

表示しようとする機能性に関する説明資料（研究レビュー）

標題：機能性関与成分マリーゴールド色素由来の高純度ルテイン摂取による黄斑色素光学密度（MPOD）に対する機能性に関するシステマティックレビュー

機能性関与成分名：ルテイン

表示しようとする機能性：本品にはルテインが含まれます。ルテインには網膜の黄斑色素を増やして光刺激から目を守ったり、目のコントラスト感度（かすみやぼやけの解消によりくっきりと物を視認する感度）を改善させることで、視覚機能を維持する作用が報告されています。

（本説明資料は下線部についてのみ記載）

作成日：2016年2月5日

届出者名：株式会社リフレ

抄 録

【背景・目的】

ルテインはカロテノイドの一種で、緑黄色野菜や卵黄などに含まれ、自然界に広く分布している。経口的に摂取されたルテインは生体内に広く分布するが、中でも、強力な抗酸化能を有することなどから、眼の黄斑組織に蓄積されたルテインは眼の保護に重要な役割を担っていると考えられ、ルテインを含有するサプリメントは世界中で広く使用されている。本研究では成年健常人がサプリメントとしてルテインを摂取した場合のルテインの血中濃度および黄斑部の色素密度である黄斑色素光学密度（MPOD）の上昇を指標として文献を系統的にレビューし、サプリメントとして摂取した場合に機能性を示すのに適切な量や期間を検証することを目的とした。

【方法】

文献データベースを検索して得た454件を、タイトルと抄録から成年健常人を対象で高純度ルテインに相応するサプリメントを摂取し、ルテイン血中濃度またはMPOD値を測定していると考えられた15件に絞り込んだ。さらにフルテキストを精査して最終的に9件を抽出し、研究内容、バイアスリスク、非直接性、アウトカム等を精査し、ルテインの血中濃度データを参照しながら、ルテインの摂取量とMPOD値の上昇について考察した。

【結果】

9件の成年健常人を対象とした無作為化比較試験（RCT）において、1日あたり6-20mgのルテインを摂取すると、摂取開始から1か月程度でルテインの血中濃度が有意に増加し、5件のRCT研究で摂取開始から3か月以降にMPOD値も増加した。

【結論】

成年健常人において1日当たり6-20mgのルテインを摂取すると、摂取開始か

ら早ければ3か月程度でMPOD値が増加することが期待される。

はじめに

「論拠」

ルテインはカロテノイドの一種で、ホウレンソウやブロッコリーなどの緑黄色野菜、卵黄あるいはマリーゴールドのような黄色花などに含まれ、自然界に広く分布している[1,2]。カロテノイドは β -カロテンやリコペンのように炭素と水素のみから構成されているカロテン類とルテインやゼアキサントフィルのように構成元素に炭素と水素に加えて酸素原子を含むキサントフィル類に分類される[3]。カロテノイドはその特徴的な構造として長鎖共役二重結合を有しており(図1)、一重項酸素やラジカルの反応性を消失させて、生体内で抗酸化物質として重要な役割を果たしている[3,4]。また、青色光を吸収する性質があり、エネルギー強度の高い青色光による傷害から生体を保護する役割もあると考えられている[3,5-7]。

動物はカロテノイドを生合成できないため外部から摂取する必要がある。カロテノイドは植物においてはエステル体として存在し、そのままでは経口的に吸収されないが、Carboxyl ester lipase (CEL)によって加水分解を触媒されることにより遊離型カロテノイドとなり、胆汁酸やコレステロールなどと混合ミセルを形成して小腸から吸収され、リンパ管を經由して血液中に移行する[3]。生体内に吸収されたカロテノイドはアルブミンやアポタンパク質などと複合体を形成して血流中を運ばれ、肝臓、眼、皮膚、脂肪組織、赤血球など生体内に広く分布する。眼においてはルテインとゼアキサントフィルが多く存在し、特に網膜や虹彩に集中している[4]。網膜およびその中心にある黄斑には、これらのキサントフィルに高い親和性を有するキサントフィル結合タンパクであるsteroidogenic acute regulatory domain (StARD)タンパクに属するStARD3[8]やglutathione S-transferase Pi isoform (GSTP-1)[9]が高発現しており、網膜に運ばれてきたカロテノイドの中から選択的にルテインとゼアキサントフィルが蓄積される。

網膜およびその中心にある黄斑は視機能に重要な役割を果たしている[7,10]。色彩に鋭敏な錐体細胞が高密度に存在する黄斑は、視力や色覚をはじめとする視覚の多くを担う部位である。一方、周りの網膜部分には光を受容し感知する杆体細胞が多く存在することから、光覚を司る部分と考えられている[10]。ルテイン、ゼアキサントフィルおよびメソゼアキサントフィルは黄斑を含む網膜に特異的に存在し、カロテノイドとして抗酸化あるいは青色光吸収などの性質を発揮して、黄斑を含む網膜にある視細胞などの保護に寄与することにより、視機能の保護あるいは維持に重要な役割を果たしている[7]。なお、眼に存在するメソゼアキサントフィルはルテインが異性化して生成するものと考えられ[7]、経口的に摂取したメソゼアキサントフィルが眼に蓄積するというエビデンスは乏しい。以上示したように、摂取したルテインは黄斑部や網膜に移行し視機能の保護に役立つと考えられることから、ルテインを含有するサプリメントは世界中で広く使用されている。

「目的」

ヒトがルテインを摂取した場合のルテインの血中濃度あるいは視機能や抗酸化能に対する影響は、これまでに多くの研究がなされている[11]。しかしながら、成年健常人が視機能の保護を目的としてルテインをサプリメントとして摂取す

る場合の適切な量や質および期間を示す系統的なレビューはなされていない。一方、黄斑部の色素密度である黄斑色素光学密度 (MPOD) は、MPOD 量を適正に保つことにより、青色光など可視光線から網膜が受ける光ストレスが抑制または軽減されることが強く示唆されている[12,13]。そこで、MPOD と密接に関係すると考えられるルテインの血中濃度を指標として[7]文献を系統的にレビューし、成年健常人が眼の健康維持に対する機能性を期待してサプリメントとしてルテインを摂取する場合の適切な量や期間を検証することを目的として本研究を行った。

高純度ルテインの定義は、ルテインを主体とするキサントフィルであり、具体的には、マリーゴールドオレオレジンを含ん化して得られる高純度遊離体ルテイン結晶である。成分として総カロテノイドを 80%以上、かつルテインを遊離体として 70%以上含有し、9%未満のゼアキサントフェンおよび 14%未満のロウ成分を含有する、水に不溶のオレンジ色の粉末である。より詳細には、CAS 登録番号が 127-40-2 である化学式 $C_{40}H_{56}O_2$ の化合物が主体成分である。日本において、ルテインの供給源は食品衛生法第 11 条によりマリーゴールド色素 (既存添加物) として規格・基準が定められている。マリーゴールド色素とはマリーゴールドの花から得られた、キサントフィルを主成分とするものであり、その基原・製法・本質はマリーゴールド (*Tagetes patula* Linné 若しくは *Tagetes erecta* Linné 又はそれらの種間雑種) の花から得られた、キサントフィルを主成分とするものと定義されている。また、2006 年に JECFA (the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) においてマリーゴールドから得られる高純度遊離体ルテインを対象として安全性の評価は行われた。なお本届出品に使用されている機能性関与成分はこの定義と同一の原料である。

方法

「プロトコールと登録」

2015 年 12 月までに公開された査読付き論文を対象として、文献データベースを利用して文献検索を行い、その文献の内容を精査した。ハンドサーチは実施しなかった。行政資料に関しては明確に肯定または否定している内容である場合は論文と同等に取り扱うが、学会抄録は取り上げないこととした。

本研究の UMIN (University hospital Medical Information Network) 登録は行っていない。

「適格基準」

成年健常人対象無作為化試験で機能性成分として高純度ルテイン (総カロテノイドを 80%以上かつルテインを遊離体として 70%以上含有し、ゼアキサントフェンの含有量が 9%未満) に相応するサプリメントを 3 か月以上摂取し、ルテインの血中濃度または MPOD 値の評価を実施している英語または日本語の査読付き論文。準無作為化および非無作為化試験は取り上げなかった。摂取期間に関しては、MPOD 値に対して影響を及ぼすのに少なくとも 3 か月程度の摂取が必要と考えられたため[14-18]、3 か月 (12 週) 以上と設定した。

「情報源」

PubMed、JDream III および医中誌 (最終検索日: 2016 年 2 月 2 日、検索者 A,

B)。また、消費者庁ホームページ (<http://www.caa.go.jp/>)、国立健康・栄養研究所ホームページ (「健康食品」の安全性・有効性情報ページ、<https://hfnet.nih.go.jp/>)、欧州食品安全機関ホームページ (PUBLICATIONS ページ、<http://www.efsa.europa.eu/en/publications.htm>) においてもルテイン関連の文献やその情報の検索を行った (最終検索日 : 2015 年 3 月 16 日、検索者 A)。

「検索」

PubMed において以下の検索式で絞り込んだ 238 件を一次評価対象とした。

lutein AND macular pigment AND randomized controlled trial : 52 件

lutein AND macular pigment AND controlled clinical trial : 56 件

lutein AND macular pigment, Article types:Systematic Reviews : 6 件

lutein AND macular pigment, Article types:Meta-Analysis : 3 件

lutein AND (healthy or normal), Article types:clinical trial : 121 件

また、JDreamIII (JSTPlus、JMEDPlus) においてルテイン AND 黄斑色素で検索した 87 件および医中誌においてルテインで検索して得た 335 件のうち抄録のある 129 件を一次評価対象とした (図 2)。

「研究の選択」 「データ収集のプロセス」

一次評価 : 論文または資料のタイトルと抄録から除外すべきか判断した。

二次評価 : 論文または資料全体を精読し除外すべきか判断した。

評価項目と評価法 : 試験デザイン、ルテインの摂取量・摂取期間、アウトカム等の情報をあらかじめ決められたフォーマットに記載し比較評価した。特にルテインの摂取量・摂取期間とアウトカム(ルテイン血中濃度と MPOD 値の上昇)に着目してレビューを行った。

検索は 2 名が独立して行い、結果が異なる場合は別のもう 1 名を加えて協議を行い最終的に判断した。

「データ項目」「個々の研究のバイアスリスク」「要約尺度」

あらかじめ決められたフォーマットに記載し比較評価した(別添様式 V-7, 11a, 13)。

「結果の統合」「全研究のバイアスリスク」「追加的解析」

研究やアウトカムのレベルが異なるためデータの結合を行わなかった。また、対象となる論文数が少ないため出版バイアスの検証は行わなかった。追加的解析は行っていない。

結果

「研究の選択」

一次評価対象論文の題名および抄録より 15 件を二次評価対象とした。さらにフルテキストを精読し、ルテインの摂取群がない試験であった 1 件、対象者が非典型的 MPOD プロフィールの試験であった 1 件、対象者に加齢黄斑変性症リスクのある対象が含まれていた 1 件、投与形態が不相当で対象者数が非常に少ないことからバイアスリスクが非常に高い試験と判断した 1 件および選択した

文献の中に同一の試験の報告が存在した 2 件を除外し、最終的に 9 件を対象として抽出した (図 2) [14-22]。

NIHN ホームページ「健康食品」の安全性・有効性情報ページ (<https://hfnet.nih.go.jp/>) で「ルテイン」を入力し検索して得られた 18 件の中からルテインのタイトルを選択し、すべての情報を表示して内容を確認した。また、EFSA ホームページ PUBLICATIONS のページ (<http://www.efsa.europa.eu/en/publications.htm>) で lutein を入力し検索して得られた 93 件においても内容を確認したが、目的とする機能性に関して肯定的または否定的な記載は認められなかった。

「研究の特性」「研究内のバイアスリスク」

得られた文献に関する主な情報を表 1 に、各研究の主な特性とバイアスリスクを表 2 に示した。研究が実施された目的は必ずしも一致していないが、1 日当たり 6-20mg のルテインを 3 か月間から 1 年間摂取した場合のルテインの血中濃度や MPOD 値あるいは抗酸化能に対する影響を検討している。

「個別の研究の結果」

文献 14 は上海交通大学附属第一人民医院において 25-47 才中国健常人男女ドライバを対象として行われた研究である。ルテイン 20 mg/日を 1 年間摂取することにより、ルテインの血中濃度は摂取開始 1 か月後から、MPOD(HFP)値は 6 か月後から有意な上昇が認められ、1 年後においては血中濃度が約 1 $\mu\text{mol/L}$ (163%増)、0.25-1°における MPOD 値が約 0.4-0.6 (21-28%増) まで上昇した。また、コントラストおよびグレア感度の向上、あるいはプラセボ群との比較で The National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ-25) スコアの有意な改善も認められている[14]。

文献 15 はフロリダ国際大学において大学関係者を対象として行われた研究である。対象者の年齢や性別等の詳細は不明である。ルテイン 20 mg/日を 24 週間摂取することにより、6-24 週後のルテインの血中濃度平均値は初期値から有意に上昇した (0.98 $\mu\text{mol/L}$, 326%増)。MPOD(HFP) 平均値は摂取開始 12 週間後から上昇する傾向が観察され、24 週間後でもその傾向は継続し (0.387, 9%増)、MPOD(HFP)増加率 (1.69 mAU/週) はプラセボ群と比較して有意に高かった[15]。

文献 16 はダブリン工科大学およびウォータフォード工科大学において 18-70 才アイルランド健常人男性を対象に行われた、内容成分が異なる 2 種類の市販品とプラセボの対比試験研究である。ルテイン 20 mg+ゼアキサンチン 2 mg/日を 6 か月間摂取したところ、ルテイン血中濃度および MPOD(HFP)値は有意ではないものの、初期値から上昇傾向を示した (血中濃度 0.54 $\mu\text{mol/L}$, 107%増、MPOD 値 0.15-0.41, 0-28%増)。ルテイン 10 mg+ゼアキサンチン 2 mg+メソゼアキサンチン 10 mg/日を 6 か月間摂取した場合は、ルテイン血中濃度の上昇に比例して MPOD 値が有意に上昇した (0.27-0.50, 29-35%増) ことから、MPOD 値を有意に上昇させるためには 3 種のカロテノイドを摂取する必要があるのかもしれないと結論しているが、メソゼアキサンチンの役割に関しては解明されていない。なお、ルテイン+ゼアキサンチン摂取群のルテインの血中濃度は、摂取開始 3 か月後に 0.91 $\mu\text{mol/L}$ (初期値から 250%増加) に達するものの、詳細は不明であるが 6 か月後ではその半分程度に減ってしまっている[16]。

文献 17 は聖隷浜松病院において 28-58 才日本健常人男女を対象に行われた研究である。ルテイン 10 mg/日を 3 か月間摂取した場合の MPOD 値(RRS および AFI)は初期値から上昇傾向を示し (RRS 5972, 24%増、AFI 0.72, 12%増)、ゼアキサンチン 10 mg 摂取群 (RRS 5076, 7%増、AFI 0.593, 3%減) より上昇率が高かった。また、強度近視の被験者を除いて解析すると、ルテイン摂取群における MPOD 値の上昇は有意であった[17]。

文献 18 は 18-45 才白人男性を対象に行われた研究である。ルテイン 10 mg/日を 6 か月間摂取することにより、ルテインの血中濃度は摂取開始 1 か月後から上昇が認められ、6 か月後においては初期値から 520%上昇した (0.99 $\mu\text{mol/L}$)。また、介入群の MPOD 値(HFP)はプラセボ群と比較して有意に上昇した (変化率 14.5%) [18]。

文献 19 は西安交通大学において 20-80 才中国非喫煙健常人男女を対象として行われた研究である。ルテイン 10 mg または 20 mg/日を 12 週間摂取することにより、ルテインの血中濃度は初期値から有意に上昇した (10 mg 摂取群 : 0.48 $\mu\text{mol/L}$ 、60%増、20 mg 摂取群 : 0.56 $\mu\text{mol/L}$ 70%増)。また、介入群では総抗酸化能も有意に向上した[19]。

文献 20 はタフツ大学において 50-70 才米国非喫煙健常人男女を対象として行われた研究である。ルテイン 12 mg またはルテイン 12 mg および緑茶抽出物 200 mg の混合物を 16 週間摂取することにより、ルテイン単独摂取群の血中濃度は摂取開始 4 週間後から有意な上昇が認められ、16 週後では 0.44 $\mu\text{mol/L}$ (90%増) まで上昇した。ルテインを摂取することにより有意なルテインの血中濃度の上昇は認められたが、抗酸化能や酸化ストレスの状態には有意な変化は認められなかった。また、ルテイン単独摂取とルテイン・緑茶抽出物介入群で有意な差は観察されなかった[20]。

文献 21 は北京大学公衆衛生学院においてコンピューターディスプレイを長時間使用している 22-30 才の中国健常人男女を対象として行われた研究である。ルテイン 6 mg または 12 mg/日を 12 週間摂取することにより、ルテインの血中濃度は初期値から有意に上昇した (6 mg 摂取群 : 0.61 $\mu\text{mol/L}$ 、69%増、12 mg 摂取群 : 0.73 $\mu\text{mol/L}$ 121%増)。また、12 mg 摂取群では視機能の改善傾向が認められている[21]。

文献 22 は欧州 5 か国 (スペイン、オランダ、アイルランド、北アイルランド、フランス) において 25-45 才の欧州非喫煙健常人男性を対象として行われた研究である。ルテイン 15 mg/日を 12 週間摂取することにより、ルテインの血中濃度は初期値から有意に上昇した (0.94 $\mu\text{mol/L}$ 、327%増)。ルテインを摂取することにより有意なルテインの血中濃度の上昇は認められ、抗酸化力が血漿や血球と競合されないことが示唆された[22]。

表 3 にルテイン血中濃度と MPOD 値の上昇をまとめた。1 日当たりルテイン 6-20 mg を摂取した場合にルテイン血中濃度は有意に上昇したという報告は 8 件中 7 件であった。また、有意ではなかった文献 16 に関しても、6 か月後の血中濃度が 3 か月後の値から大きく減少したため最終的な有意差はついていないものの、介入後のルテイン血中濃度は初期値と比べて 2 倍以上になることが観察されている。文献 16 以外で、ルテイン血中濃度の経時変化を追った報告を見る限りでは、ほぼすべての研究において 1 か月程度で有意な血中濃度の上昇が観察され、それと同等以上の血中濃度が介入期間中保たれている。

ルテイン摂取群における MPOD 値は、有意に上昇したという報告が 2 件 (文献 14 および 18)、有意ではなかったという報告が 3 件であった。有意差がなかった 3 件のうち 1 件 (文献 15) は、MPOD 値の増加率で比較した場合はプラセボ群と比べて有意であった。有意差がつかない場合があるものの、すべての試験で MPOD 値は上昇していた。血中濃度が 1 か月程度で有意に上昇するのに対して、MPOD 値が上昇するには早くても 2,3 か月程度かかっていた。ルテイン 10-20 mg を摂取した場合の MPOD 値の上昇量は初期値から 9-28%、プラセボ比で最大約 30% であった。

