

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

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～18 年度 総合研究報告書

主任研究者：齋藤衛郎

平成 19 (2007 年) 年 3 月

目 次

I. 研究組織	1
II. 総合研究報告.....	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. 研究成果の刊行に関する一覧表	36
IV. 研究成果の刊行物・別刷	39

研究組織

研究者名	分担した研究項目	研究実施場所	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16年4月1日～ 平成19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	東邦大学医療センター 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 斎藤衛郎 独立行政法人 国立健康・栄養研究所 食品機能プロジェクトリーダー

本研究では、過去 3 年に渡り、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した。

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へのいわゆる健康食品による肝障害に関する全国アンケート調査から得られた 34 例の報告例に、DDW-Japan2004 ワークショップでの報告例 45 例を加えた計 79 例を対象として解析を行った。報告事例は、比較的高齢、女性の報告例が多く、肝細胞障害型、急性型が多いことが明らかとなった。原因と考えられた健康食品は多岐にわたっていたが、ウコンを含む食品が最も多かった。多くは寛解・軽快に至ったが、死亡も 2 例報告された。平成 16 年～18 年の研究協力施設（5 施設）における発生事例についての調査でも 21 例が報告され、背景因子、肝障害のタイプなどの傾向は全国調査と同様であった。原因食品はやはり多岐にわたっていた。多くの健康食品が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ことなどについて、一般への啓蒙が必要と思われた。ウコンについては肝障害発症機序の解析を試みた。B 型肝炎ウイルスキャリアのモデルマウスへの投与実験では肝障害を認めなかったが、今後、同モデルなどを用いて、肝障害の重症化への関与について検討予定である。（各務）

イチョウ葉抽出液（GBE）は高齢ラットに反復経口投与することにより、血糖降下剤、トルブタミドの血糖降下作用の減弱作用と薬物代謝酵素誘導作用を示した。さらに、GBE は健康人への反復経口投与により、トルブタミド及び催眠薬のミダゾラムの薬物動態（消失半減期、最高血漿中濃度、分布容積及び平均滞留時間）に有意な影響を及ぼしたことから、医薬品との相互作用を起こす可能性が示された。ノコギリヤシ果実抽出液（SPE）は、ラットにおける酢酸誘発頻尿症状を有意に改善した。また、ラット及びヒト摘出前立腺並びに膀胱の α_1 受容体、ムスカリン性受容体及びカルシウム拮抗薬受容体に結合活性を示すことが明らかになった。SPE の反復経口投与によっても、ラット前立腺及び膀胱の受容体に結合活性を示すこと並びにテストステロン投与前立腺肥大ラットの前立腺受容体異常を是正することが示された。これより SPE は下部尿路受容体に対する直接的作用により、前立腺肥大の機能的閉塞の解除や過活動膀胱の抑制などにより排尿障害改善作用を示すことが示唆された。また、SPE の反復投与は、ラットの肝臓薬物代謝酵素活性及び血液検査値に影響しなかったことから、SPE は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。

泌尿器科臨床医との健康食品使用状況調査研究において、 α_1 受容体遮断薬内服中の前立腺肥大症患者の 64.2% が健康食品を使用していた。排尿に関する健康食品であるノコギリヤシ、かぼちゃの種を 11.7% が使用しており、使用していない群に比べて、 α_1 受容体遮断薬の服薬期間が有意に短く、前立腺特異抗原（PSA）が高い傾向がみられた。PSA が高いという事実が排尿に関する健康食品の使用への動機付けとなることが示唆された。医薬品と健康食品の併用が多くみられ、健康食品に期待する傾向がみうけられた。（山田）

特定保健用食品が、数多く承認され、多くの人に汎用されるようになったが、健康人のみならずすでに疾病を持った人も多くが、それぞれの薬物療法を受けながら、さらに特定保健用食品をとっている例もある。しかし、その相互作用、安全性に対して、これまで、検討がされていない。本研究では、増加しつつある糖尿病患者、高血圧患者に対して、特定保健用食品の中でも、相互作用が懸念される組み合わせを取り上げた。[1] 糖尿病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。また特定保健食品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 20g/

日、15g/日を摂食した結果、血糖は不変。インスリン値はやや低下した。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、糖尿病患者でビッグアノイド剤(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。[2] 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、糖尿病患者において考えられる。そこで、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。詳細に個々を見ると、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。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。[3] 高血圧治療では、現在、アンギオテンシン α 受容体拮抗剤(ARB)が開発され、汎用されている。一方、特定保健用食品の中で、このレニン・アンギオテンシン系の昇圧機構の中で、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害作用を有するとされるアミールSがあり、血圧の高めの人に推奨されている。ARB服用者にさらに、このACE阻害作用を有するアミールSを摂取した場合の安全性、降圧効果の相加、あるいは相乗作用の有無を検証した。今回、ARBを内服している患者に、アミールSを2ヶ月間摂取してもらった。併用後、早朝、夕食前、眠前の各血圧、血糖関連項目、副作用項目において摂取前後で有意差をほとんど認めなかった。一方、HDL-コレステロール増加作用、血管弾性率指標CAVIの改善は見られ、抗動脈硬化作用は期待された。以上から、今回は、特に健康被害を疑わせるものは見出せなかったが、カフェインの多用には、懸念が持たれた。(白井)

特定保健用食品の組み合わせ摂取の有用性を臨床的に評価した。大豆蛋白(10g/日)とカテキン茶(40mg)、植物ステロール添加ジアシルグリセロール(10g、エコナ)と低分子化アルギン酸ナトリウム(4g、コレスケア)、植物ステロール添加マヨネーズ(15g、サラリア)とコレスケアの組み合わせである。共にそれぞれの組み合わせによりLDL-Cは5-10%低下、HDL-Cの有意の増加、アディポネクチンの有意の上昇が認められ、安全性には問題がみられなかった。それぞれ両食品の組み合わせに明らかな有用性が認められた。(中村)

