

4 セントジョーンズワート

内田信也*¹, 山田静雄*²

4.1 はじめに

セントジョーンズワート (和名: セイヨウオトギリソウ, ヒペクリムソウ, 英名: St John'swort, 学名: *Hypericum perforatum* L.) はヨーロッパ原産で, アジア, 北アフリカに分布する。またオーストラリア, 北アメリカ, 日本に帰化している。セントジョーンズワートは野生化する多年草で 30~90cm の高さとなり, 花期は 7~8 月である。中国名は「貫葉連翹 (カンヨウレンギョウ)」である。

セントジョーンズワートは俗に「うつ状態を改善する」といわれ, うつ状態に対してヒトでの有効性が示唆されている。またドイツのコミッション E (ドイツの薬用植物の評価委員会) は, うつ状態に対する使用を承認している。本品は経口摂取で適切に短期間使用する場合, おそらく安全と思われる。ただし大量摂取した場合は危険性が示唆されている。また妊娠中や授乳中の経口摂取は危険性があることから避けるべきである。セントジョーンズワートは薬物代謝酵素であるチトクローム P450 を誘導するため, 様々な医薬品との相互作用が報告されており, 医薬品との併用には特に注意が必要である。

4.2 組成

セントジョーンズワートの有効成分はいくつか分離されている。特に良く調べられているのは, ヒペリシン (hypericin) とヒペリフォルイン (hyperforin) である (図 1)。他にアドヒペリフォルイン (adhyperforin), シュードヒペリシン (pseudohypericin), フラボノール類, フラバノール類, テルペン類, 精油, タイニン, ニコチン酸, ビタミン C および A などがある。セントジョーンズワートについての臨床試験の大部分はヒペリシン含有量が 0.3% に標準化された抽出物について実施されている。

4.3 特性・機能

セントジョーンズワートは軽症あるいは中等症のうつ病に対しておそらく有効であると思われる。治療薬として用いられることもある。抗うつ作用のメカニズムも一部解明され, またその有効性について科学的根拠も構築されつつある。質の異なる複数のランダム化比較試験を統合したシステマティック・レビューによれば, セントジョーンズワートはプラセボに比較して軽症ない

* 1 Shinya Uchida 静岡県立大学 薬学部 医療薬学大講座 薬物動態学分野 講師

* 2 Shizuo Yamada 静岡県立大学 薬学部 医療薬学大講座 薬物動態学分野 教授

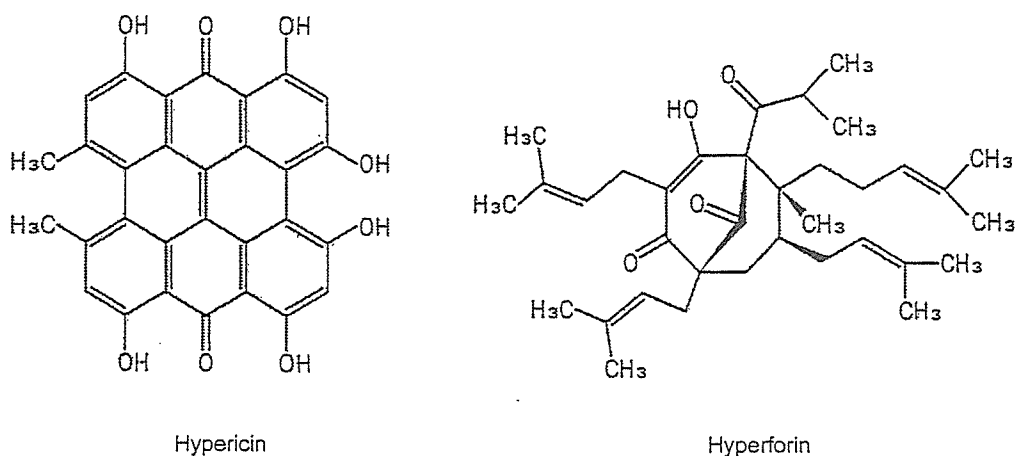


図1 ヒペリシン (hypericin) とヒペリフォリン (hyperforin) の構造式

し中等症のうつ病に対して有効であることが見出された^{1, 2)}。一方、セントジョーンズワートと抗うつ薬および鎮静薬との比較では、両者の有効性に有意な差異は認められなかった。セントジョーンズワートは重症のうつ病に対しては有効ではないと考えられるが、ごく最近になって有効性を示唆する臨床試験の結果も報告されている³⁾。ほとんどの臨床試験は成人で行われているが、12歳以下の子供の抑うつに対しても有効であるという証拠がいくつかある。

セントジョーンズワートの抗うつ作用は、三環系抗うつ薬や選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) と同様のメカニズムであろうと考えられている。実験動物や *in vitro* での検討によれば、セントジョーンズワートの有効成分の一つであるヒペルフォリンはシナプスにおいて神経伝達物質であるセロトニンや GABA, グルタミン酸の取り込みを阻害し、セロトニンレセプター (5HT₃ および 5HT₄ レセプター) に対する拮抗作用を示す。ヒペリシンは *in vitro* 実験においてラットの脳ミトコンドリアのモノアミンオキシダーゼ (MAO)-A と B, およびカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) を阻害することが分かっている。しかしヒトにおける生体内のヒペリシン濃度は、この阻害作用を示すほどにまで到達しないと思われる。さらにヒペリシンはシグマレセプターに親和性があり、その他の様々なレセプターのアンタゴニストとして働く。

抗うつ以外のセントジョーンズワートの効果に関して、不安、気分変動、眠気過多、食欲不振、不眠、精神運動遅滞の改善が、限られた臨床試験ではあるが実証されている。さらに強迫性障害患者に対して 0.3% ヒペリシン徐放製剤を 12 週間投与したところ数名の患者の症状をかなり改善したとの報告や、0.3% のヒペリシン標準化抽出物が月経前症候群の約 50% の女性の症状を改善したとの報告がある。季節性情動障害に関連する不安・性欲減退・睡眠障害などの症状に対して

第12章 漢方薬類

も有効な可能性がある。しかしこれらの用途に対する有効性については、さらなる科学的実証が必要である。

セントジョーンズワートは、糖尿病患者やそれ以外の多発性神経症に対して有効でないことが示唆されている。また HIV に罹患した成人あるいは慢性 C 型肝炎患者にたいして、抗レトロウイルス剤のように経口投与した場合においても、効果はないと考えられる。

