

に詳細に検討するとともに、他の成分についても同様に検討し、より強力な有効成分の有無を検索する必要がある。

## 2. Wistarラットへの長期経口投与の影響

ラット心房の心拍数および収縮力は0.5%のイチヨウ葉エキス添加食で長期飼育されても影響を受けなかった。さらに、イソプロテレノールの陽性変時変力作用もアセチルコリンの陰性変時変力作用もイチヨウ葉エキス長期投与により影響されなかった。また、ラット胸部大動脈におけるアセチルコリンの弛緩作用も影響を受けなかった。しかしながら、イチヨウ葉エキスの長期経口投与はラット肝臓の重量を有意に増加させた。イチヨウ葉エキスの毒性は低いというのが一般的にな認識となっており、そのLD<sub>50</sub>は5 g/kgという報告<sup>17)</sup>や、6.25g/kgを4週間投与しても、マウス（ddy系雄性；45日齢）の死亡例は観察されず、急性毒性試験のLD<sub>50</sub>は15.3g/kgであったという報告<sup>28)</sup>もある。今回の実験においても、ラットの体重は対照群と全く変わらず、外見的にも行動的にも、更に摂食量・飲水量も対照群と差は認められなかった。従って肝重量の増加はイチヨウ葉エキスの毒性に起因するとは考え難い。そこで、病態動物として高血圧自然発症ラットを使用する次の実験では、肝機能も含めた形でイチヨウ葉エキス長期投与の影響を検討することにした。

## 3. 高血圧自然発症ラットに対する長期経口投与の影響（3週間）

イチヨウ葉エキスの長期経口投与によりSHR心房の心拍数は若干抑制されたが、収縮力に有意な変化は認められなかった。またイソプロテレノールの陽性変時変力作用やアセチルコリンの陰性変時変力作用にもイチヨウ葉エキス長期投与の影響は認められなかった。

しかし、SHR摘出胸部大動脈に対しては、イチヨウ葉エキスは非常に興味深い影響を示した。即ち、アセチルコリンの弛緩作用はイチヨウ葉エキスの摂取量に依存して増強された。Wistarラットにおけるアセチルコリンの弛緩反応とSHRの弛緩反応の大きさを比較すると、SHRでは明らかにアセチルコリンの弛緩反応は減弱していた。しかし、その減弱した弛緩反応はイチヨウ葉エキスにより回復し、1.0%の濃度ではWistarラットよりも強力な弛緩反応がSHRにおいて観察された。厳密にはSHRの対照動物であるWistar Kyotoラットを用いて検討しなければならないが、一つの可能性としてSHRにおいては、内皮依存性弛緩反応は減弱しており<sup>29)</sup>、イチヨウ葉エキスはこの減弱した反応を回復させる薬理作用を有していることが推察される。以上の知見と本実験結果より、減弱した内皮機能を回復させるイチヨウ葉エキスの作用は病態動物に特異的であり、正常動物には発現しない可能性も考えられる。さらに、高用量（過量）のイチヨウ葉エキスでは、アセチルコリンの弛緩反応、即ち降圧作用が過剰な形で発現する危険性も危惧される。

イチヨウ葉エキスの長期経口投与によりSHRの肝重量は飼料中のイチヨウ葉エキスの濃度に応じて有意に増加した。GOT、GPTなど血漿トランスアミナーゼ活性には有意な変化が認められなかったので、肝障害に基づくものではないと思われ

る。また、脂肪肝において認められるようなトリグリセリドの増加は観察されず、逆にトリグリセリドは低下していた。一方、イチョウ葉エキスの長期投与は、肝重量の増加と共に肝臓のチトクロームP-450含量とグルタチオンS-トランスフェラーゼ活性を著しく増加させた。この結果はイチョウ葉エキスの成分が肝臓に対し代謝基質として作用し、その代謝反応の亢進により肝臓薬物代謝酵素が誘導され、それに伴って肝重量が増加したことが推察される。ヨーロッパなどで医薬品として使用される場合のイチョウ葉エキス (EGb761) の服用量は、患者の状態によって異なるが、慢性末梢動脈閉塞などの場合、120~320mg/dayであり投与期間は4週間から1年間という報告<sup>2~6)</sup>がある。Ducheら<sup>30)</sup>はヒトに400mg/dayのEGb761を13日間経口投与しても、アンチピリンの代謝量に変化がなかったと報告しているが、本実験におけるラットのイチョウ葉エキス摂取量は、0.05%含有飼料の場合、約32.5 mg/kg/dayと算出される。この値を体重60kgに換算すると約2g/dayとなり、これは前述したヒトでの服用量の約7から17倍に相当する。今回の結果をそのままヒトに外挿することはできないが、イチョウ葉エキスなどの健康食品の使用に科学的な摂取量の規制がない現状を考えると、過剰摂取の危険性は十分考えられる。実際、イチョウ葉エキスを含めたフラボノイド類に抗酸化作用<sup>31,32)</sup>をはじめとする有益な作用のあることから、食品などに添加される機会が増えている。また、薬効食品もしくは機能性食品として濃縮され医薬品的形状を有するものが販売され服用されていることを考えると、本研究で用いた摂取量も全く非現実的な量ではないと思われる。さらに、健康食品自身が一般的には長期にわたり素人判断で摂取されることを考え合わせると、イチョウ葉エキスを長期間過剰摂取する可能性も考えられ、今回観察された、肝酵素の誘導はヒトでも起こる可能性は否定できない。Cnivene-Lavierら<sup>33)</sup>は種々のフラボノイドの投与により、それぞれのフラボノイドの構造に関連したP-450の誘導を起こすことをラットの実験で観察している。以上の知見より、イチョウ葉エキスの長期・過剰摂取による肝臓薬物代謝の誘導は医薬品の代謝に影響し、治療に支障を来したり有害事象を引き起こすことが予想される。従って、イチョウ葉エキスによる肝臓薬物代謝酵素の誘導と医薬品の代謝の関連性をさらに詳細に検討する必要があると思われる。

### 【結論と今後の展開】

イチョウ葉エキスの成分中に内皮細胞へのカルシウム流入を促進する物質があることが明らかにされたので、その機序を解明するとともに、他の有効成分の探索を行う必要がある。

また、高血圧症において特異的な血管拡張増強作用がイチョウ葉エキスに認められたので、病態動物の各種循環パラメータに対するイチョウ葉エキスの影響について、特に過剰用量による影響について詳細に検討する必要がある。

さらにイチヨウ葉エキスの長期投与が肝臓の薬物代謝酵素を誘導していることが示されたことから、肝酵素を介したイチヨウ葉エキスと薬物の相互作用に関する検討を行うことは急務である。実際には、誘導P-450のアイソザイムの同定を行い、それをもとに基質となる薬物を特定し、実際に実験動物を用いてイチヨウ葉エキスと薬物との相互作用の有無とその詳細を明らかにする必要がある。

## 【要 旨】

### 1. 背景および目的

イチヨウ葉エキスはヨーロッパでは臨床的に用いられており医薬品的な性格を有する。しかし日本では健康食品として汎用されていることから、その安全性の検討は重要である。商品としてのイチヨウ葉エキスには、脳および末梢循環改善機能を表示しているものが多いので、本研究では循環器機能に対する安全性の検証に的を絞った。前年度はイチヨウ葉エキス短期投与の影響を検討し、イチヨウ葉エキスに陽性変時効果のあること、血圧や末梢血流には著明な影響のないことを明らかにしているため、今年度は以下の3点を検討課題とすることにした。

- 1) 循環器系摘出臓器に対する直接作用の有無とその詳細を明らかにする。
- 2) 長期経口投与の影響の有無を明らかにする。
- 3) 高血圧自然発症ラットに対する影響の有無を明らかにする。

### 2. *in vitro* 実験におけるイチヨウ葉エキスの検討

#### 1) 心房に対する影響

- (1)イチヨウ葉エキスは、陽性変時・変力作用を示した。
- (2)Ginkgolide B は、陰性変力作用を示した。
- (3)Quercetin は、陽性変力作用を示した。
- (4)Amentoflavone は、陽性変時作用を示した。

#### 2) 胸部大動脈に対する影響

- (1)イチヨウ葉エキスは著明な血管拡張作用を示した。
- (2)Ginkgolide B は、軽度な血管拡張作用を示した。
- (3)Quercetin は著明な血管拡張作用を示した。
- (4)Quercetinの血管拡張作用はL-NAMEにより有意に減弱した。

