

200501025A

厚生労働科学研究研究費補助金  
食品の安心・安全確保推進研究事業

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17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者：斎藤衛郎

平成18（2006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） .....	10
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） .....	14
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） .....	21
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 —ジアシルグリセロール+植物ステロール添加油（エコナ油）と食物繊維（コレステア） の併用— 中村治雄（財団法人三越厚生事業団） .....	27
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） —明日葉のラット体脂肪蓄積および脂質代謝へ及ぼす影響と過剰摂取による安全性の検 討— 斎藤衛郎（独立行政法人 国立健康・栄養研究所） .....	34
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） —健常ラットおよび OLETF ラットのメリロート摂取による脂質代謝および体脂肪蓄積 に及ぼす影響と過剰摂取による安全性の検討— 斎藤衛郎（独立行政法人 国立健康・栄養研究所） .....	42
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	55
V. 研究成果の刊行物・別刷 .....	57

## 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	④研究実施期間
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17年4月8日～ 平成18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	東邦大学医学部附属佐倉病院	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

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、類似の生理作用が期待される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調査を行った。日本肝臓学会評議員の在籍施設を対象とした、いわゆる健康食品による肝障害に関するアンケート調査により、一次調査で95例、二次調査で34例の報告を得た。この二次調査での34例に、DDW-Japan2004ワークショップでの報告例45例を加え、計79例を対象として、原因と考えられた健康食品、背景因子、肝障害のタイプと転帰などに関して解析した。平均年齢55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70種類に及んでいた。このうちではウコンを含む食品が22例と最も多く報告されていた。また、ウコンでの報告事例には、基礎疾患として慢性肝障害を持つものが、比較的多く含まれていた。報告事例の多くは寛解・軽快に至ったが、死亡も2例において報告された。健康食品によっても医薬品と同様、肝障害が惹起されること、中には重症化に至るものもあることなどが示された。健康食品も肝障害発症について一定の危険性を持つこと、安易に健康食品に頼らぬよう心がけることなど、一般への啓蒙が必要と思われた。（各務）

イチョウ葉抽出液（GBE）は健常人に単回経口投与することにより、血糖降下剤のトルブタミドの消失半減期、最高血漿中濃度、分布容積および平均滞留時間を、投与前に比べ有意に増加させたことから、医薬品との相互作用を起こす可能性が示唆された。ノコギリヤシ果実抽出液（SPE）は前立腺や膀胱の自律神経受容体を遮断することにより排尿障害改善作用を示すことおよび医薬品との相互作用を起こす可能性は少ないことが示唆された。（山田）

特定保健用食品ヘルシア緑茶は体脂肪が気になる人に薦められている。本品にはカフェインが含有され、カフェインには、血糖上昇作用がある。従って、長期にカフェイン含有物を飲用した時、中には血糖値が上昇する懸念が、特に糖尿病患者において考えられる。そこで、今回、2型糖尿病患者で経口血糖降下剤（スルフォニルウレア）を服用中の人20例に特定保健用食品ヘルシア緑茶（350ml、カフェイン80mg含有）を一日1回、2ヶ月間飲用してもらい検討した。全体平均では、体重変動、BMI：Body Mass Indexに変動がなかった。HbA1cは、摂取前に比し1ヶ月目に上昇傾向を認めたが、2ヶ月目で若干低下傾向を示したが、有意ではなかった。グリコアルブミン値（GA）も全体では変動がなかった。総コレステロール値、中性脂肪値、HDL-コレステロールは摂取前後で有意な変動を認めなかった。肝機能検査では、全体で異常変動を認めず、腎機能も異常を示さなかった。他、明らかな副作用は認めなかった。次いで、詳細に個々のデータを見ると、体重減少群で、GA改善群は、5例。体重増加群でGA悪化例が6例見られた。しかし、体重減少・不変群ながらGA悪化群が6例見られ、体重コントロールがよくても糖コントロールの悪化した例が30%に見られた。これは通常では見られないことであり、おそらくヘルシア緑茶に含まれるカフェインによって血糖コントロールが悪化する例がありうることをうかがわせた。

従って、茶といえども（今回ヘルシア緑茶）、糖尿病患者では濫飲は控える必要があると思われた。（白井）

軽度高コレステロール血症19例、平均年齢60才に同意を得ると共にジアシルグリセロール+植物ステロール添加油（エコナ油）1日10gを3ヶ月摂取、2ヶ月目より1ヶ月低分子化アルギン酸ナトリウム（コレスケア）1日4gを併用摂取した。1ヶ月毎に空腹時採血を行い血清脂質、MDA-LDL、アディポネクチン、肝、腎機能、末梢血液を測定した。エコナ油摂取により総コレステロール、LDL-コレステロールの軽度の減少、コレスケア併用にて低下は維持

され、アディポネクチンの有意の上昇を認めた。MDA-LDL、hs CRP は変化せず、安全性に問題はみられなかった。両特保食品の併用は、動脈硬化に阻止的に働くものと思われ、有用性は高いと思われる。(中村)