[H16] ガルシニア摂取による精巣毒性発現機序: ダイエット食品素材ガルシニアについて、成熟雄ラットで精巣毒性発現の検討、雌ラットで雌性生殖器への影響について検討した。ガルシニアを成熟雄ラットに過剰摂取させた結果、短期間(28日間)でも精巣に影響が出始めていることが明らかとなった。一方、雌に関しては、短期間(28日間)でも脂肪組織はガルシニア摂取で有意な低下が認められたが、卵巣、子宮等への影響は見られなかった。[H16] シトラスアウランチウム(CA)の体脂肪蓄積抑制効果と安全性: ダイエット食品素材、CAを通常量から過剰量まで高脂肪食投与ラットに投与して検討した。CAの脂肪蓄積抑制作用は低かった。過剰摂取で血漿アドレナリン濃度が上昇し、尿中アドレナリン排泄が増加したが、心臓毒性は認められず、安全性の面では特に問題はなかったことが推測された。CAを胃管チューブで投与した場合も同様の結果であった。[H18] カフェイン、茶カテキン併用時のCAの有効性と安全性: ダイエット食品素材CAと日常レベルのカフェイン及び茶カテキンの併用時の有用性、安全性についてラットを用いて検討した。日常レベルのカフェイン及び茶カテキンと併用しても、CAの有効性としての脂肪蓄積抑制作用は低かったが、有害作用も認められなかった。[H17] 明日葉の有効性と安全性: 明日葉を通常量から過剰量までコレステロール食投与ラットに投与して有効性と健康影響を検討した。明日葉摂取により有意な糞中胆汁酸の排泄亢進を認めた。明日葉を過剰摂取しても、安全性の面で特に問題はなかった。[H17] メリロートの有効性と安全性: メリロートを通常量から過剰量まで高脂肪食投与通常ラット及びII型糖尿病モデルのOLETFラットに長期間投与した。メリロート摂取は、通常ラットおよびOLETFラットにおいて、有効性、安全性とも特に顕著な変化は観察されなかった。[H18] L-カルニチンの有効性と安全性: L-カルニチンを通常量から過剰量まで添加した高脂肪食をラッ

トに与え、有効性と過剰摂取による健康影響を調べた。L-カルニチン摂取は脂質代謝を亢進せず体脂肪蓄積の改善効果を示さなかった。過剰摂取による尿細管上皮内好酸性物質を観察したため今後も検討が必要と考えられた。[H18]クルクミンの有効性と安全性：クルクミンを通常量から過剰量まで添加した食餌をラットに与え、有効性と過剰摂取による健康影響を調べた。クルクミン過剰摂取は、血清脂質濃度改善効果の可能性と病理組織学的安全性が示唆された。以上より、過剰摂取を避ければ安全性上特に問題となるものはなかったが、ガルシニアの場合には注意が必要である。(斎藤)

分担研究者

斎藤衛郎 独立行政法人国立健康・栄養研究所
食品機能プロジェクトリーダー
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 東邦大学医療センター佐倉病院
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人も合わせると実に8人に一人、成人に限れば6人に一人の割合という現実にも直面している。さらに近年では肥満に伴うメタリックシンドロームが注目を集めて来ている。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。しかし一方で、健康食品は、その多様性から有効性のみならず安全性への懸

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ついて肝障害などの診断基準の確立と健康被害の機序の解明とともに、健康食品および特定保健用食品の医薬品との相互作用、薬効に及ぼす影響の検討、類似の作用機序を持つ特定保健用食品の複数併用摂取の安全性及び有用性の検討を健康人及び軽度異常、あるいは薬剤療法を受けている生活習慣病患者で検討した。また、モデル動物を用いていわゆる健康食品、特にダイエット食品を中心として有効性と過剰摂取の安全性の検討を行うことを目的とした。過去3年間に渡り以下のような検討を行った。

いわゆる健康食品による肝障害発症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た。さらに、報告事例の多い健康食品については、肝障害の発症機序、発症のリスクについて解析した。また、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も検討した。(各務)

近年、健康増進や疾患の予防・治療を目的に自然食品や健康食品への関心が高まっている。特に高齢者では、医薬品とともに健康食品の摂取率が高く、この傾向は今後益々増加すると予想される。一方、健康食品の過剰摂取や医薬品との相互作用による有害事象が報告され、それ

らの有効性及び安全性の科学的解析が重要となっている。欧米で民間薬として伝承されてきたメディカルハーブは様々な疾患に広く利用され続け、本邦でも健康食品として販売されブームとなりつつある。特に高齢者に服用率が高いイチョウ葉及びノコギリヤシ果実の各エキスは、欧州ではそれぞれ血液循環障害や老年性痴呆、前立腺肥大症に伴う排尿障害症状の改善・治療薬として処方されている。本研究は、これらのハーブ類の薬効・薬理作用機構及び臨床薬との相互作用・併用効果を薬学的見地から明らかにすることを目的とした。(山田)

[1] 糖尿病治療薬ビグアナイド剤の副作用には、乳酸アシドーシス発症が報告されており、また、特定保健用食品である中鎖中性脂肪(Middle chain triglyceride : MCT)は、高中性脂肪血症患者への有用性は高い一方、消化管からの吸収が早く、肝臓で β 酸化が促進され、ケトン体が多く産生し、その亢進によりケトアシドーシスを起こす可能性も指摘されている。そこで今回、糖尿病患者で糖尿病治療薬ビグアナイド剤を内服している患者に、中鎖中性脂肪を摂取してもらい、その単独効果を明らかにすると共に併用による効果の減弱の有無、有用性、安全性を検証した。 [2] 近年、糖尿病、及びその予備群の増加は著しい。一方、特定保健用食品は多くの人に愛用されており、体脂肪を減らす作用があるとされる緑茶、ウーロン茶も多数の人々によって摂取されている。ヘルシア緑茶にはカテキンが含まれ、抗酸化作用があるなど好ましい効果が考えられているがカフェインも含まれる。このカフェインには若干の血糖上昇作用があり、摂取が多いと、血糖の上がりやすい糖尿病患者の中には、血糖コントロールが悪化する可能性が考えられる。そこで、今回、糖尿病患者ですでに血糖降下剤であるスルフォニルウレア剤を服用している患者に対してヘルシア緑茶(350ml、80mg カフェイン)を2ヶ月間、摂

取してもらい糖・脂質代謝への影響を検証することにした。 [3] 特定保健用食品の中には血圧降下作用があるとされているものがあり、その中で、アンギオテンシン変換酵素阻害作用を介するとされるものがある(アミールS)。高血圧患者で、アンギオテンシンIIレセプター拮抗剤を服用している患者での併用効果特に、血圧降下に及ぼす影響を明らかにした。加えて、糖代謝、脂質代謝、動脈硬化指標である血管弾性率を反映するCAVIへの影響を明らかにした。

(白井)

生活習慣病およびその予備状態が増加しつつあり、メタボリックシンドロームを含めてその対策が重要とされている。その対応策の一環として、肥満、血清脂質、血糖、血圧などに対する特定保健用食品(以下特保食品)が許可され流通しつつある。また、これら特保食品を継続摂取している例で、同様の許可表示を持つ食品を一種類以上組み合わせで使用する場合も、次第に多くなっている。これら特保食品は、その有効性、安全性について個々については評価されているが併用された場合についてはその有用性・安全性の評価は十分とはいえない。かかる観点より、我々はエコナ油と茶カテキンの併用について、大豆蛋白と茶カテキンの併用、植物ステロール添加エコナ油と低分子化アルギン酸ナトリウムの併用などについて検討し報告してきた。エコナ油(ジアシルグリセロール)と異なる通常植物性油脂に6~8%の植物ステロールエステルを含むマヨネーズ(ピュアセレクトサラリア)と食物繊維(低分子化アルギン酸ナトリウム(コレスケア)との併用について、その有効性と安全性を臨床的に検討した。(中村)

