

標準ビルベリー果実抽出物による眼疲労改善効果

Clinical Effects of Standard Bilberry Extract on Eyestrain

小齊平麻里衣¹⁾ 北市 伸義²⁾

ABSTRACT

Objective Blueberries contain a lot anthocyanin, and have been considered healthful for eyesight. In the present study, palliative effect of standard alcoholic bilberry extract (SBE) was investigated on accommodative asthenopia compulsory induced by video display terminal (VDT) stress.

Methods Placebo-controlled double-blind randomized clinical trial was conducted in 30 Japanese healthy adults (range : 20-59 years old). Volunteers took 160 mg of SBE or placebo daily for 4 weeks. On the first and the last day of the administration, objective and subjective examinations were performed three times : before, prompt after, and 20 minutes after VDT work. They played Tetris game for a half hour on iPhone as deemed VDT work. Accommodation was examined by using TriIRIS[®] C9000. Subjective symptoms were evaluated by means of questionnaire sheet.

Results Accommodative function was significantly improved in SBE group compared with controls at 20 minutes after VDT work ($P < 0.05$). Subjective complaints of eyestrain were also restorative both before ($P < 0.05$) and 20 minutes after ($P < 0.01$) VDT task among SBE users compared with controls.

Conclusions Oral intake of qualified SBE saved eyestrain both objectively and subjectively when abusing eyes. It suggests that SBE may reduce eye fatigue caused by computers and smartphones.

(Jpn Pharmacol Ther 2015 ; 43 : 397-403)

KEY WORDS Standard alcoholic bilberry extract (SBE), Blueberries, Asthenopia, Accommodation, TriIRIS

はじめに

情報技術の革新は経済活動の生産性を画期的に効率化させたが、その問題点の一つとして、visual display terminals (VDT) 作業の従事者に対して精神的、身体的な疲労感を生じさせ、加えて、生理的な

眼の疲れである眼疲労により瞳孔調節能力が一時的に低下し、視機能に関する quality of life (QOL) を著しく低下させることがある。今日、VDT 機器は多様化し、日本においても近年は携帯情報端末の急速な普及が報告され、とくにスマートフォンは平成 24 年統計調査データによれば、49.5%の世帯保有率へ

¹⁾株式会社オムニカ ²⁾北海道医療大学病院 眼科

Marie Kosehira : Omnica Co., Ltd. ; Nobuyoshi Kitaichi : Department of Ophthalmology, Health Sciences University of Hokkaido

到達し¹⁾、VDT 負荷との接点の急激な広がりには職場に限定されない日常生活の現象といえる。

1960年代から *Vaccinium myrtillus* (一般名: ビルベリー) 果実を基原とする有機溶媒抽出成分は、含有するフラボノイドである特定組成のアントシアニン (*Vaccinium myrtillus* anthocyanin, VMA) 含有量を指標として、夜間視力の向上など視機能に関わる医薬品として連綿と研究がなされていた^{2~5)}。その後もさまざまな不特定のビルベリー由来の被検物を使用して、視力改善または眼病リスクとの関係についても研究をされてきた^{6,7)}が、一貫性のある成果は検証されていない。その理由の一つとして、これまでに行われた実験で採用されたビルベリー成分の抽出条件、成分組成、または摂取量、摂取期間、評価エンドポイント、評価方法が整理されていないことが指摘される。一方、VDT 作業の一般化と眼疲労他覚的検査方法の発達によって、1990年以降、ビルベリーアルコール抽出物による眼疲労改善について可能性が示唆されている^{8~10)}。しかしながら、ヒト試験はおろか、眼疲労改善に関する作用機序検討を目的とした動物試験においてすら、化合物としてのアントシアニン単体が、抽出物としての complex より有用性においてすぐれることを決定づける報告は、われわれが調査したところ存在しない。これらのことから、アントシアニン含量だけで定義されず、パラッキが一定範囲に制御され再現性があるビルベリー果実由来の標準物を用いて、適切な介入条件によって眼疲労改善への実験を行うことが必要である。

