

厚生労働科学研究費補助金

医療安全・医療技術評価総合研究事業

統合医療の安全性と有効性に関する研究

平成 19 年度 総括研究報告書

主任研究者 福井次矢

平成 20 (2008) 年 4 月

目 次

I 総括研究報告書

主任研究者 福井次矢 (聖路加国際病院 院長).....	1
------------------------------	---

II 分担研究報告書

1. 山下 仁 鍼の特異的作用に関する予備的・探索的研究.....	7
2. 蒲原 聖可 サプリメントの適正使用がイライラ設定を目的とした予備的研究.....	13
3. 川嶋 朗 研究報告① 英国のホメオパシー施設の視察調査.....	23
研究報告② 代替医療・代替療法についての相談・苦情の実態調査	
4. 徳田 安春 ヘルス・ローカス・オブ・コントロール (HLC) の統合医療利用状況への影響について.....	31
5. 高橋 理 米国の NIH/NCCAM の視察調査.....	39
大出 幸子	

III 研究班員名簿.....	43
-----------------	----

I 総括研究報告書

平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
総括・分担研究報告書

「統合医療の安全性と有効性に関する研究」

主任研究者：福井次矢 （聖路加国際病院 院長）

【研究要旨】

本研究の目的は、CAM および統合医療の利用現状と有効性・安全性について、既存データを収集・整理するとともに、EBM の概念に則ってできる範囲で実証すること、そして、わが国の医療システムの中で CAM および統合医療の扱い方に関する政策提言をまとめることである。今年度は、下記の 5 項目について研究を行った。

1. 健康や病気の根本要因についての個人の考えであるヘルス・ローカス・オブ・コントロール（HLC）と相補・代替医療（CAM）の利用との関連を分析し、CAM の利用には個人の社会心理的要因の関連が認められた。
2. 鍼治療の最も発生頻度が高い副作用である疲労感および眠気による集中力の低下について、運転能力に及ぼす影響を指標として、予備的・探索的 RCT を行った。
3. サプリメントの適正使用ガイドライン設定を目的とした予備的研究を行った。
4. 欧州の伝統医学であるホメオパシーの拠点を視察し、ホメオパシーの世界情勢に関し調査した。その結果、わが国におけるホメオパシーをはじめとした代替医療にもなんらかの規制が必要であると思われる。
5. 米国での CAM の状況について、国立衛生研究所国立補完代替医療センター（NIH/NCCAM）を視察した。

【目的】

1. CAM の利用頻度が、個人の考え（社会心理的要因）により決定されるかどうか検証する。
2. 鍼治療の副作用（疲労感、眠気）の発生について、質の高い研究デザインで検証する。
3. サプリメントの正しい情報提供について調査する。
4. 英国のホメオパシーの施設を訪問し、見学と研究者のインタビューをする。
5. NCCAM における CAM の研究助成評価システム、助成研究の概要、CAM の効果や安全性・エビデンスに関する情報の公共への公開方法などを調査する。

【方法】

1. 健康日記のデータを新たに解析した。
2. 24 名のボランティアを対象にした RCT を行った。
3. 本邦で用いられている主要なサプリメント成分の有効性および安全性に関する情報を EBM の手法に則り、俯瞰的、体系的に収集、評価した。
4. 英国の施設を訪問し、研究者のインタビューを行った。
5. 米国の施設を訪問し、研究者のインタビューを行った。

【結果】

1. HLC の各項目と医療機関受診の頻度に差は認めなかった。薬理系 CAM の利用増加を認めた HLC は、霊的支配（ $p=0.028$ ）と内的支配（ $p=0.013$ ）であり、専門科支配（ $p=0.020$ ）で薬理系 CAM の利用が減少し、理学系 CAM の利用増加は霊的支配（ $p=0.009$ ）と関連していた。
2. 鍼刺激前後で有意な群間差は見られなかった。
3. 1990 年代より、サプリメント成分の有効性および安全性を検討した臨床研究が急増していた。一方、現時点では、有効性を示すための科学的根拠に関して、サプリメントは医

療用医薬品よりも十分ではないことが示唆された。

4. 英国並びに欧州ではホメオパシーは医療行為として扱われ、規制が行われていた。

5. 米国での CAM 研究助成は大規模で、質の高い臨床研究も行われつつある。一般市民への CAM 情報も体系的に行われつつある。

【結論】

CAM の利用頻度は個人の特定の社会心理的要因と関連することが示された。鍼治療の副作用（疲労感、眠気）に関する予備的 RCT では、有意に副作用が起こるという結果は得られなかった。サプリメントの有効性に関する科学的エビデンスには改善の余地が大きい。欧米の CAM に関する状況から、医療体制の中での位置づけ、研究体制など、学ぶ点が少なくない。

A. 目的

本研究の目的は、CAM および統合医療の利用現状と有効性・安全性について、既存データを収集・整理するとともに、EBM の概念に則ってできる範囲で実証すること、そして、わが国の医療システムの中で CAM および統合医療の扱い方に関する政策提言をまとめることである。

上記の枠組みの中で、本年度は、下記の 5 項目について研究を行った。

1. 健康や病気の根本要因についての個人の考えであるヘルス・ローカス・オブ・コントロール (HLC) と相補・代替医療 (CAM) の利用との関連を分析する。

2. 鍼治療の最も重要な副作用である疲労感および眠気による集中力の低下がどれくらいの頻度と強さで起こるのか、運転能力に及ぼす影響を指標として、予備的・探索的 RCT を行う。

3. サプリメントの適正使用ガイドライン設定を目的とした予備的を行う。

4. ロイヤルロンドンホメオパシー病院を視察し、ホメオパシーの臨床、研究、教育などについて調査する。

5. 米国の NIH/NCCAM を訪問し、① CAM に関する研究助成の評価システム、②最近 NCCAM が助成した CAM 研究の概要、③過去に NCCAM が助成した CAM 研究の概要、④CAM の効果や安全性、エビデンスに関する情報の公共への公開方法、意見交換を行う。

B. 方法

1. CAM 利用頻度と HLC との関連の分析には、われわれが過去に行った健康日記研

究のデータ (Fukui T, et al The ecology of medical care in Japan. JMAJ 2005;48:163-167) を新たに解析した。

HLC は、健康や病気は個人の霊的なもので決定される (spiritual control)、個人の自覚や努力で健康や病気が決定される (internal control)、専門家の医師により健康や病気が支配される (professional control)、霊的な支配を受ける (spiritual control) など分類した。

