

2004-01119A

厚生労働科学研究研究費補助金
食品の安全性高度化推進研究事業

いわゆる健康食品の健康影響と健康被害に関する研究

平成 16 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者：斎藤衛郎

平成 17 (2005 年) 年 3 月

目次

I. 研究組織	1
II. 総括研究報告.....	2
いわゆる健康食品の影響と健康被害に関する研究 斎藤衛郎（独立行政法人 国立健康・栄養研究所）	
III. 分担研究報告	
いわゆる健康食品による健康影響と健康被害に関する原因究明のための研究 各務伸一（愛知医科大学医学部）	9
いわゆる健康食品の薬効解析と医薬品との相互作用 山田静雄（静岡県立大学薬学部）	28
特定保健用食品の薬効に及ぼす影響の検討 白井厚治（東邦大学医学部附属佐倉病院）	33
特定保健用食品の組み合わせ摂取による安全性、有効性の検討 —大豆蛋白と高濃度カテキン茶の併用— 中村治雄（財団法人三越厚生事業団）	45
いわゆる健康食品及び健康食品素材の健康影響の検討（1） —シトラスアウランチウムの体脂肪蓄積抑制効果と安全性の検討— 斎藤衛郎（独立行政法人 国立健康・栄養研究所）	55
いわゆる健康食品及び健康食品素材の健康影響の検討（2） —ガルシニア摂取による精巣毒性発現機序の解明— 斎藤衛郎（独立行政法人 国立健康・栄養研究所）	69
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	93
V. 研究成果の刊行物・別刷	95

研究組織

①研究者名	②分担した研究項目	③研究実施場所（施設）	④研究実施機関
斎藤衛郎	いわゆる健康食品及び健康食品素材の健康影響の検討	独立行政法人 国立健康・栄養研究所	平成16年4月1日～ 平成17年3月31日
各務伸一	いわゆる健康食品による健康影響と健康被害に関する原因究明のための研究	愛知医科大学医学部	同上
山田静雄	いわゆる健康食品の薬効解析と医薬品との相互作用	静岡県立大学薬学部	同上
白井厚治	特定保健用食品の薬効に及ぼす影響の検討	東邦大学佐倉病院	同上
中村治雄	特定保健用食品の組み合わせ摂取による安全性、有効性の検討	財団法人 三越厚生事業団	同上

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全性高度化推進研究事業）
総括研究報告書

いわゆる健康食品の健康影響と健康被害に関する研究

主任研究者 齋藤衛郎 独立行政法人 国立健康・栄養研究所食品機能研究部長

本研究では、いわゆる健康食品による被害の実態の把握と健康被害の機序の解明、健康食品および特定保健用食品の薬剤の効果に及ぼす影響の検討、類似の作用機作を持つ特定保健用食品の組み合わせ摂取の安全性及び有用性の検討、また、モデル動物を用いた健康食品、特に健康被害が報告されたいわゆる健康食品の安全性及び有効性の検討を目的とする。

いわゆる健康食品による健康被害事例の状況把握のため、日本肝臓学会評議員の在籍施設を対象として、健康食品による肝障害に関するアンケート調査を行った。一次調査では 165 例の肝障害事例の報告があり、このうち、原因となる健康食品が推定可能なものは 131 例、うち 36 件は中国製やせ薬など無承認無許可医薬品によるものであり、いわゆる健康食品が原因と疑われた事例は 95 件であった。品目別では、ウコンの含まれる食品が 36 件と最も多かった。有回答施設に対する二次調査では、回答例数 59 例、このうちいわゆる健康食品が原因とされたものは 34 例であった。やはり、ウコンを含む食品が関連すると推定された事例が 8 例と最も多かった。平均年齢 55.8 歳と比較的高齢で、女性が多かった。また、原因として疑われた健康食品は 30 種類に及んでいた。すべての事例で原因とされた健康食品は中止されていた。ほとんどの症例で、寛解、軽快の転帰をとり、死亡は 1 例で認めたと原因は他疾患であった。健康食品によっても医薬品と同様、肝障害が惹起される可能性が示された。安易に健康食品に頼らぬよう、一般への啓蒙が必要と思われる。(各務)

健康人にイチョウ葉抽出液を 28 日間連日経口投与することにより、投与前に比べ、血糖降下剤のトルブタミドの血漿中濃度は減少した。この場合、トルブタミドの血漿中濃度一時間曲線下面積 (AUC) および血漿中のトルブタミドと代謝物 (4-ヒドロキシトルブタミド) の AUC 比は、いずれも有意に減少した。他の薬物動態学的パラメータには有意な差異がなかった。また、グルコース投与後の血液中グルコース濃度は、イチョウ葉抽出液とトルブタミド投与前に比べトルブタミド投与後では 18% 低値を示したが、イチョウ葉抽出液とトルブタミド投与後では 6% と減少率は小さくなった。一方、鎮静薬、ミダゾラムの経口投与後血漿中濃度の AUC はイチョウ葉抽出液投与後において投与前に比べ有意に増加し、経口クリアランス (Cl_{tot}/F) は有意に減少した。これより、イチョウ葉抽出液は、臨床において肝薬物代謝酵素の CYP2C9 や CYP3A4 の基質となる医薬品との相互作用を起こす可能性が示唆され、これらの医薬品との併用には注意が必要であると考えられた。(山田)

糖尿病患者でビグアナイド剤を服用時、乳酸アシドーシスに陥ることが知られている。また特定保健用食品素材の中鎖中性脂肪は大量摂取すると、ケトーシスを起こすことが知られている。そこでこれらをあわせ摂取したとき、副作用が起きる可能性を検証した。短期 2 週間、長期 8 週間それぞれ中鎖脂肪 20 g/日、15 g/日を摂取した結果、血糖は不変、インスリン値はやや低下、血清中性脂肪の減少、HDL コレステロールの上昇が認められた。また、HOMA-R の低下、長期検討でのヘパリン静注前リポ蛋白リパーゼの上昇がみられたことから、長期間の摂取によるインスリン抵抗性改善の可能性が考えられた。副作用として、血中の乳酸上昇はなく、尿中のケトン体の増加も認めず、他肝機能、腎機能に異常を認めなかった。従って、糖尿病患者でビグアナイド剤(グリコラン)併用者が、中鎖中性脂肪を摂取しても障害は認めず、問題ないと思われた。(白井)

