

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

文 献

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

## 7. エゾウコギ

内田信也\*<sup>1</sup>, 山田静雄\*<sup>2</sup>

### 7.1 はじめに

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

### 7.2 組成

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

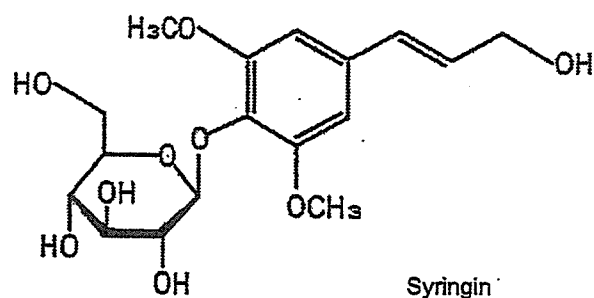


図1 シリンジン (syringin) の構造式.

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

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

### 7.3 特性・機能

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

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

### 7.4 製法

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

### 7.5 安全性

#### 7.5.1 全般的安全性

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

#### 7.5.2 医薬品との相互作用

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

7.6 応用例

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

文 献

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

〈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ト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 $\alpha_1$ 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、臨床で頻用されている排尿障害治療薬 ( $\alpha_1$  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

\*1 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

\*2 静岡県立大学薬学部医薬品情報解析学

\*3 国立健康・栄養研究所 \*4 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)

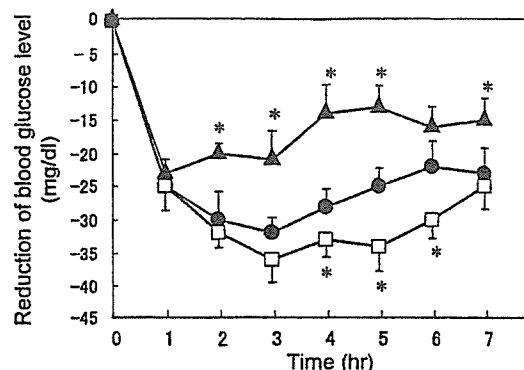


Fig. 1. Effects of simultaneous treatment and 5 day pretreatment with Ginkgo biloba extract (GBE) on the hypoglycemic effect of tolbutamide in aged rats. ●, control group; ▲, 5 days pretreatment group with GBE; □, simultaneous treatment group with GBE. Each point represents mean  $\pm$  SD from six rats.

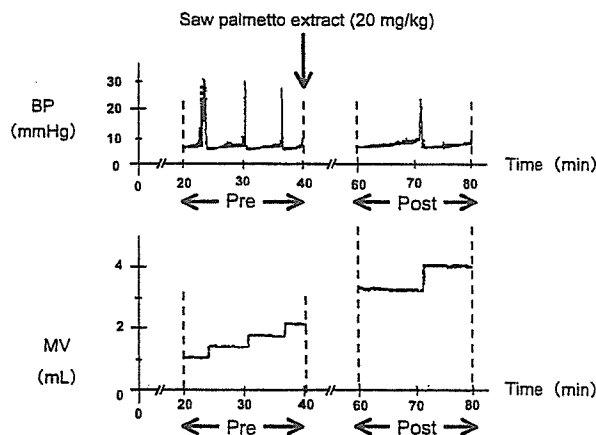


Fig. 2. Effects of intraduodenal administration of Saw Palmetto Extract (SPE: 20 mg/kg) on bladder pressure (BP) and micturition volume (MV) on cystometrograms of 0.1% acetic acid infused anesthetized rats. Pre: pre-treatment with SPE; Post: post-treatment with SPE.

# 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 －

The efficacy of functional food/supplement and their interactions with medicines

－ Evidence and Approach for Clinical Evaluation －

隠岐 知美 鈴木 真由美 内田 信也 山田 静雄

静岡県立大学薬学部 薬剤学教室 & 21世紀Center of Excellence (COE) プログラム

〒422-8526 静岡市駿河区谷田52-1 Tel: 054-264-5631 Fax: 054-264-5635 E-mail: yamada@ys7.u-shizuoka-ken.ac.jp