#### 3) 胸部大動脈培養内皮細胞に対する影響

- (1)Quercetin は内皮細胞の $[Ca^{2+}]_i$ レベルを有意に上昇させた。
- (2)細胞外 $Ca^{2+}$ 除去によりQuercetinの $[Ca^{2+}]_i$ レベル上昇作用は消失した。
- (3)ThapsigarginはQuercetinの $[Ca^{2+}]_i$ レベル上昇作用に影響しなかった。

### 3. Wistarラットへの長期経口投与の影響

#### 1) 心房に対する影響

- (1) イチョウ葉エキスの長期経口投与自身による心房への影響は認められなかった。
- (2) イソプロテレノールによる陽性変時変力作用は、長期経口投与により有意な影響を受けなかった。
- (3) アセチルコリンによる陰性変時変力作用は、長期経口投与により有意な影響を受けなかった。

## 2) 胸部大動脈に対する影響

イチョウ葉エキスの長期経口投与は、アセチルコリンの弛緩反応に影響しなかった。

## 3) その他の影響

イチョウ葉エキスの長期経口投与により肝重量は有意に増加した。

## 4. 高血圧自然発症ラットに対する長期経口投与の影響

### 1) 心房に対する影響

- (1) イチョウ葉エキスの長期経口投与により心房の拍動数は軽度に低下した。収縮力への影響は認められなかった。
- (2) イソプロテレノールによる陽性変時変力作用は、長期経口投与により有意な影響を受けなかった。
- (3) アセチルコリンによる陰性変時作用は、高用量の長期経口投与により増強されたが、陰性変力作用は影響を受けなかった。

### 2) 胸部大動脈に対する影響

アセチルコリンの弛緩反応はWistarラットに比べ有意に減弱していた。イチョウ葉エキスの長期経口投与は、アセチルコリンの弛緩反応を有意に増強した。

### 3) その他の影響

- (1) イチョウ葉エキスの長期経口投与により肝重量は有意に増加した。
- (2) イチョウ葉エキスの長期経口投与による血漿トランスアミナーゼ活性の変化は認められなかった。しかし、肝臓のチトクロームP-450含量とグルタチオンS-トランスフェラーゼ活性はイチョウ葉エキスの投与量に依存して有意に増加した。

## 【参考文献】

- 1) Kleijnen, J., Knipschild, P. : *Lancet*, 340, 1136 (1192)
- 2) Bulling, B. : *Konservative Behandlung der chronischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) im Stadium II b nach Fontaine*

mit physikalischem Training und Behandlung mit Ginkgo biloba-Extrakt EGB 761: Doppelblinde Studie im Placebo-Vergleich. *Clinical Report*, INTERSAN GmbH, Ettlingen, (1990)

- 3) Diehm, C., Heinrich, F., Morl, H. : *Clinical Res. Internal Rept.*, Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co., Karlsruhe (1990)
- 4) Mouren, X., Caillard, P., Schwartz, F. : *Advances in Ginkgo biloba Extract Reserch, vol. 3. Cardiovascular Effects of Ginkgo biloba Extract (EGb 761)* (F. Clostre and F. V. DeFeudis, eds.), pp. 135-142. Elsevier, Paris (1994)
- 5) Witte, S., Schanowki-Bouvier, P., Artmann, G. : *Clin. Hemorheol.* 15, 566 (Abstr. No. P52) (1995)
- 6) Blume, J., Kieser, M., Holscher, U. : *VASA*, 25, 265-274 (1996)
- 7) Rai, G. S., Shovlin, C., Wesnes, K, A. : *Curr. Med. Res. Opin.*, 12, 350 (1991)
- 8) Allain, H., Raoul, P., Lieury, A., et al. : *Clin. Ther.*, 15, 549 (1993)
- 9) Semlitsch, H. V., Anderer, P., Saletu, B., et al. : *Pharmacopsychiatry*, 28, 134 (1995)
- 1 0) Mouren, X., Caillard, P., Schwartz, F. : *Angiology*, 45, 413 (1994)
- 1 1) Holgers, K. M., Axelsson, A., Pringle, I. : *Audiology*, 33, 85 (1994)
- 1 2) Garg, R. K., Nag, D., Agrawal, A. : *J. Assoc. Physicians India.*, 43, 760 (1995)
- 1 3) Kanowski, S., Herrmann, W, M., Stephan, K., et al. : *Pharmacopsychiatry*, 29, 47 (1996)
- 1 4) Le, B. P., Katz, M. M., Bermann, N., et al. : *North. American EGb Study Group. Jama*, 278, 1327 (1997)
- 1 5) Pietri, S., Seguin, J. R., d'Arbigny, P., et al. : *Cardiovasc. Drugs. Ther.*, 11, 121 (1997)
- 1 6) Janssens, D., Michiels, C., Guillaume, G., Cuisinier, B., Louagie, Y., Remacle, J. : *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 33, 7-11 (1999)
- 1 7) 体験を伝える会 添加物110番編 : 健康・美容ダイエット食品危険度チェックブック, 情報センター出版局 (1998)
- 1 8) Salvador, V. : *Lancet*, 352, 36 (1999)
- 1 9) Hashimoto M., et al., *Artery*, 19, 284 (1992)
- 2 0) Umegaki, K., et al. : *J. Nutr.*, 125, 147 (1995)
- 2 1) 野田克彦, 近藤万里 : 徳島大学総合科学 健康科学研究, 5, 43-48 (1992)
- 2 2) Levi, R., et al. : *Circ. Res.*, 54, 117 (1994)
- 2 3) Smith, P. F., Maclennan, K., Darlington, C. L. : *J. Ethnopharmacol.*, 50, 131 (1996)
- 2 4) Sanara, R., Boisisio, E.: *J Nat Prod*, 61, 1386 (1998)
- 2 5) Delaflotte, S., Auguet, M., DeFeudis, F. V., et al. : *Biomed. Biochim. Acta*, 43 (1984)

- 26) Forstermann, U. et. al.: *Biochem. Pharmacol.* **42**, 1849 (1991)
- 27) Paleveic V., Burnstock G.: *Pharmacol. Rev.*, **50**, 413 (1998)
- 28) 長田敏行, 堀輝三, Michael Habs, 岩槻邦男: イチョウ精子発見百周年記念国際フォーラム・リポート いまなぜイチョウ?, 現代書林 (1997)
- 29) Konishi, M., Su, C.: *Hypertension*, **5**, 881, (1983)
- 30) Duche, J.C., et al.: *J.Clin.Pharm.Res.*, **9**, 165 (1989)
- 31) Noda, Y., Anzai, K., Mori, A., et al.: *Biochem. Mol. Biol. Int.*, **42**, 35 (1997)
- 32) Kobuchi, H., Drory, L.M., Christen, Y., et al.: *Biochem. Pharmacol.*, **53**, 897 (1997)
- 33) Canivene-Lavier, M.C., et al., *Toxicol.*, **114**, 19 (1996)

### 【研究発表】

論文発表 Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology (*in press*)  
*Ginkgo biloba* extract attenuates development of hypertension in DOCA-salt hypertensive rats.

日本食品化学学会誌 (印刷中)  
 ラット循環機能に及ぼすイチョウ葉エキスの影響

学会発表: 第73回日本薬理学会年会、横浜、  
 期間: 2000年 3月23日~3月25日  
 演題: 循環器系に対するイチョウ葉エキス (GBE) の影響 (2) :  
 ラット摘出心房に対するGBEの影響

第11回国際血管生物学会、Geneva (Switzerland)  
 期間: 2000年 9月 5日~9月9日 (参加・発表登録済み)  
 演題: Effects of Ginkgo Biloba Extract (GBE) and quercetin on endothelial cell of rat aorta.

