

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安全性に影響する要因分析と
そのデータベース化・情報提供に関する研究

平成 18 年度総括・分担研究報告書

主任研究者：梅垣敬三
平成 19 年（2007 年） 4 月

目次

総括研究報告書

| | |
|--|-------|
| いわゆる健康食品の安全性に影響する要因分析とそのデータベース化・情報提供に関する研究 | 梅垣 敬三 |
| | p 3-9 |

分担研究報告書

| | |
|--|---------|
| いわゆる健康食品の情報検索と健康被害の要因分析・データベース化・情報提供に関する研究 | 梅垣 敬三 |
| | p 10-57 |

| | |
|--|---------|
| 科学的根拠に基づく「健康食品」論文の自動データベース化および情報収集支援サイト運用システムの構築 | 廣田 晃一 |
| | p 58-64 |

| | |
|------------------|---------|
| 臨床的視点による安全性情報の評価 | 山田 浩 |
| | p 65-66 |

| | |
|--------------------------|---------|
| いわゆる健康食品と臨床薬との相互作用に関する研究 | 山田 静雄 |
| | p 67-70 |

| | |
|-------------------|---------|
| 食薬区分を視点とした危害要因の解析 | 大塚 英昭 |
| | p 71-74 |

| | |
|------------------------------|---------|
| 保健医療従事者を対象としたメディアリテラシーに関する調査 | 赤松 利恵 |
| | p 75-84 |

| | |
|----------------------------|---------|
| 健康に関するメディアリテラシー介入研究の動向について | 赤松 利恵 |
| | p 85-89 |

資 料

| | |
|----------|----------------|
| 研究成果の刊行物 | p 90-131 |
|----------|----------------|

厚生科学研究費補助金(食品の安心・安全確保推進研究事業)
総括研究報告書

いわゆる健康食品の安全性に影響する要因分析とそのデータベース化・情報提供に関する
研究

主任研究者 梅垣 敬三 独立行政法人国立健康・栄養研究所
(健康食品情報プロジェクトリーダー)

研究要旨

いわゆる健康食品の安全性に影響する要因分析とそのデータベース化・情報提供に関する研究を調査ならびに実験的研究の両面から行った。

医学中央雑誌 Web 版に掲載されている文献(1983年～2005年)から健康食品素材が関係した有効性・安全性の情報を検索し、543論文が「健康食品の安全性・有効性情報」の素材情報データベース(<http://hfnet.nih.go.jp/>)に追加可能な情報であったことから、その内容をデータベースに登録した。また、該当論文から特に健康被害報告との関連のある論文158件を選別し、被害の特徴の詳細を調査した。その結果、健康被害に関連した素材としては、認知度が高いプロポリス、シイタケ、クロレラ、アガリクス、ウコンが多く、また皮膚障害に関連した軽度なアレルギーが最も多いことが明らかとなった。健康被害の原因として想定されたものとしては、食物アレルギー、薬物アレルギー、過剰摂取が多く、健康被害には、体質的な要因、利用者の知識不足が関連していることが示唆された。健康食品に関する科学的な情報収集は容易ではないことから、その情報収集の支援として日本語サイトの構築運用を試み、PubMedからある程度の自動取得とデータベース化を可能にした。ただし、信頼できるヒト試験の論文を確実に収集するためには手作業が必須なところもあり、その部分の自動化が今後の課題と考えられた。

実験的研究として、健康食品が関連した有害事象の収集に関する基礎的検討を、茶カテキンのうがいによるインフルエンザ予防効果に関する無作為化二重盲検比較試験において検討した。その結果、臨床的意義のある副作用の発現は、カテキン群とプラセボ群の両方に出現し、頻度の差は両群間で認められないことから、健康食品による有害事象では必ずしも摂取した成分に関係しないものも含むことを明らかにした。健康食品と医薬品の相互作用については、ヒトにおける薬物動態学と薬力学の同時評価系の確立が重要であることから、特にCYP3Aに着目し、その特異的な基質であるミダゾラム(MDZ)を用いた基礎的検討を行った。またハーブと医薬品の相互作用について、モルヒネの薬理作用に及ぼすブドウ種子由来プロアントシアニジン、デビルズクロウおよびセイヨウオトギリソウの影響を検討し、セイヨウオトギリソウについてはモルヒネの体内動態に影響を与えることなくその鎮痛効果を増強する可能性を示した。健康食品の安全性を考える上では、原材料レベルでの含有成分を明確にすることが重要であることから、健康食品として市販されているアガリクスについて、含有成分の探索研究を行ない、新既知化合物3種と共に、新規化合物4種を得ることができた。

健康食品による危害防止には、一般の人々に対する科学的根拠に基づく信頼できる情報の提供、ならびに氾濫する情報を読み解くメディアリテラシーの教育を行うことが重要であることから、先ず一般の人々に情報を伝える側となる保健医療従事者(栄養士・管理栄養士)のメディアリテラシーに対する知識やスキル、考え方を調査した。その結果、専門職でもEBMの観点からの健康情報の読み取りは、まだ十分ではないことが示唆された。一方、メディアリテラシー教育の実施効果について既存の論文をレビューしたところ、メディアリテラシー教育は一定の短期的効果を有していることがわかった。

分担研究者

- 赤松 利恵 (お茶の水女子大学生生活科学部)
大塚 英昭 (広島大学大学院医歯薬学総合研究科)
廣田 晃一 ((独) 国立健康・栄養研究所 情報センター)
山田 浩 (静岡県立大学薬学部)
山田 静雄 (静岡県立大学薬学部)

研究協力者

- 松浪 勝義 (広島大学大学院医歯薬学総合研究科)
末吉 恵津子 (広島大学技術センター)
葦原 摩耶子 (早稲田大学人間科学学術院人間総合研究センター)
卓 興鋼、瀧 優子、中西 朋子、佐藤 陽子、古池 直子、細井 俊克 ((独) 国立健康・栄養研究所)

A.目的

健康食品に対しては有効性のみが強調され、最も重要な安全性に対する関心・配慮が不足している。そのような状況で、「いわゆる健康食品 (以下、健康食品と記載)」が関連した健康被害が発生している。健康食品による健康被害発生の原因究明は現状では極めて困難なことから、潜在的な健康被害が発生している可能性も否定できない。健康食品が関係した健康被害の未然防止と拡大防止は行政の重要な課題の一つと考えられる。