安定した高脂血症 20 例 (男 4、女 16、平均年齢 62.7 才) に同意を得た上で、大豆蛋白 10g/日を 3 ヶ月、中間の 1 ヶ月にカテキン 540mg 入り緑茶を摂取、その有効性、安全性を評価した。大豆蛋白摂取により、総コレステロール、LDL-コレステロール、トリグリセライドがそれぞれ 3.3%、4.6%、19.5% の減少がみられ、カテキン併用で、ほぼ減少が維持された。MDA-LDL も減少、併用でほぼ減少値を保ち、アディポネクチンは併用で有意に増加した。安全性には問題なく、併用による抗動脈硬化作用の強まることが示唆された。(中村)

肥満に対する有効性を標榜するいわゆるダイエット食品として、シトラスアウランチウム (CA) とその有効成分と考えられているシネフリンを含有する製品が流通していることから、シネフリンの体脂肪減少効果と安全性について検討した。CA を混合した高脂肪食をラットに自由摂取 (79 日間) させた結果、CA 大量摂取において血漿アドレナリン濃度が上昇し、体重あたりの腎臓周囲脂肪組織重量が減少した。しかし、心毒性が危惧されたことから、次に血中シネフリン濃度が急激に上昇して影響が出やすいと考えられるサプリメントとしての摂取を想定して胃管チューブ投与により検討した (30 日間)。その結果、CA 大量摂取において、尿中アドレナリンが顕著に増加したが、血漿カテコールアミン濃度、体重および脂肪組織重量には変化がなく、心臓毒性も認められなかった。従って、CA の有効性にはその摂取期間と摂取方法が密接に関与すると推定されるが、安全性の面では特に問題はないことが示唆された。(斎藤①)

ダイエット食品素材の 1 つである、ガルシニアカンボジアエキスをラットにある一定量以上摂取させると精巣特異的に毒性が発現することが明らかとなり、この作用機序の 1 つとして、我々は精巣中のコレステロール生合成中間体である、FF-MAS、T-MAS の蓄積阻害によるものである可能性を推測している。これまでの研究で使用したラットはすべて性成熟が著しい幼若ラットを用いたので、今回は性成熟が定常期に入った成熟ラットを用いても同様な精巣毒性が発現するかどうかについて検討を行った。その結果、幼若ラットではこれまでと同様な結果が得られたが、成熟ラットにおいては精巣関連ホルモンへの影響が見られなかった。しかし、7 匹中 2 匹に精細胞の変性が認められ、精巣中の T-MAS にガルシニア摂取群で有意な低下が見られたことから、28 日間の比較的短期間においても、ガルシニア摂取による成熟ラット精巣への影響が出始めていることが明らかとなった。また、MAS 物質は卵母細胞の減数分裂のシグナル物質である可能性も示唆されていることから、雌ラットにおけるガルシニア摂取の卵巣ならびに性周期への影響についても検討を行った。その結果、2 週間摂取グループならびに 4 週間摂取グループにおいても、対照群に比べて卵巣重量には差がなく、また卵巣関連ホルモン、FF-MAS 量、T-MAS 量もすべて対照群とガルシニア摂取群で有意な差は見られなかった。卵巣の組織学的検査では、2 週間摂取グループ、4 週間摂取グループで、それぞれガルシニア摂取群の 1 匹に黄体の減少、卵巣の萎縮が軽度に見られたが、偶発的な可能性が高いことが考えられた。従って、比較的短期間の摂取では雌においてガルシニアによる卵巣への影響は見られないことが明らかとなった。(斎藤②)

分担研究者

斎藤衛郎 独立行政法人国立健康・栄養研究所
食品機能研究部長
各務伸一 愛知医科大学医学部
消化器内科 教授
山田静雄 静岡県立大学薬学部
薬剤学教室 教授
白井厚治 東邦大学医学部附属佐倉病院
内科学講座 教授
中村治雄 財団法人三越厚生事業団
常務理事

A. 研究目的

戦後、急速な日本人の寿命の延伸とともに超高齢化社会を迎え、それに伴い生活習慣病の罹患率が著しく増加して来ている。糖尿病に至っては、その可能性を否定出来ない人も合わせると実に 8 人に一人の割合という現実にも直面している。従って、生活習慣、特に食習慣の改善は、QOL の向上、健康寿命の延伸、そして生活習慣病の予防のための最重要課題と考えられる。

特定保健用食品は、人でのエビデンスをもとに、その適切な摂取により健康の保持・増進、QOL の向上、そして生活習慣病

の一次予防に役立つことが実証されているが、いわゆる健康食品も人でのエビデンスは充分ではないものの、特定保健用食品と同様に補完・代替医療の可能性を秘めていると考えられている。しかし一方で、健康食品は、その多様性から安全性への懸念もぬぐい去れず、健康被害も散見される。特にその摂取者には、健康に不安を抱く老人やいわゆる半健康人・半病人も多く、薬物との同時摂取の可能性も高い。そこで、本研究では、いわゆる健康食品による被害の実態の把握と健康被害の機序の解明、薬物性肝障害に対する診断基準が適用可能かどうかについて検討する。また、健康食品および特定保健用食品の薬剤の効果に及ぼす影響の検討、類似の作用機作を持つ特定保健用食品の組み合わせ摂取の安全性及び有用性の検討、さらに、モデル動物を用いた健康食品、特に健康被害が報告されたいわゆる健康食品の安全性及び有効性の検討を目的とした。

