

加齢黄斑変性(滲出型)の関連因子

—ビタミン A, C, E, カロチン, 亜鉛, セレン, b-FGF についての症例対照研究—

石原菜奈恵¹⁾, 湯沢美都子¹⁾, 玉腰 暁子²⁾

¹⁾日本大学医学部附属駿河台病院眼科, ²⁾名古屋大学医学部予防医学教室

要 約

加齢黄斑変性(滲出型)35人を症例群, 一般健常者66人を対照群として, 血清ビタミン A, C, E, カロチン, 亜鉛, セレン, 塩基性線維芽細胞増殖因子値を測定し, 比較検討した。その結果, 血清亜鉛値が症例群で有意に低かった($p=0.0001$)。ビタミン E- α 分画値は症例群で低い傾向が認められた。ビタミン A, C, カロチン, セレンでは両者間で差を認めなかった。塩基性線維芽細胞増殖因子は

いずれの群においても測定感度を越す例が少なかった。以上から, 加齢黄斑変性(滲出型)には亜鉛およびビタミン E の関与が推察された。(日眼会誌 101: 248-251, 1997)

キーワード: 加齢黄斑変性(滲出型), 日光曝露, 亜鉛, ビタミン E, 塩基性線維芽細胞増殖因子

Antioxidants and Angiogenetic Factor Associated with Age-related Macular Degeneration (Exudative Type)

Nanae Ishihara¹⁾, Mitsuko Yuzawa¹⁾ and Akiko Tamakoshi²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Nihon University School of Medicine

²⁾Department of Preventive Medicine, Nagoya University School of Medicine

Abstract

To confirm the hypothesis that antioxidants and angiogenetic factors may be associated with the development of age-related macular degeneration (exudative type), we compared serum levels of vitamins A, C, and E and carotenoid, zinc, selenium and b-FGF (basic-fibroblast growth factor) in 35 patients with age-related macular degeneration (exudative type) with the levels in 66 controls. The average serum zinc level was significantly lower in the patient group than in the control group. Serum vitamin E- α levels also tended to be lower. Most

serum b-FGF levels were below the standard value in each group. Based on the above results, we conclude that subnormal levels of zinc and vitamin E may be associated with the development of age-related macular degeneration. (J Jpn Ophthalmol Soc 101: 248-251, 1997)

Key words: Age-related macular degeneration (exudative type), Sunlight exposure, Zinc, Vitamin-E, Basic-fibroblast growth factor

I 緒 言

加齢黄斑変性(滲出型): Age-related macular degeneration(exudative type: 以下, ARMD)の危険因子の一つに日光曝露が推察されている。この機序として, 日光により生ずる活性酸素, 過酸化脂質が ARMD の誘因となる可能性が指摘されている。一方, これらを消去する作用を抗酸化作用と呼ぶ。抗酸化作用を示す物質にはビタミン A, C, E, カロチンなどがある。生体内で抗酸化作用を

示す酵素には superoxide dismutase(以下, SOD), glutathion peroxidase があり, 活性中心に前者は亜鉛と銅, 後者はセレンを有している。したがって, 抗酸化物質の亜鉛, 銅, セレンの低下は ARMD の発生に関連すると考えられる。また, ARMD は脈絡膜由来の新生血管形成を特徴とするため, 血管新生因子の一つである塩基性線維芽細胞増殖因子(basic-fibroblast growth factor: 以下, b-FGF)が増加する可能性がある。今回, ARMD と抗酸化物質, 抗酸化酵素との関連を検討するためにビタミ

別刷請求先: 101 東京都千代田区神田駿河台 1-8-13 日本大学医学部附属駿河台病院眼科 石原菜奈恵
(平成 8 年 5 月 20 日受付, 平成 8 年 10 月 14 日改訂受理)

Reprint requests to: Nanae Ishihara, M.D. Department of Ophthalmology, Nihon University School of Medicine,
1-8-13 Kandasurugadai, Chiyoda-ku, Tokyo 101, Japan

(Received May 20, 1996 and accepted in revised form October 14, 1996)