ミルトアルゴス[®] は、選別によって枝葉他の不純物がほぼ完全に除去され、採取後 24 時間以内を目安に凍結保存された色素換算アントシアニン (anthocyanidin) > 0.30% (含水比率) まで成熟したビルベリー果実を基原とする、固有の VMA および周辺成分を含有するように管理されたエタノール抽出物であり、経口摂取におけるアントシアニン体内動態が制御された SBE である¹¹⁾。そこでわれわれは、VDT デバイスとして携帯端末を使用し、健常者に対してできるだけ正確に同等の負荷をかけ、他覚的調節能力および補足的に自覚的関連項目の変化を測定し、ミルトアルゴスを摂取した群とプラセボ群における反応の差異を検討した。

I 対象と方法

1 試験デザインおよび対象

ビルベリー抽出物含有食品の眼精疲労症状に対する改善効果を評価するため、無作為化、二重盲検、プラセボ対照ヒト臨床試験をデザインした。試験実施施設は医療法人葉山眼科クリニックであり、試験計画はユニバーサル臨床システム倫理委員会によって承認された (UMIN 登録番号: R000017858)。本試験は「ヘルシンキ宣言 (2008 年 10 月改)」および「疫学研究に関する倫理指針 (2008 年一部改正)」を遵守し、実施した。

対象となる被験者は、20 歳以上 60 歳未満の健康な男女成人であり、VDT 作業従事者、および眼精疲労の自覚がある者を中心に選択した。ただし、試験前のアンケート調査を参考とし、次のいずれかの除外基準にあてはまる者は、試験に組み入れなかった。

①薬剤アレルギーや食品アレルギーの既往歴がある者、②糖尿病、消化器、肝臓、膵臓、心臓、および腎臓などに重篤な疾病あるいは既往歴がある者、③過去 1 ヶ月以内に他の臨床試験に参加した者、④事前アンケートや問診等により暴飲暴食や不規則な食生活が予測される者、⑤試験食品の主成分含有食品、および眼精疲労改善が期待される医薬品、サプリメントを使用している者、⑥医薬品を投与されている者、および試験期間中に新たな健康食品の摂取を予定している者、⑦その他、試験責任医師が本試験への参加が不適当と判断された者。

すべての被験者に対して試験参加前に十分な説明を行い、文書による同意を得た。

群分けは事前調査時の年代、性別を層とした、層別無作為化法により 2 群に分けた。試験食品の割付けは、試験に介入していない割付け責任者の指示のもと、試験食品のいずれかを無作為に割り付けた。

2 試験食品

本試験食品は、(株)オムニカのアントシアニンを 37% 含有するビルベリー果実抽出物「ミルトアルゴス[®]」(図 1 および表 1) を 160 mg 含むハードカプセル (SBE 食品)、およびビルベリー抽出物を含まない対照カプセル (プラセボ) とした。SBE 食品の内容物の組成は、ミルトアルゴス[®] 160 mg、デキストリン 37.5 mg、デンプン 30 mg、ステアリン酸カルシ

