

くもないが、メラトニンを食品扱いとすることには慎重を要すると結論される。

〔要約〕

脳を指向する dietary supplement の一つとして、時差ボケの解消等の目的で米国でよく利用されているメラトニンについて、飲用水からの摂取の影響を成長期の Wistar 系雄ラットにおいて検討した。その結果、既に報告した例も含め、メラトニン濃度および摂取期間の異なる3回の実験のいずれにおいても、メラトニン摂取群では体重増加の遅延することが明かとなった。メラトニンの濃度が $1\mu\text{g}/\text{ml}$ という比較的低濃度の摂取であっても、ラットの体重増加は有意に抑制されていた。さらに、メラトニン摂取群においては精囊の発育不全や血清テストステロンレベルの低下が認められた。成長期のラットにおけるメラトニン摂取による体重増加の抑制は、性的成熟の遅滞をとともなう全身性の成長の抑制を反映している可能性がある。最近報告された成熟ラットにおけるメラトニンの体重抑制作用とは根本的に意味合いが異なり、望ましい作用であるとは考え難い。メラトニンを食品扱いとすることには慎重を要すると結論される。

【第Ⅱ部：セイヨウオトギリソウ】

《研究の背景》

セイヨウオトギリソウ (*Hypericum perforatum*) はヨーロッパやアジア、北アメリカに広く分布する多年生植物で、日当たりのよい山腹や牧草地に生え、夏に目を冴えさせるような黄色の花をつける。一般名の St. John's Wort (SJW) は、聖ヨハネ祭日 (Midsummer Day: 6月24日) の頃に開花することや、その祭日の前夜に悪を防ぐために花を集めた習わしがあったことによるらしい。葉を陽にかざすと、孔のように (perforated) 多数の油室が透けて見え、学名はこれに由来する。この油室をはじめ植物体の地上部には、オトギリソウの仲間特有な hypericin や pseudohypericin 等の naphthodianthron 類、および acylphloroglucinol に分類される hyperforin が見出される。hypericin は鮮やかな赤色の蛍光を発し、聖ヨハネの血をイメージさせる。これもこの植物の神秘性を一段と高めているようである。

開花時に収穫され、2週間以上陽にさらされた地上部の油性抽出物は、抗炎および癒しのハーブとして中世から評判が高かった。一方、近年ドイツやフランスでは、不安、抑うつ、睡眠障害の改善を目的に、規格化された製法で得られたセイヨウオトギリソウ抽出物 (SJWext) が内服されるようになってきている。1996年には British Medical Journal に臨床試験のメタ分析が報告¹⁹⁾され、軽度ないし中等度のうつ病における有効性、および副作用の少なさが認められて、欧米ではセイヨウオトギリソウへの関心がとみに高まった。ドイツでは1997年に医師が発行したセイヨウオトギリソウの処方箋の数は370万件以上で、抗うつ薬全体の25%におよぶ²⁰⁾。米国では抗うつ性 dietary supplement の形で店頭販売されるもの等、セイヨウオトギリソウ製品の小売り総額が1998年には1億4,000万ドルを超え、イチョウ葉に次いでハーブ全体の2位になっている²¹⁾。

うつ病はふつうに見られる精神障害であり、WHOの推計によればその有病率は世界人口の3-5%とされる²²⁾。米国では診断基準を正しく適用すると人口のおよそ5-6%はうつ病で、また10-17%が生涯のうちに重いうつ状態を経験し、自殺例の70%に抑うつが関与するらしい²³⁾。日本でも、抑うつの頻度は6%近い²⁴⁾。ごく最近、新聞紙上²⁵⁾に“私は、バリバリの「鬱」です。”という有名女優の体験談とともに、抗うつ薬の治験への参加を募る全面広告が掲載されて大いに人目

を引いたが、実際に 5000 人近い応募者が殺到したという²⁶⁾。日本では、人口の 10%以上、約一千万人以上がうつ病あるいはうつ状態であるという見方もある²⁶⁾。その対策は今や公衆衛生やプライマリ・ケアの重要課題の一つであり、セイヨウトギリソウに期待されることも大きい。

我が国では、平成 10 年 3 月 31 日医薬発 344 号厚生省医薬安全局長通知「いわゆるハーブ類の取り扱いについて」においてハーブ類の規制が緩和された。これにともない、セイヨウトギリソウはイチョウ葉など他の 6 品目とともに、当分の間、食品である旨が明示され、かつ医薬品的な効能効果を標榜しないものについては、その形状がカプセルや錠剤等の形態であっても食品とみなされ、医薬品に該当しないこととなった。このような事情から、最近になって、国内でも健康食品店や薬局の店頭でセイヨウトギリソウを利用した製品を見かけることが多くなってきた。また、健康雑誌等でセイヨウトギリソウについて取り上げられる機会も増えている⁴⁾。本パートでは、このような背景に基づき、三つの側面から実施した研究結果を報告する。第一に、国内で販売されているセイヨウトギリソウ製品の買い取り調査を実施し、さらに有効成分の候補とされる hypericin 類 (hypericin および pseudohypericin) と hyperforin (図 3) の分析を行った。第二に、セイヨウトギリソウ抽出物を用いた動物実験を行った。第三に、これら二つの研究結果も踏まえて、文献的研究を行った。

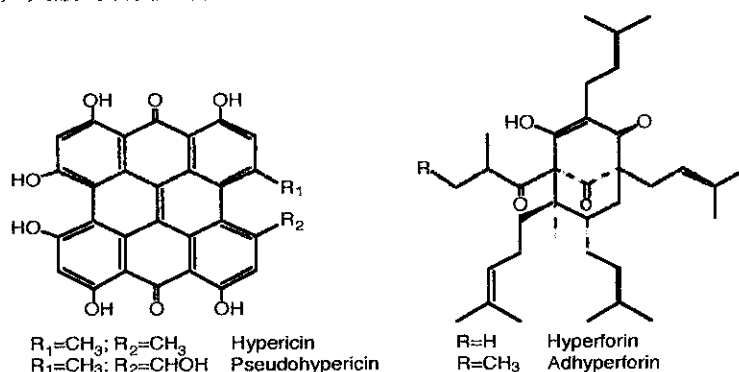


図 3 セイヨウトギリソウ抽出物中の抗うつ作用の有効成分の候補

《セイヨウトギリソウを利用した製品の買い取り調査ならびに分析》

〔緒言〕

上述のハーブ類の規制緩和³⁾によって、我が国ではセイヨウトギリソウは食品と見なせるようになり、薬局等の店頭で健康食品等と称して、これを利用した製品が並ぶようになった。一方、軽度ないし中等度のうつ病の症状改善にセイヨウトギリソウが有効であることを示した臨床試験研究では、規格抽出物なかでも LI160 (Lichtwer Pharma 社) というものを用いた例が多い^{19, 27)}。そこで、健康食品等として店頭販売されているセイヨウトギリソウ利用製品の有効性・安全性の面からみた適格性を評価することに向けて、LI160 の製剤である Jarsin300 を参照物として、買い取り調査、さらに hypericin 類と hyperforin の分析を行った。

〔方法〕

(1) セイヨウトギリソウを利用した健康食品等の買い取り調査

平成 12 年 1 月から 3 月にかけて、セイヨウトギリソウあるいはその抽出物を含有し、健康食品等を標榜する製品を主に東京都内の薬局において購入し、パッケージ等に記載さ

れている項目・内容を調査した。また、ドイツで軽度ないし中等度のうつ病の治療によく用いられている Jarsin300 を Lichtwer Pharma 社より供与して頂いた。この製品は1錠中にセイヨウオトギリソウの規格抽出物 LI160 を 300 mg 含む。比較参考のため、1998 年 8 月に米国において購入した dietary supplement 二点についても、Jarsin300 とともに調査の対象とした。

(2) hypericin 類ならびに hyperforin の分析

試料ならびに試薬類

上述のように入手したセイヨウオトギリソウを含有する健康食品等について、有効成分の候補とされる hypericin 類および hyperforin の含有量を検討した。分析した製品はいずれも使用期限以内のものである。