健康食品による健康被害発生率は利用者の数%という報告から、特殊な環境・要因が被害発生に関連していると考えられる。顕在化した健康被害の原因ならびに潜在的な健康被害発生を明確にし、また被害発生をできる限り減少させるためには、健康被害を起こす要因を科学的かつ具体的に調査・解析して明確にし、適切な媒体を介して国民に効果的に提供することが必要である。健康被害発生に関与する要因としては、素材 (原材料) 自身の特性、利用方法、アレルギー等の利用者側の体質、不純物混入、医薬品との相互作用、間違った健康情報の氾濫などが想定される。

本研究では、(1) 健康被害事例の要因に

関する情報収集に関する検討、(2) 健康被害の発生要因に関する実験的な検討、(3) 健康情報の氾濫とその影響に関する検討についてそれぞれ実施した。

B.研究方法

(1) 健康被害事例の要因に関する情報収集に関する検討

医学中央雑誌 Web 版に掲載されている文献 (1983 年～2005 年) から健康食品素材が関連した情報を収集し、信頼できると考えられる論文 543 件を選定した。これらの論文情報の中からさらに健康被害報告との関連がある論文 158 件を選別し、その被害状況の詳細をさらに分類して被害の特徴を調査した。また得られた情報は「健康食品の安全性・有効性情報」の素材情報データベース (<http://hfnet.nih.go.jp/>) に具体的内容として掲載することとした。

健康食品素材の論文の自動取得および Web 公開のシステム構築に関する研究では、「健康食品」素材名データベースの作成、論文データの自動抽出とデータベース登録、データベースと連動した「健康食品」情報収集支援サイトの表示の順に作業し、PubMed からの論文リストの取得を毎日自動的に行える対応を検討した。

(2) 健康被害の発生要因に関する実験的な検討

健康食品が関係した臨床的に意義のある有害事例の収集の研究では、茶カテキンのがいによるインフルエンザ予防効果に関する無作為化二重盲検比較試験に参加した成人ボランティア 404 名を対象に、因果関係の有無に関わらずあらゆる好ましくない訴えを有害事象として拾い上げ、因果関係の判定および要因に関して検討した。

健康食品と医薬品の相互作用の研究では、健康人 5 名に、CYP3A4 特異的基質であるミダゾラム (MDZ) の静脈内投与と経口投与を行い、薬物動態学 (PK) のため経時的に採血および薬力学 (PD) 試験のため眼球運動試験 (SEM)、重心動揺試験 (PST)、フリッカー試験 (CFF)、Visual Analogue Scale (VAS)) を実施した。またモルヒネと健康食品の相互作用の基礎検討については、マウスにプロアントシアニジン (GSPE)、デビルズクロウ (HPE) およびセイヨウオト

ギリソウ (SJW) を経口投与後、ホルマリンを足蹠皮下に投与し、侵害受容反応 (licking/biting 時間) を測定することにより抗侵害作用を評価した。

健康食品の成分に関する検討では、人気が高く、最近発がん促進作用が示唆されたアガリクス (*Agaricus blazei* Murril, 和名をカワリハラタケ (ヒメナツタケ)) について、溶媒抽出、クロマトグラフィーを用いた分離・精製、精製した化合物の核磁気共鳴スペクトルや質量分析スペクトルによる構造解析を行った。

(3) 健康情報の氾濫とその影響に関する検討

保健医療従事者 (栄養士・管理栄養士) のメディアリテラシーに対する知識やスキル、考え方の調査は、2006年10月から2007年2月の間に実施された保健医療従事者対象の研修会において、無記名、自記式調査用紙を配布して実施した。メディアリテラシー教育の実施効果に関する文献については、文献データベース Pub Med を用いて、2006年までに行われたメディアリテラシー介入研究を検索 (キーワードは、「media」、「literacy」、「intervention」) して得られた28の論文から、さらに要旨や本文を読んでメディアリテラシー教育を実施している論文を探して5論文に絞り込み、その内容を調べた。

C. 研究結果

(1) 健康被害事例の要因に関する情報収集に関する検討

検索結果 7975 件より、「健康食品の安全性・有効性情報」への掲載基準 (成分に関する情報、有効性情報、有害性情報、安全性情報) に適合する可能性のある論文 635 件を収集して検討し、543 件を掲載情報として採用した。有効性情報については、対照のない研究が多く、あくまで予備的な報告として取り扱うのが妥当と考えられる情報であった。健康被害に関係した報告は 158 件あり、それらの報告の詳細を調べると、報告数が多い素材は、プロポリス、シイタケ、クロレラ、アガリクス、ウコンなどであった。有害事例の症状としてみたときの論文件数は、アレルギーが最も多く (54.4%)、肝臓障害 (12.0%)、呼吸器障害

(8.2%)、胃腸障害 (5.7%) の順となった。有害事例がおきた部位別にみると、報告件数ならびに人数ともに皮膚症状が最も多く、そのほとんどが軽症であったが、肝臓、腎臓、呼吸器では重症のものも認められた。有害事例において想定された原因を報告数でみると、食物アレルギーが 35%、薬物アレルギーが 33%、過剰摂取が 18% であった。

健康食品素材の論文の自動取得および Web 公開のシステム構築に関する研究では、「健康食品」240 素材について、PubMed から毎日取得した最新論文の総登録数は、2005年7月から2006年8月31日までで 19830 件あり、素材別・実験対象別に分類したところ、ヒト試験に関する論文はかなり少なかった。また、ヒト試験の論文が 1 件も見当たらなかった素材が 240 素材中で 140 素材以上あった。

(2) 健康被害の発生要因に関する実験的な検討

茶カテキンのうがいによるインフルエンザ予防効果に関する無作為化二重盲検比較試験をモデルとして有害事例を調べたところ、検出された有害事象は 23.5% のボランティアに認められ (カテキン群 24.1%、プラセボ群 23.0%)、その多くは食品としての不具合 (味・香りの不快感等) に関する訴えであった。その中で臨床意義のある有害事象 (因果関係の否定できない“副作用”の発現) はカテキン群 4.1%、プラセボ群 3.0%、症状の内訳は咽頭刺激等の局所的な内容がほとんどで、且つ程度も軽微であり、両群間で頻度に差は認められなかった。