「全研究のバイアスリスク」

対象となる論文数が少ないため出版バイアスは否定できない。その他のバイアスリスクに関しては、別添様式 V-13 および 14 にまとめた。

考察

「エビデンスの要約」

今回レビューを行った研究は、すべての試験が無作為化比較試験であるものの、サイズが小さい試験が多く、対照群や盲検法、あるいは年齢・性別、介入は必ずしも一致していない。また、MPOD 値についても測定法や解析方法などが統一されておらず、かつすべてのデータが示されていないことからメタアナリシスのためのデータの統合は困難と判断した。そのため、研究の規模や期間あるいはバイアスリスク等の観点から最も質が高い研究と思われる文献 14 の結果を中心にして、他の結果を絡めて考察して以下の 2 点を結論としてまとめた。

- ① 1 日当たり 6-20 mg のルテインを摂取すると 1-2 か月程度でルテイン血中濃度は有意に上昇して定常状態に達し、摂取を継続することによりその血中濃度は維持される。
- ② 上記に示されるような定常状態に達したルテイン血中濃度を 1 か月以上継続すると黄斑部の色素密度も増加する。

6-20 mg のルテインを健常人が摂取した場合、介入後のルテインの血中濃度は、6 mg 摂取群では 0.61 $\mu\text{mol/L}$ (n=1、69%増) [21]、10-15 mg 摂取群では 0.44-0.99 $\mu\text{mol/L}$ (n=5、60-520%増) [18-22]、20 mg 摂取群では 0.54-約 1 $\mu\text{mol/L}$ (n=4、70-332%増) であった[14-16,19]。各試験間で上昇率にばらつきがあるものの、個々の試験を見ると用量依存性が認められることから[19,21]、ある程度の用量依存性は期待できるものと考えられた。いずれにしても、6-20 mg のルテインの摂取により有意なルテイン血中濃度の上昇は期待できることが示唆された。

今回レビューを行った文献を見る限り、10-20 mg のルテインを摂取した場合、MPOD 値に関しては 6 か月程度で定常状態に達することが示唆されている[14-18]。また、加齢黄斑変性症の患者を対象とした試験ではあるが、Wang らが 5 つの無作為化比較試験 (計 445 名) でメタアナリシスを行った場合も同様な結論が得られており、10 mg のルテインを摂取することにより、MPOD 値が有意に上昇すると結論している(95% CI: 0.06, 0.12; $p < 0.0001$)[23]。

ある程度のルテインの血中濃度を数か月間保持すると MPOD 値が上昇する。MPOD 値が上昇するのに、血中濃度をある一定期間保持する必要がある理由は

定かではないが、黄斑部にはルテインに選択的な結合タンパクが存在し[8]、その結合タンパクにより摂取したルテインが黄斑部に蓄積され、MPOD 値の上昇として観察されることから、ルテインのタンパク結合率や各組織での集積性など様々な要因が関与しているものと考えられる。

MPOD 値は黄斑部のルテインの集積量が増加すれば上昇することから、ルテインの血中濃度と相関して上昇することが想定され、実際に、MPOD 値はルテインの血中濃度と相関して上昇することが示唆されている[24]。また、今回の研究レビューでも示唆されたように、ルテインを摂取した効果が MPOD 値に反映されるのには早くても 3 か月程度を要すると考えられる。健常人がルテインを 3 か月以上継続して摂取した場合を解析した結果、6 mg のルテインを摂取した場合でもルテインの血中濃度は有意に上昇し、介入後には 10-20 mg のルテインを摂取した場合の血中濃度範囲の下限値と同等の値まで上昇している[21]。下限値であることから 10-20 mg 摂取時と同等以上の長期間の摂取が必要であると考えられるが、6 mg を摂取した場合においても 10-20 mg を摂取した場合と同様に MPOD 値は上昇すると推察される。また、MPOD 量を適正に保つことにより、青色光など可視光線から網膜が受ける光ストレスが抑制または軽減されることが強く示唆されている[12,13]。したがって、ルテインを含む食物の摂取量が低いことなどから、サプリメントによるルテインの補給が望ましい対象者に関しては、6-20 mg のルテインを 1 年程度摂取することにより、黄斑を中心とする網膜に存在するルテインの量が増加し眼の健康維持に役立つものと考えられる。

日本人への外挿性に関しては、今回レビューした文献の中で最も質が高い研究と考えられる文献 14 の対象がアジア人であり、日本人を対象とした研究である文献 17 において、MPOD 値の測定法が異なるものの、10 mg のルテインを摂取することにより MPOD 値が同様に上昇したこと、および日本の成年健常人においても血中のルテイン濃度と MPOD 値の間に同様な相関が認められていることから[25]、特に日本人が例外になることはないかと推察された。

「限界」「結論」

以上の結果から、日本の成年健常人において 6-20 mg のルテインを毎日摂取すると MPOD 値は増加すると考えられた。しかしながら、前述したようにルテインは緑黄色野菜など数多くの食品に含まれている成分であり、ルテインを含む食品を十分量摂取している場合は、もともとルテイン血中濃度や MPOD 値が高い水準にあると考えられる(ルテイン 10 mg の摂取はホウレンソウ 100 g 相当と推定される)。そのような場合では、サプリメントとしてルテインを追加摂取しても同様な効果は得られない可能性が想定される。また、喫煙により体内のルテインが消費されると考えられており[26,27]、喫煙等により効果が減弱する可能性がある。その他に摂取したルテインの効果を減弱させる可能性が想定される事例を以下に示す。1) 同時に摂取したルテイン以外のカロテノイドが、ルテインの吸収や体内動態に影響するなど[28]、何らかの理由でルテインの体内動態に変化が生じ、網膜部分に十分量のルテインが供給されない場合、2) ルテイン結合タンパクである StARD3 になんらかの機能低下があり、ルテインの網膜部への移行が十分に行われない個体が存在した場合。なお、研究レベルとアウトカムレベルでのバイアスリスク等に関しては別添様式 V-13a および V-14 に示した。

今回のレビューの結果から推察すると、摂取が推奨される対象は好ましくはルテイン血中濃度が 0.5 $\mu\text{mol/L}$ 未満の個体であり、1 年間摂取しても効果が見られない場合は、20 mg を上限として摂取量の増量を考慮すべきと考えられる。なお、高純度ルテイン（総カロテノイドとして 80%以上かつルテインを遊離体として 70%以上含有）は酸化されやすいため、酸化防止の目的でルテイン含量約 20%の油脂懸濁物である調整色素製剤として一般的に利用されている。本検討は高純度ルテインに対して行われているため、高純度ルテイン以外のルテインを対象として評価を行う場合は、高純度ルテインとの生物学的同等性あるいは安全性における同等性に関して検証する必要があると考えられる。

以上の結果から高純度ルテインの摂取、ルテイン血中濃度の上昇、MPOD の上昇には相関が認められたが、日本の成年健常人を対象とした摂取量と摂取期間については本システマティックレビュー結果を検証できる質の高い RCT が報告されることが望ましい。

スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項

本研究は株式会社オムニカにより企画され、研究に関わる費用はすべて株式会社オムニカにより負担された。レビューワーA および B はオムニカの社員である。

各レビューワーの役割

A : レビュープロトコル作成、文献調査実施、結果解析、資料執筆

B : 文献調査実施

C (薬学博士号を有する有識者) : レビュープロトコル確認、文献調査結果確認、解析結果確認、資料査読

D (農学博士号を有する有識者) : レビュープロトコル確認、文献調査結果確認、解析結果確認、資料査読

E (医学博士号を有する有識者) : レビュープロトコル確認、解析結果確認、資料査読、最終判定

PRISMA 声明チェックリスト (2009 年) の準拠 《いずれかにチェックを入れる》

おおむね準拠している。

あまり準拠できていない項目もある。

文献

- [1] 吉川敏一編. 医療従事者のための【完全版】機能性食品ガイド. 講談社. 東京. 2004.
- [2] 宮下和夫. 卵黄カロテノイドの栄養機能性. (財)旗影会 研究報告書. <http://www.nakashima-foundation.org/kieikai/pdf/21/43.pdf> 2009
- [3] 高市真一編. カロテノイドーその多様性と生理活性ー. 裳華房. 東京. 2006.
- [4] 眞岡孝至. カロテノイドの多様な生理作用. 食品・臨床栄養. 2007; 2:3-14.
- [5] 一般社団法人 日本照明工業会編. LED 照明の生体安全性について ~ブルーライト(青色光)の正しい理解のために~. 平成 26 年 10 月 1 日版. <http://www.jlma.or.jp/information/ledBlueLight.pdf>.
- [6] Kijlstra A, Tian Y, Kelly ER, Berendschot TT. Lutein: more than just a filter for

- blue light. *Prog Retin Eye Res.* 2012; 31: 303-315.
- [7] Loskutova E, Nolan J, Howard A, Beatty S. Macular pigment and its contribution to vision. *Nutrients* 2013; 5: 1962-1969.
- [8] Li B, Vachali P, Frederick JM, Bernstein PS. Identification of StARD3 as a lutein-binding protein in the macula of the primate retina. *Biochemistry.* 2011; 50: 2541-2549.
- [9] Vachali P, Li B, Nelson K, Bernstein PS. Surface plasmon resonance (SPR) studies on the interactions of carotenoids and their binding proteins. *Arch Biochem Biophys.* 2012; 519: 32-37.
- [10] 大野重昭監修. 標準眼科学 (第11版). 医学書院. 東京. 2010.
- [11] PubMedにおいて lutein AND clinical trial で検索した場合のヒット件数は395件である (2015年3月25日現在)。ルテインを使用した臨床研究のレビューの例: Hobbs RP, Bernstein PS. Nutrient supplementation for age-related macular degeneration, cataract, and dry eye. *J Ophthalmic Vis Res.* 2014; 9: 487-493.
- [12] Hammond BR Jr. The visual effects of intraocular colored filters. *Scientifica (Cairo).* 2012 ;2012: 424965.
- [13] Engles M, Wooten B, Hammond B. Macular pigment: a test of the acuity hypothesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48: 2922-2931.
- [14] Yao Y, Qiu QH, Wu XW, Cai ZY, Xu S, Liang XQ. Lutein supplementation improves visual performance in Chinese drivers: 1-year randomized, double-blind, placebo- controlled study. *Nutrition* 2013; 29: 958-964. (PMID23360692)
- [15] Landrum J, Bone R, Mendez V, Valenciaga A, Babino D. Comparison of dietary supplementation with lutein diacetate and lutein: a pilot study of the effects on serum and macular pigment. *Acta Biochim Pol.* 2012; 59: 167-169. (PMID22428144)
- [16] Loughman J, Nolan JM, Howard AN, Connolly E, Meagher K, Beatty S. The impact of macular pigment augmentation on visual performance using different carotenoid formulations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53: 7871-7880. (PMID23132800)
- [17] Tanito M, Obana A, Gohto Y, Okazaki S, Gellermann W, Ohira A. Macular pigment density changes in Japanese individuals supplemented with lutein or zeaxanthin: quantification via resonance Raman spectrophotometry and autofluorescence imaging. *Jpn J Ophthalmol.* 2012; 56: 488-496. (PMID22699751)
- [18] Schalch W, Cohn W, Barker FM, Köpcke W, Mellerio J, Bird AC, Robson AG, Fitzke FF, van Kuijk FJ. Xanthophyll accumulation in the human retina during supplementation with lutein or zeaxanthin - the LUXEA (LUtein Xanthophyll Eye Accumulation) study. *Arch Biochem Biophys.* 2007; 458:128-135. (PMID17084803)
- [19] Wang MX, Jiao JH, Li ZY, Liu RR, Shi Q, Ma L. Lutein supplementation reduces plasma lipid peroxidation and C-reactive protein in healthy nonsmokers. *Atherosclerosis.* 2013; 227: 380-385. (PMID23398944)
- [20] Li L, Chen CY, Aldini G, Johnson EJ, Rasmussen H, Yoshida Y, Niki E, Blumberg JB, Russell RM, Yeum KJ. Supplementation with lutein or lutein plus green tea extracts does not change oxidative stress in adequately nourished older adults. *J Nutr Biochem.* 2010; 21: 544-549. (PMID19447020)
- [21] Ma L, Lin XM, Zou ZY, Xu XR, Li Y, Xu R. A 12-week lutein supplementation improves visual function in Chinese people with long-term computer display light exposure. *Br J Nutr.* 2009; 102:186-190. (PMID19586568)
- [22] Hininger IA, Meyer-Wenger A, Moser U, Wright A, Southon S, Thurnham D,

- Chopra M, Van Den Berg H, Olmedilla B, Favier AE, Roussel AM. No significant effects of lutein, lycopene or beta-carotene supplementation on biological markers of oxidative stress and LDL oxidizability in healthy adult subjects. *J Am Coll Nutr.* 2001; 20: 232-238. (PMID 11444419)
- [23] Wang X, Jiang C, Zhang Y, Gong Y, Chen X, Zhang M. Role of lutein supplementation in the management of age-related macular degeneration: meta-analysis of randomized controlled trials. *Ophthalmic Res.* 2014; 52:198-205.
- [24] Hammond BR Jr, Fletcher LM, Elliott JG. Glare disability, photostress recovery, and chromatic contrast: relation to macular pigment and serum lutein and zeaxanthin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54: 476-481.
- [25] Nagai N, Izumi-Nagai K, Suzuki M, Shinoda H, Koto T, Uchida A, Mochimaru H, Tomita Y, Miyake S, Kobayashi S, Sasaki M, Tsubota K, Ozawa Y. Association of macular pigment optical density with serum concentration of oxidized low-density lipoprotein in healthy adults. *Retina.* 2015; 35:820-826.
- [26] Dietrich M, Block G, Norkus EP, Hudes M, Traber MG, Cross CE, Packer L. Smoking and exposure to environmental tobacco smoke decrease some plasma antioxidants and increase gamma-tocopherol in vivo after adjustment for dietary antioxidant intakes. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77: 160-166.
- [27] Handelman GJ, Packer L, Cross CE. Destruction of tocopherols, carotenoids, and retinol in human plasma by cigarette smoke. *Am J Clin Nutr.* 1996; 63: 559-565.
- [28] Bohn T. Bioavailability of non-provitamin A carotenoids. *Curr Nutr Food Sci.* 2008; 4: 240-258.

図 1. ルテインの構造

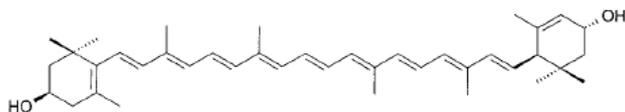


図 2. 文献検索フローチャート

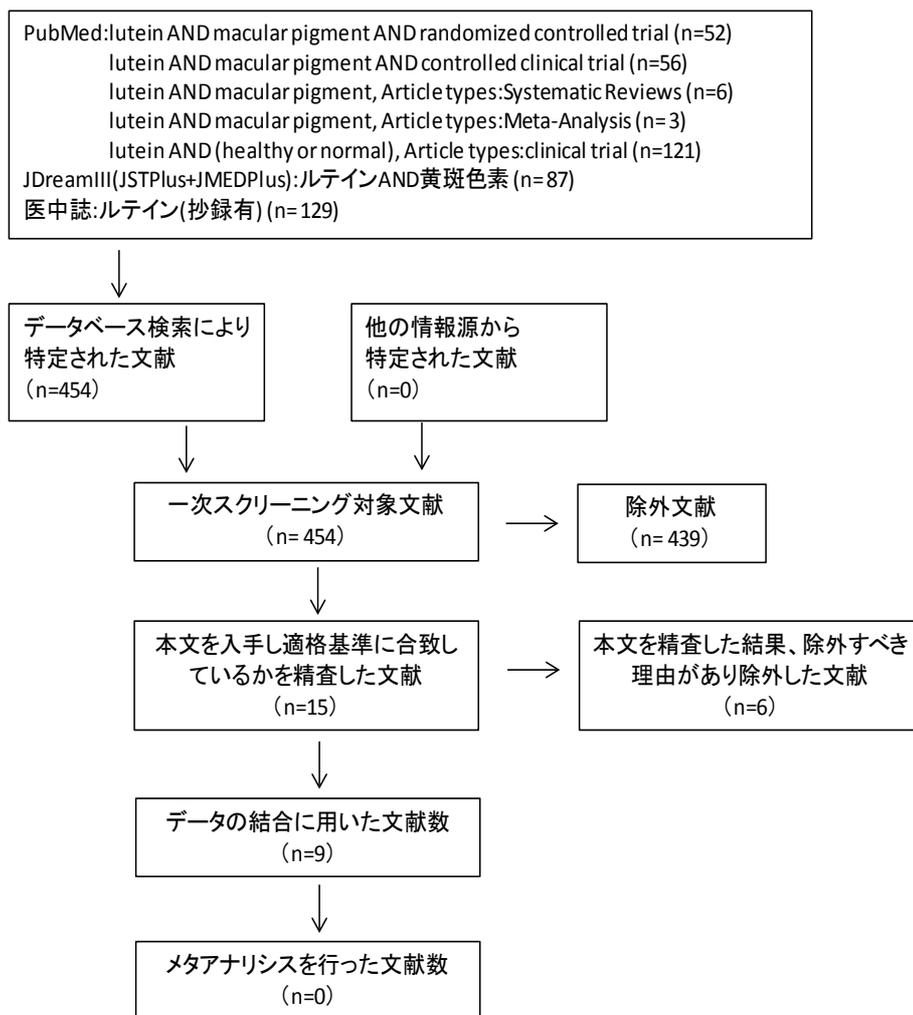


表 1. 文献情報

文献	著者	目的	結論
14	Yao Y. et al., 2013	光に長時間さらされる健康人ドライバーがルテインを摂取した場合に摂取しない場合と比べて視機能 (visual function) に対して効果があるか	ルテインを20mg/日摂取することによりMPOD値は有意に増加した。ルテインの摂取は夜の運転等にベネフィットを与えるかもしれない。
15	Landrum J. et al., 2012	健康人がルテイン酢酸エステルを摂取した場合に結晶ルテインと比べて吸収性が異なるか	ルテイン酢酸エステルと結晶ルテインを20mg/日摂取することにより、ルテイン血中濃度とMPOD値はプラセボ群と比較して有意に変動した。ルテイン酢酸エステルは結晶ルテインに比べて変動が大きかった。
16	Loughman J. et al., 2012	健康人が黄斑カロテノイドを摂取した場合にMPOD値および視機能に変化はあるか	ルテイン (L) 10mg+ゼアキササンチン (Z) 2mg+メソゼアキササンチン (MZ) 10mg摂取群はMPOD値の変動が有意であったがL20mg+Z2mg摂取群の変動は有意ではなかった。MPOD値を亢進するためには3種類のカロテノイドが必要なのかもしれない。
17	Tanito M et al., 2012	日本人健康者がルテインまたはゼアキササンチンを摂取した場合にMPOD値に影響があるか	強度近視でない日本人健康者はルテインを10mg/日摂取する方が同量のゼアキササンチンを摂取するよりMPOD値の変動が大きい。
18	Schalch W. et al., 2007	健康人がルテインまたはゼアキササンチン、あるいは両者を直接的に摂取した場合にプラセボ群と比較してMPOD値に及ぼす効果に差があるか	ルテイン摂取群でMPOD値が15%上昇し、同量のゼアキササンチンを摂取した場合は14%上昇した。ルテインは主に中心窩に集積するが、ゼアキササンチンはより広い網膜部分に分散する。
19	Wang MX. et al., 2013	非喫煙健康人がルテインを摂取した場合の酸化ストレスと炎症のバイオマーカーへの効果をプラセボ対照無作為化二重盲検試験で検討する	非喫煙健康人がルテインの摂取を摂取することにより、生体への有害な作用が現れることなく、血漿中のルテイン濃度と抗酸化能が改善した。
20	Li L. et al., 2010	老年者が健康的な食事で摂取できる程度のルテインまたはルテイン+緑茶を摂取した場合に抗酸化能/酸化ストレスに変化があるか	ルテインまたはルテインと緑茶抽出物を摂取することにより、血漿中の抗酸化物質は増加するが、50-70才の十分に栄養を取っている大人の体の抗酸化状態や酸化ストレスには明確な影響を与えないのであろう。
21	Ma L. et al., 2009	コンピューターディスプレイを長時間使用する健康人が異なる用量のルテインを摂取した場合の視機能に対する効果の検証	ルテイン6mgまたは12mgを12週間摂取すると、視機能とくにコントラスト感度の改善をもたらすに足るルテイン血中濃度に達した。
22	Hininger IA. et al., 2001	男性健康人がカロテノイドを摂取した場合に酸化状態のバイオマーカーに影響があるか判定する	健康人がルテイン、リコペン、βカロテンを摂取すると、生体への有害な作用が現れることなく、カロテノイドのステータスが有意に大きくなるが、酸化ストレスに対する保護効果はなかった。十分な量のカロテノイドを摂取しても、短期的な効果は限られるのであろう。