## 各種新開発食品等の安全性に関する文献的検討

分担研究者	扇間昌規	武庫川女子大学薬学部
研究協力者	片岡裕美	武庫川女子大学薬学部

### 【 研究目的 】

厚生科学研究「新開発食品等の安全性確保に関する研究」の実施において、筆者らは「各種新開発食品素材の安全性に関する文献的検討」を分担してきた。近年わが国で急増してきたと言われる健康障害のひとつが、食品アレルギーであることから、平成9年度の研究は主として、新開発食品素材のアレルゲンとしての危険性を検討した。アレルギーは特定の遺伝的素因を持つ人に環境因子が加わったとき、特定の化学物質（アレルゲン）に対する過敏な免疫応答の結果、最悪の場合にはショック死に至る様々の症状をいう。したがって、各国でアレルゲンとなった食品及び食品素材と、それに由来する各種アレルギー症例を蓄積することは、今後わが国でも実施されて行くであろう食品へのアレルゲン表示に大いに貢献すると思われる。

新たな食品素材のアレルギー症例報告を検索しながら、次の平成10年度には著者らは、わが国の人気「健康食品」となっている新開発食品素材類を、米国の健康被害データベース「SN/AMES」と対応させて捉えることにした。そこでは、因果関係が科学的に確認されていないけれども、大部分のデータは死亡例を含む健康被害と、消費者が原因食品として指摘した製品名と、その食品成分を対応させたリストに整理されている。このデータベースを解析すれば、種々の異なる食品により実際に発生した消費者の健康傷害の原因物質として、共通に含まれる成分を検討することも可能であろうと思われた。

そこに蓄積されていた死亡例をも含む健康傷害を検討すると、それらは医薬品の副作用に極めて似ており、正常な食品の摂取で本当に起こり得るのであるかという疑問も浮かび上がってきた。「健康食品」は病弱な人々には自由に自己判断で健康確保のために「薬代わり」に過剰摂取される可能性は十分考えられるし、「健康食品」の愛用者は同時に何らかの処方薬や大衆薬を服用しているとも推測される。そうだとすれば、医薬品と「健康食品」成分との思いもかけない相互作用が原因となった健康傷害も発生し得るであろう。

そこで平成11年度は、これまでの経過を継承しつつ、日本人の最近の健康事情、健康への自覚症状やその対処の仕方と、対応する日本の医薬品事情の特徴などを調べた。それらを昨年度の調査結果と融合させると、人気「健康食品」のみの利用で発生するとみなした健康傷害のうちには、同時に服用していたかも知れない医薬品との相互作用に起因していたものも含まれていた可能性がある。発症率の高い疾患、使用頻度の高い医薬品、健康

傷害報告頻度の高い食品中に含まれる共通の素材成分という組み合わせで、医薬品と食品素材の相互作用という側面から文献調査をすることにした。

## 【 研究方法 】

「厚生省の指標 国民衛生の動向 1999年第46巻第9号」を基本にして、最近の日本人の健康事情、健康意識、疾患対処状況、医薬品流通事情、健康食品流通事情を概観し、健康傷害事例・食品・食品成分および、食品成分間の生体内相互作用・健康傷害の関連性を調べる。さらに、高齢化社会の到来と、生活習慣病の増加と国民の健康志向の高まりが、予期せぬ医薬品と「健康食品」との相互作用を引き起こし得ることを確認する。相互作用は思わぬ健康傷害や、疾病の悪化をもたらす危険性があるので、医薬品、「健康食品」およびその成分、健康傷害等に関する様々なキーワードによるランダムな組合せでMEDLINEや医薬品相互作用に関連した文献をインターネットリンクで幅広く検索する。

## 【 結果 】

### I 最近の日本人の健康情況

「厚生省の指標 国民衛生の動向 1999年第46巻第9号」に基づき、平成9年度の疾病による死因別死亡率をまとめた。図1は、上位10種の疾病とその死亡率を示したものであるが、それらの内訳の概略を次に示す。

1位 悪性新生物の全体の死亡率は人口10万人対（以下同様）220.4である。それを更に性・部位別にみた悪性新生物死亡率でみると、

男性

肺（58.3）、胃（52.6）、肝（37.5）、結腸（18.2）、  
膵臓（15.1）、食道（13.3）、胆嚢（10.7）、前立腺（10.2）、  
リンパ腫（6.4）、白血病（6.0）

女性

胃（27.5）、肺（20.9）、結腸（16.5）、肝（14.8）、  
乳房（13.2）、胆嚢（12.3）、膵臓（12.1）、子宮（7.9）、  
卵巣（6.6）、リンパ腫（4.6）であった。

2位 心疾患全体の死亡率は112.2で、性別、疾患別に比較すると、

男性

急性心筋梗塞（43.7）、心不全（30.6）、不整脈及び伝導障害（10.4）  
心筋症（3.5）、慢性非リウマチ性心内膜疾患（3.1）、慢性リウマチ性心内  
膜疾患（3.1）、

女性

心不全（36.4）、急性心筋梗塞（35.2）、不整脈及び伝導障害（9.7）  
慢性非リウマチ性心内膜疾患（5.2）、慢性リウマチ性心内膜疾患（2.6）、  
心筋症（2.0）、その他の虚血性心疾患（17.0）であった。

3位 脳血管疾患全体の死亡率は111.0で、上と同様に、

男性

脳梗塞（66.8）、脳内出血（28.0）、くも膜下出血（8.9）



图 1 平成9年度死因疾患別死亡率

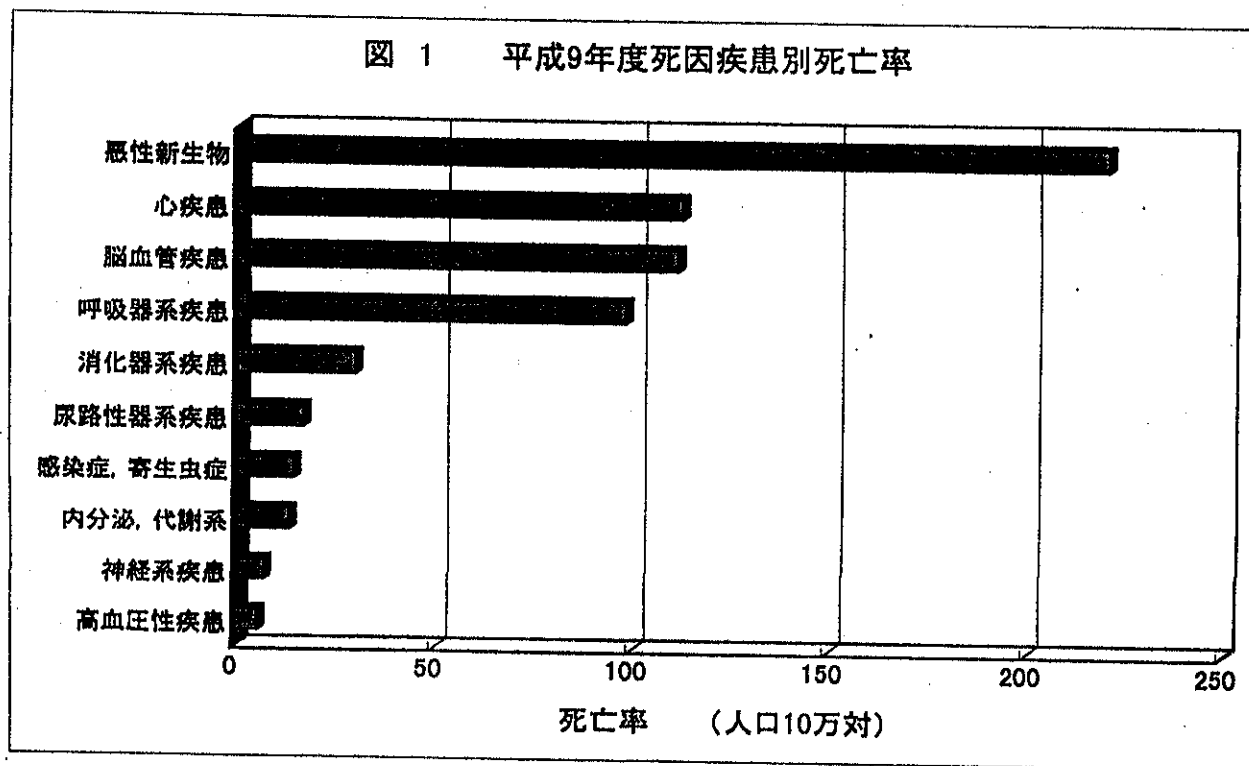
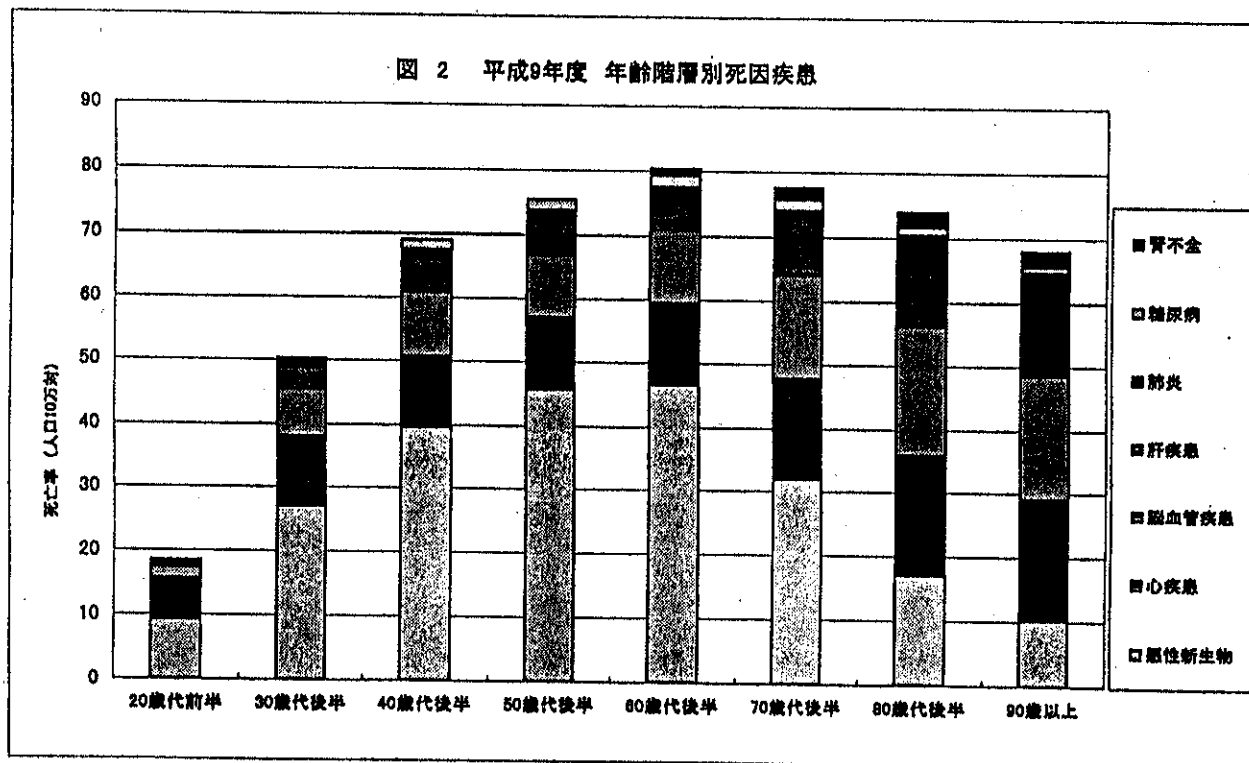


