

わした部分の面積を、Cmax は薬物投与後の最高血中濃度を、Tmax は最高血中濃度到達時間をそれぞれ意味している (図 6)。グレープフルーツと薬物の相互作用の検討では、このような血液中の薬物濃度の変化を表わす指標の測定が行われている。

2) グレープフルーツ中の成分と薬物との相互作用の機構

グレープフルーツと薬物との相互作用は、1989年にカナダの Bailey らがエタノールの味をマスクする目的でグレープフルーツを利用した研究において見出された現象である¹⁸⁾。グレープフルーツによって相互作用を受ける薬物の特徴としては、ほとんどが酵素 CYP 3A4 の基質になっていることがあげられる。そしてグレープフルーツは、1) 薬物の循環血液中からの除去速度には影響しない、2) 薬物を静脈内投与した条件では影響しない、という理由から、相互作用を起こす部位が消化管であることが明らかになった¹⁹⁻²¹⁾。

グレープフルーツの影響は CYP 3A4 で代謝を受ける薬物で認められるが、その作用機序はつぎのように考えられている。代謝を受けやすい薬物は、本来ならば小腸上皮細胞に存在する薬物代謝酵素 CYP 3A4 によってある程度代謝を受け不活性化され、循環血液中に入る薬物量が少なくなる。しかし、グレープフルーツ中のフラノクマリン類が CYP 3A4 を阻害すると^{22,23)}、薬物が不活性化されないため、循環血液中に入る薬物量が多くなり、体内濃度の指標となる AUC や Cmax が大幅に増加し、結果として薬物が効きすぎてしまう状況になる^{6,11,14,20,24)}。グレープフルーツジュース 200 ml 程度の摂取でもカルシウム拮抗薬 (フェロジピン, ニソルジピン) の効果が増強されるとの報告がある^{1,25,26)}。また、グレープフルーツの薬物に対する相互作用は長く持続し^{23,25,27)}、長いものでは 3~7 日間持続するとの報告もある²⁸⁾。そのため相互作用の影響を解除するには、グレープフルーツの摂取を 2, 3 日空けたほうがよいとの考え方も示されている²⁷⁾。

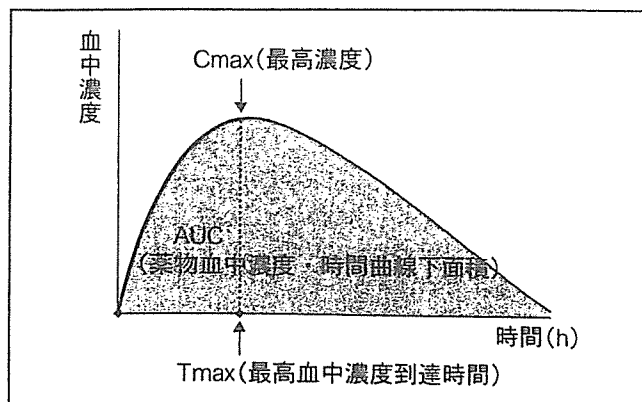


図 6 AUC, Cmax, Tmax の関係

もう一つの相互作用の機序として、小腸上皮細胞の薬物輸送蛋白質 (P-糖蛋白質, 薬物を消化管上皮細胞から管腔側へ排泄) の阻害も考えられている。しかし、この P-糖蛋白質を介した相互作用の機序については、最近行われたヒト試験において否定的な結果が出されている²⁹⁻³¹⁾。すなわちグレープフルーツの P-糖蛋白質を介した機構については現時点では明確でなく、今後のさらなる検証が望まれている。

3) グレープフルーツジュースと相互作用を起こす薬物の実例

グレープフルーツとの相互作用が問題となる薬物の特徴として、つぎの 3 点があげられる。

- 治療域 (はじめて効果が出る量から中毒症状が出る直前の量の範囲) が狭い
- 薬物代謝酵素の CYP 3A4 で代謝される
- 生体内において代謝を受けやすい

グレープフルーツにより相互作用を受ける主な薬物を表 2 に示した。グレープフルーツの影響は、平常時の薬物代謝能力の高い人ほど大きいと考えられている。

薬物とグレープフルーツの相互作用の解釈について

これまでの多くの研究結果から、グレープフルーツが CYP 3A4 で代謝を受ける薬物と相互作用を起こすことは明らかである。これは主に血液中の薬物動態を検討した研究から示されている。

表2 グレープフルーツにより相互作用を受ける主な薬物

薬物名		相互作用の影響	
		血中薬物濃度への影響	薬効への影響
カルシウム拮抗剤 (降圧薬・抗狭心症薬)	フェロジピン	AUCとCmaxが上昇 (PMID*:10945313)	高齢者で最高血圧、最低血圧が低下、心拍数がわずかに上昇 (PMID:10945313)
	ニソルジピン	AUCとCmaxが上昇 (PMID:10741622)	最高血圧、最低血圧が低下、頭痛 (PMID:10741622)
	ニフェジピン	AUCとCmaxが上昇 (PMID:12040751)	報告なし
HMGCoA還元酵素阻害薬 (抗高脂血症薬)	アトルバスタチン	AUCが上昇 (PMID:15025743)	報告なし
抗不安剤	トリアゾラム	AUCとCmaxが上昇 (PMID:11009051)	報告なし
免疫抑制剤	シクロスポリン	AUCとCmaxが上昇 (PMID:16513449)	報告なし
抗アレルギー剤	テルフェナジン (販売中止)	死亡直後の濃度が著しく高かった。	気分が悪くなり、その日のうちに死亡 (PMID:9129556)