表 2. 研究の特性とバイアスリスク

文献	試験デザイン	試験サイズ	実施場所	年齢性別	介入	期間	主なバイアスリスク
14	プラセボ対照無作為化二重盲検試験	60名X2群	中国	25-47才 男女	20mg	1年間	特になし
15	プラセボ対照無作為化二重盲検試験	10名X3群	米国	不明 (大学関係者)	20mg	24週間	試験サイズが小さい 対象の詳細が不明
16	プラセボ対照無作為化単盲検試験	12名X3群	アイルランド	18-70才 男女	20mg	6か月間	試験サイズが小さい 単盲検試験
17	他食品対照無作為化二重盲検試験	11名X2群	浜松 (聖隷病院)	28-58才 男女	10mg	3か月間	試験サイズが小さい プラセボ対照でない
18	プラセボ対照無作為化二重盲検試験	23名X4群	英国	18-45才 白人男性	10または 20mg	6-12か 月間	対象が男性のみ 筆頭著者が食品提供 会社関係者
19	プラセボ対照無作為化二重盲検試験	39名X3群	中国	20-80才 非喫煙男女	10または 20mg	12週間	特になし
20	類似介入群対照無作為化試験	20名X2群	米国	50-70才 非喫煙男女	12mg	16週間	対象が高齢者限定 盲検試験ではない可 能性が高い
21	プラセボ対照無作為化二重盲検試験	12名X2群 13名X1群	中国	22-30才 男女	6または 12mg	12週間	試験サイズが小さい
22	プラセボ対照無作為化試験	35名、42名、 46名、52名 各1群	欧州	25-45才 非喫煙男性	15mg	12週間	盲検試験ではない可 能性が高い 対象が男性のみ

表 3. ルテイン血中濃度と MPOD 値の変化

文献	介入	期間	血中濃度 (μmol/L)			MPOD値 (HFP)			バイアスリスク	
			初期値	介入後値	変化量	初期値	介入後値	変化量		
14 Yao 2013	20mg	1年間	介入群	0.38±0.12	約1.0	約0.62 (163%) P<0.001	0.33-0.48 (0.25-1°)	0.4-0.6	約0.07-0.12 (21-28%) P<0.005	MPOD値および血中濃度の変化は表での表示のみ
			プラセボ群	0.36±0.13	約0.36	<0.05 <14%	0.27-0.5	0.27-0.5	<0.03 <11%	
15 Landrum 2012	20mg	24週間	介入群	0.23±0.10	0.98	0.75±0.16 (326%) P<0.001	0.354±0.108 (平均値)	0.387±0.124 (平均値)	0.033 (9%) P>0.05	MPOD値の詳細が不明 プラセボ群の初期値が高い 試験サイズが小さい 対象の詳細が不明
			プラセボ群	0.29±0.08	0.3	0.01±0.11 (3%)	0.491±0.169	0.485±0.162	-0.006 -1%	
16 Loughman 2012	20mg	6か月間	介入群	0.26±0.12	0.54±0.48	0.28 (108%) P=0.14	0.16-0.32 (0.25-1°)	0.15-0.41 (0.25-1°)	(-0.01)-0.09 (-6)-28%) P=0.44-0.77	有意差が検出できていない 標準偏差が大きい項目が有る 試験サイズが小さい 単盲検試験
			プラセボ群	0.21±0.05	0.22±0.06	0.01 (5%)	0.16-0.35	0.13-0.37	(-0.03)-0.02 (-19)-6%)	
18 Schalch 2007	10mg	6か月間	介入群	0.16±0.07	0.99±0.39	0.83 (519%)	-	-	14.5% P=0.04	MPOD値の詳細が不明 脱落例多い(介入群5/23、プラセボ群3/23) 筆頭著者が食品提供会社関係者
			プラセボ群	0.13±0.04	0.14±0.04	0.01 (8%)	-	-	-	
19 Wang 2013	10または 20mg	12週間	介入群 10mg群	0.30±0.21	0.48	0.18±0.34 (60%) P=0.002	-	-	-	特になし
			20mg群	0.32±0.24	0.56	0.24±0.41 (75%) P=0.001	-	-	-	
			プラセボ群	0.30±0.29	0.26	-0.04±0.33 (-13%)	-	-	-	
20 Li 2010	12mg	16週間	介入群	0.23±0.11	0.44	0.21 (91%) P<0.005	-	-	-	対照がルテイン+緑茶抽出物 盲検試験ではない可能性が高い
			対照群	0.22±0.10	約0.4	0.18 (82%) P<0.05	-	-	-	
21 Ma 2009	6または 12mg	12週間	介入群 6mg	0.36±0.12	0.61±0.18	0.25 (69%) P<0.01	-	-	-	試験サイズが小さい
			12mg	0.33±0.12	0.73±0.36	0.40 (121%) P<0.001	-	-	-	
			プラセボ群	0.35±0.13	0.36±0.07	0.01 (3%)	-	-	-	
22 Hininger 2001	15mg	12週間	介入群	0.22±0.12	0.94±0.13	0.72 (327%) <0.001	-	-	-	盲検試験ではない可能性が高い 対象者が男性のみ
			プラセボ群	0.21±0.14	0.20±0.14	-0.01 (-5%)	-	-	-	
17 Tanito 2012	10mg	3か月間	血中濃度 (μmol/L)			MPOD値 (RRS,AFI)			試験サイズが小さい プラセボ対照ではない MPOD値の測定法が異なる 血中濃度のデータがない	
			ルテイン群	not available	not available	not available	RRS: 1140 (24%) P>0.05	RRS: 5972±795		変化量
				AFI: 0.623±0.06	AFI: 0.720±0.061	AFI: 0.097 (16%) P>0.05	RRS: 329 (7%)	AFI: -0.017 (-3%)		
			ゼアキサンチン群	not available	not available	not available	RRS: 4747±691	RRS: 5076±712		AFI: -0.017 (-3%)
AFI: 0.610±0.08	AFI: 0.593±0.100									

- : 未検討

別紙様式(V)-5【様式例 添付ファイル用】

データベース検索結果 (MPOD)

商品名:くつきりルテイン

タイトル:ルテインによる健常人における黄斑色素光学密度(以下MPODと略す)増加作用
リサーチクエスチョン:成年健常人がルテインを摂取するとMPOD値が上昇するか
日付: 2016/2/2
検索者:A、B

1)PubMed

#	検索式	文献数
1	lutein	4418件
2	lutein AND macular pigment	364件
3	lutein AND macular pigment AND randomized controlled trial	52件
4	lutein AND macular pigment AND controlled clinical trial	56件
5	lutein AND macular pigment, Article types:Systematic Reviews	6件
6	lutein AND macular pigment, Article types:Meta-Analysis	3件
7	lutein AND (healthy or normal)	732件
8	lutein AND (healthy or normal), Article types:clinical trial	121件

2)JDreamIII(JSTPlus+JMEDPlus)

#	検索式	文献数
1	ルテイン	10965件
2	ルテインAND黄斑色素	87件

3)医中誌

#	検索式	文献数
1	ルテイン	335件
2	ルテイン(抄録有)	129件

福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

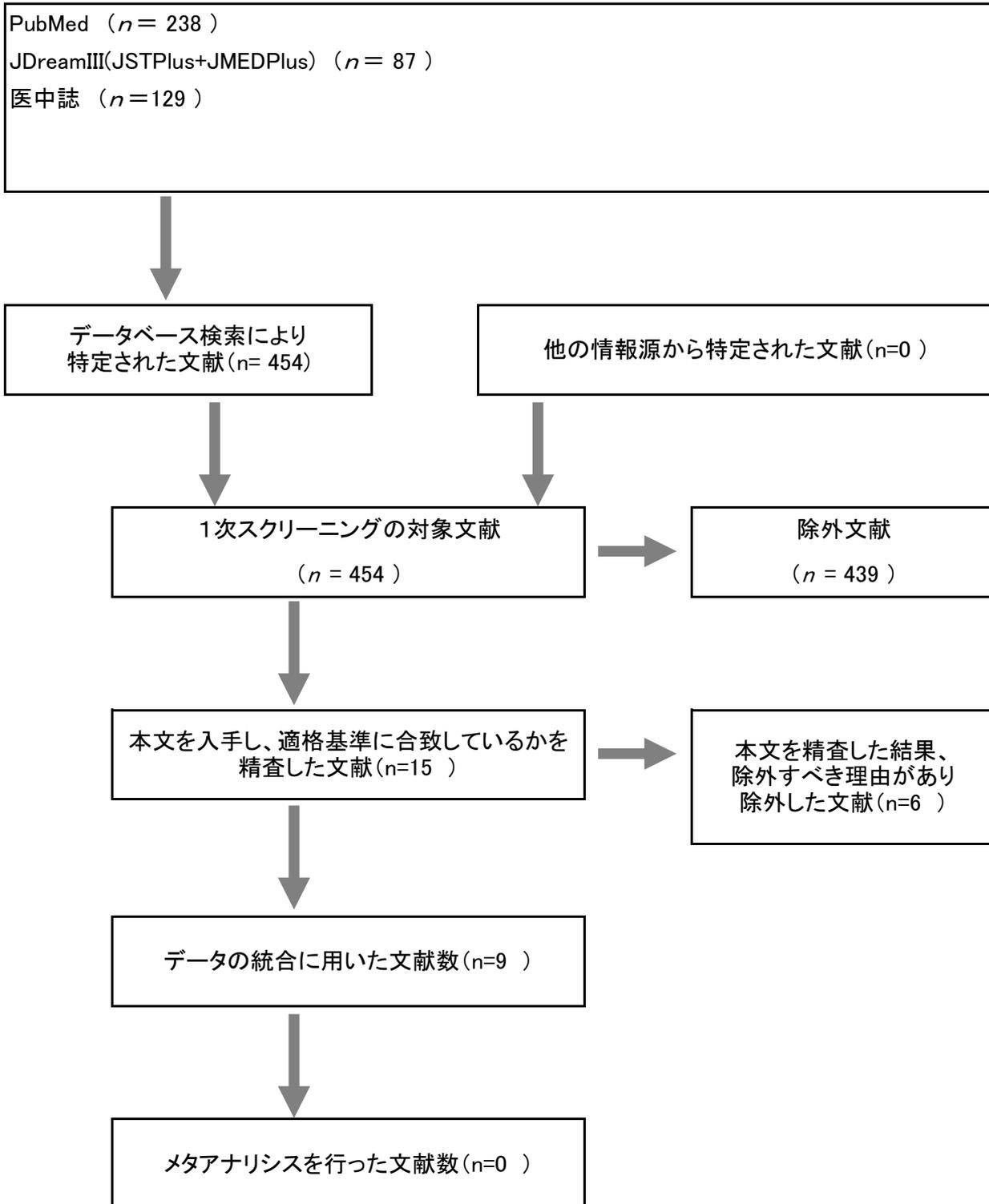
【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-6 【様式例 添付ファイル用】

文献検索フローチャート (MPOD)

商品名:くつきりルテイン



福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-7【様式例 添付ファイル用】

採用文献リスト (MPOD)

商品名:くつきりルテイン

No.	著者名(海外の機関に属する者については、当該機関が存在する国名も記載する。)	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	PICO又はPECO	セッティング(研究が実施された場所等。海外で行われた研究については、当該国名も記載する。)	対象者特性	介入(食品や機能性関与成分の種類、摂取量、介入(摂取)期間等)	対照(プラセボ、何もしない等)	解析方法 (ITT、FAS、PPS等)	主要アウトカム	副次アウトカム	害	査読の有無
1	Yao Y 上海交通大学附属第一人民医院 中国	Nutrition 2013; 29: 958-964. PMID: 23360692	Lutein supplementation improves visual performance in Chinese drivers: 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study.	RCT (プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 60名X2群	光に長時間さらされる健康人ドライバーがルテインを摂取した場合に摂取しない場合と比べて視機能(visual function)に対して効果があるか	中国 上海交通大学附属第一人民医院	25-47才 健康人ドライバー 120名 (男99/女21)	ルテイン20mg 1年間摂取 マリーゴールド由来ルテイン使用	プラセボ (セルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム)	ITT 初期値からの変動: χ^2 検定 群間: ANOVA ソフト: SPSS v19.0	空腹時ルテイン血中濃度 MPOD (HFP) コントラスト感度 グレア感度	視力	有意な副作用や変化はなし	有
2	Landrum J フロリダ国際大学 米国	Acta Biochim Pol. 2012; 59: 167-169. PMID: 22428144	Comparison of dietary supplementation with lutein diacetate and lutein: a pilot study of the effects on serum and macular pigment.	RCT (プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 10名X3群	健康人がルテイン酢酸エステルを摂取した場合に結晶ルテインと比べて吸収性が異なるか	米国 フロリダ国際大学	大学関係者ボランティア 30名	ルテイン結晶20mgまたはルテイン酢酸エステル20mg 24週間摂取 Industrial Orgánicaのルテイン使用	プラセボ	ITT t検定	ルテイン血中濃度 MPOD (HFP)		記載なし	有
3	Loughnan J ダブリン工科大学 アイルランド	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012; 53: 7871-7880. PMID: 23132800	The impact of macular pigment augmentation on visual performance using different carotenoid formulations.	RCT (プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 12名X3群	健康人が黄斑カロテノイドを摂取した場合にMPOD値および視機能に変化はあるか	アイルランド ダブリン工科大学 ウォーターフォード工科大学	18-70才 健康人 36名 (男19/女17)	ルテイン20mg+ゼアキサンチン2mg 6か月間摂取 マリーゴールド由来ルテイン使用	プラセボ	PPS 初期値との比較、群間比較: one-way ANOVA、MPOD値解析: t検定、反復測定ANOVA ソフト: PASW Statistics 18.0 (SPSS)	ルテイン血中濃度 MPOD (HFP) コントラスト感度 グレア感度		記載なし	有
4	Tanito M 島根大学 日本	Jpn J Ophthalmol. 2012; 56: 488-496. PMID: 22699751	Macular pigment density changes in Japanese individuals supplemented with lutein or zeaxanthin: quantification via resonance Raman spectrophotometry and autofluorescence imaging.	RCT (他食品対照無作為化二重盲検試験) 11名X2群	日本健康人がルテインまたはゼアキサンチンを摂取した場合にMPOD値に影響があるか	日本 聖隷浜松病院	28-58才 健康人 22名 (男10/女12)	ルテイン10mg(0.08mgのゼアキサンチンを含む) 3か月間摂取 マリーゴールド由来ルテイン使用	ゼアキサンチン	FAS 初期値との比較: 対応のあるt検定 群間解析: MANOVA ソフト: StatView v5.0またはJMP v6.0	MDOP (RRS) MDOP (AFI)		記載なし	有
5	Schalch W DSM Nutritional Products Ltd. スイス	Arch Biochem Biophys. 2007; 458: 128-135. PMID: 17084803	Xanthophyll accumulation in the human retina during supplementation with lutein or zeaxanthin - the LUXEA (Lutein Xanthophyll Eye Accumulation) study.	RCT (プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 23名X4群	健康人がルテインまたはゼアキサンチン、あるいは両者を直接的に摂取した場合にプラセボ群と比較してMPOD値に及ぼす効果に差があるか	英国 ロンドン大学ユニバーシティカレッジ	18-45才 健康人白人男性 92名 (BMI18-28)	ルテイン10または20mg 6-12か月間摂取 マリーゴールド由来ルテイン使用	プラセボ	PPS MPOD値解析: GEE ソフト: SAS8.02、S-PLUS6.2	ルテイン血中濃度 MPOD (HFP)		記載なし	有
6	Wang MX 西安交通大学 中国	Atherosclerosis. 2013; 227: 380-385. PMID: 23398944	Lutein supplementation reduces plasma lipid peroxidation and C-reactive protein in healthy nonsmokers.	RCT (プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 39名X3群	非喫煙健康人がルテインを摂取した場合の酸化ストレスと炎症のバイオマーカーへの効果をプラセボ対照無作為化二重盲検試験で検討する	中国 西安交通大学医学部	20-80才 非喫煙健康人117名 (男52/女65)	ルテイン10または20mg 12週間摂取 マリーゴールド由来ルテイン使用	プラセボ (大豆油)	ITT χ^2 解析、ANOVA、クラスカル-ワリス検定 ソフト: SPSS v11.0	空腹時ルテイン血中濃度 血漿総抗酸化能、抗酸化酵素活性		副作用なし	有
7	Li L タフツ大学 米国	J Nutr Biochem. 2010; 21: 544-549. PMID: 19447020	Supplementation with lutein or lutein plus green tea extracts does not change oxidative stress in adequately nourished older adults.	RCT (類似介入群対照無作為化試験) 20名X2群	高齢者が健康的な食事と摂取できる程度のルテインまたはルテイン+緑茶を摂取した場合に抗酸化能/酸化ストレスに変化があるか	米国 タフツ大学	50-70才 非喫煙健康人40名 (男15/女25)	ルテイン12mg 16週間摂取 マリーゴールド由来ルテイン使用	ルテイン12mg+緑茶抽出物200mg	ITT ホルムン-シダック検定	空腹時ルテイン血中濃度 抗酸化能		記載なし	有
8	Ma L 北京大学 公衆衛生学院 中国	Br J Nutr. 2009; 102: 186-190. PMID: 19586568	A 12-week lutein supplementation improves visual function in Chinese people with long-term computer display light exposure.	RCT (プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 12名X2群、13名X1群	コンピューターディスプレイを長時間使用する健康人が異なる用量のルテインを摂取した場合の視機能に対する効果の検証	中国 北京大学公衆衛生学院	22-30才 健康人 37名 (男19/女18)	ルテイン6mgまたは12mg 12週間摂取 マリーゴールド由来ルテイン使用	プラセボ (maltodextrin)	ITT 初期値との比較: χ^2 解析、ANOVA、介入期間中の変化: 対応のあるt検定、ANOVA ソフト: SPSSv10	ルテイン血中濃度 コントラスト感度 グレア感度	視力	記載なし	有
9	Hininger IA, ジョセフ・フーリエ 大学 フランス	J Am Coll Nutr. 2001; 20: 232-238. PMID: 11444419	No significant effects of lutein, lycopene or beta-carotene supplementation on biological markers of oxidative stress and LDL oxidizability in healthy adult subjects.	RCT (プラセボ対照無作為化試験) 35名X1群、42名X1群、46名X1群、52名X1群	男性健康人がカロテノイドを摂取した場合に酸化状態のバイオマーカーに影響があるか判定する	欧州(スペイン、オランダ、アイルランド、北アイルランド、フランス)	25-45才 非喫煙男性健康人 175名	ルテイン15mg 12週間摂取 マリーゴールド由来ルテイン使用	プラセボ	ITT ANOVA ソフト: 不明	空腹時ルテイン血中濃度 酸化ストレスバイオマーカー		記載なし	有