B. 研究方法

アンケート調査：平成13年～平成15年に発症した、いわゆる健康食品によると考えられる肝障害事例についての一次アンケート調査を、日本肝臓学会評議員（東部会、西部会評議員を含む）718名を対象として行った（同一施設に複数の評議員がいる場合は代表者より回答を得た）。調査項目は、薬物性肝障害の診察歴の有無、健康食品によると思われる肝障害事例の実数と原因となった健康食品名、治療方法、転帰などである。また、一次調査で回答の得られた施設に対しては、肝障害事例のプロフィール、症状、実際の肝機能検査値、経過、治療方法などを含む、さらに詳細

な二次調査を行った。（各務）

イチョウ葉エキス：研究参加への文書同意が得られた健常成人男性8名（年齢：23～45歳、体重：55～81kg）を対象とした。GBE投与前においてトルブタミド（Tolb）（125mg）およびミダゾラム（Mid）（8mg）を単回経口投与後、24時間まで経時的に採血した。その後イチョウ葉エキス（GBE）（360mg/日、1日3回）を28日間連日投与した。さらにGBE投与後において投与前と同様にTolbおよびMidの投与を行った。両薬物および代謝物の血漿中濃度はHPLC法により測定した。（山田）

中鎖中性脂肪と糖尿病治療薬：短期2週間、長期8週間、中鎖脂肪20g/日、15g/日を摂取し、体重・糖・脂質代謝関連検査を行なった。副作用検討項目：ALT、AST、 γ -GTP、ChE、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、CPK、乳酸、血中ケトン体をみた。（白井）

大豆蛋白と茶カテキン：安定した血清脂質濃度を示し、総コレステロール値220mg/dL以上の男女20例（男4名、女16名、平均年齢62.7才）に、試験参加同意を文書にて得たのち、大豆蛋白を3ヶ月間摂取し、中間の1ヶ月間にヘルシア（茶カテキン540mg含有）を併用した。1ヶ月毎に体重、BMI、血圧、血清脂質、MDA-LDL、アディポネクチン、hsCRP、肝機能、腎機能、末梢血液所見を測定した。（中村）

シトラスアウランチウム：【実験1】CA乾燥粉末（シネフリン6.4%）を、高脂肪食（脂質20%）に混合して成熟ラットに79日間自由摂取させた。CA給餌量は、0、40、200、1,000、5,000mg/kg dietとした。多くのダイエット食品に表示されているCAの

1日摂取目安量は100～1,000mg/dayの範囲にあることから、40ないし200mg/kg dietがこれにほぼ相当する。【実験2】血中シネフリン濃度が急激に上昇して影響が出やすいと考えられるサプリメントとしての摂取を想定して検討した。成熟ラットに実験1と同様に高脂肪食を30日間与えると共に、CA乾燥粉末を水に溶かしゾルを用いて毎日単回投与した。CA投与量は0、12、60、3,000、1,500mg/kg body weightとした。12mg/kg body weightは1日摂取目安量にほぼ相当する。(斎藤①)

ガルシニア：成熟雄ラットに関しては、3週齢並びに13週齢SD・IGS系雄ラットを5日間予備飼育後、それぞれ対照群とガルシニア摂取（HCAとして3wt%）群に分け28日間飼育した。飼育期間終了後解剖し、血液ならびに各種組織を採取した。血清は各種精巣関連ホルモンを、精巣は病理組織学的検査及び各種生化学的指標について測定を行った。雌に関しては性周期を合わせた7週齢SD・IGS系雌ラットを上記と同様に予備飼育した後、2週間飼育グループと4週間飼育グループとに大別し、それぞれのグループ内でさらに対照群とガルシニア摂取（HCAとして3wt%）群に分け飼育した。飼育終了週で、ラットごとに発情前期を迎えた日に解剖を行い、血液ならびに各種組織を採取した。血清は各種卵巣関連ホルモンを、卵巣及び子宮は病理組織学的検査を行い、卵巣についてはFF-MAS、T-MAS、コレステロール量の測定を行った。

(斎藤②)

(倫理面への配慮)

本研究においては、動物試験では、総理府告示「実験動物の飼養及び保管等に関する

基準」(昭和55年3月総理府告示第6号)等を遵守して行った。ヒト試験においては、ヘルシンキ宣言を遵守すると共に当該研究機関の倫理委員会の承認を得て行った。また、本研究の開始に当たり、被験者に対して研究内容について、その目的、効果、考えられる副作用とその対策等を十分に説明し、意志による参加または不参加、中止の表明も出来るよう同意を文書または口頭で取った。摂取中も、きめ細かく効果と安全性確認のチェックを行った。

C. 研究結果と考察

アンケート調査：一次アンケート調査において、健康食品として位置付けられるものが原因と疑われた事例は95例報告され、ウコンの含まれる食品が36例と最も多かった。二次調査では34例が報告され、やはりウコンが関係するものが8例と最も多かった。原因とされる健康食品は30種類と多岐にわたっていた。

健康食品は、同一の成分でも多くの製品が流通しており、主成分の含有量の差や主成分以外の含有物の影響を考慮する必要がある。すなわち、製品ごとの肝障害の発症頻度の検討なども、基礎的な検討と併せて必要になると考えられる。健康食品による健康被害の拡大を防ぐためには、原因の究明とともに、健康被害事例の認識、事例の正確な把握のための診断方法の確立、一般への啓蒙が必要と考えられる。(各務)

イチョウ葉エキス：健常成人におけるTolbの血漿中濃度時間曲線下面積(AUC)はGBE投与後において投与前に比べ有意に減少した。また本薬物の血糖低下作用も減弱傾向が認められた。一方GBE投与後にお

ける Mid の AUC は GBE 投与前に比べ 1.4 倍有意に高値を示した。以上の結果、GBE の連日投与は CYP で代謝される薬物の体内動態に対して影響を与える可能性があることが示唆された。(山田)

中鎖中性脂肪と糖尿病治療薬：血清中性脂肪の減少、HDL コレステロールの上昇が認められた。また、HOMA-R の低下、長期検討でのヘパリン静注前リポ蛋白リパーゼの上昇がみられたことから、長期間の服用によるインスリン抵抗性改善の可能性が考えられた。副作用として、血中の乳酸上昇はなく、尿中のケトン体の増加も認めず、他肝機能、腎機能に異常を認めなかった。(白井)