近年、痩身を目的としたダイエット食品のように、特定の効用を標榜するいわゆる健康食品が多種流通している。ダイエット食品に関しては、痩身願望から過剰摂取が懸念され、摂取に伴う事故も散見される。そこで、ダイエット食

品を中心に幾つかの代表的な健康食品及び健康食品素材を取り上げ、それらの安全性及び有効性を動物モデルを用いて検討した。ここでは、ハーブ類に属するダイエット用健康食品として、ガルシニア、シトラスアウランチウム、メリロート、さらに循環器疾患の改善効果やダイエット効果を標榜する明日葉、クルクミン、L-カルニチンに関して、体脂肪の蓄積抑制や脂質代謝の改善効果等とともに、過剰摂取による安全性に関する検討を行ったが、過剰摂取により精巢毒性が発現するガルシニアに関しては、幼若ラットとともに成熟雄ラット及び雌ラットの生殖器への影響についても検討した。(斎藤)

B. 研究方法

肝障害事例調査、クルクミンと肝障害：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～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。さらに、平成16年～18年に研究協力施設（昭和大学第二内科、愛媛大学第三内科、久留米大学第二内科、帝京大学消化器内科、愛知医科大学消化器内科）において経験された健康食品によると考えられる21例の肝障害事例について、同様の検討を行った。また、今までの調査で、原因として多くあげられ、基礎疾患として肝疾患を持つものの割合が高かったウコンについては、B型肝炎ウイルス（HBV）遺伝子トランスジェニックマウス（Tg）に対する投与実験を行った。ウコンの主成分であるク

ルクミンを腹腔内に10日間連日投与（20, 100 μ g/mouse）し、その間の肝障害の程度について、野生型マウスと比較検討した。（各務）

イチヨウ葉エキス（GBE）：老齢ラットにおけるイチヨウ葉エキス（GBE）の経口投与実験

老齢ラットにGBE（0.6, 6, 60 mg/kg）を単回及び反復経口投与し、肝薬物代謝酵素チトクロームP450（CYP）の酵素含量及び酵素活性を測定した。また、トルブタミドの血糖低下作用についても測定し、対照群の場合と比較した。

健常人におけるイチヨウ葉エキス（GBE）の経口投与による臨床試験

研究参加への文書同意が得られた健常成人男性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。GBE（360 mg/day）を28日間反復経口投与した。投与開始前と反復投与後において、試験前日22時より絶食条件下、血糖降下剤のトルブタミド（125 mg）、グルコース及び催眠剤のミダゾラム（8 mg）を経口投与し、24時間まで経時的に採血及び採尿を行った。血漿及び尿中のトルブタミド及びミダゾラム及びそれらの代謝物の濃度をHPLC法により測定した。

ノコギリヤシ果実抽出液（SPE）：ノコギリヤシ果実抽出液（SPE）に関する実験

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。SPEの受容体結合活性を調べるため、各受容体の標識リガンドを用いるラジオレセプターアッセイにより前立腺及び膀胱の受容体を定量した。SPEの受容体結合親和性を調べるためには、各受容体の標識リガンド（ α_1 受容体： $[^3\text{H}]$ prazosin、ムスカリン性受容体： $[^3\text{H}]$ NMS、カルシウム拮抗薬受容体：

(+)-[³H]PN 200-110、ATP 受容体：
[³H]αβ-methylen-ATP) 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及びヒトの摘出前立腺と膀胱組織ホモジネートへの各リガンドの特異的結合の抑制作用を調べ、その抑制効力 (IC₅₀) を算出した。さらに、ラットにテストステロン及び SPE を 4 週間反復経口投与し、前立腺及び膀胱の受容体を測定した。SPE 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量及び酵素活性を測定した。

医薬品と健康食品：前立腺肥大患者での臨床薬と健康食品の併用に関する調査研究

泌尿器科専門クリニックで定期的な診察を受け、α₁R 遮断薬の内服中前立腺肥大症患者を対象として、健康食品の使用と医薬品との併用状況、排尿状態、前立腺容量、残尿量、PSA 値を評価した。

(倫理面への配慮)

健常成人での GBE 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。ヒト組織の利用は静岡県立大学、山梨大学医学部および浜松医科大学の各倫理委員会の承認を得た。

(山田)

糖尿病治療薬と中鎖中性脂肪：対象者：当院通院中の糖尿病患者 30 名(外来患者 20 名、入院患者 10 名：男性 12 名、女性 18 名)、平均年齢 62.8±8.2 歳 (39~73 歳)。ビッグアナイド剤は日本新薬製：グリコランを使用し、中鎖中性脂肪は日清サイエンス製(MCT パウダー、ノンプロテイン)を購入した。

①短期検討；入院患者 2 週間：中鎖中性脂肪(MCT パウダー) を 1.5 袋(≒20g)/日を入院食に混入する形で使用した。それぞれ、服用開始前、1 週後、2 週後に採血、採尿を行った。

②長期検討；外来患者 2 ヶ月間：中鎖中性脂肪(MCT パウダー)を 1 日 2 回、朝夕の食事時

に料理に混入する形で使用してもらった(1 袋 13g、1 回につき半袋、1 日 1 袋)。開始から 8 週間、同様に服用してもらった。また本試験は東邦大学医学部佐倉病院の倫理委員会で承認を得た。

カフェインと血糖降下剤：対象者：対象は、2 型糖尿病患者 20 名(男性 10 名、女性 10 名)で、平均年齢 59.45±13.4 歳 (36~79 歳)。治療薬として、スルフォニルウレア剤を服用中の者とした。緑茶(ヘルシア緑茶®：花王)を一本(350ml)、毎日、飲用してもらった。

ラクトリペプチドと高血圧治療薬：対象者は、ARB を服用中の高血圧患者 20 名、平均年齢 69.4±4.2 歳。アミール S (カルピス) を 1 内服、投与前、1 ヶ月、2 ヶ月で観察した。(白井)

大豆蛋白とカテキン：大豆蛋白とカテキン併用では平均年齢 62.7±5.6 才の男性 4 名、女性 16 名計 20 名である。食事療法、あるいは一部薬物療法併用中で、比較的安定した総コレステロール値を示し、総コレステロール値が 220mg/dL 以上の例で、本試験の内容説明を理解し、参加の同意を文書にて提出している。

大豆蛋白(豆乳)(不二製油株式会社)、1 日 10g を 3 ヶ月間飲用し、2 ヶ月目 1 ヶ月間高濃度カテキン(ヘルシア緑茶カテキン 540mg/350ml)(花王株式会社)の飲用を併用した。なお、カテキン摂取は、毎朝必ず 1/2 本以上は摂取することにし、採血日も同様の摂取をすすめてある。