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-8 【様式例 添付ファイル用】

除外文献リスト (MPOD)

商品名:くつきりルテイン

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	Hammond BR Jr	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 54: 476-481. PMID: 23211814	Glare disability, photostress recovery, and chromatic contrast: relation to macular pigment and serum lutein and zeaxanthin.	ルテインを摂取した介入群のない試験であるため除外した。
2	Nolan JM	Exp Eye Res. 2012; 101: 9-15. PMID: 22652506	Macular carotenoid supplementation in subjects with atypical spatial profiles of macular pigment.	対象者が健常者であるがMPOD値のプロファイルが非典型的なパターンを示す集団であることから除外した。
3	Johnson EJ	Am J Clin Nutr. 2008; 87: 1521-1529. PMID: 18469279	The influence of supplemental lutein and docosahexaenoic acid on serum, lipoproteins, and macular pigmentation.	加齢黄斑変性症リスクのある対象者を含むことから除外した。
4	Rodriguez-Carmona M	Ophthalmic Physiol Opt. 2006, 26: 137-147. PMID: 16460314	The effects of supplementation with lutein and/or zeaxanthin on human macular pigment density and colour vision.	文献5と重複する内容であり、詳細なデータが不足していることから除外した。
5	Ma L	Asia Pac J Clin Nutr. 2009; 18: 318-325. PMID: 19786379	Serum lutein and its dynamic changes during supplementation with lutein in Chinese subjects.	文献8と重複する内容であり、詳細なデータが不足していることから除外した。
6	Olmedilla B	Clin. Sci. 2002; 102: 447-456. PMID: 11914107	A European multicentre, placebo-controlled supplementation study with alpha-tocopherol, carotene-rich palm oil, lutein or lycopene: analysis of serum responses.	文献9と重複する内容であり、詳細なデータが不足していることから除外した。

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-10【様式例 添付ファイル用】

参考文献リスト (MPOD)

商品名:くつきリルテイン

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	吉川敏一編. 医療従事者のための【完全版】機能性食品ガイド. 講談社. 東京. 2004.
2	宮下和夫. 卵黄カロテノイドの栄養機能性. (財)旗影会 研究報告書. http://www.nakashima-foundation.org/kieikai/pdf/21/43.pdf 2009
3	高市真一編. カロテノイドーその多様性と生理活性ー. 裳華房. 東京. 2006.
4	眞岡孝至. カロテノイドの多様な生理作用. 食品・臨床栄養. 2007; 2: 3-14.
5	一般社団法人 日本照明工業会編. LED照明の生体安全性について ~ブルーライト(青色光)の正しい理解のために~. 平成26年10月1日版. http://www.jlma.or.jp/information/ledBlueLight.pdf .
6	Kijlstra A, Tian Y, Kelly ER, Berendschot TT. Lutein: more than just a filter for blue light. Prog Retin Eye Res. 2012; 31: 303-315.
7	Loskutova E, Nolan J, Howard A, Beatty S. Macular pigment and its contribution to vision. Nutrients 2013; 5: 1962-1969.
8	Li B, Vachali P, Frederick JM, Bernstein PS. Identification of StARD3 as a lutein-binding protein in the macula of the primate retina. Biochemistry. 2011; 50: 2541-2549.
9	Vachali P, Li B, Nelson K, Bernstein PS. Surface plasmon resonance (SPR) studies on the interactions of carotenoids and their binding proteins. Arch Biochem Biophys. 2012; 519: 32-37.
10	大野重昭監修. 標準眼科学(第11版). 医学書院. 東京. 2010.
11	Hobbs RP, Bernstein PS. Nutrient supplementation for age-related macular degeneration, cataract, and dry eye. J Ophthalmic Vis Res. 2014; 9: 487-493.
12	Hammond BR Jr. The visual effects of intraocular colored filters. Scientifica (Cairo). 2012; 2012: 424965.
13	Engles M, Wooten B, Hammond B. Macular pigment: a test of the acuity hypothesis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007; 48: 2922-2931.
14	Wang X, Jiang C, Zhang Y, Gong Y, Chen X, Zhang M. Role of lutein supplementation in the management of age-related macular degeneration: meta-analysis of randomized controlled trials. Ophthalmic Res. 2014; 52: 198-205.
15	Hammond BR Jr, Fletcher LM, Elliott JG. Glare disability, photostress recovery, and chromatic contrast: relation to macular pigment and serum lutein and zeaxanthin. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 54: 476-481.
16	Bohn T. Bioavailability of non-provitamin A carotenoids. Curr Nutr Food Sci. 2008; 4: 240-258.
17	Dietrich M, Block G, Norkus EP, Hudes M, Traber MG, Cross CE, Packer L. Smoking and exposure to environmental tobacco smoke decrease some plasma antioxidants and increase gamma-tocopherol in vivo after adjustment for dietary antioxidant intakes. Am J Clin Nutr. 2003; 77: 160-166.
18	Handelman GJ, Packer L, Cross CE. Destruction of tocopherols, carotenoids, and retinol in human plasma by cigarette smoke. Am J Clin Nutr. 1996; 63: 559-565.
19	Nagai N, Izumi-Nagai K, Suzuki M, Shinoda H, Koto T, Uchida A, Mochimaru H, Tomita Y, Miyake S, Kobayashi S, Sasaki M, Tsubota K, Ozawa Y. Association of macular pigment optical density with serum concentration of oxidized low-density lipoprotein in healthy adults. Retina. 2015; 35:820-826.

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

対象	成年健康人
介入	ルテインの摂取
対照	プラセボまたは比較食品

*各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階

まともは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカム	ルテイン血中濃度上昇
-------	------------

各アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク							非直接性*					各群の前後の値												
		①選択バイアス		②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス		⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	p値	介入群(前値)	介入群(後値)	介入群平均差	p値	介入群 vs 対照群平均差	p値
ランダム化	割り付けの隠蔽	参加者	アウトカム評価者	ITT、FAS、PPS	不完全アウトカムデータ																					
採用文献1	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 60名X2群 25-47才 中国男女 20mg 1年間摂取	0	-1	-1	-1	ITT	0	-1	-1	0	0	0	0	0	ルテイン血中濃度(umol/l)	0.36±0.13	約0.36 (グラフより読み取り)	0	>0.05 (n=60)	0.38±0.12	約1.0 (グラフより読み取り)	0.62	<0.001 (n=60)	1年後 介入群 約163%増 プラセボ群 変化なし	未検討	なし
採用文献2	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 10名X3群 米国大学関係者 20mg 24週間摂取	-1	-1	0	0	ITT	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	ルテイン血中濃度(umol/l)	0.29±0.08	24週間後 0.30 (計算値)	0.01±0.11	>0.05 (n=10)	0.23±0.10	24週間後 0.98 (計算値)	6-24週平均値 0.75±0.16	<0.001 (n=10)	6-24週平均値 介入群 326%増 プラセボ群 3%増	未検討	なし
採用文献3	RCT(プラセボ対照無作為化単盲検試験) 12名X3群 18-70才 アイルランド男女 20mg 6か月間摂取	0	-1	-1	-2	PPS	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	ルテイン血中濃度(umol/l)	0.21±0.05	6か月後 0.22±0.06	0.01	0.39 (n=10)	0.26±0.12	6か月後 0.54±0.48	0.28	0.14 (n=11)	6か月後 介入群 108%増 プラセボ群 5%増	未検討	介入群3 か月後の ルテイン 血中濃度 は0.91± 0.99
採用文献5	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 23名X4群 18-45才 欧州白人男性 10mg 6か月間摂取	0	-1	-1	-1	PPS	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	ルテイン血中濃度(umol/l)	0.13±0.04	2-6か月平均値 0.14±0.04	0.01	>0.05 (n=20)	0.16±0.07	2-6か月平均値 0.99±0.39	0.83	<0.05 (n=18)	2-6か月平均値 介入群 519%増 プラセボ群 8%増	未検討	なし
採用文献6	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 39名X3群 20-80才 非喫煙中国男女 10 or 20mg 12週間摂取	0	-1	-1	-1	ITT	0	-1	0	0	0	0	0	0	ルテイン血中濃度(umol/l)	0.30±0.29	12週間後 0.26 (計算値)	-0.04±0.33	0.42 (n=39)	10mg群 0.30±0.21 20mg群 0.32±0.24 (計算値)	12週間後 0.48 (計算値)	0.18±0.34 0.24±0.41	0.002 (n=38) 0.001 (n=39)	12週間後 10mg群 60%増 20mg群 79%増 プラセボ群 変化なし	未検討	なし
採用文献7	RCT(類似介入群対照無作為化試験) 20名X2群 50-70才 非喫煙米国男女 12mg 16週間摂取	-1	-1	-1	-1	ITT	0	-1	-1	-1	0	-1	0	0	ルテイン血中濃度(umol/l) (ルテイン+ 緑茶抽出物)	0.22±0.10	16週間後 約0.40 (グラフより読み取り)	0.18	<0.05 (n=20)	0.23±0.11	16週間後 0.44 (計算値、 190%)	0.21	<0.005 (n=20)	16週間後 介入群 90%増 対照群 約82%増	未検討	なし

対象	成年健康人
介入	ルテインの摂取
対照	プラセボまたは比較食品

* 各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカム	MPOD値上昇
-------	---------

各アウトカムごとに別紙にまとめる。

研究コード	研究デザイン	バイアスリスク*									各群の前後の値																	
		①選択バイアス		②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス		⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ	非直接性*					各群の前後の値												
		ランダム化	割り付けの隠蔽	参加者	アウトカム評価者	ITT、FAS、PPS	不完全アウトカムデータ				対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	p値	介入群(前値)	介入群(後値)	介入群平均差	p値	介入群 vs 対照群 平均差	p値	コメント	
採用文献1	RCT (プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 60名X2群 25-47才 中国男女 20mg 1年間摂取	0	-1	-1	-1	ITT	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	MPOD値 0.25* 0.5* 1*	0.50±0.19 0.41±0.14 0.27±0.17	1年後 約0.5 約0.4 約0.27 (グラフより読み取り)	0 0 0	>0.05 >0.05 >0.05 (n=60)	0.48±0.18 約0.6 約0.5 約0.4 (グラフより読み取り)	0.12 0.11 0.07	<0.001 <0.001 <0.005 (n=60)	1年後 介入群 0.25* 25%増 0.5* 28%増 1* 21%増 プラセボ群 変化なし	未検討	コントラスト感度、 グレア感度、 アンケートで 有意な改善		
採用文献2	RCT (プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 10名X3群 米国大学関係者 20mg 24週間摂取	-1	-1	0	0	ITT	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	MPOD 平均値 変化率 (mAU/週)	0.491±0.169	24週間後 0.485±0.162	-0.006	>0.05 (n=10)	0.354±0.108	24週間後 0.387±0.124	0.033	>0.05 (n=10)	1.69±1.75	<0.05 (プラセボ比)	変化率 24週間後 介入群 1.69±1.75 プラセボ群 -0.75±3.03	<0.05	なし
採用文献3	RCT (プラセボ対照無作為化単盲検試験) 12名X3群 18-70才 アイルランド男女 20mg 6か月間摂取	0	-1	-1	-2	PPS	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	MPOD値 0.25* 0.5* 1*	0.35±0.20 0.28±0.17 0.16±0.12	6か月後 0.37±0.18 0.28±0.17 0.13±0.10	0.02 0 -0.03	0.81 0.57 0.99 (n=10)	0.32±0.12 0.27±0.13 0.16±0.14	6か月後 0.41±0.14 0.30±0.14 0.15±0.14	0.09 0.03 -0.01	0.44 0.46 0.77 (n=11)	6か月後 介入群 0.25* 28%増 0.5* 11%増 1* 6%増 プラセボ群 0.25* 6%増 0.5* ±0 1* 19%減	未検討	なし		
採用文献4	RCT (他食品対照無作為化二重盲検試験) 11名X2群 28-58才 日本男女 10mg 3か月間摂取	-1	-1	-1	-1	FAS	-1	-1	-1	0	0	-1	-1	-1	MPOD値 RRS AFI	4747±691 (1367-8886) 0.610±0.080 (0.180±1.130)	3か月後 5076±712 (1448-9681) 0.593±0.100 (0.300-1.220)	329	>0.05 (n=11) >0.05 (n=9)	4832±503 (1422-7428) 0.623±0.060 (0.345±0.920)	3か月後 5972±795 (1127-9603) 0.720±0.061 (0.350-0.980)	1140	>0.05 (n=11) >0.05 (n=10)	介入群 RRS 24%増 対照群 7%増 AFI 介入群 12%増 対照群 3%減	未検討	強度近視 を対象から 除いて 評価する と有意差 あり		
採用文献5	RCT (プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 23名X4群 19-45才 欧州白人男性 10または20mg 6-12か月間摂取	0	-1	-1	-1	PPS	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	MPOD値	0.40±0.09	0.371	-0.03	>0.05 (n=20)	0.44±0.11	0.471 (計算値)	0.031	>0.05 (n=18)	介入群 7%増 プラセボ群 8%減 プラセボ比 変化率 14.5%	0.04	なし		

エビデンス総体の質評価シート (MPOD)

商品名:くつきりルテイン

対象	成年健康人
介入	ルテインの摂取
対照	プラセボまたは比較食品

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート

*各項目は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階

**エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “非常に弱(D)”の4段階

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非直接性*	不精確*	非一貫性*	その他 (出版バイアスなど)	上昇要因 (観察研究)	各群の前後の値						介入群 vs 対照群 平均差	エビデンス の強さ**	コメント	
								効果指標	対照群 (前値)	対照群 (後値)	対照群 平均差	介入群 (前値)	介入群 (後値)				介入群 平均差
ルテイン 血中濃度	RCT/8	-1	-1	-1	-1	0	非該当	ルテイン 血中濃度 (umol/l)	平均0.26 (0.13- 0.36)	平均0.28 (0.14-0.4)	0.02 (n=8)	6mg摂取 0.36 10-15mg摂取 平均0.25 (0.16-0.33) 20mg摂取 平均0.30 (0.23-0.38)	0.61 0.47 (n=5) 0.47 (n=4)	0.25 0.47 (n=5) 0.47 (n=4)	介入群の 方が非常に 高い値	A	なし
MPOD値 (HFP)	RCT/2	-1	-1	-1	-1	0	非該当	MPOD値 0.25° 0.5° 1°	0.35-0.50 0.28-0.41 0.16-0.27	0.37-0.5 0.28-0.4 0.13-0.27	0-0.02 (-0.01)-0 (-0.03)-0	0.32-0.48 0.27-0.39 0.16-0.33	0.41-0.6 0.30-0.5 0.15-0.4	0.09-0.12 0.03-0.11 (-0.01)- 0.07	介入群の 方が0.25° および 0.5°は高い 値	B	なし
MPOD値 (HFP)	RCT/1	-1	-1	-1	-1	0	非該当	MPOD 平均値	0.491	0.485	-0.006	0.354	0.387	0.033	介入群の 方が高い値	C	なし
MPOD値 (HFP)	RCT/1	-1	-1	-1	-1	0	非該当	MPOD 平均値	0.40	0.371	-0.03	0.44	0.471 (計算値)	0.031 プラセボ比 変化率 14.5%	介入群の 方が高い値	C	なし
MPOD値 (RRS, AFI)	RCT/1	-1	-1	-1	-1	0	非該当	MPOD値 RRS AFI	4747 0.610	5076 0.593	329 -0.017	4832 0.623	5972 0.720	1140 0.097	介入群の 方が高い値	C	なし

コメント(該当するセルに記入)

ルテイン 血中濃度		選択バイアス、盲検性バイアス、症例減少バイアスのリスクに懸念がある試験を合わせたものである。	被験者の年齢層や性別が同一でない試験を合わせたものである。	サンプルサイズが小さい試験を複数含んでいる。有意差がないデータを合わせている。	アウトカムの用量依存性がみられる。	サンプル数が少ないため出版バイアスは検討しなかった。												
MPOD値		選択バイアス、盲検性バイアス、症例減少バイアスのリスクに懸念がある試験を合わせたものである。	被験者の年齢層や性別が同一でない試験を合わせたものである。	サンプルサイズが小さい試験を複数含んでいる。有意差がないデータを合わせている。	アウトカムの用量依存性がみられる。	サンプル数が少ないため出版バイアスは検討しなかった。												

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-14【様式例 添付ファイル用】

サマリーシート(定性的研究レビュー)(MPOD)