2. 鍼治療の副作用については、健康成人 24 名を年齢・性別で層別化して低周波鍼通電刺激群 (VEA 群) 12 名と偽低周波鍼通電刺激群 (DEA 群) 12 名にランダム割付した。刺激前後に質問紙と自動車運転シミュレータによる評価を行い、VEA 群と DEA 群の差を統計学的に検討した。主要評価項目は、疲労感と眠気についての Visual Analogue Scale (VAS) および運転操作検査の診断スコアの総合評価とし、治療中および治療後の不安感、緊張度、快・不快、マスクングの成否についても質問紙により評価した。

3. 本邦で用いられている主要なサプリメント成分の有効性および安全性に関する情報を俯瞰的に収集した。各サプリメントの成分やハーブ・薬用植物に関して、まず、Medline, Cochrane library, Japana Centra Revuo Medicina 等のデータベースを用いて検索を行い、次に、有効性・安全性に関する原著論文の抽出・検証を行った。これらの 1 次資料に加えて、総説・メタ分析、各種のデータベースやモノグラフ、事典および関連書籍も資料として利用した。さらに、欧米で開催されてきた主要な関連学会やカンファレンスにおける資料も参照した。その他、サプリメントの適正使用に関わる新

規マーカーの設定方法を検討する目的で、メタボリック症候群に関連する生薬の予備的な解析を継続して行った。

4. 英国ロイヤルロンドンホメオパシー病院を訪問し、見学とスタッフへのインタビューを行った。

5. 2007年5月19日、バージニア州ベセスダにあるNIH/NCCAMを訪問し、施設の見学とDr. Jack Killen、Chris Thomsen氏、Deborah Hayes MSにインタビューを行った。

C. 結果

1. 健康日記をつけた2453人中、1ヶ月間で2103人(86%)が何らかの症状を自覚していた。これらの有症状者のうち、639人(30%)が医療機関を受診していて、480人(23%)が薬理系CAMを利用、156人(7%)が理学系CAMを利用していた。医療機関受診者のうち、27%が薬理系CAMを、11%が理学系CAMを利用していた。

HLCの各項目と医療機関受診の頻度に差は認めなかった。薬理系CAMの利用増加を認めたHLCは、霊的支配($p=0.028$)と内的支配($p=0.013$)であり、専門科支配($p=0.020$)で薬理系CAMの利用が減少し、理学系CAMの利用増加は霊的支配($p=0.009$)と関連していた。

2. 主要評価項目については、鍼刺激前後で有意な群間差は見られなかった。VEA群では電気刺激の強さ、皮膚の貫通感覚、鍼の響きを感じた被験者が有意に多かった。DEA群において偽刺激を受けた被験者からさまざまな有益あるいは有害な反応が報告された。

3. 1990年代より、サプリメント成分の有効性および安全性を検討した臨床研究が急増していた。一方、現時点では、有効性を示すための科学的根拠に関して、サプリメントは医療用医薬品よりも十分ではないことが示唆された。また、2000年頃から、欧米ではサプリメントと医薬品との併用による相互作用が注目されるようになった。なお、有効性あるいは安全性を検討した原著論文には、研究の質という点で適切ではないものが少なくなかった。通常の臨床ガイドライン等では、エビデンスの質が研究デザインのみで判断されている場合が多いが、サプリメントに関する研究では、主流医学誌に発表されたランダム化比較試験であっ

ても、研究デザインが明らかに不適切であり、質に問題のある論文が散見された。ただし、これらは、サプリメント成分についてのネガティブデータとして引用されることが多い研究であり、科学的検証の過程におけるバイアスの存在が示唆された。

4. ロイヤルロンドンホメオパシー病院の施設を見学し、英国並びに欧州におけるホメオパシーの現状を確認した。世界情勢からも、わが国でもホメオパシーをはじめとした代替医療になんらかの規制が必要ではないかと考えられた。

5. NIH/NCCAMによるCAM研究の実施状況、USにおける一般市民のCAM使用状況と一般市民へのCAMの情報提供の体制、CAMクリニカルトライアルの実施方法などについて意見を交わすことができた。

D. 考察

1. CAMの利用頻度は、個人の社会心理的要因と関連することが示された。

2. 日常臨床で行われる強さの刺激による鍼治療において、深刻な副作用が頻繁に発生することはないが、報告される副作用および治療効果にはNocebo効果およびPlacebo効果が多分に含まれており、それらを除外した鍼治療の作用も検討してゆく必要性があることが示唆された。

3. 現在のサプリメント研究が科学的根拠を構築する段階にあるため、有効性・安全性を示す科学的根拠に関して、サプリメントは医療用医薬品よりも十分ではないと考えられる。サプリメントの適正使用を推進するための課題として、製品の品質管理に対する規制/監督、有害事象報告のシステムの確立、適正使用に関連するEBM、医療従事者に対する情報提供システムの確立などがある。今後、健康保持や疾病予防の目的で、サプリメントの適正使用を推進するためには、Omicsによる解析方法等を用いた評価方法を確立し、有効性・安全性に関するエビデンスを収集・構築・整理し、疾患別診療ガイドライン作成を通じて、一般消費者および医療従事者への情報提供が急務である。