健康食品と医薬品の相互作用に関する基礎検討において、MDZ とその主代謝物である 1'-OH MDZ の血漿中濃度は、静脈内ならびに経口投与のいずれにおいても投与量に依存して増加、血漿中濃度の時間曲線下面積 (AUC) と投与量間の良好な正の相関を認め、MDZ のクリアランスおよびバイオアベイラビリティの算出により、肝臓と小腸における CYP3A 活性を分離して評価することが可能であった。MDZ 投与による各種の薬力学的作用のパラメーターも MDZ の投与量に依存して増加し、経口投与では血漿中濃度の AUC と高い相関を示した。マウスで行ったモルヒネの薬理作用に対するブドウ種子由来プロアントシアニジン、デビ

ルズクロウおよびセイヨウトギリソウの影響では、検討した素材が抗侵害作用を有し、セイヨウトギリソウでは鎮痛効果を示さない量の前投与において、モルヒネ単独群に比べ、ホルマリン試験における侵害受容反応が有意に低値を示し、モルヒネの抗侵害作用の増強作用が明らかとなった

アガリクスについて、各種クロマトグラフィを用いて分離精製を行ない、化合物(1-7)を得た。化合物1-3は既知化合物、4-hydroxy-17-metnylincisterol、5 α 、8 α -epidioxyergosta-6,22-dien-3 β -ol および benzoic acid と同定した。化合物5は、ステロール母核の7位の水酸基に安息香酸がエステル結合した化合物であると結論した。化合物6と4は二級水酸基がケトン基に酸化された化合物、化合物7は、高分解能質量スペクトルより分子式は C₁₄H₁₉NO₃ と決定した。

(3) 健康情報の氾濫とその影響に関する検討

保健医療従事者のメディアリテラシーに対する知識やスキル、考え方について調査した結果、142人より回答が得られ(回収率71.4%)、93.7%が管理栄養士または栄養士であった。回答者は正しい食習慣(特に食品や栄養バランス)についてアドバイスすることが健康情報や健康食品の増加に対する対策に必要だと考えていた。EBMの観点からの健康情報の読み取りは、まだ足りないことが示唆される結果であったが、正しい健康情報の利用方法を伝えることの必要性は感じていた。国立健康・栄養研究所の「健康食品の安全性・有効性情報」のホームページを利用しているかたずねた結果、「よく利用する」と回答した人が0.7%、「ときどき利用する」が27.5%、「ホームページの存在は知っているが利用したことはない」が42.3%、「ホームページのことを全く知らない」が29.6%であった。メディアリテラシー教育の実施効果に関する文献検索では5論文が絞り込まれ、それらは2つが栄養教育、3つが摂食障害予防教育に関連する研究であった。直接成人を対象としている研究は1件のみで、残り4件は子どもや学生を対象としていた。メディアリテラシー教育の手法は従来の健康教育と比べ、多彩であった。すべての研究で、介入後のメ

ディアリテラシー能力に、意図した改善が示されていた。

D. 考察

(1) 健康被害事例の要因に関する情報収集に関する検討

有害事例を起こした成分としては、認知度が高く利用者が多いプロポリス、シイタケ、クロレラ、アガリクス、ウコンなどが多かった。また、症状としては皮膚に発現する軽症のアレルギー関連が多く、これは利用者の体質的な要因が健康被害の原因に関与していることを示唆していると考えられた。健康食品素材の情報を自動検索した研究において、必要な論文の取りこぼしをなくし、確実に収集するためには現在のPubMedの構造上、手作業が必須であり、今後のさらなる検討が必要であると考えられた。

(2) 健康被害の発生要因に関する実験的な検討

健康食品により生じる有害事象では食品としての不具合によるもので、必ずしも臨床的に有用な情報だけではないものが多く含まれていた。また因果関係においてもプラセボと有意な差がない共通の副作用と考えられるものが多かった。健康食品による有害事象の解釈には、このような点も考慮すべきと考えられた。臨床における健康食品と臨床薬との相互作用を明らかにするためには、薬物動態学(PD)と薬力学(PK)の同時評価系の同時評価系の確立が重要となることから、健常人でMDZを用いて検討し、CYP3A活性評価は健康食品と医薬品との相互作用の予測に有益な情報を与えると考えられた。また健康食品素材とモルヒネの相互作用を検討し、セイヨウトギリソウ(SJW)にはモルヒネの鎮痛効果を増強する可能性が示された。アガリクスに含まれる成分中で化合物7は、化学合成はされているが、天然からははじめて得られたことになり、その他の化合物を含めて生物活性の検討を行う必要があり、得られた量が少ないものでは合成が不可欠と考えられた。

(3) 健康情報の氾濫とその影響に関する検討

保健医療従事者のメディアリテラシーに対する知識やスキル、考え方について調査した結果、保健医療従事者が健康情報について正しい利用法を伝達したり、一般の人が健康情報の正しい利用法を身につけたりすることはとても必要と考えていたが、まだ健康情報について批判的にみて、その信頼性を客観的に判断する能力が不足していると考えられた。ホームページ「健康食品の安全性・有効性情報」も、保健医療従事者の保健・栄養指導をサポートするためのツールであると考えるが、今回の調査では、認知はされていたが利用頻度はあまり高くなかった。この結果より、保健や栄養指導との関連で、ホームページの利用方法を普及させる必要性が示唆された。メディアリテラシー介入を実践している5つの研究をレビューした結果、対面式の集団プログラム形式が取られていること、実際の生活場面を想定したロールプレイや劇、キャンペーンなど様々な教育手法がとられていること、教育内容としては、メディア受容能力と表現能力が主に促進されていることが示された。今後の課題としては、成人を対象とした研究が少ないこと、介入に必要な期間が定まっていないこと、長期的な介入効果の検証があまりなされていないことが挙げられた。

E. 結論

医学中央雑誌 Web 版に掲載されている文献(1983年～2005年)から情報を適宜作成して「健康食品」の安全性・有効性情報データベースに追加した。また論文から被害状況の詳細を分類したところ、有害事例の報告としてはプロポリス、シイタケ、クロレラ、アガリクス、ウコンが多く、症状としては軽微な皮膚アレルギーが多かった。肝障害に関係した素材としてはアガリクス、ウコン、クロレラ、鉄であった。健康被害の想定される原因としては、食物アレルギー、薬物アレルギー、過剰摂取が多く、健康被害には体質的な要因、利用者の知識不足の関与が大きいことが示唆された。

健康食品 240 素材について、PubMed からの論文リストの取得を毎日自動的に行い、データベース化するコンピュータシステムを構築した。またデータベースを即時 Web で公開できるシステムも同時に構築した。