商品名:くつきりルテイン

リサーチ クエスチョン	成年健常人がルテインを摂取するとMPOD値が増加するか
P	成年健常人
I(E)	ルテインの摂取
C	プラセボまたは比較食品

O1	ルテイン血中濃度の上昇
バイアスリスクの まとめ	ランダム化の手法、割り付けの隠蔽あるいは盲検性が不明である試験が多く、対象者の特性も同一とは言えない点があり、サイズが小さい試験をいくつか組み入れて評価していることなどからバイアスリスクの可能性は否定できないものの、それらの差異がアウトカム(ルテイン血中濃度)に大きく影響することは想定されないことから、本アウトカムに対して特に問題となるバイアスリスクはないと判断した。ただし、文献検索でヒットした文献数はそれほど多くないことから、出版バイアスの可能性は否定できない。
非直接性の まとめ	対象者の特性が同一とは言えない試験や対照がプラセボ群でない試験あるいは単盲検試験を含めているなど比較的幅広い試験を評価しているものの、それらの差異がアウトカム(ルテイン血中濃度)に大きく影響することは想定されないことから、非直接性に関して特に問題となる事項はないと判断した。
非一貫性その他 のまとめ	介入後の平均値は6mg摂取群は0.61 $\mu\text{mol/L}$ (n=1)、10-15mg摂取群は0.44-0.99 $\mu\text{mol/L}$ (n=5)、20mg摂取群は0.54-1.0 $\mu\text{mol/L}$ (n=4)であり、比較的ばらつきが大きい、ほぼ全件で血中濃度は有意に上昇していた。
コメント	6-20mgの介入によりルテイン血中濃度は有意に上昇し、10-20mgの介入においては平均で血中濃度が2倍以上になることが示唆された。

O2	MPOD値の上昇
バイアスリスクの まとめ	ランダム化の手法、割り付けの隠蔽あるいは盲検性が不明である場合が多く、対象者の特性も同一とは言えない点があり、サイズが小さい試験をいくつか組み入れて評価していることなどからバイアスリスクは否定できないものの、それらの差異がアウトカム(MPOD値)の相対的な方向性に大きく影響することはないと判断した。ただし、評価に使用しているのが実測数値、平均値あるいはプラセボ比変化率と統一されておらず、詳細なデータが開示されていない例があるため統合して評価するのは難しい。また、文献検索でヒットした文献数が少ないことから、出版バイアスの可能性は否定できない。
非直接性の まとめ	対象者の特性が同一とは言えない試験や対照がプラセボ群でない試験あるいは単盲検試験を含めているなど比較的幅広い試験を評価しているものの、その差異がアウトカム(MPOD値)の相対的な方向性に大きく影響することは想定されないことから、非直接性に関して特に問題はないと判断した。また、5件中1件は測定法が異なるが、相対的な比較は可能であると考えられた。
非一貫性その他 のまとめ	評価に使用されている数値は統一されておらず、試験サイズの小さいものが多く、測定法が異なるデータや有意差がないデータを考慮しているものの、対照群では介入前後の平均差がほぼ0に近いのに対して、介入群では平均差がほぼ全例で上昇していた。
コメント	ルテインを摂取し、ルテイン血中濃度が有意に上昇した状態を数か月間継続するとMPOD値が上昇することが示唆された。ルテインは人の体内で合成されず、食物等から摂取したルテインが生体内に吸収され、血液中から網膜部分にルテインが移行するメカニズムはほぼ解明されている。したがって、ルテイン血中濃度が有意に高い状態を継続することにより網膜部にルテインが蓄積しMPOD値が上昇することは、生体内で起こっているごく一般的な事象であると考えられる。

福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

商品名:くつきりルテイン

【食品性状、機能性関与成分の定性的性状、対象者および1日当たりの摂取目安量】

今回の研究レビューで対象とした試験においては、マリーゴールド由来の高純度ルテイン(総カロテノイドとして80%以上かつルテインを遊離体として70%以上含有)が使用され、健康人に対して1日6-20mgをカプセル剤のような形状でサプリメントとして摂取させている。なお、高純度ルテインは酸化されやすいため、酸化防止の目的でルテイン含量約20%の油脂懸濁物である調整色素製剤として一般的に利用されている。当該製品の原料として使用しているルテインもマリーゴールド由来の高純度ルテインであり、文献において黄斑色素光学密度(MPOD)値の上昇が認められた1日20mgを、成年健康人がカプセル剤でサプリメントとして摂取することを想定している。以上のように、これらの条件が一致していることから、研究レビューの結果は機能性表示の根拠として有効性は高いと考えられる。本検討は高純度ルテインに対して行われているため、エステル体や純度の低いルテインを対象として評価を行う場合は、高純度ルテインとの生物学的同等性あるいは安全性における同等性に関して検証する必要があると考えられる。

なお、本研究レビューで採用した一部の論文の試験対象者には18-19歳が含まれているが、試験が実施された国(アイルランド、英国、米国)では成人にあたり、医学的にも身体的成長は17歳くらいで止まることから、18-19歳を対象者に含む場合でもエビデンスの質に何等の変化も与えないと推察され、眼の機能においても年齢の外挿性に問題はないと考えられる。また、日本国内においても、厚生労働省による日本人の食事摂取基準(2015年版)ではサプリメントを含めた栄養摂取に関する指標について、体格等を判断基準に「18歳以上」を成人とする例がある。本研究レビューは、ルテインの経口摂取による機能性関与成分の吸収および視機能への影響を考察する観点から、厚生労働省の栄養摂取指標に関する年齢区分と比しても何ら整合性に対する疑問は生じないものとする。

【研究レビューにおけるアウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性】

視覚の中樞を担う網膜およびその中心にある黄斑には、ルテインに高い親和性を有するキサントフィル結合タンパクであるsteroidogenic acute regulatory domain (StARD)タンパクに属するStARD3[1]が高発現しており、血流中を運ばれてきたルテインが蓄積される。研究レビューでアウトカムの指標としたMPOD値は黄斑部の色素量を示すものであり、専用の装置を用いて測定することができる。ルテインを継続摂取した場合に、この装置を用いて観測されるMPOD値の変化は黄斑部のルテイン量が変化した指標として有用性が高いと考えられる。

ルテインを含むカロテノイドはその特徴的な構造として長鎖共役二重結合を有しており、一重項酸素やラジカルの反応性を消失させて、生体内で抗酸化物質として重要な役割を果たしている[2,3]。また、青色光を吸収する性質があり、エネルギー強度の高い青色光による傷害から生体を保護する役割もあると考えられている[2,4-6]。

以上のことから、MPOD値の上昇は「網膜の黄斑色素を増やして光刺激から目を守ることで視覚機能を維持する」機能を表示することを支持するデータと考えられる。

【研究レビューの限界】

研究レビューの結果が反映されないと想定される場合を以下に示す。1)緑黄色野菜などのルテインを含む食品を十分量摂っていて、もともとルテイン血中濃度やMPOD値が高い水準にある場合(ルテイン10mgはホウレンソウ100g相当と推定される)。2)喫煙等により蓄積されたルテインが過剰に消費された場合[7,8]。3)同時に摂取したルテイン以外のカロテノイドが、ルテインの吸収や体内動態に影響するなど[9]、何らかの理由でルテインの体内動態に変化が生じ、網膜部分に十分量のルテインが供給されない場合。4)ルテイン結合タンパクであるStARD3になんらかの機能低下があり、ルテインの網膜部への移行が十分に行われない場合。

今回の研究レビューで評価を行った試験の結果から、ルテインを摂取することによりルテイン血中濃度が上昇およびMPOD値の上昇が認められたが、日本人成人健康者を対象とした摂取量と摂取期間については本研究レビューの結果を検証できる質の高い臨床試験が報告されることが望ましい。

文献

- [1] Li B, Vachali P, Frederick JM, Bernstein PS. Identification of StARD3 as a lutein-binding protein in the macula of the primate retina. *Biochemistry*. 2011; 50: 2541-2549.
- [2] 高市真一編. カロテノイドーその多様性と生理活性ー. 裳華房. 東京. 2006.
- [3] 眞岡孝至. カロテノイドの多様な生理作用. *食品・臨床栄養*. 2007; 2: 3-14.
- [4] 一般社団法人 日本照明工業会編. LED照明の生体安全性について ~ブルーライト(青色光)の正しい理解のために~. 平成26年10月1日版. <http://www.jlma.or.jp/information/ledBlueLight.pdf>.
- [5] Kijlstra A, Tian Y, Kelly ER, Berendschot TT. Lutein: more than just a filter for blue light. *Prog Retin Eye Res*. 2012; 31: 303-315.
- [6] Loskutova E, Nolan J, Howard A, Beatty S. Macular pigment and its contribution to vision. *Nutrients* 2013; 5: 1962-1969.
- [7] Dietrich M, Block G, Norkus EP, Hudes M, Traber MG, Cross CE, Packer L. Smoking and exposure to environmental tobacco smoke decrease some plasma antioxidants and increase gamma-tocopherol in vivo after adjustment for dietary antioxidant intakes. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77: 160-166.
- [8] Handelman GJ, Packer L, Cross CE. Destruction of tocopherols, carotenoids, and retinol in human plasma by cigarette smoke. *Am J Clin Nutr*. 1996; 63: 559-565.
- [9] Bohn T. Bioavailability of non-provitamin A carotenoids. *Curr Nutr Food Sci*. 2008; 4: 240-258.

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

表示しようとする機能性に関する説明資料（研究レビュー）

標題：機能性関与成分マリーゴールド色素由来の高純度ルテイン摂取による
コントラスト感度およびグレア感度に対する機能性に関する
システマティックレビュー

機能性関与成分名：ルテイン

表示しようとする機能性：本品にはルテインが含まれます。ルテインには網膜の黄斑色素を増やして光刺激から目を守ったり、目のコントラスト感度（かすみやぼやけの解消によりくっきりと物を視認する感度）を改善させることで、視覚機能を維持する作用が報告されています。

（本説明資料は下線部についてのみ記載）

作成日：2016年2月8日

届出者名：株式会社リフレ

抄 録

【背景・目的】

ルテインはカロテノイドの一種で、緑黄色野菜や卵黄などに含まれ、自然界に広く分布している。経口的に摂取されたルテインは生体内に広く分布しているが、眼の黄斑部や虹彩に蓄積されたルテインは視機能に重要な役割を担っていると考えられており、ルテインを含有するサプリメントは世界中で広く使用されている。本研究では成年健常人がサプリメントとしてルテインを摂取した場合のコントラスト感度およびグレア感度の改善を指標として文献を系統的にレビューし、サプリメントとして摂取した場合に機能性を示すのに適切な量や期間を検証することを目的とした。

【方法】

PubMedで検索して得た80件、JDreamIIIで検索して得た25件および医中誌を検索して得た129件を、タイトルと抄録から成年健常人が対象で高純度ルテインに相応するサプリメントを摂取していると考えられた5件に絞り込んだ。さらにフルテキストを精査して最終的に3件を抽出し、研究内容、バイアスリスク、非直接性、アウトカム等を精査し、ルテインの血中濃度データも参照しながら、ルテインの摂取量とコントラスト感度およびグレア感度の改善について考察した。

【結果】

2件の成年健常人を対象としたRCT研究において、1日あたり12-20mgのルテインを摂取すると、摂取開始から3-6か月でコントラスト感度が改善した。また、12mgのルテインを3か月間継続摂取することにより、グレア感度は改善する傾向を示し、20mgを1年間継続摂取することにより有意に改善した。

【結論】

成年健常人において1日当たり12-20 mgの高純度ルテインを摂取すると、摂取開始から早ければ3か月程度でかすみやぼやけの原因の一つであるコントラスト感度が改善することが期待される。また、さらに摂取を継続することによりグレア感度（光による眩惑度）も改善することが期待される。

はじめに

「論拠」

ルテインはカロテノイドの一種で、ホウレンソウやブロッコリーなどの緑黄色野菜、卵黄あるいはマリーゴールドのような黄色花などに含まれ、自然界に広く分布している[1,2]。カロテノイドは β -カロテンやリコペンのように炭素と水素のみから構成されているカロテン類とルテインやゼアキサントフェンのように構成元素に炭素と水素に加えて酸素原子を含むキサントフィル類に分類される[3]。カロテノイドはその特徴的な構造として長鎖共役二重結合を有しており(図1)、一重項酸素やラジカルの反応性を消失させて、生体内で抗酸化物質として重要な役割を果たしている[3,4]。また、青色光を吸収する性質があり、エネルギー強度の高い青色光による傷害から生体を保護する役割もあると考えられている[3,5-7]。

動物はカロテノイドを生合成できないため外部から摂取する必要がある。カロテノイドは植物においてはエステル体として存在し、そのままでは経口的に吸収されないが、Carboxyl ester Lipase (CEL)によって加水分解を触媒されることにより遊離型カロテノイドとなり、胆汁酸やコレステロールなどと混合ミセルを形成して小腸から吸収され、リンパ管を經由して血液中に移行する[3]。生体内に吸収されたカロテノイドはアルブミンやアポタンパク質などと複合体を形成して血流中を運ばれ、肝臓、眼、皮膚、脂肪組織、赤血球など生体内に広く分布する。眼においてはルテインとゼアキサントフェンが多く存在し、特に網膜や虹彩に集中している[4]。網膜およびその中心にある黄斑には、これらのキサントフィルに高い親和性を有するキサントフィル結合タンパクであるsteroidogenic acute regulatory domain (StARD)タンパクに属するStARD3[8]やglutathione S- transferase Pi isoform (GSTP-1)[9]が高発現しており、網膜に運ばれてきたカロテノイドの中から選択的にルテインとゼアキサントフェンが蓄積される。

網膜およびその中心にある黄斑は視機能に重要な役割を果たしている[7,10]。色彩に鋭敏な錐体細胞が高密度に存在する黄斑は、視力や色覚をはじめとする視覚の多くを担う部位である。一方、周りの網膜部分には光を受容し感知する杆体細胞が多く存在することから、光覚を司る部分と考えられている[10]。黄斑を中心とする網膜に存在するルテインは、抗酸化あるいは青色光吸収などの性質を発揮して、黄斑を含む網膜にある視細胞などの保護に寄与することにより、視機能の保護あるいは維持に重要な役割を果たしており、色収差(chromatic aberration)や光の散乱などにより生じるコントラスト感度の低下を是正することが示唆されている[7]。以上示したように、摂取したルテインは黄斑部や網膜に移行し視機能の保護に役立つと考えられることから、ルテインを含有するサプリメントは世界中で広く使用されている。

「目的」

ヒトがルテインを摂取した場合のルテインの血中濃度あるいは視機能や抗酸化能に対する影響は、これまでに多くの研究がなされている[11]。しかしながら、成年健常人が視機能の維持や向上を目的としてルテインをサプリメントとして摂取する場合の適切な量や質および期間を示す系統的なレビューはなされていない。そこでコントラスト感度やグレア感度を指標として[7]文献を系統的にレビューし、成年健常人が視機能の維持や向上のためにサプリメントとしてルテインを摂取する場合に機能性を示すのに適切な量や期間を検証することを目的として本研究を行った。

コントラスト感度とは、ものの模様や輪郭の境界の色の濃淡、明るさの明暗を識別できる能力であり、視機能の指標としても使われる。コントラスト感度が低いと境界が曖昧にぼやけたり濃淡が識別できずにかすんで見えたりする。グレア感度とは、目の光感度を示す指標で眩感度合いによる視認性を評価するものであり、眩感度合いが高いとももの見え方に不具合が生じたり、かすみや眩しさの回復が遅れて不快感を生じることがある。

高純度ルテインの定義は、ルテインを主体とするキサントフィルであり、具体的には、マリーゴールドオレオレジン进行けん化して得られる高純度遊離体ルテイン結晶である。成分として総カロテノイドを80%以上、かつルテインを遊離体として70%以上含有し、9%未満のゼアキササンチンおよび14%未満のロウ成分を含有する、水に不溶のオレンジ色の粉末である。より詳細には、CAS登録番号が127-40-2である化学式 $C_{40}H_{56}O_2$ の化合物が主体成分である。日本において、ルテインの供給源は食品衛生法第11条によりマリーゴールド色素（既存添加物）として規格・基準が定められている。マリーゴールド色素とはマリーゴールドの花から得られた、キサントフィルを主成分とするものであり、その基原・製法・本質はマリーゴールド (*Tagetes patula* Linné 若しくは *Tagetes erecta* Linné 又はそれらの種間雑種)の花から得られた、キサントフィルを主成分とするものと定義されている。また、2006年にJECFA (the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)においてマリーゴールドから得られる高純度遊離体ルテインを対象として安全性の評価は行われた。なお本屆出品に使用されている機能性関与成分はこの定義と同一の原料である。

方法

「プロトコールと登録」

2015年12月までに公開された査読付き論文を対象として、文献データベースを利用して文献検索を行い、その文献の内容を精査した。ハンドサーチは実施しなかった。また、行政資料が明確に肯定または否定している内容である場合は論文と同等に取り扱うが、学会抄録は取り上げなかった。

本研究のUMIN (University hospital Medical Information Network)登録は行っていない。

「適格基準」

成年健常者対象無作為化試験で機能性成分として高純度ルテイン（総カロテノイドを80%以上かつルテインを70%以上含有し、ゼアキササンチンの含有量が9%未満）に相応するサプリメントを摂取している英語または日本語の査読付き論文。

準ランダム化および非ランダム化試験は取り上げなかった。

「情報源」

PubMed、JDream III および医中誌（最終検索日：2016年2月3日、検索者 A, B）。消費者庁ホームページ (<http://www.caa.go.jp/>)、国立健康・栄養研究所ホームページ（「健康食品」の安全性・有効性情報ページ、<https://hfnet.nih.go.jp/>）、欧州食品安全機関ホームページ（PUBLICATIONS ページ、<http://www.efsa.europa.eu/en/publications.htm>）においてもルテイン関連の文献やその情報の検索を行った（最終検索日：2015年3月18日、検索者 A）。

「検索」

PubMed においては以下の検索式で絞り込んだ 80 件を一次評価対象とした。

lutein AND contrast sensitivity : 55 件

lutein AND contrast sensitivity, Article types:Systematic Reviews : 1 件

lutein AND contrast sensitivity, Article types:Meta-Analysis : 1 件

lutein AND glare sensitivity : 21 件

lutein AND glare sensitivity, Article types:Systematic Reviews : 1 件

lutein AND glare sensitivity, Article types:Meta-Analysis : 1 件

また、JDreamIII (JSTPlus、JMEDPlus) においてルテイン AND コントラスト感度またはグレア感度あるいは視機能で検索して得られた 25 件および医中誌においてルテインで検索して得た 310 335 件のうち抄録のある 129 件を一次評価対象とした。

「研究の選択」 「データ収集のプロセス」

一次評価：論文または資料のタイトルと抄録から除外すべきか判断した。

二次評価：論文または資料全体を精読し除外すべきか判断した。

評価項目と評価法：試験デザイン、ルテインの摂取量・摂取期間、アウトカム等の情報をあらかじめ決められたフォーマットに記載し比較評価した。特にルテインの摂取量・摂取期間とアウトカム（コントラスト感度やグレア感度の改善等）に着目してレビューを行った。