图 2 平成9年度 年齢階層別死因疾患



その他の脳血管疾患 (3.9)

女性

脳梗塞 (72.3), 脳内出血 (23.0), くも膜下出血 (14.1)

その他の脳血管疾患 (5.0) であった。以下,

- 4位 呼吸器系の疾患 98.5 (ここには肺炎 63.1を含む)
- 5位 消化器系の疾患 30.0 (ここには肝疾患 13.3を含む)
- 6位 尿路性器系の疾患 17.0 (ここには腎不全 13.3を含む)
- 7位 感染症及び寄生虫症 14.6
- 8位 内分泌, 栄養及び代謝疾患 13.4 (ここには 糖尿病 9.9を含む)
- 9位 神経系の疾患 7.0
- 10位 高血圧性疾患 5.5

が主要な死因となった疾患群である。なお, 非疾患性の死亡は不慮の事故 (31.1), 自殺 (18.8), 老衰 (17.2) あった。

また, 平成9年度の年齢階層別死因を比較すると図2のようになる。30歳代後半の死因は悪性新生物, 心疾患, 脳血管疾患, 肝疾患, 肺炎であるが, 年齢が増えるにつれて糖尿病, 腎不全が加わってくる。そして, 80歳代後半からは脳血管疾患, 心疾患, 肺炎が悪性新生物を凌ぐようになることが分かる。

上記の数値は死亡統計によるものであり, わが国における主要死因となる疾患と, その年齢階層別内訳を示しているものである。死亡に至るまでの不確定な期間, それらの疾患で苦しみ, 治療を受けていたことが推測される。

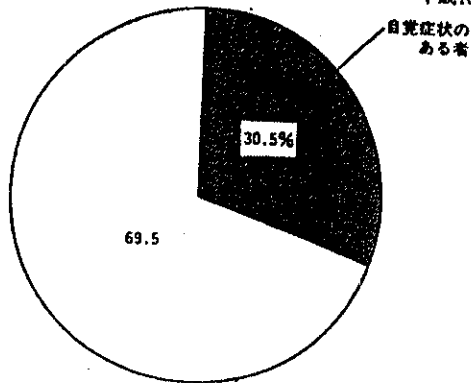
次に, 「厚生指標 国民衛生の動向 1999年第46巻第9号」に記載の「生省の国民生活基礎調査」を基にして, 最近の日本人の健康状態を, 別の側面からながめてみる。平成10年度の結果のうち, 日常生活の中で健康に関連した調査項目を見ると, 自覚症状のある者(有訴者)は全体の30.5%に及び(図3), 男女とも高齢になるに従い増加しているのが分かる(図4)。しかし, 医療関連施設に通院している者は健康に不安を抱いている者のうちの28.5%であるから(図5), 国民全体の8.7%で, それほど多くはない。また通院者率を年齢階層別に比較すると, 男女とも上記の有訴者率とほとんど同じパターンとなっている事が理解できる(図6)。

同一年度の調査結果ではないが, 厚生省の平成8年度「患者調査」の中から, 主要な疾病と, 病院および一般施設における入院・外来の関連を調べてみると図7のようになった。図1で見た死亡率の高い死因疾患ワースト4が悪性新生物, 心疾患, 脳血管疾患および呼吸器系疾患であるのに対して, 通院で受療の多い疾患は骨折や関節炎などを含む筋・骨格・結合織疾患, 呼吸器系疾患, 高血圧性疾患, 精神障害, 脳血管疾患などである。一方入院の方が多い疾患は精神障害, 脳血管疾患および悪性新生物に限られている。このように外来治療を受けている患者が圧倒的に多い。

## II 最近の日本の医薬品の流通事情

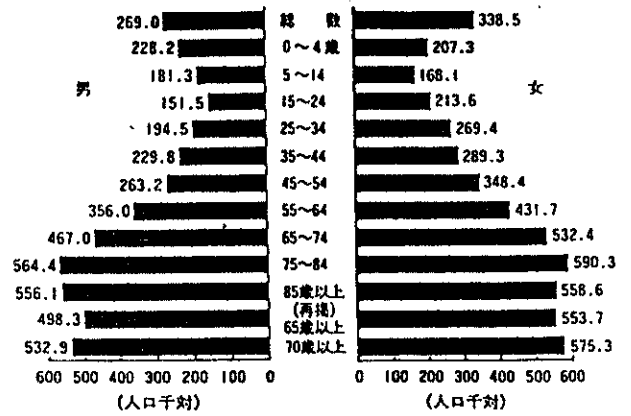
上で見たような最近の日本人の健康事情に対応して, わが国の最近の医薬品の流通事情はどのようなになっているのであろうか。「厚生指標 国民衛生の動向 1999年第46