* PMID は PubMed の ID 番号。

ここで注目すべきことは、もともと CYP3A4 による薬物の代謝能にはかなり個人差があり³²⁾、またグレープフルーツの影響にもかなり個人差が存在しているということである^{8,33)}。すなわち、血液中の薬物濃度の変化で評価したとき、グレープフルーツと薬物との相互作用がほとんど認められない人もいれば、かなり影響が出る人もいる。抗アレルギー剤のテルフェナジン（副作用が強いため1997年販売中止）のような重篤な副作用を起こす薬物では、相互作用により死亡した事例もあるが、概して、これまで報告されている相互作用の検討結果は、血液中の薬物濃度の変化のみを検討したものがほとんどで、薬効（たとえば、血圧の低下作用）に対してまで著しい影響が出たという研究報告はそれほど多くはない。

以上のような状況から、一概に「薬物と一緒にグレープフルーツを摂取することは厳禁」とまで判断するのはあまり適切でないように思われる。グレープフルーツと薬物の相互作用については、個人差の影響、相互作用を危惧する薬物の副作用の発現の症状と程度、高齢者などの影響を受けやすい対象者など、個別の状況を考慮しつつ、柔軟に対応することも必要である。なお、グレープ

フルーツの小腸における代謝阻害作用を利用すれば、高価なシクロスポリン（免疫抑制剤）の投薬量を減少させることができるとの考え方も一部では示されている^{24,34)}。一方、グレープフルーツの CYP3A4 阻害効果には大きな個人差があるだけでなく、グレープフルーツ中のフラノクマリン類の存在量も一定していないことから、投薬量を減少させる目的で安易にグレープフルーツを摂取することは避けるべきとの考え方も出されている³⁵⁾。いずれにしても、安全性がもっとも重要であることを認識し、基本としてグレープフルーツとの相互作用が懸念される状況をこれまでの報告と照らし合わせ、また摂取対象者の状況をよく観察しながら対応していくことが、現時点では適切であろう。

おわりに

グレープフルーツと薬物との相互作用の知見から、最近、医薬品と食品の相互作用が注目されるようになってきた。そして新しい科学的根拠のある知見が論文等に多数報告されている。その際に留意すべきことは、できるだけ相互作用の詳細を理解することである。たんなる言葉だけで判断することは、相互作用を過大評価、あるいは過小

評価することになってしまう。また、私たちが知っている情報はあくまで現時点の情報であり、将来書き替えられる可能性があることも認識すべきである。そのようなことに留意しながら、日々出されている新しい情報を積極的に収集していくことが求められている。

紙面の関係上、個別の詳細情報については紹介していないが、より詳細については「健康食品の安全性・有効性情報 (<http://hfnet.nih.go.jp/>) に詳細情報をPDFで公開しているのので、そちらを参照されたい。

文献

- 1) Bailey DG, JD Spence, C Munoz, et al. Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine. *Lancet* 1991; 337(8736): 268-9.
- 2) Edgar B, D Bailey, R Bergstrand, et al. Acute effects of drinking grapefruit juice on the pharmacokinetics and dynamics of felodipine—and its potential clinical relevance. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42(3): 313-7.
- 3) Ameer B, RA Weintraub. Drug interactions with grapefruit juice. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33(2): 103-21.
- 4) Bailey DG, JM Arnold, JD Spence. Grapefruit juice and drugs. How significant is the interaction? *Clin Pharmacokinet* 1994; 26(2): 91-8.
- 5) He K, KR Iyer, RN Hayes, et al. Inactivation of cytochrome P 450 3A 4 by bergamottin, a component of grapefruit juice. *Chem Res Toxicol* 1998; 11(4): 252-9.
- 6) Malhotra S, DG Bailey, MF Paine, et al. Seville orange juice-felodipine interaction: comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furocoumarins. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69(1): 14-23.
- 7) Guo LQ, K Fukuda, T Ohta, et al. Role of furanocoumarin derivatives on grapefruit juice-mediated inhibition of human CYP 3A activity. *Drug Metab Dispos* 2000; 28(7): 766-71.
- 8) Paine MF, WW Widmer, HL Hart, et al. A furanocoumarin-free grapefruit juice establishes furanocoumarins as the mediators of the grapefruit juice-felodipine interaction. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(5): 1097-105.
- 9) Schmiedlin-Ren P, DJ Edwards, ME Fitzsimmons, et al. Mechanisms of enhanced oral availability of CYP 3A 4 substrates by grapefruit constituents. Decreased enterocyte CYP 3A 4 concentration and mechanism-based inactivation by furanocoumarins. *Drug Metab Dispos* 1997; 25(11): 1228-33.
- 10) Fukuda K, T Ohta, Y Oshima, et al. Specific CYP 3A 4 inhibitors in grapefruit juice: furocoumarin dimers as components of drug interaction. *Pharmacogenetics* 1997; 7(5): 391-6.
- 11) Goosen TC, D Cillie, DG Bailey, et al. Bergamottin contribution to the grapefruit juice-felodipine interaction and disposition in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76(6): 607-17.
- 12) De Castro WV, S Mertens-Talcott, A Rubner, et al. Variation of flavonoids and furanocoumarins in grapefruit juices: a potential source of variability in grapefruit juice-drug interaction studies. *J Agric Food Chem* 2006; 54(1): 249-55.
- 13) Fukuda K, L Guo, N Ohashi, et al. Amounts and variation in grapefruit juice of the main components causing grapefruit-drug interaction. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2000; 741(2): 195-203.
- 14) Bailey DG, GK Dresser, JH Kreeft, et al. Grapefruit-felodipine interaction: effect of unprocessed fruit and probable active ingredients. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68(5): 468-77.
- 15) Ohtani M, S Kawabata, S Kariya, et al. Effect of grapefruit pulp on the pharmacokinetics of the dihydropyridine calcium antagonists nifedipine and nisoldipine. *Yakugaku Zasshi* 2002; 122(5): 323-9.
- 16) Uesawa Y, K Mohri. Comprehensive determination of furanocoumarin derivatives in citrus juice by high performance liquid chromatography. *Yakugaku Zasshi* 2005; 125(11): 875-9.
- 17) Egashira K, H Ohtani, S Itoh, et al. Inhibitory effects of pomelo on the metabolism of tacrolimus and the activities of CYP 3A 4 and P-glycoprotein. *Drug Metab Dispos* 2004; 32(8): 828-33.
- 18) Bailey DG, JD Spence, B Edgar, et al. Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine. *Clin Invest Med* 1989; 12(6): 357-62.
- 19) Kupferschmidt HH, HR Ha, WH Ziegler, et al. Interaction between grapefruit juice and midazolam in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58(1): 20-8.
- 20) Ducharme MP, LH Warbasse, DJ Edwards. Disposition of intravenous and oral cyclosporine after administration with grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57(5): 485-91.
- 21) Lundahl J, CG Regardh, B Edgar, et al. Effects of grapefruit juice ingestion—pharmacokinetics and haemodynamics of intravenously and orally administered felodipine in healthy men. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52(2): 139-45.
- 22) Lown KS, DG Bailey, RJ Fontana, et al. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP 3A protein expression. *J Clin Invest* 1997; 99(10): 2545-53.
- 23) Bailey DG, J Malcolm, O Arnold, et al. Grapefruit juice-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46(2): 101-10.
- 24) Yee GC, DL Stanley, LJ Pessa, et al. Effect of grapefruit juice on blood cyclosporin concentration. *Lancet* 1995; 345(8955): 955-6.
- 25) Takanaga H, A Ohnishi, H Murakami, et al. Relationship between time after intake of grapefruit juice and the effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of nisoldipine in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67(3): 201-14.
- 26) Dresser GK, DG Bailey, SG Carruthers. Grapefruit juice—felodipine interaction in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68(1): 28-34.
- 27) Takanaga H, A Ohnishi, H Matsuo, et al. Pharmacokinetic