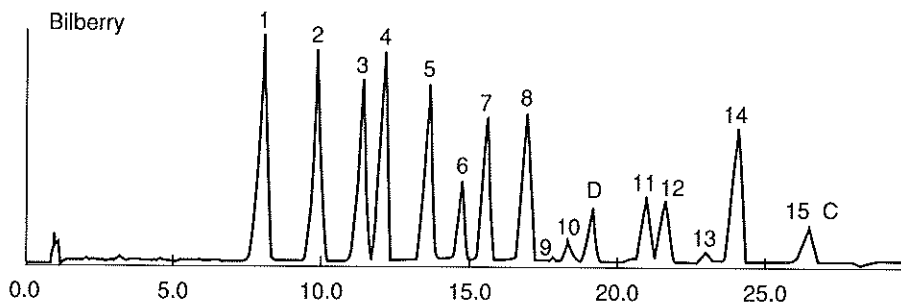


図 1 SBE 食品の HPLC クロマトグラム

1~15: 左から, Dp-3-0-Gal, Dp-3-0-Glc, Cn-3-0-Gal, Dp-3-0-Ara, Cl-3-0-Glc, Pt-3-0-Gal, Cn-3-0-Ara, Pt-3-0-Glc, Pe-3-0-Gal, Pt-3-0-Ara, Pe-3-0-Glc, Mv-3-0-Gal, Pe-3-0-Ara, Mv-3-0-Glc, Mv-3-0-Ara

表 1 SBE 食品のアントシアニン 15 種類 組成

組成比率順位	アグリコンパターン	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	シアニジン系	OH	H	グルコース>ガラクトース>アラビノース
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	グルコース>ガラクトース>アラビノース
5	ペオニジン系	OCH ₃	H	グルコース>ガラクトース>アラビノース

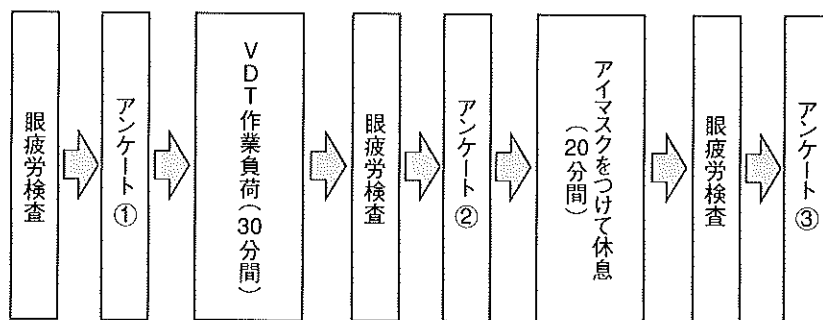


図 2 検査当日の流れ

ウム 18.75 mg, および微粒酸化ケイ素 3.75 mg であり, プラセボは, デキストリン 50 mg, デンプン 127.5 mg, ステアリン酸カルシウム 18.75 mg, 微粒酸化ケイ素 3.75 mg, さらに BA 食品と外見上識別不能にするため, カラメル色素 50 mg を加えた。

3 摂取方法とスケジュール

試験は無作為化, 二重盲検法, プラセボ対照試験を採用した。試験期間は 4 週間と設定した。被験者には, 1 日 1 回 1 カプセルを期間中毎日摂取し, それ以外はそれまでの日常生活を変えないように指導した。摂取時間は, 他の食品との同時摂取による影響を制限させるため, 朝食前または昼食前の空腹時

とした。検査当日の試験の流れを図 2 に示す。各被験者には, 負荷前検査の後, VDT 作業負荷を与えた。負荷内容は, iPhone4s または 5 (iPhone) をデバイスとし, 画面が目から 30 cm 以内の位置に固定できるように, iPhone に紐をつけ, 被験者の首にかけてゲームをさせた。ゲームは簡単な落ち物ゲームである Tetris[®] を採用した。

4 検査項目

検査は, 介入開始の当日 (摂取 0 週目) および 28 日後 (4 週目) の計 2 回来院させ, 試験医師による問診, 眼科的検査, 自覚的アンケート, 日誌の確認 (試験食品の摂取状況, 健康状態, 有害事象など) を