図3 自覚症状のある者（有訴者）の状況  
平成10年（'98）



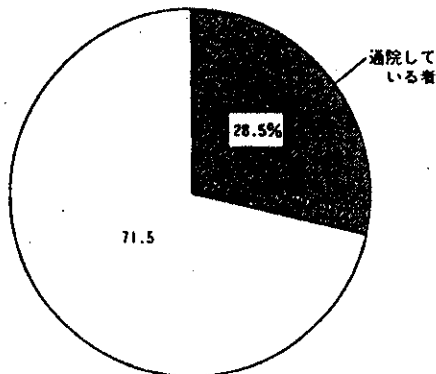
資料 厚生省「国民生活基礎調査」

図4 性・年齢階級別にみた有訴者率（人口千対）  
平成10年（'98）



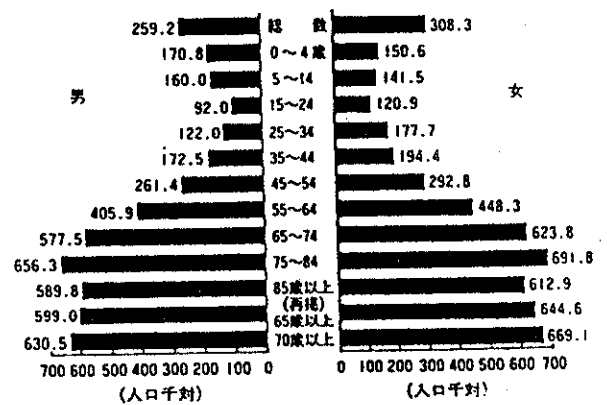
注 総数には年齢不詳を含む。  
資料 厚生省「国民生活基礎調査」

図5 通院者の状況  
平成10年（'98）



資料 厚生省「国民生活基礎調査」

図6 性・年齢階級別にみた通院者率（人口千対）  
平成10年（'98）



注 総数には年齢不詳を含む。  
資料 厚生省「国民生活基礎調査」

図7 平成8年度にみる患者数と内訳

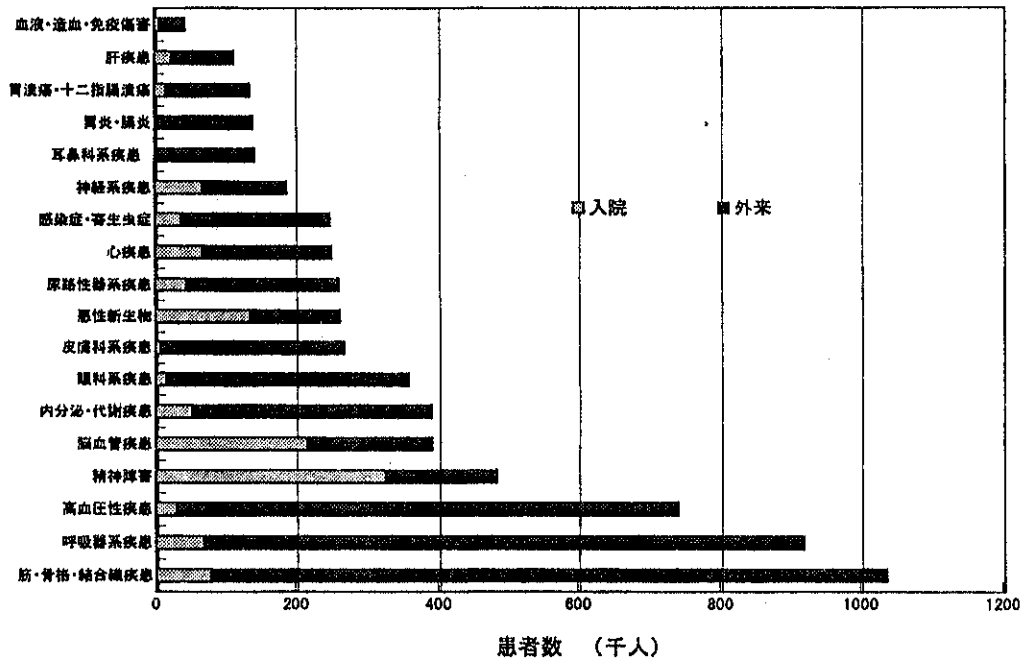
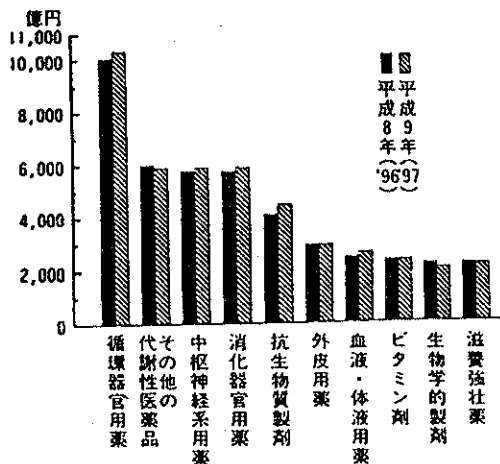
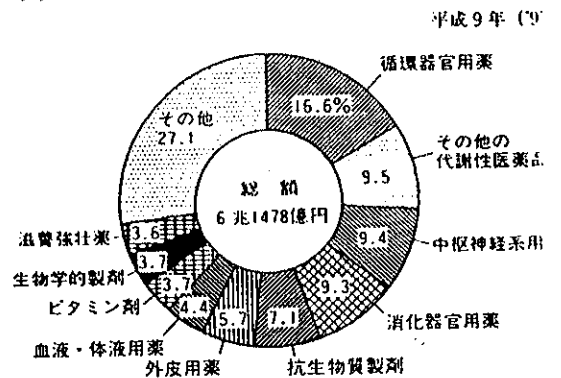


図8 医薬品薬効大分類別生産金額



資料 厚生省「薬事工業生産動態統計」

図9 医薬品薬効大分類別生産金額割合 (%)



資料 厚生省「薬事工業生産動態統計」

図10 大衆薬店頭販売額

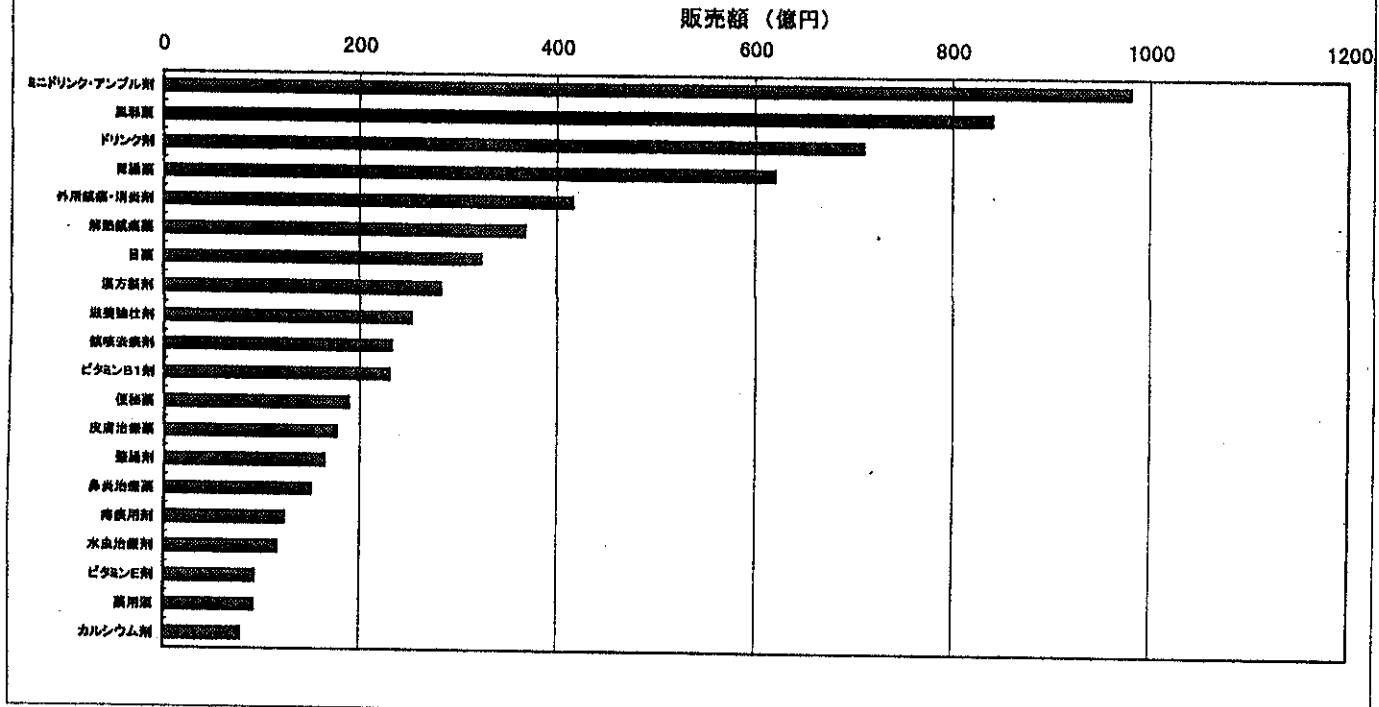
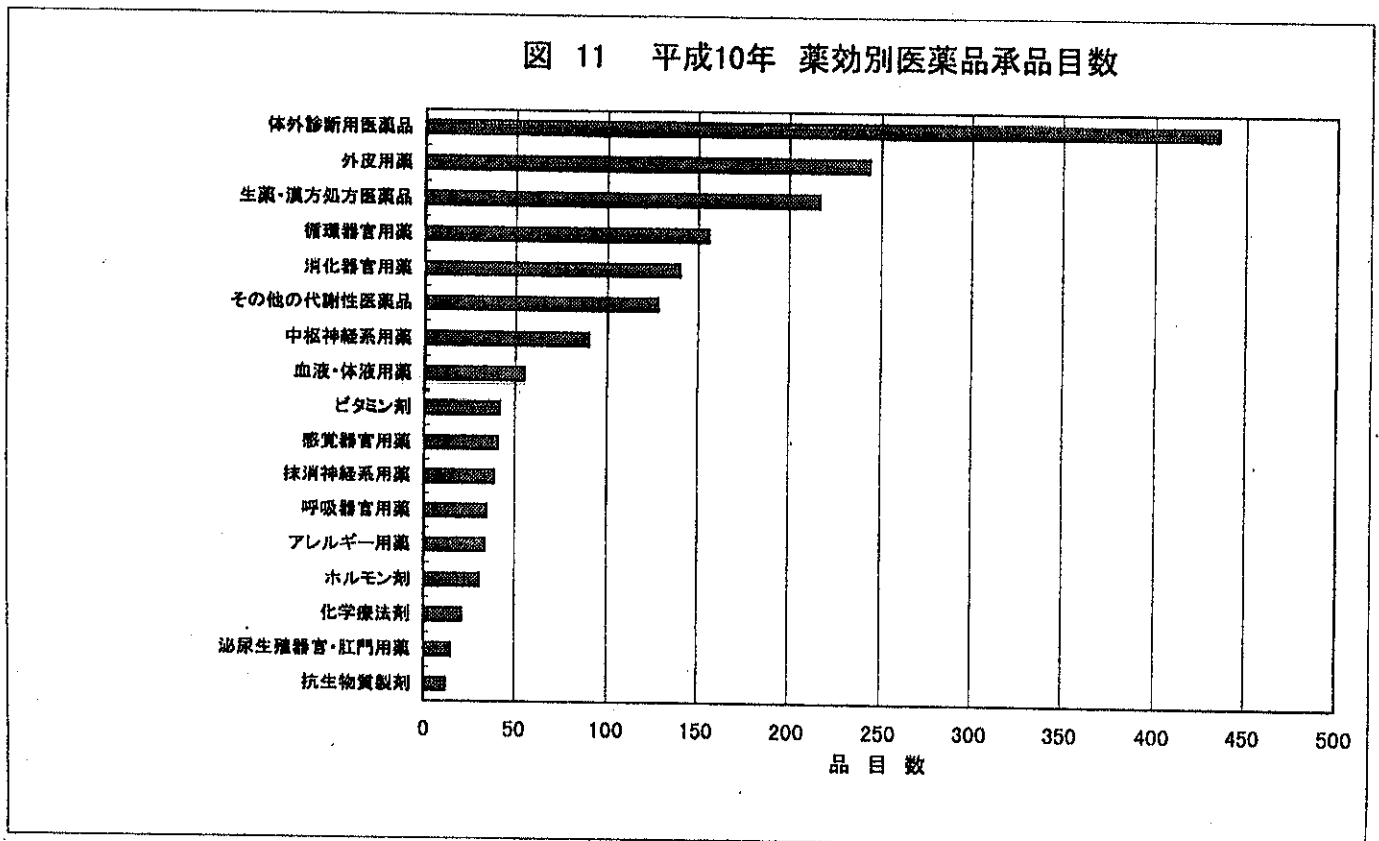