4. 欧米の状況では、ホメオパシーは医療行為として広く認められ、規制を受けていることから、わが国もそれに倣うべきではないかと思われる。

5. NCAAMによる、一般市民へのCAMの
情報提供の体制は大変参考になるもので、
わが国でも質の高い情報の提供の体制づく
りが必要である。

E. 結論

CAMの利用頻度は個人の特定の社会心
理的要因と関連することが示された。

鍼治療の副作用(疲労感、眠気)に関す
る予備的RCTでは、有意に副作用が起こる
という結果は得られなかった。

サプリメントの有効性に関する科学的エ
ビデンスには改善の余地が大きい。

欧米のCAMに関する状況から、医療体
制の中での位置づけ、研究体制など、学ぶ
点が少なくない。

F 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tokuda Y, Ohde S, Takahashi O, Shakudo M, Yanai H, Shimbo T, Fukuhara S, Hinohara S, Fukui T: Musculoskeletal pain in Japan: prospective health diary study. *Rheumatology International* 2007, 28(1):7-14.
- 2) Tokuda Y, Takahashi O, Ohde S, Shakudo M, Yanai H, Shimbo T, Fukuhara S, Hinohara S, Fukui T: Gastrointestinal symptoms in a Japanese population: A health diary study. *World Journal of Gastroenterology* 2007, 13(4):572-578.
- 3) Ohde S, Tokuda Y, Takahashi O, Yanai H, Hinohara S, Fukui T: Dysmenorrhea among Japanese women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2008, 100(1):13-17.
- 4) Tokuda Y, Ohde S, Takahashi O, Shakudo M, Yanai H, Shimbo T, Fukuhara S, Hinohara S, Fukui T: Prospective health diary study for new onset chest symptoms in the Japanese general population. *Intern Med* 2008, 47(1):25-31.
- 5) Tokuda Y, Ohde S, Takahashi O, Shakudo M, Yanai H, Shimbo T, Fukuhara S, Hinohara S, Fukui T: Relationships between Working Status and Health or Healthcare Utilization among Japanese Elderly Geriatrics & Gerontology International 2008, 8(1):32.
- 6) Yamashita H, Tsukayama H. Safety of acupuncture practice in Japan: patient reactions, therapist negligence and error reduction strategies. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2007; doi:10.1093/ecam/nem086: 1-8.
- 7) Yamashita H, Tsukayama H. Safety issue on acupuncture and moxibustion in Japan. *The Journal of Kampo, Acupuncture and Integrative Medicine* 2007; 1(Special Edition): 51-54.
- 8) 班目健夫、川嶋 朗: 爪もみ健康法の実験的検討. 治療 89 (3) 579-582
- 9) 班目健夫、田中朱美、川嶋 朗: CSF 漢方治療の実際. 治療 89 (4) : 1755-1758, 2007
- 10) 班目健夫、田中朱美、川嶋 朗: 疼痛が消失した線維筋痛症の2症例. 治療 89 (7) : 2385-2388, 2007
- 11) Kawashima A, Madarame T, Koike H, Komatsu Y, Wise JA: Four week supplementation with fruit and vegetable juice concentrates increased protective serum antioxidants and folate and decreased plasma homocysteine in Japanese subjects. *Asia Pac J Clin Nutr* 16: 411-421, 2007
- 12) 班目健夫、田中朱美、川嶋 朗: 急速に改善した慢性疲労症候群類似症例および慢性疲労症候群症例. 治療 89 (9) : 2709-2712, 2007

2. 学会発表

- 1) Yamashita H, Masuyama S. Clinical trials on acupuncture in Japan. The 11th International Conference on Oriental Medicine 2007. Seoul, Korea. 2007年10月25日.
- 2) Yamashita H. Current Japanese acupuncture fluctuating between "evidence" and "tradition". International Symposium "Change of Traditional Medicine and Modernity in East Asia: in the age of

Environmental Change and
Globalization". Osaka, Japan. 2008 年
3 月 9 日.

- 3) 山下仁. 2003～2006 年に発表された鍼灸の有害事象に関する論文:海外の文献. 第 56 回全日本鍼灸学会学術大会. 倉敷市芸文館. 2007 年 6 月 8 日.
- 4) 山下仁. 大学における刺法の教育について. 第 58 回日本東洋医学会学術総会. 広島国際会議場. 2007 年 6 月 16 日
- 5) 山下仁. 「Evidence-Based 刺絡」を目指す海外の臨床研究者たち. 第 16 回日本刺絡学会学術大会. 高知共済会館大ホール. 2007 年 6 月 23 日

Ⅱ 分担研究報告書

「統合医療の安全性と有効性に関する研究」

分担研究者： 山下 仁（森ノ宮医療大学 保健医療学部鍼灸学科 学科長）

研究要旨

鍼の特異的副作用に関する予備的・探索的研究

ー ランダム化比較試験による疲労感・眠気・運転能力の評価 ー

目的：最も発生頻度が高い副作用である疲労感および眠気による集中力の低下が運転能力に及ぼす影響を指標として、鍼の特異的副作用に関する予備的・探索的 RCT を計画し実施した。

方法：健常成人 24 名を年齢・性別で層別化して低周波鍼通電刺激群（VEA 群）12 名と②偽低周波鍼通電刺激群（DEA 群）12 名にランダム割付した。刺激前後に質問紙と自動車運転シミュレータによる評価を行い、VEA 群と DEA 群の差を統計学的に検討した。主要評価項目は、疲労感と眠気についての Visual Analogue Scale（VAS）および運転操作検査の診断スコアの総合評価とし、治療中および治療後の不安感、緊張度、快・不快、マスキングの成否についても質問紙により評価した。

結果：主要評価項目については、刺激前後で有意な群間差は見られなかった。VEA 群では電気刺激の強さ、皮膚の貫通感覚、鍼の響きを感じた被験者が有意に多かった。DEA 群において偽刺激を受けた被験者から様々な有益あるいは有害な反応が報告された。

結論：日常臨床で行われる程度の刺激量による鍼治療において、深刻な副作用が頻繁に発生することはないが、報告される副作用および治療効果には Nocebo 効果および Placebo 効果が多分に含まれており、それらを除外した鍼治療の作用も検討してゆく必要があることが示唆された。

A. 目的

鍼治療においては Placebo 効果を除外した場合の有効性を検証するランダム化比較試験（RCT）のみが注目される傾向があるが、Nocebo 効果を除外した場合の安全性を検証する RCT も重要であると考えられる。鍼治療後の眠気については、10%の患者が眠り込んでしまいそうになったという海外の報告や、鍼治療後に患者に運転や精密機械操作をしないように伝えることを勧める海外の臨床規程もある。しかし日本においては、それほど強い副作用は見られていないというのが日常臨床からの印象である。そこで、最も発生頻度が高い副作用である疲労感および眠気による集中力の低下が運転能力に及ぼす影響を指標として、鍼の特異的副作

用に関する予備的・探索的 RCT を計画し実施した。

B. 方法

運転免許を有する鍼治療未経験の健常成人 24 名を年齢・性別で層別化して低周波鍼通電刺激群（verum electroacupuncture, VEA 群）12 名と②偽低周波鍼通電刺激群（dummy electroacupuncture, DEA 群）12 名にランダム割付した。

刺激前後に質問紙と自動車運転シミュレータによる評価を行い、VEA 群と DEA 群の差を統計学的に検討した。主要評価項目は、疲労感と眠気についての Visual Analogue Scale（VAS）、および運転操作検査の診断スコアの総合評価（5 段階評価、全 2