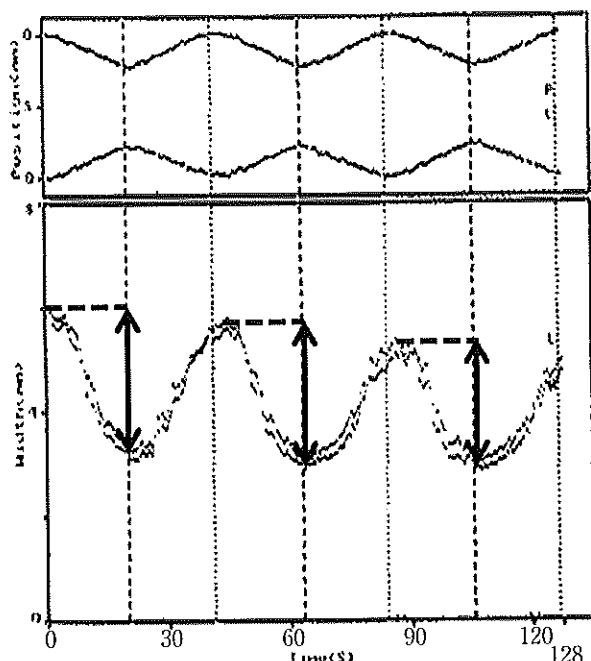


図3 トライイリス 縮瞳率

行った。

1) 眼科的検査

眼科的検査は、TriIRIS C9000[®] (トライイリス, 浜松ホトニクス(株))を用いて行った。トライイリスは、眼精疲労・調節機能異常を評価することができる診断機器である。調節視標は、遠点と近点より1ジオプター近方の点のあいだを定屈折速度で移動する。それを3往復させ近見反応に伴う瞳孔反応と輻輳を同時に測定することが可能である¹²⁾。トライイリスにより得られる波形の1例を図3に示す。今回の試験ではこの波形から求められる、1, 2, および3試行目から算出した縮瞳率を検査項目とした。縮瞳率は以下のとおり算出した。

$$\text{縮瞳率} = \frac{\text{最大瞳孔横径} - \text{最小瞳孔横径}}{\text{最大瞳孔横径}} \times 100$$

また、瞬目が多いなどの理由により、瞳孔横径の数値化が困難な試行については除外した。

トライイリスによる検査は、VDT作業負荷前、負荷後、および休息後に実施した。

2) 自覚的アンケート

自覚的アンケートは、負荷前、負荷後、および休息後の、眼科的検査終了直後に行った。アンケート項目は、以下のとおりである。

(1) アンケート① (負荷前)

最近の目の疲れはどうですか？

1 まったく疲れしない, 2 あまり疲れしない, 3 ときどき疲れる, 4 よく疲れる, 5 非常に疲れやすい

(2) アンケート② (負荷後)

30分間ゲームをして、目の疲れはどうですか？

1 まったく疲れしない, 2 あまり疲れしない, 3 少し疲れた, 4 疲れた, 5 非常に疲れた

(3) アンケート③ (休息後)

休息後、目の疲れは変化しましたか？

1 非常に回復した, 2 回復した, 3 少し回復した, 4 あまり変わらない, 5 まったく変わらない, 6 かつて疲れが増した

5 統計処理

縮瞳率の群間比較、ならびに試験食摂取前後の比較については、対応のあるt検定を実施した。自覚的アンケートの群間比較、ならびに試験食摂取前後の比較は、Mann-WhitneyのU検定を実施した。いずれの検定においても、有意水準は両側検定で5%未満とした。

II 結 果

1 被験者

適格被験者のうち30名中15名が男性、15名が女性で、平均年齢は39.1±1.6歳であった。30名のうち15名をSBE群、15名をプラセボ群におのおの無作為に割り付けた。組み入れた30名のうち、試験食摂取率が90%以下の被験者1名と、指示とは異なる眼科的検査の受け方をした者1名を除外した。その結果、眼科的検査の有効性解析は、SBE群14例、プラセボ群14例について実施した。自覚的アンケートについては、試験食摂取率が90%以下の者1名を除外し、有効性解析を実施した。

2 縮瞳率からみるSBE食品の眼疲労への効果

摂取0および4週目のプラセボ群、SBE群の縮瞳率を表2に示す。摂取前後の各検査時点での縮瞳率を比較したとき、どちらの群でも有意な差はみられなかった。4週目の縮瞳率の3試行目のグラフを図4に示す。4週目の負荷前については、群間比較から有意差はみられなかった。負荷後の縮瞳率にも有意差はみられなかったが、SBE群ではプラセボ群に