## 1 はじめに

近年、わが国においては、代替医療の普及と高齢者人口の増加に伴い、健康増進や疾患の予防・治療を目的として健康食品への関心が高まっている。欧米では、民間薬として伝承されてきたメディカルハーブを医療の現場において積極的に活用しており、本邦でも健康食品として容易に入手可能である。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。一方において健康食品の使用頻度が増大するに従い、その過剰摂取による健康被害や医薬品と併用した場合の有害事象が報告されている。しかしながら、メディカルハーブを含めいわゆる健康食品に関しては医薬品の場合と比較して、有効性についてそのメカニズムを含めた科学的検証は未だ十分とは言えず、健康食品それ自体の有害事象や医薬品との相互作用に関して信頼できる情報の提供も行われていない。従って、いわゆる健康食品の適正な使用を確保するためには有効性及び安全性に関する科学的根拠の確立が急務といえる。本稿では、近年特に注目されている健康食品のうち、前立腺肥大による排尿症状の改善目的で使用されるノコギリヤシ果実抽出液と血液循環や老年性痴呆を緩和する目的で販売されているイチヨウ葉エキスを取り上げ、それらの有効性、安全性及び臨床薬との相互作用・併用効果について、我々の最近の知見を中心に紹介する。

## 2 ノコギリヤシ果実抽出液

### 2.1 前立腺肥大症とノコギリヤシ果実抽出液

食生活の欧米化や高齢者人口の増加に伴い、前立腺肥大症患者が急増している。前立腺肥大症は排尿困難や残尿を呈する疾患であるが、この薬物治療は現在 $\alpha_1$ 遮断薬やホルモン剤が汎用される。これらの医薬品では起立性低血圧や性機能障害などの副作用が問題となっており、また前立腺肥大症患者の約半数においては頻尿症状も出現することから、抗コリン薬も併用される場合も多い。カンザス大学の泌尿器外来に来院する男性患者を対象に代替医療食品の使用率を調査したところ、302例中約半数の患者が前立腺の健康を目的にノコギリヤシを含めた何らかの代替医療食品を使用していた。これより、泌尿器系疾患の男性において、代替医療食品が普及していること、また年齢が上がるにつれその使用率も高まると報告している<sup>1)</sup>。

ヤシ科シュロ属のノコギリヤシ果実抽出液 (*Serenoa repens*, Saw palmetto extract: SPE) は、北米原産の低灌木で、南東部の海岸地帯の砂丘の松林に生息している。現在報告されているノコギリヤシ果実抽出液の薬理作用としては、 $5\alpha$ -リダクターゼ阻害や抗アンドロゲン作用など主に前立腺の肥大を抑制する作用が報告されている<sup>2)</sup>。しかし、ノコギリヤシ果実抽出液の排尿機能に対