項目)とした。また、副次的評価項目は、運転操作検査の診断スコアの小項目(5段階評価、一部は連続値表示(反応時間など)、全22項目)、および治療中および治療後の印象に関するVAS(不安感、緊張度、快・不快など)とした。さらに、マスキングの成否についても質問紙により評価した。

C. 結果

脱落者はなく全員が試験を終了した。

主要評価項目について、刺激前後で有意な群間差は見られなかった。VEA群では電気刺激の強さ、皮膚の貫通感覚、鍼の響きを感じた被験者が有意に多かった。

DEA群における被験者の刺激直後および後日の質問票に対する回答には、「肩が重く感じ、左右の刺激が違った」、「身体が軽くなったような気がする」、「身体が軽く眼の開きが良くなった」、「全身のだるさが翌日から3日後まであった」などの記述が見られた。

両群ともに重篤な有害事象の発生は認めなかった。

D. 考察

本物の刺激によっても偽刺激によっても、深刻な副作用を訴えた被験者はいなかった。今回のRCTは小規模であり被験者数が少ないため、まれな有害事象については検出できていない可能性が高い。しかし、偽刺激群においても様々な有益あるいは有害な反応が報告されていた。

このことから、海外で特に報告されている鍼治療後の極度の眠気やだるさにはNocebo効果すなわち鍼治療を受けたという心理的な作用が大きく関与している可能性があることが示唆された。同様に、鍼のPlacebo効果は従来から指摘されているように非常に大きく作用していることが示唆された。

E. 結論

日常臨床で行われる程度の刺激量による鍼治療において、深刻な副作用が頻繁に発生することはないが、報告される副作用および治療効果にはNocebo効果およびPlacebo効果が多分に含まれており、それらを除外した鍼治療の作用も検討してゆく必要があることが示唆された。

F. 研究発表

(上記の研究成果については平成20年度中に論文執筆して投稿予定。以下は、鍼灸の有効性または安全性に関する論文検索において本研究費の一部を使用し、その結果を含めて発表した論文または学会発表。)

1. 論文発表

1) Yamashita H, Tsukayama H. Safety of acupuncture practice in Japan: patient reactions, therapist negligence and error reduction strategies. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2007;

doi:10.1093/ecam/nem086: 1-8.

2) Yamashita H, Tsukayama H. Safety issue on acupuncture and moxibustion in Japan. The Journal of Kampo, Acupuncture and Integrative Medicine 2007; 1(Special Edition): 51-54.

2. 学会発表

1) Yamashita H, Masuyama S. Clinical trials on acupuncture in Japan. The 11th International Conference on Oriental Medicine 2007. Seoul, Korea. 2007年10月25日.

2) Yamashita H. Current Japanese acupuncture fluctuating between "evidence" and "tradition". International Symposium "Change of Traditional Medicine and Modernity in East Asia: in the age of Environmental Change and Globalization". Osaka, Japan. 2008年3月9日.

3) 山下 仁. 2003~2006年に発表された鍼灸の有害事象に関する論文: 海外の文献. 第56回全日本鍼灸学会学術大会. 倉敷市芸文館. 2007年6月8日.

4) 山下 仁. 大学における刺法の教育について. 第58回日本東洋医学会学術総会. 広島国際会議場. 2007年6月16日.

5) 山下 仁. 「Evidence-Based 刺絡」を目指す海外の臨床研究者たち. 第16回日本刺絡学会学術大会. 高知共済会館大ホール. 2007年6月23日.

痛い鍼がありましたか？

		GroupA	GroupB	合計	p-value
はい	N	3	0	3	0.064
	%	25%	0%	12.5	
いいえ	N	9	12	21	
	%	75%	100%	87.5	
合計	N	12	12	24	
	%	100%	100%	100	

電気の刺激は強かったですか？

		GroupA	GroupB	合計	p-value
少し強かった	N	5	0	5	0.012
	%	41%	0%	20.80%	
強くなかった	N	7	12	19	
	%	58%	100%	79.20%	
合計	N	12	12	24	
	%	100%	100%	100%	

鍼が皮膚を貫いていく感覚がありましたか？

		GroupA	GroupB	合計	p-value
少しあった	N	11	1	12	p < 0.01
	%	91.70%	8.30%	50%	
感じなかった	N	1	11	12	
	%	8.30%	91.70%	50%	
合計	N	12	12	24	
	%	100%	100%	100%	