バルクのセイヨウオトギリソウ抽出物粉末 (SJWextBL) は 倭皇漢薬品研究所 (東京) より、hypericin は Calbiochem 社よりそれぞれ購入した。HPLC 用の溶媒は全て HPLC グレードのもの、またその他の試薬は全て特級または同等以上のものを用いた。pseudohypericin は、前報^{2,8)}にしたがって SJWextBL より精製した。hyperforin は SJWextBL の n-ヘプタン抽出物より精製した。その概要は、まず 100 g の SJWextBL を 500 ml の n-ヘプタンに溶解させた後、プフナーロートを用いて濾過し、濾液をストックした。沈渣には再度 n-ヘプタンを加え、時々攪拌しながら 10 分間放置した後、プフナーロートで濾過した。この操作をさらに 2 回繰り返し、得られた濾液をプールして、ロータリーエバポレーターで溶媒を蒸発・乾固させた後、5 ml のメタノールに溶解した。その 80 μ l について資生堂製 NANOSPACE SI-1 システムを用いて逆相 HPLC を行った。カラムには CAPCELL PAK C18 UG80 (4.6 mm ϕ x 250 mm) を用い、移動相は水/アセトニトリル=60/940 (0.2% トリエチルアミンおよび 0.3% リン酸を含む) とし、流速 1 ml/min でアイソクラティック溶出を行った。UV モニターを 320 nm (hyperforin の λ_{max} は 276 nm であるが、感度を下げるためにこの波長を選定) に設定し、Tr~15 min に溶出するメジャーピークを集めた。得られた hyperforin は下記の分析用 HPLC によりほぼシングルピークを与えることを確認した。

分析法

カプセルより取り出した粉末試料、あるいは乳鉢で細粉化させた錠剤・粒状の試料 50 mg にメタノール 10 ml を加え、超音波洗浄機を用いて混在する不溶性の粒子を均一化させた後、その一部をウルトラフリー C3GV (MILLIPORE) を用いて遠心濾過した。この濾液について、逆相 HPLC を行い、hypericin, pseudohypericin, および hyperforin を定量した。カラムには CAPCELL PAK C18 UG120 (1.5 mm ϕ x 250 mm) を用い、移動相は水/アセトニトリル=50/950 (0.2% トリエチルアミンおよび 0.3% リン酸を含む) とし、流速 120 μ l/min でアイソクラティック溶出を行った。hyperforin 検出用の UV モニターは 275 nm に、hypericin 類検出用の蛍光モニターは励起波長 355 nm, 蛍光波長 625 nm にそれぞれ設定して測定を行った。上述の標準品を外部標準に用い、各試料について得られたクロマトグラムピーク面積より、hypericin, pseudohypericin, および hyperforin 量を算出した。データ解析用のソフトウェアには 倭資生堂製 S-Micro Chrom Ver. 4.1 を用いた。

〔結果〕

(1) セイヨウオトギリソウを利用した健康食品等の買い取り調査

表5 買い取り調査で得たセイヨウオトギリソウを利用した健康食品等の特徴-1

試料番号	入手場所・方法	食・薬の区分／剤型等	用法・用量	セイヨウオトギリソウの利用法：含有量（標準的な1日摂取量）	hypericin類含有量	セイヨウオトギリソウ以外の成分	効能の標榜・示唆	健康影響や摂取方法に関する注意事項等の但し書き
1*	Lichtwer Pharma社（ドイツ）からの供与	抗うつ性専売薬（商品名：Jarsin300）／糖衣錠	1回1錠、1日3錠	開花期初期の地上部を80%(V/V)メタノールで抽出・乾燥させた規格化物(LI160)：300 mg/1錠(900 mg/日)。	hypericin類：1 mg/1錠	silicea colloidal anhydrous, powdered cellulose, lactose monohydrate, magnesium stearate, castor oil, hydroxypropylmethylcellulose, macrogol 6000, sucrose, talc, titanium dioxide, gelatin, povidone (polyvidone 25), yellow ferric oxide (E 172), montanglycol wax	軽度ならびに中等度うつ病の治療に有効。	ヒフが光線に対して過敏である場合や、重症うつ病エピソードの基本的治療薬として使用しない。妊娠・授乳中は医師等の厳密な指示に従って使用。
2	米国ニューヨーク州、スーパークーパーマーケットで購入	Nutritional Attitude Support Formula／カプセル入り粉末	1日1~2カプセル	セイヨウオトギリソウ抽出物：300 mg/1錠(300~600 mg/日)	hypericin類：0.9 mg/1カプセル	magnesium 100 mg, Kava Kava 75 mg, Ginkgo Biloba 40 mg, vitamin B6 10 mg, folic acid 200 mg, vitamin B12 50 mg.	生活を存分に楽しむ精神状態を高めることのできる革命的処方.**	**FDAによる評価ではない。抗うつ薬を使用の場合は、本品使用前に専門家に相談のこと。
3	米国ニューヨーク州、スーパークーパーマーケットで購入	Dietary Supplement／錠剤	食後に1回1錠、1日3錠	セイヨウオトギリソウ花部抽出物粉末：300 mg/1錠(900 mg/日)	hypericin類：0.9 mg/1錠	dicalcium phosphate, mono and di-glycerides, stearic acid, croscarmellose sodium, silicon dioxide, magnesium stearate.	気分を昂揚させ、健康的な精神状態を維持.**	**FDAによる評価ではない。ヒフの光過敏を起こすおそれあり。本製品は疾病の診断、処置・治療、予防を目的とするものではない。妊娠・授乳時は使用禁止。

* Lichtwer Pharma AG (1999): Jarsin, Product information. PP. 1-43.による情報

その他の製品に関する情報はパッケージに記載されたものを引用。

表6 買い取り調査で得たセイヨウオトギリソウを利用した健康食品等の特徴-2

試料番号	入手場所・方法	食・薬の区分/剤型等	用法・用量	セイヨウオトギリソウの利用法：含有量(標準的な1日摂取量)	hypericin類含有量	セイヨウオトギリソウ以外の成分	効能の標榜・示唆	健康影響や摂取方法に関する注意事項等の但し書き
4	東京都、デパートの健康食品コーナーで購入	健康補助食品(セントジョーンズワートエキス加工食品)/ハーブ入り粉	健康補助食品として、1日3粒を目安にそのまま水などと一緒に摂取。	セントジョーンズワートエキス：166.7 mg/1粒 (500 mg/日)	hypericin類：抽出物の0.3%	セルロース、タピオカでんぷん、乳糖、植物油、ビタミンB12。	セントジョーンズワートから抽出したエキスは、悩みの多い現代人におすすめのハーブ。	乳幼児の手の届かない所におく。原材料を参照の上、食品アレルギーのある場合は、摂取しない。体質や体調により、まれに合わない場合がある。その際は中止。服薬・通院中、妊娠・授乳中、小児は医師と相談の上で摂取。食品などで衛生的な環境で扱う。
5	東京都、薬局チェーン店で購入	ハーブ加工食品/粒状	食品なので、摂取量や方法に特別な定めはない。1日に10粒程度を目安に、できるだけ2-3回に分けて水または湯と一緒に摂取。	セントジョーンズワート、カバカバ、金針菜等のハーブを集め粒タイプに製品化。セントジョーンズワート：350 mg/12粒 (<350 mg/日)。	記載なし	カバカバ、セイバンレン、金針菜、骨髄成分、ルシウム、ピタミンC、結晶セルロース、乳糖、しよ糖エステル。	心に感じるリラックスマーブ。美容と健康の維持・増進にお役立て下さい。セントジョーンズワート(西洋オトギリ草)：ヨーロッパで利用されてきたハーブで、寝るらしい夜に人気。	表示事項を読んだ上でで摂取。開封日を明記の上、摂取。まれに体質に合わないこともあるので、その際は一時中止し、少量から摂取。妊娠・授乳中、小さな子供は摂取を控える。初めて摂取する際は、少量から。
6	東京都、薬局チェーン店で購入	健康食品(セントジョーンズワートエキス加工食品)/カプセル入り粉	通常の食事の補助として、1日3粒を目安に水などで摂取。一度取り出した粒は瓶に戻さない。	セントジョーンズワートエキスにアーモンド種子仁を配合。セントジョーンズワート：300 mg/3粒 (300 mg/日)。	記載なし	乳糖カルシウム、アーモンド種子仁、ピタミンC。	気持ちがいい。全米で大人気のハーブ、セントジョーンズワートとリラックスマーブを配合した健康食品。仕事に追われる忙しい母親、悩みが絶えないダイエッターにお勧め。	記載無し