明日葉に含まれるカルコンは、セルライト解消によるダイエット効果が標榜されている健康食品である。今回、高コレステロール食における明日葉摂取と脂質濃度あるいは体脂肪蓄積への影響および安全性についてラットを用い検討を行った。5週齢のWistar系雄ラットに0.5%のコレステロールを含み、人の摂取目安量のx1、x10、x100量の明日葉を添加した飼料を4週間摂取させた。血清、肝臓脂質濃度および糞中胆汁酸濃度の分析とヘマトキシリン・エオジン(H・E)染色を行い、病理組織学的検討を行った。明日葉を摂取したラットの体重増加量、組織重量および血清、肝臓脂質濃度は明日葉過剰摂取による顕著な影響を認めなかったが、血中ALT(GPT)およびALP濃度の有意な低下と糞中胆汁酸の有意な排泄亢進を認めた。明日葉を過剰摂取しても病理組織学的変化を認めなかった。高用量の明日葉摂取は、胆汁酸排泄亢進による脂質代謝改善効果が期待された。一方、今回の摂取範囲においては安全性の面では特に問題はないかと思われた。(斎藤①)

メリロートはマメ科植物のハーブ類の一種で、その抽出物は、「セルライト」の改善効果を標榜するダイエット食品に多く含まれている。今回、高脂肪食餌条件においてメリロート摂取が脂質代謝あるいは体脂肪蓄積へ及ぼす影響と過剰摂取による健康影響について健常ラットおよびII型糖尿病モデル動物であるOLETFラットを用い検討を行った。5週齢のWistar系雄ラットおよび雄OLETFラットにエネルギー比40%の大豆油を含み、人の摂取目安量のx1、10、(50)、100量のメリロートを添加した飼料を12週あるいは20週間摂取させた。血清、肝臓脂質濃度および肝機能指標値の分析と肝臓および腎臓の病理組織学的検討を行った。健常ラットにおいて、メリロート摂取は、体重増加量、食餌摂取量および脂肪組織重量に対して影響を認めなかった。メリロートを含まない対照群と比較してx100群の血清総コレステロールおよびTG濃度は有意に高値を示し、x100群の肝臓コレステロールおよびTG濃度は有意に低値を示した。x10群のALP活性は有意に低値を示した。病理組織学検査の結果、過剰摂取に伴う顕著な変化を認めなかった。一方、OLETFラットの体重増加量、食餌摂取量および肝臓重量は有意な差を認めなかったが、x100群の腎周囲脂肪組織重量が対照群に対して有意に高値を示し、x100群の睾丸周辺脂肪組織重量はx1群と比較して有意に低値であった。血清及び肝臓脂質濃度は、x100群の血清総コレステロール濃度が他の群と比較して有意に高値を示したが、その他の脂質濃度には差を認めなかった。肝・腎機能指標に関する生化学分析値は、いずれも有意な差を示さなかった。

これらの結果より、メリロート摂取は脂質代謝あるいは体脂肪蓄積に改善効果を示さないが、今回の摂取範囲では安全性が高いと考えられた。(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 東邦大学医学部付属佐倉病院 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肝障害事例について調査を行い、原因と考えられる健康食品の種類と頻度、病態、転帰などについて正確な実態の把握を試みた。(各務)

イチョウ葉抽出液 (GBE) およびノコギリヤシ抽出液 (SPE) は、それぞれ認知機能障害ならびに前立腺肥大に伴う排尿障害の改善を目的に使用されている。本研究では、GBEの医薬品との相互作用およびSPEの排尿機能に対する作用を明らかにする目的で臨床研究ならびに基礎研究を行った。

(山田)

特定保健用食品ヘルシア緑茶は体重が気になる人に薦められている。本品にはカフェインが含有され、カフェインには、血糖上昇作用がある。従って、長期にカフェイン含有物を飲用した時、中には血糖値が上昇する懸念、特に糖尿病患者におけるそのような懸念を検証した。(白井)

数多くの特定保健用食品(以下特保食品)が登場し、それぞれ生活習慣病の予防、治療に有用性を発揮しているが、組み合わせで摂取した際の有用性は十分確認されてい

ない。そこで今回、植物ステロール添加ジアシルグリセロール(エコナ油)とアルギン酸ナトリウム(コレスケアケア)を併用した場合の有用性を臨床的に検討した。(中村)

明日葉は、セルライト解消によるダイエット効果を標榜する健康食品として広く販売されている。今回、高コレステロール食における明日葉摂取が、ラット脂質濃度あるいは体脂肪蓄積に及ぼす影響や過剰摂取による安全性について検討を行った。(斎藤①)

メリロートはマメ科植物のハーブ類で、メリロート抽出物は、「セルライト」の改善効果を標榜するダイエット食品に多く含まれている。今回、高脂肪食餌条件においてメリロート摂取が脂質濃度あるいは体脂肪蓄積へ及ぼす影響や過剰摂取による健康影響について健常ラットおよびII型糖尿病モデル動物であるOLETFラットを用い検討を行った。(斎藤②)

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

肝障害事例調査:平成13年~平成15年に発症した健康食品によると考えられる肝障害事例についてのアンケート調査から詳細な調査の可能であった34例、およびDDW-Japan 2004ワークショップで報告のあった45例、計79例を対象に、原因となった健康食品、病

態、転帰などについて解析した。(各務)

イチョウ葉抽出液 (GBE)・ノコギリヤシ抽出液 (SPE) と薬効：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：55~81 kg) を対象とした。GBE (120 mg) を単回経口投与後において、トルブタミドおよびミダゾラムを経口投与し、経時的に採血した。血漿を分離し、両薬物および代謝物の血漿中濃度を HPLC 法により測定した。また、ラット膀胱内に酢酸を注入後、SPE を十二指腸内投与し、排尿パラメータを測定した。(山田)

糖尿病治療薬とカフェインの影響：2 型糖尿病患者で経口血糖降下剤 (スルフォニルウレア剤) を服用中の人 20 例に特定保健用食品ヘルシア緑茶 (350ml、カフェイン 80mg 含有) を一日 1 回、2 ヶ月間飲用してもらい。糖・脂質代謝系検査を行った。(白井)

