

主論文の要旨

**Nutritional Supplementation Inhibits the Increase in  
Serum Malondialdehyde in Patients with Wet  
Age-Related Macular Degeneration**

（ 滲出型加齢黄斑変性の患者において、栄養サプリメント内服は  
血清マロンジアルデヒド値の増加を抑制する ）

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
頭頸部・感覚器外科学講座 眼科学分野

（指導：寺崎 浩子 教授）

松浦 聡之

## 【緒言】

加齢黄斑変性(AMD)は先進国における中途失明の主な原因疾患であり、本邦でも患者が増加している重要な疾患である。AMDは脈絡膜新生血管(CNV)を特徴とする滲出型AMDと網膜色素上皮(RPE)の萎縮を特徴とする萎縮型AMDに分類される。AMD発症の危険因子として、喫煙、肥満、高血圧症などが言われているが、最近では酸化ストレスの影響が注目されている。糖尿病や動脈硬化、アルツハイマー病、パーキンソン病などの様々な疾患で酸化ストレスの影響が報告されており、AMDにおいても酸化ストレスはRPEの機能を低下させ、CNV発生に関与すると言われている。マロンジアルデヒド(MDA)は脂質過酸化分解生成物の一つであり、酸化ストレスのマーカーとして広く用いられており、AMDの患者では健常者と比べ血清MDA値が高いことが知られている。我々は過去に、AMD患者の血清とRPEにMDAが増加していること、MDA負荷によりRPE細胞の血管内皮増殖因子(VEGF)発現量が増加し、CNVが増大する可能性があること、マウスに高濃度リノール酸を給餌することで、マウス血清およびRPEにおけるMDAが増加し、レーザー誘導CNVが増大することを報告した。しかし、MDAと実際の臨床データとの関連性については明らかになっていなかった。

## 【目的】

今回我々は、滲出型および萎縮型AMD患者および対象群のそれぞれの血清MDA値を測定し、滲出型AMDの患者において、栄養サプリメント内服が血清MDA値に与える影響について評価した。また血清MDA値と臨床データとの関連性について評価した。

## 【対象と方法】

名古屋大学医学部附属病院眼科を受診した滲出型AMD症例20名、萎縮型AMD症例20名および対象群24名から採血し、血清MDA値を測定し、臨床データとの関連性を比較した。また滲出性AMD患者20名をサプリメントの内服群10名、非内服群10名に分け、3か月後の血清MDA値を再度測定した。滲出型AMDの診断方法は細隙灯顕微鏡、カラー眼底写真、スペクトラルドメイン光干渉断層計などを用い、50歳以上で眼軸長23mm以上26mm以下の典型AMDの患者を対象とした。ポリープ状脈絡膜血管症や網膜血管腫状増殖などの特殊なAMDは除外し、白内障、緑内障、網膜剥離、黄斑円孔、網膜前膜の患者を対象群とした。血清MDA値の測定は、採血した検体を遠心器にかけ、 $-80^{\circ}\text{C}$ の状態での保存し、OxiSelect MDA ELISA Kitを使用した。それぞれの患者にて基準値を測定し、滲出型AMD患者では3か月後も同様に測定した。滲出型AMD患者のCNVサイズ、萎縮型AMD患者のRPEの萎縮のサイズはフルオレセイン蛍光眼底造影検査の画像を用い、それぞれの範囲を囲み、面積(mm)を割り出した。栄養サプリメントにはオキュバ이트プリザービジョンを使用した。オキュバイトの成分としてビタミンC(408mg)、ビタミンE(241mg)、亜鉛(30mg)、ルテイン(9mg)が含まれており、3か月間毎日内服した。患者背景について、滲出型AMD症例20名、

萎縮型 AMD 症例 20 名、対照群 24 名について年齢、最高矯正視力に統計学的有意差はみられなかった。また滲出型 AMD 患者のサプリメント内服あり群、なし群はそれぞれ 10 名であり、こちらも 2 群間の年齢、最高矯正視力に統計学的有意差はみられなかった。

### 【結果】

滲出型および萎縮型 AMD 群と対照群の血清 MDA の平均値はそれぞれ  $9.94 \pm 1.54$ 、 $9.30 \pm 0.92$ 、 $9.04 \pm 0.96$  pmol/mL (平均 $\pm$ 標準偏差)であり、対象群と比べ、萎縮型 AMD 患者では有意な差は認めなかったが、滲出型 AMD 患者では有意に高かった。またサプリメント内服群では血清 MDA の平均値が  $10.34 \pm 2.03$  pmol/mL から  $8.88 \pm 1.18$  pmol/mL に減少したのに対し、非内服群の血清 MDA の平均値は  $9.54 \pm 0.70$  pmol/mL から  $10.41 \pm 1.36$  pmol/mL へと有意に増加した。また滲出型 AMD 患者の初診時 CNV サイズは  $4.65 \pm 3.66$  mm<sup>2</sup> (平均 $\pm$ 標準偏差)であり、萎縮型 AMD 患者の RPE の萎縮サイズは  $2.29 \pm 1.80$  mm<sup>2</sup>であった。滲出型 AMD と臨床データとの比較において、年齢、視力とは有意な相関を認めなかったが、CNV サイズとは有意な相関を認めた。一方、萎縮型 AMD 患者との比較では年齢、視力、萎縮サイズにおいて有意な相関は認めなかった。

### 【考按】

今回、滲出型 AMD では血清 MDA 値の増加を認めたが、これは既報と同様の結果であり、AMD の発症には酸化ストレスの関与が示唆された。一方で萎縮型 AMD では血清 MDA 値の増加を認めなかった。これは萎縮型 AMD の発症には数年以上の時間がかかるとされるため、現在の一時的な酸化ストレスの影響は弱いと考えられた。次にサプリメント内服について、滲出型 AMD ではサプリメント内服により MDA 値が減少する傾向にあった。この結果により、栄養サプリメント内服は酸化ストレスに対し保護的に働き、AMD の進行を遅らせる可能性があり、今回は 3 か月という短期間のみだったが、さらに長期間内服を継続することにより有意に MDA 値が減少すると考えられた。臨床データとの比較について、今回、滲出型 AMD では血清 MDA 値と CNV サイズに有意な相関を認め、MDA による CNV 増大の可能性が考えられた。このように実際の臨床データにおいても血清 MDA 値と CNV サイズとの関連性が示され、RPE 細胞やマウスによる実験の結果と整合性があった。

### 【結語】

滲出型 AMD では血清 MDA 値が有意に高く、酸化ストレスの関与が考えられた。血清 MDA 値は栄養サプリメントの内服により減少し、酸化ストレスに対するサプリメントの内服の有効性が示された。血清 MDA 値と CNV サイズに正の相関を認め、MDA による CNV 増大の可能性が考えられた。