必要な論文を確実に収集するためには現在の PubMed の構造上、手作業が必須と考えられ、この部分の自動化が今後の課題である。

健康食品における実用的で質の高い安全性情報を提供するためには、多くの有害事象の中から臨床上意義のある“副作用”を篩い分け、正しくかつ効率的に評価解析する必要がある。

健康人での薬物動態学 (PD) 試験により MDZ の PD をその薬力学 (PK) と関連して評価できた。本法による CYP3A 活性評価は健康食品と医薬品との相互作用の予測に有益な情報を与えると考えられた。SJW はモルヒネ の体内動態に影響を与えることなくその鎮痛効果を増強する可能性が示された。

アガリクスについてこれまで精力的に探索研究を行ない、新既知化合物3種と共に、新規化合物を4種得ることができた。

保健医療従事者のメディアリテラシーに対する知識やスキル、考え方について調査し、正しい食習慣についてアドバイスすることの必要性、「健康食品の安全性・有効性情報」を保健や栄養指導のサポートツールとしての活用普及を検討していく必要性を示した。メディアリテラシー教育はある一定の短期的効果を有していることが示され、また今後はさらに研究を重ねてより効果的なプログラムを示していくことが必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 梅垣敬三、杉澤彩子、佐藤陽子、卓 興鋼：健康食品等の安全性情報ネットワーク。公衆衛生 70 巻 5 号 p363-368 (2006)
- 2) 梅垣敬三、中西朋子、瀧優子、佐藤陽子、卓 興鋼：グレープフルーツと薬物の相互作用。臨床栄養 109 巻 6 号 p781-788 (2006)
- 3) 隠岐知美、鈴木真由美、内田信也、山田静雄：健康食品・サプリメントの有効性と医薬品との相互作用—実験的検証と臨床評価へのアプローチ。ファームステージ, 6, 70-74 (2006)
- 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. 臨床薬理 37, 33S-34S (2006)

- 5) Yamada H, Takuma N, Daimon T, Hara Y. Gargling with tea catechin extracts for the prevention of influenza infection in elderly nursing home residents: a prospective clinical study. *J Altern Complement Med* 12(7):669-672, 2006.
 - 6) Yamada H, Watanabe H. Tea polyphenols in preventing cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res* 73(2):439-440, 2007.
 - 7) 内田信也、山田静雄：4 セントジョーンズワート、5 イチョウ葉エキス、6 エゾウコギ. 抗ストレス食品の開発と展望 (横越英彦監修、シーエムシー出版), pp.227-245 (2006)
2. 学会発表
- 1) 梅垣敬三：「健康食品」の安全性と有効性の考え方. 第60回日本栄養・食糧学会大会 2006年5月20日 (静岡)
 - 2) 古池直子、細井俊克、宮下麻子、梅国智子、島田光世、廣田晃一：科学的根拠に基づく「健康食品」情報収集支援サイトの構築, 第26回医療情報学連合大会, 2006年11月2日 (札幌)
 - 3) 山田静雄：メディカルハーブの薬効解析と臨床薬との相互作用. 第60回日本栄養・食糧学会大会シンポジウム, 2006年5月20日 (静岡)
 - 4) 平井啓太、内田信也、花登順子、新名由季子、山田静雄：ハーブ類の抗侵害作用およびモルヒネとの相互作用. 第8回応用薬理シンポジウム, 2006年9月13日 (千葉)
 - 5) 隠岐知美、内田信也、丸山修治、平野和史、山田静雄：健康食品の効果と医薬品との相互作用. 第27回和漢医薬学総合研究所特別セミナー：「食品と薬のはざまー変貌する食と健康への影響ー」、2006年10月21日 (富山)
 - 6) Keita Hirai, Shinya Uchida, Yuko Taki, Yukiko Shinme, Junko Hanato, Hiroshi Watanabe, Shizuo Yamada: Relationship between the antinociceptive effect of St. John's wort and plasma and brain concentration of hyperforin. 日本薬物動態学会第21年会, 2006年11月29日 (東京)
 - 7) Keita Hirai, Shinya Uchida, Junko Hanato, Yukiko Shinme and Shizuo Yamada: Antinociceptive effect of extracts of medical herbs in mice and their interaction with morphine. 第80回日本薬理学会年会, 2007年3月14日 (名古屋)
 - 8) 山田浩、立石正登、原田和博、大橋寿彦、清水貴子、渥美哲至、駒形安子、飯島肇、小宮山寛機、原征彦、大橋京一：高齢者における MRSA 除菌のためのカテキン吸入療法の検討. 第3回日本カテキン学会, 2006年6月3-4日 (東京)
 - 9) 藤巻聖子、小林富則、遠藤美登利、山田純子、青島広明、竹之内敏弘、望月玲子、稲葉洋子、美那川梨佳、若杉明佳、松田捷彦、鈴木留美子、鈴木千恵子、大門貴志、山田浩：プラセボを使用した臨床試験に参加したボランティアへのアンケート調査. 第16回日本医療薬学会年会, 2006年9月30日-10月1日 (金沢).
 - 10) 遠藤美登利、山田純子、青島広明、竹之内敏弘、望月玲子、稲葉洋子、美那川梨佳、若杉明佳、松田捷彦、鈴木留美子、鈴木千恵子、小林富則、藤巻聖子、大門貴志、山田浩：プラセボを使用した臨床試験に参加したボランティアへのアンケート調査. 第6回CRCと臨床試験のあり方を考える会議, 2006年10月7-8日 (埼玉).
 - 11) 山田浩、大門貴志、松田捷彦、吉田雅行、田熊規方、原征彦：インフルエンザ予防のためのカテキンうがい療法の検討：無作為化二重盲検試験. 第27回日本臨床薬理学会年会, 2006年11月29日-12月1日 (新宿).
 - 12) 上口有美、末吉恵津子、松浪勝義、大塚英昭：アガリクス (*Agaricus blazei Murri*) の成分研究, 第127回日本学会年会, 2007年3月29日 (富山)
3. その他
- 本研究で得られた成果は健康食品の安全性・有効性情報の素材情報データベース (<http://hfnet.nih.go.jp/>) に掲載した。

G.知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

厚生科学研究費補助金（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情報検索と健康被害の要因分析・データベース化・情報提供に関する研究

主任研究者 梅垣 敬三（独）国立健康・栄養研究所情報センター
研究協力者 卓 興鋼（独）国立健康・栄養研究所情報センター
 瀧 優子（独）国立健康・栄養研究所情報センター
 中西 朋子（独）国立健康・栄養研究所情報センター
 佐藤 陽子（独）国立健康・栄養研究所情報センター