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

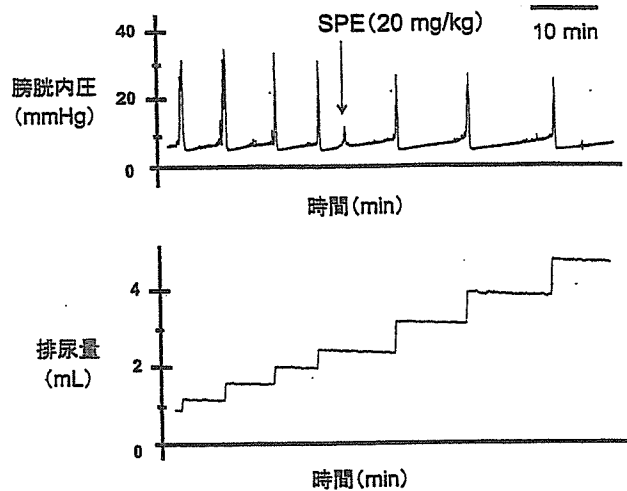


図1 排尿障害モデルラットにおけるSPE投与時の膀胱内圧及び排尿量の変化

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

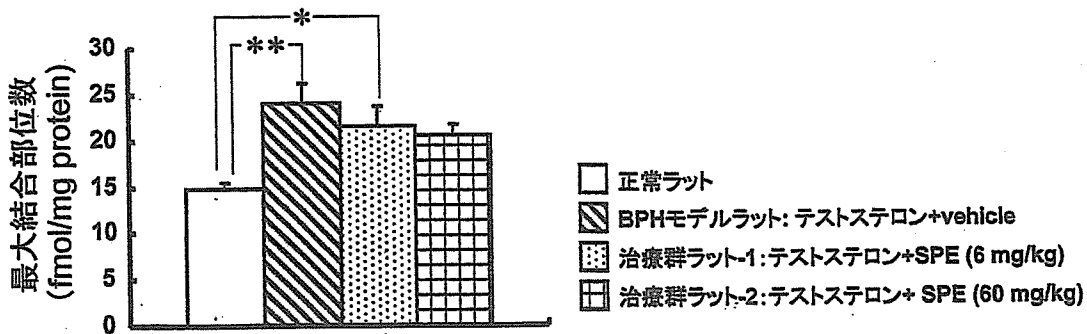


図2 前立腺肥大症モデルラットの前立腺  $\alpha_1$  受容体数 ( $\alpha_1$  受容体の標識リガンド: [<sup>3</sup>H]prazosin 特異的結合の最大結合部位数) に対するSPE (6及び60 mg/kg) 4週間反復投与の影響  
Mean  $\pm$  S. E., (n=5). \*P<0.05, \*\*P<0.01. (vs. 正常ラット)



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テリドに比べ有意に軽減することが報告されている<sup>9)</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>9)</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) の有用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マティック・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>。

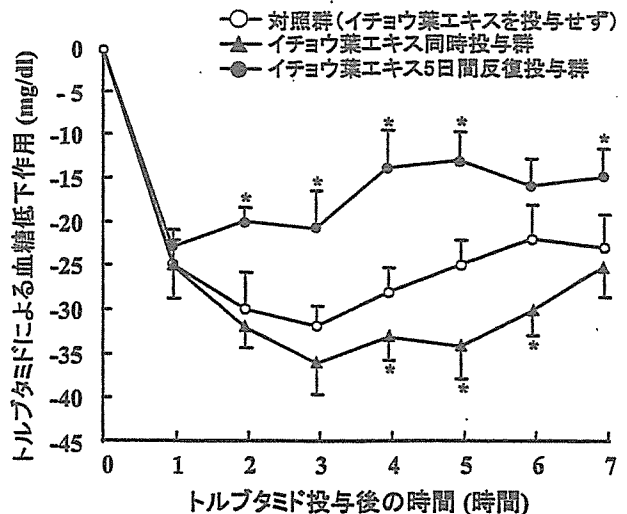


図3 老齢ラットにおけるトルブタミドの血糖低下作用に及ぼすイチョウ葉エキスの同時投与とない5日間反復投与の影響

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

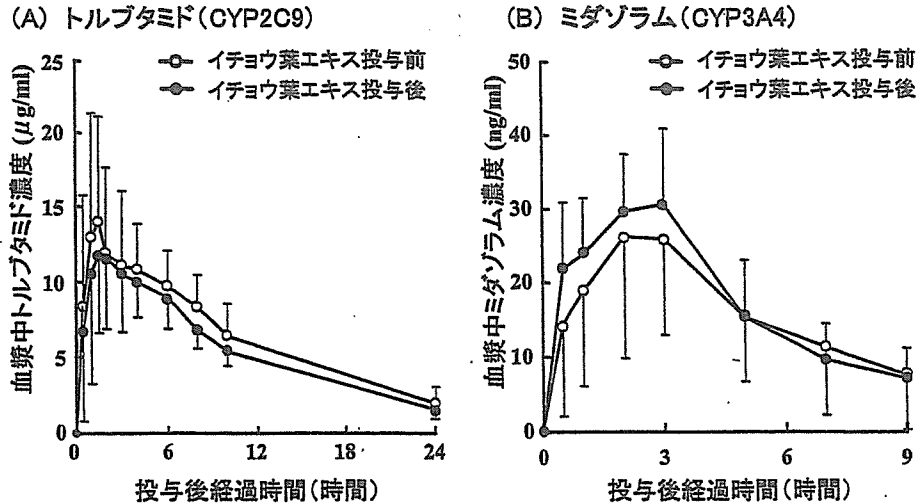


図4 健康成人におけるイチョウ葉エキス28日間投与後のトルブタミドおよびミダゾラムの血漿中濃度推移

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(CYP)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ですら、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. Marenca, 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> >