鍼の響き(鍼独特の鈍痛や放散痛)を感じましたか？

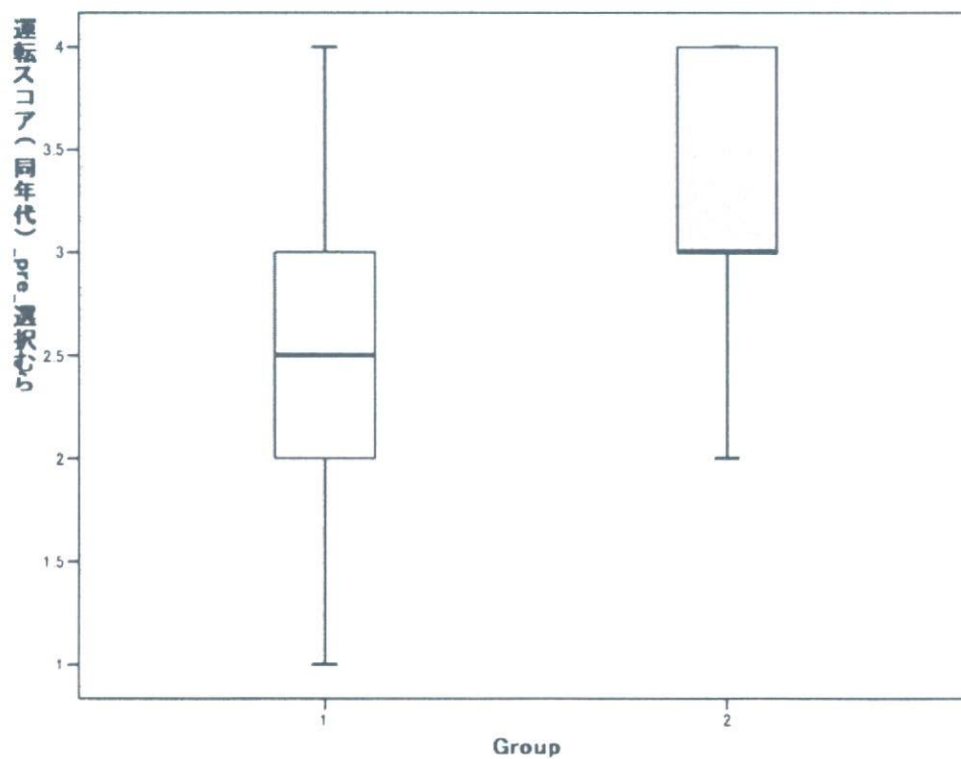
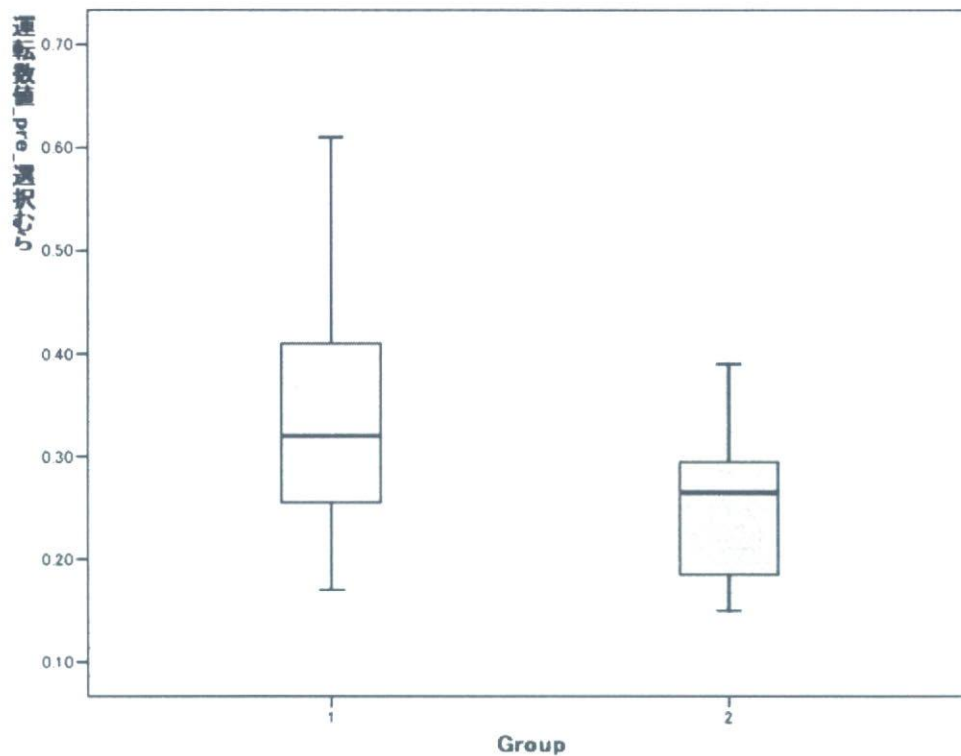
		GroupA	GroupB	合計	p-value
かなり感じた	N	2	0	2	p < 0.01
	%	16.70%	0%	8.30%	
少し感じた	N	8	2	10	
	%	66.70%	16.70%	41.70%	
感じなかった	N	2	10	12	
	%	16.70%	83.30%	50%	
合計	N	12	12	24	
	%	100%	100%	100%	

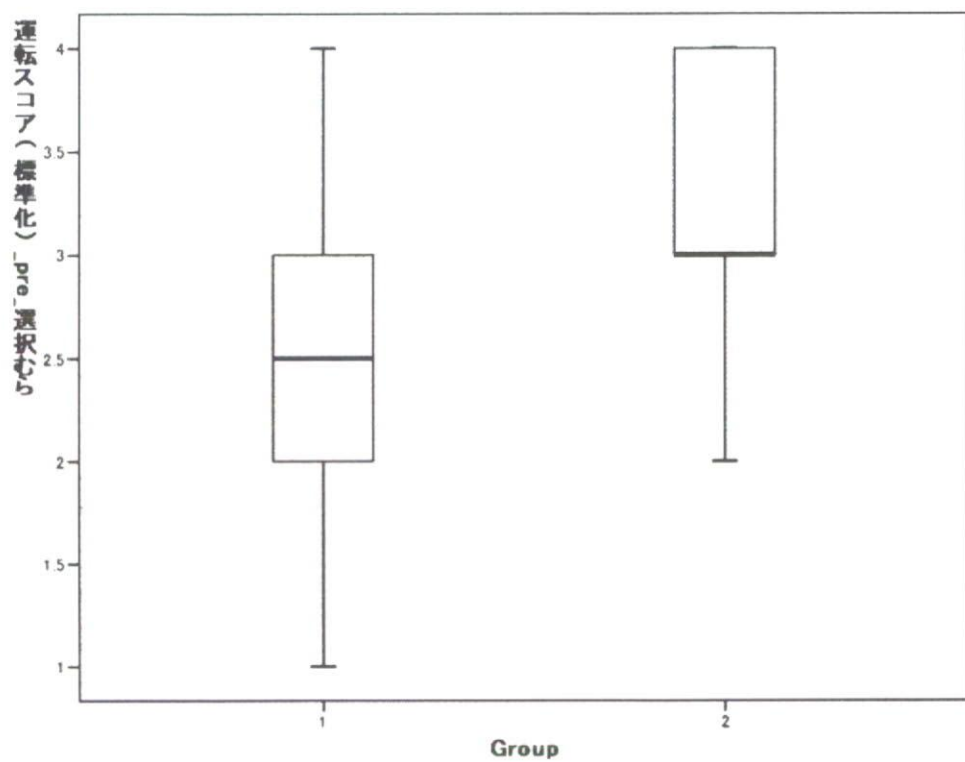
想像していた鍼治療の内容と違いましたか？

		GroupA	GroupB	合計	p-value
かなり違った	N	3	5	8	0.387
	%	25%	41.70%	33.30%	
少し違った	N	4	5	9	
	%	33.30%	41.70%	37.50%	
変わらなかった	N	5	2	7	
	%	41.70%	16.70%	29.10%	
合計	N	12	12	24	
	%	100%	100%	100%	

