

する作用や、排尿障害の薬物治療において標的部位となる下部尿路受容体 ( $\alpha_1$  受容体やムスカリン性受容体など) に対する作用、また長期投与による安全性や医薬品との相互作用・併用効果などは明らかにされていない。そこで我々は、下部尿路に対するノコギリヤシ果実抽出液の薬理作用を明らかにする目的で、ラットの排尿機能及び下部尿路受容体に対する作用を検討した<sup>3)</sup>。

## 2.2 ノコギリヤシ果実抽出液の薬理作用

排尿障害モデルラットにノコギリヤシ果実抽出液を投与したところ、排尿間隔及び一回排尿量は有意に増加し、ノコギリヤシ果実抽出液による頻尿改善作用が認められた (図 1)。また、ノコギリヤシ果実抽出液は *in vitro* においてラットの前立腺や膀胱に存在する受容体 ( $\alpha_1$ , ムスカリン性及びジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬受容体) に結合することが示され、ノコギリヤシ果実抽出液のこれら各受容体に対する作用は頻尿改善作用 (図 1) の発現に寄与すると考えられた。次に、*in vivo* でのノコギリヤシ果実抽出液の作用を検討したところ、前立腺肥大症モデルラット前立腺の  $\alpha_1$  受容体数は正常ラットと比べ有意に増加したが (図 2)、ノコギリヤシ果実抽出液の反復投与によりその増加を抑制する傾向が認められた (図 2)。これまでの研究から、ノコギリヤシ果実抽出液は前立腺肥大の抑制により排尿障害を改善することが主たる薬理作用と考えられているが、本研究からノコギリヤシ果実抽出液は臨床において下部尿路受容体への直接

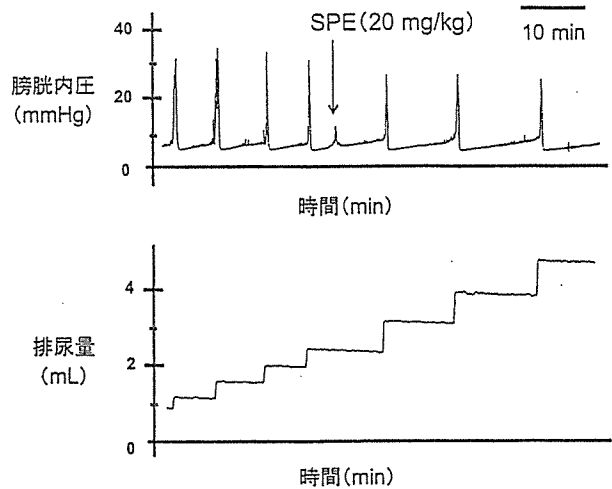


図 1 排尿障害モデルラットにおけるSPE投与時の膀胱内圧及び排尿量の変化

作用による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の新たな薬理作用を有する可能性がある。

## 2.3 ノコギリヤシ果実抽出液の臨床試験及び薬物相互作用

重症前立腺肥大症患者を対象に  $\alpha_1$  遮断薬 (タムスロシン) とノコギリヤシ果実抽出液の無作為二重盲検試験において、ノコギリヤシ果実抽出液はタムスロシンと同程度あるいはそれ以上の排尿症状改善作用を示すこと<sup>4)</sup>、また中程度の前立腺肥大症患者を対象に  $5\alpha$ -リダクターゼ阻害薬 (フィナステリド) とノコギリヤシ

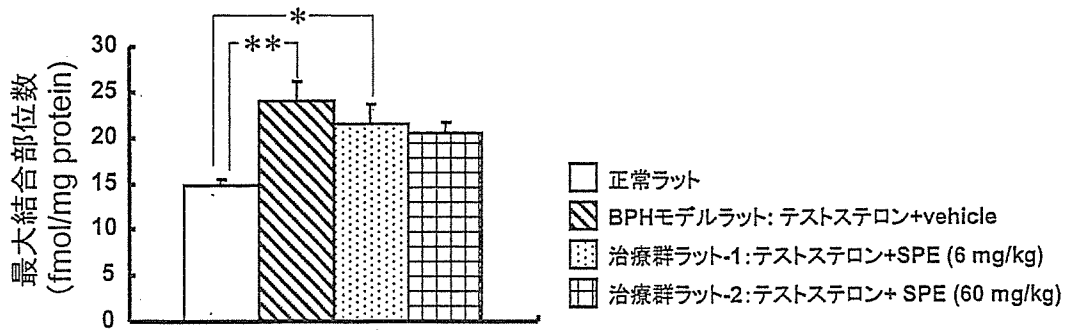


図 2 前立腺肥大症モデルラットの前立腺  $\alpha_1$  受容体数 ( $\alpha_1$  受容体の標識リガンド:  $[^3H]$ prazosin 特異的結合の最大結合部位数) に対するSPE (6及び60 mg/kg) 4週間反復投与の影響 Mean  $\pm$  S. E., (n=5). \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ . (vs. 正常ラット)

果実抽出液を比較した臨床試験においても、両者は同程度の排尿症状改善作用を示し、ノコギリヤシ果実抽出液の性機能に対する副作用はフィナスチドに比べ有意に軽減することが報告されている<sup>5)</sup>。さらに薬物代謝酵素であるチトクローム P450 (CYP) に対するノコギリヤシ果実抽出液の影響について、12名の健常者に対して SPE (160 mg, 1日2回) を28日間投与した結果、CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4のいずれに対しても有意な変化を及ぼさないことから、ノコギリヤシ果実抽出液は CYP を介した代謝過程における医薬品との相互作用の可能性は少ないことを報告している<sup>6)</sup>。

これまでノコギリヤシ果実抽出液は、臨床用量より高用量を用いた動物実験や *in vitro* 実験から前立腺肥大の抑制効果が報告されている。しかしながら、実際に臨床用量のノコギリヤシ果実抽出液を経口的に摂取した場合の生体内での作用機序については、これまで殆ど明らかにされていない。今後、臨床薬の作用部位である下部尿路系(前立腺や膀胱)の受容体に結合する成分の単離・同定、またノコギリヤシ果実抽出液の長期摂取による安全性や医薬品との併用効果・相互作用を含めたより詳細な科学的検証が望まれる。

### 3 イチョウ葉エキス

#### 3.1 イチョウ葉エキスと認知機能改善作用

イチョウ (*Ginkgo Biloba*) は中国原産の落葉高木であり、中国や日本では古来その種子や葉は喘息や気管支炎の治療に使用されてきた。近年、欧米においてイチョウ葉の抽出物(イチョウ葉エキス, *Ginkgo Biloba Extract*; GBE)の有効性に関する臨床試験が行われ、ドイツやフランスでは記憶障害、耳鳴り、めまいの改善に対する適用のもと、医薬品として承認されている。わが国では機能性食品、米国では一般用医薬品として入手可能である。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・レビューによると、イチョウ葉エキスが認知機能を改善し、忍容性にも優れることが示されている<sup>7)</sup>。一方で60歳以上の健常高齢者の記憶や認知機能を増強させること

はないという報告<sup>8)</sup>もあり、イチョウ葉エキスの有用性を証明するためにはさらに大規模な臨床試験が必要と思われる。

#### 3.2 薬物代謝酵素 CYP を介する薬物動態学的相互作用

イチョウ葉エキスを反復経口投与した老齢ラットにおいて、肝臓の CYP が誘導され、抗糖尿病薬のトルブタミド経口投与後の血糖低下作用が対照群に比べ有意に減弱した(図3)。トルブタミドは CYP2C9 で主に代謝されることから、これらの結果はイチョウ葉エキスが肝臓の CYP2C9 を誘導し、トルブタミドの血漿中濃度を低下させたことによって、トルブタミドの作用が低下したものと考えられた。一方、イチョウ葉エキスをトルブタミドと同時に投与すると、その血糖低下作用は増強されたことから、CYP2C9 の競合的拮抗によるトルブタミド代謝の阻害が示唆された(図3)<sup>9)</sup>。