検索は 2 名が独立して行い、結果が異なる場合は別のもう 1 名を加えて協議を行い最終的に判断した。

「データ項目」「個々の研究のバイアスリスク」「要約尺度」

あらかじめ決められたフォーマットに記載し比較評価した（別添様式 V-7、11a、13）。

「結果の統合」「全研究のバイアスリスク」「追加的解析」

研究やアウトカムのレベルが異なるためデータの結合を行わなかった。また、対象となる論文数が少ないため出版バイアスの検証は行わなかった。追加的解析は実施しなかった。

結果

「研究の選択」

一次評価対象論文の題名および抄録より、5件を二次評価対象とした。さらにフルテキストを精読し、ルテイン以外に多数の食品を含むサプリメントの介入試験であり、コントラスト感度とグレア感度の評価を行っていない1件および投与形態が不相当で対象者数が非常に少なく介入前の初期値がない試験であった1件を除外し、最終的に3件を対象として抽出した(図2) [12-14]。

NIHN ホームページ「健康食品」の安全性・有効性情報ページ (<https://hfnet.nih.go.jp/>) で「ルテイン」を入力し検索して得られた18件の中からルテインのタイトルを選択し、すべての情報を表示して内容を確認した。また、EFSA ホームページ PUBLICATIONS のページ (<http://www.efsa.europa.eu/en/publications.htm>) で lutein を入力し検索して得られた94件においても内容を確認したが、目的とする機能性に関して肯定的または否定的な記載は認められなかった。

「研究の特性」「研究内のバイアスリスク」

得られた文献に関する主な情報を表1に、各研究の主な特性とバイアスリスクを表2に示した。対象とした3件の研究は、ルテインあるいはルテインを含むキサントフィルの摂取が視機能を改善するかどうかをコントラスト感度とグレア感度を指標に検討している。

「個別の研究の結果」

文献12は上海交通大学附属第一人民医院において25-47才中国健常人男女ドライバを対象として行われた研究である。ルテイン20 mg/日を1年間摂取することにより、ルテインの血中濃度は摂取開始1か月後から有意な上昇が認められ、1年後においては血中濃度が約1 $\mu\text{mol/L}$ (163%増)まで上昇した。コントラスト感度は、0.64°、1.0°、1.6°、2.5°、4.0°、6.3°の6視角で測定を行い、薄明視条件では摂取開始から3か月後に2.5°の感度が向上し、6か月以降では1.6°-6.3°の感度が向上した。明順応視条件では摂取開始から6か月後に1.6°と2.5°の感度が向上し、1年後では1.0°-6.3°の感度が向上した。グレア感度は摂取開始から1年後の評価で、薄明視条件の2.5°と6.3°および明順応視条件の2.5°における感度が向上した。その他にも、ルテイン摂取によるMPOD(HFP)値の上昇、あるいはプラセボ群との比較で The National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ-25) スコアの有意な改善が認められている[12]。なお、本文献で使用されたルテインに関する情報が不足していたため、著者にその情報を確認した。

文献13はダブリン工科大学およびウォータフォード工科大学において18-70才アイルランド健常人男性を対象に行われた内容成分が異なる2種類の市販品とプラセボの対比試験研究である。ルテイン20 mg+ゼアキササンチン2 mg/日を6か月間摂取したところ、6か月後のルテイン血中濃度は上昇傾向を示した(血中濃度0.54 $\mu\text{mol/L}$, 107%増)。コントラスト感度およびグレア感度は、薄明視条件および順応視条件において空間周波数1.5 cpd、3.0 cpd、6.0 cpd、12.0 cpd、18.0 cpdの5点で測定を行っているが、ルテイン20 mg+ゼアキササンチン2 mg/日を6か月間摂取してもプラセボ群と比較して特に有意な変化は認められなかった。ルテイン10 mg+ゼアキササンチン2 mg+メソゼアキササンチン10 mg/日を

6 か月間摂取した場合では、コントラスト感度およびグレア感度に有意な改善が認められていることから、視機能を向上するためには 3 種のカロテノイドを摂取するのが良いのではないかと結論しているが、メソゼアキサンチンの役割に関しては解明されていない。なお、ルテイン+ゼアキサンチン摂取群のルテインの血中濃度は、摂取開始 3 か月後に 0.91 $\mu\text{mol/L}$ (初期値から 250% 増加) に達するものの、詳細は不明であるが 6 か月後ではその半分程度に減っている[13]。

文献 14 は北京大学公衆衛生学院においてコンピューターディスプレイを長時間使用する中国健常人を対象に行われた研究である。ルテイン 6 mg または 12 mg を 12 週間摂取することにより、ルテイン血中濃度が有意に上昇した (6 mg 群 : 血中濃度 0.61 $\mu\text{mol/L}$, 69% 増、12 mg 群 : 血中濃度 0.73 $\mu\text{mol/L}$, 121% 増)。コントラスト感度は、0.64°、1.0°、1.6°、2.5°、4.0°、6.3° の 6 視角で測定を行い、摂取開始から 12 週間後に 6 mg 摂取群では 2.5° と 6.3° の感度が向上し、12 mg 摂取群では 1.0°-6.3° の感度が向上した。グレア感度は 12 週間の摂取では有意な変化は観察されなかったが、12 mg 摂取群においては改善の傾向が認められた[14]。

表 3 にルテイン血中濃度とコントラスト感度およびグレア感度の変化をまとめた。1 日当たりルテイン 6-20 mg を摂取した場合に、介入後のルテイン血中濃度は文献 13 を除いて有意に上昇している。文献 13 においても、有意差はつかなかったものの、摂取開始から 6 か月後ではルテイン血中濃度が初期値と比べて 2 倍以上になることが観察されており、摂取開始から 3 か月後では、同じ用量を摂取している文献 12 と同程度の濃度に達している。文献 13 における摂取開始から 6 か月後の血中濃度は例外となるが、ルテイン 6-20 mg を摂取した場合のルテイン血中濃度は用量依存的に上昇している。

ルテイン摂取群におけるコントラスト感度に関しては、6 mg 摂取群では摂取開始から 12 週間後に改善傾向が認められ、測定した視角の 1/3 で改善している。12 mg 摂取群ではコントラスト感度の改善がさらに明確になり、12 週間後に 5/6 で改善している[14]。20 mg 摂取群では、文献 12 においては摂取開始から 6 か月以降でコントラスト感度の改善が認められているが、文献 13 においては 6 か月後では有意な改善は認められていない。

グレア感度に関しては、6 mg 摂取群は摂取開始から 12 週間後で改善が認められなかったが、12 mg 摂取群では 12 週間後に改善傾向が認められている[14]。20 mg 摂取群では、文献 12 においては摂取開始から 1 年後にグレア感度が改善しているが、文献 13 においては 6 か月後では有意な改善は認められていない。

「全研究のバイアスリスク」

対象となる論文数が少ないため出版バイアスは否定できない。その他のバイアスリスクに関しては、別添様式 V-13 および 14 にまとめた。

考察

「エビデンスの要約」

今回レビューを行った研究は、すべての試験が無作為化比較試験であるものの、サイズが小さい試験が多く、コントラスト感度やグレア感度の測定あるいは解析方法の違い、さらにすべてのデータが開示されていないことからメタアナリシスのためのデータの統合は困難と判断した。そのため、研究の規模や期

間あるいはバイアスリスク等の観点から最も質が高い研究と思われる文献12の結果を中心に、他の結果を絡めて考察して以下の2点を結論としてまとめた。

- ① 1日当たり6-20 mgのルテインを摂取すると、およそ0.5-1.0 $\mu\text{mol/L}$ の範囲で、用量依存的にルテイン血中濃度が上昇する。
- ② 1日当たり12-20 mgのルテインを3か月以上摂取するとコントラスト感度が向上する。また、摂取を1年程度継続するとグレア感度も向上する。

文献12-14以外で、健常人が10-20 mgのルテインを3か月以上継続して摂取した場合のルテイン血中濃度を報告している文献の結果を表4にまとめた[15-19]。10-20 mgのルテインを摂取した場合のルテインの血中濃度は0.44-0.99 $\mu\text{mol/L}$ であり、①の結論とほぼ一致している。以上のことから、健常人が6-20 mgのルテインを継続して摂取した場合には、一般的にルテイン血中濃度がおよそ0.5-1 $\mu\text{mol/L}$ まで上昇することが示唆されている。

文献12においては、20 mgのルテインを6か月間摂取することにより、コントラスト感度の改善が観察され、文献14では12 mgの摂取により12週間後にコントラスト感度が改善している。文献13ではコントラスト感度の改善が観察されていないが、ルテインの血中濃度が3か月後から6か月後にかけて大きく低下していることや、プラセボ群の変化が大きいことなどが影響していると推察される。異なる試験であるため簡単に比較することはできないが、12-20 mgのルテインを継続摂取すると3か月以降にコントラスト感度が改善することが示唆される。

グレア感度に関しては、文献12においてはルテイン20 mgを1年間摂取することにより改善が認められ、文献14では12 mgを12週間摂取した場合に改善傾向が認められている。これらの結果から、グレア感度の改善はコントラスト感度の改善より長期間のルテインの摂取が必要であると推察され、12 mg摂取においても1年間摂取することにより、グレア感度も改善することが期待される。

目のぼやけやかすみの一因であるコントラスト感度の低下やグレア感度を改善するのに、ルテインを長期間摂取する必要がある理由は定かではないが、黄斑部や網膜にはルテインに選択的な結合タンパクが存在し[8]、その結合タンパクにより摂取したルテインが黄斑部や網膜に蓄積されることから、ルテインのタンパク結合率や各組織での集積性など様々な要因が関与しているものと考えられる。また、黄斑部に蓄積されたルテインはMPOD値として測定することが可能であり、健常人が10-20 mgのルテインを摂取した場合には、MPOD値が上昇するのに3-6か月程度を要することが示されている[12,15,19,20]。以上のことは、コントラスト感度やグレア感度が向上するには、少なくとも摂取したルテインが黄斑を中心とする網膜部にMPOD値の上昇として認められる程度は蓄積される必要があることを示し、摂取したルテインがコントラスト感度やグレア感度の向上に寄与していることを示唆する結果と考えられる。

日本人への外挿性に関しては、今回レビューした文献の中で最も質が高い研究と考えられる文献12の対象がアジア人であり、同じアジア人を対象とした文献14においても同様な結果が得られていることから、特に日本人が例外になることはないかと推察された。

「限界」「結論」

以上の結果から、日本の成年健常人において 12-20 mg のルテインを毎日摂取するとコントラスト感度とグレア感度が向上すると考えられた。しかしながら、前述したようにルテインは緑黄色野菜など数多くの食品に含まれている成分であり、ルテインを含む食品を十分量摂取している場合は、もともとルテイン血中濃度や MPOD 値が高い水準にあると考えられる (ルテイン 10 mg の摂取はホウレンソウ 100 g 相当と推定される)。そのような場合では、サプリメントとしてルテインを追加摂取しても同様な効果は得られない可能性が想定される。また、喫煙により体内のルテインが消費されると考えられており [21,22]、喫煙等により効果が減弱する可能性がある。その他に摂取したルテインの効果を減弱させる可能性が想定される事例を以下に示す。1) 同時に摂取したルテイン以外のカロテノイドが、ルテインの吸収や体内動態に影響するなど [23]、何らかの理由でルテインの体内動態に変化が生じ、網膜部分に十分量のルテインが供給されない場合、2) ルテイン結合タンパクである StARD3 が欠損しているあるいは機能低下があり、ルテインの網膜部への移行が十分に行われない個体が存在した場合。なお、研究レベルとアウトカムレベルでのバイアスリスク等に関しては別添様式 V-13a および V-14 に示した。

今回のレビューの結果から推察すると、摂取が推奨される対象は好ましくはルテイン血中濃度が 0.5 $\mu\text{mol/L}$ 未満の個体であり、1 年間摂取しても効果が見られない場合は、20 mg を上限として摂取量の増量を考慮すべきと考えられる。なお、高純度ルテイン (総カロテノイドとして 80% 以上かつルテインを遊離体として 70% 以上含有) は酸化されやすいため、酸化防止の目的でルテイン含量約 20% の油脂懸濁物である調整色素製剤として一般的に利用されている。本検討は高純度ルテインに対して行われているため、高純度ルテイン以外のルテインを対象として評価を行う場合は、高純度ルテインとの生物学的同等性あるいは安全性における同等性に関して検証する必要があると考えられる。

以上の結果から高純度ルテインの摂取、ルテイン血中濃度の上昇、コントラスト感度およびグレア感度の改善には相関が認められたが、日本人成人健常者を対象とした摂取量と摂取期間については本システムティックレビュー結果を検証できる質の高い RCT が報告されることが望ましい。

スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項

本研究は株式会社オムニカにより企画され、研究に関わる費用はすべて株式会社オムニカにより負担された。レビューワー A および B はオムニカの社員である。

各レビューワーの役割

A : レビュープロトコル作成、文献調査実施、結果解析、資料執筆

B : 文献調査実施

C (薬学博士号を有する有識者) : レビュープロトコル確認、文献調査結果確認、解析結果確認、資料査読

D (農学博士号を有する有識者) : レビュープロトコル確認、文献調査結果確認、解析結果確認、資料査読

E (医学博士号を有する有識者) : レビュープロトコル確認、解析結果確認、資

料査読、最終判定

PRISMA 声明チェックリスト (2009 年) の準拠 《いずれかにチェックを入れる》

おおむね準拠している。

あまり準拠できていない項目もある。

文献

- [1] 吉川敏一編. 医療従事者のための【完全版】機能性食品ガイド. 講談社. 東京. 2004.
- [2] 宮下和夫. 卵黄カロテノイドの栄養機能性. (財)旗影会 研究報告書. <http://www.nakashima-foundation.org/kieikai/pdf/21/43.pdf> 2009
- [3] 高市真一編. カロテノイドーその多様性と生理活性ー. 裳華房. 東京. 2006.
- [4] 眞岡孝至. カロテノイドの多様な生理作用. 食品・臨床栄養. 2007; 2:3-14.
- [5] 一般社団法人 日本照明工業会編. LED 照明の生体安全性について ~ブルーライト(青色光)の正しい理解のために~. 平成 26 年 10 月 1 日版. <http://www.jlma.or.jp/information/ledBlueLight.pdf>.
- [6] Kijlstra A, Tian Y, Kelly ER, Berendschot TT. Lutein: more than just a filter for blue light. *Prog Retin Eye Res.* 2012; 31: 303-315.
- [7] Loskutova E, Nolan J, Howard A, Beatty S. Macular pigment and its contribution to vision. *Nutrients* 2013; 5: 1962-1969.
- [8] Li B, Vachali P, Frederick JM, Bernstein PS. Identification of StARD3 as a lutein-binding protein in the macula of the primate retina. *Biochemistry.* 2011; 50: 2541-2549.
- [9] Vachali P, Li B, Nelson K, Bernstein PS. Surface plasmon resonance (SPR) studies on the interactions of carotenoids and their binding proteins. *Arch Biochem Biophys.* 2012; 519: 32-37.
- [10] 大野重昭監修. 標準眼科学 (第 11 版). 医学書院. 東京. 2010.
- [11] PubMed において lutein AND clinical trial で検索した場合のヒット件数は 395 件である (2015 年 3 月 25 日現在)。ルテインを使用した臨床研究のレビューの例: Hobbs RP, Bernstein PS. Nutrient supplementation for age-related macular degeneration, cataract, and dry eye. *J Ophthalmic Vis Res.* 2014; 9: 487-493.
- [12] Yao Y, Qiu QH, Wu XW, Cai ZY, Xu S, Liang XQ. Lutein supplementation improves visual performance in Chinese drivers: 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition* 2013; 29: 958-964. (PMID23360692)
- [13] Loughman J, Nolan JM, Howard AN, Connolly E, Meagher K, Beatty S. The impact of macular pigment augmentation on visual performance using different carotenoid formulations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53: 7871-7880. (PMID23132800)
- [14] Ma L, Lin XM, Zou ZY, Xu XR, Li Y, Xu R. A 12-week lutein supplementation improves visual function in Chinese people with long-term computer display light exposure. *Br J Nutr.* 2009; 102:186-190. (PMID19586568)
- [15] Landrum J, Bone R, Mendez V, Valenciaga A, Babino D. Comparison of dietary supplementation with lutein diacetate and lutein: a pilot study of the effects on serum and macular pigment. *Acta Biochim Pol.* 2012; 59: 167-169.
- [16] Wang MX, Jiao JH, Li ZY, Liu RR, Shi Q, Ma L. Lutein supplementation reduces plasma lipid peroxidation and C-reactive protein in healthy nonsmokers. *Atherosclerosis.* 2013; 227: 380-385.

- [17] Hininger IA, Meyer-Wenger A, Moser U, Wright A, Southon S, Thurnham D, Chopra M, Van Den Berg H, Olmedilla B, Favier AE, Roussel AM. No significant effects of lutein, lycopene or beta-carotene supplementation on biological markers of oxidative stress and LDL oxidizability in healthy adult subjects. *J Am Coll Nutr.* 2001; 20: 232-238.
- [18] Li L, Chen CY, Aldini G, Johnson EJ, Rasmussen H, Yoshida Y, Niki E, Blumberg JB, Russell RM, Yeum KJ. Supplementation with lutein or lutein plus green tea extracts does not change oxidative stress in adequately nourished older adults. *J Nutr Biochem.* 2010; 21: 544-549.
- [19] Schalch W, Cohn W, Barker FM, Köpcke W, Mellerio J, Bird AC, Robson AG, Fitzke FF, van Kuijk FJ. Xanthophyll accumulation in the human retina during supplementation with lutein or zeaxanthin - the LUXEA (LUtein Xanthophyll Eye Accumulation) study. *Arch Biochem Biophys.* 2007; 458:128-135.
- [20] Tanito M, Obana A, Gohto Y, Okazaki S, Gellermann W, Ohira A. Macular pigment density changes in Japanese individuals supplemented with lutein or zeaxanthin: quantification via resonance Raman spectrophotometry and autofluorescence imaging. *Jpn J Ophthalmol.* 2012; 56: 488-496.
- [21] Dietrich M, Block G, Norkus EP, Hudes M, Traber MG, Cross CE, Packer L. Smoking and exposure to environmental tobacco smoke decrease some plasma antioxidants and increase gamma-tocopherol in vivo after adjustment for dietary antioxidant intakes. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77: 160-166.
- [22] Handelman GJ, Packer L, Cross CE. Destruction of tocopherols, carotenoids, and retinol in human plasma by cigarette smoke. *Am J Clin Nutr.* 1996; 63: 559-565.
- [23] Bohn T. Bioavailability of non-provitamin A carotenoids. *Curr Nutr Food Sci.* 2008; 4: 240-258.