植物ステロール含有ジアシルグリセロールと低分子化アルギン酸ナトリウム：血清コレステロール値が 220 mg/dL 以上の軽度、中等度の高コレステロール血症者 19 例に、計 3 ヶ月間エコナ油 1 日 10 g (小袋包装) 摂取させ、1 ヶ月後にコレステア (4 g 入り) を併用した。摂取期間中の血清脂質、MDA-LDL、アディポネクチン、肝、腎機能、末梢血液を検査した。(中村)

明日葉：5 週齢の Wistar 系雄ラットに 0.5% のコレステロールを含み、x1、x10、x100 量の明日葉を添加した飼料を 4 週間摂取させた。試験最終日に採血を行い、組織を採取した。血清、肝臓脂質濃度および糞中胆汁酸濃度は従来の方法に準じて分析を行った。またヘマトキシリン・エオジン (H・E) 染色を行い、光学顕微鏡による観察を

行った。(斎藤①)

メリロート：5 週齢の Wistar 系雄ラットおよび雄 OLETF ラットにエネルギー比 40% の大豆油を含み、x1、10、(50)、100 量のメリロートを添加した飼料を 12 または 20 週間摂取させた。血清、肝臓脂質濃度、肝機能指標値は従来の方法で分析を行った。肝・腎臓は H・E 染色を行い、病理組織学的検討を行った。(斎藤②)

#### (倫理面への配慮)

本研究においては、ヒト試験では、ヘルシンキ宣言を遵守すると共に各研究者の関係するそれぞれの機関の倫理委員会の承認を得て行った。また、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、人権擁護上の配慮、プライバシーの保護、研究方法による不利益や危険性の回避、また、中止の表明も出来るよう同意を文書または口頭で取り、社会的コンセンサスについても十分に留意した。摂取試験中も、きめ細かく効果と安全性確認のチェックを行った。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、平成 14 年 5 月 28 日一部改正) 等を遵守して行うとともに、所属機関の「動物の取扱に関するガイドライン」等を遵守して実施した。

#### C. 研究結果と考察

肝障害事例調査：健康食品による肝障害として 79 例が報告された。ウコンの含まれる食品が 22 例と最も多く報告された。原因

とされた健康食品はのべ70種類に及んだ。肝障害のタイプは、肝細胞傷害型56例、胆汁うっ滞型11例、混合型10例、不明2例。また、病型は、急性型63例、急性重症型3例、劇症型2例、慢性型9例、不明2例であった。転帰は寛解48例、軽快22例、不変5例、死亡3例（うち1例は他疾患による死亡例）、不明1例であった。ウコンが原因と考えられた22例のうち、ウイルス性慢性肝疾患を基礎疾患として持つものが8例、アルコール性肝障害と診断されていたものが1例含まれていた。

どのような健康食品も肝障害を引き起こす原因となり、重症化する場合もあり得ることの認識が必要と考えられた。また、ウコンでは、基礎に慢性肝疾患を持つ事例の比率が高く、肝障害発症の機序についての解析が必要と考えられた。（各務）

イチョウ葉抽出液（GBE）・ノコギリヤシ抽出液（SPE）と薬効：GBEは健常人に単回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消失半減期、最高血漿中濃度、分布容積および平均滞留時間を投与前に比べ有意に増加させた。ミダゾラムの体内動態には変化がなかった。これより GBE は臨床薬との同時投与により、チトクローム P-450(CYP)2C9 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、医薬品との併用には注意が必要であると考えられた。また、SPE は前立腺や膀胱の自律神経受容体を遮断することにより、前立腺肥大や過活動膀胱による排尿障害に対し改善作用を示すことが示唆された。また、医薬品との併用により相互作用を起こす可能性は少ないと推察された。（山田）

糖尿病治療薬とカフェインの影響：全体平均では、体重変動、BMI: Body Mass Index に変動がなかった。HbA1c は、服用前に比し1ヶ月目に上昇傾向を認めたが、2ヶ月目で若干低下傾向を示したが、有意ではなかった。グリコアルブミン値（GA）も全体では変動がなかった。総コレステロール値、中性脂肪値、HDL-コレステロールは服用前後で有意な変動を認めなかった。肝機能検査では、全体で異常変動を認めず、腎機能も異常を示さなかった。他、明らかな副作用は認めなかった。次いで、詳細に個々見ると、体重減少群で、GA 改善群は、5例。体重増加群で GA 悪化例が 6 例見られた。しかし、体重減少・不変群ながら GA 悪化群が 6 名見られ、体重コントロールがよくても糖コントロールの悪化した群が 30% に見られた。これは通常では見られないことであり、おそらくヘルシア緑茶に含まれるカフェインによって血糖コントロールが悪化する例がありうることをうかがわせた。（白井）

植物ステロール含有ジアシルグリセロールと低分子化アルギン酸ナトリウム：平均 249.7 mg/dL の高コレステロール血症 19 例にエコナ油 1 日 10g 連日摂取を続けながら、1ヶ月後コレステケアの食物繊維 4g を併用することにより、総コレステロール、LDL-コレステロールの軽度の低下、トリグリセライドの減少傾向を認め、HDL-コレステロールの軽度の上昇を認めた。

さらに、アディポネクチンの有意の上昇（11%）と、炎症マーカーである hs CRP の軽度の減少（13%）を認めた。

肝機能、腎機能、末梢血液など安全性の評価には異常は認められず、むしろクレア



チニン、尿酸の低下を認めている。(中村)