表7 買い取り調査で得たセイヨウオトギリソウを利用した健康食品等の特徴-3

試料番号	入手場所・方法	食・薬の区分 / 剤型等	用法・用量	セイヨウオトギリソウ の用法：含有量（標 準的な1日摂取量）	hypericin 類含有量	セイヨウオトギリソウ 以外の成分	効能の標榜・示唆	健康影響や摂取方法に関する 注意事項等の但し書き
7	千葉県、 薬局 チェーン 店で購入	ダイエツト食 品（植物エキ ス加工食品） / 粒状	食品なので、摂取量 や方法に特別な定め はない。1日に6粒程 度を目安に、できる だけ2~3回に分けて 水または湯と一緒に に。初めの際は、 少量から。	西洋オトギリ草エキス にその他のハーブエキ スを配合。西洋オトギ リ草エキス：200 mg/6粒（200 mg/ 日）。	記載なし	1粒中：カバカバエキス 30 mg, ガルシニアエ キス 60 mg, カモミ ルエキス50 mg, セン ナ基末75 mg, 有胞子 性乳酸菌末、乳糖、 しよ糖エステル、セ ラック。	リラックスハーブ、 ぐつすり、スツキリ爽 快。眠っている間も有 効利用。体にやさしい ダイエツト食品。	表示事項を読んだ上で 摂取。開封日を明記の上、 摂取。まれに体質に合わな いこともあるので、その際 は一時中止し、少量から摂 取。妊娠・授乳中、小さな 子供は摂取を控える。
8	東京都、 薬局 チェーン 店で購入	健康補助食品 （植物抽出物 含有加工食 品）/ 糖衣錠	食品として、1日 3~5粒を目安に摂 取。	西洋オトギリソウ抽出 物とチャボトケイソウ 抽出物を配合。西洋オ トギリソウ抽出物：80 mg/1粒（240~400 mg/日）	記載なし	乳糖、環状オリゴ糖、 チャボトケイソウ抽出 物、シヨ糖エステル、 セラック。	夢見るようにやすらか に。「快適でリラック スした生活」をテーマ にした健康補助食品。 アメリカ・ヨーロッパ でリラックスハーブ素 材として代表的なハー ブの抽出物を使用。	妊娠・授乳中は摂取を控え る。体質に合わないと感じ た時は量を減らすか、摂取 を止める。幼児・児童の手 の届かないところに保管 し、誤飲しないように十分 に配慮。
9	東京都、 薬局 チェーン 店で購入	栄養補助食品 （西洋オトギ リ草エキス・ パッションフ ラワーエキス 含有加工食 品）/ 粒状	通常、栄養補助食品 として1日3~4粒程 度をそのまま水また は湯と一緒に摂取。	西洋オトギリ草エキス 末とパッションフラ ワーエキス末等を配 合。セイヨウオトギリ ソウ抽出物：含有量の 明記なし。	記載なし	パッションフラワーエ キス末、イチヨウ薬工 キス末、ビール酵母、結 晶セルロース、シヨ糖 エステル。	リラックス&おやす み、仕事に勉強、人間 関係、つらくなるばかりの イライラ、不安感。ス トレス社会に生きている 代人のためのメンタル ケア食品。	体質に合わないと思われる 時は摂取量を減らすか休 止。
10	東京都、 薬局 チェーン 店で購入	健康維持食品 （西洋オトギ リ草エキス含 有食品）/ 粒 状	1日3粒を目安に摂 取。	西洋オトギリ草エキ ス：300 mg/3粒 （900 mg）（300 mg/日）	記載なし	結晶セルロース、トウ モロコシデンプン、糊 料（メチルセルロー ス）、乳化剤。	仕事、家事に追われ、 ストレスが多い毎日をご 明るく、積極的に過ご したい方におすすり。	記載無し

OUTPUT FROM DETECTOR

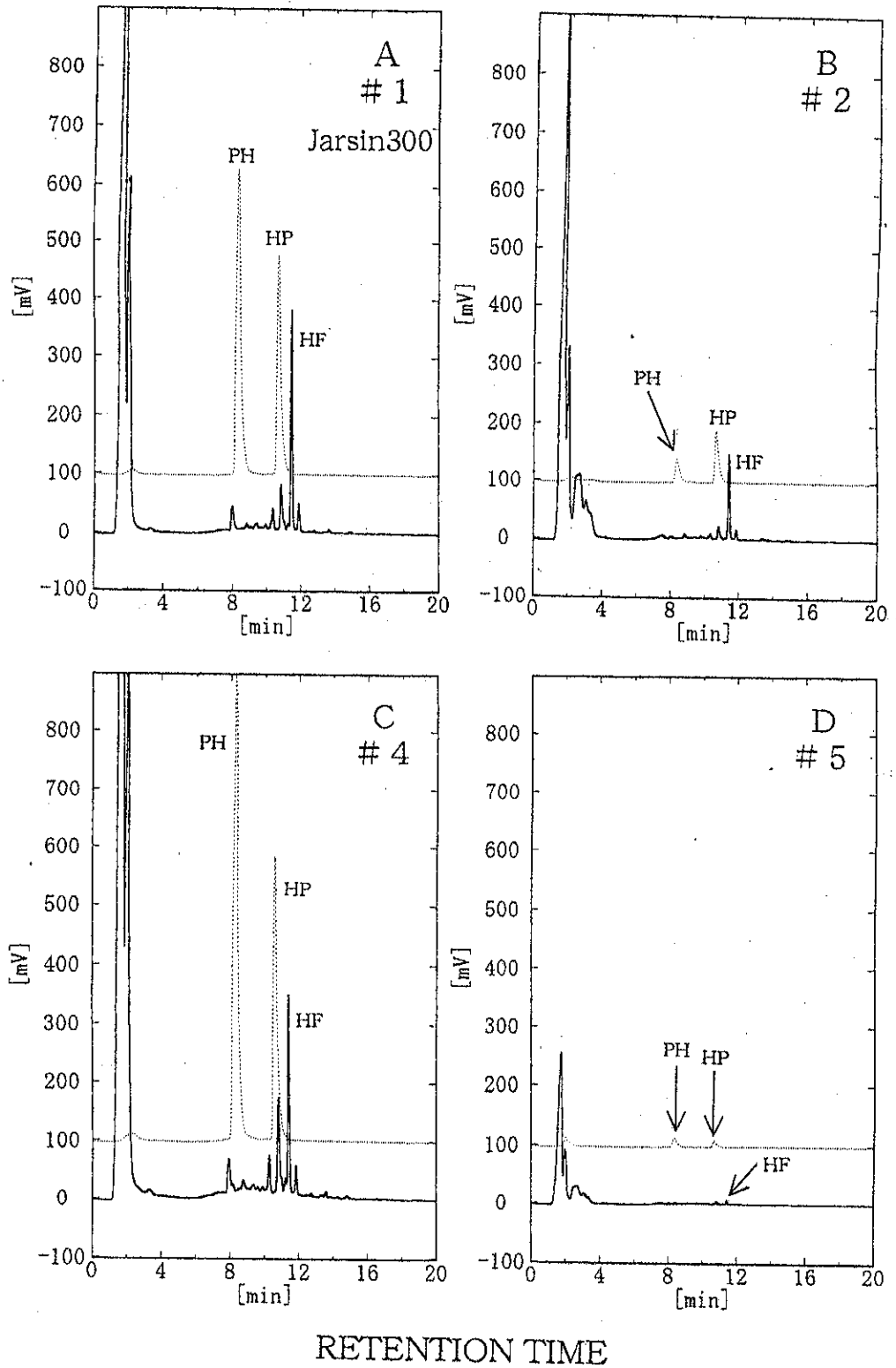


図5 セイヨウトギリソウを利用した健康食品等の
高速液体クロマトグラム (メタノール溶液について測定)