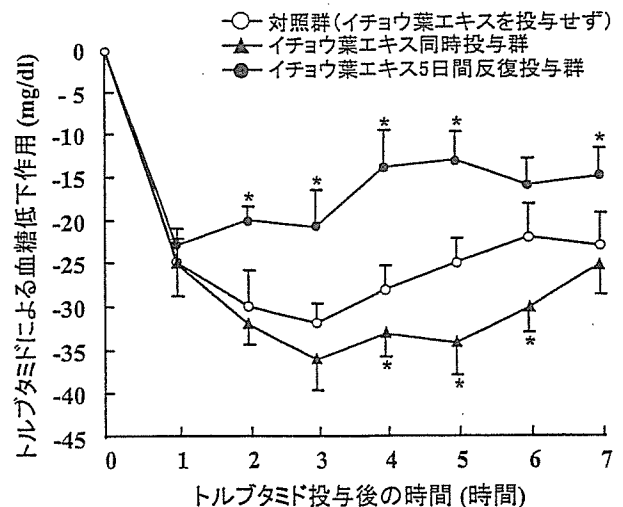


図3 老齢ラットにおけるトルブタミドの血糖低下作用に及ぼすイチョウ葉エキスの同時投与ないし5日間反復投与の影響

次にイチョウ葉エキスと医薬品との相互作用を健常人において明らかにするために、イチョウ葉エキス(360 mg)を28日間反復経口投与しトルブタミドと CYP3A4 で代謝される鎮静薬のミダゾラムの薬物動態を比較検討した。その結果、トルブタミドの血漿中濃度一

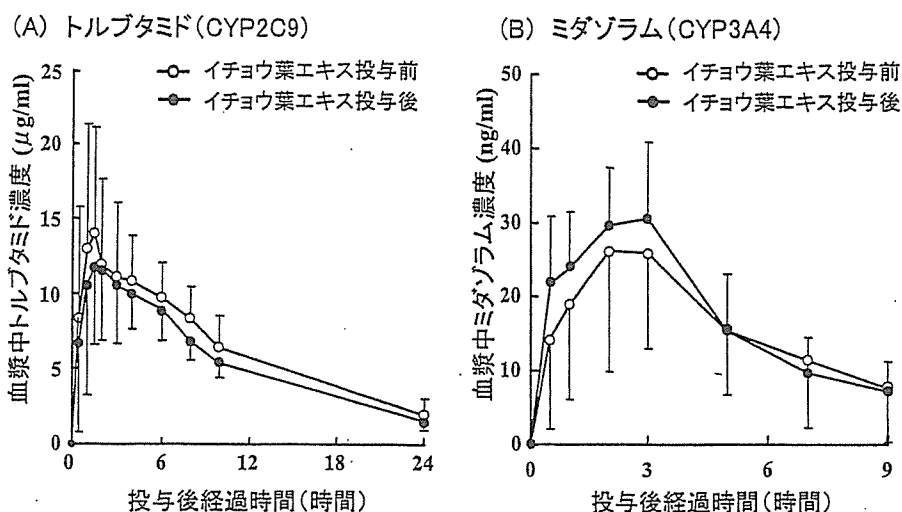


図4 健康成人におけるイチョウ葉エキス28日間投与後のトルブタミドおよびミダゾラムの血漿中濃度推移

時間曲線下面積 (AUC) はいずれも投与前と比べ 17% 有意に減少し、ミダゾラム経口投与後 AUC はイチョウ葉エキス投与前に比べ 25% 有意に増加した (図4)。さらにトルブタミドによる血糖低下作用はイチョウ葉エキス投与により減少する傾向が認められた。これらの結果はイチョウ葉エキスが CYP2C9 に対しては誘導作用を、CYP3A4 に対しては阻害作用を有する可能性を示すものである。CYP2C9 はスルホニルウレア薬、ワーファリン、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬などの代謝に関与し、CYP3A4 はベンゾジアゼピン系薬物、カルシウム拮抗薬など数多くの薬物を代謝することが知られており、これらの代謝酵素の基質となる薬物とイチョウ葉エキスの併用は薬物動態上の相互作用を惹起し、薬物作用を変化させる可能性が示唆される。

我々の結果は、イチョウ葉エキスが CYP3A4 の基質となるニフェジピンの血中濃度を 53% 上昇させたとする Smith 氏らの報告<sup>10)</sup>とも一致するが、一方、Gurley らは 12 名の健康者にイチョウ葉エキスを 4 週間投与し、CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 の活性に及ぼす影響を検討し、いずれの CYP に対しても有意な変化を及ぼさない事を報告している<sup>11)</sup>。このようにイチョウ葉エキスによる CYP への影響はいまだ不明な点が残されている。

### 3.3 薬力学的相互作用

イチョウ葉エキス中に含有されるフラボノイド類やギンコライドは、末梢循環改善作用、冠動脈拡張作用や血小板活性化因子抑制作用を有する事が知られている。イチョウ葉エキスは、酸化ストレス下での血小板凝集を特異的に抑制し、また、その併用によりチクロピジンの作用を増強することが報告されている。健康な 33 歳女性における両側性くも膜下出血<sup>12)</sup>や 70 歳のアスピリン併用者での眼底出血<sup>13)</sup>、78 歳のワーファリン併用者での脳出血<sup>14)</sup>とイチョウ葉エキス摂取との関連を示唆する症例が報告されており、抗血小板薬や抗凝固薬との併用時には、出血傾向を上昇させる可能性がある。一方、ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験では、イチョウ葉エキスの併用が至適効果を保つワーファリンの維持量を変化させなかった事が報告されている<sup>15)</sup>。

近年の代替医療やサプリメントへの関心の高まりから、医薬品間の相互作用だけではなく、健康食品やサプリメントと医薬品との相互作用にも注意する必要がある。しかし、サプリメントと医薬品との臨床的な相互作用に関するエビデンスは決して十分とは言えず、イチョウ葉エキスに関しても、その有害事象は症例報告によるものが多く、真にイチョウ葉エキスの併用に関連して生

じたものであるのかを評価することは困難である。今後、イチヨウ葉エキスに対する影響や、抗血小板薬・抗凝固薬との相互作用などについて、そのメカニズムを含めたより詳細な科学的検証が望まれる。

#### 4 おわりに

本稿では、ノコギリヤシ果実抽出液とイチヨウ葉エキスについて有効性や医薬品との相互作用に関する知見を、我々の検討を中心に紹介した。メディカルハーブを含めいわゆる健康食品の摂取は、医薬品とは異なり、通常、一般消費者の判断によって行われる。さらに健康食品と医薬品を併用する場合は、その摂取は患者自身の判断により行われ、医師や薬剤師が医薬品との併用を知らないことが多いと指摘されている。独立行政法人国立健康・栄養研究所ではウェブサイト上において「健康食品の有効性・安全性情報」<sup>16)</sup>を公開し、健康食品、サプリメントといった補完代替医療の有効性及び安全性に関する情報を提供している。このような一般消費者と医療従事者に対する情報提供は、今後ますます重要になるであろう。

代替医療や健康食品の関心とその有用性への期待がますます高まっている今日、いわゆる健康食品の有効性に対する科学的根拠を与えるとともに、医薬品との相互作用を含め有害作用に対する評価は、健康食品の適切な利用と危害防止に大きく寄与すると期待される。

#### 参考文献

- 1) S. Gutow, *J. Urol.*, 169, 16A (2003)
- 2) E. Koch, *Planta Med.*, 67, 489-500 (2001)
- 3) T. Oki, M. Suzuki, Y. Nishioka, A. Yasuda, K. Umegaki, and S. Yamada, *J. Urol.*, 173, 1395-1399 (2005)
- 4) F. Debruyne, P. Boyle, F. Calais Da Silva, J. G. Gillenwater, F. C. Hamdy, P. Perrin, P. Teillac, R. Vela-Navarrete, J. P. Raynaud, and C. C. Schulman, *Eur. Urol.*, 45, 773-780 (2004)

- 5) J. C. Carraro, J. P. Raynaud, G. Koch, G. D. Chisholm, F. D. Silverio, P. Teillac, F. Calais Da Silva, J. Cauquil, D. K. Chopin, F. C. Hamdy, M. Hanus, D. Hauri, A. Kalinteris, J. Marencak, A. Perier, and P. Perrin, *Prostate*, 29, 231-240 (1996)
- 6) B. J. Gurley, S. F. Gardner, M. A. Hubbard, D. K. Williams, W. B. Gentry, J. Carrier, I. A. Khan, D. J. Edwards, and A. Shah, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 76, 428-440 (2004)
- 7) 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, 東京, 2004: pp1120-1121
- 8) P. R. Solomon, F. Adams, A. Silver, J. Zimmer, and R. De Veaux, *JAMA*, 288, 835-840 (2002)
- 9) T. Sugiyama, Y. Kubota, K. Shinozuka, S. Yamada, K. Yamada, and K. Umegaki, *Food Chem. Toxicol.*, 42, 953-957 (2004)
- 10) M. Smith, K. M. Lin, and Y. P. Zheng, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 69, PIII-89 (2001)
- 11) B. J. Gurley, S. F. Gardner, M. A. Hubbard, D. K. Williams, W. B. Gentry, Y. Cui, and C. Y. W. Ang, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 72, 276-287 (2002)
- 12) J. Rowin, and S. L. Lewis, *Neurology.*, 46, 1775-1776 (1996)
- 13) M. Rosenblatt, and J. Mindel, *N. Eng. J. Med.*, 336, 1108 (1997)
- 14) M. K. Matthews, Jr, *Neurology.* 50, 1933-1934 (1998)
- 15) J. Engelsen, J. D. Nielsen, and K. Winther, *Thromb. Haemost.*, 87, 1075-1076 (2002)
- 16) 独立行政法人国立健康・栄養研究所ホームページ  
< <http://hfnet.nih.go.jp/main.php> >