明日葉：明日葉を摂取したラットの体重増加量、組織重量および血清、肝臓脂質濃度は明日葉過剰摂取による影響を認めなかったが、血中 ALT および ALP 濃度の有意な低下と糞中胆汁酸の有意な排泄亢進を認めた。明日葉過剰摂取は、病理組織学的変化を認めなかった。高用量の明日葉摂取は、胆汁酸排泄亢進による脂質代謝調節効果が期待されるが、今回の実験では顕著な作用を観察しなかった。また、今回行った実験の摂取範囲において、明日葉の安全性が認められた。(斎藤①)

メリロート：健常ラットの体重増加量、脂肪組織重量は影響を認めなかった。x100 群の血清総コレステロールと TG 濃度は有意に高い値を示し、肝臓コレステロールと TG 濃度は有意に低い値を示した。OLETF ラットの体重増加量、肝臓重量は有意な差を認めなかった。x100 群の腎周囲脂肪重量が有意に高い値を示し、x100 群の睾丸周辺脂肪重量は有意に低い値であった。血清及び肝臓脂質濃度は、x100 群の血清総コレステロール濃度が有意に高い値を示したが、その他の脂質濃度は差を認めなかった。いずれも過剰摂取に伴う顕著な変化を認めなかった。(斎藤②)

#### D. 結論

いわゆる健康食品による肝障害事例の調査により、原因とされた健康食品が多岐に渡り、重症例もみられることが明らかとなった。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、原因の究明、健康被害の拡大を防ぐための一般への啓蒙が必要である。(各務)

GBE は医薬品との相互作用を起こすことおよび SPE は排尿障害改善作用を示すことが示唆された。(山田)

カフェイン含有飲料水(今回ヘルシア緑茶)は、糖尿病患者が濫飲した場合、血糖コントロールの乱れる例があり、注意が必要である。(白井)

エコナ油、コレスケア、両特保食品の併用は有用性の高いものと考えられる。(中村)

明日葉摂取は、脂質代謝改善を伴う体脂肪の減少や体重減少などのダイエット効果に関連する指標に影響を認めなかったが、食物繊維による作用と思われる作用を認めた。安全性も高く、継続的な摂取が消化管に対して良好な影響を及ぼす可能性が考えられた。(斎藤①)

メリロート摂取は脂質代謝あるいは体脂肪蓄積に顕著な改善効果を示さないが、今回の摂取範囲では安全性が高いと考えられた。(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。一方で、原因の究明、健康被害の機序の解明等、残された課題も多い。

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、QOLの向上、健康寿命の延伸等に寄与できると考えられる。

## E. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) 石川哲也、各務伸一：「いわゆる健康食品」による肝障害の実態について -全国調査集計結果をもとに- *Minophagen medical review* 50: 283-291, 2005.
- (2) Tomomi Oki, Mayumi Suzuki, Yasuhiko Nishioka, Akio Yasuda, Keizo Umegaki and Shizuo Yamada: Effects of Saw palmetto extract on micturition reflex of rats and its autonomic receptor binding activity. *J. Urol.*, 173, 1395-1399, 2005
- (3) 鈴木真由美、隠岐知美、丸山修治、高木由希子、梅垣敬三、西岡安彦、安田昭男、山田静雄：ラットの排尿機能及び下部尿路受容体に対するノコギリヤシ果実抽出液の薬理作用。日本排尿機能学会誌, 16, 191-201, 2005
- (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.*, 25: 831-835, 2005
- (5) 細合浩司、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 —ジアシルグリセロール+植物ステロールの添加油（エコナ油）と食物繊維（コレステア）の併用—、*Prog.Med.*, 26: 2006 印刷中

### 2. 学会発表

- (1) 隠岐知美、鈴木真由美、武田正之、大塚篤史、新保 斉、影山慎二、大園誠一郎、山田静雄：ノコギリヤシ果実抽出液の下部尿路受容体に対する作用。第93回日本泌尿器科学会総会（東京）、講演要旨集、p.141、2005年4月14日
- (2) Tomomi Oki, Chihiro Takeuchi, Mayumi Suzuki, Kuniyoshi Shimizu, Ryuichiro Kondo, Keizo Umegaki, Shizuo Yamada: Effect of Saw palmetto extract on autonomic receptors in the lower urinary tract of rats. *Int. Continence Ann. Meeting (Montreal, Canada)*, Abstr.,286, 2005, Aug. 30-Sep. 2
- (3) 隠岐知美、鈴木真由美、丸山修治、高木由希子、梅垣敬三、西岡安彦、安田昭男、山田静雄：メディカルハーブ、ノコギリヤシ果実抽出液の排尿障害改善作用。第12回日本排尿機能学会（松本）シンポジウム2：前立腺肥大症の研究-異なる視点からの新しい展開、講演要旨集、p.77、2005年10月6日
- (4) 山田静雄、隠岐知美、鈴木真由美、平野和史、丸山修治、内田信也、山田 浩、梅垣敬三、大橋京一：メディカルハ

ーブの薬効解析と臨床薬との相互作用.  
第 26 回日本臨床薬理学会年会 (別府)  
シンポジウム 10: 代替医療と臨床薬理、  
講演要旨集、S123、2005 年 12 月 2 日

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（食品の安心・安全確保推進研究事業）  
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