表 8 買い取り調査を行ったセイヨウトロギソウ利用製品のhypericin類およびhyperforinの分析結果

製品番号	製品のタイプ	hypericin類/ hyperforinの別	メタノール 溶液中の濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	製品本体単位重量当 たりの含有量 ($\mu\text{g/mg}$)	製品本体1個 当たりの含有量 (mg)	1日の摂取量の目安 (mg/day)	SIWext中の含有量 (%)
# 1	Jarsin300 (Germany)	hypericin類 hyperforin	3.605 \pm 0.086 96.90 \pm 1.38	0.721 \pm 0.017 19.38 \pm 0.28	0.537 \pm 0.012 14.44 \pm 0.22	1.612 \pm 0.037 43.33 \pm 0.65	0.179 \pm 0.004 4.82 \pm 0.07
# 2	Nutritional Attitude Support Formula (USA)	hypericin類 hyperforin	0.41 \pm 0.07 30.56 \pm 4.79	0.081 \pm 0.014 6.11 \pm 0.96	0.069 \pm 0.012 5.23 \pm 0.81	0.104 \pm 0.018 7.85 \pm 1.22	0.023 \pm 0.004 1.75 \pm 0.27
# 3	Dietary Supplement (USA)	hypericin類 hyperforin	2.75 \pm 0.02 2.43 \pm 0.10	0.549 \pm 0.005 0.49 \pm 0.020	0.534 \pm 0.009 0.47 \pm 0.02	1.603 \pm 0.026 1.41 \pm 0.05	0.178 \pm 0.003 0.16 \pm 0.01
# 4	健康補助食品 (Japan)	hypericin類 hyperforin	5.21 \pm 0.06 102.08 \pm 1.46	1.042 \pm 0.011 20.42 \pm 0.29	0.290 \pm 0.033 5.67 \pm 0.07	0.869 \pm 0.010 17.01 \pm 0.20	0.174 \pm 0.002 3.40 \pm 0.04
# 5	ハーブ加工食品 (Japan)	hypericin類 hyperforin	0.12 \pm 0.00 2.37 \pm 0.11	0.024 \pm 0.000 0.47 \pm 0.02	0.006 \pm 0.000 0.12 \pm 0.01	0.071 \pm 0.001 1.40 \pm 0.06	0.020 \pm 0.000 0.40 \pm 0.02
# 6	健康食品 (Japan)	hypericin類 hyperforin	4.01 \pm 0.05 49.30 \pm 1.18	0.801 \pm 0.010 9.86 \pm 0.24	0.202 \pm 0.006 2.49 \pm 0.13	0.605 \pm 0.017 7.47 \pm 0.40	0.202 \pm 0.006 2.49 \pm 0.13
# 7	ダイエット食品 (Japan)	hypericin類 hyperforin	0.68 \pm 0.01 7.91 \pm 0.67	0.136 \pm 0.002 1.58 \pm 0.13	0.041 \pm 0.000 0.48 \pm 0.04	0.249 \pm 0.002 2.90 \pm 0.24	0.123 \pm 0.001 1.45 \pm 0.12
# 8	健康補助食品 (Japan)	hypericin類 hyperforin	1.37 \pm 0.02 12.11 \pm 0.56	0.274 \pm 0.003 2.422 \pm 0.111	0.137 \pm 0.001 1.21 \pm 0.05	0.548 \pm 0.006 4.837 \pm 0.212	0.171 \pm 0.002 1.51 \pm 0.67
# 9	栄養補助食品 (Japan)	hypericin類 hyperforin	2.24 \pm 0.05 12.37 \pm 0.25	0.448 \pm 0.010 2.47 \pm 0.05	0.135 \pm 0.002 0.75 \pm 0.01	0.473 \pm 0.006 2.61 \pm 0.05	*
# 10	健康維持食品 (Japan)	hypericin類 hyperforin	2.53 \pm 0.17 75.77 \pm 1.78	0.507 \pm 0.034 15.15 \pm 0.36	0.151 \pm 0.010 4.52 \pm 0.12	0.453 \pm 0.030 13.56 \pm 0.35	0.151 \pm 0.010 4.52 \pm 0.12

今回、我が国の薬局チェーン店の店頭で買い取った製品（#4-#10）について、前報²⁸⁾で調べた製品（#2, #3）および Jarsin300（#1）も含め、パッケージの表示等から得られた情報を表5-7にまとめた。各製品はカプセル入り、粒状、あるいは錠剤の形態を取っており、従来型の食品と紛らわしい様態のものは見当たらなかった。一方、全ての製品で「食品である旨」が明記されており、摂取方法に関しても、全ての製品で「お召し上がり方」という表現が用いられ、消費者が医薬品と誤認しないための基本線は守られていた。

セイヨウオトギリソウの利用方法としては、抽出物を用いていることが明記されている製品が多かったが、抽出物であるか植物体そのものであるかが判然としないものもあった（#5）。殆どの製品では SJWext 含有量が記載されていたが、これが判然としない製品（#9）も見受けられた。また、#4 および #10 は Jarsin300 と同様に SJWext を主体とする製品であったが、その他は米国で入手した #2 の製品のように、カバカバやチャボトケイソウ（パッションフラワー）等の他のハーブ類を配合していた。パッケージ等に記載された標準的な摂取量から換算すると、Jarsin300 では SJWext を 1 日に 900 mg 摂取することになるが、我が国で入手した製品では多くても 400 mg であり、少ないものでは 200 mg 止まりであった。hypericin 含有量に関する記載があったのは #4 のみであり、また hyperforin 含有量についての記載は皆無であった。

効能の標榜・示唆は全ての製品で認められたが、リラックス効果や悩み解消を謳うものが多く、ダイエットや美容への効果を示唆するものも見受けられた。健康影響や摂取方法に関する注意事項は殆どの製品に記載されていたが、これがないものもあった。その内容としては、妊娠・授乳中の摂取、小児における摂取に関する注意事項が多かった。Jarsin300 のパンフレット²⁹⁾には光線に対してヒフが過敏である場合には使用しない旨が記載されていたが、他の製品では少なくともパッケージにはこのような記載は認められなかった。

(2) hypericin 類ならびに hyperforin の分析

SJWext から精製した hyperforin の HPLC 用の標準物質としての妥当性を確認するために、資生堂基盤技術研究所の大津裕主任研究員の協力を得て、質量分析を行って頂いた。

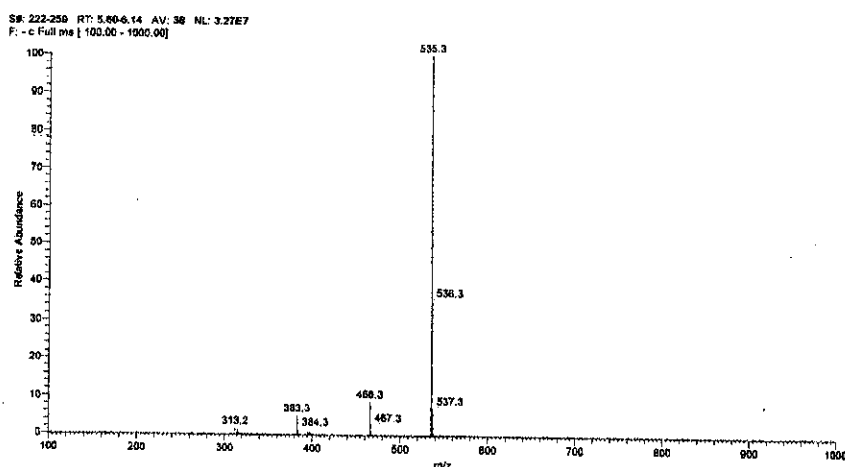


図4 セイヨウオトギリソウバルク抽出物より精製した hyperforin の質量スペクトル（ネガティブモード）

図4に示すようにネガティブモードにおいて 535.3 の分子イオンピークが検出された。また図示はしないが、ポジティブモードにおいて 537.1 の分子イオンピークが確認され、いずれのモードにおける測定結果も hyperforin の分子量 (536)³⁰⁾ とよく一致してい

た。さらに、紫外可視吸収スペクトル (not shown) は文献例^{3 1)}に酷似し、吸収極大が 276 nm に認められ、既報^{3 0)}の値 (275.5 nm) と一致し、精製 hyperforin 標品は HPLC 用の標準物質として妥当であると判断された。よって、モル吸光係数 $\epsilon_{275.5\text{ nm}}=8,900^{3 0)}$ を採用して得られた濃度をもとに、hyperforin の標準液を作成した、hypericin 類純品の濃度はモル吸光係数 $\epsilon_{590\text{ nm}}=44,000^{3 2)}$ に基づいて求めた。