〈抄録〉 第 26 回 日本臨床薬理学会年会 2005 年 12 月 1~3 日 別府  
シンポジウム 10: 代替医療と臨床薬理

## 4. メディカルハーブの薬効解析と臨床薬との相互作用

山田 静雄\*<sup>1</sup> 隠岐 知美\*<sup>1</sup> 鈴木 真由美\*<sup>1</sup> 平野 和史\*<sup>1</sup>  
丸山 修治\*<sup>1</sup> 内田 信也\*<sup>1</sup> 山田 浩\*<sup>2</sup> 梅垣 敬三\*<sup>3</sup>  
大橋 京一\*<sup>4</sup>

近年、代替医療の普及と共に、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、それらの有効性および安全性の検証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ている。特に高齢者に服用率が高いイチヨウ葉、ノコギリヤシ果実およびセントジョーンズワートの各エキスは、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ならびにうつ症状の改善・治療薬として処方されている。我々はハーブ類の有効性、安全性および臨床薬との相互作用・併用効果を検証した。

イチヨウ葉エキス (Ginkgo biloba Extract: GBE): GBE を反復経口投与した老齢ラットにおいて、肝薬物代謝酵素のチトクローム 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低下作用が対照群に比べ有意に減弱した (Fig. 1)。<sup>1,2)</sup> 一方、GBE の単回投与ではトルブタミドによる血糖低下作用が増強され、CYP2C9 の競合的拮抗によるトルブタミド代謝の阻害が示唆された。次に、健常人に GBE (360 mg) を 28 日間反復経口投与することにより、トルブタミドの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) 及び血漿中トルブタミドと代謝物の AUC 比はいずれも投与前と比べ有意に減少し、血糖低下作用も減少した。一方、CYP3A4 の基質である鎮静薬のミダゾラム経口投与後の AUC は GBE 投与前に比べ有意に増加し、経口クリアランス (Cl<sub>tot</sub>/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、併用には注意が必要であると考えられた。

ノコギリヤシ果実エキス (Saw Palmetto Extract: SPE): SPE は、酢酸誘発頻尿ラットのシストメリーによる排尿パラメーターの解析から、十二指腸投与により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示された (Fig. 2)。<sup>3)</sup> この SPE の頻尿改善作用は正常ラットより酢酸誘発頻尿ラットで顕著であったことから、病態特異的であると考えられた。また、SPE は、ラジオレセプターアッセイ実験において、排尿障害の発症に関与する前立腺α<sub>1</sub> 受容体および膀胱ムスカリン性受容体に結合活性を示した。これより、SPE は一部、臨床で繁多されている排尿障害治療薬 (α<sub>1</sub> 遮断薬や抗コリン薬) と類似した作用機構により、前立腺肥大などが原因となって発症する閉塞性および刺激性排尿症状を改善することが考えられた。また、SPE の反復投与は、ラットにおける血液検査値および肝薬物代謝酵素活性に影響しなかったことから、GBE とは異なり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。

セントジョーンズワートエキス (St. John's Wort: SJW): 抗うつ作用を有する SJW は、マウス脳のセロトニン再取り込み部位への結合活性を示さず、脳神経終末分画におけるセロトニンの再取り込みを濃度依存的に抑制した。<sup>4)</sup> また、SJW は選択的セロトニン再取り込み阻害薬の抗うつ作用を相乗的に増強した。これより、SJW の抗うつ作用機構は臨床で汎用される選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) とは相異すると考えられた。

本研究結果より、ハーブ類の有効性、安全性および臨床薬との相互作用の科学的検証がその適正使用において極めて重要となることが示された。SPE のヒト組織受容

\*<sup>1</sup> 静岡県立大学薬学部薬剤学・COE Program in the 21st Century  
〒422-8526 静岡市駿河区谷田 52-1

\*<sup>2</sup> 静岡県立大学薬学部医薬品情報解析学

\*<sup>3</sup> 国立健康・栄養研究所 \*\* 大分大学医学部臨床薬理学

体結合活性および有効成分の分離同定や、SJW と抗うつ薬との併用効果などについて詳細に検討している。また、 $\alpha_1$  遮断薬治療の前立腺肥大症患者における SPE などの健康食品の摂取状況や臨床薬との併用効果の調査研究を泌尿器科医と共同で進め、さらに健康食品の作用について positron emission tomography (PET)を用いた非侵襲的手法による新規解析法も考案している。ハーブ類由来創薬ならびに「薬食」を基盤とした新たな医療体系の構築を目指している。

### 文献

- 1) T. Sugiyama, Y. Kubota, K. Shinozuka, S. Yamada, K. Yamada, and K. Ukegaki: Induction and recovery of hepatic drug metabolizing enzymes in rats treated with Ginkgo biloba extract. *Food and Chem. Toxicol.*, 42, 953-957 (2004)
- 2) T. Sugiyama, Y. Kubota, K. Shinozuka, S. Yamada, J. Wu and K. Umegaki: Ginkgo biloba extract modifies hypoglycemic action of tolbutamide via hepatic cytochrome p450 mediated mechanism in aged rats. *Life Sci.*, 75, 1113-1122 (2004)
- 3) T. Oki, M. Suzuki, Y. Nishioka, A. Yasuda, K. Umegaki and S. Yamada: Effects of Saw palmetto extract on micturition reflex of rats and its autonomic receptor binding activity. *J. Urol.*, 173, 1395-1399 (2005)
- 4) K. Hirano, Y. Kato, S. Uchida, Y. Sugimoto, J. Yamada, K. Umegaki and S. Yamada: Effects of oral administration of extracts of *Hypericum perforatum* (St John's wort) on brain serotonin transporter, serotonin uptake and behaviour in mice. *J. Pharm. Pharmacol.*, 56, 1589-1595 (2004)

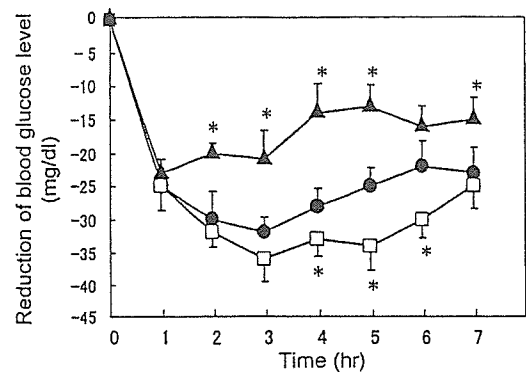


Fig. 1. Effects of simultaneous treatment and 5 day pretreatment with Ginkgo biloba extract (GBE) on the hypoglycemic effect of tolbutamide in aged rats. ●, control group; ▲, 5 days pretreatment group with GBE; □, simultaneous treatment group with GBE. Each point represents mean  $\pm$  SD from six rats.

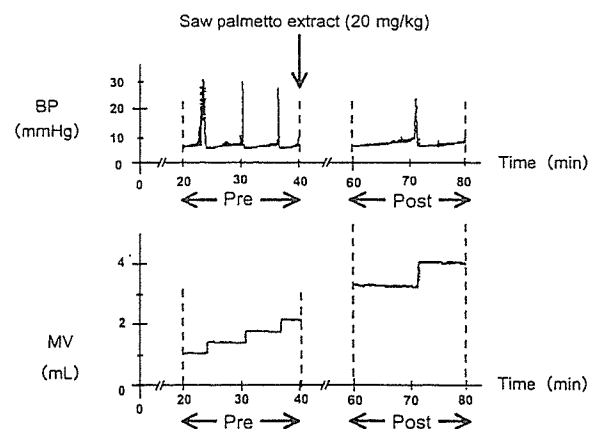


Fig. 2. Effects of intraduodenal administration of Saw Palmetto Extract (SPE: 20 mg/kg) on bladder pressure (BP) and micturition volume (MV) on cystometrograms of 0.1% acetic acid infused anesthetized rats. Pre: pre-treatment with SPE; Post: post-treatment with SPE.