図 11 平成10年 薬効別医薬品承品目数



巻第9号」に記載されている「厚生省の平成9年度薬事工業生産動態調査」よれば、医薬品薬効大分類別生産金額およびその割合は図8と図9のようになる。循環器官用薬と中枢神経系用薬で全体の1/4の売り上げになっている。1993年度の調査結果であるが、処方箋を必要とせず自由に購入できる大衆薬の販売額の多いものを図10に示した。このような近過去の実績に比べて、新たな医薬品の承認品目には大きな変動が見られ、体外診断用医薬品、外皮用薬および生薬・漢方処方医薬品の3品目が急増している(図11)。

### III 最近の日本の「健康食品」事情

「厚生科学研究：新開発食品等の安全性確保に関する研究 平成10年度研究報告書 主任研究者 池上幸江」に示されているように、わが国の「健康食品」産業が市場を拡大しようとしているものは、プロポリス、アガリクス、コラーゲン、お茶類、ニンニク、イチョウ葉エキス、ブルーベリー、キチンキトサン、ウコン、DHA及びEPA、ニンジン、ガルシニア、ギムネマ、カプサイシン、ローヤルゼリー、アロエ、オオバコ、プラセンタ、核酸などである。

また、規制緩和推進計画の一環として、平成10年3月31日付の薬務局長通知(「無承認無許可医薬品の指導取り締まりについて」の見直し)中に特に指定された7種のハーブ類は、エキナケア、イチョウ葉、ノコギリヤシ、エゾウコギ、セイヨウオオギリソウ、マリアアザミ、メマツヨイグサである。これらは「食品」と明示し、医薬品的な効能効果を標榜しなければ、医薬品には該当しないものとされ、自由に入手できる。

### IV SN/AMES の健康傷害事例

SN/AMESとは、米国FDA内に確立されている特定の栄養学的製品(補助食、幼児用調製食品、薬用食品など)の使用に伴う疾病や障害に関するデータベース(The Special Nutritionals Adverse Event Monitoring System)である。上記「厚生科学研究：新開発食品等の安全性確保に関する研究 平成10年度研究報告書 主任研究者 池上幸江」には、SN/AMESの健康傷害事例がまとめられており、これまでに集積されている健康傷害事例の多い補助食品成分を以下のように示している。

100件以上	Ginkgo biloba
50～100件	Saw palmetto, Green tea, Flavonoid, Siberian ginseng, Echinacea
20～50件	Spirulina, Garlic, St. John's wort, Aloe, Royal jelly
20件以下	Psyllium, Garcinia, Gymnema sylvestre, Turmeric, Chlorophyll, Rutin, Chondroitin sulfate, Chlorella, Bilberry, Fish oil, Propolis, Chitosan, Primrose, Milk thistle, Capsaicin, Collagen, DHA, EPA

また、検索された健康傷害事例の多いものは、嘔吐、下痢、頭痛、めまい、死亡、発作、便秘、浮腫、高血圧、食欲不振、低血圧などである。

### V 「健康食品」の健康傷害事例

上記IVで羅列した健康傷害事例は、医薬品の副作用として報告されているものとほとんど同じである。生体に投与された医薬品は通常、吸収、分布、代謝、排泄の経路をたどる。

それぞれの医薬品の活性型構造が生体内において適正な濃度の時、安全で効果的な薬理作用を発揮するが、一般に医薬品の副作用は、適正量を超えて体内に存在する時に生じる。過剰量の医薬品を摂取したときに起きる急性毒性は最も単純な副作用の一つであり、用量-作用曲線から安全量を超えて投与したときに出現する有害作用として理解しやすい。多くの処方薬は精製された単一物質（薬物、化学物質）で、生体に対して至適量を超えると必ず有害作用を引き起こす物質である。

多種多様の成分からなる食品が通常の摂取量で上に報告されているような健康傷害が出現するのであろうか。偏った過剰摂取にが原因となり、特定成分の有害な薬理作用が発現するのであろうか。あるいは、相互作用をしあう複数の成分物質が加工食品中に集まったためであらうか。更には、同時に服用している処方薬と食品成分の相互作用ではないだろうか。

上で調べたように、わが国の健康事情は生活習慣病が主流であり、疾病は中高年齢層が大部分を占め、それらの疾患に対する医薬品が治療と予防に大量に販売され、入院より通院が多く、自己判断での「健康食品」の利用も人気商品に向けられている。

「健康食品」が、健康な人々の健康維持のためだけでなく、何らかの疾患を治療中の人々が補助的に「健康食品」を摂取することは十分あり得る。「健康食品」中の素材成分と医薬品との相互作用による健康傷害を文献的に検討するために、薬物相互作用の概略をまとめると次のようになる。