表 5-7 に示した製品のうち、一例として #1 (Jarsin), #2, #4, #5 のクロマトグラムを図 5 に示す。測定時間は短く、20 分以内に完了するが、Jarsin300 の例に見られるように、pseudo-hypericin, hypericin, hyperforin の 3 者のベースラインレベルでの分離が可能であった。hypericin 類の蛍光ピーク (点線) と UV ピーク (実線) は僅かに異なるが、これは蛍光モニターを UV モニターの下流に設置しているためである。hyperforin のピークは、純品とのクロマトグラフィーおよび UV 照射によるピーク高の減少・消失^{2 8)} 等に基づいて認定した。

Jarsin300 では、hypericin 類ならびに hyperforin のいずれについても大きなピークが認められたが、東京都内の薬局チェーン店で買い求めた #5 の製品のように、hypericin 類の小さな蛍光ピーク、痕跡程度の hyperforin の UV ピークしか見出せないものもあった。殆どの製品では hyperforin の UV ピークに対して hypericin 類の蛍光ピークが圧倒的に大きかったが、米国で入手した #2 の製品のように、ピーク高で見るとこれが逆転している変わり種もあった。国内で入手した製品の中には #4 のように、hypericin 類・hyperforin のいずれのピークも Jarsin300 を凌駕するものが認められた。

表 8 には各製品中の hypericin 類および hyperforin 含有量の測定結果をまとめた。データは一つのパッケージから取り出した製品本体 5 個についての測定値を示す。米国で入手した #2 の製品はカプセル 1 個ごとに大きなバラツキを示したが、これは例外的であった。一方、製品間でのバラツキは極めて大きかった。Jarsin300 では単位重量当たりの hypericin 含有量が約 $0.7\text{ }\mu\text{g}/\text{mg}$ 、hyperforin は約 $19\text{ }\mu\text{g}/\text{mg}$ あったのに対し、その 1/5 に満たない hypericin 含有量のもの (#2, #5, #7), また同様の hyperforin 含有量のもの (#3, #5, #7, #8, #9) が認められた。Jarsin300 では 1 日の摂取量の目安が 3 錠 (SJWext 900 mg) とされているが、他の製品、とくに国内で購入したものはこれを大きく下回るものが多い (表 5-7)。したがって、hyperforin の 1 日の摂取量の目安を見ると、全ての製品が Jarsin300 の 1/3 に満たないこととなった。なお、SJWext 単位重量当たりの hypericin 類の量を、パッケージに記載されている製品本体 1 個当たりの SJWext 含有量をもとに算出した結果、Jarsin300 では約 0.18% であった。殆どの製品はこの値に近い hypericin 類の含有量を示したが、この 1/10~1/5 の製品もあった (#2, #5)。

以上についての「考察」は下記別項 (《セイヨウオトギリソウの有効性と安全性に関する文献的考察》) で述べる。

《動物実験》

〔緒言〕

セイヨウオトギリソウ抽出物は欧米ですでに幅広く用いられている実績があるが、安全性評価の観点からなされた動物実験のデータは殆ど公表されていない。そこで、セイヨウオトギリソウのバルク抽出物を胃内投与した場合の影響を、SD 系および WKA/Sea 系の雄ラットを用いて検討してみた。

〔方法〕

(1) 試薬等

セイヨウトドリソウのバルク抽出物 (SJWextBL) は(株)皇漢薬品研究所 (東京) より購入したものをを用いた。上述の HPLC による測定では, hypericin 類 (hypericin と pseudohypericin の合計) の含有量は 0.17% であり, hyperforin のそれは 2.7% であった。imipramine (塩酸塩) は和光純薬の製品を用いた。実験に用いた水 (MQ) はすべて, 超純水装置 Mili-Q (日本ミリポア(株)) により調製した。

(2) 実験動物

体重 180~200 g の SD 系 (実験 I) あるいは WKA/Sea 系 (実験 II) の雄ラットを(株)埼玉実験動物供給所より入手して, 空調システムを 22°C に設定し, 6:00-18:00 を明期, 18:00-6:00 を暗期とする環境下でラットを飼育した。飲用水は少なくとも 2 日に 1 回は新鮮なものに交換し, オリエンタル酵母製ラット用飼料 MF とともに, 自由に摂取させた。SJWext を投与する際は, CM-セルロース (3 mg/ml) とともに SJWext (30 mg/ml) をポリトロンホモジナイザーを用いて MQ 中に懸濁させ, サフィードフィーディングチューブ Fr.5 (テルモ) を用いて体重 100 g 当たり 1 ml の用量で胃内に投与した。イミプラミン投与液 (3 mg/ml) もこれに準じて調製・投与した。対照群のラットには CM-セルロース懸濁液のみを投与した。SJWext 等の投与は, 1 日 1 回の割合で日曜日を除く毎日, 10 回にわたって行った。実験 1 では SD 系ラット, 実験 2 では WKA/Sea 系ラットを用いて強制水泳試験を行い, SJWext あるいは imipramine 投与の影響を調べた。実験 3 では SD 系ラットを用いて高架迷路試験を行い, SJWext 投与の影響を調べた。いずれの実験においても, 飼育最終日に前日より 16 時間絶食させたラットにペントバルビタールナトリウム (4.86 mg/100 g 体重) を腹腔内投与し, 麻酔下でラットの腹部を切開し, 下大動脈へのカニューレーションにより採血・放血死させた。血清は, 凝固血液を 700 x g, 20 分間遠心し, 上清として得た。

(3) 強制水泳試験

学習性絶望行動 (learned despair behaviour) への SJWext の効果を調べるために, 強制水泳試験を行った³³⁾。この試験法は抗うつ薬のスクリーニングに用いられているが, 本研究では試験者の熟練を要する肉眼的観察法に代えて, マルチフレネルレンズを組み込んだ赤外線センサーシステムによる自発運動量測定装置 (室町機械)³⁴⁾ を使用した。強制水泳用のプールには, プラスチック製の白色のバケツ (上部内径 29 cm, 下部内径 26 cm, 高さ 34.5 cm) を用いた。赤外線センサーは高さ 22 cm まで水を満たしたプールの真上に水面から高さ 19.5 cm の位置に設置した。SJWext 等の投与 1 時間後に強制水泳試験を行った。水温は 24-25°C とし, 一定の時間帯 (13~15 時) に, 初日のみ 15 分間の試験を行い, 1 日 1 回 5 分間の試験を実施した。実験データの解析には, 強制水泳実験システム用ソフトウェア CompACT FSS Ver.1.0x (室町機械) を用いた。

(4) 高架式十字迷路試験

高架式十字迷路試験では, 迷路上に置かれたラットが恐怖感を感じさせるオープンアームと, 感じさせないクローズドアームのいずれにおける滞在時間が長いかをもって, 不安感の強弱を計量化を目指している³⁶⁾。本研究では, ビデオカメラで撮影した画像をもとにラットの移動の軌跡を解析する高架式十字迷路画像解析システム (小原医科産業) を用いて, SJWext 投与の影響を検討した。

(5) 血液生化学検査

血液生化学検査は血清を試料として, 生化学自動分析装置 (富士ドライケム 3500S :

富士写真フィルム) を用いて実施した。検査項目は次の通りである: GOT (L-aspartate:2-oxoglutarate aminotransferase), GPT (L-alanine:2-oxoglutarate aminotransferase), ALP (アルカリ性ホスファターゼ), LAP (ロイシンアミノペプチダーゼ), GLU (グルコース), BUN (尿素窒素), UA (尿酸), TCHO (総コレステロール), HDL (HDL-コレステロール), TG (中性脂肪), TP (総タンパク質), ALB (アルブミン), Ca (総カルシウム), IP (無機リン), Mg (マグネシウム)。

(6) その他

実験結果の統計処理には、統計解析用ソフトウェアー StatView を用いた。

[結果]

(1) 実験 1

図 6 に強制水泳試験におけるラットの無動時間の測定結果 (実験 10 日目) を示す。SJW 群では CONTROL 群に比べて無動時間がほぼ有意に低下 ($p=0.058$) していた。一方, Imipramin 群においては無動時間への影響が認められなかった。

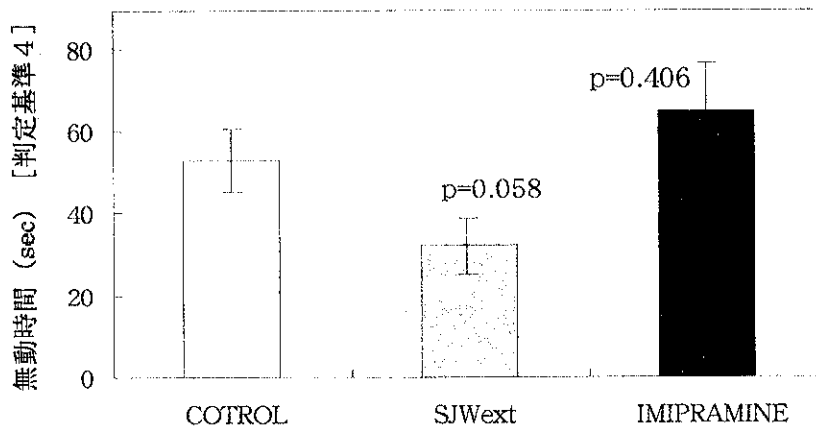


図 6 強制水泳試験における無動時間へのセイヨウトギリソウ抽出物投与の影響 (SD系ラット)
データは平均値±標準誤差。

CONTROL群, SJWext群; n=8 : IMIPRAMINE群; n=7.