研究要旨

健康食品素材が関係した有効性・安全性の情報について医学中央雑誌 Web 版に掲載されている文献（1983 年～2005 年）から「健康食品の安全性・有効性情報」の素材情報データベース（<http://hfnet.nih.go.jp/>）に掲載されている 329 素材に関する有効性・安全性情報を検索し、7975 件から掲載可能な論文 543 件を選定した。これらの情報については出典を付け、素材情報データベースの該当箇所に情報を掲載した。一方、調査した 543 件の論文から健康被害報告との関連のある論文 158 件を選別し、被害の特徴の詳細を調べた。その結果、健康被害に関連した素材としては、認知度が高いプロポリス、シイタケ、クロレラ、アガリクス、ウコンで報告数が多かった。ビタミン等に関する有害事例もあったが、これらは治療として行われたときの副作用情報であり、消費者が自己判断で利用したときの有害事例ではなかった。健康被害の症状としては、皮膚障害に関連したアレルギーが最も多く、それらは軽度であった。健康被害の原因として想定されたものとしては、食物アレルギー、薬物アレルギー、過剰摂取が多く、この結果は、健康被害に体質的な要因、利用者の知識不足が関連していることを示唆した。

A.目的

健康食品に対しては有効性のみが強調され、最も重要な安全性に対する関心・配慮が不足している。国が推し進めている保健機能食品の制度等も国民に十分に認識されているとはいえない。そのような状況で、「いわゆる健康食品（以下、健康食品と記載）」が関連した健康被害が発生している。健康食品による健康被害発生の原因究明は現状では極めて困難である。そして、潜在的な健康被害が発生している可能性も否定できない。健康食品による健康被害の未然防止と拡大防止は行政の重要な課題の一つと考えられる。

健康食品による健康被害発生は利用者の数%という報告から、特殊な環境・要因が被害発生に関連していると考えられる。顕在化した健康被害の原因ならびに潜在的な健康被害発生を明確にし、また被害発生をできる限り低下させるためには、健康被害を起こす要因を科学的かつ具体的に調査・

解析して明確にし、適切な媒体を介して国民に効果的に提供することが必要である。健康被害発生に関与する要因としては、素材自身の特性、利用方法、アレルギー等の利用者側の体質、不純物混入、医薬品との相互作用などが想定される。このような視点で健康食品の被害発生の要因について総合的に調査・解析し、またその効果的な情報提供に関する検討を行った研究はこれまでにない。

そこで本研究はこれまで健康食品素材が関係した健康被害発生（食品として以外に医療の一環としてビタミン剤等の利用も含む）の関連文献を調査して健康危害の特徴を明確にし、それらの情報を国民に効果的に情報提供することとした。具体的には国内文献（医学中央雑誌 Web 版）を中心とした調査を行い、その情報を具体的な記述（誰が、何を、どれだけの量と期間摂取し、どのような症状を呈したか）として、その情報を健康食品の安全性・有効性情報の素材情報データベース（<http://hfnet.nih.go.jp/>、

表 11-a、b、c 参照) に蓄積して掲載することとした。同時に、医学中央雑誌に掲載されている有効性情報についても調査して、それらの情報のデータベースへの追加掲載を検討した (表 10 参照)。

B. 研究方法

医学中央雑誌 Web 版に掲載されている文献を検索対象とした。対象年は 1983 年～2005 年、原則としてキーワードは「健康食品の安全性・有効性情報」の素材情報に掲載されている 329 素材名 (<http://hfnet.nih.go.jp/>、表 9 参照)、会議録を除いた情報とした。一つの素材情報で検索できた件数が多い場合は、更に「ヒト試験」や「毒性・副作用、異常」、「有害作用」などのキーワードで絞り込んだ。その結果 7975 件の文献が得られた。この中から、健康食品の安全性・有効性情報の掲載内容 (成分に関する情報、有効性情報、有害性情報、安全性情報) に適合する可能性のある論文 635 件を収集した。さらに、個別の論文の内容をチェックし、最終的に情報として掲載可能な論文 543 件を選定、その情報掲載文案を作成した。以上の 543 件の論文は、有効性と安全性の両方を含んでいる情報であることから、健康被害報告との関連がある論文 158 件を選別し、その被害状況の詳細をさらに分類して被害の特徴を調査した。なお、健康食品の素材として利用される可能性がある成分の有害事例をできるだけ検索することを優先したため、得られた有害事例には、例えば医療としてビタミン B6 のように輸液で利用したときの有害事例も含んでいる。そのため、全てが食品として利用したときの有害事例ではない。

C. 研究結果

検索結果 7975 件より、「健康食品の安全性・有効性情報」への掲載基準 (成分に関する情報、有効性情報、有害性情報、安全性情報) に適合する可能性のある論文 635 件を収集、検討した結果、543 件を採用し、文案を作成した。有効性情報については、多くは、有意差はあったが対照のない研究、若しくは要約には有効性がアピールされているが、結果には有意な変化を認めない論文であった。これらの情報については、あくまで予備的な報告として取り扱うのが妥

当と考えられた。

健康被害に関係した報告は 158 件あり、それらは皮膚障害の報告例 93 件、臓器障害の報告例 50 件、消化管障害の報告例 11 件に分類することができた。それらの報告は、論文の件数、被害者数によって分類した。なお、論文中から得られた総被害者数は 942 名であった。

報告論文件数を年代別にみると図 1 に示したようになった。2004 年の報告数が多いが、その内訳はシイタケ 8 件、アガリクス 5 件、ウコン 3 件、ウメ 2 件、カロテン 2 件、プロポリス 2 件、その他 10 件であった。この中でシイタケは全てアレルギー (皮膚に発症) で、全件軽症、アガリクスは肝障害 (2 件) と呼吸器障害 (1 件) はいずれも重症、アレルギー (2 件) は軽症であった。この集計は健康食品素材に関する調査であるため、2002 年 7 月に発覚した中国製のダイエット食品 (いわゆる痩せ薬) は含まれていないが、その問題の発覚が有害事例数の増加に関連している可能性はある。