4.4 製法

薬用部分は花または果実で、全草を乾燥する。

4.5 安全性

4.5.1 全般的安全性

セントジョーンズワートは経口摂取で適切に短期間使用する場合、おそらく安全と思われる。続けて使用した場合でも少なくとも 8 週間までは安全だと思われる。ただし抽出物を大量摂取した場合には危険性が示唆されており、1 日 1,800mg 以上摂取すると重症の皮膚光感受性反応を起こす。またヒトにおける光感作はまれにしか見られないが、色白の人が本品を使用する場合、過度の日光の照射は避けるべきである。妊娠中や授乳中のセントジョーンズワートの経口摂取は危険性が示唆されており避けたほうがよい。これは本品が子宮筋肉を緊張させること、ならびに母乳中に排泄されたセントジョーンズワートの成分が乳児に疝痛、嗜眠状態（うとうとすること）、無気力や昏睡を惹起させる可能性があるためである。なお 12 歳以下の小児では抽出物を 6 週間まで安全に摂取できたという報告がある。

セントジョーンズワートの副作用としては、不眠、ありありとした夢、落ち着きのなさ、不安、動揺、いらつき、胃腸の不快感、疲労感、口渇、めまい、頭痛、皮膚のかゆみ、錯覚、遅延性過敏症などが挙げられる。うつ病の患者では、軽い躁状態や、双極性の患者では躁状態が誘導されることがある。

4.5.2 医薬品との相互作用

セイヨウトギリソウは薬物代謝酵素であるチトクローム P450 を誘導するため、この酵素で代謝される多くの薬剤との相互作用が知られている⁴⁾。日本では 2000 年 5 月、厚生省がセイヨウトギリソウと医薬品との相互作用について医薬品等安全性情報で注意喚起を行った⁵⁾。薬物代謝酵素（特にサブタイプである CYP3A4 および CYP1A2）が誘導され、インジナビル（抗 HIV 薬）、ジゴキシシン（強心薬）、シクロスポリン（免疫抑制薬）、テオフィリン（気管支拡張薬）、ワルファリン（血液凝固防止薬）、経口避妊薬の効果が減少する可能性がある。

4.6 応用例

セントジョーンズワートと医薬品の相互作用の例として、CYP3A4で代謝を受ける薬物であるシクロスポリンとの相互作用の2症例が報告されている(図2)⁶⁾。これらの症例はいずれも末期虚血性心疾患のため心移植を施行された男性患者で、移植後、シクロスポリンやアザチオプリン等の免疫抑制薬の投与でコントロールされており、シクロスポリンの血中濃度も安定してい

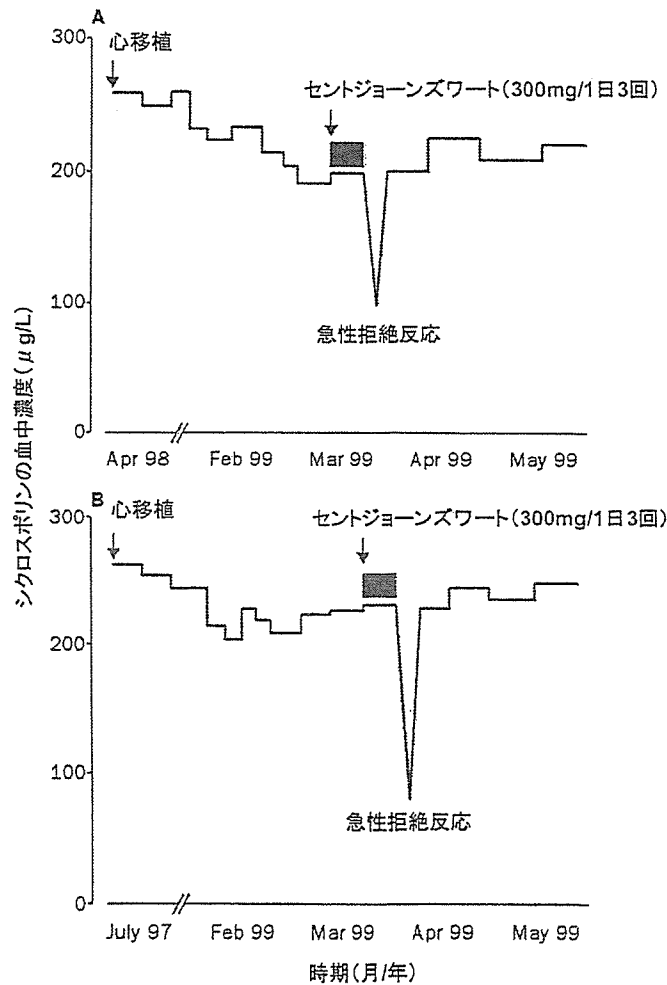


図2 セントジョーンズワートと医薬品(シクロスポリン)との相互作用

症例は心移植を施行された男性患者(AとB)でシクロスポリンやその他の免疫抑制剤が投与されていた。その後、セントジョーンズワート(300mg含有、ヒベリシンとして0.9mg)を1日3回摂取したところ、シクロスポリンの血中濃度が治療域(150μg/L)以下に低下し、急性拒絶反応が認められた。セントジョーンズワート摂取中止後、シクロスポリンの血中濃度は回復した。

(文献6より一部改変)

第12章 漢方薬類

た。その後、市販のセントジョーンズ含有食品（抽出物 300mg 含有）を1日3回摂取したところ、摂取開始3週間後にシクロスポリンの血中濃度の低下が認められ、生検の結果、急性拒絶反応が観察された。本症例に拒絶反応を疑わせる他の要因は認められなかった。セントジョーンズワート含有食品の摂取を中止したところ、シクロスポリンの血中濃度は回復した。

文 献

- 1) Linde K *et al.*, St John's Wort for sepression. In : The Cochrane Library, Issue 2, Oxford : Update Software (2002)
- 2) 日本クリニカルエビデンス編集委員会, クリニカルエビデンス日本語版, 日経BP社, p.1143-1145 (2004)
- 3) Szegedi A *et al.*, *B.M.J.*, 330, 503-506 (2005)
- 4) Gurley BJ *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 72, 276-287 (2002)
- 5) 厚生労働省ホームページ (http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1205/h0526-1_15.html)
- 6) Ruschitzka F *et al.*, *Lancet*, 355, 548-549 (2000)

5 イチョウ葉エキス

内田信也*¹, 山田静雄*²

5.1 はじめに

イチョウ (和名: イチョウ, 英名: Ginkgo, 学名: *Ginkgo biloba* L.) は, 中国原産で日本でも数多く栽培されている落葉高木である。中国や日本では種子を漢方として古くから利用しており, 中国では紀元前 2600 年に既に喘息や気管支炎に用いていたという記録がある。イチョウの中国名は「银杏」「白果」「公孫樹」であり, 中薬ではその種子のみを用いている。一方, ヨーロッパでは主に葉の規格抽出物に関して研究が行われてきた。中でもその主要成分のギンコライドは血小板活性因子を抑制する活性を持つイチョウに特有の成分であり, 適切に摂取すれば安全であり, 老人性の循環器系および神経系疾患等に対してはヒトでの有効性が示唆されている。ドイツのコミッション E (ドイツの薬用植物の評価委員会) は, 記憶障害, 耳鳴り, めまいの改善に対するイチョウ葉エキスの使用を承認している。本品は先導役のドイツをはじめ, フランス, イタリア, スイス, オーストリア, さらに台湾や韓国などでも医薬品とされ, アメリカやイギリスでも有望なサプリメントとして扱われている。