大豆蛋白と茶カテキン：大豆蛋白摂取後、やや体重の増加傾向があったが、ヘルシア摂取で抑えられた。血圧は期間中変動はみられなかった。血清コレステロール、LDL-コレステロールは大豆蛋白により、それぞれ 3.3%、4.6% 有意に減少し、ヘルシア併用にて、ほぼ同程度に低値を維持した。トリグリセライドは大豆蛋白で 19.5% 有意に減少し、ヘルシア併用で、ほぼ同様の低値を維持した。MDA-LDL は大豆蛋白摂取後 21.8% 有意に減少し、ヘルシア併用で、やや前値に復する傾向があったが、減少を認めている。アディポネクチンは大豆蛋白摂取後、僅かに増加の傾向が示されたが、ヘルシア併用で有意の増加となった。hs CRP には期間中有意の変動はみられなかった。安全性の評価として、自覚症状、肝、腎機能、末梢血液所見には、全く臨床的に有意の変動がみられなかった。大豆蛋白の血清脂質改善に加え、ヘルシア併用で MDA-LDL の低下とアディポネクチンの上昇が明ら

かで、併用による抗動脈硬化作用などが期待される。(中村)

シトラスアウランチウム：実験 1 では、CA 大量摂取 (5,000 mg/kg diet) において血漿アドレナリン濃度が上昇し、体重あたりの腎臓周囲脂肪組織重量が減少した。しかし、心毒性が危惧されたことから、次に実験 2 として血中シネフリン濃度が急激に上昇してその影響が出やすいと考えられるサプリメントとしての摂取を想定した摂取方法で検討した。その結果、CA 大量摂取 (1,500 mg/kg body weight) において、尿中アドレナリンが顕著に増加したが、血漿カテコールアミン濃度、体重および脂肪組織重量には変化がなく、心臓毒性も認められなかった。以上の結果より、CA の有効性にはその摂取期間と摂取方法が密接に関与すると推定されるが、安全性の面では特に問題はないことが示唆された。(斎藤①)

ガルシニア：成熟ラットでは、左右の精巣重量ならびに精巣関連ホルモンについては対照群とガルシニア摂取群で有意な差は見られなかった。精巣の病理組織学的検査では、7 匹中 2 匹に精細胞の変性が認められた。成熟ラットにおいては、群全体ではガルシニアによる影響は見られなかったが、個々においては精細胞の変性が見られていることから、比較的短期間の摂取でも成熟ラットで精巣への影響が出始めていることが明らかとなった。また、精巣中 FF-MAS 及び T-MAS はガルシニア摂取群で有意な低下が認められたことから、今後長期で摂取し続けると精巣全体に影響が出る可能性が示唆された。一方、雌ではガルシニアの摂取は対照群と比べて卵巣の左右重量には差がなく、病理組織学的検査においても異

常は見られなかった。また卵巣中 FF-MAS、T-MAS 量も対照群とガルシニア摂取群で有意な差は見られなかったことより、雌雄でのガルシニアの影響に違いがある可能性が推察された。(斎藤②)

D. 結論

いわゆる健康食品によると考えられる肝障害発症事例に関する全国アンケート調査を行った。健康食品として位置付けられるものが原因と考えられた事例が、一次調査で 95 例、このうち 34 例の事例についての詳細が二次調査で報告された。原因と考えられた健康食品は多岐にわたっていた。国民の健康に関わる重要な問題であり、さらに詳細な調査、研究による原因の究明とともに、健康食品による肝障害など健康被害の拡大を防ぐため、一般への啓蒙が必要と考えられる。(各務)

GBE は、臨床において肝薬物代謝酵素の CYP2C9 や CYP3A4 の基質となる医薬品との併用には注意が必要である。(山田)

糖尿病患者でビグアナイド剤服用に加え、特定保健用食品素材である中鎖中性脂肪摂取は、1 日 15 - 20 g であれば問題ないと思われた。(白井)

大豆蛋白、ヘルシア併用にて、安全性に問題なく、血清脂質の改善と抗酸化効果、アディポネクチン増加効果など抗動脈硬化が、より明らかに発揮されるものと考えられる。(中村)

一般的な CA のサプリメント製品に表示されている指示量に従うならば、そして、茶やコーヒーに含まれるカフェインなどの刺激物の摂取過剰を回避すれば、安全性の問題はないと考えられる。(斎藤①)

性成熟が完了して、定常期に入った成熟雄ラットでのガルシニア摂取における精巣への影響に関しては、比較的短期間でも精細胞の変性が個々で見られ始めていることから、今後、長期で摂取し続けると成熟ラットにおいても精巣全体に影響がでる可能性が示唆された。しかし、雌では、同様の期間の摂取でも卵巣ならびに性周期に影響が出ないことが明らかとなった。(斎藤②)

以上のように、いわゆる健康食品においても健康被害が発生する場合があること、薬物の効果に対して影響を与える健康食品もあり、医薬品との併用には注意が必要であること等を認識し、安易に健康食品に頼らぬよう、また、健康食品による健康被害の拡大を防ぐために広報誌等で情報提供し、注意を喚起しつつ一般に啓蒙してゆくことが大切である。

安全性が担保され、しかも有効な活用法が明らかとなった特定保健用食品及びその素材については、積極的に食生活の改善に利用できるよう情報提供してゆく必要がある。

こうした活動により、有害事象が未然に防止可能になるとともに、得られた成果を保健機能食品制度等の食品保健行政施策の遂行に生かすことで食生活を通じて国民の健康の保持・増進に寄与できると考えられる。

E. 健康危険情報

日本肝臓学会評議員の所属施設へのアンケート調査結果より、分担報告書別添 3、4 に示すように、健康食品が原因と考えられる肝障害が報告された。現時点において、

国民の健康に影響を及ぼす可能性のある情報として報告する。(各務)

イチョウ葉抽出液は一部の医薬品との併用には注意が必要である。(山田)