## VI 医薬品の相互作用の概略

### I 医薬品の副作用

疾患の治療や予防に用いられる医薬品は本来生体にとって異物である。治療効果や予防効果をあげるために、あるいは合併症への対応のために多剤併用も頻繁に行われている。

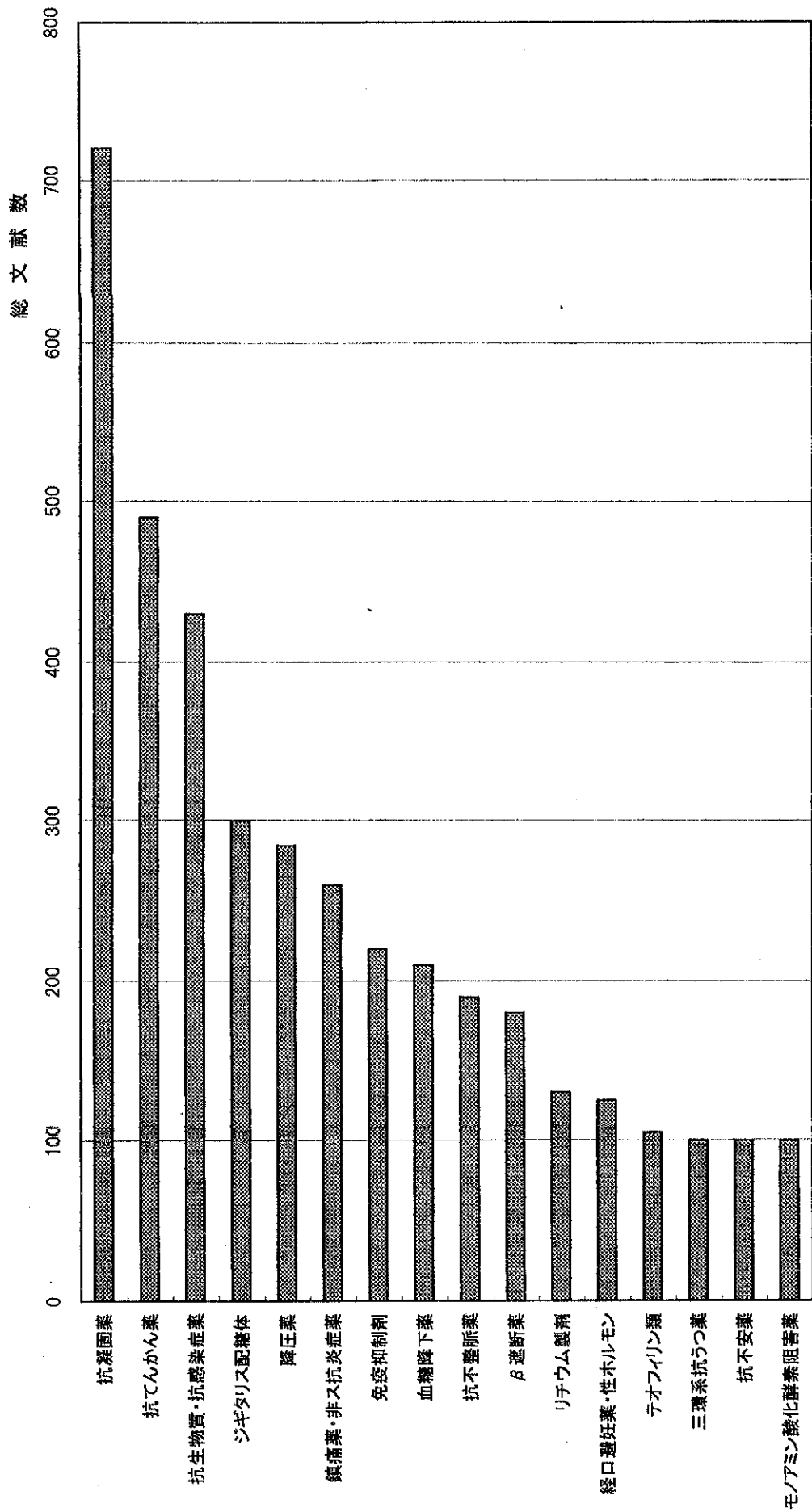
医薬品の生体へ及ぼす作用は、治療効果を発揮する主作用あるいは薬理作用と、逆に生体に危険な副作用あるいは有害作用がある。いずれも医薬品の用量に依存して生体に誘導される作用で、主作用をもたらす治療域が広く、副作用を引き起こす最少量との差が大きいほど一般に安全な医薬品である。薬物の副作用の危険因子には患者の内的要因と患者を取り巻く外的要因があり、前者は患者の性別、妊娠、体格や生体機能（循環器機能、肝臓、腎臓、消化器機能、免疫能、腸内細菌）であり、ここには年齢という要因が、高齢化による生体機能の低下とともに薬物の蓄積性や薬物への感受性の変化などとして存在する。これに対して後者の外的要因には環境、各種ストレス（ストレッサー）にとりまかれた環境の中で投与される医薬品と食品、飲料その他の化学物質との相互作用がある。

強力な薬効を期待して用いられているそれらの医薬品が、他の医薬品や化学物質との間で引き起こす生体内での相互作用は臨床的にも多くのデータとして蓄積されてきている。

長期にわたり服用される薬剤で、薬物間相互作用の症例報告や臨床研究報告が出されている論文数の多いものを図12に示した。抗凝固薬、抗てんかん薬、抗生物質・抗感染薬、ジギタリス配糖体、免疫抑制剤などは治療域のせまい、すなわち用量のわずかな増加で副作用を引き起こしやすい医薬品である。

これまでに報告された薬物間の相互作用のメカニズムに関する研究は、薬物代謝酵素子

図 12 医薬品相互作用と文献数





トクロム P450 の発現とその機能に関する諸研究と共に大きく進展し、臨床面では薬物投与設計法の開発へと進んでいる。すなわち、これらの医薬品については、薬物投与後の血中濃度と主作用・副作用の間に相関性を明らかにしながら、個々の患者に対して個別に、治療効果を高めかつ医薬品の適正使用を進めるための「薬物血中濃度モニタリング」(therapeutic drug monitoring TDM) による薬物治療管理が必要なことが確認され、それが実施されつつある。

薬物に対する感受性、薬物体内動態は動物種差のみならず人種差、性差、個体差が存在するが、それらの一部は薬物代謝酵素 P450 の遺伝的多形性との関連で説明できるようになってきている。こうして、個々の患者への薬物の投与設計は、患者一般の平均値を基準にして予測される反応に、患者個別の内的要因を加味して注意深くなされなければならないと認識されてきたのである。

## 参考文献

- 「薬物相互作用の考え方」(社)兵庫県薬剤師会編 1996年
- 「薬物間相互作用と医薬品の適正使用」伊賀立三監修 薬業時報社 1996年
- 「薬の飲み合わせ」伊賀立三監修 澤田康文著 講談社 1996年
- 「薬の併用を考える」澤田康文著 文光堂 1998年

## II 薬物相互作用

従来、薬の併用による副作用は、薬物相互作用というテーマで、研究されてきている。薬物相互作用は、生体内で起きる 2 種以上の薬物の物理化学的 (physicochemical) 相互作用ではあるが、通常その発現のメカニズムにより、薬物動態学的 (pharmacokinetic) 相互作用と、薬力学的 (pharmacodynamic) 相互作用の 2 つに大きく分類される。

### 1. 薬物動態学的相互作用

1 つの薬物の生体内における吸収、分布、代謝、排泄などの過程 (体内動態) が、併用薬物により影響を受けるもの。

- a 吸収速度、吸収量の変化
  - 難溶性化合物生成による消化管からの吸収低下
  - 可溶化剤や湿潤剤配合による吸収増加
  - 消化管液の pH への影響
  - 胃排出時間、腸の蠕動性への影響
  - 他の投与経路における吸収過程への影響
- b 体内分布の変化
  - 組織分布の変化
  - 血漿タンパク質との結合の変化
- c 代謝過程への影響
  - 薬物代謝酵素阻害
  - 薬物代謝酵素誘導
- d 腎排泄の変化

尿の pH  
尿細管再吸収  
電解質バランスの変化

## 2. 薬力学的相互作用

1つの薬物に対する特異的な作用点または受容体に対する作用や結合性(薬理作用)が、併用薬物によって影響を受けるもの。

### a 受容体部位での作用の変化

受容体部位での競合

受容体の変化

受容体にある他成分の変化

### b 異なる作用部位での相互作用

## 参考文献

「薬物相互作用の考え方」(社)兵庫県薬剤師会編 1996年

## III 食品と医薬品の相互作用

薬物相互作用は多剤併用による医療用医薬品間で発生するばかりでなく、医療用医薬品と大衆薬との間でも生じる。さらに医薬品はこれらの薬物との相互作用以外にも、飲食物や喫煙によっても有害作用を発現する。以下にこれまで知られている代表的な飲食物と医薬品の相互作用を要約する。