研究要旨：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調査を行った。日本肝臓学会評議員の在籍施設を対象とした、いわゆる健康食品による肝障害に関するアンケート調査により、一次調査で 95 例、二次調査で 34 例の報告を得た。この二次調査での 34 例に、DDW-Japan2004 ワークショップでの報告例 45 例を加え、計 79 例を対象として、原因と考えられた健康食品、背景因子、肝障害のタイプと転帰などに関して解析した。平均年齢 55 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 70 種類に及んでいた。このうちではウコンを含む食品が 22 例と最も多く報告されていた。また、ウコンでの報告事例には、基礎疾患として慢性肝障害を持つものが、比較的多く含まれていた。報告事例の多くは寛解・軽快に至ったが、死亡も 2 例において報告された。健康食品によっても医薬品と同様、肝障害が惹起されること、中には重症化に至るものもあることなどが示された。健康食品も肝障害発症について一定の危険性を持つこと、安易に健康食品に頼らぬよう心がけることなど、一般への啓蒙が必要と思われた。

研究協力者

井廻道夫	昭和大学 第二内科	教授
恩地森一	愛媛大学 第三内科	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の調査を行い、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、背景因子、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、報告された事例における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

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、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アンケート調査を行い、一次調査で 95 例、二次調査で 34 例の報告を得た。この二次調査分 34 例に、DDW-Japan 2004 ワークショップにおいて報告された 45 例の健康食品による肝障害事例を加えた 79 例を対象として、原因と考えられた健康食品の種類と頻度、患者の背景因子、肝障害のタイプと重症度、転帰、薬物性肝障害の診断基準適応の是非などについて検討した。

C. 研究結果

いわゆる健康食品による肝障害として報告された 79 例のうち、原因別では、ウコンの含まれる食品が 22 例と最も多かった

(6例は他の健康食品を同時に摂取)。その他では、アガリクス6例(2例は他の健康食品を同時に摂取)、プロポリス3例(1例は他の健康食品を同時に摂取)、カバノアナタケ、黒酢、杜仲葉、紅麹、靈芝が各2例、原因あるいは原因の可能性ありとしてあげられた健康食品はのべ70種類に及んでいた(別添1)。患者の平均年齢は55±14歳、男性22例、女性57例。肝障害のタイプは、肝細胞傷害型56例、胆汁うっ滞型11例、混合型10例、分類不能2例と肝細胞傷害。また、病型は、急性型63例、急性重症型3例、劇症型2例、慢性型9例、分類不能2例であった。転帰は寛解48例、軽快22例、不変5例、死亡3例(うち1例は他疾患による死亡例)、不明1例であり、死亡例のうち、1例はカバノアナタケによる劇症肝炎例、1例はウコンによるもので基礎疾患にC型肝硬変を持つ症例であった。ウコンが原因と考えられた22例のうち、ウイルス性慢性肝疾患を基礎疾患として持つものが8例(C型:7例、B型:1例)、アルコール性肝障害と診断されていたものが1例と、約4割が慢性肝疾患を有していた。これは、ウコンによるもの以外の事例での慢性肝疾患保有率、約2割と比較し高い傾向にあった。

#### D. 考察

非常に多岐にわたる健康食品において肝障害が報告されており、中には重篤な経過をたどり、死亡に至るものも認められた。どのような健康食品も肝障害を引き起こす原因となり得ること、通常の薬物性肝障害と同様、重症化する場合もあり得ることなどの認識が必要と考えられた。また、最も

多く報告されたウコンを含む食品の摂取事例では、基礎疾患として慢性肝疾患を持つ事例の比率が高くなっていた。慢性肝疾患患者におけるウコンを含む食品の摂取の実態、肝障害発症の機序などについての解析が必要と考えられた。

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、これらの拾い上げについては、今後、方法論を確立していく必要があると考えられる。その一つとして、これらの事例に薬物性肝障害の診断基準を当てはめることの妥当性と問題点を検討し、診断基準適用に当たっての工夫を考慮していく必要があると考える。また、効率よく該当事例を拾い上げるための組織作りについても検討が必要である。

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肝障害事例について、全国アンケート調査からの34例およびDDW-Japan 2004 ワークショップで報告のあった45例、計79例について原因、転帰などを中心に解析した。原因と考えられる健康食品は多岐に渡り、多くは寛解あるいは軽快しているものの、中には重篤な経過をたどり死亡にいたる例もみられた。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、健康被害の拡大を防ぐための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

石川哲也、各務伸一：「いわゆる健康食品」による肝障害の実態について -全国調査集計結果をもとに- Minophagen medical review 50: 283-291, 2005.

### 2. 学会発表

なし

## 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)

「いわゆる健康食品」による肝障害の報告事例

・原因として報告された品目別の肝障害事例の実数・

健康食品 (内訳)

ウコンを含む食品	16名
ウコンを含む食品+他の健康食品	6名
アガリクス	4名
アガリクス+他の健康食品	2名
プロポリス	2名
プロポリス+他の健康食品	1名
カバノアナタケ	2名
黒酢	2名
杜仲葉	2名
紅麹	2名
霊芝	2名
青汁	1名
アロエ	1名
エノキタケエキス	1名
クロレラ	1名
サルノコシカケ	1名
天然ガラナ	1名
ナットキナーゼ	1名
ノコギリヤシ	1名
フコダイン	1名
もろみ酢	1名
健康茶	2名
その他の健康食品 (単一)	19名
その他の健康食品 (複数)	7名