表 2 眼疲労検査

検査日	検査時点	縮腫率 (%)				群間比較 P 値	
		SBE 群	n	プラセボ群	n		
1 試行目	0 週目	負荷前	38.99±2.23	26	37.55±2.49	28	0.67
		負荷後	34.56±2.61	28	30.98±3.29	26	0.40
		休息後	40.35±2.03	28	35.40±1.93	26	0.084
		負荷前-負荷後	4.97±1.48	26	5.95±1.75	26	0.67
	4 週目	負荷前	39.33±2.76	27	36.17±2.17	25	0.38
		負荷後	30.89±2.81	27	27.24±2.17	26	0.31
		休息後	40.06±2.44	27	30.16±2.14	26	0.004
		負荷前-負荷後	8.44±2.10	27	7.72±2.89	24	0.84
2 試行目	0 週目	負荷前	38.74±2.69	26	37.48±2.73	28	0.97
		負荷後	35.10±2.72	28	31.45±2.69	26	0.59
		休息後	37.44±1.99	28	34.78±2.21	26	0.41
		負荷前-負荷後	3.66±2.21	26	6.39±1.98	26	0.36
	4 週目	負荷前	34.78±3.13	27	34.31±2.44	25	0.91
		負荷後	35.00±3.23	26	27.02±2.73	26	0.065
		休息後	38.53±2.92	27	30.88±2.36	26	0.048
		負荷前-負荷後	0.56±1.69	26	6.39±1.83	24	0.023
3 試行目	0 週目	負荷前	40.76±2.67	26	38.97±2.64	26	0.63
		負荷後	34.05±3.16	27	29.83±2.45	26	0.30
		休息後	35.45±2.48	28	37.37±2.57	26	0.59
		負荷前-負荷後	7.41±2.08	25	7.21±2.04	25	0.95
	4 週目	負荷前	34.24±3.19	26	34.87±2.29	25	0.87
		負荷後	32.09±2.73	27	25.52±2.66	24	0.093
		休息後	40.18±2.62	27	31.70±2.22	25	0.018
		負荷前-負荷後	2.05±1.53	26	9.44±2.02	21	0.005

数値は Mean±SE

くらべ低下が緩やかであった。休息後では、1 ($P < 0.01$), 2 ($P = 0.048$) および 3 ($P = 0.018$) 試行すべてで、SBE 群はプラセボ群にくらべ、縮腫率の回復が著しく、有意な差がみられた。また、各試行の負荷前と負荷後の変化量についても、2 ($P = 0.023$) および 3 ($P < 0.01$) 試行目で有意な差がみられた。

3 自覚的アンケートからみる眼疲労への効果

自覚的アンケートの結果 (表 3) では、0 週目では、すべてのアンケート項目で、群間に有意な差はみられなかった。4 週目では、SBE 群はプラセボ群と比較して、アンケート①「最近の目の疲れ」において有意に疲れのレベルが低くなり ($P = 0.017$)、アンケート③「休息後の目の疲れ」においては、有意に疲労からの回復を感じていた ($P < 0.01$)。また、摂取前後の比較では、SBE 群ではアンケート①にお

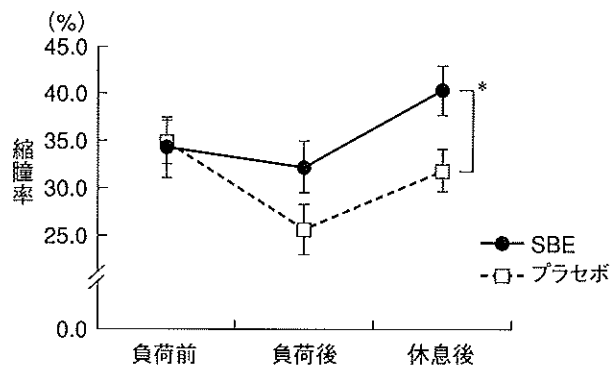


図 4 眼疲労検査 4 週目 3 試行目縮腫率

* $P < 0.05$

いて、摂取前にくらべ摂取後では疲れのレベルが有意に減少しており ($P < 0.01$)、アンケート③において、摂取前にくらべ摂取後に休息後の回復のレベルが有意に高くなっていった ($P = 0.01$)。プラセボ群で