## 研究報告

# 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Ⅱ

—エコナ油とヘルシア緑茶の併用—

Katsuyama Hitomi

嘉津山ひとみ

Namioka Mihoko

浪岡美穂子

Funatsu Kazuo

船津 和夫

Nakamura Haruo

中村 治雄\*

Honma Masaru

本間 優

Mochizuki Yoko

望月 洋子

Kondou Syuji

近藤 修二

Mori Kyoko

毛利 恭子

Tomita Miho

冨田 美穂

Yamashita Takeshi

山下 毅

Terada Nami

寺田 奈美

Hamana Gen-ichi

濱名 元一

Miyajima Emiko

宮島恵美子

## はじめに

検診後、あるいは一般診療時に、食事療法の一環として生活習慣病予防、是正のため特定保健用食品を用いて指導することも多い。現在用いられている特定保健用食品については、個々の食品についての有効性、安全性は確認されている。しかし、時として組み合わせで摂取することもあり得るが、その有効性、安全性については確認されていない。

このような観点から、既に植物ステロール添加のジアシルグリセロール(エコナ油)と同様のヘルスクレームを有する大豆蛋白を併用し、その有効性、安全性を検討し、発表してきた。その際、併用によるコレステロール低下は増強され、しかも安全性には問題がみられないことを確認した<sup>1)</sup>。

今回は、“体に脂肪がつきにくい”ヘルスクレームをもつエコナ油とカテキン添加緑茶の併用投与を臨床的に実施し、その有効性、安全性を検討した。

## 対象および方法

対象は平均年齢60歳(46~76歳)の男女15例(男性5例、女性10例)で総コレステロール(TC)値200 mg/dL以上、本試験の説明に対し了解し参加の同意を得た例

である。

方法は図1に示すように普段の食生活などを変えないように指示した上で、植物ステロール添加ジアシルグリセロール(以下、エコナPS)を1日10 g添加して、1カ月後カテキン540 mgを含む緑茶(以下、ヘルシア)350 mLを1カ月間併用摂取し、次いでヘルシアを中止し、エコナPSのみを1カ月間継続摂取した。その間、図1に示す項目を定期的に検査した。

## 成績

表1に体重、BMI、血圧の変化を示す。

体重の平均、BMIの平均は全例で全く変動はみられないが、一部には減少の傾向が併用時でみられた。収縮期ならびに拡張期血圧についても、有意の変動はみられていない。

表2に、脂質その他代謝パラメーターについて、その変動を示してある。TCについては、どの期間においても有意の変化はみられていないが、症例によってはエコナPSとヘルシア併用で200 mg/dL以下となった例が2例あり、エコナPS単独摂取にして再び230 mg/dL程度に復しており、症例によりTC低下を認めている。

トリグリセライド(TG)では、有意差はないが全般に低下をみせる傾向にあった。LDL-コレステロール(LDL-C)では全く変動を認めていないが、HDL-コレステロール(HDL-C)はわずかに増加する例が多い。

\*三越厚生事業団

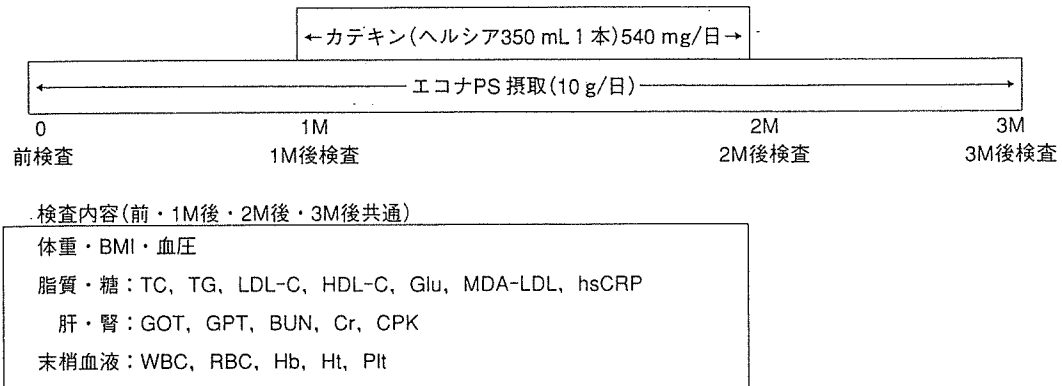


図1 方法と検査項目

表1 体重・BMI・血圧の数値表

	前	エコナPS 1M	エコナPS+ヘルシア1M	エコナPS 1M
体重(kg)	60.0±13.2	59.9±9.8	59.8±13.5	60.0±13.3
BMI	24.3±3.4	24.2±3.3	24.1±3.4	24.2±3.3
収縮期血圧(mmHg)	130.8±4.6	131.9±2.9	131.1±3.9	129.7±4.6
拡張期血圧(mmHg)	83.7±2.4	84.0±1.6	83.5±4.3	82.5±2.4

表2 血清脂質・血糖・hsCRPに対する影響

	前	エコナPS 1M	エコナPS+ヘルシア1M	エコナPS 1M
TC(mg/dL)	240.7±23.8	239.5±22.1	241.5±29.7	238.5±29.4
TG(mg/dL)	136.9±60.4	127.9±50.5	124.6±38.7	123.8±45.3
LDL-C(mg/dL)	148.9±23.4	148.9±14.6	151.1±24.5	147.5±20.5
HDL-C(mg/dL)	64.4±13.9	65.1±12.0	65.4±14.8	66.3±16.0
血糖(mg/dL)	99.2±10.8	99.0±9.4	96.9±10.9	100.1±10.8
MDA-LDL(U/L)	106.3±42.9	124.5±40.9	135.0±35.3*	120.1±34.1**
hsCRP(mg/L)	0.60±0.6	0.68±0.8	0.62±0.7	0.87±0.8

\*: p=0.063    \*\*: p<0.05

しかし、これもまた有意の変化ではない。血糖、hsCRPは全期間を通じて全く変化はみられていないが、MDA-LDLについてはエコナPSとヘルシア併用で有意に上昇し、エコナPS単独に戻しても、なお高値を示していた。

ヘルシアを併用することによりMDA-LDLの低下した症例6例、上昇した症例9例があり、この2群の層別検討をTC、TGについて行った(表3)。その結果、MDA-LDL下降群では、TC、TGに変化はみられず、MDA-LDL上昇群では、TCの変化は認められないがTGに上昇傾向を認めている。ヘルシア摂取による抗

酸化作用の発現は、TGの上昇や、未測定ながらリン脂質の変動、特にその分子中のリノール酸、アラキドン酸などの増加により打ち消される可能性が考えられる。表として示していないが、一部で測定された血中カテキン濃度測定では、特にエピガロカテキンガレート濃度が明らかに上昇した例にMDA-LDLの低下がみられている点を考慮すると、カテキンの吸収低下あるいは摂取不足も関与するのかもしれない。

表4に、肝および腎機能などに対する影響を示してある。GOTは前値に比べエコナPS単独、エコナPSとヘルシアの併用でわずかながら有意に上昇を示したが、



表3 MDA-LDL・TC・TGとの関係

	MDA-LDL	エコナPS 1M	エコナPS+ヘルシア1M
MDA-LDL(U/L)	上昇群	106.4±25.0	142.1±32.2
	下降群	151.6±44.8	124.3±36.8
TC(mg/dL)	上昇群	241.1±15.9	242.1±29.4
	下降群	237.1±28.7	240.3±30.1
TG(mg/dL)	上昇群	125.3±44.9	133.4±42.8
	下降群	131.8±57.6	111.3±26.3

表4 肝および腎機能に対する影響

	前	エコナPS 1M	エコナPS+ヘルシア1M	エコナPS 1M
GOT(IU/L)	20.9±5.4	21.5±6.8*	25.1±7.7*	24.5±7.6*
GPT(IU/L)	23.3±11.8	22.9±9.5	25.1±13.4	24.6±12.8
BUN(mg/dL)	14.4±3.6	14.3±3.0	14.1±2.4	14.4±2.7
Cr(mg/dL)	0.7±0.2	0.7±0.1	0.7±0.2	0.7±0.2
CPK(IU/L)	122.5±48.9	102.1±30.3**	115.1±48.6	102.1±30.9***

\* : p<0.01 \*\* : p=0.05 \*\*\* : p=0.06

表5 末梢血液に対する影響

	前	エコナPS 1M	エコナPS+ヘルシア1M	エコナPS 1M
白血球数(×10 <sup>3</sup> /μL)	50.4±10.3	52.5±10.5	48.9±10.5	50.7±11.3
赤血球数(×10 <sup>4</sup> /μL)	460.7±35.3	455.5±43.1	456.3±40.8	450.7±44.3
ヘモグロビン(g/dL)	14.1±1.0	14.0±1.1	14.1±1.1	13.9±1.2
ヘマトクリット(%)	42.3±2.8	41.8±3.4	41.9±3.1	41.2±3.6
血小板数(×10 <sup>4</sup> /μL)	25.4±5.3	24.2±5.0	24.2±5.5	24.7±5.2

正常の範囲内の変動である。GPTには全く有意の変動はみられていない。BUN, Crについても全く変動を認めていない。CPKは、エコナPS単独時に減少しているが、これも正常範囲内の変動である。