ンA, C, E, カロチン, 亜鉛, セレン, b-FGF の血清値を ARMD 患者と一般健常者とで比較した。

II 対象および方法

日本大学駿河台病院眼科を受診した1眼あるいは両眼に典型病変を有する ARMD 患者 35 人(男性 27 人, 女性 8 人, 年齢 55~67 歳)を症例群, 日本大学医学部総合健診センターを受診した一般健常者 66 人(男性 45 人, 女性 21 人, 年齢 55~67 歳)を対照群として, 血清ビタミン A, C, E, カロチン, 亜鉛, セレン, b-FGF 値を測定した。採血時間は一律午前 11 時前後とした。症例群, 対照群の各項目(b-FGF を除く)の比較には性・年齢補正した最小二乗平均を用いた。また, 対照群上位 1/4, 中位 1/2, 下位 1/4 となるように症例群, 対照群各々を 3 群に分類したときの分布の偏りを Mantel-Haentzel 法により性・年齢補正して検定した。

III 結果

血清亜鉛値は, 症例群では 59~95 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (平均 76.3 $\mu\text{g}/\text{dl}$), 対照群では 71~122 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (平均 88.4 $\mu\text{g}/\text{dl}$)であり, 症例群での平均値は対照群に比較して有意に低い結果であった($p=0.0001$)。また, ビタミン E- α 分画値は症例群では 6.12~24.99 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (平均 12.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$)であり, 対照群の 6.05~28.69 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (平均 14.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$)に比較して低い傾向が認められた(表 1)。カロチン値は症例群 57.8~777.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (平均 275.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$), 対照群 82.1~504.3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (平均 234.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$), ビタミン A 値は症例群 45.3~131.6 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (平均 71.6 $\mu\text{g}/\text{dl}$), 対照群 40.7~144.6 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (平均 74.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$), ビタミン C 値は症例群 0.6~10.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (平均 4.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$), 対照群 0.5~15.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (平均 4.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$), セレン値は症例群 63~181 $\mu\text{g}/\text{l}$ (平均 135 $\mu\text{g}/\text{l}$), 対照群 69~199 $\mu\text{g}/\text{l}$ (平均 137 $\mu\text{g}/\text{l}$)で差を認めなかった(表 1)。b-FGF を除く各項目の分布の偏り(表 2)をみたところ, 亜鉛, セレンでは症例群に有意に低値群が多く観察された。ビタミン E- α , ビタミン A でも有意ではないが, 症例群に低値群が

表 1 症例群および対照群における各平均血清値

	正常値	症例群平均*	対照群平均*	P 値
ビタミン A ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	30-110	71.6	74.8	0.4728
ビタミン C ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	1.9-15.0	4.1	4.9	0.1747
ビタミン E- α ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	4.9-13.8	12.6	14.5	0.0677
カロチン ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	50-400	275	234	0.1019
※亜鉛 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	59-135	76.3	88.4	0.0001
セレン ($\mu\text{g}/\text{l}$)	107-171	135	137	0.6799

* : 亜鉛, 症例群平均と対照群平均間に有意差あり ($p=0.0001$)
 * : 性・年齢補正済平均値

多かった。b-FGF は, 測定下限値(10 pg/ml)以下が, 症例群で 97.1%, 対照群で 83.3% を占め, いずれの群でも測定感度を越す例が少ないため, 比較は困難であった(図 1)。

IV 考 按

ARMD の危険因子として, 表 3 に示すような項目が報告されており, そのうちの一つに日光曝露がある¹⁾。網膜色素上皮は多価不飽和脂肪酸を高濃度に含有し, 活性酸素を発生しやすい環境にある。日光曝露によって好氣的酸素呼吸が促進されると, 多量の活性酸素の存在下で生じる脂肪酸化によって網膜色素上皮が障害されると報告²⁾されている。また, 長期にわたる日光曝露により累積された色素上皮の障害が, 最終的には加齢黄斑変性の発生原因になると考えられている³⁾。亜鉛は抗酸化酵素で

表 2 症例群および対照群 3 区における分布の偏り

		対照群 (%)	症例群 (%)	trend P
ビタミン A ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	低 1/4 (-64.4)	22.7	37.1	0.180
	中 1/2 (-86.2)	51.5	42.9	
	高 1/2	25.8	20.0	
ビタミン E- α ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	低 1/4 (-10.57)	24.2	40.0	0.069
	中 1/2 (-15.77)	50.0	45.7	
	高 1/2	25.8	14.3	
亜鉛 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	低 1/4 (-80.0)	21.2	65.7	<0.0001
	中 1/2 (-95.0)	53.0	31.4	
	高 1/2	25.8	2.9	
セレン ($\mu\text{g}/\text{l}$)	低 1/4 (-126.0)	24.2	38.2	0.036
	中 1/2 (-154.0)	50.0	52.9	
	高 1/2	25.8	8.8	