		GroupA		GroupB	
		Pre値	Post値	Pre値	Post値
VAS_不安感	Mean±SD	24.8±27.9	18.4±21.9	29.6±26.0	10.7±15.1
	平均値の 95% CI	(7.1,42.6)	(4.5,32.4)	(13.1,46.1)	(1.1,20.3)
	中央値	15.5	15.0	21.0	3.5
	(最小値,最大値)	(0.0,87.0)	(0.0,72.0)	(0.0,68.0)	(0.0,50.0)
VAS_緊張感	Mean±SD	29.3±30.1	16.8±19.1	24.6±23.1	10.4±15.0
	平均値の 95% CI	(10.1,48.4)	(4.7,29.0)	(9.9,39.3)	(0.9,19.9)
	中央値	18.5	12.0	13.0	4.5
	(最小値,最大値)	(0.0,87.0)	(0.0,56.0)	(0.0,66.0)	(0.0,50.0)
運転数値_選択むら	Mean±SD	0.3±0.1	0.3±0.1	0.3±0.1	0.2±0.1
	平均値の 95% CI	(0.3,0.4)	(0.2,0.4)	(0.2,0.3)	(0.2,0.3)
	中央値	0.3	0.2	0.3	0.2
	(最小値,最大値)	(0.2,0.6)	(0.1,0.6)	(0.2,0.4)	(0.1,0.4)
運転数値_ハンドル進み	Mean±SD	0.14±0.11	0.11±0.06	0.13±0.07	0.12±0.07
	平均値の 95% CI	(0.07,0.22)	(0.07,0.14)	(0.09,0.18)	(0.08,0.17)
	中央値	0.2	0.1	0.1	0.1
	(最小値,最大値)	(0.0,0.4)	(0.0,0.5)	(0.0,0.2)	(0.0,0.2)
運転数値_注意速さ	Mean±SD	0.8±0.2	0.7±0.2	0.8±0.1	0.7±0.1
	平均値の 95% CI	(0.7,0.9)	(0.6,0.8)	(0.7,0.8)	(0.7,0.8)
	中央値	0.7	0.7	0.8	0.7
	(最小値,最大値)	(0.6,1.1)	(0.5,1.1)	(0.6,0.9)	(0.5,0.9)
運転スコア(同年代)_選択むら	Mean±SD	2.5±0.8	3.1±1.0	3.2±0.7	3.5±0.8
	平均値の 95% CI	(2.0,3.0)	(2.5,3.7)	(2.7,3.6)	(3.0,4.0)
	中央値	2.5	3.0	3.0	3.5
	(最小値,最大値)	(1.0,4.0)	(1.0,5.0)	(2.0,4.0)	(2.0,5.0)
運転スコア(同年代)_注意速さ	Mean±SD	2.7±1.3	3.3±1.4	2.8±0.6	3.2±1.0
	平均値の 95% CI	(1.8,3.5)	(2.5,4.2)	(2.4,3.1)	(2.5,3.8)
	中央値	3.0	3.5	3.0	3.0
	(最小値,最大値)	(1.0,5.0)	(1.0,5.0)	(2.0,4.0)	(1.0,5.0)
運転スコア(標準化)_選択むら	Mean±SD	2.4±0.9	3.0±1.0	3.2±0.7	3.5±0.8
	平均値の 95% CI	(1.8,3.0)	(2.3,3.7)	(2.7,3.6)	(3.0,4.0)
	中央値	2.5	3.0	3.0	3.5
	(最小値,最大値)	(1.0,4.0)	(1.0,5.0)	(2.0,4.0)	(2.0,5.0)
運転スコア(標準化)_注意速さ	Mean±SD	2.7±0.9	3.2±1.2	2.6±0.8	3.1±0.9
	平均値の 95% CI	(2.1,3.2)	(2.4,3.9)	(2.1,3.1)	(2.5,3.7)
	中央値	3.0	3.0	3.0	3.0
	(最小値,最大値)	(1.0,4.0)	(1.0,5.0)	(1.0,4.0)	(2.0,5.0)
運転スコア(標準化)_注意ハンドル操作	Mean±SD	2.6±1.2	3.1±1.2	2.8±1.6	3.2±1.3
	平均値の 95% CI	(1.8,3.3)	(2.3,3.8)	(1.8,3.8)	(2.3,4.0)
	中央値	3.0	3.0	3.0	3.0
	(最小値,最大値)	(1.0,4.0)	(1.0,5.0)	(1.0,5.0)	(1.0,5.0)

記述統計		平均値	標準偏差
運転数値_pre_選択むら	GroupA	0.35	0.13
	GroupB	0.26	0.08
運転スコア(同年代)_pre_選択むら	GroupA	2.50	0.80
	GroupB	3.17	0.72
運転スコア(標準化)_pre_選択むら	GroupA	2.42	0.90
	GroupB	3.17	0.72





平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
総括・分担研究報告書

「統合医療の安全性と有効性に関する研究」

分担研究者： 蒲原聖可（東京医科大学臨床プロテオームセンター 客員助教授）

研究要旨

目的：サプリメントの適正使用ガイドライン設定を目的とした予備的研究。

方法：本研究の初年度(H18 年度)において、本邦の一般消費者におけるサプリメント・健康食品の利用状況に関する実態調査を網羅的に整理した。本研究の 2 年目にあたる本年度(H19 年度)では、本邦で用いられている主要なサプリメント成分の有効性および安全性に関する情報を俯瞰的に収集した。各サプリメントの成分やハーブ・薬用植物に関して、まず、Medline, Cochrane library, Japana Centra Revuo Medicina 等のデータベースにおいて検索を行い、次に、有効性・安全性に関する原著論文の抽出・検証を行った。これらの 1 次資料に加えて、総説・メタ分析、各種のデータベースやモノグラフ、事典および関連書籍も資料として利用した。さらに、欧米で開催されてきた主要な関連学会やカンファレンスにおける資料も参照した。その他、サプリメントの適正使用に関わる新規マーカーの設定方法を検討する目的で、メタボリック症候群に関連する生薬の予備的な解析を継続して行った。

結果：1990 年代より、サプリメント成分の有効性および安全性を検討した臨床研究が急増していた。一方、現時点では、有効性を示すための科学的根拠に関して、サプリメントは医療用医薬品よりも十分ではないことが示唆された。また、2000 年頃から、欧米ではサプリメントと医薬品との併用による相互作用が注目されるようになった。なお、有効性あるいは安全性を検討した原著論文には、研究の質という点で適切ではないものが少なくなかった。通常の臨床ガイドライン等では、エビデンスの質が研究デザインのみで判断されている場合が多いが、サプリメントに関する研究では、主流医学誌に発表されたランダム化比較試験であっても、研究デザインが明らかに不適切であり、質に問題のある論文が散見された。ただし、これらは、サプリメント成分についてのネガティブデータとして引用されることが多い研究であり、科学的検証の過程におけるバイアスの存在が示唆された。この他、サプリメント・健康食品の有効性及び安全性を検証するための科学的評価手法の確立のため、プロテオミクスの手法を用いて血漿タンパク質の予備的な解析を開始した。