表5に、末梢血液に対する影響をまとめて示してある。白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数などには、全く有意の変動はみられなかった。

血圧についても有意な変動はみられなかった。症例による個人差が大きいように思われた。

TC, TGも個々には変動を示したが、全体では有意の変化ではない。HDL-C, LDL-C, 血糖, hsCRP, GPT, BUN, Cr, 末梢血液所見は有意な変化はみられなかった。

最近、上海大学とナッシュビルのヴァンダービルト大学との共同研究<sup>2)</sup>で、毎日375 mgのテアフラビン添加の緑茶を240例の男女に12週間飲用させた結果、TC11%, LDL-Cが16%の減少を認めている。茶カテキンにテアフラビンを加えたものであるが、有効性が確認されている。また、カテキン飲料を長期に摂取した土田らの成績<sup>3)</sup>では、体重の平均1.6 kgの減少とともに

## 考察

体重は、併用により減少を示す例がみられるものの、全例の平均では有意の変動はみられなかった。BMI,

約4%のTCの減少を認めており、こうした面でのカテキンの効果は今後明らかにされるべきと考える。

ヘルシア併用でのGOTの上昇、CPKの減少はあくまでも正常範囲内の変動であり、特に副作用とは考えにくい。

また、ヘルシア摂取によりMDA-LDLの減少と増加を認めた例があり、特にMDA-LDLの上昇例ではTGも増加していた。ヘルシアの摂取により、エピガロカテキンガレートの明らかな増加のみられた例のあることは、ヘルシアの摂取量、吸収の問題や他の脂質の上昇に伴う脂肪酸の変化なども考えられ、今後、詳細な検討が必要であろう。安全性についても他の報告<sup>2,3)</sup>とともに全く問題はなかった。

## 結 論

エコナPSとヘルシア併用摂取による15例の高コレステロール血症臨床例での検討では、体重、血清脂質

などに、併用による有効性は個々には変動がみられるものの、全体としては確認できなかった。肥満でなかったことが一因であろう。しかし、安全性には全く問題はなかった。

## 謝 辞

最後に、血中カテキン濃度の測定に協力していただいた花王株式会社研究室の皆様へ深謝致します。

## 文 献

- 1) 嘉津山ひとみ, 中村治雄ほか: 特定保健用食品の組み合わせ摂取による有効性, 安全性の研究—エコナ油と大豆蛋白の併用—. Prog. Med. 22: 2782-2785, 2002
- 2) Maron, D. J., Lu, G. P., Cai, N. S. et al.: Cholesterol-lowering effect of a teaflavin-enriched green tea extract. Arch. Intern. Med. 163: 1448-1453, 2003
- 3) 土田 隆, 中村治雄ほか: カテキン類の長期摂取によるヒトの体脂肪低減作用. Prog. Med. 22: 2189-2203, 2002

# 特定保健用食品の組み合わせ摂取の有用性の検討

—大豆蛋白と高濃度カテキン茶の併用—

Miyajima Emiko  
宮島恵美子  
Yamashita Takeshi  
山下 毅

Mori Kyoko  
毛利 恭子  
Hosoai Hiroshi  
細合 浩司

Fujiwara Akiko  
藤原 昭子  
Nakamura Haruo  
中村 治雄\*

Honma Masaru  
本間 優

## はじめに

心臓病、脳卒中などの引き金となる生活習慣病の中で、肥満、血清脂質の異常などは増えつつあるのが現状である。これらを是正するためには、食生活の注意が重要で、なかでも食品の適切な選択と摂取が望まれている。

そこで、食生活の是正に貢献すべく多くの特定保健用食品が登場するに至り、その選択に幅ができ、個々にとってアプローチしやすくなった反面、それらを組み合わせる機会も多くなっている。個々の特定保健用食品の有効性、安全性については既に評価を受けているが、組み合わせる場合の有用性については検討されていない。そこで、われわれは既にエコナ油と大豆蛋白の組み合わせ<sup>1)</sup>、エコナ油と高濃度カテキンの組み合わせ<sup>2)</sup>について検討し、それぞれ発表してきた。今回、大豆蛋白と高濃度カテキンの併用を臨床的にを行い、その有効性、安全性を検討したので、ここにその成績をまとめた。

## 対象および方法

対象は、三越厚生事業団診療所に通院治療中の平均年齢 $62.7 \pm 5.6$ 歳の男性4例、女性16例、計20例である。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220 mg/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か月間飲用し、2か月目に1か月間高濃度カテキン(ヘルシア緑茶カテキン540 mg/350 mL)(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勧めてある。

大豆蛋白摂取開始時、カテキン併用開始時、カテキン併用終了時、大豆蛋白摂取終了時に来院し、自覚症状の有無を聞くとともに、体重、BMI、体脂肪(%), 血圧、脈拍を測定した。また、空腹時採血を実施し総コレステロール、トリグリセライド、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール(換算による)、HDL以外のコレステロール(TC-HDL-C)を測定した。さらに血糖、hs CRP、Malondialdehyde (MDA)-LDL、アディポネクチン(Adip)も測定した。

また、安全性の指標として肝機能[AST(GOT), ALT(GPT), LDH], 腎機能(Cr, 尿酸), 筋肉障害の有無(CPK), 末梢血液(白血球, 赤血球, ヘモグロビン, ヘマトクリット, MCV, MCH, MCHC, 血小板数)を測定した。

## 成績

### 1. 有効性について

体重(kg), BMI, 体脂肪率(%), 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1に示してある。体重, BMI, 体脂肪率は、試験開始

\*三越厚生事業団

表1 体格指数, 血圧などに対する影響

	前	豆乳1カ月	豆乳+カテキン	豆乳
体重(kg)	58.2±9.5	58.6±9.5	58.7±9.5	56.2±6.8
BMI	23.8±2.4	24.0±2.4	24.0±2.4	28.9±3.4
体脂肪(%)	27.2±2.8	27.8±3.1	28.4±3.0	28.9±3.4
血圧 収縮期(mmHg)	130.6±3.8	129.5±4.9	129.8±5.0	130.3±6.8
拡張期(mmHg)	82.3±3.4	82.2±2.7	83.0±1.9	82.2±2.3
脈拍(拍/分)	65.7±4.0	65.7±5.2	66.3±4.8	64.7±4.7

平均年齢: 62.7±5.6歳. 男性4例, 女性16例.

表2 血中脂質など代謝物への影響

	前	豆乳1カ月	豆乳+カテキン	豆乳
TC(mg/dL)	254.5±22.1	246.1±26.0*	246.6±28.2	252.7±29.6
TG(mg/dL)	178.0±107.7	143.3±97.9*	147.5±57.6	144.7±66.3
LDL-C(mg/dL)	151.0±21.9	144.0±21.1	146.1±22.3	151.2±31.0
HDL-C(mg/dL)	69.2±13.1	74.7±14.7***	71.1±16.3	72.6±16.4
TC-HDL-C(mg/dL)	185.3±24.8	171.6±27.2***	175.5±25.6*	180.1±28.4
Glu(mg/dL)	103.9±23.6	106.6±31.2	107.1±25.6*	103.3±11.8
Adip(μg/mL)	11.33±5.08	11.5±5.35	12.61±5.79**	12.56±4.76*
MDA-LDL(U/L)	182.4±74.1	142.6±51.8***	163.4±49.8	162.2±58.3
hs CRP(mg/L)	0.59±0.48	0.66±0.67	0.59±0.52	0.75±0.90

前に対して\*: p<0.05 \*\* : p<0.01 \*\*\* : p<0.001  
n=20

に比して微増を示した。血圧は収縮期, 拡張期とも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2に, 血中脂質など代謝物への影響についてまとめられている。総コレステロールは, 大豆蛋白摂取後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大豆蛋白摂取後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)コレステロールも大豆蛋白摂取後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%と有意な上昇を示しており, 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, 大豆蛋白摂取後4週には7.4%と有意な減少を示しており, 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, わず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。

以上, 大豆蛋白のコレステロール低下効果は確認されており, カテキン併用による, より著しい低下効果はみられなかったが, 併用によるMDA-LDLの低下より抗酸化効果は確認された。また, アディポネクチンの上昇は併用により有意であり, 抗動脈硬化作用があるものと推定される。