成人男性では、ガルシニア大量接種が精巣毒性を惹起する可能性を否定できないので、注意が必要と推察される。(斎藤②)

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Sugiyama, T., Kubota, Y., Shinozuka, K., Yamada, S., Wu, J., Umegaki, K., Ginkgo biloba extract modifies hypoglycemic action of tolbutamide via hepatic cytochrome P450 mediated mechanism in aged rats. *Life Sci.*, 75 (9), 113-1122 (2004)
- (2) 李 曉東、内田信也、山田 浩、渡辺裕司、大橋京一、隠岐知美、大森由貴、丸山修治、梅垣敬三、山田静雄、木村良平. :トルブタミドおよびミタゾラムの体内動態に対するイチョウ葉エキスの影響、臨床薬理. 2004; 35: 208S
- (3) 嘉津山ひとみ、山下 毅、中村治雄、他. :特定保健用食品の組み合わせ摂取による有効性、安全性の検討 II - エコナ油とヘルシア緑茶の併用-、*Prog. Med.* 2004; 24: 841-844
- (4) 宮島恵美子、山下 毅、中村治雄、他. 特定保健用食品の組み合わせ摂取の有効性、安全性の検討- 大豆蛋白と高濃度カテキン茶の併用-
Prog. Med. 印刷中
- (5) Kubo, K., Kiyose, C., Ogino, S. and Saito, M., *Suppressive Effect of Citrus Aurantium Against Body Fat*

Accumulation and Its Safety. J. Clin. Biochem. Nutr., 36, 11-17(2005)

- (6) Saito, M., Ueno, M., Ogino, S., Kubo, K., Nagata, J. and Takeuchi, M., High dose of *Garcinia cambogia* is effective in suppressing fat accumulation in developing male Zucker obese rats, but highly toxic to the testis. *Food and Chem. Toxicol.*, 43, 411-419(2005)

2. 学会発表

- (1) 第 35 回日本肝臓学会東部会シンポジウム「薬物性肝障害の実態と今後の課題」
演題名:いわゆる健康食品による肝障害の実態について -全国調査集計結果-
(平成 16 年 12 月 10 日 東京)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全性高度化推進研究事業）
分担研究報告書

いわゆる健康食品による健康影響と健康被害に関する原因究明のための研究

分担研究者 各務伸一 愛知医科大学 消化器内科教授

いわゆる健康食品による健康被害事例の状況把握のため、日本肝臓学会評議員の在籍施設を対象として、健康食品による肝障害に関するアンケート調査を行った。一次調査では165例の肝障害事例の報告があり、このうち、原因となる健康食品が推定可能なものは131例、うち36件は中国製やせ薬など無承認無許可医薬品によるものであり、いわゆる健康食品が原因と疑われた事例は95件であった。品目別では、ウコンの含まれる食品が36件と最も多かった。有回答施設に対する二次調査では、回答例数59例、このうちいわゆる健康食品が原因とされたものは34例であった。やはり、ウコンを含む食品が関連すると推定された事例が8例と最も多かった。平均年齢55.8歳と比較的高齢で、女性が多かった。また、原因として疑われた健康食品は30種類に及んでいた。すべての事例で原因とされた健康食品は中止されていた。ほとんどの症例で、寛解、軽快の転帰をとり、死亡は1例で認められたが原因は他疾患であった。健康食品によっても医薬品と同様、肝障害が惹起される可能性が示された。安易に健康食品に頼らぬよう、一般への啓蒙が必要と思われた。

研究協力者

沖田 極	山口大学	消化器病態内科	教授
井廻道夫	昭和大学	第二内科	教授
佐田通夫	久留米大学	第二内科	教授
滝川 一	帝京大学	消化器内科	教授
石川哲也	愛知医科大学	消化器内科	講師

A. 研究目的

いわゆる健康食品による健康被害事例、特に肝障害を発症した事例について全国調査を行い、原因と考えられる健康食品と、それぞれにおける肝障害発症の頻度、肝障害の程度、転帰などについて、正確な実態の把握を試みる。さらに、報告された症例において肝障害の発症機序について検討し、発症のリスクについて解析する。また、同時に、一般の薬物性肝障害に対する診断基準が適用可能かどうかについて検討する。

B. 研究方法

平成13年～平成15年に発症した、いわゆる健康食品によると考えられる肝障害事例についての一次アンケート調査を、日本肝臓学会評議員（東部会、西部会評議員を含む）718名を対象として行った（同一施設に複数の評議員がいる場合は代表者より回答を得た）。調査項目は、薬物性肝障害の診察歴の有無、健康食品によると思われる肝障害事例の実数と原因となった健康食品名、治療方法、転帰などである（別添1参照）。また、一次調査で回答の得られた施設に対しては、肝障害事例のプロフィール、症状、実際の肝機能検査値、経過、治療方法などを含む、さらに詳細な二次調査を行った（別添2参照）。

C. 研究結果

一次アンケート調査の総回答数は235件、薬物性肝障害の診察歴は、「あり」189件、「なし」46件であった。このうち、いわゆる健康食品による肝障害と考えられた事例は165例報告された。原因と疑われる健康食品がある程度明らかであった事例は131例であった。このうち36例はフェンフルミンなどの成分が含有されることが明らかにされた中国製やせ薬などの無承認無許可医薬品によるものであり、健康食品として位置付けられるものが原因と疑われた事例は、実際には95例であった。健康食品の品目別では、ウコンの含まれる食品が36例と最も多かった。原因と疑われた健康食品は30種類以上に及んでいた（別添3参照）。肝障害発症事例（以下、無承認無許可医薬品が原因であるものも含む）の治療に関しては、69%の患者において入院治療を要し、外来治療のみ、経過観察のみの事例は、それぞれ、11%、19%であった。治療として肝移植を必要とした事例は3%（5例）であり、死亡例の報告は4%（6例）であった。肝生検は31%（51例）において施行されていた。