5.2 組成

種子には青酸配糖体を含む。葉にギンコライド (ginkgolides) A, B, C, M, J, ギンコフラボノイドを含む。ケルセチン (quercetin), ケンフェノール (kaempferol), プロアントシアニジン類 (proanthocyanidins), ルチン (rutin), イソラムネチン (isorhamnetin), ビロバライド (bilobalide) が含まれる (図 1)。果肉にはアレルギーとなるギンコール酸の含有量が多い。イチョウ葉エキス製剤規格品は, フラボノイド類 24~25%, テルペン類 6% 以上を含み, ギンコール酸は 5 ppm 以下とされる。

5.3 特性・機能

イチョウ葉エキスはアルツハイマー, 脳血管性および混合型の痴呆に対しおそらく有効である可能性が高い。ドイツのコミッション E は記憶障害, 集中力の欠如, 感情の抑うつ状態, 耳鳴り, めまい, 頭痛などを改善する目的で承認している。さまざまなタイプの痴呆において, 3 ヶ月から 1 年間イチョウ葉を摂取したところ, 認識能力や社会適応性を示す指標が維持または改善されたと報告されている¹⁾。また複数のランダム化比較試験を統合したシステムティック・レビュー

* 1 Shinya Uchida 静岡県立大学 薬学部 医療薬学大講座 薬物動態学分野 講師

* 2 Shizuo Yamada 静岡県立大学 薬学部 医療薬学大講座 薬物動態学分野 教授

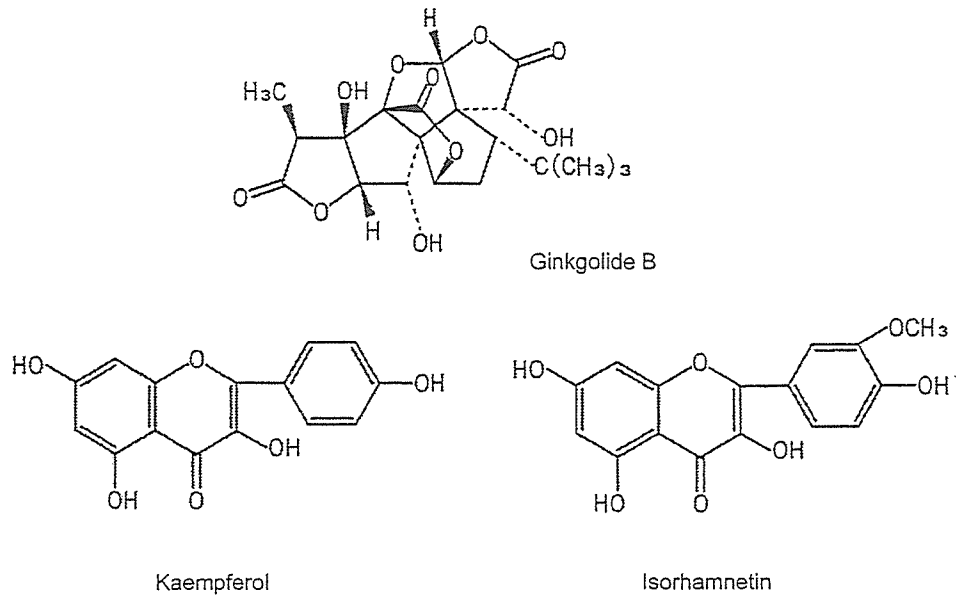


図1 ギンコライド B (ginkgolide B), ケンフェノール (kaempferol) およびイソラムネチン (isorhamnetin) の構造式

によってもイチョウ葉エキスの投与により認知機能が改善し、治療の忍容性は良好であることが示されている^{2, 3)}。一方、症状の進行に対する効果についてはまだ立証されていない。イチョウ葉エキスと一般の痴呆薬とを直接比較した臨床試験はまだないが、その効果はドネペジルやタクリンといった処方薬や他のコリンエステラーゼ阻害薬とおそらく同程度であろうとされている。米国のNCCAM (National Center for Complementary and Alternative medicine) では、75歳以上の3,000人を対象に、イチョウ葉エキス (240mg/日) の痴呆の予防に対する5年間の臨床試験を行っている。イチョウ葉エキスの有効性は痴呆以外の対象者においても検討されており、やや記憶力が衰え始めた年配者における認識能力の向上に対して、本品の有効性を示唆する報告がなされている。

イチョウ葉エキスの有効性は主に痴呆や認知機能について検討されており、それら以外の神経系作用についてはほとんど明らかでない。注意欠陥多動性障害 (ADHD) やうつ病における認知機能や睡眠の改善、さまざまな中枢性障害にイチョウ葉エキスが用いられる。また加齢による抑うつや不安などの症状に対してもイチョウ葉エキスが用いられるようである。

イチョウ葉エキス中のギンコフラボノイドは特に循環器系に効果があるようであり、末梢の動脈閉鎖症の患者が痛みを感じずに歩行できる距離を延ばすのにおそらく有効であろう。その他に、登山にのぞんで、イチョウ葉エキス規格物 80mg を1日2回摂取したところ、高山病の症状

抗ストレス食品の開発と展望

発現（頭痛、疲労、呼吸困難、吐き気、嘔吐）を有意に抑えたという報告がある。また耐寒性も23%改善したという。イチョウの葉製剤の経口摂取によりめまいや平衡感覚障害をプラセボに比較して有意に改善したという臨床知見がある。またその有効性はバタヒスチン（鎮暈（めまい）薬、内耳微小循環改善）と同等であったという結果も報告されている。さらにイチョウ葉エキスには糖尿病由来の網膜症における色認識の改善、正常圧の緑内障、月経前症候群や加齢黄斑変性に対する有効性も示唆されている。一方、耳鳴りや冬季うつ病の予防に対して、イチョウ葉エキスは効果がないことが示唆されている。

イチョウ葉エキスおよびその成分に関しては多くの薬理的・臨床医学的な実験がなされている。その結果、イチョウ葉エキスの血管拡張作用やギンコライドの血小板活性因子（PAF）抑制作用が明らかにされている。また循環器障害、レイノー病、静脈瘤、血栓症後遺症、慢性脳血管不全症、痴呆症、耳鳴り、めまい、下肢動脈閉塞症などの各種の症状に対して末梢毛細血管や終末動脈の血流量増加作用が報告されている。このような循環器や血管系に対する作用に加え、イチョウ葉エキスのエネルギー代謝や神経系に対する作用も報告されている。それには実験的な抗低酸素作用、活性酸素不活化、脳浮腫や神経毒に対する阻害作用、脳内エネルギー代謝調節作用などがあげられる。また海馬へのコリンの取り込みを促進し、加齢にともなうムスカリン性アセチルコリンレセプターと α_2 -アドレナリンレセプターの減少を防ぐことが報告されている。