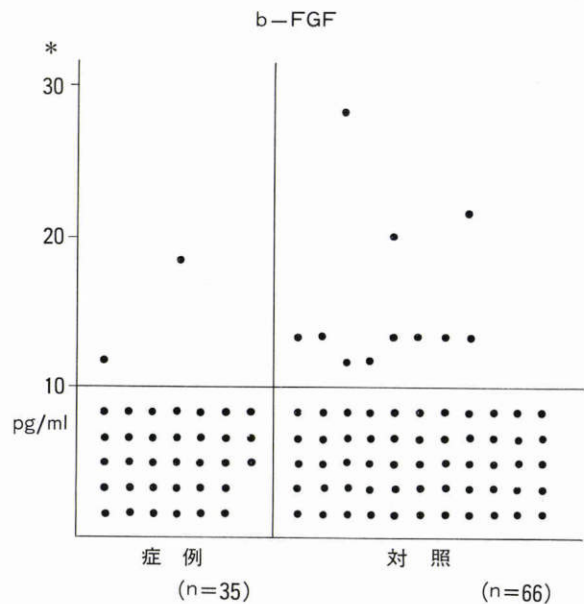


図 1 症例群および対照群における血清 b-FGF 値の分布。

b-FGF : basic-fibroblast growth factor, * : 測定感度, 10 pg/ml 以上

表3 今までに示唆されている加齢黄斑変性(滲出型)危険因子

年齢, 性, 人種, 虹彩の色, 屈折異常
全身疾患(心血管疾患, 高血圧)
喫煙, 日光曝露
栄養因子(抗酸化物質, 亜鉛)

ある SOD の活性中心であり, 抗酸化物質であるビタミン E と同様に視細胞外節に存在している。

万代ら⁴⁾は ARMD 患者と眼底疾患のない白内障患者の血清亜鉛値を比較検討し, 患者群の血清亜鉛値は対照群に比べて有意に低下していることを報告している。しかし, 白内障による亜鉛に対する何らかの影響も否定できず, 結果の解釈には注意が必要であろう。今回実施した一般健常者との比較では, 血清亜鉛値は患者群で有意に低下していた。健常者における 1 日の亜鉛必要摂取量は約 15 mg とされており, 加齢に伴う血清値の変動は認められていない⁵⁾。しかし, 老年者では亜鉛が多量に含まれる穀類, 貝類, 根菜類などの摂取量が低下するとともに, 腸管における亜鉛吸収能が低下することから, 潜在的な亜鉛欠乏状態になりやすいと考えられている⁵⁾。生体では網膜における亜鉛分布濃度は測定不可能であるため, 血清亜鉛値とどのような関連を示すのかは明らかではない。しかし, ARMD 患者に亜鉛の経口投与を行ったところ, プラセボ群に比較して, 視力の低下した症例が少なかったという報告⁶⁾があり, ARMD と亜鉛の間には何らかの関係があると考えられている。我々の今回の結果も, この考えを支持するものといえよう。

今回, 血清ビタミン E 値は患者群で低い傾向にあることが認められた。ビタミン E 欠乏食を与えたラットでは, 視細胞外節の著明な破壊と, 網膜色素上皮におけるリポスチン顆粒蓄積量の増加が認められたと報告⁷⁾されている。リポスチン顆粒は網膜色素上皮に含有され, 加齢に伴い増加し, 網膜色素上皮細胞の変性を起こさせることが知られている。また, 網膜色素上皮細胞内のメラニンは活性酸素を貪食する作用を持ち, この作用は加齢によって減少する⁸⁾。ビタミン E 低下に伴う変化, 亜鉛の低下による SOD の低下などが相互に作用し, 網膜毒性に傾く状態を来すことが, ARMD の誘因となっている可能性がある。