計 79名

厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）  
分担研究報告書

いわゆる健康食品の薬効解析と医薬品との相互作用

分担研究者 山田静雄 静岡県立大学・薬学部教授

研究要旨

イチヨウ葉抽出液（GBE）は健常人に単回経口投与することにより、血糖降下剤のトルブタミドの消失半減期、最高血漿中濃度、分布容積および平均滞留時間を、投与前に比べ有意に増加させたことから、医薬品との相互作用を起こす可能性が示唆された。ノコギリヤシ果実抽出液（SPE）は前立腺や膀胱の自律神経受容体を遮断することにより排尿障害改善作用を示すことおよび医薬品との相互作用を起こす可能性は少ないことが示唆された。

A. 研究目的

本研究は、イチヨウ葉エキス（GBE）の臨床薬との相互作用およびノコギリヤシ果実抽出液（SPE）の排尿障害に対する有効性を明らかにすることを目的とした。

GBE は認知機能改善を目的に使用される機能性食品である。我々は、肝薬物代謝酵素のチトクローム P450（CYP）への影響として、健常人への GBE28 日間連続投与が CYP2C9 の基質であるトルブタミドの血中濃度時間曲線下面積（AUC）を減少させ、CYP3A4 の基質であるミダゾラムの AUC を増加させることを報告した。今回は GBE の単回投与が CYP2C9 および CYP3A4 に及ぼす影響を明らかにする目的で、GBE とトルブタミドおよびミダゾラムを同時に単回投与し両薬物の体内動態について検討した。また SPE は前立腺肥大による排尿障害改善を目的に使用される健康食品である。SPE は 5 $\alpha$ -reductase の阻害などにより前立腺肥大を抑制することが示唆されているが、*in vivo*における薬理作用は未だ明らかでない。SPE の下部尿路に対する薬理作用を明らかにするため、排尿機

能ならびに、排尿障害の薬物治療において標的部位となる下部尿路 $\alpha_1$  及びムスカリン性受容体に対する作用を検討した。

B. 研究方法

イチヨウ葉エキスの相互作用の検討

研究参加への文書同意が得られた健常人男性 9 名（年齢：24.7 $\pm$ 3.1 歳、平均体重：68.5 $\pm$ 5.5 kg, Mean $\pm$ SD）を対象とした。試験前日 22 時より絶食条件下、トルブタミド（125 mg）を経口投与した。その後 1 時間において 75g グルコースおよびミダゾラム（8 mg）を単回経口投与後、24 時間まで経時的に採血および採尿を行った。十分な washout 期間後、試験前日より絶食条件下で GBE（120 mg）を経口投与し、GBE 投与 1 時間後において GBE 投与前と同様にトルブタミドを投与し、その 1 時間後にグルコースおよびミダゾラムの投与を行い、経時的に採血および採尿した。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。

（倫理面への配慮）

本研究プロトコールは浜松医科大学倫理



委員会の承認を得た。

ノコギリヤシ果実抽出液の排尿機能に及ぼす影響

排尿機能の測定は頻尿モデルラットを用いる麻酔下シストメトリーにより行った。ラットに SPE (12, 20 mg/kg) 十二指腸内投与用並びに膀胱内圧測定用のカテーテルを留置後、0.1%酢酸溶液を膀胱内に持続的に注入し排尿間隔および一回排尿量を測定した。また SPE の受容体結合親和性を調べるため、各受容体の標識リガンド ( $\alpha_1$  受容体: [3H]prazosin、ムスカリン性受容体: [3H]NMS) を用いるラジオレセプターアッセイにより SPE 存在下におけるラット前立腺及び膀胱への両リガンドの特異的結合を測定し、その抑制効力 (IC50) を算出した。さらに、SPE (6, 60, 600 mg/kg) をラットに 4 週間反復経口投与し、血液検査値及び肝薬物代謝酵素活性を調べた。

C. 研究結果

イチョウ葉エキスの相互作用の検討

GBE の同時投与によりトルブタミドの消失半減期、最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ )、分布容積 (Vd/F) および平均滞留時間 (MRT) は、投与前に比べそれぞれ 29, 25, 26 および 30%有意に増加した (Fig.1, Table 1)。一方、トルブタミドの代謝物である 4 水酸化トルブタミドの  $C_{max}$  は 41%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は認められなかった。GBE 投与後における血漿中のトルブタミドと代謝物の AUC 比 ( $AUC_{tolb}/AUC_{4OHtolb}$ ) は、投与前に比べ 1.9 倍有意に高値を示した。75g グルコース経口投与後におけるトルブタミドの血液中グルコース濃度上昇抑制作用は、

GBE 投与前後で有意な差異は認められなかった。GBE の同時投与はミダゾラムの薬物動態学的パラメータに有意な影響を及ぼさなかった (Fig.1, Table 1)。