5.4 製法

秋から初冬、果実を採取し水につけるか土中に埋めるなどして果肉を腐らせて除き、白い内種皮に包まれた種子を日に干す。西ドイツでは葉から内出血などの血管障害用の製剤を製造している。

5.5 安全性

5.5.1 全般的安全性

イチョウ葉エキスは出血傾向、まれに胃腸障害やアレルギー反応を起こすことがあるが、規格化された製剤を適切に用いれば経口摂取でおそらく安全と思われる。1年にわたって摂取しても安全という報告もある。ただし、市場には品質に自主規格基準のある医薬品グレードのものと規格のない粗悪品も混在しているので注意が必要である。特にイチョウ葉中に含まれるギンコール酸はアレルギーを起こすことから、規格品ではその含量が5 ppm以下に規制されている。生の葉は重篤なアレルギーを起こすことがあるので摂取しないこと。副作用としてはごくまれに胃や腸の不快感、頭痛、めまい、動悸、便秘、皮膚アレルギーなどが起こる。

複数の症例研究を統合したシステマティック・レビューによると、イチョウ葉抽出物の摂取と

第12章 漢方薬類

出血には因果関係があることが報告されている。イチョウ葉抽出物を摂取した患者における出血事例を報告した15件の症例研究のうち、大部分が深刻な症状を示し、8件では頭蓋内出血が認められた。出血時間を測定した3件では、イチョウ葉エキスの摂取期間中は出血時間の延長が認められた。

5.5.2 医薬品との相互作用

イチョウ葉エキスが肝のチトクローム P450 に影響する可能性が示唆されているが、議論の余地がある。明白な結論が出るまでは同酵素が代謝に関わる医薬品を服用している患者には注意を与えること。抗血小板薬・抗血液凝固薬を服用中の人は注意が必要である。インスリンの作用に影響を与えることがあるので、インスリン使用中の人は血糖値とインスリン濃度をモニターすること。またイチョウ葉製剤をチアジド系利尿薬と併用すると血圧を上昇させることがある。なおイチョウ葉エキスと医薬品の相互作用が疑われる死亡例が報告されている⁴⁾。激しい痙攣発作で死亡した55歳の男性の症例では、Depakote（バルプロ酸ナトリウム、抗痙攣薬）とDilantin（アンチアントロゲン剤）と同時にイチョウ製剤を含む多数の健康食品を摂取していた。服用していた医薬品の血中濃度が低下しており、両医薬品とも薬物代謝酵素チトクローム P450 のCYP2C9 および CYP2C19 により代謝されることから、イチョウ製剤がこれらの代謝酵素を誘導し、その結果、医薬品の血中濃度が低下したと推定されている。

5.6 応用例

これまでにイチョウ葉エキスの有効性を証明するための大規模臨床試験がいくつか行われてきているが、ここではそれらの試験のうち一つを紹介する¹⁾。この臨床試験はアルツハイマー病および多梗塞性痴呆に対するイチョウ葉エキス（EGb761）の効果および安全性を調べる目的で行われた多施設無作為化二重盲検プラセボ群間比較試験である。軽症から重症の痴呆患者を対象にイチョウ葉エキスを52週間投与したところ、ADAS-Cog スコア（Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale：患者の行動に基づいて記憶、言語、行為と見当識を客観的に評価する認知機能テスト）およびGERRI スコア（Geriatric Evaluation by Relative's Rating Instrument：日常生活および社会的行動に関して介護者が評価した改善度）のいずれにおいてもプラセボに比べ有意に改善した（図2）。以上の結果、6ヵ月から1年の期間でイチョウ葉エキスは痴呆患者の認知機能および社会的機能を安定させ改善させると思われた。イチョウ葉エキスによる改善効果はそれほど大きくないが、客観的な評価尺度で測定でき、かつ介護者が認識できる程度であったと、著者らは結論づけている。

このようにイチョウ葉エキスの有効性と安全性についてはかなり研究されてきている。しかし店頭で販売されているイチョウ葉エキス関連商品は、ほとんどの臨床研究で使用されているイ

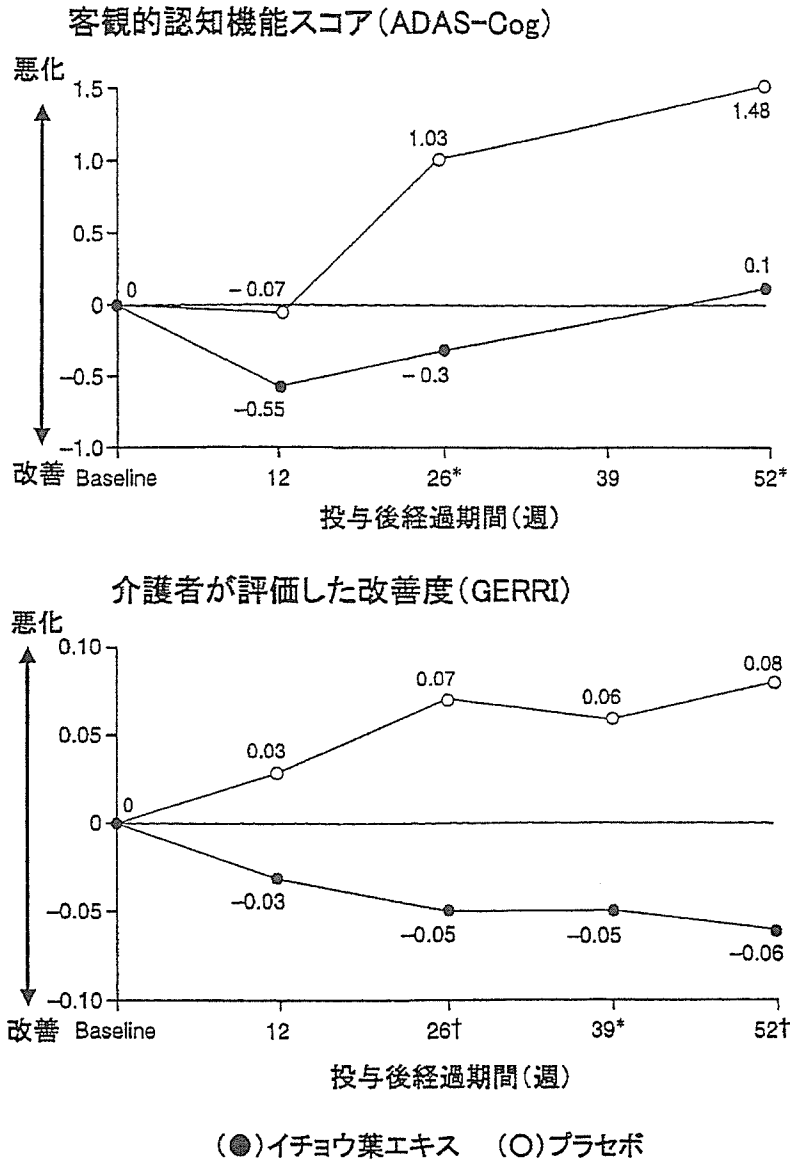


図2 イチヨウ葉エキスの有効性を証明するための大規模臨床試験における主要評価項目の経時変化
客観的認知機能スコア(ADAS-Cog)および介護者が評価した改善度(GERRI)は、いずれもイチヨウ葉エキスの52週間投与により有意に改善した。
(文献1)より一部改変)