- analysis of felodipine-grapefruit juice interaction based on an irreversible enzyme inhibition model. Br J Clin Pharmacol 2000; 49(1) : 49-58.
- 28) Lilja JJ, KT Kivisto, PJ Neuvonen. Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP 3A4 substrate simvastatin. Clin Pharmacol Ther 2000; 68(4) : 384-90.
- 29) Soldner A, U Christians, M Susanto, et al. Grapefruit juice activates P-glycoprotein-mediated drug transport. Pharm Res 1999; 16(4) : 478-85.
- 30) Becquemont L, C Verstuyft, R Kerb, et al. Effect of grapefruit juice on digoxin pharmacokinetics in humans. Clin Pharmacol Ther 2001; 70(4) : 311-6.
- 31) Schwarz UI, D Seemann, R Oertel, et al. Grapefruit juice ingestion significantly reduces talinolol bioavailability. Clin Pharmacol Ther 2005; 77(4) : 291-301.
- 32) Dresser GK, JD Spence, DG Bailey. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P 450 3A4 inhibition. Clin Pharmacokinet 2000; 38(1) : 41-57.
- 33) Gross AS, YD Goh, RS Addison, et al. Influence of grapefruit juice on cisapride pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther 1999; 65(4) : 395-401.
- 34) Taniguchi S, H Kobayashi, M Ishii. Treatment of psoriasis by cyclosporine and grapefruit juice. Arch Dermatol 1996; 132(10) : 1249.
- 35) 藤村昭夫. これだけは知っておきたい 飲食物と薬の相互作用 : 永井書店 ; 2006. p. 9-17.

月刊『臨床栄養』2006年1月～8月号 特集テーマ

第108巻1号 (2006年1月号)

介護保険改正と栄養ケア・マネジメント

第108巻2号 (2006年2月号)

ライフサイクルとスポーツ・栄養

第108巻3号 (2006年3月号)

食育の推進と栄養士の役割

第108巻4号 (2006年4月号)

リウマチ・膠原病と栄養

第108巻5号 (2006年5月号)

肥満症治療ガイドライン2006
—ねらいと活用の要点

第108巻7号 (2006年6月号)

診療報酬改定と病院栄養士の課題

第109巻1号 (2006年7月号)

アルコールの健康への影響

第109巻2号 (2006年8月号)

妊産婦の栄養管理と食育

■各B5判・108頁／通常号：定価1,260円 (本体1,200円+税5%)

●弊社の全出版物の情報はホームページでご覧いただけます。 <http://www.ishiyaku.co.jp/>



医歯薬出版株式会社 / ☎113-8612 東京都文京区本駒込1-7-10 / TEL. 03-5395-7610 / FAX. 03-5395-7611

2006年8月作成. IS

Gargling with Tea Catechin Extracts for the Prevention of Influenza Infection in Elderly Nursing Home Residents: A Prospective Clinical Study

HIROSHI YAMADA, M.D., Ph.D.,¹ NORIKATA TAKUMA, M.D., Ph.D.,² TAKASHI DAIMON, Ph.D.,¹ and YUKIHIKO HARA, Ph.D.³

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the effects of gargling tea catechin extracts on the prevention of influenza infection in elderly nursing home residents.

Design: A prospective study conducted for 3 months from January to March 2005.

Settings/location: A nursing home in Japan.

Subjects: A total of 124 elderly residents of at least 65 years of age were enrolled in the study. Seventy-six residents (83 ± 8.2 years, mean \pm standard deviation; 24 men, 52 women) gargled with tea catechin extract (catechin group) and were compared with 48 age- and sex-matched residents who gargled without tea catechin extracts (control group). All the residents were vaccinated with an influenza vaccine until early December 2004.