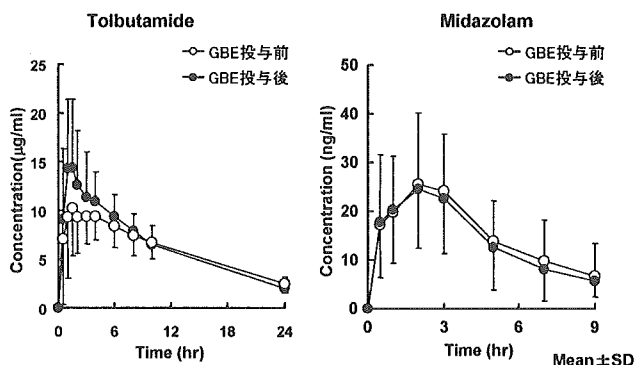


Fig. 1 イチョウ葉エキス投与前および単回投与後におけるトルブタミドおよびミダゾラムの血漿中濃度推移

Table 1 イチョウ葉エキス投与前と単回投与後におけるトルブタミドおよびミダゾラムの薬物動態学的パラメータ

Pharmacokinetic parameter	GBE 投与前	GBE 投与後
<b>Tolbutamide</b>		
$t_{1/2}$ (hr)	7.91±2.6	10.2± 2.5***
$AUC_{0-\infty}$ (hr · mg/ml)	182±59	185± 41
CL/F (ml/hr/kg)	11.3±2.7	10.7± 1.5
MRT (hr)	11.6±4.3	15.0± 4.3***
Vd/F (ml/kg)	124±35	156± 36**
$AUC_{tolb}/AUC_{4OHtolb}$	47.5±15.1	90.6±65.9*
<b>Midazolam</b>		
$t_{1/2}$ (hr)	2.85±1.48	3.30±1.25
$AUC_{0-\infty}$ (hr · ng/ml)	159±102	159±83
CL <sub>r</sub> /F (ml/hr/kg)	0.948±0.354	0.990±0.519
MRT (hr)	5.09±2.41	5.51±1.63
Vd/F (ml/kg)	3.53±1.60	4.68±3.81
$AUC_{Mid}/AUC_{1OHMid}$	4.33±3.25	2.39±1.20

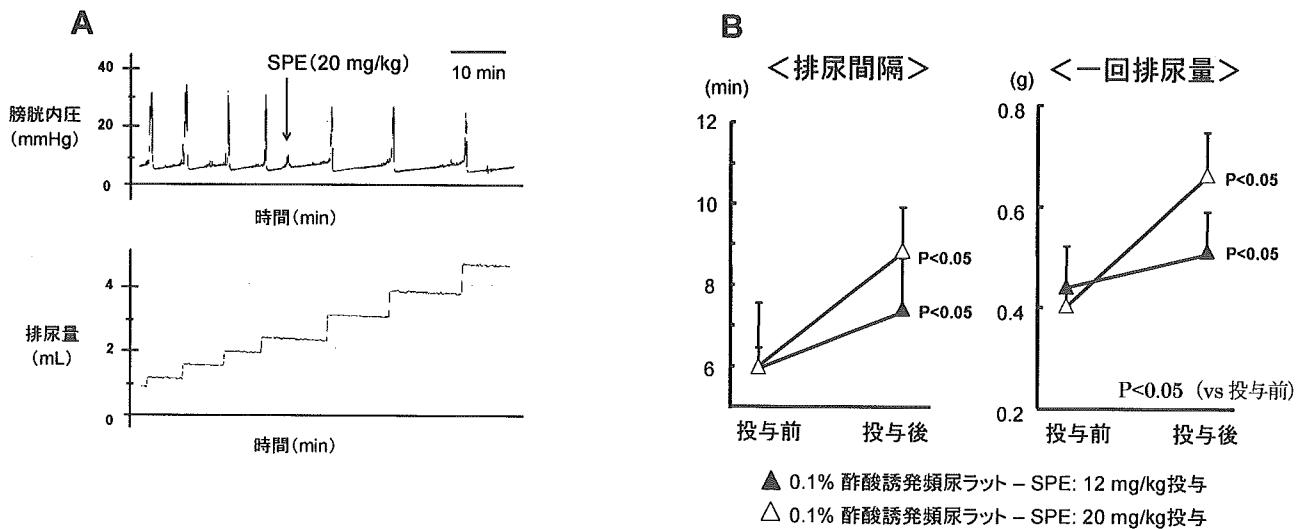


Fig. 2 酢酸誘発頻尿ラットにおける SPE 投与時の膀胱内圧と排尿量の変化(A)および SPE 投与前後の排尿パラメータの変化(B)

#### ノコギリヤシ果実抽出液の排尿機能に及ぼす影響

SPE の排尿障害に対する作用を検討したところ、酢酸誘発頻尿ラットシストメトリ実験において、排尿間隔を有意に延長し一回排尿量を有意に増加することが明らかになった (Fig. 2A)。この SPE の頻尿改善作用は、正常ラットの場合より低用量で発現したことから病態特異的であった (Fig. 2B)。また、SPE は臨床薬と同様に前立腺および膀胱の自律神経受容体に結合し、 $IC_{50}$  の比較より SPE の受容体結合活性は  $\alpha_1$  受容体よりムスカリン性受容体に対し 4 倍高いことが示された。さらに SPE 反復投与により血液検査値および肝薬物代謝酵素に殆んど影響しなかった。

#### D. 考察

GBE は臨床薬との同時投与により CYP2C9 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、医薬品との併用には注意が必要で

あると考えられた。SPE は前立腺肥大や過活動膀胱による排尿障害に対し、前立腺や膀胱の自律神経受容体を遮断することにより、改善作用を示すことが示唆された。また、医薬品との併用により相互作用を起こす可能性は少ないと推察された。

#### E. 結論

GBE は臨床薬との同時投与により CYP2C9 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および SPE は排尿障害改善作用を示すことが示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Tomomi Oki, Mayumi Suzuki, Yasuhiko Nishioka, Akio Yasuda, Keizo Umegaki and Shizuo Yamada: Effects of Saw palmetto extract on micturition reflex of rats and its autonomic receptor binding activity. J.