第12章 漢方薬類

チヨウ葉エキス製剤規格品と比べ有効成分の純度および濃度が異なっていることが指摘されている。さらに我が国においても、国民生活センターが市販のイチヨウ葉製品のギンコール酸濃度を測定した結果、西欧での医薬品としての規格基準値である5 ppm以下を上回る製品が認められ、中には非常に多量に含まれている製品も認められたと報告している⁵⁾。国立健康・栄養研究所の健康食品に関する有効性・安全性情報では、イチヨウ葉エキスを適正に利用する上でのポイントとして次の点を挙げている。①規格基準があり、その製品の品質に問題がなく、安全性がある程度把握できるものを利用すること、②効果を期待して過剰に摂取しないこと、③疾病があり医薬品を用いた治療を行っている人は、医薬品による治療を優先させ、また医師等の専門家の助言を受けること。以上の点を注意して用いることにより多くの臨床試験結果から推定できるようにイチヨウ葉エキスを有効に活用することができると思われる、としている。

文 献

- 1) Le Bars PL *et al.*, *JAMA*, 278, 1327-1332 (1997)
- 2) Briks J *et al.*, Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. In: The Cochrane Library, Issue 4, Oxford: Update Software (2002)
- 3) 日本クリニカルエビデンス編集委員会, クリニカルエビデンス日本語版, 日経BP社, p.1120-1121 (2004)
- 4) Kupiec T *et al.*, *J. Anal. Toxicol.*, 29, 755-8 (2005)
- 5) 国民生活センターホームページ (<http://www.kokusen.go.jp/pdf/n-20021125.pdf>)
- 6) 国立健康・栄養研究所ホームページ「健康食品に関する有効性・安全性情報」(<http://hfnet.nih.go.jp/>)

7 エゾウコギ

内田信也*¹, 山田静雄*²

7.1 はじめに

エゾウコギ (和名: エゾウコギ, 英名: Eleuthero, Siberian ginseng, 学名: *Acanthopanax senticosus*) は, 北海道, サハリン, 千島, 朝鮮半島, 中国北部, シベリアに分布し, 薬用人参 (朝鮮人参, 高麗人参) と同種のウコギ科に属する植物である。高さ2mの落葉低木であり, 花期は6~8月である。薬用部分は根皮で, 漢方の刺五加として2000年以上前から使用されている。現在は根, 根茎, 茎, 葉が市場に出ている。俗に「強壮・強精作用がある」, 「疲労回復に効果がある」などといわれ, 単純ヘルペス感染の頻度を低下することや症状を軽減することなどが示唆されている。安全性については, 適切かつ短期間の摂取であれば安全性が示唆されているが, ドイツのコミッションE (ドイツの薬用植物の評価委員会) は高血圧患者には使用しないよう指示している。

7.2 組成

根皮にタンニン・ビタミンAなどを含む。根にはサポニンのエロウテロシドA (eleutheroside A), クマリン配糖体としてのエロウテロシドB (eleutheroside B), シリンジン (syringin), リグナン [eleutheroside E: シリンガレシノール (syringaresinol), セサミン (sesamin) など] を含む (図1)。他にフェニルプロパノイド類 [カフェ酸 (caffeic acid), コニフェリルアルデヒド (coniferyl aldehyde) など], エレウテロシドG (eleutheroside G), β -シトステロール (β -sitosterol), ジヒドロキシ安息香酸 (dihydroxy benzoic acid) を含有する。

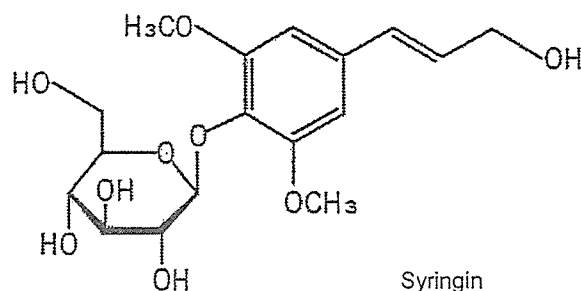


図1 シリンジン (syringin) の構造式

* 1 Shinya Uchida 静岡県立大学 薬学部 医療薬学大講座 薬物動態学分野 講師

* 2 Shizuo Yamada 静岡県立大学 薬学部 医療薬学大講座 薬物動態学分野 教授

抗ストレス食品の開発と展望

7.3 特性・機能

エゾウコギの経口摂取により、単純ヘルペス感染の頻度低下および症状の軽減が示唆されている。それ以外のヒトでの有用性についての科学的実証は十分でない。しかし、高脂血症や虚血性発作、不整脈に効果があるという可能性を示す予備的な知見もある。また中年の人における記憶力や健康感を向上させる可能性を示唆する報告もある。これらについてはさらなるデータの蓄積が必要である。中国の臨床試験によると、男性の不妊手術のあと性機能障害（性交不能）に陥った患者 39 例に対してエゾウコギを連続 4～5 週間投与したところ、性欲増大は 67%、ED（勃起不全）の改善が 53% という結果であったという。

動物試験において、外的ストレスに対し耐久性が促進されたという報告がなされている^{1, 2)}。また抗酸化作用が示されている。

7.4 製法

夏に根を掘り上げ、水洗い後、芯を除いて日干しにする。有効成分の含量とその活性は収穫期によって異なり、10 月が最高で、7 月が最も低い。

7.5 安全性

7.5.1 全般的安全性

エゾウコギを適切に短期間摂取するのであれば経口摂取で安全性が示唆されている。根の抽出物は 6 週間までは安全に摂取できたという報告もある。副作用としては、軽い眠気、不安、いらつき、憂うつ、乳腺痛が起こることがある。長期摂取で神経（特に坐骨神経）の興奮を起こし、筋痙攣にいたることもある。血圧が 180/90mmHg 以上の高血圧患者には禁忌である。妊娠中・授乳中の安全性については十分なデータがないので使用は避けることが望ましい。またエストロゲン様作用があるので乳がん・子宮がん・卵巣がん・子宮内膜症・子宮筋腫の患者は摂取を避ける。