論文の件数でみたとき、多く報告されていた素材は、プロポリス 15 件 (9.5%)、シイタケ 10 件 (6.3%)、クロレラ 8 件 (5.1%)、アガリクス 7 件 (4.4%)、ウコン 7 件 (4.4%) であった (表 1-a)。プロポリス、シイタケ、クロレラ、アガリクス、ウコンについては、食品として利用されたときの有害事例である。一方、ビタミン B1 や B6 における有害事例は、ほとんどが治療として輸液注入あるいは大量投与したときの副作用の情報であり、食品として利用したときの有害事例ではなかった。報告された人数別にみたときの状況は、表 1-b に示した通りであり、シイタケとコラーゲンで多く、ついで鉄が多くなっている。鉄の有害事例は、医療として鉄剤を投与したときのものである。

有害事例の症状別でみた報告件数は、アレルギー 86 件 (54.4%)、肝臓障害 19 件 (12.0%)、呼吸器障害 13 件 (8.2%)、胃腸障害 9 件 (5.7%) の順となった (表 2-a、図 2-a)。健康被害を人数別にみたときもアレルギーが最も多かった (表 2-b、図 2-b)。有害事例がおきた部位別にみると、件数ならびに人数ともに皮膚症状が最も多かった (表 3-a、b、図 3-a、b)。健康被害の症状別に分類すると、アレルギーの場合はそのほとんどが軽症であり、肝臓、腎臓、呼吸

器では重症のものがあった(表4-a, b)。死亡例に関連したものも肝臓、呼吸器、腎臓であった。有害事例が多いアレルギー関係でみると、その86論文に関連した素材としてはプロポリス、シイタケが多かった(表5-a, b、図4-a, b)。またアレルギーの発現部位としては、皮膚が最も多かった。肝障害に関係した19の有害事例報告では、素材としてアガリクス、ウコン、クロレラ、鉄がそれぞれ3論文あった(表6-a, b)。

有害事例において想定された原因をみると、食物アレルギーが35%、薬物アレルギーが33%、過剰摂取が18%ともっとも多かった(表7、図5)。これらの結果は、健康被害の発生としては体質に関係するところが大きいことを示唆している。また過剰摂取は、利用者の知識不足が原因とも考えられる。

健康被害を訴えた患者の性別を調べたところ、ほとんどは明確な記載がないが、判明している部分では男性84名(8.9%)、女性108名(11.5%)と若干女性の方が多かった。文献中に記載されている健康被害を生じた製品を利用した動機では、不明が397名(42.2%)と大半を占めていたが、明確になっているものでは美容目的189名(20.1%)が最も多く、次いで治療目的179名(19.0%)という結果であった。有害事例の利用目的でみると、食品としての利用が最も多く、ついで医療目的で利用された事例であった(表8-a, b、図6-a, b)。

D. 考察

健康食品素材の有効性・安全性情報について国内文献を網羅した医学中央雑誌から検索したところ、有効性情報については、ほとんどが明確な情報はなく、あくまで予備的知見と考えるべきものであった。これは National Center for Biotechnology Information (NCBI) が一般公開しているオンライン文献検索システムである PubMed の情報とは若干異なる現象であり、食品等に関係する有用性情報はその証明が困難であり国際誌には掲載されにくいという状況を示唆しているのかもしれない。

一方、安全性情報(有害情報)の論文はそれほど多くはないが、健康食品を安全に利用するためには貴重な情報が含まれていた。有害事例を起こした成分としては、プ

ロポリス、シイタケ、クロレラ、アガリクス、ウコンなどが多かった。これはそれらの素材の認知度が高く、利用者が多かったためかもしれない。ビタミンB1やB6でも有害事例の報告があるが、これらは医療行為として行われたときに得られた情報であり、一般の健康食品を利用したときに得られた有害事例ではなかった。医療行為として行われたときの有害事例はその発生と原因の究明もある程度明確にできるが、消費者が自己判断で健康食品として利用したときに発生した有害事例は、公表されていないものも多いと思われる。すなわち健康食品については、潜在的な健康被害事例が存在している可能性が考えられる。今回の調査において、健康食品素材の有害事例としては、皮膚に発現する軽症のアレルギーが多かった。これは利用者の体質的な要因が健康被害の原因に関与していることを示唆している。今回は、特に論文になっているものを検索の対象としたことから、健康食品素材が関与した全ての有害事例を取り上げられたわけではない。次年度は、症例報告も含めてより多くの有害事例を検索し、健康被害がおきる要因分析を行うことが必要であろう。そしてその情報を予め国民に伝えることにより、健康被害の未然防止と拡大防止が可能になるものと考えられる。

E. 結論

医学中央雑誌 web 版に掲載されている文献(1983年~2005年)から「健康食品の安全性・有効性情報」の素材情報データベース(<http://hfnet.nih.go.jp/>)に掲載されている329素材に関する有効性・安全性情報を検索し、ヒトを対象とした論文等で絞りこみ7975件の文献を得た。その中から、データベースの掲載内容(成分に関する情報、有効性情報、有害性情報、安全性情報)に適合する可能性のある論文635件絞り込み、さらに個別の論文の内容をチェックして最終的に掲載可能な情報を含む論文543件を選定した。この543件の論文については情報掲載の可否についてさらに調整し、情報を適宜作成してデータベースに追加した。一方、健康被害報告との関連がある論文158件を選別し、その被害状況の詳細をさらに分類して被害の特徴を調査した。被害情報は、皮膚障害の93件、臓器障害50件、消

化管障害 11 件、その他に分類することができ、総被害者数は 942 名であった。有害事例の報告としてはプロポリス、シイタケ、クロレラ、アガリクス、ウコンが多く、ビタミン B1 や B6 における有害事例もあった。しかし、これらは治療として輸液注入あるいは大量投与したときの副作用の情報であり、食品として利用したときの有害事例ではなかった。症状としてはアレルギーが最も多く、症状としても軽度のもので発現部位としては皮膚が多かった。肝障害に関係したものは 19 件あり、素材としてはアガリクス、ウコン、クロレラ、鉄であった。健康被害の想定される原因としては、食物アレルギー、薬物アレルギー、過剰摂取が多く、この結果は健康被害には体質的な要因、利用者の知識不足の関与が大きいことを示唆した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 梅垣敬三、杉澤彩子、佐藤陽子、卓興鋼：健康食品等の安全性情報ネットワーク公衆衛生 70 巻 5 号 p363-368 (2006) 5 月
- 2) 梅垣敬三、中西朋子、瀧優子、佐藤陽子、卓興鋼：グレープフルーツと薬物の相互作用 臨床栄養 109 巻 6 号 p781-788 (2006) 11 月