上記のように, SD 系ラットでは強制游泳試験において imipramine 投与の効果は認められなかったが, SJWext の有効性が推定された。表 9 はこの実験条件下でのラットの体重ならびに臓器重量を示す。実験最終日の体重は imipramine 群では 253.8 ± 4.9 g ($M \pm SE$) であり, 対照群の体重 (276.8 ± 4.7 g) と比べて有意 ($p < 0.01$) かつ大きく低下していた。SJWext 群の体重には対照群との差は認められなかった。imipramine 群では体重の低下を反映して, 体重 100 g 当たりの脳の重量が対照群に比べて増大していた ($p < 0.05$)。また, 精巢の相対重量の増加 ($p < 0.01$) も認められた。SJWext 群では肝臓の相対重量が僅か (4.6%) であるが, 有意 ($p < 0.05$) に増加していた。他の臓器重量には対照群との間に有意な差は認められなかった。

表9 SD系雄ラットの体重ならびに臓器重量へのセイヨウトギリソウ抽出物およびイミプラミン胃内投与の影響 (実験1)

	CONTROL	SJWext	IMIPRAMINE
体重 (g)	276.8±4.7	285.2±6.3	253.8±4.9**
肝臓 (g/100gBW)	3.252±0.028	3.403±0.052*	3.271±0.063
腎臓 (g/100gBW)	0.882±0.016	0.844±0.013	0.937±0.030
脾臓 (g/100gBW)	0.255±0.010	0.261±0.013	0.248±0.014
胸腺 (g/100gBW)	0.200±0.015	0.194±0.016	0.214±0.010
副腎 (g/100gBW)	0.018±0.001	0.017±0.001	0.021±0.001
脳 (g/100gBW)	0.756±0.014	0.725±0.009	0.823±0.024*
精巣 (g/100gBW)	0.989±0.020	0.969±0.018	1.117±0.028**
精囊 (g/100gBW)	0.140±0.009	0.129±0.011	0.145±0.007
精巣上体 (g/100gBW)	0.218±0.006	0.219±0.003	0.219±0.008

平均値±標準誤差.

CONTROL群, SJWext群; n=8; IMIPRAMINE群; n=7.

CONTROL群との有意差: *, p<0.05; **, p<0.01.

血液生化学検査値については, imipramine 群において対照群と比較して血清グルコースレベルの有意 (p<0.01) な上昇, 中性脂肪レベルの有意 (p<0.01) な低下が見られた (表10). SJWext 群では尿酸レベルが有意 (p<0.05) に低値を示した.

表10 SD系雄ラットの血液生化学検査値へのセイヨウトギリソウ抽出物およびイミプラミン胃内投与の影響 (実験1)

	CONTROL	SJWext	IMIPRAMINE
GOT (U/l)	85±6	83±5	81±3
GPT (U/l)	16±1	16±1	15±2
ALP (U/l)	687±28	756±64	724±60
LAP (U/l)	53±1	48±2	53±2
GLU (mg/dl)	113±4	121±3	157±10**
BUN (mg/dl)	11.4±0.6	12.6±0.6	11.3±1.0
UA (mg/dl)	3.0±0.2	2.5±0.2*	2.8±0.2
TCHO (mg/dl)	60±1	61±3	59±3
HDL (mg/dl)	38±1	42±3	41±2
TG (mg/dl)	70±8	73±5	43±2**
TP (g/dl)	5.3±0.1	5.1±0.1	5.3±0.1
ALB (g/dl)	3.1±0.1	2.9±0.1	3.0±0.1
Ca (mg/dl)	8.2±0.1	8.2±0.1	8.4±0.0.3
IP (mg/dl)	11.2±0.3	10.7±0.2	10.7±0.1
Mg (mg/dl)	2.4±0.1	2.3±0.1	2.4±0.1

平均値±標準誤差.

CONTROL群, SJWext群; n=8; IMIPRAMINE群; n=7.

CONTROL群との有意差: *, p<0.05; **, p<0.01; ***, p<0.001.

(2) 実験2

実験2では WKA/Sea 系ラットを用いて、実験1と同様の被験物質投与量・投与方法で SJWext および imipramine の影響を調べた。WKA/Sea 系ラットは嗅球摘出により、異種間攻撃型攻撃行動であるムリサイド（マウス噛み殺し行動）を高頻度で発現することから、抗うつ薬の前臨床的評価に用いられている³⁶⁾。

SD 系ラットの場合(図6)とは異なり、WKA/Sea ラットでは強制水泳試験への SJWext および imipramine のいずれについても有意な効果は認められなかった(図7)。

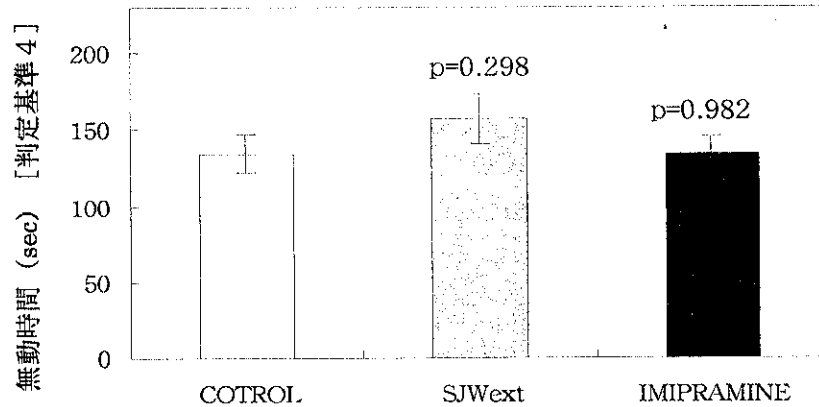


図7 強制水泳試験における無動時間へのセイヨウ
オトギリソウ抽出物投与の影響 (WKA/Sea系ラット)
データは平均値±標準誤差。

CONTROL群, SJWext群; n=8; IMIPRAMINE群; n=9.

一方、この場合にも、imipramine 群においては対照群に比べて顕著な体重の低下が見られた(表11)。臓器重量については、SD 系の場合と同様に脳・精巣の相対重量の増加が見られたほか、副腎の相対重量の増加も認められた(表11)。SJWext 群では、体重ならびに臓器相対重量のいずれについても対照群との間に有意差はなかった。

表10 WKA/Sea系雄ラットの体重ならびに臓器重量へのセイヨウ
オトギリソウ抽出物およびイミプラミン胃内投与の影響(実験2)

	CONTROL	SJWext	IMIPRAMINE
体重 (g)	292.8±4.5	290.9±3.9	255.6±2.9***
肝臓 (g/100 gBW)	3.268±0.064	3.158±0.024	3.151±0.023
腎臓 (g/100 gBW)	0.778±0.010	0.783±0.009	0.789±0.010
脾臓 (g/100 gBW)	0.239±0.007	0.234±0.005	0.220±0.003
胸腺 (g/100 gBW)	0.110±0.010	0.115±0.007	0.106±0.004
副腎 (g/100 gBW)	0.014±0.001	0.012±0.001	0.018±0.001***
脳 (g/100 gBW)	0.675±0.011	0.678±0.011	0.777±0.014***
精巣 (g/100 gBW)	0.809±0.018	0.826±0.013	0.943±0.010***
精囊 (g/100 gBW)	0.246±0.016	0.228±0.023	0.200±0.011*
精巣上体 (g/100 gBW)	0.262±0.007	0.262±0.007	0.268±0.005

平均値±標準誤差。

CONTROL群, SJWext群; n=8; IMIPRAMINE群; n=7.