表 3 自覚的アンケート

検査日	アンケート項目	SBE 群 (n=14)	プラセボ (n=15)	群間比較 P 値
0 週目	アンケート①	3.93±0.18	3.40±0.27	0.50
	アンケート②	4.00±0.20	3.47±0.26	0.29
	アンケート③	2.80±0.22	2.67±0.13	0.83
4 週目	アンケート①	2.80±0.17 (0.0015)	3.40±0.24 (0.852)	0.017
	アンケート②	3.87±0.22 (0.581)	4.00±0.28 (0.159)	0.21
	アンケート③	1.87±0.17 (0.010)	3.27±0.36 (0.351)	0.0006

数値は Mean±SE, () 内に 0 週目との群内比較における P 値を示す

は、摂取前後で有意な差はみられなかった。

4 安全性

被験者全員計 30 名 (SBE 群, プラセボ群どちらも 15 名) を対象に, 試験責任医師による問診ならびに試験日誌の記載に基づいて, 介入期間中の有害事象の発生状況を調べた。その結果, SBE 群に 7 名, プラセボ群に 3 名の有害事象があった。おもな有害事象の内訳は, 頭痛, 下痢, 感冒症状などで, 試験責任医師により, 介入食品とは無関係であると判断された。

III 考 察

健康成人を対象とした, 今回の無作為化二重盲検プラセボ対照試験は, VDT 作業負荷によって生じた一過性の眼疲労に対する SBE 食品の眼疲労抑制効果を検討することを目的として実施された。

今回の試験で用いたトライイリスは, 眼疲労を他覚的に検査できる装置として開発されており, 各試験の最大・最小瞳孔横径から求める縮瞳率は, 眼疲労者では徐々に低下するという報告がある¹³⁾。

今回の縮瞳率ならびに自覚的アンケートの結果から, 負荷前と VDT 負荷後を比較すると, 0 週目の両群とも, 負荷により縮瞳率が低下したため, 今回の iPhone による VDT 負荷量は眼疲労を与えるのに十分であったと判断される。こうした試験条件下で得られた, SBE 食品群とプラセボ群との比較試験のうち, とくに休息後の縮瞳率は, プラセボ群を有意に上回る眼疲労からの回復効果を示した (3 試行日)。

また, 有意ではないものの, SBE 食品群ではプラセボ群に対し, 負荷による縮瞳率の低下を抑制していることも示された。さらに, 自覚的アンケートに基づく評価からは, SBE 食品を摂取した被験者 14 名中 11 名が, 摂取前に比較して, 摂取後の「最近の目の疲れ」のレベルが減少し, それ以外の 3 名についても摂取前後で変わらない結果となったのに対し, プラセボ群では 15 名中 5 名が疲れのレベルが減少, 6 名が摂取前と変わらず, 4 名が疲れのレベルが上昇していることが示され, このことから SBE 食品を 4 週間摂取することにより, 自覚的な眼疲労が低下していることが認められた。SBE 食品 (ミルトアルゴス® 160 mg/日) の 4 週間摂取は, 自覚的な眼疲労を改善させること, および VDT 作業負荷によって生じた一過性の眼疲労に対して, 自覚的ならびに他覚的に回復させることが示唆される。