7.5.2 医薬品との相互作用

血糖値を下げる作用のあるハーブや糖尿病薬とともに摂取すると、血糖値を下げすぎることが考えられる。また鎮痛作用のあるハーブや医薬品とともに摂取すると、その効果と副作用を増強させる可能性がある。チトクローム P450 の働きを阻害する可能性があるため、同酵素で代謝される医薬品との併用摂取は注意したほうがよい。バルビツール系薬剤と併用すると、その代謝を遅らせ鎮痛作用を強めたという知見がある。カナマイシンとの併用で、その抗菌作用を高める可能性がある。

第12章 漢方薬類

7.6 応用例

滋養強壮保健薬、ビタミン含有保健薬、生薬主薬製剤の成分として使用される。商品としてエゾエース顆粒（ヤクハン製薬）やエゾバナール（オール薬品工業）が市販されている。

文 献

- 1) Brekhman I *et al.*, *Life Sci.*, 8, 113-21 (1969)
- 2) Nishibe S *et al.*, *Chem.Pharm.Bull.*, 38, 1763-5 (1990)



「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——

愛知医科大学消化器内科

石川 哲也, 各務 伸一

はじめに

「健康食品」とは、一般には、健康の保持増進に資する食品として販売・利用されるものの全般を指し、食品衛生法、薬事法、「医薬品の範囲に関する基準」（昭和46年6月1日付薬発第476号別紙）などにより「医薬品」とは区別される。「健康食品」のうち、国が制度化している食品は保健機能食品と呼ばれ、これは平成13年4月に創設された保健機能食品制度によって規定されている。保健機能食品は、さらに特定保健用食品と栄養機能食品とに分類され、特定保健用食品は厚生労働省の個別審査、許可を必要とするのに対し、栄養機能食品は個別審査の必要はなく、一定の規格基準を満たしていれば表示が許可されるという違いがある。但し、それぞれ栄養成分含有表示、栄養成分機能表示（特定保健用食品では保健用途の表示）、注意喚起表示が義務付けられている^{1,2)}。

健康効果を期待させるが、これらの保健機能食品に含まれず、栄養成分含有表示のみを義務付けられた食品群が、一般食品として流通する「いわゆる健康食品」とされるものである（図1）^{1,2)}。

「いわゆる健康食品」の中には「JHFA (Japan Health Food Authorization) 認定マーク」が表示されているものもある。これは財団法人日本健康・栄養食品協会が製品の品質や規格を保証した食品である。保健機能食品のように効果を保証するものではないが、栄養成分の含有量が明示され、不純物質が混入されていないこと、細菌などに汚染されていないことが保証されており、安全性確保の観点からは信用性が高いと考えられる²⁾。

このように一口に「健康食品」と言っても、国によって管理され、品質管理など安全面への配慮が高いと考えられるものから、明確な基準なしに一般に流通するものまでさまざまである。

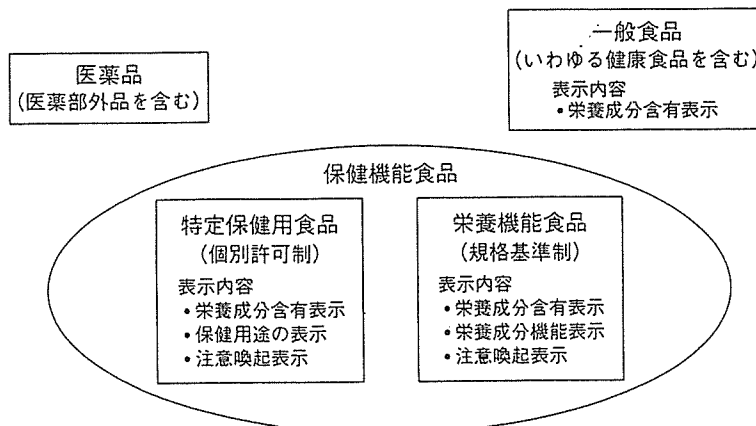


図1 保健機能食品制度に基づく健康食品の分類(厚生労働省)

近年の健康ブームにより多種多様な「いわゆる健康食品」、例えば「サプリメント」、「健康飲料」、「健康補助食品」、「栄養補助食品」などが広く流通するようになり、これらによる健康被害の報告も見られるようになった。平成14年にマスコミ等で大きく取り上げられた「中国製やせ薬」（その後の調査で医薬品成分を含むことが明らかになり、以後、健康食品ではなく無承認無許可医薬品とされた）による肝障害の報告は記憶に新しい³⁻¹⁴⁾。それ以外にも種々の健康食品による、健康被害、肝障害の報告がなされており¹³⁻¹⁵⁾、その実態を明らかにし、原因を究明することは重要と考えられる。本稿では、「いわゆる健康食品」による肝障害について行った全国アンケート調査をもとに、その実態と問題点について論じることとする。

「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

1) 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、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ことを目的とした。さらに、これらの報告事例において肝障害の発症機序の検討、発症のリスクの解析を試みた。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。

2) 方法

平成13~15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。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、肝生検所見などを含む、さらに詳細な二次調査を行った。

3) 結果

一次アンケート調査の総回答数は235件、「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例はニトロソフェンフルラ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された事例は、実際には95例であった(図2)。健康食品の品目別では、ウコンの含まれる食品が36例と最も多く、原因と考えられた健康食品は30品目以上に及んでいた(図3)。