Interventions: catechin group: gargling with the tea catechin extract solution (200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ catechins, 60% of catechins comprise epigallocatechin gallate); control group: gargling without the catechin extract solution. In both groups, gargling was performed three times daily for 3 months.

Outcome measures: The incidence of influenza infection during the study was compared between the two groups. A safety evaluation was conducted to observe adverse events during the study.

Results: The incidence of influenza infection was significantly lower in the catechin group (1.3%, one resident) than in the control group (10%, five residents) calculated by multivariate logistic regression analysis ($p = 0.028$; odds ratio, 15.711; 95% confidence interval, 1.883–399.658). No adverse events, such as respiratory tract irritation, an obstruction, or allergic bronchial spasm, were observed during the study.

Conclusions: This prospective study demonstrating the effect of catechin gargling on the prevention of influenza infection in the elderly is the first to be reported in the literature. Further randomized, controlled studies are needed to confirm the effects of catechin gargling on the prevention of influenza infection.

INTRODUCTION

Influenza virus infection often causes life-threatening complications, such as pneumonia, in the elderly and is often associated with significant mortality and morbidity.¹ In nursing homes in particular, epidemic outbreaks of influenza still occur during the winter season despite inocula-

tion with influenza vaccine. An advanced prophylactic approach to influenza infection is, therefore, essential both for social welfare and for improvements in the health and quality of life of the elderly.

Catechins are the major components of tea flavonoids and are reported to possess various physiological activities such as antioxidative, anticancer, hypolipidemic, hypoglycemic,

¹Division of Drug Evaluation & Informatics, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, Shizuoka, Japan.

²White Cross Nursing Home, Higashi-Murayama, Japan.

³Mitsui Norin Co. Ltd., Tokyo, Japan.

hypotensive, antibacterial, and antiviral effects.^{2,3} *In vitro* studies have revealed that tea catechin extracts have preventive effects against influenza infection;⁴⁻⁶ however, except for within the Japanese literature, few studies have been conducted on the effects of tea gargling on influenza infection, and the clinical evidence remains equivocal.^{7,8} Similarly, there have been no reports of studies on the effect of gargling with tea catechin extracts on the prevention of influenza infection. Based on this background, we designed a prospective study to evaluate the effects of catechin gargling on influenza infection in elderly nursing home residents.

MATERIALS AND METHODS

A 3-month, prospective cohort study was conducted from January to March 2005 at the White Cross Nursing Home, Higashi-Murayama, Japan. The nursing home is one of the long-term care facilities located in an urban district of West Tokyo. A total of 124 elderly residents at least 65 years of age were enrolled in the study. Prior to entering the study, all the residents in the nursing home were vaccinated with a single lot of influenza vaccine between late October and early December 2004. In accordance with the recommendations of the World Health Organization (WHO) for the 2004-2005 northern hemisphere influenza season, the vaccine used in this study contained the following strains of virus: an A/New Caledonia/20/99 (H1N1), an A/Wyoming/3/2003 (H3N2), and a B/Shanghai/361/2002. Residents were excluded from participation in the study if they had difficulties in gargling by themselves or if they had a history of bronchial asthma; hypersensitivity to tea ingestion; or severe cardiac, respiratory, renal, or hepatic dysfunction. The study was approved by the Ethics Committee at the University of Shizuoka and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all the participants prior to their participation in the study.

Seventy-six residents (83 ± 8.2 years, mean \pm standard deviation; 24 men, 52 women) gargled a solution of tea catechin extracts (catechin group), and were compared with 48 age- and sex-matched residents (83 ± 7.7 years; 16 men, 32 women) who gargled without the tea catechin extract solution (control group). In the catechin group, the residents gargled the tea catechin extract solution with sterilized tap water (200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ catechins, 60% of catechins comprised epigallocatechin gallate) three times daily for 3 months. The catechins were formulated as polyphenon E (Mitsui Norin Co., Ltd., Tokyo), and the total catechin content was 90%, including 64% (-)-epigallocatechin gallate, 9.7% (-)-epicatechin, 6.3% (-)-epicatechin gallate, 4.5% (-)-epigallocatechin, 4.2% (-)-gallocatechin gallate, and 0.2% (-)-catechin gallate. The concentration was half that of commercially sold green tea beverages in Japan; therefore, the taste of the catechin extract solution was not very unpleasant for Japan-

ese green tea drinkers. During the follow-up period, registered nurses at the nursing home supervised the participants' activity and encouraged them to maintain their daily gargling.

Influenza infection was identified by RapidTesta[®] FLU II (influenza virus kit, Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd., Tokyo, Japan)—a commercially available rapid assay for influenza virus antigens. It took only 15 minutes to identify influenza A and B viruses; the assay was approximately 85% sensitive and 100% specific for the viral antigens.⁹ The procedure was performed on nasal secretions. Using the assay, it was not possible to distinguish between mere carriage of the virus and actual infection. Therefore, the assay was performed only if a resident had an influenza-like illness, defined as a temperature of at least 37.8°C, accompanied by a recent or aggravated cough and one or more of the following signs or symptoms: chills, myalgia, malaise, sore throat, new or increased rhinorrhea or headache, and loss of appetite or diarrhea. The assay was repeated twice if the first assay was negative for viral antigen, and the influenza-like symptoms became worse in spite of the anti-inflammatory medication. If residents were diagnosed as having an influenza infection with the rapid antigen assay, neuraminidase inhibitor was administered as an anti-influenza therapy.

For an estimation of the residents' clinical outcome, the incidence of influenza infection during the study was compared between the two groups. For the safety evaluations, adverse events such as respiratory tract irritation, an obstruction, or allergic bronchial spasm were also checked by registered nurses at each gargling session during the study. All the statistical analyses were performed using SPSS for Windows, version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Data for continuous variables are expressed as the means \pm standard deviation. Differences in the quantitative data between the groups were assessed using the Student's *t*-test. The Fisher's exact test was used to compare the differences in qualitative data. The statistical difference in the incidence of influenza infection between the two groups was evaluated by multivariate logistic regression analysis adjusted for the factors including the variables of $p < 0.10$ by the Student's *t*-test or the Fisher's exact test. A $p < 0.05$ was considered to be statistically significant.