## 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に示してある。

表3 肝・腎機能, 末梢血液に対する影響

	前	豆乳1カ月	豆乳+カテキン	豆乳
GOT (IU/L)	22.9 ± 7.9	25.6 ± 9.2	23.8 ± 6.3	28.1 ± 5.6
GPT (IU/L)	31.6 ± 14.0	33.8 ± 17.7	34.1 ± 14.2	30.1 ± 10.8
LDH (IU/L)	331.0 ± 41.4	351.2 ± 60.7	356.7 ± 45.8***	389.7 ± 62.3
CPK (IU/L)	92.0 ± 27.5	104.8 ± 29.6*	116.1 ± 42.9**	97.4 ± 34.0
Cre (mg/dL)	0.74 ± 0.14	0.67 ± 0.16*	0.78 ± 0.12	0.59 ± 0.15***
UA (mg/dL)	4.34 ± 1.03	4.30 ± 1.09	4.37 ± 0.90	4.02 ± 0.88
WBC (×10 <sup>2</sup> /μL)	53.1 ± 10.9	50.5 ± 9.3	54.5 ± 13.3	54.5 ± 12.2
RBC (×10 <sup>4</sup> /μL)	454.0 ± 42.4	450.2 ± 44.8	458.9 ± 46.9	452.1 ± 36.1
Hb (g/dL)	13.9 ± 1.4	13.7 ± 1.4	14.0 ± 1.4	13.7 ± 0.9
Ht (%)	41.1 ± 3.9	40.6 ± 3.9	41.7 ± 4.2	40.9 ± 3.0
MCV (fL)	90.6 ± 2.2	90.4 ± 2.3	90.8 ± 2.2	90.6 ± 2.2
MCH (pg)	30.5 ± 0.9	30.6 ± 1.0	30.6 ± 1.1	30.4 ± 1.0
MCHC (%)	33.7 ± 0.5	33.8 ± 0.6	33.6 ± 0.7	33.6 ± 0.7
PLT (×10 <sup>4</sup> /μL)	24.4 ± 3.9	24.7 ± 4.9	25.3 ± 4.5*	27.4 ± 5.6**

前に対して\*: p&lt;0.05 \*\* : p&lt;0.01 \*\*\* : p&lt;0.001

(n=20)

AST(GOT), ALT(GPT)はともに試験期間中, 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, 試験中にわずかに上昇している。

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わずかに増加している。しかし, これもまた正常範囲内での変動である。

以上, 安全性については, 特に異常と思われる自覚症状もみられず, 安全性の指標としての肝機能, 腎機能, 末梢血液所見には, 全く有害事象と考えられる所見はみられなかった。

## 考 案

大豆蛋白(10 g/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%, 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50 g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<sup>3)</sup>, この量は一般に多過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6.0 g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<sup>4)</sup>, この点, 今回の日本人での試験でも10 g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<sup>4,5)</sup>。

今回の試験では, この大豆蛋白摂取に加え, 高濃度カテキン緑茶(カテキン540 mg/350 mL)を1カ月間併用している。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コレステロール値が, 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, 両者とも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。既に, 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<sup>6)</sup>, この点とほぼ類似した傾向にある。また, 中国人において375 mg/day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<sup>7)</sup>, 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, 既にその低下が心筋梗塞のリスクであるとされ<sup>8)</sup>, 大豆蛋白摂取で上昇する可能性のある<sup>9)</sup>アディポネクチンをも測定した。大豆蛋白摂取によりわずかに増加する傾向はみられたが, カテキン併用によ

表4 トリグリセライドの高低によるパラメーターの変化

		前	豆乳1カ月	豆乳+カテキン	豆乳
MDA-LDL(U/L)	TG $\geq$ 150 mg/dL	221.2 $\pm$ 64.1	165.7 $\pm$ 56.4***	181.4 $\pm$ 52.3	201.6 $\pm$ 53.4
	TG<150 mg/dL	134.8 $\pm$ 55.5	114.4 $\pm$ 25.3	141.3 $\pm$ 36.0	118.0 $\pm$ 17.4
Adip( $\mu$ g/mL)	TG $\geq$ 150 mg/dL	9.05 $\pm$ 4.53	9.74 $\pm$ 5.19	10.29 $\pm$ 5.57*	10.86 $\pm$ 4.27
	TG<150 mg/dL	14.11 $\pm$ 4.27	13.66 $\pm$ 4.72	15.46 $\pm$ 4.68	14.48 $\pm$ 4.54
TC(mg/dL)	TG $\geq$ 150 mg/dL	258.2 $\pm$ 23.4	249.8 $\pm$ 26.3	246.9 $\pm$ 28.8	254.4 $\pm$ 19.2
	TG<150 mg/dL	250.0 $\pm$ 19.3	241.6 $\pm$ 24.9	246.2 $\pm$ 27.5	250.8 $\pm$ 37.9
TG(mg/dL)	TG $\geq$ 150 mg/dL	231.1 $\pm$ 119.4	175.0 $\pm$ 121.6*	178.3 $\pm$ 58.3	170.8 $\pm$ 77.0
	TG<150 mg/dL	113.0 $\pm$ 26.3	104.4 $\pm$ 22.4	109.9 $\pm$ 25.3	115.3 $\pm$ 32.0
LDL-C(mg/dL)	TG $\geq$ 150 mg/dL	150.5 $\pm$ 22.1	146.9 $\pm$ 18.9	146.0 $\pm$ 19.1	153.9 $\pm$ 27.7
	TG<150 mg/dL	151.1 $\pm$ 21.7	140.3 $\pm$ 23.1*	146.1 $\pm$ 25.7	148.3 $\pm$ 34.1
HDL-C(mg/dL)	TG $\geq$ 150 mg/dL	63.5 $\pm$ 10.1	69.8 $\pm$ 13.1**	65.3 $\pm$ 13.1	66.4 $\pm$ 12.9
	TG<150 mg/dL	76.2 $\pm$ 13.0	80.7 $\pm$ 14.4**	78.2 $\pm$ 16.9	79.5 $\pm$ 17.3
TC-HDL-C(mg/dL)	TG $\geq$ 150 mg/dL	194.7 $\pm$ 22.4	180.0 $\pm$ 25.9*	181.6 $\pm$ 23.5	188.0 $\pm$ 17.6
	TG<150 mg/dL	173.8 $\pm$ 22.5	161.2 $\pm$ 25.1*	168.0 $\pm$ 26.1	171.3 $\pm$ 34.9

前に対して\* : p<0.05 \*\* : p<0.01 \*\*\* : p<0.001  
 TG $\geq$ 150 mg/dL : n = 11, TG<150 mg/dL : n = 9

り11.3%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介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見ると、前値において、トリグリセライドとMDA-LDLとが正相関( $r=0.6780$ ,  $p<0.01$ )を示すとともに、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も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150 mg/dL以上と150 mg/dL未満の例に分けて、他の評価項目を検討した。その結果、トリグリセライド150 mg/dL以上の11例では、MDA-LDLは大豆蛋白摂取で有意に低下し、カテキン併用にて低値を保っていた。アディポネクチンは大豆蛋白摂取で増加の傾向を、カテキン併用にて有意に増加した。また、トリグ

リセライドそのものも有意に大豆蛋白摂取で減少、カテキン併用で減少値をほぼ維持していた。総コレステロール、LDLコレステロールには試験中に有意の変化はみられなかったが、非HDLコレステロールは大豆蛋白摂取で有意に減少し、カテキン併用でほぼその減少値を維持していた(表4)。

一方、トリグリセライドが150 mg/dL未満の9例では、MDA-LDLにおいていずれの試験食でも有意の変化はみられず、アディポネクチンは大豆蛋白とカテキン併用で増加の傾向がみられている。トリグリセライドは大豆蛋白、あるいはカテキン併用でも有意の変化はみられなかったが、HDLコレステロールは大豆蛋白摂取で有意に上昇した。また、大豆蛋白摂取によりLDLコレステロールが有意に減少し(7.1%)、非HDLコレステロールも有意に減少した(7.2%)。

以上、トリグリセライドの高低により層別した検討では、トリグリセライド高値例では大豆蛋白が明らかにトリグリセライドを低下させ、カテキン併用でその低値が維持され、アディポネクチンの増加、MDA-LDLも有意に低下した。トリグリセライドの高値を伴わない高コレステロール血症では、MDAには有意の変化はなく、LDL、非HDLコレステロールの低下を大豆蛋白で認め、アディポネクチンはカテキン併用で上昇の傾向がみられた。

炎症に対する効果をhs CRPで検討したが、前値が比較的低い例が多く、大豆蛋白、カテキン併用による有意の変動は認められなかった。

今回の検討で、安全性の評価として肝機能、腎機能、末梢血液所見を検討した。ALT, ASTには全く変動はみられず、大豆蛋白とカテキン併用においても異常変動は認められていない。LDHは正常範囲内で軽度上昇の傾向がみられているが、これもまた大豆蛋白とカテキン併用による異常変動はみられていない。CPKも大豆蛋白摂取後軽度上昇したが、カテキン併用による悪化はみられず正常範囲内での変動であった。クレアチニン、尿酸には大きな変動は認められず、大豆蛋白、カテキン併用の異常所見も認めなかった。