エコナ油とコレステケア併用では高血圧、あるいは高脂血症にて通院中の平均年齢 60.3±11.4 才の男性 4 名、女性 15 名計 19 名である。一部はカルシウム拮抗薬、あるいはプラバスタチンにてコントロールされているが、血清コレステロール値はなお軽度に高値を維持し安定している症例である。いずれにせよ総コレステロール値が 220mg/dL 以上で、当施設における倫理委員会にて了承されたプロトコールにつき、本試験

の内容を説明し、理解されると共に、参加の同意を文書にて提出している。

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：5%植物ステロール添加のジアシルグリセロール（以下エコナ油、花王（株））1日10g（小袋包装）を3ヶ月間摂取し、2ヶ月目に低分子化アルギン酸ナトリウム（以下コレスケア、大正製薬（株））1缶（4g）を1ヶ月間併用し、その後1ヶ月エコナ油10g/日を摂取した。その際、確実に摂り得るように、小袋に精確に分包したものである。

植物ステロール添加マヨネーズと低分子化アルギン酸ナトリウム：マヨネーズとコレスケア併用では、当財団における倫理委員会にて承認を得たプロトコルについて、十分理解し参加を文書にて申し出た16例を対象とした。比較的安定した軽症高コレステロール血症の女性12例、男性4例、計16例であり、平均年齢は58.9才である。スタチン系コレステロール低下薬を服用中であっても、総コレステロール値が200mg/dL以下でない場合は安定している限りエントリーされている。

各症例には、植物ステロールエステルを8%含むマヨネーズ（ピュアセレクトサラリア、以下サラリア、味の素（株））を連日、分包された15g、12週間摂取し、途中の5週目より8週目最終まで、低分子化アルギン酸ナトリウム（以下コレスケア、大正製薬（株））1日1缶（4g）摂取を併用した。その間、単独摂取開始時、併用開始時、併用終了時、単独摂取終了時の計4回、早朝空腹時採血し、血清脂質、肝機能検査、BUN、クレアチニンの腎機能検査、さらに末梢血液について測定した。同時に自覚症状の間診、体重、血圧（収縮期、拡張期）測定、脈拍測定を行った。さらに、炎症マーカーとして高感度CRP（hs CRP）、動脈硬化のマーカーとして一部MDA（マロンデアルデヒド）、アディポネクチンも測定した。（中村）

ガルシニア：幼若及び成熟ラットに関しては、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、卵巣についてはコレステロール生合成の中間体で、かつ、それぞれ卵母細胞の減数分裂開始のシグナル物質であるFF-MAS、精母細胞の減数分裂開始のシグナル物質であるT-MAS、及びコレステロール量の測定を行った。

シトラスアウランチウム（CA）：【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、5,000 mg/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200 mg/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、300、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。

CA+カフェイン+茶カテキン：シネフリンを含む有する CA (1,000 mg/kg diet)を、単独で、あるいはカフェイン(100mg/kg diet)、茶カテキン (500mg/kg diet)と共に、高脂肪食(脂質 20wt%) に混合してラット (9 週齢) に 44 または 45 日間自由摂食させた。本検討で用いた CA 量はヒトの摂取目安量を体重換算した 2~25 倍過剰量、カフェイン及び茶カテキンの量は日常的に摂取可能な量である。これらの CA 摂取試験において、血液及び各種組織を採取し、各種生化学的指標及び病理組織学的検査を行い、有効性と安全性について検討した。

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、ヒト 1 日摂取目安量をラット体重に換算した量 (17mg/100g BW(x1)) から 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の分析を行った。また腎臓および肝臓は病理組織学的観察を行った。

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(0.5 mg/100g BW)、10、x50、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、肝機能指標値の分析を行った。腎臓および肝臓は病理組織学的検討を行った。

クルクミン：8 週齢の Wistar 系雄ラットにクルクミンを含まない AIN-93G 組成の食餌を与えた群をコントロールとした。秋ウコン (クルクミン含量約 3%) の 1 日摂取量を約 10 g (体重 60 kg の成人) としたときのクルクミン摂取量は、0.3g となる。そこでラットの体重換算で 0.5mg を一日で摂取する群を x1 とし、x10 (5 mg) および x100 (50 mg) クルクミン量になるよう飼料に添加し 4 週間与えた。血液および各種組織を採取し各種生化学的指標及び病理組織学的

検査を行った。

L-カルニチン：5 週齢の Wistar 系雄ラットにエネルギー比 40% の大豆油を含み、x1(1 mg/100g B.W.)、x10、x100 量の L-カルニチンを添加した飼料を 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、 β 酸化関連酵素であるカルニチンパルミトイルアシルトランスフェラーゼ(CPT)活性を測定した。また、病理組織学的観察を行った。(斎藤)

(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

肝障害事例調査、クルクミンと肝障害：肝臓学会評議員を対象とした調査および DDW-J ワークショップでの調査 (全国調査) で、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（表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、肝細胞障害型56例、胆汁うっ滞型11例、混合型10例、分類不能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、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型肝炎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。既存の薬物性肝障害診断基準（DDW-J 2002基準、あるいはDDW-J 2004基準）を用いた場合の診断困難例（「可能性低い」と判定された例）は9例認めしたが、診断困難例の頻度には施設間での差を認めた。

研究協力5施設においては、平成16年～平成18年の期間に、いわゆる健康食品による肝障害は21例報告された（協力施設調査）。原因別では、ウコン、青汁が各3例（ただし、1例は両食品を摂取）と最も多く報告されたが、他の16例はいずれも単独の報告事例であった。全国調査でウコンについて多く報告されたアガリクスも、協力施設調査での報告事例は1例のみであった。原因と疑われた健康食品は多岐にわたっており、複数食品の摂取例でのものを全て含めると31種類に及んでいた（表2）。肝障害事例の平均年齢

は55±14歳、男性7例、女性14例。比較的高齢で女性が多いなど、全国調査と同様の傾向を示した。肝障害のタイプは、肝細胞障害型15例、胆汁うっ滞型4例、混合型2例。病型は、急性肝炎型が20例とほとんどを占め、慢性肝炎の急性増悪型を1例のみ認めた。肝障害タイプ、病型とも、やはり全国調査と同様の傾向であった。肝疾患を基礎疾患として持つものは9例に及んでいた。薬物性肝障害の診断基準（DDW-J 2004基準）を用いてのスコアリングでは、全事例が「可能性あり」から「可能性高い」と診断されており、同診断基準を用いることに関する問題点は認めなかった。転帰は寛解12例、軽快9例であり、協力施設調査の報告事例においては劇症肝炎などの重症事例は認めなかった。