RESULTS

The profile of the residents who participated in the study is shown in Table 1. There were no significant differences in age, sex, and the levels of blood hemoglobin, serum alanine aminotransferase, and creatinine between the two groups. The degrees of activity of daily living and the levels of total serum protein were significantly lower in the catechin group than in the control group ($p < 0.05$).

Although all the residents received an influenza vaccination, 4.8% of the residents (six residents) became infected

TABLE 1. PROFILE OF ELDERLY NURSING HOME RESIDENTS WHO PARTICIPATED IN THE STUDY AND COMPARISON OF THE INCIDENCE RATES OF INFLUENZA INFECTION BETWEEN THE GROUP GARGLING WITH TEA CATECHIN EXTRACTS (CATECHIN GROUP) AND THE GROUP GARGLING WITHOUT TEA CATECHIN EXTRACTS (CONTROL GROUP)

	Catechin group n = 76	Control group n = 48
Residents age, years ^a	83 ± 8.2	83 ± 7.7
Men/women	24/52	16/32
Influenza infection*	1.3% (1 resident)	10% (5 residents)
Activity of daily living*		
Independent	20	27
Standing with assistance	48	20
Bedridden	8	1
Blood hemoglobin, g/dL ^a	12 ± 1.5	12 ± 1.4
Total serum protein g/dL ^{a,*}	6.6 ± 0.43	6.8 ± 0.44
Serum ALT, IU/L ^a	15 ± 13	14 ± 8.0
Serum Cr, mg/dL ^a	1.0 ± 0.49	1.0 ± 0.34

^aValues are expressed as mean ± standard deviation.

**p* < 0.05.

ALT, alanine aminotransferase; Cr, creatinine.

with influenza and were identified using the antigen assay as type B. The incidence of influenza infection was significantly lower in the catechin group (1.3%, one resident) than in the control group (10%, five residents); this was determined by the multivariate logistic regression analysis adjusted for factors including degrees of activity of daily living and total serum protein level (*p* = 0.028; odds ratio, 15.711; 95% confidence interval, 1.883–399.658) (Table 2). No adverse events, such as respiratory tract irritation, an obstruction, or allergic bronchial spasm, were observed during the study.

DISCUSSION

The present study is the first to describe the effects of gargling with tea catechin extracts on the prevention of influenza infection in a nursing home for the elderly. The study was conducted in a prospective manner but not randomized; therefore, further randomized, controlled studies will be required to confirm the effects with minimal selection biases.

In fact, in this study, residents could be included in the catechin group if they so wished; residents with lower functional disability or nutritional status who anticipated positive effects preferred to participate in the catechin group. However, functional disability or malnutrition often compromises immune dysfunction and thus enhances susceptibility to infections in the elderly.¹⁰⁻¹² An overestimation of the influence of these factors would therefore be unlikely. Indeed, as shown by the multivariate logistic regression analysis, the incidence of influenza infection was significantly reduced even with the existence of these confounding factors.

Previous studies that have shown binding to the hemagglutinin of influenza virus and the inhibition of viral adsorption to Madin-Darby canine kidney (MDCK) cells have given an insight into the mechanisms by which tea catechin extracts inhibit the influenza virus.³⁻⁵ The effects were shown to be dose dependent, even at catechin concentrations less than 200 µg/mL, which is less than that of a typical green tea beverage. We determined the 200 µg/mL catechin concentration on the basis of these experimental studies, and showed the same inhibitory effect in clinical studies. Tea catechins are reported to have low systemic bioavailability and to be well tolerated, except in tea factory workers with occupational asthma induced by the inhalation of green tea dust.¹³⁻¹⁵ The study also showed that no harmful side effects were apparent in the elderly residents during 3 months of gargling. In view of the fact that the sample size was small and that the effects of increasing dose dependency were not investigated, the results of this study should be interpreted with caution. Consequently, further larger-scale and optimal dose-determining studies will be required to confirm the effectiveness and safety of catechin gargling on influenza infection.

CONCLUSIONS

This prospective study demonstrating the effect of catechin gargling on the prevention of influenza infection in the elderly is the first to be reported in the literature. Further randomized, controlled studies are needed to confirm the preventive effects of catechin gargling on influenza infection.

TABLE 2. RESULT OF THE MULTIVARIATE LOGISTIC REGRESSION ANALYSIS

Variables	<i>p</i> value	Odds ratio (95% CI)
Incidence of influenza infection (catechin group vs. control group)	0.028	15.711 (1.883–399.658)
Activity of daily living		
Independent vs. standing with assistance	0.300	0.323 (0.015–2.746)
Independent vs. bedridden	0.534	1.561 (0.042–53.138)
Total serum protein (g/dL)	0.041	0.025 (<0.001–0.507)

CI, confidence interval.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by a grant from the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. The authors have no competing interest. We gratefully thank the residents, nurses, pharmacists, and social workers at the White Cross Nursing Home for their dedicated cooperation.