二次調査では、59例の報告が得られ、このうち、いわゆる健康食品が原因と考えられるものは34例で、無承認無許可医薬品が原因と考えられるものが21例、不明が4例であった。原因としては、ウコンを含む食品が6例、ウコンと他の健康食品との組み合わせが2例と、ウコンが関係するものが最も多かった。他にアガリクス、紅麹で、複数例の報告があった（別添4参照）。やはり原因とされる健康食品は多岐にわたり、30品目に及んでいた。

二次調査で、いわゆる健康食品が原因と

考えられた34例の平均年齢は55.8歳であり、男性6例、女性28例と女性が多かった（図1）。68%（23例）の事例で健康食品以外の併用薬が存在し、68%（23例）の事例で発症時、何らかの症状を有していた。肝障害のタイプでは、肝細胞障害型が74%（25例）、胆汁うっ滞型が9%（3例）、混合型が18%（6例）。臨床病型では、急性肝炎が85%（29例）、重症肝炎が9%（3例）、慢性肝炎が6%（2例）であった（図2）。全例で原因と考えられる健康食品は中止されていた。肝移植例の報告は認めなかった。転帰は、寛解44%（15例）、軽快47%（16例）と、肝障害の改善がみられたものが合わせて90%以上を占めていた（図3）。不変、不明は各3%（1例）、死亡は3%（1例）であったが原因は他疾患であった。

一次調査で死亡とされた5例のうち、健康食品が原因と特定可能な事例は1例認められたが、この事例は二次調査には含まれていなかった。また、一次調査で生体肝移植を施行された5例において、健康食品が原因と推定可能な事例は1例であったが、やはり二次調査には含まれていなかった。

二次調査で健康食品による肝障害と報告された事例に、薬物性肝障害の国際コンセンサス会議における診断基準（ICM基準、別添5参照）、DDW-Japan 2004で提案された診断基準案（DDW-J基準、別添6参照）を適用してみると、平均スコアはICM基準で4.1点、DDW-J基準で4.5点と総じて低く、それぞれで「否定的」と「関係なし」、「可能性低い」と判定された事例を約3割程度で認めた（図4）。

図1. 報告事例の年齢分布・男女比(二次調査)

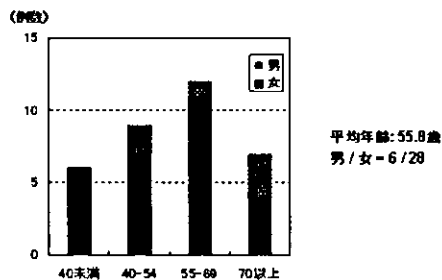


図2. 報告事例の肝障害タイプと臨床病型(二次調査)

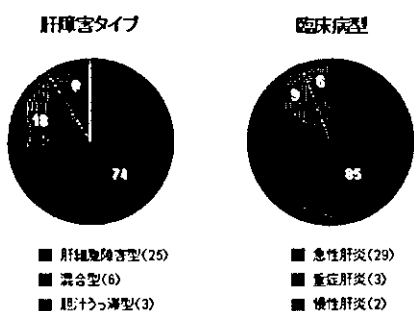


図3. 報告事例の治療と転帰(二次調査)

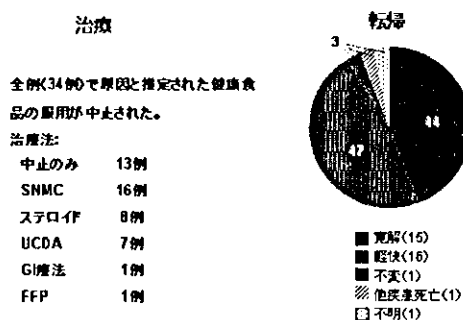
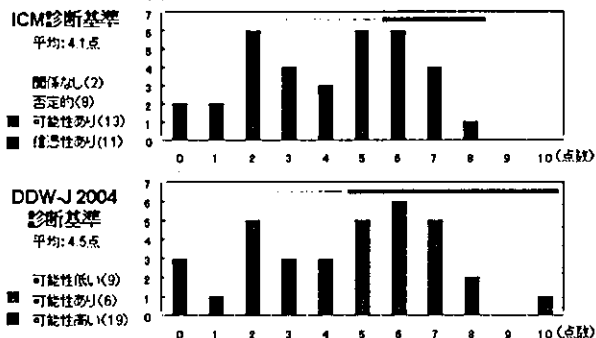


図4. 報告事例のスコアリング結果(二次調査)



D. 考察

いわゆる健康食品による肝障害に関しての一次調査、二次調査を通じて、健康食品によっても医薬品と同様に肝障害の惹起される可能性が示された。

原因として多くの健康食品があげられていることから、受診まで至らない軽症例を含めれば、健康被害の実数はさらに増加するものと思われるが、これらの拾い上げの方法については、今後の課題になると考える。

薬物性肝障害の原因の究明は、健康食品が原因である場合に限らず重大な医学的問題である。一般に肝毒性が報告されていない薬物による肝障害は、アレルギー性機序によっておこる場合、肝細胞内の薬物代謝酵素の特異性の違いが肝毒性の代謝物の増加の方向に作用する場合などがある。健康食品による肝障害においても、同様の機序が関与している可能性が高く、それを明らかにするためには、遺伝子解析などを含めた、さらに詳細な個々の事例の調査が必要と考えられる。

中国製やせ薬などの無承認無許可医薬品には、甲状腺ホルモン、フェンフルラミン、N-ニトロソフェンフルラミンなどの成分が含有されていることが報告され、これが肝障害の原因となった可能性が示唆されている。同様に、健康食品においても主成分以外の含有物が肝障害の原因となった可能性は残されている。また、健康食品は、同一の成分でも多くの製品が流通している場合があり、主成分の含有量も製品ごとに異なっている可能性もある。これらの可能性を考えれば、健康食品においては製品ごとの