2. 学会発表

梅垣敬三、「健康食品」の安全性と有効性の考え方. 第 60 回日本栄養・食糧学会大会 2006 年 5 月 20 日、

3. その他

本研究で得られた成果は健康食品の安全性・有効性情報の素材情報データベース (<http://hfnet.nih.go.jp/>) に掲載した。

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

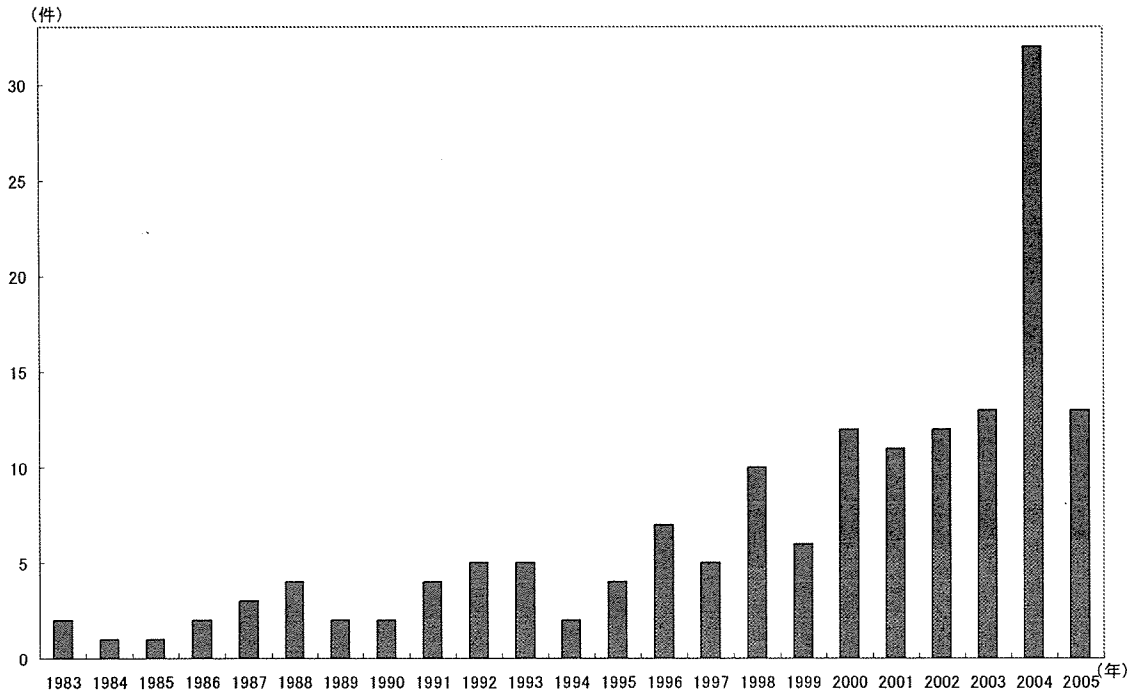


図 1 年度別でみた健康食品素材の有害事例報告数（文献数で分類）

医学中央雑誌 Web 版の 1983 年～2005 年に収載されている健康被害事例の論文件数を年代別に並べた。検索時のキーワードには「健康食品の安全性・有効性情報」の素材情報に掲載されている 329 素材名を対象とした。2004 年の報告数が多いが、これには 2002 年 7 月に発覚した中国製のダイエット食品（いわゆる痩せ薬）は含まれていない。2004 年の報告の内訳は、シイタケ 8 件、アガリクス 5 件、ウコン 3 件、ウメ 2 件、カロテン 2 件、プロポリス 2 件、その他 10 件であった。

表 1-a 健康食品素材が関係した有害事例の報告(報告件数で分類)

| 素材名 | 件数 | 素材名 | 件数 | 素材名 | 件数 |
|---------|----------|------------|---------|---------|---------|
| プロポリス | 15(9.5%) | ダイズ | 3(1.9%) | キャッツクロー | 1(0.6%) |
| シイタケ | 10(6.3%) | トリプトファン | 3(1.9%) | ギンナン | 1(0.6%) |
| クロレラ | 8(5.1%) | DHA | 2(1.3%) | グルタチオン | 1(0.6%) |
| アガリクス | 7(4.4%) | ウメ | 2(1.3%) | クレアチン | 1(0.6%) |
| ウコン | 7(4.4%) | オウギ | 2(1.3%) | ゴマ | 1(0.6%) |
| ビタミン B1 | 6(3.8%) | カテキン | 2(1.3%) | システイン | 1(0.6%) |
| ビタミン B6 | 6(3.8%) | カルシウム | 2(1.3%) | スッポン | 1(0.6%) |
| ヨウ素 | 6(3.8%) | キトサン | 2(1.3%) | タイム | 1(0.6%) |
| カキ | 5(3.2%) | ケイヒ | 2(1.3%) | トウガラシ | 1(0.6%) |
| 珪素 | 5(3.2%) | コラーゲン | 2(1.3%) | ナットウ | 1(0.6%) |
| カロテン | 4(2.5%) | スピルリナ | 2(1.3%) | ビール酵母 | 1(0.6%) |
| キダチアロエ | 4(2.5%) | タマネギ | 2(1.3%) | ヒスチジン | 1(0.6%) |
| クズ | 4(2.5%) | ビワ | 2(1.3%) | ビタミンA | 1(0.6%) |
| ゲルマニウム | 4(2.5%) | オオムギ | 1(0.6%) | マイタケ | 1(0.6%) |
| 鉄 | 4(2.5%) | カミツレ | 1(0.6%) | マツタケ | 1(0.6%) |
| ニンニク | 4(2.5%) | ガラクトオリゴ糖 | 1(0.6%) | メリロート | 1(0.6%) |
| アロエ | 3(1.9%) | 還元麦芽糖 | 1(0.6%) | ラクトフェリン | 1(0.6%) |
| ゼラチン | 3(1.9%) | キシリトール | 1(0.6%) | リン | 1(0.6%) |
| | | ギムネマ・シルベスタ | 1(0.6%) | ローズマリー | 1(0.6%) |

全報告数 158 件

医学中央雑誌 Web 版に掲載されている 1983 年～2005 年の論文から、原則としてキーワードは「健康食品の安全性・有効性情報」の素材情報に掲載されている 329 素材名を対象に検索した。ただし、会議録を除いた情報とした。これらはビタミンを含む医薬品あるいは輸液等による有害事例も含まれているため、全てが食品として報告された事例とはいえない。