結論：現在のサプリメント研究が科学的根拠を構築する段階にあるため、有効性・安全性を示す科学的根拠に関して、サプリメントは医療用医薬品よりも十分ではないと考えられる。サプリメントの適正使用を推進するための課題として、製品の品質管理に対する規制/監督、有害事象報告のシステムの確立、適正使用に関連する EBM、医療従事者に対する情報提供システムの確立などがある。今後、健康保持や疾病予防の目的で、サプリメントの適正使用を推進するためには、Omics による解析方法等を用いた評価方法を確立し、有効性・安全性に関するエビデンスを収集・構築・整理し、疾患別診療ガイドライン作成を通じて、一般消費者および医療従事者への情報提供が急務である。

A. 目的

本研究の目的は、健康保持および疾病予防サプリメントの適正使用を推進するために、有効性および安全性に関する科学的根拠を収集・整理・構築することである。

現在、サプリメント（栄養補助食品、いわゆる健康食品）を利用する消費者が増加し、医療従事者の間でも、サプリメントの適正使用への関心が高まりつつある。

例えば、2002年に行った代替医療の利用実態調査によると、42%以上の人々がサプリメントを利用しており、10数%がハーブ（薬用植物）類を用いていることが明らかとなった。一方、医療機関を受診した際、サプリメント摂取についての自己申告率が低いという問題も示された。

近年、セルフケア・セルフメディケーションの一環として、サプリメントが消費者に広く利用されるようになった。一方、臨床の現場では、サプリメントに関する判断に混乱が生じている。これには、サプリメントの科学的根拠、有効性と安全性、医薬品や食品とサプリメントとの相互作用について、医療従事者にとっての信頼できる情報源が多くないという背景がある。

サプリメントの臨床応用には、科学的根拠に基づく診療ガイドラインの作成が必要である。現時点では、臨床現場におけるサプリメントの適正使用は容易ではない。その理由は、現在のサプリメント研究が科学的根拠を構築する段階にあるためである。

B. 方法

本研究の初年度(H18年度)には、本邦の一般消費者におけるサプリメント・健康食品の利用状況に関する実態調査を網羅的に整理した。医療関係者を対象に、健康食品に対する関心や制度の把握状況、健康被害症例の経験といった事項の調査も解析した。

本研究の2年目にあたる本年度(H19年度)では、本邦で用いられている主要なサプ

リメント成分の有効性および安全性に関する情報を俯瞰的に収集した。各サプリメントの成分やハーブ・薬用植物に関して、まず、Medline, Cochrane library, Japana Centra Revuo Medicina 等のデータベースにおいて検索を行い、次に、有効性・安全性に関する原著論文の抽出・検証を行った。これらの1次資料に加えて、総説・メタ分析、各種のデータベースやモノグラフ、事典および関連書籍も資料として利用した。さらに、欧米で開催されてきた主要な関連学会やカンファレンスにおける資料も参照した。

C. 結果

サプリメントの適正使用における課題

1990年代より、サプリメント成分の有効性および安全性を検討した臨床研究が急増していた。一方、現時点では、有効性を示すための科学的根拠に関して、サプリメントは医療用医薬品よりも十分ではないことが示唆された。また、2000年頃から、欧米ではサプリメントと医薬品との併用による相互作用が注目されるようになった。

なお、有効性あるいは安全性を検討した原著論文には、研究の質という点で適切ではないものが少なくなかった。通常の臨床ガイドライン等では、エビデンスの質が研究デザインのみで判断されている場合が多いが、サプリメントに関する研究では、主流医学誌に発表されたランダム化比較試験であっても、研究デザインが明らかに不適切であり、質に問題のある論文が散見された。ただし、これらは、サプリメント成分についてのネガティブデータとして引用されることが多い研究であり、科学的検証の過程におけるバイアスの存在が示唆された。

サプリメントの科学的根拠

一般に、有効性を示すための科学的根拠に関して、サプリメントは医療用医薬品よりも十分ではないことが問題となる。その理由は、現在のサプリメント研究が科学的

根拠を構築する段階にあるためである。サプリメントの処方について、診療ガイドラインを整備し、個別化医療に応用するためには、さらに研究の推進が必要である。科学的根拠を構築し、収集・評価の上、診療ガイドラインとして科学的根拠を提供できるようにすることが望ましい。

しかし、サプリメント研究では、科学的根拠の構築が容易ではない。この理由の一つに、機能性食品素材に由来する成分は、その作用が緩徐であるため、医療用医薬品と同じアウトカムの設定では有意差が得られにくい点が上げられる。サプリメントの介入効果が比較的小さいと、臨床試験の指標による検出力が十分ではなく、有意差が認められないというケースも考えられる。

そこで、安全性や効能効果の検証には、従来からの科学的評価指標に加えて、いわゆる‘Omics’の手法を用い、新たなバイオマーカーの確立や評価法の検討が必要と考えられる。個別化医療の見地から、効能効果および副作用・相互作用の予測を行い、適切なサプリメントの処方が期待される。適切な成分・製品を選択し、至適な用法・用量にて利用する場合、サプリメントは疾患の予防や治療に応用できるであろう。また、費用対効果についても考慮すべきである。今後、メタボリック症候群に対する個別化医療の実施に際して、栄養指導等と共にサプリメントを利用することは有益であると考えられる。

なお、欧米では、多くのサプリメントが利用されており、一定の効能効果が明らかになったサプリメントも存在する。これらのサプリメントの一部は、本邦では、「一般食品」である「いわゆる健康食品」に分類される。現在、米国ではNIH（国立衛生研究所 National Institutes of Health）に設置されたNCCAM（国立補完代替医療センター National Center for Complementary and Alternative Medicine）が中心となり、サプリメントの検証を目的とした大規模な臨床試験が進行中である。また、NCI（国立がん研究所 National Cancer Institute）では、OCCAM（Office of Cancer Complementary and Alternative