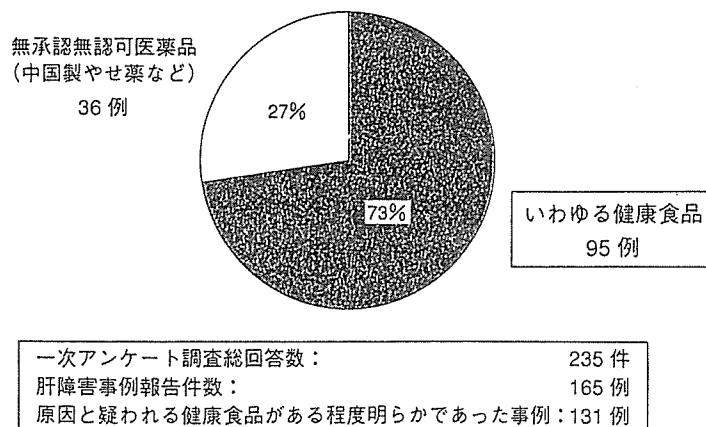


図2 肝障害の原因の内訳：一次アンケート調査

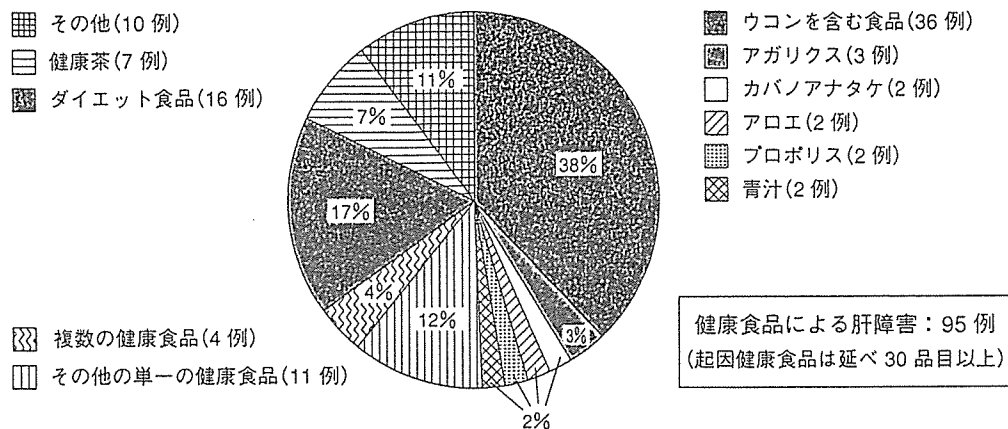


図3 起因健康食品：一次アンケート調査

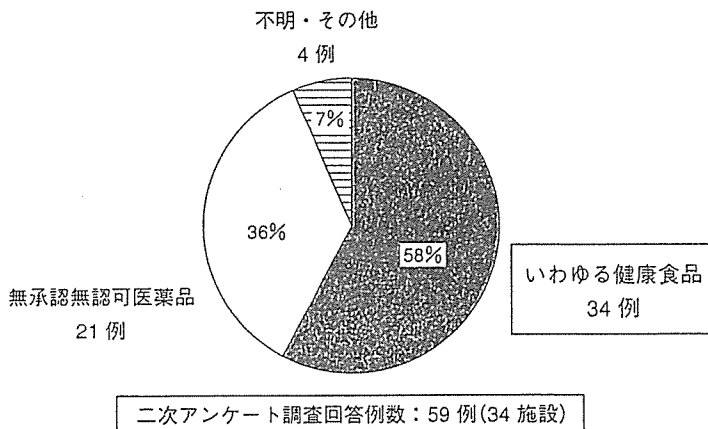


図4 肝障害の原因の内訳：二次アンケート調査

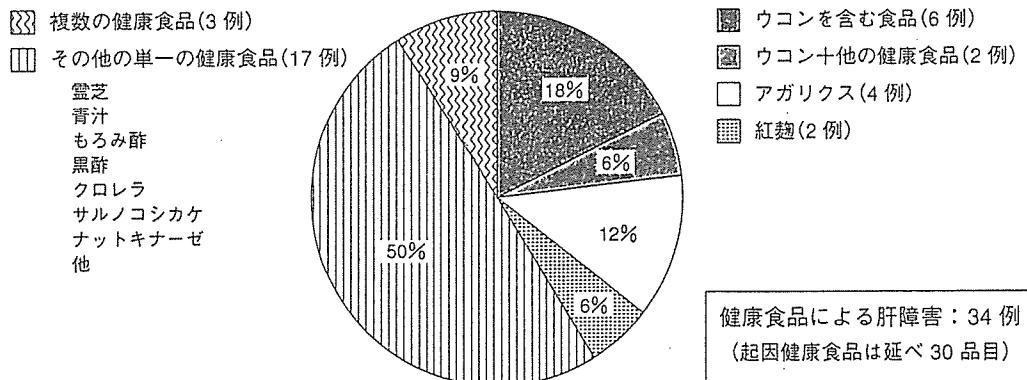


図5 起因健康食品：二次アンケート調査

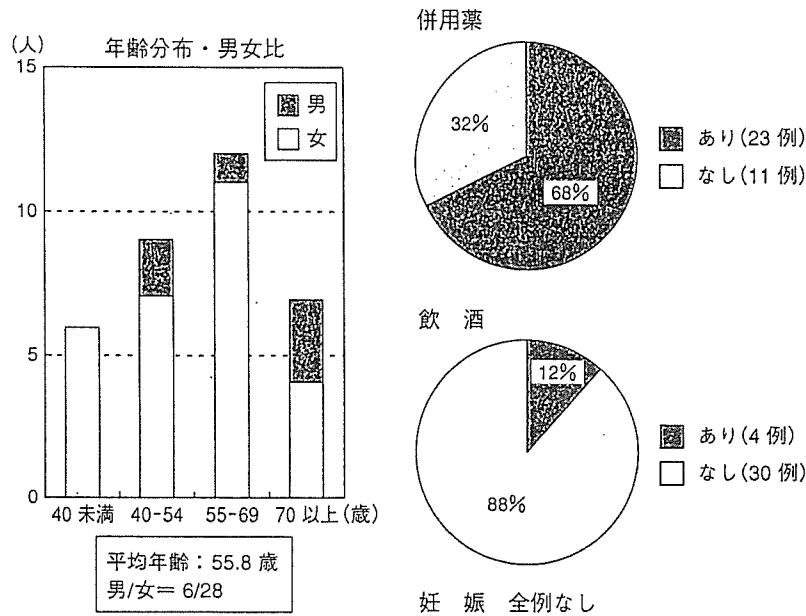


図6 肝障害事例のプロフィール：二次アンケート調査(健康食品分)

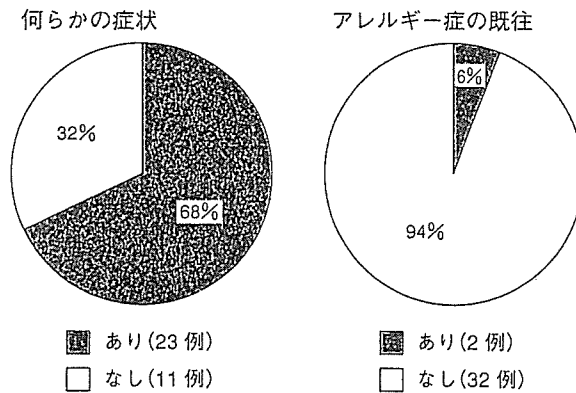


図7 肝障害事例のプロフィール：二次アンケート調査(健康食品分)

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)165例の治療については、69%(114例)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%(18例)、19%(31例)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・その他が4例であった(図4)。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、紅麴で複数例の報告があった。やはり原因とされる健康食品は多岐に亘り、30品目に及んでいた(図5)。