REFERENCES

1. Ellis SE, Coffey CS, Mitchel EF Jr, et al. Influenza- and respiratory syncytial virus-associated morbidity and mortality in the nursing home population. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:761-767.
2. Cooper R, Morre DJ, Morre DM. Medicinal benefits of green tea: part I. Review of noncancer health benefits. *J Altern Complement Med* 2005;11:521-528.
3. Mukhtar H, Ahmad N. Tea polyphenols: prevention of cancer and optimizing health. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1698S-1702S.
4. Imanishi N, Tuji Y, Katada Y, et al. Additional inhibitory effect of tea extract on the growth of influenza A and B viruses in MDCK cells. *Microbiol Immunol* 2002;46:491-494.
5. Mantani N, Imanishi N, Kawamata H, et al. Inhibitory effect of (+)-catechin on the growth of influenza A/PR/8 virus in MDCK cells. *Planta Med* 2001;67:240-243.
6. Nakayama M, Suzuki K, Toda M, et al. Inhibition of the infectivity of influenza virus by tea polyphenols. *Antiviral Res* 1993;21:289-299.
7. Iwata M, Toda M, Nakayama M, et al. Prophylactic effect of black tea extract as gargle against influenza. *Jpn Assoc Infect Dis* 1997;71:487-494 (in Japanese).
8. Iwata M, Toda M, Nakayama M, et al. Comparison between black tea and gargles on inhibition of the infectivity of influenza virus. *Jpn Assoc Infect Dis* 1997;71:1175-1177 (in Japanese).
9. Maezawa T, Yamamura Y, Suganuma T. Evaluation of a rapid detection kit for influenza A and B viruses using immunochromatography "RapidTesta[®] FLU II". *Igaku Yakugaku* 2004;52:481-486 (in Japanese).
10. Potter JM, O'Donnell B, Carman WF, et al. Serological response to influenza vaccination and nutritional and functional status of patients in geriatric medical long-term care. *Age Ageing* 1999;28:141-145.
11. Chandra S, Chandra RK. Nutrition, immune response, and outcome. *Prog Food Nutr Sci* 1986;10:1-65.
12. Remarque EJ, Cools HJ, Boere TJ, et al. Functional disability and antibody response to influenza vaccine in elderly patients in a Dutch nursing home. *BMJ* 1996;312:1015.
13. Manach C, Williamson G, Morand C, et al. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr* 2005;81:230S-242S.
14. Shirai T, Sato A, Hara Y. Epigallocatechin gallate: The major causative agent of green tea-induced asthma. *Chest* 1994;106:1801-1805.
15. Yamane T, Nakatani H, Kikuoka N, et al. Inhibitory effects and toxicity of green tea polyphenols for gastrointestinal carcinogenesis. *Cancer* 1996;77:1662-1667.

Address reprint requests to:
 Hiroshi Yamada, M.D., Ph.D.
 Division of Drug Evaluation & Informatics
 School of Pharmaceutical Sciences
 University of Shizuoka
 52-1 Yada, Suruga-ku
 Shizuoka 422-8526
 Japan

E-mail: hyamada@u-shizuoka-ken.ac.jp

Letter to the Editor

Tea polyphenols in preventing cardiovascular diseases

Hiroshi Yamada ^a, Hiroshi Watanabe ^{b,*}

^a Division of Drug Evaluation and Informatics, University of Shizuoka, Shizuoka, Japan

^b Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Hamamatsu University School of Medicine, 1-20-1 Handayama, Hamamatsu 431-3192, Japan

Received 28 September 2006; accepted 6 November 2006

Available online 11 November 2006

Epidemiological observations suggesting an inverse correlation between tea consumption and the incidence of cardiovascular diseases have been well established [1–4]. The review by Stangl et al. gives an overview of the effects of polyphenolic compounds in tea on the function of the cardiovascular system, especially on various signal transduction pathways in cardiovascular cells [5]. The underlying mechanisms of tea polyphenols in preventing cardiovascular disease, however, are yet to be well understood.

It is widely known, but still open to question, why the incidence of coronary events (death definitely or probably due to coronary heart disease or non-fatal myocardial infarction) in Japanese is substantially lower than in Western populations [6]. In Japan, as well as in other Asian countries, tea consumption is very high, and green tea, in particular, is favored by Japanese. Green tea is made by steaming, not fermenting, freshly harvested tea leaves and therefore contains more antioxidants and vitamins than fermented teas such as oolong or black tea. The major polyphenols of green tea are catechins, which constitute about one third of green tea's total dry weight. The major catechin is (–)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG). The biological effects of tea polyphenols are mainly focused on the effects of EGCG, including the prevention of LDL oxidation, reduction of platelet aggregation, lipid regulation, and inhibition of proliferation and migration of smooth muscle cells [7]. Any of these factors might be promising in reducing cardiovascular diseases. Recently, in Japan, a large population-based cohort study of 40,530 subjects showed green tea consumption to be inversely associated with mortality due to cardiovascular disease [8]. In another study that enrolled 203 patients who underwent coronary angiography, the observation that green tea consump-

tion was significantly higher in patients without coronary artery disease than in those with coronary artery disease was made [9].

The review by Stangl et al. [5] compiles existing data on the beneficial effects of tea on the cardiovascular system. These molecular effects appear to be real. However, most effects of tea polyphenols in cell culture systems are obtained with rather high doses of these compounds, doses that are not compatible with tea intake in daily life. In addition, the bioavailability of tea catechins is very low. Because tea is comprised of many different ingredients, it is unresolved whether the beneficial effects of tea are due to EGCG or tea flavins, or combinations of any of tea's ingredients.

Evidence from both basic experiments and prospective cohort studies is accumulating, though, as of yet, data from randomized, controlled clinical trials connecting basic experimental results to epidemiological observations are lacking. The possibility that dietary tea intake reduces the risk of cardiovascular events remains open to the need for further clinical trials to clarify the effects of tea polyphenols in humans in order to recommend their use against cardiovascular diseases.