Urol., 173, 1395-1399, (2005)

- 2) 鈴木真由美、隠岐知美、丸山修治、高木由希子、梅垣敬三、西岡安彦、安田昭男、山田静雄：ラットの排尿機能及び下部尿路受容体に対するノコギリヤシ果実抽出液の薬理作用. 日本排尿機能学会誌, 16, 191-201 (2005)

## 2. 学会発表

- 1) 隠岐知美、鈴木真由美、武田正之、大塚篤史、新保 斉、影山慎二、大園誠一郎、山田静雄：ノコギリヤシ果実抽出液の下部尿路受容体に対する作用. 第93回日本泌尿器科学会総会(東京)、講演要旨集、p.141、2005年4月14日
- 2) Tomomi Oki, Chihiro Takeuchi, Mayumi Suzuki, Kuniyoshi Shimizu, Ryuichiro Kondo, Keizo Umegaki, Shizuo Yamada: Effect of Saw palmetto extract on autonomic receptors in the lower urinary tract of rats. Int. Continence Ann. Meeting (Montreal, Canada), Abstr.,286, 2005, Aug. 30-Sep. 2
- 3) 隠岐知美、鈴木真由美、丸山修治、高木由希子、梅垣敬三、西岡安彦、安田

昭男、山田静雄：メディカルハーブ、ノコギリヤシ果実抽出液の排尿障害改善作用. 第12回日本排尿機能学会(松本)シンポジウム2：前立腺肥大症の研究・異なる視点からの新しい展開、講演要旨集、p.77、2005年10月6日

- 4) 山田静雄、隠岐知美、鈴木真由美、平野和史、丸山修治、内田信也、山田 浩、梅垣敬三、大橋京一：メディカルハーブの薬効解析と臨床薬との相互作用. 第26回日本臨床薬理学会年会(別府)シンポジウム10:代替医療と臨床薬理、講演要旨集、S123、2005年12月2日

## 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

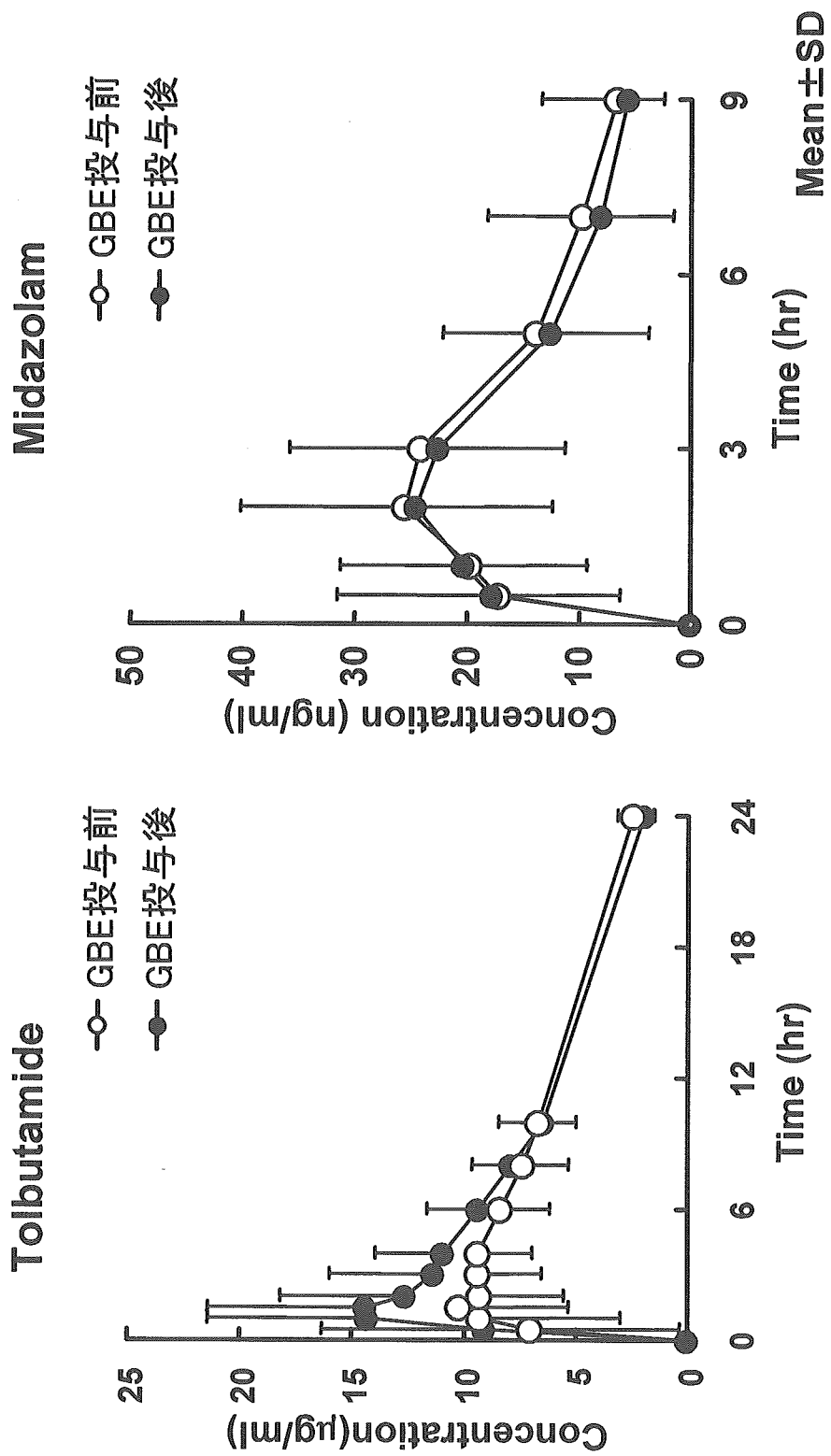


Fig. 1 イチヨウ葉エキス投与前および単回投与後におけるトルブタミドおよびミダゾラムの血漿中濃度推移