことから、SBEが睡眠中の毛様体筋の緊張を緩和し、副交感神経優位の状態を改善することで涙液分泌量に影響した可能性が考えられる。また、涙液の分泌や安定性に異常がみられるドライアイでは、活性酸素との関連性があるとの報告がある¹⁷⁾。ビルベリー果実エキスに含まれるアントシアニンは抗酸化能を促進する作用があり¹⁸⁾、ビルベリー果実エキスの摂取により涙液量の分泌が改善したとの報告がある¹⁹⁾。本研究においても既報と同様に、ビルベリー果実エキスが抗酸化作用を亢進し、涙液分泌量を改善した可能性も考えられる。

眼の乾燥感を愁訴する健常者を対象にアントシアニンを経口投与し、シルマーテストで涙液量を測定する探索的研究はこれまでも報告されている^{20,21)}。しかし、本研究の試験結果で示されたとおり(表3)、負荷標本では涙液量が減少するまでの負荷経時後の所要時間に個体間法則性は十分ではないことから、アントシアニン摂取が涙液状態を改善させることを肯定するための決定的な試験結果はこれまで十分に示されていない。

涙液の安定性を評価するBUTでは、初期値(負荷前)で補正された負荷後(負荷30分後)のBUT変化率が、SBE群においてプラセボ群と比較して改善した。VDT作業では近点にピント調節がされるため副交感神経優位となり、涙液の蒸発亢進やBUTの短縮が引き起こされることが知られている¹⁵⁾。本研究の結果から、SBE摂取により毛様体筋の緊張が緩和され、副交感神経優位の状態から改善されたことで涙液の蒸発抑制やBUTの改善がもたらされた

と考えられる。

本研究では、ドライアイまたは眼精疲労などの疾患を有しない健常者が選択され、VDT機器から日常的な負荷を受けて眼の疲労感を自覚する被験者を対象とし、2週間のSBE摂取の介入を行っている。SBEの摂取量はこれまでわれわれが毛様体筋緊張の緩和改善の反復検証を行った1日1回107 mgとし、さらにそれらの試験で設定したVDT負荷は今回の試験で行ったVDT端末ゲーム30分と同等条件を再現している。今回のSBE摂取試験は、VDT機器の日常利用者に適切に定量化されたVDT負荷を誘導してから、①涙液量、②眼の乾燥感、③涙液安定性、を重層的に評価しているという観点から、アントシアニン含有食品において涙液の量と質の改善を適切な方法で検証したはじめての試験といえる。当該試験では摂取期間が2週間となっている一方、SBE摂取前例試験では12週間の連日摂取で眼疲労改善の結果が報告されており¹⁶⁾、同様に涙液改善についても長期摂取での影響をさらに研究することが期待される。

結 論

SBEは、眼の乾きを訴えている人の涙液を補い眼の潤いを改善し、VDT作業(手元でスマートフォンなどのVDT端末を見る作業)による眼の乾きを緩和した。

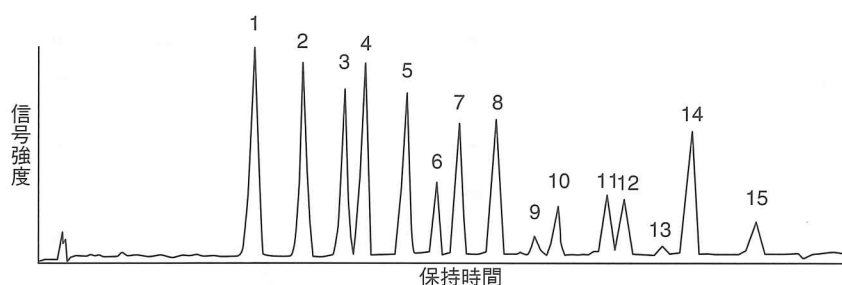
【利益相反】 本試験食品の提供、および試験研究費は(株)オムニカが負担した。開示すべき共著者への謝金は発生していない。

文 献

- 1) 総務省. 令和3年通信利用動向調査.
<https://www.soumu.go.jp/johotsusintokei/statistics/statistics05.html>
- 2) 厚生労働省. 平成20年技術革新と労働に関する実態調査.
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/48-20.html>
- 3) 木下茂. 標準眼科学. 第13版: 医学書院; 2016.
- 4) Tsubota K, Nakamori K. Dry eyes and video display terminals. *N Engl J Med* 1993; 328 (8): 584.
- 5) Otto Schirmer. Studien zur physiologie und pathologie der