末梢血液所見においても、すべて正常範囲内での変動であり、問題は認められない。白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットなど大豆蛋白、カテキン併用で軽度ながら増加の傾向がみられているが、特に臨床的な問題は認められない。MCV, MCH, MCHCの変化もわずかであり、正常範囲内での変動である。血小板数はわずかながら増加する傾向があるが、これもまた正常範囲内での変動である。

## おわりに

試験参加に文書にて同意を得た平均年齢62.7歳の男女20例で、比較的血清脂質の安定した状況において、大豆蛋白(豆乳)1日10gを3カ月、うち中間の1カ月に540mg含有カテキン緑茶を併用し、体重、体脂肪、BMI、血圧、血清脂質、MDA-LDL、アディポネクチン、hs CRP、肝機能、腎機能、末梢血液所見を1カ月ごとに測定し、有効性、安全性を評価した。

体重、BMIは大豆蛋白摂取後の軽度の増加をカテキン摂取が抑制するものと思われた。血圧は収縮期、拡張期ともに変化はなかった。大豆蛋白摂取により、総コレステロール、トリグリセライドの有意な減少が認められ、カテキン併用によりその低下が維持された。MDA-LDLは大豆蛋白摂取で低下、カテキン併用で、その低下が維持された。アディポネクチンは、大豆蛋白摂取で増加傾向、カテキン併用で明らかな上昇がみられた。hs CRPには有意な変動はみられなかった。

安全性の指標である自覚症状、肝機能、腎機能、末梢血液所見には全く異常はみられなかった。

以上、大豆蛋白とカテキンの併用は、大豆蛋白の有用性を助長するとともに、その低下が動脈硬化のリスクとされているアディポネクチンを増加させるメリットがあると考えられる。

(本研究は厚生労働科学研究補助金による)

## 文献

- 1) 嘉津山ひとみ, 山下 毅, 中村治雄ほか: 特定保健用食品の組み合わせ摂取による有効性, 安全性の研究—エコナ油と大豆蛋白の併用—. Prog. Med. 22: 2782-2785, 2002
- 2) 嘉津山ひとみ, 山下 毅, 中村治雄ほか: 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 II—エコナ油とヘルシア緑茶の併用—. Prog. Med. 24: 841-844, 2004
- 3) Anderson, J. W., Johnstone, B. M. and Cook-Newell, M. E.: Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. N. Engl. J. Med. 333: 276-282, 1995
- 4) Rosell, M. S., Appleby, P. N., Spencer, E. A. et al.: Soy intake and blood cholesterol concentrations: a cross-sectional study of 1,033 pre- and postmenopausal women in the Oxford arm of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Am. J. Clin. Nutr. 80: 1391-1396, 2004
- 5) Sesso, H. D., Gaziano, J. M., Liu, S. et al.: Flavonoid intake and the risk of cardiovascular disease in women. Am. J. Clin. Nutr. 77: 1400-1408, 2003
- 6) 上田 隆, 板倉弘重, 中村治雄: カテキン類の長期摂取によるヒトの体脂肪低減作用. Prog. Med. 22: 2189-2203, 2002
- 7) Maron, D. J., Lu, G. P., Cai, N. S. et al.: Cholesterol-lowering effect of a theaflavin-enriched green tea extract: a randomized controlled trial. Arch. Intern. Med. 163: 1448-1453, 2003
- 8) Pischon, T., Girman, C. J., Hotamisligil, G. S. et al.: Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. JAMA 291: 1730-1737, 2004
- 9) 松沢佑次: 生活習慣病における脂肪細胞の意義と大豆たん白質の効果: 体脂肪分布と脂肪細胞機能, 特にアディポサイトカイン分泌に及ぼす大豆たん白の影響(第三報). 大豆たん白質研究 7: 1-12, 2004

## 研究報告

# 特定保健用食品の組み合わせ摂取の有用性の検討

## —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(コレスケア)の併用—

Hosoi Hiroshi  
細合 浩司  
Honma Masaru  
本間 優

Miyajima Emiko  
宮島恵美子  
Yamashita Takeshi  
山下 毅

Mouri Kyoko  
毛利 恭子  
Nakamura Haruo  
中村 治雄\*

Fujiwara Akiko  
藤原 昭子

## はじめに

特定保健用食品(以下、特保食品)として数多くの商品が登場し、それぞれ有用性が確認されている。しかし、特保食品の利用者は、単独にて摂る場合も多いが、時として複数組み合わせで摂る場合もある。

特保食品の有用性は、それぞれ開発時に確認されているが、複数摂取する場合の有用性については十分な検証がなされておらず、かかる意味から、われわれは主として血清脂質に関与する食品を選び、アンケートの結果より多い組み合わせを選定し、組み合わせ摂取の有用性を検討してきた。そこで、ジアシルグリセロールと大豆蛋白の併用、ジアシルグリセロールとカテキン緑茶の併用、大豆蛋白とカテキン緑茶の併用などについて、その安全性、有効性を臨床例を用いて検討し報告してきた<sup>1-3)</sup>。

今回、さらにジアシルグリセロール+植物ステロール添加油にアルギン酸ナトリウムを中心として食物繊維を併用し、その有用性について検討したので、ここにその結果をまとめたい。

## 対象および方法

対象は、三越厚生事業団診療所に高血圧、あるいは高脂血症にて通院中の平均年齢60.3±11.4歳の男性4例、女性15例計19例である。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の高値を維持し、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220 mg/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ルにつき、本試験の内容を説明し、理解されるとともに、参加の同意を文書にて提出している。

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カ月間摂取し、2カ月目に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カ月間併用し、その後1カ月エコナ油10g/日を摂取した。その際、確実に摂り得るように、小袋に正確に分包したものである。

エコナ油開始時、コレスケア併用時、エコナ油単独摂取に戻った時点、およびその1カ月摂取が終了したときに、必ず自覚症状を問い合わせるとともに、体重、BMI、体脂肪(%), 血圧、脈拍を測定した。

その際、空腹時採血を行い、総コレステロール、トリグリセライド、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール(換算による)を測定した。さらに、血糖、アディポネクチン、マロンジアルデハイドLDL(MDA-LDL)、hs CRPも測定した。

また、安全性の指標として肝機能をAST(GOT)、ALT(GPT)、LDHにおいて測定し、腎機能をクレアチニン(Cr)、尿酸として測定し、筋肉障害についてCPK、および全般的指標として末梢血液(白血球、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHC、血小板数)を測定した。

\*三越厚生事業団

0287-3648/06/¥500/論文/JCLS



表1 ジアシルグリセロール+植物ステロール添加油(エコナ油),  
食物繊維(コレスケア)摂取の影響(n=19)

	前	エコナ	エコナ+コレスケア	エコナ
体重(kg)	60.4±9.1	60.6±9.2	60.1±9.1	60.3±9.5
体脂肪(%)	28.1±6.2	28.3±6.3	29.0±6.8	30.1±5.6
BMI	24.3±3.0	24.3±2.9	24.2±3.0	24.2±3.2
血圧 収縮期(mmHg)	126.6±10.6	127.5±13.3	129.6±10.2	124.7±11.8
拡張期(mmHg)	80.6±6.9	78.1±8.2	80.7±6.8	76.9±10.7
脈拍(拍/分)	64.0±2.8	64.0±2.8	64.3±2.6	63.7±3.0

男性：4例，女性：15例  
平均年齢：60.3±11.4歳

表2 血中脂質その他代謝物への影響

	前	エコナ	エコナ+コレスケア	エコナ
TC (mg/dL)	249.7±31.3	237.4±22.2	242.5±23.7	251.4±30.9
TG (mg/dL)	177.4±127.9	174.3±119.3	149.1±78.9	153.5±94.6
LDL-C (mg/dL)	154.8±25.2	142.6±16.1	149.1±18.3	155.7±26.8
HDL-C (mg/dL)	60.7±13.9	61.1±13.4	63.6±12.7	66.0±14.5
Glu (mg/dL)	98.1±9.7	98.1±11.2	97.2±7.1	96.9±8.6
Adip (μg/mL)	10.93±5.2	10.6±5.0	12.1±5.1	12.7±6.5
MDA-LDL(U/L)	176.4±62.2	191.0±65.7	180.9±53.1	180.7±60.7
hs CRP (mg/L)	1.0±0.72	0.84±0.62	0.87±0.69	0.84±0.6

\* : p<0.05, \*\* : p<0.01

## 成績

### 1. 有効性について

表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。体重にはほとんど変化を認めず，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。コレスケ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がみられており，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，エコナ油にコレスケ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ケア併用で高くなり，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，アディポネクチンにおいても認められ，エコナ油とコレスケアの併用で高くなり，最終的なエコナ油単独摂取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カ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3に肝機能，腎機能，末梢血液所見についてまと