HBV-Tgへのクルクミン投与実験では、10日間の投与期間中、ALT値の変動は認めなかった。投与10日目のALT値は、20µg/mouse投与群で47±9 IU/l、100µg/mouse投与群で43±6 IU/lと、いずれも非投与群の64±8 IU/lとの間で差を認めなかった（各3匹/グループ）。野生型マウス（B10.D2）に投与した場合も、同様に肝障害は認めなかった。（各務）

イチョウ葉エキス（GBE）：イチョウ葉エキス（GBE）と臨床薬との相互作用

GBEを反復経口投与した老齢ラットにおいて、肝薬物代謝酵素チトクロームP450（CYP）の誘導作用に加え、抗糖尿病薬のトルブタミド経口投与後の血糖降下作用が対照群に比べ有意に減弱することが明らかになった。一方、GBEの単回経口投与ではトルブタミドによる血糖低下作用が増強され、肝薬物代謝酵素（CYP2C9）の競合的拮抗によるトルブタミド代謝の阻害作用が示唆された。

次いで、これらのラットでの結果を基に健常人における臨床試験を実施した。健常人にGBE（360 mg）を28日間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-時間曲線下面積（AUC）及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、GBE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、GBE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（CYP3A4の基質）の経口投与後血漿中濃度のAUCはGBE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、GBEは、臨床において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。

ノコギリヤシ果実抽出液（SPE）：ノコギリヤシ果実抽出液（SPE）の排尿機能、下部尿路受容体、肝臓薬物代謝酵素及び臨床血液検査値に対する作用

酢酸誘発頻尿ラットのシストメトリー実験においてSPEを十二指腸内投与することにより、排尿間隔、一回排尿量及び膀胱容量の有意な増加並びに最大膀胱収縮圧の有意な低下を認め、こ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。

各受容体の選択的標識リガンドを用いたラジオレセプターアッセイにより、SPEは前立腺 α_1 受容体及び膀胱ムスカリン性受容体と1,4-DHP系カルシウム拮抗薬受容体に結合活性を示し、その作用は他の受容体に比べムスカリン性受容体に対し2-4倍高いことが示された。また、SPEはヒト前立腺及び膀胱の受容体に対しても結合活性を有することが示された。さらに、スキャッチャード解析よりSPEは各受容体に対し非競合的結合様式を示すことが明らかになった。SPE

はラットに反復経口投与することによっても下部尿路の α_1 受容体及びムスカリン性受容体に結合活性を示した。また、SPEの反復投与はテストステロン誘発肥大前立腺において認めた α_1 受容体数の増加を抑制した。

近年、健康食品と医薬品との併用による相互作用が懸念されているが、SPEの反復投与は、ラットにおける肝臓薬物代謝酵素活性及び血液検査値に有意な影響を示さなかったことから、医薬品との代謝過程における相互作用の可能性は少ないと考えられた。

医薬品と健康食品：前立腺肥大患者での臨床薬と健康食品の併用に関する調査研究

調査した α_1 遮断薬内服中の前立腺肥大症患者81例中49例(64.2%)が健康食品を使用していた。排尿に関する健康食品であるノコギリヤシ、かぼちゃの種を9例(11.7%)が使用しており、使用していない群（72例）に比べて、 α_1 遮断薬の服薬期間が有意に短く、PSAが高い傾向がみられた。PSAが高いという事実が排尿に関する健康食品の使用への動機付けとなることが示唆された。医薬品と健康食品の併用が多くみられ、健康食品に期待する傾向がみうけられた。（山田）

糖尿病治療薬と中鎖中性脂肪：

I 短期検討

<血糖関連>

空腹時血糖値は、摂取前に比し2週後に低下認めたが、有意差はなく、インスリン値は、1週目に低下したが有意ではなかった。HOMA-Rは1週目に低下認めたが、有意差はなかった。HbA1cは、摂取前に比べて大きな変化はなかった。

<副作用関連、その他検査>

肝機能検査では、全体で異常変動を認めず、個々の例でも異常値を示した例は、一例も認められなかった。また、血中乳酸ケトン体尿中ケトン体、尿pHも異常は示さなかった。

II 長期検討

<血糖関連>

空腹時血糖値は、摂取前に比し8週目に低下を認めたが、有意差はなくインスリン値は、4週目、8週目に増加したが有意ではなかったHOMA-Rは4、8週目と徐々に低下認めたが、有意差はなかった。HbA1cは、服用前に比べて4週目にやや増加を認め、8週目に低下を認めた。

<副作用関連、その他検査>

血中乳酸ケトン体尿中ケトン体尿 pH 異常は示さなかった。

カフェインと血糖降下剤：全体の平均は、体重、BMI: Body Mass Indexは、大きな変動はなかった。平均血糖を表す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、これらに有意差はなかったALT, AST, γ-GTP, ChEなどの肝機能検査では、全体で異常変動を認めず、個々の例でも異常値を示した例は、一例も認められなかった。腎機能も異常を示さなかった。

ラクトリペプチドと高血圧治療薬：

<血圧変動>

血圧は早朝、夕食前、眠前とも摂取前と比較し収縮期、拡張期血圧とも変化は認めなかった収縮期血圧が120mmHg前後で血圧が低めにコントロールされている患者において、過度に血圧が下がることはなかった。

<血糖、血清脂質>

血糖および平均血糖を表すHbA1cは投与前後で有意な変化は認めなかった。コレステロール値、中性脂肪値は摂取前後で有意な変動を認めなかった。HDL-コレステロールは2ヶ月目では有意差な上昇を認めた。

<副作用関連>

肝機能検査では、全体で異常変動を認めず、個々の例でも異常値を示した例は、一例も認められなかった。腎機能も異常を示さなかった。

<心血管系>

血管弾性能の指標となるCAVIは投与前後で

有意差は認めなかったが改善傾向を示した。(白井)

大豆蛋白とカテキン：

1. 有効性について

体重、BMI、体脂肪(%)、収縮期血圧(mmHg)、拡張期血圧(mmHg)、脈拍数/分についての変動を表3-1に示してある。体重、BMI、体脂肪率は、試験開始と共に微増を示した。血圧は収縮期、拡張期共に有意の変動はみられず、脈拍数も変化はみられなかった。カテキン併用にて、体重の変動、BMIの変化は認められなかった。

表3-2に、血中脂質など代謝物への影響についてまとめてある。総コレステロールは、豆乳摂取後4週にて3.3% ($p < 0.03$) の低下を示し、カテキン併用にて、その減少率は維持されている。トリグリセライドも豆乳摂取後4週で19.5% ($p < 0.02$) の有意の低下が認められ、カテキン併用にてほぼ同様の減少率が維持されている。低比重リポ蛋白(LDL)コレステロールも豆乳摂取4週で4.6% ($p < 0.07$) の減少傾向を示し、カテキン併用にて、ほぼそれに近い減少が認められている。高比重リポ蛋白(HDL)コレステロールは大豆蛋白摂取4週後に7.9%と有意に上昇を示しており、カテキン併用においても、なお前値に対して高い傾向を示している。総コレステロールからHDLコレステロールを引いたいわゆる非HDLコレステロールは、豆乳摂取4週後には7.4%と有意に減少を示しており、カテキン併用によっても前値に比較して5.3%の減少を有意に認めている。