血管内皮細胞, 線維芽細胞など間葉系細胞の増殖因子として FGF 系が存在し, b-FGF はその中の一つである。b-FGF は血管内皮細胞, 平滑筋細胞, 浸潤マクロファージ, 腫瘍細胞などから合成され, 血管新生に働くことが知られている⁹⁾。動物実験では, 日光照射, レーザー光凝固による網膜色素上皮の変化によって, 脈絡膜毛細管板から新生血管の発芽が誘発されるという報告¹⁰⁾がある。発芽した脈絡膜毛細管板は Bruch(ブルッフ)膜を融解し, 血管内皮細胞の遊走, 分裂を経て, 新たな管腔を形成する

が¹¹⁾, ブルッフ膜では網膜色素上皮細胞変性物の沈着やドルーゼンの存在がマクロファージなどの慢性的な浸潤を引き起こし, b-FGF などの新生血管増殖因子が放出されると考えられている¹²⁾。また, 動物実験における網膜色素上皮由来の b-FGF の合成も報告¹³⁾されている。

今回測定した血清 b-FGF 値は, いずれの群においても測定感度以上の例が少ないという結果であった。眼科領域では糖尿病網膜症, 増殖性硝子体網膜症における硝子体中の b-FGF の増加が報告されているが, 血清値変化に関する報告は未だない。腎癌患者では患者の 50% 以上で血清 b-FGF 値が増加したと報告¹⁴⁾されている。今回多くの症例で測定感度以下の血清値であった理由の一つとして, ARMD 患者において, 脈絡膜新生血管形成過程に, b-FGF が分泌放出されたとしても, 対象臓器が眼であるため, 血清中に反映されなかったことが考えられよう。最近, 外科的に脈絡膜新生血管板を除去する方法が行われるようになり, ARMD 患者の前房, 硝子体中の b-FGF 測定が可能となった。今後, 硝子体中 b-FGF 値の検討が期待される。

本論文の要旨は第 99 回日本眼科学会で発表した。

文 献

- 1) Hyman L: Epidemiology of AMD. In: Hampton GR, et al (Eds): Age-Related Macular Degeneration. Raven Press, New York, 1-35, 1992.
- 2) Noell WK, Walker VS, Kang BS, Berman S: Retinal damage by light in rats. Invest Ophthalmol 5: 450-473, 1966.
- 3) Mainster MA: Light and macular degeneration: A biological and clinical perspective. Eye 1: 304-310, 1987.
- 4) 万代道子, 高橋政代, 小椋祐一郎, 本田孔士: 老人性円板状黄斑変性症における血清亜鉛値, 厚生省特定疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班, 平成 5 年度研究報告書, 110-112, 1994.
- 5) 宮田 学, 奥野資夫, 島村佳成, 三宅健夫: 老年者における亜鉛の吸収と排泄. 日老医誌 24: 272-276, 1987.
- 6) Newsome DA, Swartz M, Leone NC, Elston RC, Miller E: Oral zinc in macular degeneration. Arch Ophthalmol 106: 192-198, 1988.
- 7) Robinson WG, Kuwabara T, Bieri JG: Vitamine E deficiency and the retina: Photoreceptor and pigment epithelial changes. Invest Ophthalmol Vis Sci 18: 683-690, 1979.
- 8) Young RW: Solar radiation and age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 32: 252-269, 1988.
- 9) 吉田輝彦: 11. 成長因子系, 4) FGF. 臨床検査 38: 219-221, 1994.
- 10) 宇山昌延: 脈絡膜新生血管, 基礎と臨床. 日眼会誌 95: 1145-1180, 1991.
- 11) Heriot WJ, Henkind P, Bellhorn RW, Burns MS: Choroidal neovascularization can digest Bruch's membrane. Ophthalmology 91: 1603-

1608, 1984.

- 12) 石橋達朗: 老人性円板状黄斑変性症の病態. 臨眼 42: 87-92, 1988.
- 13) Schweigerer L, Malerstein B, Neufeld G, Gospodarowicz D: Basic fibroblast growth factor is synthesized in cultured retinal pigment epithelial cells. Biochem Biophys Res Commun

143: 934-940, 1987.

- 14) Fujimoto K, Ichimori Y, Kakizoe T, Okajima E, Sakamoto H, Sugimura T, et al: Increased serum levels of basic fibroblast growth factor in patient with renal cell carcinoma. Biochem Biophys Res Commun 180: 386-392, 1991.