表 1-b 健康食品素材が関係した有害事例の報告(被害者の人数で分類)
(詳細は表 1-a ならびに調査方法の項目を参照)

| 素材名 | 人数 | 素材名 | 人数 | 素材名 | 人数 |
|------------|------------|---------|---------|---------|---------|
| シイタケ | 218(23.1%) | アガリクス | 8(0.8%) | タイム | 2(0.2%) |
| コラーゲン | 188(20.0%) | キダチアロエ | 7(0.7%) | ビタミン A | 2(0.2%) |
| 鉄 | 85(9.0%) | ゼラチン | 7(0.7%) | カミツレ | 1(0.1%) |
| オオムギ | 58(6.2%) | カロテン | 6(0.6%) | キシリトール | 1(0.1%) |
| ダイズ | 49(5.2%) | タマネギ | 6(0.6%) | キャッツクロー | 1(0.1%) |
| ビタミン B6 | 38(4.0%) | トリプトファン | 6(0.6%) | ギンナン | 1(0.1%) |
| プロポリス | 29(3.1%) | ビタミン B1 | 6(0.6%) | グルタチオン | 1(0.1%) |
| ヨウ素 | 25(2.7%) | DHA | 5(0.5%) | クレアチン | 1(0.1%) |
| クロレラ | 23(2.4%) | オウギ | 5(0.5%) | ゴマ | 1(0.1%) |
| アロエ | 17(1.8%) | カキ | 5(0.5%) | システイン | 1(0.1%) |
| ウコン | 16(1.7%) | ケイヒ | 5(0.5%) | スッポン | 1(0.1%) |
| ゲルマニウム | 16(1.7%) | カテキン | 4(0.4%) | トウガラシ | 1(0.1%) |
| ニンニク | 14(1.5%) | クズ | 4(0.4%) | ナットウ | 1(0.1%) |
| ガラクトオリゴ糖 | 12(1.3%) | 還元麦芽糖 | 3(0.3%) | ビール酵母 | 1(0.1%) |
| ギムネマ・シルベスタ | 12(1.3%) | ビワ | 3(0.3%) | マイタケ | 1(0.1%) |
| リン | 12(1.3%) | ウメ | 2(0.2%) | マツタケ | 1(0.1%) |
| 珪素 | 10(1.1%) | カルシウム | 2(0.2%) | メリロート | 1(0.1%) |
| ヒスチジン | 10(1.1%) | キトサン | 2(0.2%) | ラクトフェリン | 1(0.1%) |
| | | スピルリナ | 2(0.2%) | ローズマリー | 1(0.1%) |

全被害者数 942名

表 2-a 症状別にみたときの健康食品素材が関連した有害事例(報告件数で分類)
(詳細は表 1-a ならびに調査方法の項目を参照)

| 症例 | 件数 | 症例 | 件数 |
|--------------|-----------|----------|---------|
| アレルギー | 86(54.4%) | 光過敏症 | 2(1.3%) |
| 肝臓障害 | 19(12.0%) | アミロイドーシス | 1(0.6%) |
| 呼吸器障害 | 13(8.2%) | 医薬品の相互作用 | 1(0.6%) |
| 胃腸障害 | 9(5.7%) | 横紋筋融解症 | 1(0.6%) |
| 腎臓障害 | 7(4.4%) | 関節障害 | 1(0.6%) |
| 甲状腺機能低下症 | 6(3.8%) | 出生時の奇形 | 1(0.6%) |
| 柑皮症 | 4(2.5%) | 消化管潰瘍 | 1(0.6%) |
| 好酸球増加・筋肉痛症候群 | 3(1.9%) | 高カルシウム血症 | 1(0.6%) |
| 腫瘍 | 2(1.3%) | | |

全報告数 158 件

表 2-b 症状別にみたときの健康食品素材が関連した有害事例(被害者の人数で分類)
(詳細は表 1-a ならびに調査方法の項目を参照)

| 健康被害 | 人数 | 健康被害 | 人数 |
|----------|------------|--------------|---------|
| アレルギー | 613(65.1%) | 柑皮症 | 6(0.6%) |
| 甲状腺機能低下症 | 71(7.5%) | 好酸球増加・筋肉痛症候群 | 6(0.6%) |
| 関節障害 | 64(6.8%) | 腫瘍 | 2(0.2%) |
| 胃腸障害 | 56(5.9%) | 医薬品の相互作用 | 2(0.2%) |
| 肝臓障害 | 49(5.2%) | 出生児の奇形 | 2(0.2%) |
| 呼吸器障害 | 20(2.1%) | アミロイドーシス | 1(0.1%) |
| 腎臓障害 | 19(2.0%) | 横紋筋融解症 | 1(0.1%) |
| 光過敏症 | 17(1.8%) | 消化管潰瘍 | 1(0.1%) |
| 高カルシウム血症 | 12(1.3%) | | |

全被害者数 942 名

表 3-a 部位別にみたときの健康食品素材が関連した有害事例(報告件数で分類)
(詳細は表 1-a ならびに調査方法の項目を参照)

| 発現場所 | 件数 |
|-----------|-----------|
| 皮膚 | 83(52.5%) |
| 腎臓・肝臓 | 29(18.4%) |
| 呼吸器 | 14(8.9%) |
| 消化管 | 11(7.0%) |
| 甲状腺 | 5(3.2%) |
| 皮膚・呼吸器 | 4(2.5%) |
| その他 | 3(1.9%) |
| 粘膜 | 3(1.9%) |
| 腎臓・肝臓・呼吸器 | 2(1.3%) |
| 皮膚・消化管 | 2(1.3%) |
| 皮膚・甲状腺 | 1(0.6%) |
| 皮膚・腎臓・肝臓 | 1(0.6%) |

全報告数 158 件

表 3-b 部位別にみたときの健康食品素材が関連した有害事例(被害者の人数で分類)
(詳細は表 1-a ならびに調査方法の項目を参照)

| 発現場所 | 人数 |
|-----------|------------|
| 皮膚 | 606(64.3%) |
| 肝臓・腎臓 | 103(10.9%) |
| その他 | 71(7.5%) |
| 甲状腺 | 70(7.4%) |
| 消化管 | 25(2.7%) |
| 呼吸器 | 21(2.2%) |
| 皮膚・呼吸器 | 16(1.7%) |
| 肝臓・腎臓・呼吸器 | 13(1.4%) |
| 皮膚・消化管 | 11(1.2%) |
| 粘膜 | 4(0.4%) |
| 皮膚・甲状腺 | 1(0.1%) |
| 皮膚・肝臓・腎臓 | 1(0.1%) |

全被害者数 942 名