血糖は大豆蛋白摂取ならびにカテキン併用後にやや増加を示したが、特に臨床的には問題とはなっていない。アディポネクチンは大豆蛋白摂取後、僅かに増加の傾向を認め、カテキン併用により4.5%有意に上昇している。カテキンを中止してもこの濃度は維持されている。MDA-LDLについては大豆蛋白摂取後21.8%有

意に減少しており、カテキン併用においても軽度ながら前値に復する傾向にあるが、なお前値に対して減少している。hs CRPは、全期間を通じて有意の変動は認められていない。

2. 安全性について

肝、腎機能、末梢血液所見に対する影響を表3-3に示してある。

AST(GOT)、ALT(GPT)は共に試験期間中、全く有意の変動は認められていない。LDHは大豆蛋白摂取後軽度の上昇の傾向にあるが、正常値の範囲での変化である。CPKの変動についても正常範囲内であるが、試験中に僅かに上昇している。腎機能においても大豆蛋白、あるいはカテキン併用により変動しているが、これもまた正常の範囲内での動きである。

末梢血液所見については、大豆蛋白摂取後、白血球の軽度の減少がみられるが、正常範囲内での変動である。赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットなども正常範囲内での変動である。MCV、MCH、MCHCなども正常範囲内での変動を示している。血小板数は大豆蛋白、カテキン併用により僅かに増加している。しかし、これもまた正常範囲内での変動である。

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：

1. 有効性について

表4-1に期間中の体重、体脂肪(%）、BMIの他、血圧、脈拍についての経過を示してある。体重には殆ど変化を認めず、体脂肪率、BMIにも期間中の変動は認められていない。この状況は、血液中の脂質など代謝産物を検討するには好条件であるといえよう。また、収縮期、拡張期血圧、脈拍にも変化は認められていない。

表4-2に、血中脂質、その他代謝物の変動を示してある。総コレステロール、LDLコレステロールはエコナ油摂取時に有意に減少を示している。コレステア併用時では前値に比し総コレステロール、LDLコレステロールのさらなる低下

は認められていない。個々の症例をみると、6例は明らかな減少傾向はみられており、症例により異なるものと思われる。しかしトリグリセライドに対しては、エコナ油にコレステア併用時が最も低い。しかもHDLコレステロールはエコナ油とコレステア併用で高くなり、エコナ油単独摂取時に最も高値となっている。同様の傾向はアディポネクチン値においても認められ、エコナ油とコレステアの併用で高くなり、最終的なエコナ油単独でも高値を保っている。

血糖、MDA-LDLには有意な変動は認められていない。hs CRPは1ヶ月後から低下の傾向があり、その状態が維持されている。

2. 安全性について

表4-3に肝機能、腎機能、末梢血液所見についてまとめてある。

GOT、GPT、LDHは、全期間を通じて全く変動は認められていない。CPKについても同様に殆ど変動は認められていない。Crは次第に減少しており、特にエコナ油とコレステア併用時に最も低い値を示しており、尿酸についてもほぼ同様の結果である。

末梢血液所見については、白血球、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットも特に臨床的に問題となる変化は認められていない。また、MCV、MCH、MCHCなども臨床的に問題となる変動はみられていない。また血小板数については、試験期間中、次第に増加する傾向がみられているが臨床的には問題とならない。

植物ステロール添加マヨネーズと低分子化アルギン酸ナトリウム：

1. 有効性について

表5-1に16例の平均値±標準偏差を一括して、体重、体脂肪(%）、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍を示してある。体重は全般を通じ増加の傾向にあるが、特に有意な変化ではない。体脂肪(%）、BMIも有意な変化はみられず、収縮期、拡張期血圧、脈拍共に有意な変動は認め

られなかった。

表5-2に一括して脂質、血糖、アディポネクチン、hs CRPの推移をまとめて示してある (Mean±S.D.)。総コレステロール (TC) はサラリア服用後250.6mg/dLより234.6mg/dL (-6.6%) へと有意に減少、以後持続して低下を維持している。同様に低比重リポ蛋白 (LDL) コレステロールも161.9mg/dLより140.2mg/dLへと13.4%の減少を示し、コレステア併用、サラリア単独摂取においてもそれぞれ有意に減少している。トリグリセライド (TG) はサラリア単独摂取時に増加する傾向はみられたが、コレステア併用で減少し、サラリア単独に戻ってから17.7%と有意に減少している。高比重リポ蛋白 (HDL) コレステロールはサラリア単独摂取で4.9%の上昇を認め、コレステア併用によっても前値に比し高値を維持しており、最終的にも5.8%の増加を認めている。

血糖値は、試験期間中はやや減少の傾向を示しており、特にサラリアとコレステア併用により3.6% ($p < 0.05$) の減少を認めている。アディポネクチンは、試験期間中上昇を認めている。サラリア単独摂取に比し、コレステア併用で前値に比べ13.1% ($p < 0.05$) の増加を示し、サラリア単独でも、上昇傾向を示している。Hs CRP値はコレステア併用時に有意ではないが減少を示し、サラリア単独に戻って増加 ($p < 0.05$) を示している。

2. 安全性について

表5-3に肝機能、腎機能の指標、ならびに末梢血液の所見について一括して示してある。

GOT(AST)は試験期間中有意の変化は認められていない。GPT(ALT)についてはコレステア併用で低下の傾向を示し、サラリア単独に戻ってからは前値に比し有意に減少している。LDH、CPKには期間中全く有意な変動は得られていない。BUNは期間中減少の傾向を示しており、サラリア単独、コレステア併用時には前値に比し

有意の減少がみられている。

クレアチニン (Cre) は僅かに上昇しており、コレステア併用時、サラリア単独時、共に有意の上昇を示したが、正常範囲内での変動である。

末梢血液所見においては試験期間中、白血球、赤血球、Hb、MCV、MCH、MCHC、血小板数には全く有意の変動は認められていない。Ht (%) が、前値に比し、最終のサラリア単独時に有意に上昇しているが、正常範囲内での変動である。(中村)

ガルシニア：成熟雄ラットでは、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が、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。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。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。

シトラスアウランテウム (CA)：実験1では、CA大量摂取 (5,000mg/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 (1,500mg/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。

CA+カフェイン+茶カテキン：日常レベルのカフェイン、茶カテキン併用により、CA の脂肪蓄積抑制効果が増強することはなかった。一方、CA 単独摂取時に懸念された心臓毒性は、今回は併用時にも認められず、CA 摂取により増加する尿中アドレナリン排泄量が併用によりさらに増加することもなかった。