CONTROL群との有意差: *, p<0.05; **, p<0.01; ***, p<0.001.

血液生化学検査の測定値に関しては、imipramine 群において血清中性脂肪レベルおよびアルブミン濃度の低下が認められた（表 1 2）. SJWext 群では、imipramine 群と同様に中性脂肪レベルが対照群よりも有意に低値を示したほか、尿酸およびマグネシウムが僅かではあるが有意の低下を示した.

表 1 2 WKA/Sea系雄ラットの血液生化学検査値へのセイヨウトギリ
ソウ抽出物およびイミプラミン胃内投与の影響（実験 2）

	CONTROL	SJWext	IMIPRAMINE
GOT (U/l)	68±5	53±2*	69±5
GPT (U/l)	16±1	14±1	20±3
ALP (U/l)	372±21	343±12	284±11
LAP (U/l)	42±2	37±1*	40±1
GLU (mg/dl)	145±3	143±5	162±7
BUN (mg/dl)	18±1	15±0	20±0
UA (mg/dl)	1.9±0.1	1.7±0.1	1.6±0.1
TCHO (mg/dl)	56±2	54±2	63±2*
HDL (mg/dl)	41±2	38±2	39±2
TG (mg/dl)	45±4	26±1***	28±2***
TP (g/dl)	5.1±0.2	4.7±0.1	4.9±0.1
ALB (g/dl)	2.7±0.1	2.5±0.1	2.4±0.1*
Ca (mg/dl)	8.2±0.4	8.1±0.2	8.4±0.2
IP (mg/dl)	8.9±0.2	8.4±0.3	9.2±0.4
Mg (mg/dl)	2.2±0.1	1.9±0.1*	2.1±0.1

平均値±標準誤差.

CONTROL群, SJWext群; n=8; IMIPRAMINE群; n=9.

CONTROL群との有意差: *, p<0.05; **, p<0.01; ***, p<0.001.

(3) 実験 3

実験 3 では SD 系ラットを用い、ラットの恐怖・不安感を評価する手法の一つである高架式迷路試験への SJWext の影響を検討した. ビデオカメラから入力した画像をもとに得られた各アームでのラットの滞在時間をみると、統計的な有意差を見出すには至らなかった (p=0.078) が SJWext 群では対照群に比べてオープンアームに滞在する時間の割合が長い傾向が認められ、SJWext の抗不安作用が発現されている可能性が示された. 一方、体重には有意差が見られなかったが、実験 1 の場合と同様に、SJWext 群の肝臓の相対重量は僅か (5.1%) ではあるが対照群に比べて有意に増加していた (表 1 3). また、実験 1 の結果とは異なるが、実験 3 では SJWext 群における腎臓の相対重量の増加が認められた.

血液生化学検査に関しては、SJWext 群において尿素窒素、尿酸、マグネシウムレベルが有意な低下を示していた (表 1 4).

表13 SD系雄ラットの体重ならびに臓器重量へのセイヨウ
オトギリソウ抽出物胃内投与の影響 (実験3)

	CONTROL	SJWext
体重 (g)	251.6±6.9	251.0±5.5
肝臓 (g/100 gBW)	3.097±0.072	3.256±0.047*
腎臓 (g/100 gBW)	0.846±0.018	0.922±0.015**
脾臓 (g/100 gBW)	0.315±0.022	0.2901±0.015
胸腺 (g/100 gBW)	0.254±0.016	0.235±0.019
副腎 (g/100 gBW)	0.018±0.001	0.015±0.001
脳 (g/100 gBW)	0.812±0.026	0.821±0.019
精巣 (g/100 gBW)	1.136±0.042	1.080±0.029
精囊 (g/100 gBW)	0.108±0.011	0.131±0.009
精巣上体 (g/100 gBW)	0.168±0.007	0.166±0.006

平均値±標準誤差.

CONTROL群, SJW群; n=7.

CONTROL群との有意差: *, p<0.05; **, p<0.01.

表14 SD系雄ラットの血液生化学検査値へのセイヨウ
オトギリソウ抽出物胃内投与の影響 (実験3)

	CONTROL	SJWext
GOT (U/l)	92±6	80±7
GPT (U/l)	25±2	22±2
ALP (U/l)	712±71	754±57
LAP (U/l)	58±1	60±1
GLU (mg/dl)	127±10	131±3
BUN (mg/dl)	15.3±0.9	11.1±0.4***
UA (mg/dl)	2.8±0.1	1.7±0.1**
TCHO (mg/dl)	71±5	68±4
HDL (mg/dl)	41±2	41±2
TG (mg/dl)	58±7	44±2
TP (g/dl)	5.4±0.1	5.4±0.1
ALB (g/dl)	2.9±0.1	2.8±0.0
Ca (mg/dl)	9.0±0.2	8.6±0.2
IP (mg/dl)	10.1±0.7	9.3±0.2
Mg (mg/dl)	2.4±0.1	2.1±0.1*

平均値±標準誤差.

CONTROL群, SJW群; n=7.

CONTROL群との有意差: *, p<0.05; **, p<0.01;

*** p<0.001.

[考察]

SD系ラット(実験1)では、SJWextの投与により強制水泳試験における無動時間が対象群に比べてほぼ有意に短縮した。ただし、imipramine群ではこのような無動時間の短縮を認めるには至らなかった。水泳試験におけるラットの動きを肉眼的で観察した印象でも、imioramine群の動きは必ずしも対照群に勝ってはいなかったので、マルチフレネルレンズを用いた赤外線センサーシステムによる解析方法に問題があるとは考え難い。向精神薬に対する行動薬理学的な応答に関しては、用量-反応曲線がしばしば逆U字状になると言われている³⁶⁾ので、あるいはこのような特性を反映している可能性がある。いずれにしても、薬理効果に関してはimipramineに対して不応的であったにも拘わらず、imipramine群では体重増加が強く抑えられていた。また、血糖値の上昇と血清中性脂肪レベルの低化が認められた。これに関連し、ウサギでの実験であるが、imipramine投与により高血糖が引き起こされることを示した報告がある³⁷⁾。

SD系ラットにおいては、実験1と3に共通の結果としてSJWext投与により肝臓の体重比相対重量群が有意に増大していたが、その増大は僅か(~5%)であり、これが必ずしも生体に不都合な変化であるとは言い難い。全般的に見て、SD系ラットでは、SJWextの投与は無動時間の短縮にimipramineよりもむしろ効果的であったにも拘わらず、臓器重量や今回測定した血液性化学的検査項目に関しては、imipramine投与によって引き起こされるような大きな変化は見い出されなかった。

一方、WKA/Sea系ラットではimipramine群でも、またSJWext投与群においても無動時間の短縮は見られなかったのではあるが、血清中性脂肪レベルは両群においての低下していた。なお、SD系においても、実験3ではWKA/Sea系に比べると僅かではあるが、SJWext群の血清中性脂肪レベルが対照群に比べてほぼ有意に低化していた。これらの中性脂肪レベルの低化の理由は現時点では不明であるが、今回得られた結果はSJWextの成分に対する脂質代謝系の反応性がラットの系統によって異なることを示している可能性がある。ヒトにおいてもSJWextが血清中性脂肪レベルを低下作用を示すか否かは不明であるが、今回の知見をヒトへと外挿すれば、SJWextの主作用(無動時間の短縮)のみならず副次的効果(血清脂質レベルの低化)においても、個体の感受性の違いによってもたらされる結果が異なることを示唆している。仮にそうであれば、健康食品等としてSJWextを摂取する場合に十分に配慮すべき事項であると考えられる。