図 1. ルテインの構造

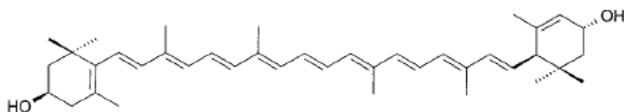


図 2. 文献検索フローチャート

文献検索フローチャート

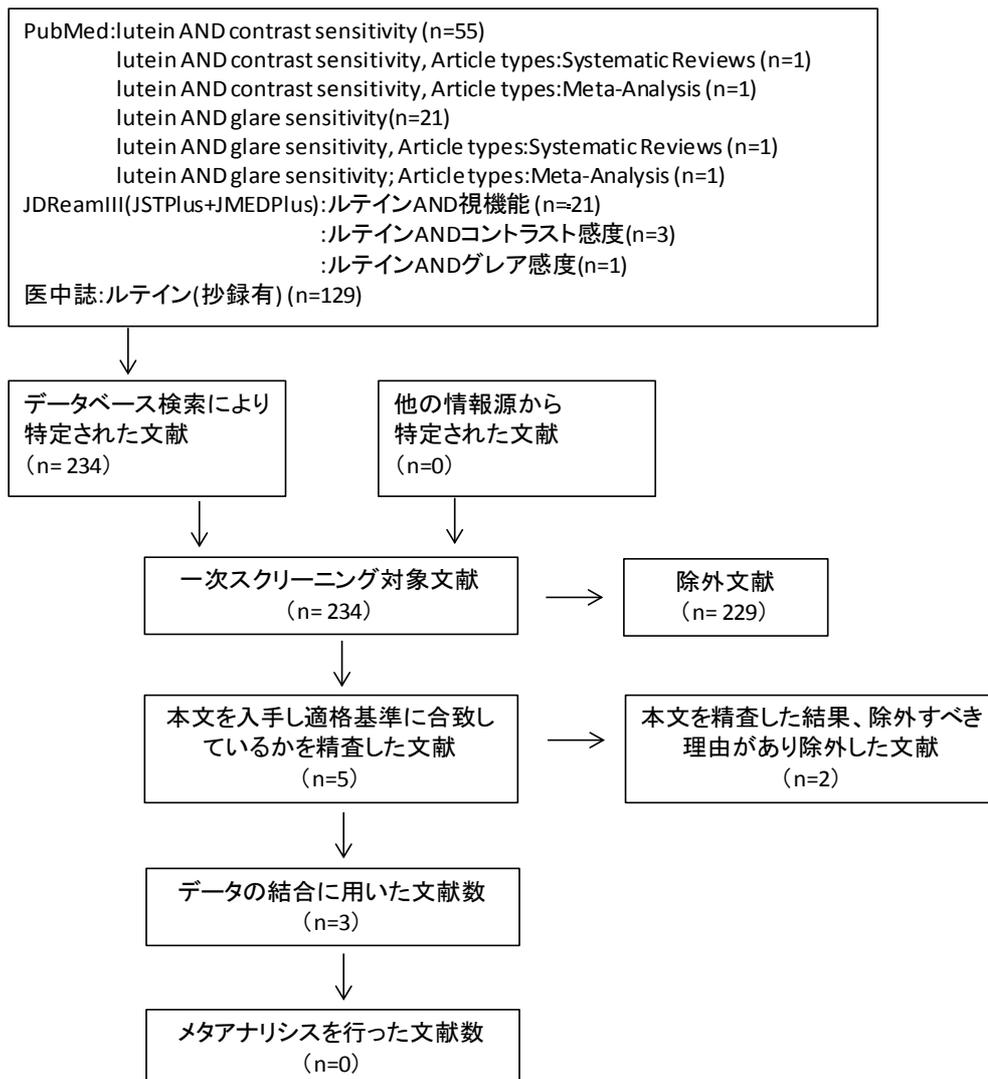


表 1. 文献情報

文献	著者	目的	結論
1	Yao Y. et al., 2013	光に長時間さらされる健康人ドライバーがルテインを摂取した場合に摂取しない場合と比べて視機能 (visual function) に対して効果があるか	ルテインを20mg/日摂取することによりMPOD値は有意に上昇した。コントラスト感度とグレア感度の数値も有意に上昇し、特に薄明視時の上昇が顕著であったことから、ルテインの摂取は夜の運転等にベネフィットを与えるかもしれない。
2	Loughman J. et al., 2012	健康人が黄斑カロテノイドを摂取した場合にMPOD値および視機能に変化はあるか	ルテイン (L) 10mg+ゼアキサンチン (Z) 2mg+メソゼアキサンチン (MZ) 10mg摂取群はMPOD値が有意に上昇し、視機能も有意に向上したが、L20mg+Z2mg摂取群では有意ではなかった。MPOD値を上昇させ、視機能を亢進するためには3種類のカロテノイドが必要なかもしれない。
3	Ma L. et al., 2009	コンピューターディスプレイを長時間使用する健康人が異なる用量のルテインを摂取した場合の視機能に対する効果の検証	ルテイン6mgまたは12mgを12週間摂取すると、視機能とくにコントラスト感度の改善をもたらすに足るルテイン血中濃度に達する。

表 2. 研究の特性とバイアスリスク

文献	試験デザイン	試験サイズ	実施場所	年齢性別	介入	期間	主なバイアスリスク
12	プラセボ対照無作為化二重盲検試験	60名X2群	中国	25-47才 男女	20mg	1年	特になし
13	プラセボ対照無作為化単盲検試験	12名X3群	アイルランド	18-70才 男女	20mg	6か月	試験サイズが小さい 単盲検試験
14	プラセボ対照無作為化二重盲検試験	12名X2群 13名X1群	中国	22-30才 男女	6または 12mg	24週	試験サイズが小さい

表 3. ルテイン血中濃度とコントラスト感度およびグレア感度の変化

文献	介入	期間	血中濃度 (μmol/L)			コントラスト感度(CS)・グレア感度(GS)			バイアスリスク	
			初期値	介入後値	変化量	初期値	介入後値	変化量		
12 Yao 2013	20mg	1年間	介入群 0.38±0.12	約1.0	約0.62 (163%) P<0.001	CS (log)	(1.0-6.3°)	1.48-1.99	0.09-0.36 (計1.19, 14.5%増)	血中濃度の変化は表での表示のみ
						mesopic	1.39-1.80	1.76-1.99	0.16-0.35 (計1.28, 15.4%増)	
	photopic	1.41-1.82	1.76-1.99	0.16-0.35 (計1.28, 15.4%増)						
	GS (log)	(2.5-6.3°)	1.71-1.86	1.77-1.99	0.02-0.14 (計0.29, 5.5%増)					
13 Loughman 2012	20mg	6か月間	介入群 0.26±0.12	0.54±0.48	0.28 (107%) P=0.14	CS	(1.5-18.0cpd)	2-74	(-4)-12 (計16, 19%増)	有意差が検出できていない 標準偏差が大きい項目がある 試験サイズが小さい 単盲検試験
						mesopic	2-78	12-100	0-9 (計23, 9%増)	
	photopic	8-99	12-100	0-9 (計23, 9%増)						
	GS	(1.5-18.0cpd)	2-64	2-90	0-26 (計78, 60%増)					
14 Ma 2009	6または 12mg	24週間	介入群 0.33±0.12	0.73±0.36	0.4 (121%) P<0.001	CS (log)	(1.0-6.3°)	1.40-1.87	0.07-0.10 (計0.43, 5.2%増)	介入期間が比較的短い 有意差が検出できていない項目がある 試験サイズが小さい
						mesopic	1.33-1.81	1.43-1.91	0.07-0.10 (計0.43, 5.2%増)	
	photopic	1.27-1.79	1.24-1.81	(-0.04)-0.03 (計0, 変化なし)						
	GS (log)	(1.0-6.3°)	1.17-1.74	1.24-1.78	0.03-0.07 (計0.25, 3.3%増)					
14 Ma 2009	6または 12mg	24週間	介入群 0.35±0.13	0.36±0.07	0.01 (3%)	CS	1.37-1.91	1.38-1.91	(-0.05)-0.04 (計-0.02, 0.2%減)	
						GS	1.23-1.83	1.20-1.79	(-0.07)-(-0.03) (計-0.20, 2.5%減)	

表 4. ルテイン血中濃度の報告例

文献	ルテイン 摂取量	期間	n数	血中濃度 ($\mu\text{mol/L}$)		変化量
				初期値	介入後値	
15 Landrum 2012	20mg	24週間	10	0.23 \pm 0.10	0.98	0.75 \pm 0.16 (332%) P<0.001
16 Wang 2013	20mg	12週間	39	0.32 \pm 0.24	0.56	0.24 \pm 0.41 (70%) P=0.001
17 Hininger 2001	15mg	12週間	42	0.22 \pm 0.12	0.94 \pm 0.13	0.72 (327%) P<0.001
18 Li 2010	12mg	16週間	20	0.23 \pm 0.11	0.44	0.21 (90%) P<0.005
16 Wang 2013	10mg	12週間	38	0.30 \pm 0.21	0.48	0.18 \pm 0.34 (60%) P=0.002
19 Schalch 2007	10mg	6か月間	18	0.16 \pm 0.07	0.99 \pm 0.39	0.83 (520%)

別紙様式(V)-5【様式例 添付ファイル用】

データベース検索結果 (視覚機能)

商品名:くつきりルテイン

タイトル:ルテイン摂取による健常人におけるコントラスト感度およびグレア感度改善作用
リサーチクエスチョン:成年健常人がルテインを摂取するとコントラスト感度やグレア感度が改善するか
日付:2016/2/3
検索者:A、B

1)PubMed

#	検索式	文献数
1	lutein	4418件
2	lutein AND contrast sensitivity	55件
3	lutein AND contrast sensitivity, Article types:Systematic Reviews	1件
4	lutein AND contrast sensitivity, Article types:Meta-Analysis	1件
5	lutein AND glare sensitivity	21件
6	lutein AND glare sensitivity, Article types:Systematic Reviews	1件
7	lutein AND glare sensitivity, Article types:Meta-Analysis	1件

2)JDreamIII(JSTPlus+JMEDPlus)

#	検索式	文献数
1	ルテインAND視機能	21件
2	ルテインANDコントラスト感度	3件
3	ルテインANDグレア感度	1件

3)医中誌

#	検索式	文献数
1	ルテイン	355件
2	ルテイン(抄録有)	129件

福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

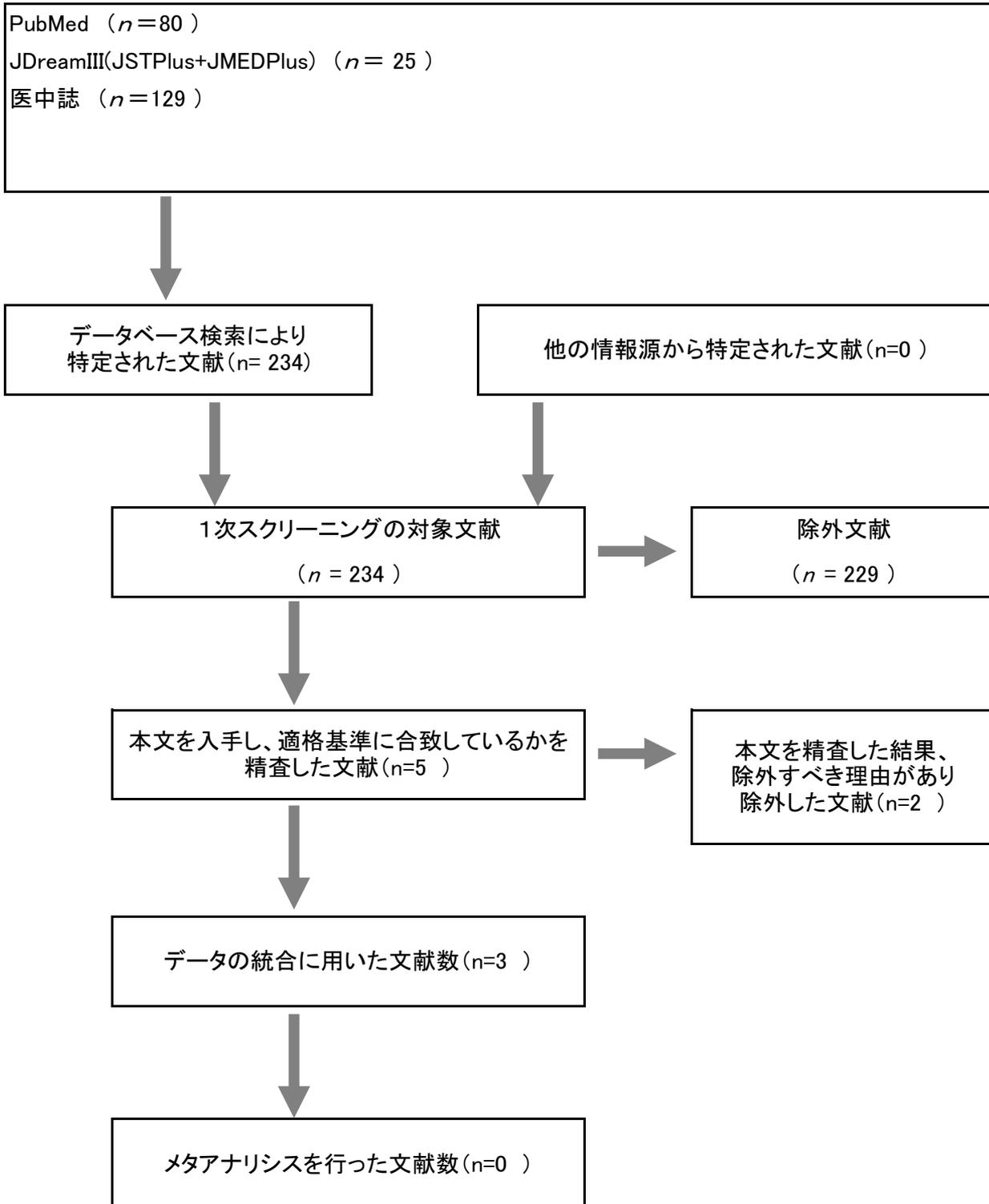
【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-6 【様式例 添付ファイル用】

文献検索フローチャート(視覚機能)

商品名:くつきりルテイン



福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-7【様式例 添付ファイル用】

採用文献リスト(視覚機能)

商品名:くつきりルテイン

No.	著者名(海外の機関に属する者については、当該機関が存在する国名も記載する。)	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	PIGO又はPECO	セッティング(研究が実施された場所等。海外で行われた研究については、当該国名も記載する。)	対象者特性	介入(食品や機能性関与成分の種類、摂取量、介入(摂取)期間等)	対照(プラセボ、何もしない等)	解析方法(ITT、FAS、PPS等)	主要アウトカム	副次アウトカム	害	査読の有無
1	Yao Y 上海交通大学附属第一人民医院 中国	Nutrition 2013; 29: 958-964. PMID: 23360692	Lutein supplementation improves visual performance in Chinese drivers: 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study.	RCT (プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 60名X2群	光に長時間さらされる健康人ドライバーがルテインを摂取した場合に摂取しない場合と比べて視機能(visual function)に対して効果があるか	中国 上海交通大学附属第一人民医院	25-47才 健康人ドライバー 120名 (男99/女21)	ルテイン20mg 1年間摂取	プラセボ	ITT 初期値からの変動: χ^2 解析 群間: ANOVA ソフト: SPSS v19.0	空腹時ルテイン血中濃度 コントラスト感度 グレア感度	視力	有意な副作用や変化はなし	有
2	Loughman J ダブリン工科大学 アイルランド	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012; 53: 7871-7880 PMID: 23132800	The impact of macular pigment augmentation on visual performance using different carotenoid formulations.	RCT (プラセボ対照無作為化単盲検試験) 12名X3群	健康人が黄斑カロテノイドを摂取した場合にMPOD値および視機能に変化はあるか	アイルランド ダブリン工科大学 ウオーターフォード工科大学	18-70才 健康人 36名 (男19/女17)	ルテイン20mg+ゼアキサントン2mg 6か月間摂取	プラセボ	PPS 初期値との比較、群間比較: one-way ANOVA、MPOD値解析: t検定、反復測定ANOVA ソフト: PASW Statistics18.0 (SPSS)	ルテイン血中濃度 MPOD コントラスト感度 グレア感度		記載なし	有
3	Ma L 北京大学 公衆衛生学院 中国	Br J Nutr. 2009; 102:186-190. PMID: 19586568	A 12-week lutein supplementation improves visual function in Chinese people with long-term computer display light exposure.	RCT (プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 12名X2群、13名X1群	コンピューターディスプレイを長時間使用する健康人が異なる用量のルテインを摂取した場合の視機能に対する効果の検証	中国 北京大学公衆衛生学院	22-30才 健康人 37名 (男19/女18)	ルテイン6mgまたは12mg 12週間摂取	プラセボ	ITT 初期値との比較: χ^2 解析、ANOVA、介入期間中の変化: 対応のあるt検定、ANOVA ソフト: SPSSv10	ルテイン血中濃度 コントラスト感度 グレア感度	視力	記載なし	有

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-8 【様式例 添付ファイル用】

除外文献リスト(視覚機能)

商品名:くつきりルテイン

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	濱館直史	薬理と治療、 2014; 42: 603-612.	視機能低下を自覚する中高年者における視力ならびに視覚関連QOLに対するルテイン含有サプリメントの効果	介入が深海鮫生肝油・ビルベリー果実抽出物・カシス果実抽出物・アスタキサンチン・各種ビタミンなどの混合物であり、コントラスト感度あるいはグレア感度の評価を行っていないことから除外した。
2	Kvansakul J	Ophthalmic Physiol Opt. 2006, 26:362-371. PMID: 16792735	Supplementation with the carotenoids lutein or zeaxanthin improves human visual performance.	ルテイン摂取群は6か月間10mg摂取後にさらに6か月間20mgを摂取した群であり、介入前の初期値が未測定で被験者数が3名と少ないことから除外した。

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-10【様式例 添付ファイル用】

参考文献リスト(視覚機能)