明日葉：ラットの体重増加量、肝臓重量および睾丸周辺脂肪組織重量は各群間に有意な差を認めなかった。食事摂取量は、x100 量群で有意に高い値を示し、腎臓周辺脂肪組織重量は x10 量群で対照群と比較して有意に高い値を示した。x10 および x100 量群の ALT と ALP 濃度は、対照群あるいは x1 量群と比較して有意に低い値を示した。血清脂質濃度は、明日葉摂取量の増加に伴い、TG 濃度の有意な増加が観察された。肝臓脂質濃度は明日葉摂取による影響を認めなかった。x10 および x100 量群で対照群および x1 量群と比較して有意な排泄亢進を示した。過剰摂取による顕著な有害事例は認めなかった。

メリロート：健常ラットの体重増加量、食事摂取量および脂肪組織重量に有意な差を認めなかった。x50、x100 量群の肝臓重量は対照群および x1 量群と比較して有意に高い値を示した。x100 量群の血清脂質濃度は対照群と比較して有意に高い値を示した。ALP 活性は、x10 量群で対照群と比較して有意に低い値であった。x1 量群の肝臓コレステロール濃度は、対照群、x10、x50 量群と比較して、また x100 量群の肝臓コレステロール濃度は、x50 量群と比較して有意に低い値であった。x1 量群の TG 濃度は対照群と比較して、x100 量群の TG 濃度は、対照群および x10 量群と比較して有意に低い値を示した。メリロート過剰摂取による有意な病理組織学的な変化を認めなかった。メリロートを摂取した OLETF ラットの体重増加量、食事摂取量および肝臓重量に有意な差を認めなかった。x100 量群

の腎周囲脂肪重量は対照群に対し有意に高い値を示したが、x100 量群の睾丸周辺脂肪重量は x1 量群と比較して有意に低い値であった。x100 量群の血清コレステロール濃度は有意に高い値を示した。動脈硬化指数 (AI) 値は、x100 量群で有意に高い値を示した。肝臓脂質濃度は有意な差を認めなかった。血糖指標値、肝、腎機能指標値に対して影響は認められなかった。メリロート過剰摂取による病理組織学的検査では顕著な変化を認めなかった。

クルクミン：体重増加および肝臓、腎臓、脾臓、睾丸および副睾丸脂肪組織重量にクルクミン摂取の影響を認めなかった。クルクミンの摂取は HDL-コレステロール濃度の有意な増加と TG 濃度の有意な低下を観察した。肝機能は γ -GTP および ALP 濃度に低下傾向が認められたが有意な低下ではなかった。血糖値は、クルクミンの摂取により有意な上昇を示し、インスリン濃度は、増加傾向を示した。病理学的所見において x100 量群の肝臓で 1 例に脂肪空泡と髄外造血が観察され、2 例に小肉芽腫が認められた。その他の臓器には異常所見を認めなかった。

L-カルニチン：ラットの体重増加量、食餌摂取量、肝臓、脂肪組織重量および血清脂質濃度に有意な差を認めなかった。肝臓コレステロールおよび TG 濃度は、x100 量群において対照群および x1 量群と比べ有意に低い値を示した。ALT、ALP 活性は x100 量群が対照群に対し有意に低い値を示したが、腎機能値および血糖値に有意な差を認めなかった。L-カルニチン過剰摂取 (x100 量) により、6 例中 2 例に中程度 (++) の尿細管上皮内の好酸性物質を観察したが、他に顕著な組織変化は認めなかった。(斎藤)

D. 考察

肝障害事例調査、クルクミンと肝障害：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。最も多く報告されたウコンを含む食品によると考えられる事例では、基礎疾患として慢性肝疾患を持つ者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。

この機序を解析するために、HBVキャリアのモデル動物であるHBV-Tgにおいて、ウコンの主成分であるクルクミン投与の影響を検討した。今回はクルクミン単独投与の影響の解析のみであり、肝障害など有意な影響は認めなかったが、今後、同じHBV-Tgを用いたCTL投与肝障害モデル、あるいは他の肝障害モデルを用いて、肝障害発症時のクルクミン投与の影響などについて解析を行う予定である。

協力施設調査でも、ウコンは、原因として頻度の高い健康食品であったが、全国調査のように突出した存在とはならなかった。これは、肝疾患を基礎に持つ者におけるウコン摂取が、時として肝障害の増悪をもたらす可能性についての啓蒙が進んだ結果とも考えられる。ただし、これを検証するためには、より多施設での調査を継続する必要がある。

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、肝障害など健康被害の実数はさらに増加するものと思われる。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。

これら健康食品による肝障害事例の診断に、既存の薬物性肝障害の診断基準を用いた場合、「可能性が低い」と判定された例を少なからず認めたが、その頻度には施設間で差を認めた。健康食品の場合は摂取期間が不明確であるなど、特有の問題点がある可能性もあるが、診断に際しての施設間の意識、取り組みの差を反映している可能性がある。今後も、既存の診断基準を用いることの妥当性についての検討、さらに多くの症例を拾い上げるために診断基準の簡略化

などの工夫も必要と考えられる。効率よく該当事例を拾い上げるための組織作りと併せて、今後の検討が必要である。

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可能性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。(各務)

イチョウ葉エキス (GBE) : GBEを反復経口投与した老齢ラットにおいて、肝薬物代謝酵素チトクロームP450 (CYP) の誘導作用に加え、抗糖尿病薬のトルブタミド経口投与後の血糖降下作用が対照群に比べ有意に減弱することが明らかになった。一方、GBEの単回経口投与ではトルブタミドによる血糖低下作用が逆に増強され、肝薬物代謝酵素(CYP2C9)の競合的拮抗によるトルブタミド代謝の阻害作用が示唆された。次いで、これらのラットでの結果を基に健常人における臨床試験を実施した。健常人にGBE (360 mg) を28日間経口投与することにより、投与前に比ベトルブタミドの血漿中濃度は有意に減少した。この場合、トルブタミドの血漿中濃度—時間曲線下面積 (AUC) 及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、GBEとトルブタミド投与前に比ベトルブタミド投与後では18%低値を示したが、GBE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、鎮静催眠薬であるミダゾラム (CYP3A4の基質) の経口投与後血漿中濃度のAUCはGBE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_{100}/F) は有意に減少した。これより、GBEは、臨床において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。

ノコギリヤシ果実抽出液 (SPE) : 前立腺肥大 (BPH) および随伴する下部尿路症候群 (LUTS) などの排尿障害は、加齢とともに有病率が増加し、高齢者のQOLを著しく損なう疾患である。その薬物治療は一般的に α_1 遮断薬および抗コリン薬が主流となっているが、欧州ではハーブ類のノコギリヤシ果実エキス (SPE) がBPHに対する治療薬として広く用いられ、また米国や本邦では健康食品として注目されている。