《セイヨウオトギリソウの有効性と安全性に関する文献的考察》

上述の二側面からの調査・実験結果の検討とともに、セイヨウオトギリソウの有効性と安全性に関して文献的考察を行う。

1996年にBritish Medical Journalに臨床試験のメタ分析が報告¹⁹⁾され、またマスコミ等で取り上げられたこともあって^{38)、39)}、欧米ではSJWextへの関心の高まりをもたらした。現在はその高まりが我が国に波及している状態にあると言える。Lindeらのこの報告では、SJWextのランダム臨床試験37件のうち、健康者を対象としたり、検査項目が身体的パラメータのみの場合を除く23件が検討されている。うち15件はプラセボを、8件は三環系抗うつ薬やベンゾジアゼピン誘導体を対照としている。被験者は総数1,757名であり、ICD-9/10(国際疾病分類第9版または10版)等に基づき“神経症性うつ病”、あるいは“軽症うつ病エピソード”や“中等症うつ病エピソード”と診断された患者が中心である。

介入プログラムは、1日分 300-1,000 mg (hypericin 0.4-1.7 mg に相当) を1日3回に分けて、4-6週間経口投与した試験が多い。用いられている SJWext は単品が殆どで、一部セイヨウカノコソウなどの複合製品もある。SJWext の有効性は、うつ病の他者評価尺度の一つ Hamilton depression scale (HAMD) などで検討されている。

これらをもとに、メタ分析では SJWext に応答した患者の比率を分子、対照薬での比率を分母とし Responder Rate (RR, オッズ比に相当) を算出して有効性が吟味されている。プラセボに比べて有効性は高く (RR=2.67), 他の抗うつ薬とは有効性に遜色はない (R=1.10)。副作用の訴えは、SJWext では他の抗うつ薬の 55%であり、さらにプラセボに比べてもその 85%と低く、通常の用量なら問題はないと結論されている¹⁹⁾。

このメタ分析以降も“重症うつ病エピソード”⁴⁰⁾や“季節型うつ病”⁴¹⁾等の重度抑うつにおける検討例を含めて、SJWext の有効性および安全性を示したランダム対照試験の報告が続いている。また、最近報告されたメタ分析では、診断基準がより厳密で、プラセボあるいは三環系抗うつ薬を対照とした二重盲検試験のみにしぼって解析されている。その結果としては、軽度ないし中等度のうつ病に対して、SJWext は三環系抗うつ薬とほぼ同等で、プラセボよりは約 1.5 倍有効であり、副作用の頻度は三環系抗うつ薬のほぼ半分であることが確認されている²⁷⁾。

三環系抗うつ薬には抗コリン作働性作用があるため、口渇や消化器症状、目のかすみや疲労感などの副作用が生じ、コンプライアンス (服薬の遵守) が低下する。また、循環器機能への影響が大きく、心筋梗塞などの発生が少なくない。SJWext は、三環系抗うつ薬より利用しやすい。

一方、fluoxetine hydrochloride (Prozac) に代表される選択的 5-HT 再取り込み阻害薬 (SSRI) は、有効性および安全性の点で、三環系抗うつ薬よりも優れており、米国でよく用いられているが、やや高価である。ドイツでは SJWext は主流の抗うつ薬であり、Prozac の 20 倍が使用されているという¹⁹⁾。SJWext と SSRI の比較試験は重要であろう。なお、SSRI は比較的副作用が少ないとされているが、最近のケースコントロール研究では、SSRI の使用者は上部消化管出血のリスクが対照のほぼ 3 倍であると報告されている⁴²⁾。

Table 2 No. of adverse events in the two treatment groups

	Li 160 (n=107)	imipramine (n=102)
no of patients with AEs (% in relation to treated patients)	25 (23%)	42 (41%)
total no of AEs	37	83
no. of most frequently mentioned AEs		
- dry mouth	3	16
- gastric symptoms	5	9
- tiredness/sedation	5	8
- sweating	0	8
- restlessness	6	6
- constipation	0	5
- tremor	2	4
- dizziness	5	2
- palpitations	0	3
- pressure in the head	0	3
- allergic skin reactions	1	2
- sleep disorders	0	2

表 1 5 SJWext 服用にともなう副作用。
文献 40 より。

SJWext は副作用が少なく、その頻度はプラセボと同等、三環系抗うつ薬より少ないというのは今や定説といえよう。因に、その一例²⁷⁾を表15に示した。また、ErnstらはSJWextの副作用に関する文献研究を行い、SJWextは患者の許容性はよく、副作用の訴えとしては消化器症状、めまい、昏蒙、疲労感等が主要なものであるが、その頻度はプラセボと変わらないという。牧草とともに大量のセイヨウオトギリソウを摂取した家畜が強い太陽光線に当たって光線過敏症を起こす例があり⁴⁴⁾、またヒトでもこれまでハーブ茶あるいはSJWextを摂取して光過敏症を発症した例が2件ほど報告されているが極めて稀であるとErnstは述べており、SJWextは安全であると結論している。一方、最近、軽度の抑うつがあり、SJWextを服用していた35才の女性が太陽光線を受ける部位に、日焼けのような兆候はないにもかかわらず、激しい痛みを感じた例が報告されている。結論としては、おそらくSJWext摂取と太陽光への曝露による急性のニューロパシー（末しょう神経の障害）によるとされている。

このような副作用とは別に、双極性うつ病が疑われる症例で抑うつを解消するために店頭販売のSJWextを服用してそう状態に陥ってしまった例も報告されている⁴⁶⁾。うつ病の患者がSJWextを用いる場合には医師等の指示に従って服用するのが本来の姿であるが、SJWextがあまりに身近になってしまったことによる問題であるとも言えよう。一方、重症のうつ病患者が自己の判断で有効性が定かでないdietary supplementの銘柄を服用することは極めて危険であると考えられるが、この点をVitielloも指摘している⁴⁷⁾。一般の消費者が有効性の低い製品を使用した場合には、経済的損失だけで済まされるかも知れないが、重症のうつ病患者では自殺企図などに結びつくことが懸念される。その意味でも、SJWextのどの成分が有効物質なのかを解明することが待たれる。

従来、SJWextの有効成分はhypericin類であると考えられてきた。季節型うつ病等のように光療法に反応するタイプのうつ病があることから、光増感作用のあるhypericin類に目が向けられた⁴⁸⁾のも根拠がないとは言えない。また、強制水泳実験でhypericinが無動時間を短縮させたという報告もある⁴⁹⁾。

しかし、最近では有効成分としてhyperforinが大きくクローズアップされてきている。その根拠としては、hyperforin含有量の異なる抽出物WS5572 (>5%) およびWS5573 (0.5%) を用いた臨床試験において用量-反応関係が認められたこと⁵⁰⁾、抗うつ薬のスクリーニングに用いる動物実験でhyperforinの有効性が示されたこと⁵¹⁾等による。また、三環系抗うつ薬やSSRIは神経終末におけるアミン系神経伝達物質の再取込みを阻害するが、hyperforinにもこのような作用がある。ただし、SSRIはセロトニントランスポーターへの内因性リガンドの結合を競合阻害するが、hyperforinはこれとは異なる様式でセロトニンやノルアドレナリンの再取込みを阻害するらしい。

いずれにしても、hyperforinが有効成分の本体であるのなら、hypericin含有量をもってSJWextの規格を定めるのは妥当性を欠く可能性がある。また、仮に規格抽出物を規定量用いていると称する健康食品等があったとしてもその情報が100%信頼のおけるものかどうかは疑問である。実際に、我々が買い取り調査・分析を行った製品の中には、Jarsin300に比較して、hyperforinのみならずhypericin類の含有量も相当に低いと言わざるを得ない製品があった。なお、Jarsin300のhypericin含有量は公称0.3%ということになっているが、我々の測定結果では0.18%であった。測定方法上の問題でアンダーエスティメートしている可能性も考えられる。一方、JohneらはSJWextとdigoxinの薬物動態学的な相互作用を解析しているが、その際に用いたJarsin300(ハ

ツチ番号 97050277 の hypericin 類含有量は抽出物単位重量当たりで $354\mu\text{g}/300\text{mg}$ であったと記載している。この値は我々が得た値よりもやや低い。因に, hyperforin のそれは $18.37\text{mg}/300\text{mg}$ であり, 我々の得た値よりは若干高いが, ほぼ同等であると言える。我々の測定値に大きな(ひと桁もの)狂いはないものと考えられる。健康食品等と称して販売されている製品自体に hypericin ならびに hyperforin 含有量の大きなバラツキがあるものと考えられる。消費者保護の立場から, 一考を要する問題であると結論される。