肝障害の発症頻度の検討なども必要と考えられる。

健康食品による肝障害の診断、治療については、特に定められたものはなく、一般の薬物性肝障害の診断基準、治療指針を用いるのが、現時点では適当と考えられる(別添5、6参照)。今回、二次調査回答例について、ICM基準、DDW-J基準を用いてのスコアは総じて低かったが、これはこれらの診断基準を用いることの妥当性を否定するものではないと考える。スコアの低かった原因としては、医薬品と異なり、服用開始時期・期間などが明確でない場合があること、他の肝障害の原因の除外が完全ではないこと、基礎に肝疾患を持つ人が服用している場合があり、これによりスコアが減じられる場合があることなどがあげられた。健康食品の場合は、医薬品と異なり、処方箋なども存在しないため、服用量、服用形態などについても詳細に聴取する必要がある。診断に際しては、最終的には肝臓専門医が判断すべきと思われる。

健康食品による健康被害の拡大を防ぐためには、原因の究明を進めるとともに、健康食品においても肝障害などが発生する場合があることを認識し、安易に健康食品に頼らぬよう、また、疾患の治療・予防に際しては、医師への相談を優先させるよう一般に啓蒙していくことが必要と考えられる。

E. 結論

いわゆる健康食品によると考えられる肝障害発症事例に関しての全国アンケート調査を行った。中国製やせ薬などの無承認無許可医薬品によるもの以外に、健康食品として位置付けられるものが原因と考えられ

た事例が、一次調査で95例、このうち34例の事例についての詳細が二次調査で報告された。原因と考えられた健康食品は多岐にわたっていた。国民の健康に関わる重要な問題であり、さらに詳細な調査、研究による原因の究明とともに、健康食品による肝障害など健康被害の拡大を防ぐため、一般への啓蒙が必要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第35回日本肝臓学会東部会

(平成16年12月10日 東京)

シンポジウム

「薬物性肝障害の実態と今後の課題」

演題名：いわゆる健康食品による肝障害の実態について -全国調査集計結果-

G. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

(別添1)

いわゆるやせ薬などの健康食品による肝障害に関するアンケート
(回答用紙2)

Fax to: 0561-△△-〇〇〇〇 (愛知医科大学消化器内科)

平成16年1月16日までにご回答願います。

4. 前記患者(健康食品による肝障害患者)に対する処置についてお教え下さい。

- (1) なし (名)
(2) 経過観察のみ (名)
(3) 外来治療 (名)
(4) 入院治療 (名)
(5) その他の処置 (名)
処置の内容(例:生体肝移植):()
(6) 肝生検施行例 (名)

5. 上記患者(健康食品による肝障害患者)の転帰についてお教え下さい。

- (1) 治癒 (名)
(2) 治療中 (名)
(3) 死亡 (名)
(4) 不明 (名)

ご芳名	()
施設名	()
診療科・講座名	()
Fax	()
E-mail	()

ご協力ありがとうございました。

二次調査は、可能であれば e-mail による調査票の配布、回答の形式を取らせて
いただきたいと思います。連絡のとれる e-mail アドレスをお持ちの場合は、是
非、上記にご記入ください。

痩せ薬・健康食品などによる薬物性肝障害調査票（症例別）

施設名：	ID No.：	記入日： 2004年 月 日
科名：	責任者名：	担当者名：
連絡先：	住所 〒	
	電話	
	FAX	
	E-mail	

※下記に必要事項の記入をお願いします。
 ※必ず日付（すべて西暦年月日）の記入をお願いします。
 日付は「2002年5月23日」の場合、「2002/5/23」のようにご記入ください

服用開始日：	肝障害発症日：	服薬中止日：
起因薬 1		2

併用薬 (服薬開始日)	1	2	3
(服薬中止日)	4	5	6

肝障害タイプ： ※肝障害発症時の検査値で判定、下記の該当するタイプの左欄に○印を

タイプ	
肝細胞型：	「ALT \geq 2N」 or 「ALT比/ALP比 \geq 5」
混合型：	「ALT \geq 2N」 and 「ALPの上昇」 and 「2<ALT比/ALP比<5」
胆汁うっ滞型：	「ALP \geq 2N」 or 「ALT比/ALP比 \leq 2」

(N：正常上限, ALT比=ALT値/N, ALP比=ALP値/N)

病型： ※下記の該当する病型の下欄に○印をお願いします。

急性肝炎	慢性肝炎	重症肝炎	劇症肝炎	(急性型)	(亜急性型)	LOHF
肝性脳症Ⅱ度以上：		あり	なし	肝性脳症出現日：		

転帰： ※下記の該当するの転帰の下欄に○印をお願いします。

最終観察日：					
生存：	寛解	軽快	不変	肝移植あり	移植施行日：
死亡：	肝不全死	その他（下欄に記入）		肝移植あり	移植施行日：
		()			

※移植施行ありの場合は以下の項目の記入をお願いします。

※移植施行施設名：	
※担当者名：	

患者プロフィール:

発症年齢:	歳	身長:	(cm)	体重:	(kg)
性別 (M/F):		平均アルコール摂取量:	g/日		
発症時妊娠 (あり/なし):		妊娠週数:	週		

既往歴: ※下記の該当項目の下欄に○印をお願いします。

アレルギー	花粉症	鼻炎	結膜炎	喘息	アトピー	薬物	その他
アレルギーの原因薬物名:							
甲状腺疾患	機能亢進症	機能低下症	橋本病	その他	自己免疫疾患	AIH	その他
薬物性肝障害の既往	薬物名1:			薬物名2:			
	薬物名3:			薬物名4:			

初発症状: ※該当項目の下欄に○印をお願いします。

全身症状	倦怠感	黄疸	発熱	関節痛	浮腫	その他	
消化器症状	食思不振	悪心・嘔吐	下痢	便秘	心窩部痛	下血	その他
皮膚症状	発疹	掻痒感	蕁麻疹	色素沈着	脱毛	その他	
精神神経症状	不眠	頭痛	うつ	興奮	いらつき	肝性脳症(度)	その他
その他							