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

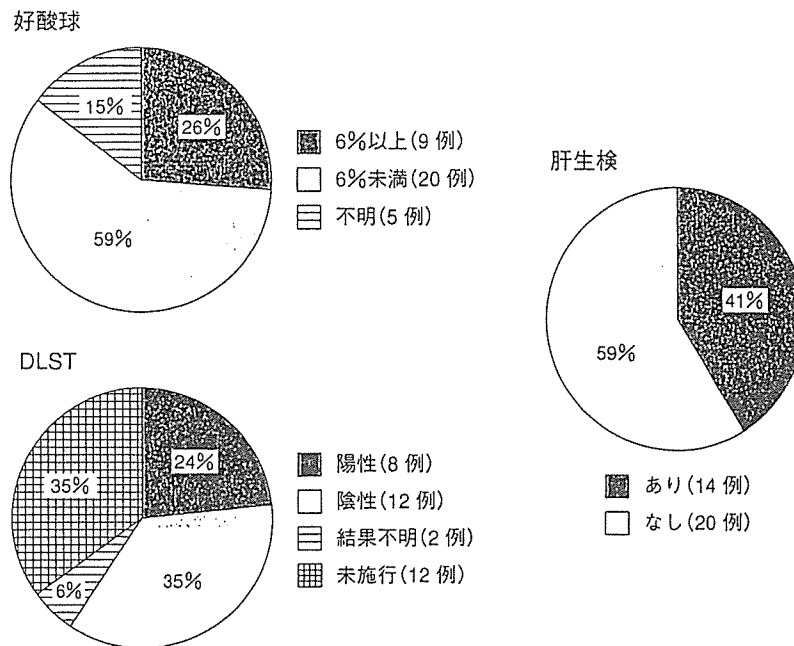


図8 診断のための検査：二次アンケート調査(健康食品分)

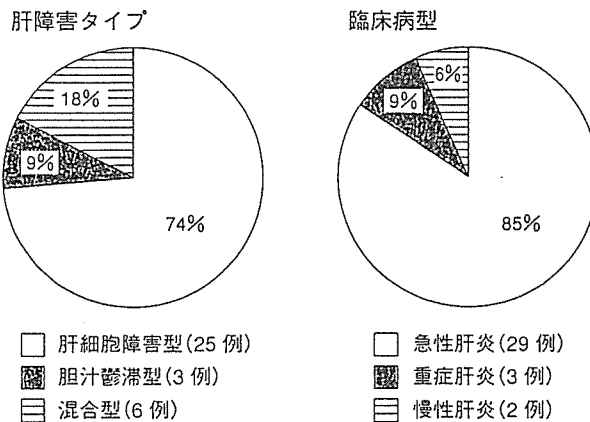


図9 肝障害タイプ・病型：二次アンケート調査(健康食品分)

6例，女性 28例と女性が多かった(以下，すべて「いわゆる健康食品」が原因と考えられた34例についての結果を示す)。68%(23例)の事例で健康食品以外の併用薬が使用されていた。飲酒者は12%(4例)と少なかった(図6)。また，68%(23例)の事例で発症時，何らかの症状を有していた。アレルギー症の既往のある事例は6%(2例)のみであった(図7)。好酸球増多は26%(9例)において認められた。DLSTは65%(22例)にお

て施行されていたが，陽性と判定されたのは全体の24%(8例)のみであった。肝生検は41%(14例)において施行されていた(図8)。肝障害のタイプ別では，肝細胞障害型が74%(25例)，胆汁鬱滞型が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9)。全例で原因と考えられる健康食品は中止されていた。治療薬としては，強力ネオミノファーゲンシ

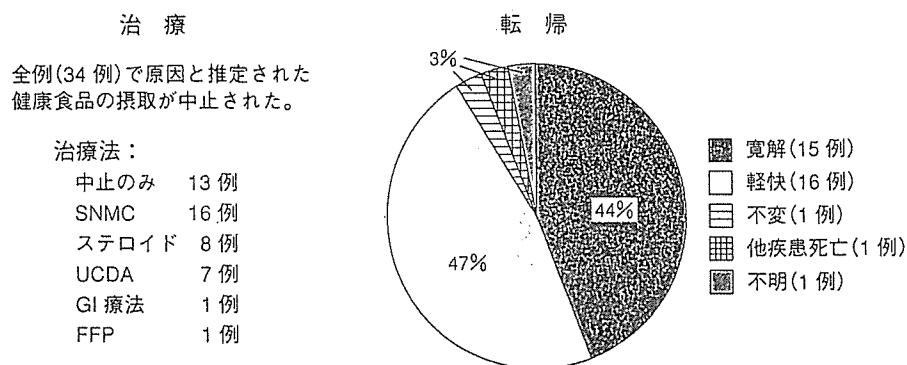


図 10 治療・転帰：二次アンケート調査(健康食品分)

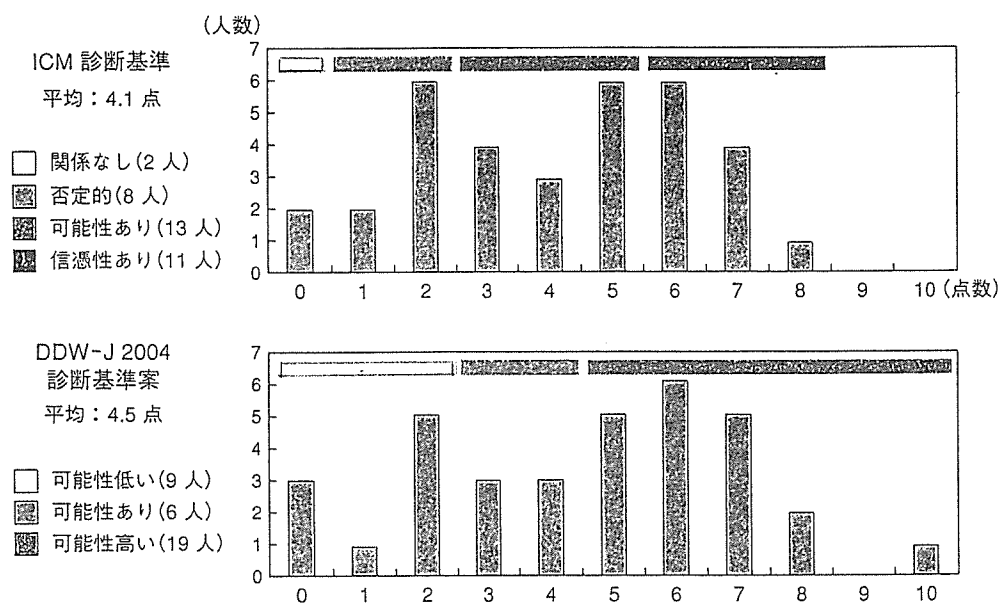


図 11 診断基準によるスコアリング：二次アンケート調査(健康食品分)

—(SNMC)が47%(16例)と最も多く使用され、ステロイド使用例は24%(8例)であった。原因食品の中止のみで経過観察された事例も38%(13例)認めた。肝移植例の報告は認めなかった(図10)。転帰は、寛解44%(15例)、軽快47%(16例)と、肝障害の改善が見られたものが合わせて90%以上を占めていた。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(図10)。

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)¹⁶⁾、DDW-Japan 2004で提案された診断基準案(DDW-J基準案)¹⁷⁾を適用してみると、平均スコアはICM基準で4.1点、DDW-J基準案で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