表3 肝, 腎機能, 末梢血液などに対する影響

	前	エコナ	エコナ+コレステア	エコナ
GOT (IU/L)	22.9±9.4	23.5±10.5	23.6±6.0	23.8±6.4
GPT (IU/L)	30.7±12.2	32.5±18.1	30.6±11.2	28.9±12.5
LDH (IU/L)	362.8±54.6	366.6±60.7	378.1±60.6	366.9±51.3
CPK (IU/L)	116.2±44.5	114.5±42.5	118.9±49.6	114.9±43.4
Cr (mg/dL)	0.78±0.23	0.73±0.20	0.60±0.15	0.63±0.18
		*	***	***
			***	***
UA (mg/dL)	4.56±1.23	4.47±1.19	4.17±1.08	4.31±1.05
			**	
WBC (10 <sup>2</sup> /UL)	53.0±10.3	54.1±12.0	52.5±9.1	52.6±9.0
RBC (10 <sup>4</sup> /UL)	447.1±41.0	446.3±39.1	445.5±38.1	446.9±37.9
Hb (g/dL)	13.7±1.3	13.7±1.3	13.6±1.3	13.6±1.1
Ht (%)	40.7±3.4	40.8±3.5	40.7±3.1	40.9±3.0
MCV (fl)	91.0±2.8	91.4±2.9	91.3±2.6	91.5±3.0
MCH (pg)	30.7±1.2	30.7±1.3	30.6±1.1	30.5±1.0
MCHC (%)	33.7±0.8	33.6±0.8	33.5±0.9	33.3±0.6
PLT (10 <sup>4</sup> /UL)	24.9±3.6	26.1±5.1	25.8±4.5	26.6±4.5

\* : p<0.05, \*\* : p<0.01, \*\*\* : p<0.001

めてある。

GOT, GPT, LDHは全期間を通じてほとんど変動は認められていない。CPKについても、同様にほとん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。

## 考 案

19例の軽度, 中等度の高コレステロール血症例に試験開始時1カ月5%植物ステロール添加エコナ油を服用し, 総コレステロールで5%, LDL-コレステロールで8%の有意の減少を認めている。これにコレステアを併用した際に, 総コレステロール, LDL-コレステロールは, さらに有意な減少を認めることはないが,

トリグリセライドが16%の減少を認めている。その際, HDL-コレステロールは5%の増加をみるとともに, アディポネクチンは11%の上昇を認めている。すなわち, 併用による動脈硬化のリスクの減少は明らかである。炎症マーカーであるhs CRPも軽度ながら13%の減少をみており, 臨床的に長期にわたる観察を行う価値のあるものと考えられる。

アディポネクチン濃度は測定し得た16例中11例に, 併用により上昇を認めている。アディポネクチンの低値が心疾患イベントのリスクとなることが確認されており<sup>5)</sup>, この状態を改善し得る可能性のあることは注目しなければならない。

しかも, LDL-コレステロールのわずかの減少と, HDL-コレステロールの上昇, hs CRPの軽度の低下を伴っていることから, エコナ油とコレステアの組み合わせ摂取の新しい有効性は評価されなければならない。

安全性についても, Cr, 尿酸の低下を有意に認めており<sup>6)</sup>, そのメカニズムは現段階では不明であるが, 興味ある所見である。他の安全性の評価項目には, 特に異常はみられないことも含めて, エコナ油とコレステアの併用の有用性は高いものと考えられる。

## おわりに

軽度、中等度の高コレステロール血症19例に、植物ステロール添加ジアシルグリセロール1日10g連日摂取を続けながら、1カ月後アルギン酸ナトリウムの食物繊維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と、炎症マーカーであるhs CRPの軽度の減少を認めた。

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。

以上のごとく、両特保食品の併用は有用性の高いものと考えられる。

(本研究は厚生労働科学研究補助金による)

## 文 献

- 1) 嘉津山ひとみ, 山下 毅, 中村治雄ほか: 特定保健用食品の組み合わせ摂取による有効性, 安全性の研究—エコナ油と大豆蛋白の併用—. Prog Med 2002; 22: 2782-2785.
- 2) 嘉津山ひとみ, 山下 毅, 中村治雄ほか: 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II—エコナ油とヘルシア緑茶の併用—. Prog Med 2004; 24: 841-844.
- 3) 宮島恵美子, 山下 毅, 中村治雄ほか: 特定保健用食品の組み合わせ摂取の有用性の検討—大豆蛋白と高濃度カテキン茶の併用—. Prog Med 2005; 25: 831-835.
- 4) Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al: Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. JAMA 2004; 291: 1730-1737.
- 5) Van der Vleuten GM, van Tits LJH, den Heijer M, et al: Decreased adiponectin levels in familial combined hyperlipidemia patients contribute to the atherogenic lipid profile. J Lipid Res 2005; 46: 2397-2404.
- 6) Milionis HJ, Kalantzi KJ, Goudevenos JA, et al: Serum uric acid levels and risk for acute ischaemic non-embolic stroke in elderly subjects. J Intern Med 2005; 258: 435-441.



## High dose of *Garcinia cambogia* is effective in suppressing fat accumulation in developing male Zucker obese rats, but highly toxic to the testis

M. Saito <sup>a,\*</sup>, M. Ueno <sup>a</sup>, S. Ogino <sup>a</sup>, K. Kubo <sup>a</sup>, J. Nagata <sup>a</sup>, M. Takeuchi <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Division of Food Science, Incorporated Administrative Agency, National Institute of Health and Nutrition, 1-23-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8636, Japan

<sup>b</sup> Sapporo General Pathology Laboratory Co., Ltd., 3-17, Minami-12, Nishi-18, Chuo-ku, Sapporo, Hokkaido 064-0912, Japan

Received 15 July 2004; accepted 1 November 2004

### Abstract

We investigated the ability of *Garcinia cambogia* extract containing (–)-hydroxycitric acid (HCA) to suppress body fat accumulation in developing male Zucker obese (fa/fa) rats. We also examined histopathologically the safety of its high doses. Diets containing different levels of HCA (0, 10, 51, 102 and 154 mmol/kg diet) were fed to 6-week-old rats for 92 or 93 days. Each diet group was pair-fed to the 154 mmol HCA/kg diet group. Epididymal fat accumulation and histopathological changes in tissues were observed. The highest dose of HCA-containing *Garcinia cambogia* (154 mmol HCA/kg diet) showed significant suppression of epididymal fat accumulation in developing male Zucker obese rats, compared with the other groups. However, the diets containing 102 mmol HCA/kg diet and higher (778 and 1244 mg HCA/kg BW/d, respectively) caused potent testicular atrophy and toxicity, whereas diets containing 51 mmol HCA/kg diet (389 mg HCA/kg BW/d) or less did not. Accordingly, 51 mmol HCA/kg diet (389 mg HCA/kg BW/d) was deemed to be the no observed adverse effect level (NOAEL).

© 2004 Elsevier Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** *Garcinia cambogia*; (–)-hydroxycitric acid; Zucker obese rat; Epididymal fat accumulation; Testicular toxicity; Testis

### 1. Introduction

Obesity, particularly with visceral fat accumulation, is a serious risk factor for so-called lifestyle-related diseases such as diabetes, cardiovascular disease and hypertension (Jebb, 1999; Nakamura et al., 1994). Therefore,

antiobesity foods and food ingredients may avert obesity, possibly leading to prevention of lifestyle-related diseases, if they are effective in reducing body fat accumulation.

*Garcinia cambogia*, also known as *Malabar tamarind*, is a plant native to Southeast Asia. The dried rind has been extensively used for centuries throughout Southeast Asia as a food preservative, flavoring agent and carminative, and is now popularly used as an ingredient of dietary supplements for weight loss in developed countries. (–)-Hydroxycitric acid (HCA), the primary acid in the fruit rinds of *Garcinia cambogia* (Lewis and Neelakantan, 1965), has been shown to be active in suppressing appetite and body fat accumulation in experimental animals (Greenwood et al., 1981; Ishihara et al., 2000;

**Abbreviations:** ALP, alkaline phosphatase; ALT, L-alanine:2-oxoglutarate aminotransferase; AST, L-aspartate:2-oxoglutarate aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen; FSH, follicle-stimulating hormone;  $\gamma$ -GTP,  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase; H.E., hematoxylin-eosin; HCA, (–)-hydroxycitric acid; LH, luteinizing hormone; NEFA, non-esterified fatty acid; NOAEL, no observed adverse effect level

\* Corresponding author. Tel.: +81 3 3203 5601; fax: +81 3 3203 7584.

E-mail address: [msaito@nih.go.jp](mailto:msaito@nih.go.jp) (M. Saito).