商品名:くつきりルテイン

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	吉川敏一編. 医療従事者のための【完全版】機能性食品ガイド. 講談社. 東京. 2004.
2	宮下和夫. 卵黄カロテノイドの栄養機能性. (財)旗影会 研究報告書. http://www.nakashima-foundation.org/kieikai/pdf/21/43.pdf 2009
3	高市真一編. カロテノイドーその多様性と生理活性ー. 裳華房. 東京. 2006.
4	眞岡孝至. カロテノイドの多様な生理作用. 食品・臨床栄養. 2007; 2: 3-14.
5	一般社団法人 日本照明工業会編. LED照明の生体安全性について ~ブルーライト(青色光)の正しい理解のために~. 平成26年10月1日版. http://www.jlma.or.jp/information/ledBlueLight.pdf .
6	Kijlstra A, Tian Y, Kelly ER, Berendschot TT. Lutein: more than just a filter for blue light. <i>Prog Retin Eye Res.</i> 2012; 31: 303-315.
7	Loskutova E, Nolan J, Howard A, Beatty S. Macular pigment and its contribution to vision. <i>Nutrients</i> 2013; 5: 1962-1969.
8	Li B, Vachali P, Frederick JM, Bernstein PS. Identification of StARD3 as a lutein-binding protein in the macula of the primate retina. <i>Biochemistry.</i> 2011; 50: 2541-2549.
9	Vachali P, Li B, Nelson K, Bernstein PS. Surface plasmon resonance (SPR) studies on the interactions of carotenoids and their binding proteins. <i>Arch Biochem Biophys.</i> 2012; 519: 32-37.
10	大野重昭監修. 標準眼科学(第11版). 医学書院. 東京. 2010.
11	PubMedにおいてlutein AND clinical trialで検索した場合のヒット件数は395件である(2015年3月25日現在)。ルテインを使用した臨床研究のレビューの例: Hobbs RP, Bernstein PS. Nutrient supplementation for age-related macular degeneration, cataract, and dry eye. <i>J Ophthalmic Vis Res.</i> 2014; 9: 487-493.
12	Landrum J, Bone R, Mendez V, Valenciaga A, Babino D. Comparison of dietary supplementation with lutein diacetate and lutein: a pilot study of the effects on serum and macular pigment. <i>Acta Biochim Pol.</i> 2012; 59: 167-169.
13	Wang MX, Jiao JH, Li ZY, Liu RR, Shi Q, Ma L. Lutein supplementation reduces plasma lipid peroxidation and C-reactive protein in healthy nonsmokers. <i>Atherosclerosis.</i> 2013; 227: 380-5.
14	Hininger IA, Meyer-Wenger A, Moser U, Wright A, Southon S, Thurnham D, Chopra M, Van Den Berg H, Olmedilla B, Favier AE, Roussel AM. No significant effects of lutein, lycopene or beta-carotene supplementation on biological markers of oxidative stress and LDL oxidizability in healthy adult subjects. <i>J Am Coll Nutr.</i> 2001; 20: 232-238.
15	Li L, Chen CY, Aldini G, Johnson EJ, Rasmussen H, Yoshida Y, Niki E, Blumberg JB, Russell RM, Yeum KJ. Supplementation with lutein or lutein plus green tea extracts does not change oxidative stress in adequately nourished older adults. <i>J Nutr Biochem.</i> 2010; 21: 544-549.
16	Schalch W, Cohn W, Barker FM, Köpcke W, Mellerio J, Bird AC, Robson AG, Fitzke FF, van Kuijk FJ. Xanthophyll accumulation in the human retina during supplementation with lutein or zeaxanthin - the LUXEA (LUtein Xanthophyll Eye Accumulation) study. <i>Arch Biochem Biophys.</i> 2007; 458:128-135.
17	Tanito M, Obana A, Gohto Y, Okazaki S, Gellermann W, Ohira A. Macular pigment density changes in Japanese individuals supplemented with lutein or zeaxanthin: quantification via resonance Raman spectrophotometry and autofluorescence imaging. <i>Jpn J Ophthalmol.</i> 2012; 56: 488-496.
18	Bohn T. Bioavailability of non-provitamin A carotenoids. <i>Curr Nutr Food Sci.</i> 2008; 4: 240-258.
19	Dietrich M, Block G, Norkus EP, Hudes M, Traber MG, Cross CE, Packer L. Smoking and exposure to environmental tobacco smoke decrease some plasma antioxidants and increase gamma-tocopherol in vivo after adjustment for dietary antioxidant intakes. <i>Am J Clin Nutr.</i> 2003; 77: 160-166.
20	Handelman GJ, Packer L, Cross CE. Destruction of tocopherols, carotenoids, and retinol in human plasma by cigarette smoke. <i>Am J Clin Nutr.</i> 1996; 63: 559-565.

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

対象	成年健康人
介入	ルテインの摂取
対照	プラセボ

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート

*各項目は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階

**エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “非常に弱(D)”の4段階

エビデンス総体								各群の前後の値							介入群 vs 対照群 平均差	エビデンスの強さ**	コメント
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非直接性*	不精確*	非一貫性*	その他(出版バイアスなど*)	上昇要因(観察研究*)	効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	介入群(前値)	介入群(後値)	介入群平均差			
ルテイン血中濃度	RCT/3	0	-1	-1	0	0	非該当	ルテイン血中濃度 (umol/l)	0.21-0.36	0.22-0.36	0-0.01	0.26-0.38	0.54-1.0	0.25-0.62	介入群の方が非常に高い値	A	なし
コントラスト感度	RCT/1	-1	-1	-1	-1	0	非該当	コントラスト感度 (1.0-6.3° (log))	mesopic 1.37-1.79 photopic 1.39-1.81	mesopic 1.45-1.93 photopic 1.67-1.90	mesopic 0.08-0.24 (計0.64) photopic 0.02-0.28 (計0.66)	mesopic 1.39-1.80 photopic 1.41-1.82	mesopic 1.48-1.99 photopic 1.76-1.99	mesopic 0.09-0.36 (計1.19) photopic 0.16-0.35 (計1.28)	介入群の方が有意に高い値	B	なし
コントラスト感度	RCT/1	-1	-1	-1	-1	0	非該当	コントラスト感度 (1.0-6.3° (log))	1.37-1.91	1.38-1.91	(-0.05)-0.04 (計-0.02)	6mg群 1.40-1.87 12mg群 1.33-1.81	6mg群 1.44-1.92 12mg群 1.43-1.91	6mg群 0.04-0.13 (計0.37) 12mg群 0.07-0.10 (計0.43)	用量依存的にコントラスト感度が改善	C	なし
コントラスト感度	RCT/1	-1	-1	-1	-1	0	非該当	コントラスト感度 (1.5-18.0cpd)	mesopic 4-68 photopic 20-103	mesopic 5-96 photopic 17-116	mesopic 1-28 (計57) photopic (-3)-13 (計24)	mesopic 2-78 photopic 8-99	mesopic 2-74 photopic 12-100	mesopic (-4)-12 (計16) photopic 0-9 (計23)	プラセボ群と変わらない値	D	なし
グレア感度	RCT/1	-1	-1	-1	-1	0	非該当	グレア感度 (2.5-6.3° (log))	mesopic 1.66-1.80 photopic 1.66-1.83	mesopic 1.70-1.88 photopic 1.79-1.84	mesopic 0.01-0.08 (計0.13) photopic 0.01-0.13 (計0.15)	mesopic 1.71-1.86 photopic 1.72-1.87	mesopic 1.77-1.99 photopic 1.80-1.87	mesopic 0.02-0.14 (計0.29) photopic 0-0.14 (計0.14)	薄明視は介入群の方が高い値	C	なし
グレア感度	RCT/1	-1	-1	-1	-1	0	非該当	グレア感度 (1.0-6.3° (log))	1.23-1.83	1.20-1.79	(-0.07)-(-0.03) (計-0.20)	6mg群 1.27-1.79 12mg群 1.17-1.74	6mg群 1.24-1.81 12mg群 1.24-1.78	6mg群 (-0.04)-0.03 (計0) 12mg群 0.03-0.07 (計0.25)	用量依存的にグレア感度が高い値	C	なし
グレア感度	RCT/1	-1	-1	-1	-1	0	非該当	グレア感度 (1.5-18.0cpd)	mesopic 4-54 photopic 29-105	mesopic 5-64 photopic 46-112	mesopic 1-11 (計26) photopic 1-33 (計68)	mesopic 2-64 photopic 17-114	mesopic 2-90 photopic 23-96	mesopic 0-26 (計78) photopic (-18)-11 (計8)	プラセボ群と変わらない値	D	なし

コメント(該当するセルに記入)

ルテイン血中濃度		アウトカムへの影響が懸念されるバイアスリスクは特になし。	アウトカムの用量依存性にばらつきがみられる。	サンプルサイズが小さい試験を複数含んでいる。有意差がないデータを合わせている。	直接性への影響が懸念されるリスクは特になし。	サンプル数が少ないため出版バイアスは検討しなかった。											
コントラスト感度		評価の指標が異なる。	アウトカムの用量依存性にばらつきがみられる。	サンプルサイズが小さい試験を複数含んでいる。有意差がないデータを合わせている。	評価の指標が異なる。	サンプル数が少ないため出版バイアスは検討しなかった。											
グレア感度		評価の指標が異なる。	アウトカムの用量依存性にばらつきがみられる。	サンプルサイズが小さい試験を複数含んでいる。有意差がないデータを合わせている。	評価の指標が異なる。	サンプル数が少ないため出版バイアスは検討しなかった。											

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

商品名:くつきりルテイン

リサーチ クエスチョン	成年健常人がルテインを摂取するとコントラスト感度およびグレア感度が改善するか
P	成年健常人
I(E)	ルテインの摂取
C	プラセボ
O1	ルテイン血中濃度の上昇
バイアスリスクの まとめ	ランダム化の手法、割り付けの隠蔽あるいは盲検性が不明である試験が多く、対象者の特性も同一とは言えない点があり、サイズが小さい試験をいくつか組み入れて評価していることなどからバイアスリスクの可能性は否定できないものの、それらの差異がアウトカム(ルテイン血中濃度)に大きく影響することは想定されないことから、本アウトカムに対して特に問題となるバイアスリスクはないと判断した。ただし、文献検索でヒットした文献数は少ないことから、出版バイアスの可能性は否定できない。
非直接性の まとめ	対象者の特性が同一とは言えない試験や単盲検試験を含めて評価しているものの、それらの差異がアウトカム(ルテイン血中濃度)に大きく影響することは想定されないことから、非直接性に関して特に問題となる事項はないと判断した。
非一貫性その他 のまとめ	例外となるポイントはありますが、ほぼ用量依存的に介入群の血中濃度は上昇していた。
コメント	文献2の介入群で、6か月後の血中濃度が3か月後より大きく低下したため例外となるが、6、12、20mgのルテインの摂取により用量依存的に血中濃度が上昇していた。
O2	コントラスト感度の改善
バイアスリスクの まとめ	ランダム化の手法、割り付けの隠蔽あるいは盲検性が不明である試験が多く、対象者の特性も同一とは言えない点があり、サイズが小さい試験をいくつか組み入れて評価していることなどからバイアスリスクは否定できないものの、それらの差異がアウトカム(コントラスト感度)に大きく影響することはないと判断した。ただし、3件の研究で評価に使用している指標が統一されていないため統合して評価するのは難しい。また、文献検索でヒットした文献数は少ないことから、出版バイアスの可能性は否定できない。
非直接性の まとめ	対象者の特性が同一とは言えない試験や単盲検試験をまとめて評価しているものの、それらの差異がアウトカム(コントラスト感度)に大きく影響することはないと判断した。また、3件の研究で評価に使用している指標は異なるが、相対的な評価は可能であると判断した。
非一貫性その他 のまとめ	文献1と3においては6、12、20mgと摂取量が増加するのに伴って、コントラスト感度の初期値からの増加率が上昇し、有意差がつくポイントが増加した。
コメント	文献2は例外となるが、文献1と3の結果では用量依存的にコントラスト感度が改善し、12mg摂取より有意になることが示唆された。
O3	グレア感度の改善
バイアスリスクの まとめ	ランダム化の手法、割り付けの隠蔽あるいは盲検性が不明である試験が多く、対象者の特性も同一とは言えない点があり、サイズが小さい試験をいくつか組み入れて評価していることなどからバイアスリスクは否定できないものの、それらの差異がアウトカム(グレア感度)に大きく影響することはないと判断した。ただし、3件の研究で評価に使用している指標が統一されていないため統合して評価するのは難しい。また、文献検索でヒットした文献数は少ないことから、出版バイアスの可能性は否定できない。
非直接性の まとめ	対象者の特性が同一とは言えない試験や単盲検試験をまとめて評価しているものの、それらの差異がアウトカム(グレア感度)に大きく影響することはないと判断した。また、3件の研究で評価に使用している指標は異なるが、相対的な評価は可能であると判断した。
非一貫性その他 のまとめ	文献1においては摂取開始から1年後の複数の測定ポイントで有意なグレア感度の改善が観察され、文献3においては12mg摂取群において改善傾向が観察された。
コメント	文献1と3の結果より、ルテインを12mg以上摂取することにより用量依存的にグレア感度が改善することが示唆された。また、グレア感度はコントラスト感度より改善するのに時間がかかることも示唆された。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

商品名:くつきりルテイン

【食品性状、機能性関与成分の定性的性状、対象者および1日当たりの摂取目安量】

今回の研究レビューで対象とした試験においては、マリーゴールド由来の高純度ルテイン(総カロテノイドとして80%以上かつルテインを遊離体として70%以上含有)が使用され、健常人に対して1日6-20mgをカプセル剤のような形状でサプリメントとして摂取させている。なお、高純度ルテインは酸化されやすいため、酸化防止の目的でルテイン含量約20%の油脂懸濁物である調整色素製剤として一般的に利用されている。本届出品の原料として使用しているルテインもマリーゴールド由来の高純度ルテインであり、文献においてコントラスト感度の改善が認められた1日20mgを、成年健常人がカプセル剤のような形状でサプリメントとして摂取することを想定している。以上のように、これらの条件が一致していることから、研究レビューの結果は機能性表示の根拠として有効性は高いと考えられる。本検討は高純度ルテインに対して行われているため、エステル体や純度の低いルテインを対象として評価を行う場合は、高純度ルテインとの生物学的同等性あるいは安全性における同等性に関して検証する必要があると考えられる。

なお、本研究レビューで採用した一部の論文の試験対象者には18-19歳が含まれているが、試験が実施されたアイルランドでは成人にあたり、医学的にも身体的成長は17歳くらいで止まることから、18-19歳を対象者に含む場合でもエビデンスの質に何等の変化も与えないと推察され、眼の機能においても年齢の外挿性に問題はないと考えられる。また、日本国内においても、厚生労働省による日本人の食事摂取基準(2015年版)ではサプリメントを含めた栄養摂取に関する指標について、体格等を判断基準に「18歳以上」を成人とする例がある。本研究レビューは、ルテインの経口摂取による機能性関与成分の吸収および視機能への影響を考察する観点から、厚生労働省の栄養摂取指標に関する年齢区分と比しても何ら整合性に対する疑問は生じないものとする。同時に試験結果において西洋人も東洋人もほぼ同等の指標変化を示すことから、人種間の外挿性についても異論を挟む必要性はないと考えられる。

【研究レビューにおけるアウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性】

研究レビューで指標としたコントラスト感度は色の濃淡を判別する力であり、視覚機能の指標の一つとして有用性が高いと考えられ[1]、視機能の検査として広く行われており、専用の装置を用いて測定することができる。コントラスト感度が低下した場合は視覚の対象物がかすんで見えたり、見えにくく感じることがある(かすみ・ぼやけ)[2,3]。本研究レビューで採用したの論文によると、コントラスト感度の測定数値は空間周波数(縞模様の太さ)ごとの濃淡による境界線が「はっきり認識できるか」「ぼやけて認識できないか」という、目の識別能の変化を示したものであり、長期利用によるグレア感度の改善も含め、高純度ルテイン摂取が視機能の改善に寄与することを示唆した結果となった。

食物等より摂取したルテインは腸管より吸収されて血流中を運ばれ、特異性の高い結合タンパクにより黄斑及び網膜に蓄積される[4]。黄斑及び網膜には視機能に関わる錐体細胞(色覚に関与)や杆体細胞(光覚に関与)に代表される視細胞が多く存在し、視覚の多くはこの部位で担われている[5]。黄斑を含む網膜に存在するルテインは、青色光吸収などの性質を発揮して、色収差(chromatic aberration)や光の散乱などにより生じる「コントラスト感度の(かすみやぼやけを)の解消によりくつきりと物を視認する感度)を改善することで[6-8]、視機能を維持する」機能を表示することは妥当と考えられる。

【研究レビューの限界】

研究レビューの結果が反映されないと想定される場合を以下に示す。1)緑黄色野菜などのルテインを含む食品を十分量摂っていて、もともとルテイン血中濃度やMPOD値が高い水準にある場合(ルテイン10mgはほうレンソウ100g相当と推定される)。2)喫煙等により蓄積されたルテインが過剰に消費された場合[9,10]。3)同時に摂取したルテイン以外のカロテノイドが、ルテインの吸収や体内動態に影響するなど[11]、何らかの理由でルテインの体内動態に変化が生じ、網膜部分に十分量のルテインが供給されない場合。4)ルテイン結合タンパクであるStARD3になんらかの機能低下があり、ルテインの網膜部への移行が十分に行われない場合。

今回の研究レビューで評価を行った試験の結果から、ルテインを摂取することによりルテイン血中濃度が上昇およびコントラスト感度の改善が認められたが、日本人成人健常者を対象とした摂取量と摂取期間については本研究レビューの結果を検証できる質の高い臨床試験が報告されることが望ましい。

文献

- [1] Loskutova E, Nolan J, Howard A, Beatty S. Macular pigment and its contribution to vision. *Nutrients* 2013; 5: 1962-1969.
- [2] ビッセン宮島弘子, 吉野真未, 大木伸一, 南 慶一郎, 平 容子. 回折型多焦点眼内レンズ挿入後不満例の検討. *あたらしい眼科* 2013; 30: 1629-1632.
- [3] 日眼連. 今、話題の『青色光』ってなあーに?. 消費者対策部の“お役立ち情報かわら版” 日眼連ホーム

ページ

- [4] Li B, Vachali P, Frederick JM, Bernstein PS. Identification of StARD3 as a lutein-binding protein in the macula of the primate retina. *Biochemistry*. 2011; 50: 2541-2549.
- [5] 大野重昭監修. 標準眼科学(第11版). 医学書院. 東京. 2010.
- [6] Fletcher LM, Engles M, Hammond BR Jr. Visibility through atmospheric haze and its relation to macular pigment. *Optom Vis Sci*. 2014; 91: 1089-1096.
- [7] Hammond BR Jr, Wooten BR, Engles M, Wong JC. The influence of filtering by the macular carotenoids on contrast sensitivity measured under simulated blue haze conditions. *Vision Res*. 2012; 63: 58-62.
- [8] Wooten BR, Hammond BR. Macular pigment: influences on visual acuity and visibility. *Prog Retin Eye Res*. 2002; 21: 225-240.
- [9] Dietrich M, Block G, Norkus EP, Hudes M, Traber MG, Cross CE, Packer L. Smoking and exposure to environmental tobacco smoke decrease some plasma antioxidants and increase gamma-tocopherol in vivo after adjustment for dietary antioxidant intakes. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77: 160-166.
- [10] Handelman GJ, Packer L, Cross CE. Destruction of tocopherols, carotenoids, and retinol in human plasma by cigarette smoke. *Am J Clin Nutr*. 1996; 63: 559-565.
- [11] Bohn T. Bioavailability of non-provitamin A carotenoids. *Curr Nutr Food Sci*. 2008; 4: 240-258.

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。