References

- [1] Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, Sherwood JB, Mittleman MA. Tea consumption and mortality after acute myocardial infarction. *Circulation* 2002;105:2476–81.
- [2] Peters U, Poole C, Arab L. Does tea affect cardiovascular disease? A meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2001;154:495–503.
- [3] Hollman PC, Feskens EJ, Katan MB. Tea flavonols in cardiovascular disease and cancer epidemiology. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;220: 198–202.
- [4] Sasazuki S, Kodama H, Yoshimasu K, Liu Y, Washio M, Tanaka K, et al. Relation between green tea consumption and the severity of coronary atherosclerosis among Japanese men and women. *Ann Epidemiol* 2000;10: 401–8.
- [5] Stangl V, Dreger H, Stangle K, Lorenz M. Molecular targets of tea polyphenols in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2007;73: 348–58.

* Corresponding author. Tel.: +81 53 435 2385; fax: +81 53 435 2384.
E-mail address: hawat@hama-med.ac.jp (H. Watanabe).

- [6] Egusa G, Yamane K. Lifestyle, serum lipids and coronary artery disease: comparison of Japan with the United States. *J Atheroscler Thromb* 2004;11: 304–12.
- [7] Cabrera C, Artacho R, Gimenez R. Beneficial effects of green tea—a review. *J Am Coll Nutr* 2006;25:79–99.
- [8] Kuriyama S, Shimazu T, Ohmori K, Kikuchi N, Nakaya N, Nishino Y, et al. Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, cancer, and all causes in Japan: the Ohsaki study. *JAMA* 2006;296: 1255–65.
- [9] Sano J, Inami S, Seimiya K, Ohba T, Sakai S, Takano T, et al. Effects of green tea intake on the development of coronary artery disease. *Circ J* 2004;68:665–70.

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, ヒベクリムソウ, 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) とヒペリフォリン (hyperforin) である (図1)。他にアドヒペリフォリン (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

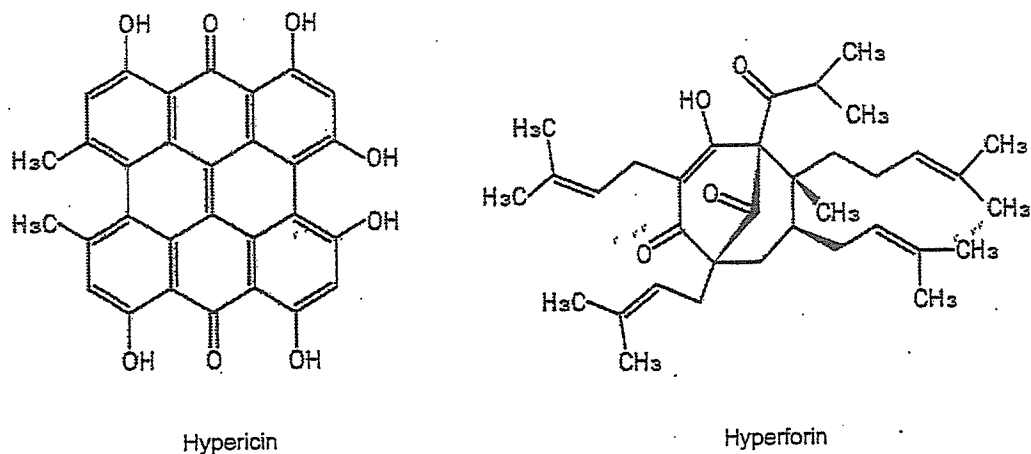


図1 ヒペリシン (hypericin) とヒペリフォリン (hyperforin) の構造式

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、気分変調、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

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痙攣、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

セイヨウオ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、厚生省がセイヨウオ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

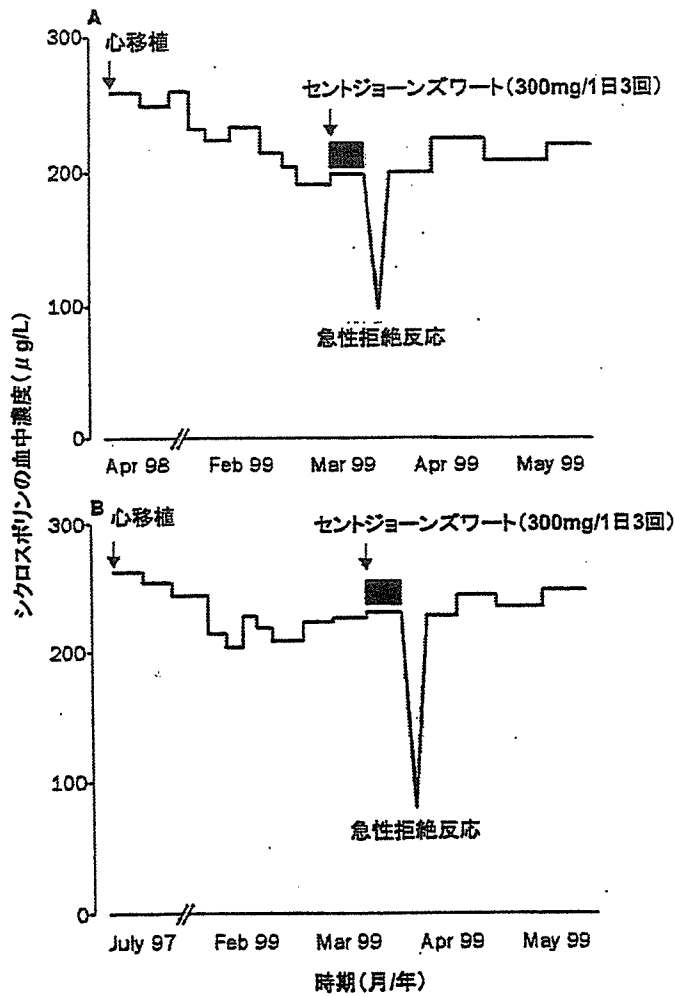


図2 セントジョーンズワートと医薬品(シクロスポリン)との相互作用

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)

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「銀杏」「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マティック・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