- tranenabsonderung und tranenabfuhr. Graefes Arch Clin Ophthalmol 1903; 56: 197-291.
- 6) 日本のドライアイの定義と診断基準の改訂. 2016年版.
 - 7) 落合孝則. パソコン作業者の健康管理 第1回: 肩こり, 腰痛, 目の疲れ. 日本テレワーク学会誌 2010; 8(2): 78-82.
 - 8) Zetterberg C, Forsman M, Richter OH. Neck/shoulder discomfort due to visually demanding experimental near work is influenced by previous neck pain, task duration, astigmatism, internal eye discomfort and accommodation. PLoS One 2017; 12 (8).
 - 9) 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.
 - 10) 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.
 - 11) 勝田徹, 鴨下泉, 久保明. ビルベリー-エキス, ルテイン含有食品摂取による眼機能への有効性検証試験: 二重盲検プラセボ対照変更群間ランダム化比較試験. 薬理と治療 2018; 46 (6): 1013-21.
 - 12) 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.
 - 13) 島崎潤, 坪田一男, 木下茂, 大橋裕一, 下村嘉一, 田川義継ほか. 2006年ドライアイ診断基準. あたらしい眼科 2007; 24 (2): 181-4.
 - 14) Darlene A Dartt. Neural regulation of lacrimal gland secretory processes: relevance in dry eye diseases, Prog Retin Eye Res. 2009; 28 (3): 155-77.
 - 15) 梶田雅義. 眼精疲労とドライアイ症状. Fronti Dry Eye 2013; 8 (2): 131-3.
 - 16) 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.
 - 17) 樋口明弘, 坪田一男. ドライアイ活性酸素仮説. あたらしい眼科 2008; 25: 1639-45.
 - 18) Tena N, Martín J, Asuero AG. State of the art of anthocyanins: antioxidant activity, sources, bioavailability, and therapeutic effect in human health. Antioxidants 2020; 9 (5): 451.
 - 19) 川田晋, 橋本賢次郎, 小田いづみ, 鈴木直子, 椎塚詰仁, 山本和雄ほか. ビルベリー-果実エキス (ミルトセレクト®)がドライアイおよび酸化ストレスに及ぼす影響. 新薬と臨 2011; 60 (10): 2151-61.
 - 20) Nakata A, Yamashita S, Suzuki N, Liang T, Yang J, Yamada T. The improvement effect of bilberry extract (BILBERON®)-containing diet on eye fatigue and eye dryness: a randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group comparison study. Jpn Pharmacol Ther 2016; 44 (12): 1773-83.
 - 21) Liang T, Yamashita S, Suzuki N, Nakata A, Yang J, Yamada T. Effect of a bilberry extract (BILBERON®)-containing diet on the improvement of eye fatigue-related symptoms (II): a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison study. Jpn Pharmacol Ther 2017; 45 (9): 1523-34.

受理日 (2023-2-27), 採択日 (2023-3-30)

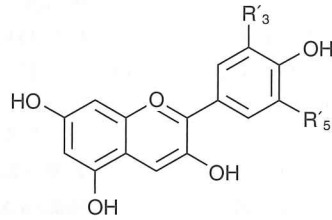


Appendix 1 SBE のアントシアニクロマトグラム

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

Appendix 2 SBE のアントシアニン 15 種類組成

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	
2	シアニジン系	OH	H	
3	ペチュニジン系	OH	OCH ₃	グルコース>ガラクトース>アラビノース
4	マルビジン系	OCH ₃	OCH ₃	
5	ペオニジン系	OCH ₃	H	



15 種類：アントシアニン 5 種類 × 配糖体 3 種類

Appendix 3 評価項目 (諸検査, 測定項目, 調査方法)

	事前検査	摂取第 I 期 摂取 2 週間後 摂取第 II 期 摂取 2 週間後			
		負荷前	摂取 70 分後	負荷直後	負荷 30 分後
被験者来所	●	●			
同意説明, 同意取得	●				
被験者背景調査	●				
血液学的検査	●				
血液生化学的検査	●				
尿一般検査	●				
血圧/脈拍	●	●			●
体重/体脂肪率/BMI	●	●			
シルマーテスト (Schirmer's test)	●	●		●	●
体感 VAS アンケート		●		●	●
BUT (Tear film break-up time) 涙液層破壊時間検査	●	●			●
眼科一般検査	●				
医師による問診/有害事象判定	●	●			●
VDT 作業負荷			●		
被験者日誌		● 摂取第 I 期開始日より試験終了まで 毎日の記録			

Appendix 4 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

* * *