検査所見: ※必要事項の記入をお願いします。 ※ALT・ALPの基準値もお願いします。

肝障害発症時検査所見	検査日:			※日付は西暦でお願いします。			
CBC	WBC/ μ l	Eosin. (%)	plt $\times 10^4$ / μ l	凝固系	PT (%)	HPT (%)	
生化学	AST (U/l)	ALT (U/l)	ALP	T. Bil (mg/dl)	D. Bil (mg/dl)	γ GTP (U/l)	T. cho (mg/dl)
免疫	IgG (mg/dl)	IgM (mg/dl)	IgA (mg/dl)	γ gl (%)	甲状腺	TSH	F-T4
	抗核抗体	抗核抗体定量	SMA	LKM-1 Ab	AMA	抗Tg抗体	抗TPO抗体
	(-) (±) (+) 未		(-) (±) (+) 未	(-) (±) (+) 未	(-) (±) (+) 未		
	※(-) (±) (+) 未: 該当項目のみ残し、他を削除してください。						
	※ALT基準値 (単位)			※ALP基準値 (単位)			
	~			~			

検査値の最高値

	WBC/ μ l	Eosin. (%)	AST (U/l)	ALT (U/l)	ALP	T. Bil (mg/dl)	γ GTP (U/l)
max.							
※検査日							
	D. Bil (mg/dl)	IgG (mg/dl)	γ gl (%)				
max.							
※検査日							

検査値max. と正常上限値の差が、50%まで改善減少した日

	AST (U/l)	ALT (U/l)	ALP	γ GTP (U/l)	T. Bil (mg/dl)
※検査日					

検査値が正常化した日

	WBC/ μ l	Eosin. (%)	T. Bil (mg/dl)	ALT (U/l)	ALP
※検査日					

凝固系

	PT最低値 (%)	HPT最低値 (%)
※検査日		

薬物以外の原因： ※各項目で該当するものを選んでください。 (発症時)

IgM HA Ab	IgM HBc Ab	HBsAg	HCV RNA	胆道疾患	AST/ALT>2	Shock liver
(-) (+) 未	(-) (+) 未	(-) (+) 未	(-) (+) 未	(-) (+)	(-) (+)	(-) (+)

EB VCA IgM	CMV IgM	HSV	アルコール性肝障害
(-) (+) 未	(-) (+) 未	(-) (+) 未	(-) (+) 不明

※(-)(+)未：該当項目のみ残し、他を削除してください。

起因薬の再投与： ※下記の基準に該当する反応に○印をお願いします。

反応	肝細胞型	胆汁うっ滞型・混合型
単独投与で	ALT倍増	ALP or T.Bil 倍増
初回の肝障害の経過中の投与	ALT倍増	ALP or T.Bil 倍増
初回投与量を投与	正常範囲内のALT上昇	正常範囲内のALP(T.B)上昇
再投与なし または、判断不能		

(上記に○を)

アレルギー試験： ※該当する項目の下欄に○印、または必要事項の記入をお願いします。

DLST：	施行なし	施行あり	施行回数	陰性	疑陽性	陽性
			回			
皮膚試験：	施行なし	施行あり	施行回数	陰性	疑陽性	陽性
			回			

肝生検： ※該当する項目の下欄に○印をお願いします。

施行なし	施行あり
------	------

※施行ありの場合、「肝生検所見」欄へのご記入もお願いします。

治療： ※該当する項目の下欄に○印、または必要事項の記入をお願いします。

薬物中止	SNMC	投与量	UDCA	投与量	PSL	投与量
		計()A		計()mg		計()mg
FFP	血漿交換	透析	ビリルビン吸着術	GI療法		
肝移植	その他					

肝生検所見

肝生検施行日（西暦年月日）： _____

所見

※ プレパレート貸出（可・不可）：

※各項目において、該当する所見の番号を最右欄に記入してください。

	1. Zone 1	2. Zone 2	3. Zone 3		番号
障害部位	1. 広汎型	1. 亜広汎型			
障害範囲					
好中球浸潤	1. (-)	2. (+)	3. (++)	4. (+++)	
好酸球浸潤	1. (-)	2. (+)	3. (++)	4. (+++)	
単核球浸潤	1. (-)	2. (+)	3. (++)	4. (+++)	
形質細胞浸潤	1. (-)	2. (+)	3. (++)	4. (+++)	
好酸体	1. (-)	2. (+)	3. (++)	4. (+++)	
Rosette形成	1. (-)	2. (+)	3. (++)	4. (+++)	
Mallory体	1. (-)	2. (+)	3. (++)	4. (+++)	
肝細胞壊死	1. (-)	2. (+)	3. (++)	4. (+++)	
肝細胞癒合壊死	1. (-)	2. (+)	3. (++)	4. (+++)	
毛細胆管内胆汁栓	1. (-)	2. (+)	3. (++)	4. (+++)	
細胆管増生	1. (-)	2. (+)	3. (++)	4. (+++)	
小葉間胆管上皮細胞の 変性・壊死	1. (-)	2. (+)	3. (++)	4. (+++)	
胆管上皮への 好中球浸潤	1. (-)	2. (+)	3. (++)	4. (+++)	
多核肝細胞	1. (-)	2. (+)	3. (++)	4. (+++)	
肝細胞ballooning	1. (-)	2. (+)	3. (++)	4. (+++)	
foamy macrophages	1. (-)	2. (+)	3. (++)	4. (+++)	
胆管消失	1. (-)	2. (+)	3. (++)	4. (+++)	
脂肪化	1. <10%		2. 10≤□<30%		
	3. 30≤□<50%		4. 50%≤		
steatohepatitis	1. 大滴性	2. 小滴性			
	1. (-)	2. (+)			
肉芽腫	1. (-)	2. (+)	3. (++)	4. (+++)	
肝静脈閉塞症	1. (-)	2. (+)	3. (++)	4. (+++)	
肝細胞腺腫	1. (-)	2. (+)			
肝細胞癌	1. (-)	2. (+)			
スリガラス様変化	1. (-)	2. (+)	3. (++)	4. (+++)	
リポフスチン沈着	1. (-)	2. (+)	3. (++)	4. (+++)	
その他					

慢性肝炎の所見がある場合は、下記該当項目の記入をお願いします。

新犬山分類：	F	A	
Ludwig：	Stage	Grade	(portal; lobular;)