これまでにも, SBE (アントシアニン 36% 含有) 摂取による, 眼疲労の改善効果を検討する報告はいくつかある^{8~10)}が, 本試験のように組成成分を厳密に規格している SBE (図 1, 表 1) を用いて行われた研究はない。さらに, 本試験では, VDT 負荷前, 負荷後, そして負荷からの回復という 3 時点での眼疲労を検討することによって, 眼疲労に対する SBE の効果を詳細に検討することが可能となった。

近見作業を継続すると毛様体筋が緊張し, 活性酸素が産生されるとともに微小炎症が誘導される。今回, 強力な抗酸化作用を有する SBE により活性酸素がすみやかに除去され, 眼疲労感の改善と調節力の回復が促された可能性がある。これらの分子メカニ

ズムに関しては今後さらなる基礎的検討が必要である。

結 論

SBE 食品 (ミルトアルゴス® 160 mg 含有) の経口摂取は, 摂取 4 週間目の VDT 負荷後の休息後の時点において, プラセボ摂取との群間比較で, 眼科的項目と自覚的アンケートで有意に回復し, 加えて自覚的アンケートでは, SBE 群内比較でも, 負荷前および休息後の値で有意に改善させた。このことから, VDT 作業負荷による他覚的および自覚的眼疲労に対する, SBE 食品の有効性が示された。したがって少なくとも特定条件の SBE 食品は, VDT 作業や近見作業等による眼の疲労回復に対して有用性が期待される。

文 献

- 1) 総務省. 平成 24 年通信利用動向調査報告 (世帯編). 2014, 3-6.
- 2) Jayle GE, Aubry M, Gavini H, Braccini G, De la Baume C. Study concerning the action of anthocyanoside extracts of *Vaccinium Myrtillus* on night vision. *AnnOcul* 1965; 198: 556-62.
- 3) Urso G. Effect of *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides associated with betacarotenes on light sensitivity. *Ann Ottalmol Clin Ocul* 1967; 93: 930-8.
- 4) Zavarise G. Effect of prolonged treatment with anthocyanosides on light sensitivity. *Ann Ottalmol Clin Ocul* 1968; 94: 209-14.
- 5) Levy Y, Glovinsky Y. The effect of anthocyanosides on night vision. *Eye (Lond)* 1998; 12: 967-9.
- 6) Bravetti GO. Preventive medical treatment of senile cataract with vitamin E and *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides: clinical evaluation. *Ann Ottalmol Clin Ocul* 1989; 115: 109-16.
- 7) 梶本修身, 佐々木憲一, 高橋丈生. 受験期の児童を対象とした仮性近視者に対するブルーベリーエキスの視力回復効果について. *新薬と臨* 2000; 49: 72-9.
- 8) 小出良平, 植田俊彦. 視機能に及ぼすホワートルベリーエキスの効果. *あたらしい眼科* 1994; 11: 117-21.
- 9) 梶本修身, 大谷寛成, 小笠賢一. ブルーベリーの機能と効果: ブルーベリーエキスにおける精神疲労及び眼精疲労に及ぼす作用の臨床的検討: 総合医科学研究共同研究報告. *食品工業* 1998; 41: 29-35.
- 10) 瀬川 潔, 橋本賢次郎, 川田晋. VDT 作業負荷による眼精疲労自覚症状および調節機能障害に対するビルベリー果実由来アントシアニン含有食品の保護的効果. *薬理と治療* 2013; 41: 155-65.
- 11) Eidenberger T. Comparative human *in vitro* and *in vivo* bioavailability investigation of bilberry anthocyanins in different complex ligands with different copigmentation status. anthocyanins: structure, biosynthesis and health benefits. New York: Nova Science Publishers; 2012. p.259-82.
- 12) 平岡満里, 諸田麻里子, 遠矢ゆかり, 袴田直俊. 近見三徴測定装置: 調節の他覚的量的測定への応用. *日眼会誌* 2003; 107: 702-8.
- 13) 平岡満里. 調節の他覚的測定. *神経眼科* 2005; 22: 348-53.

* * *