### 1. アルコールの薬物代謝に及ぼす影響

(1) 長期間にわたりアルコールを飲み続ける人でも肝機能が正常な場合には、肝臓のミクロソーム画分のエタノール酸化酵素系と呼ばれる P450 薬物酸化酵素が誘導され、アルコールの代謝亢進のみならず、他の薬物の代謝も促進する。そのため、薬物の血中半減期が短縮し、薬効が減弱する。

ワルファリン(抗凝固薬)、トルブタミド(経口血糖降下薬・経口糖尿病薬)、フェニトイン(抗てんかん薬)

(2) しかし、薬物のなかには、代謝が亢進した結果、血中に毒性の強い代謝産物(変換体)が増加し副作用を発現するものもある。

アセトアミノフェン(解熱鎮痛剤)

(3) 一方、大量のアルコールを飲む(急性的)場合には、薬物代謝酵素活性が低下し、飲酒中あるいは飲酒直後に服用した薬物の代謝が阻害される。したがって、血中に未変化体薬物は高濃度で維持され、副作用の危険度は増大する。

ワルファリン、トルブタミド

(4) また、アルコールはそれ自体、中枢神経抑制作用をもつ物質であるため、飲酒時に中枢神経抑制を主作用とする薬物を服用すると中枢神経抑制作用が増強される。この場合互いの血中濃度には大きな変化はない。

睡眠導入剤、精神安定薬、抗てんかん薬など。

(5) 血管拡張作用を持つアルコールは高血圧症の治療で各種降圧剤服用していると、起

立性低血圧症を誘発することがある。

(6) アルコールの薬物へ及ぼす影響とは逆に、ある種の薬物がアルコールの代謝(アルデヒド脱水素酵素)を阻害する場合もある。薬物治療期間中(注射も含む)あるいは投与中止から数日以内に、アルコールを摂取すると、アルコールの代謝が阻害されて、血中のアルデヒド濃度が上昇し、顔面紅潮、動悸、嘔吐、頭痛などの症状を呈する事がある。これを利用したのが嫌酒薬ジスルフィラムであるが、クロルプロパミド、グリセオフルビンなどが同様の作用を示す。入院患者であれば禁酒の管理は可能であるが、外来患者には注意が必要である。

## 2. ワルファリンとビタミン K との相互作用

ビタミンKは血液凝固に必要なビタミンである。経口抗凝固薬ワルファリンはビタミンK類似構造を持つクマリン誘導体で、肝臓でビタミンKと競合して血液凝固因子の生成を阻害する作用を持ち、手術後の抗凝固療法をはじめ、各種の血栓症の予防と治療に広く用いられている。ワルファリンによる治療期間中には、トロンボテストやプロトロンビン時間、INR(international normalized ratio)等の検査で患者の血液凝固能が一定の値に維持されるようにワルファリンの用量が設定されてそれぞれ投与されている。そこへビタミンKが摂取されると、ワルファリンの抗凝固作用が阻害される。納豆や「健康食品」あるいは、ダイエット食品の中にはビタミンKを多量に含有するものがあり、それらを摂取すると一定のワルファリン効果を維持するためにはワルファリン用量を増加させなければならない。この用量で治療がなされているとき、普通食に戻ると、ワルファリン効果が異常に強く出て出血しやすくなる。緑色野菜にはビタミンK1、納豆には納豆菌の合成するビタミンK2が多く含まれている。外来患者には厳重な食事の管理・制限が必要である。

## 3. ワルファリンとその他の食品との相互作用

血液凝固は血液凝固因子の反応と、血小板凝集反応が関与している。血液凝固因子の生成阻害作用を利用したワルファリン療法がなされているとき、ニンニク、シシトウ、ホウレンソウ、セロリ、トマト、シソなどトロンボキササンA2合成酵素阻害活性を有する成分を含む食品を摂取すると、血小板凝集反応の阻害が加わり出血傾向が増強される。

## 4. 医薬品とグレープフルーツジュース

高血圧症患者に投与されるカルシウム拮抗薬系の血圧降下薬フェロジピン、アレルギー患者に投与される抗ヒスタミン薬のテルフェナジン、あるいは免疫抑制剤のシクロスポリン、睡眠薬のトリアゾラムなどをグレープフルーツジュースとともに服用すると、これらの薬物の副作用が現れる。水やオレンジジュースによつては変化は認められなかった。これらの薬物は主にチトクローム P450 3A4 (CYP 3A4)アイソザイムにより代謝されるという類似性がある。従つて、グレープフルーツジュースの成分がこれらの薬物の代謝分解を抑制するものと考えられている。グレープフルーツの果汁中にはフラボノイド類が含まれており、特に苦味成分であるナリンギンが注目されている。配糖体ナリンギンのアグリコンであるナリンゲニンには強い薬物代謝酵素(CYP3A4)阻害作用が知られている。テルフェナジンの場合は、通常検出されない未変化体が血中に検出されるばかりではなく、

活性代謝物による心臓機能への副作用も出現する。

臓器移植後の拒絶反応の予防に使用されるシクロスポリンは静脈内注射ではグレープフルーツジュース飲用の影響を受けない。このことから、シクロスポリンとグレープフルーツジュース成分との相互作用は肝臓ではなく、消化管内で起こっていると推測される。CYP3A4を含む薬物代謝酵素は腸管壁にも存在が確認されている。内服後のシクロスポリン未変化体の血中濃度の上昇は、腸管からの吸収亢進によっても説明できるが、オレンジジュース飲用ではこのような現象が生じないことから、グレープフルーツジュース成分の消化管内での代謝酵素阻害が最も可能性が高い。

## 5. その他の食品による薬物との相互作用

### ① ヒスチジン含有食品

カジキマグロ、ブリ、ハマチなどの魚肉はヒスチジン含有量が高い。摂取されたヒスチジンやタンパク質の消化で遊離されたヒスチジンはヒスチジンデカルボキシラーゼによりヒスタミンとなる。この酵素は肥満細胞、ニューロン、マクロファージ、リンパ球等に存在する。また魚の干物類の食品中にはヒスタミン含有量が高い。いずれの場合でも、ヒスタミンはヒスタミンナーゼやモノアミンオキシダーゼなどにより代謝分解を受ける。したがってこれらの酵素活性を抑制する薬物を投与されている場合には、生体に過剰のヒスタミンが循環し、ヒスタミン受容体を介して有害な影響を及ぼす。ヒスタミンはI型アレルギー（アナフィラキシー）のメディエーターであるが、ヒスタミン自身は免疫反応とは無関係にアレルギー様症状をひき起こす。

### ② チラミン含有食品

チロシンの生体内の通常代謝物であるチラミンは、交感神経刺激様物質の1つで、神経終末に貯蔵されているカテコールアミンを放出させる活性を有する。チラミンはモノアミンオキシダーゼ(MAO)で容易に代謝され、生理活性を失う。チラミンは発酵食品中にも豊富に含まれている。チーズ、ワイン、ビール、乾燥肉、魚の干物、コーヒーなどに含まれるチラミンは、摂取された後通常は消化管に存在するMAOで代謝される。しかしMAO阻害剤が投与されている場合には、チラミンの不活性化が妨げられ血中濃度が高まり毒性が現れる。塩酸サフラジン、塩酸フェノールプロパノール、イソニアジドなど

### ③ ビタミンC含有食品

果実類、野菜類にビタミンCは豊富に含まれている。ビタミンCは還元性物質として生体内での酸化防止作用に有効であるが、大量摂取によりワルファリンの抗凝固作用を減弱させる。血液凝固因子生成に関与するビタミンKの活性化に必要な還元反応に影響しているかも知れない。上に述べたように、血液凝固試験から減弱したワルファリンの薬効を維持するために用量を増加する場合には、ビタミンCの摂取量の変化に応じた注意深い調節が必要である。

一方、弱酸性医薬品を投与されている時は、ビタミンCの大量摂取によって尿のpHが酸性に傾くと、腎系球体を過された弱酸性医薬品物は尿細管内で解離型から非解離型に変換して、尿細管再吸収が促進するため、それらの薬物の血中半減期が延長して副作用の起きることがある。

### ④ ビタミンD含有食品