SPEの薬理作用については、これまでに5 α -reductase阻害や抗細胞増殖活性などによる前立腺肥大抑制が提唱されているが、排尿機能に対する作用や、排尿障害治療薬の標的部位となる下部尿路 α_1 受容体及びムスカリン性コリン受容体に対する作用、医薬品との相互作用については明らかにされていない。本研究では、SPEの排尿障害に対する薬理作用を明らかにする目的で、排尿機能、下部尿路受容体及び肝薬物代謝酵素に対する作用を検討した。

さらに、シストメトリー法により測定した、酢酸誘発頻尿ラットモデルの排尿パターンの解析から、SPEの十二指腸内投与によりラットの排尿間隔、一回排尿量及び膀胱容量が有意に増加し、最大膀胱収縮圧を有意に低下した。また、この作用は正常ラットでは高用量を用いた場合にのみ認められ、SPEの頻尿改善は病態特異的であることが示唆された。

次に、SPEは、特異的標識リガンドを用いる受容体結合実験から、排尿障害などの下部尿路症候群の発症に関与する前立腺及び膀胱の自律神経系受容体に結合活性を示すことが明らかになった。

以上の結果から、SPEは、臨床で繁用されている自律神経系受容体拮抗薬と類似した作用機構 (下部尿路受容体への直接作用) により、前立

腺肥大や過活動膀胱などが原因となって発症する下部尿路の閉塞性及び刺激性症状を改善することが考えられた。

次に、SPEの反復投与ラットにおける血液検査値及び肝薬物代謝酵素活性は対照値と有意な差異が認められなかった。これより、SPEの摂取では、GBEとは異なり医薬品との代謝過程における相互作用を惹起する可能性は少ないと考えられた。

医薬品と健康食品 : α_1 遮断薬内服中の前立腺肥大症患者の64.2%が健康食品を使用していた。排尿に関する健康食品であるノコギリヤシ、かぼちゃの種を11.7%が使用しており、使用していない群に比べて α_1 遮断薬の服薬期間が有意に短く、PSAが高い傾向がみられた。PSAが高いという事実が排尿に関する健康食品の使用への動機付けとなることが示唆された。医薬品と健康食品の併用が多くみられ、健康食品に期待する傾向がみうけられた。(山田)

糖尿病治療薬と中鎖中性脂肪 :

I 短期検討

中鎖中性脂肪は糖質代謝に対して、インスリン抵抗性減少の方向に作用している可能性が考えられたが、今回の調査では有意ではなかった。

II 長期検討

中鎖中性脂肪は糖質代謝とインスリン抵抗性の改善の可能性が考えられた。

カフェインと血糖降下剤 :

個々の症例で、体重変動と、HbA1cよりも短期の血糖変動の指標となるグリコアルブミン値 (GA) の変動の関係を検討した。まず、体重減少9例、不変3例、増加8例であった。

体重変動との関係を検討すると、体重減少例で、GA改善群は、5例、GA悪化群6名認められた。一方、体重増加で、GA改善例は、1例のみであったのに対して、GA悪化した群は6例認められた。これらのことは、体重コントロールが

よかったにも関わらず血糖悪化例が全体の30%見られたことを意味し、注目に値すると考えられた。

これは、ヘルシア緑茶が血糖コントロールを悪化させる要素を持っていることをうかがわせる成績である。

ラクトリペプチドと高血圧治療薬：アミールSの摂取は、全体の平均でみると、早朝、夕食前、眠前の各血圧、血糖関連項目、副作用項目において摂取前後で有意差をほとんど認めなかった。HDL-コレステロールは投与後に有意に上昇した。糖・脂質代謝に関しては、血糖およびHbA1cには変化は認めなかったが、HDL-コレステロールが上昇した。血管弾性能の指標となるCAVIは血圧に変化が認められなかったにもかかわらず改善傾向を示した。(白井)

大豆蛋白とカテキン：大豆蛋白(10g/日)摂取により総コレステロールで約3%、トリグリセライドで約20%の減少を認め、LDLコレステロールで約5%の低下を認めた。欧米における臨床試験の多くは1日50g近い大豆蛋白の摂取で12.9%のLDLコレステロール低下を認めているが、この量は一般に多すぎて日常継続的に摂取するには忍容性が低い。最近では1日に6.0g以上でも、かなり有効性が高いことがイギリスで報告されるようになったが、この点、今回の日本人での検査でも10gで有意に低下効果が確認され、忍容性にも問題ないことが認められたことは興味深い。動脈硬化のリスクに対しても、イソフラボンと協調して改善に働くものと思われる。

今回の試験では、この大豆蛋白摂取に加え1日540mgを含有する高濃度カテキン緑茶を1ヶ月間併用している。今回のカテキン併用では大豆蛋白摂取により低下した総コレステロール、LDLコレステロール値を、ほぼその低下した値に維持されており、カテキンを中止すると、両者共やや前値へ復する傾向をみせるので、カテキン

併用は、コレステロール低下維持に効果を示したと考えられる。すでに、カテキン長期摂取により約4%の有意の減少をコレステロールにおいて認めており、この点とほぼ類似した傾向にある。また、中国人において375mgのテアフラビン類ポリフェノールを摂取した二重盲検試験において、11.3%のLDLコレステロール低下を認めており、これらポリフェノール類の脂質改善効果は明らかと考えられる。

今回は、すでに心筋梗塞のリスクであるとされ、大豆蛋白摂取で上昇する可能性のあるアディポネクチンをも測定した。大豆蛋白摂取により僅かに増加する傾向はみられたが、カテキン併用により11.5%の有意の上昇を認め、カテキンを中止しても、そのまま増加を維持していた。アディポネクチンは大豆蛋白摂取により上昇する傾向にあるもカテキン併用でより明らかに高値となり、心筋梗塞のリスクを低減させる効果をもつものと考えられた。

さらに、カテキンなどの抗酸化効果を臨床的に確認すべく各時期においてMDA-LDLを測定した。MDA-LDLは初期値はかなり高値を示していたが、大豆蛋白摂取後約22%の有意の減少を認めている。カテキン併用後も減少を示しており、カテキンを中止しても同程度に低値を維持していた。つまり、大豆蛋白、およびカテキン併用による抗酸化効果を確認した。これは、大豆蛋白中のイソフラボンなどの効果も存在していた可能性がある。

なお、血中トリグリセライドと各評価項目との関係をみると、前値において、トリグリセライド値とMDA-LDLとが正相関($r=0.6780$, $p<0.01$)を示すと共に、アディポネクチンとも負相関($r=-0.5105$, $p<0.02$)を示しており、トリグリセライドの持つ意義は重要である。

そこで、全症例の前値について、トリグリセライド150mg/dL以上と150mg/dL未満の例に別けて、他の評価項目を検討した。その結果、ト