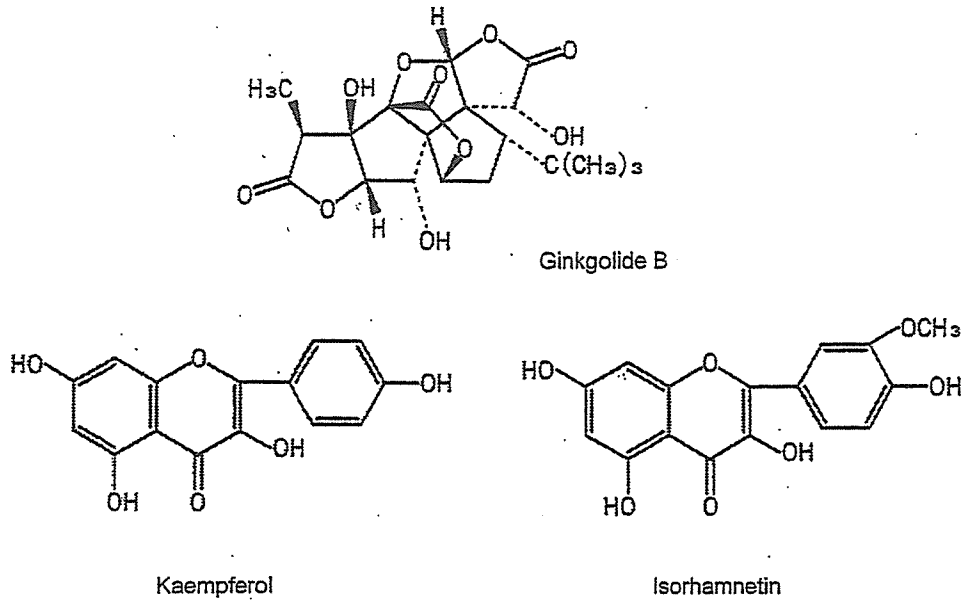


図1 ギンコライト B (ginkgolide B), ケンフェノール (kaempferol) およびイソラムネチン (isorhamnetin) の構造式

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

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。イチヨ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。さらにイチヨ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、イチヨウ葉エキスは効果がないことが示唆されている。

イチヨ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、イチヨ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、イチヨ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

イチヨ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。特にイチヨ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、イチヨウ葉抽出物の摂取と

出血には因果関係があることが報告されている。イチヨ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、イチヨ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。

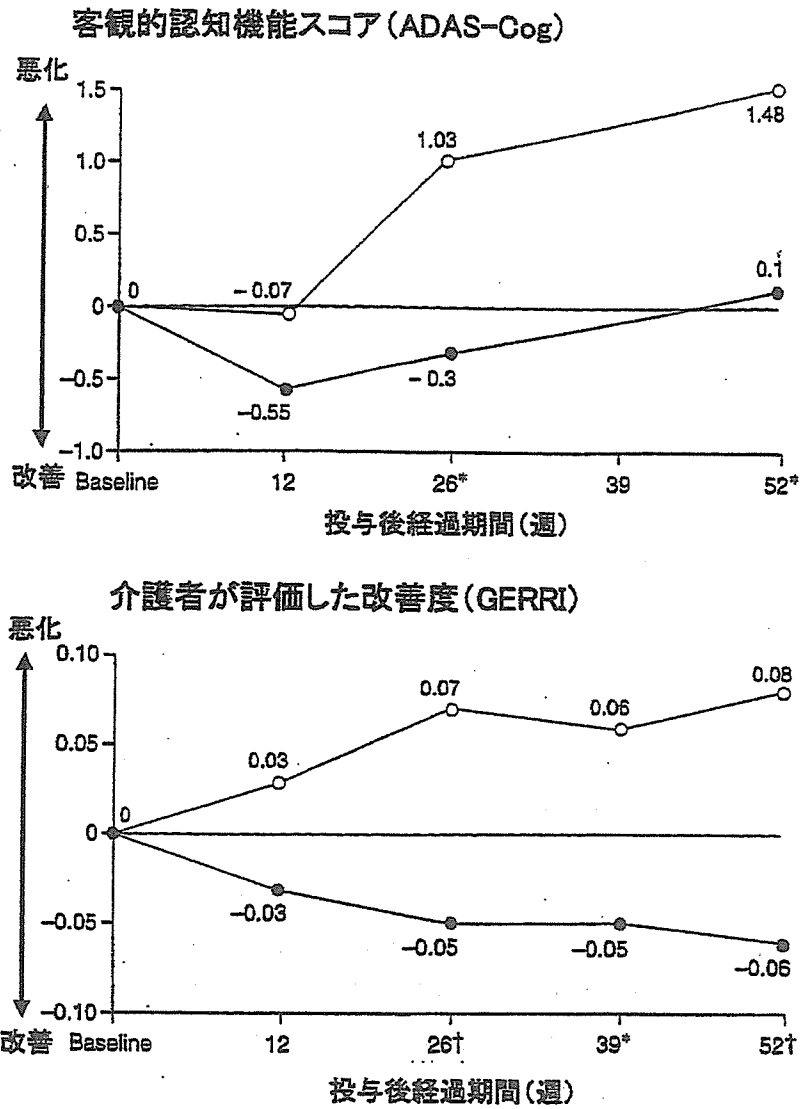
5.5.2 医薬品との相互作用

イチヨ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。またイチヨ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。なおイチヨ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) と同時にイチヨウ葉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、イチヨウ葉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ヨウ葉エキス (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ヨウ葉エキスを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年の期間でイチヨ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。イチヨ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。

このようにイチヨ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ヨ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



(●)イチョウ葉エキス (○)プラセボ

図2 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、いずれもイチョウ葉エキスの52週間投与により有意に改善した。

(文献1)より一部改変)