Medicine）が設置され、NCCAMを上回る研究費ががんに関連する代替医療に利用されている。

今後、薬用植物の効能効果や品質管理に関しては、新たなバイオマーカーの確立といった評価手法の検討が重要と考えられる。

サプリメントの用法・用量と安全性

伝統医療で用いられてきたハーブや薬用植物に由来するサプリメントの場合、用法・用量は、伝統的な投与方法および臨床試験のデータから目安が決められている。しかし、天然成分に由来するサプリメントでは、効能効果と安全性を均衡させた上で、各個人の状態に最適な用法・用量を導き出すのは容易ではない。個別の製品の品質や用量が製造者によって異なることも少なくなく、天然物では製造ロットによるばらつきの可能性も考慮する必要がある。また、ハーブ・薬用植物では、有効成分の同定や作用機序の解明が十分ではない場合もある。したがって、有効成分の含有量や活性等に基づく製品の標準化規格も一部にしか適応できない。そのため、摂取目安量にしたがってサプリメントを利用しても、必ずしも期待される効能効果が得られるとは限らない。

なお、安全性に関して、米国では「GRAS（generally recognized as safe）」とした食品成分やハーブが公開されている（<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/eafus.html>）。

サプリメントと有害事象報告

近年、サプリメント摂取に伴う有害事象が報告されるようになった。多くは、因果関係を問わないという報告であり、今後、実際の因果関係の有無、その作用機序等の解明が必要となる。

東京都による『医療関係者の「健康食品」への対応等に係る調査』では、「健康食品」に起因する可能性があると考えられる健康被害症例の経験についての回答がある。そ

れによると、調査対象とした医療関係者の約2割が、これまでに、「健康食品」に起因する被害症例の経験があったとした。しかし、調査対象区分によっては、経験がまったくないケースもあった。また、この調査での経験例とは、必ずしも因果関係を確認したものばかりではなく、疑いをもったり気になったりした事例も含まれている。具体的な被害の内容としては、「健康食品」そのものの有害性が疑われるもの、相互作用や治療の中断による病気の悪化等があげられた。

有害事象の分類

一般に、サプリメントによる有害事象は、(1)製品の品質管理に問題がある場合、(2)宿主側・ホスト側に原因のある場合に大別できる。

現状では、サプリメントに関連して生じたとされる健康被害・有害事象の報告は、原因別に次のように分類できる。

① 因果関係がないケース（例えば臨床試験における副作用発生率に関して、偽薬群と有意差がない場合がある）。

② 個別の製品の品質管理が不適切であるために（重金属や農薬の汚染等によって）生じた健康被害・有害事象。

③ 品質管理が不十分であるため、本来のハーブとは異なる種類の成分が製品化されている場合。（外見上は区別のつきにくいハーブ類も少なくないため、実際に生じている問題である。）

④ 個別の製品において表示ラベルよりも多い有効成分が入っているケース。（米国等で回収例あり。）

⑤ 個別の製品に対してラベルには記載されていない（未承認の医薬品等）成分が意図的に混入されていたケース（中国製の「いわゆる健康食品」に頻発している問題である）。

⑥ 伝統医学や代替医療で用いられてきたハーブを、本来あるべき方法以外の処方（製法・用量）で製品化し健康被害を生じたケース（汚染や混入はない）。本邦では、アマメシバ（学名：*Sauropus androgynus*, 別名：天芽芝、あまめ、てんめ）の例がある。

⑦ 医薬品や食品との相互作用によって

生じた有害事象（つまり個別製品の品質管理の問題ではない）。例えばセントジョーンズワート（*St. John's Wort*, *Hypericum perforatum*, 和名：セイヨウオトギリソウ）と医薬品の相互作用による事例が知られている。

⑧ 個人の体質によるアレルギー反応の一つとして生じた症状（つまり個別製品の品質管理の問題ではない）。例えば、発疹等の皮膚障害、悪心・嘔吐等の消化器障害がある。

その他、サプリメントと医薬品の相互作用では、薬剤代謝酵素活性の個人差によるものもあると推察される。

サプリメント・健康食品に関連して報告される有害事象は、原因別に以上のように分類される。これらは、原因がまったく異なるため、医学的には明確に区別されるケースである。しかし、現時点での関係省庁の発表や本邦のマスコミではすべて同様に扱われ報道されている。消費者保護の視点からの情報提供が優先されるのはいうまでもないが、一方で、現状では情報がよく整理されず、専門家による十分な検討を経ずに公開されるために、臨床現場に混乱を生じている。

近年、サプリメントの普及に伴い、利用者が急増する一方、法的には食品扱いであるため、品質管理が十分になされていない製品が一部に流通し、健康被害を生じていると推定される。

一般に、ハーブサプリメントによる副作用報告では、重篤なケースは稀である。したがって、医師あるいは消費者が、厳密な品質管理のもとに調整・製品化されたハーブを利用する際、対象疾患や用法・用量を誤らない限り、問題は生じにくいであろう。一方、医薬品の場合は対象となる疾患が異なることもあり、死亡例を含む有害事象が多数報告されているのは周知の事実である。例えば、米国の報告によると、94年、処方箋約30億枚に対して、約200万人が副作用で入院、約10万人が死亡し、これは全米の死因の第4位に相当、副作用により派生した医療費は約8.4兆円に達するという。

サプリメントと医薬品の相互作用

従来、医薬品・食品・（ハーブ）サプリメントの組み合わせによる相互作用に関して、理論上の可能性から実際の症例報告まで知られてきた。特に 2000 年頃から、欧米ではハーブサプリメントと医薬品との併用による相互作用が注目されるようになった。

相互作用に際して問題になるのは、サプリメント摂取の自己申告率の低さである。東京医科大学において著者らが行った研究では、何らかの代替医療を利用していると答えた人が病院を受診した際、その代替医療について担当医に自己申告したかどうかを調査した。その結果、医師に申告した人の割合は、ビタミン・ミネラル類では 14.3%、それ以外のサプリメントでは 4.5%にしか過ぎなかった。また、病院を受診した理由として、35.5%の人は代替医療を利用しているのと同じ病気や症状をあげた。

サプリメントと医薬品の相互作用メカニズムには、薬動態学的機序と薬力学的機序の 2 つが存在する。これらのうち、薬動態学的メカニズムにおける代謝への影響として、肝薬剤代謝酵素である肝チトクローム P450 酵素の阻害および誘導による相互作用が報告されてきた。P450 を介して医薬品との相互作用を持つハーブとして、セントジョーンズワート（*St. John's Wort*, *Hypericum perforatum*, 和名：セイヨウオトギリソウ）がよく知られている。セントジョーンズワートは、CYP450 のうち、いくつかの分子種の酵素を誘導し、併用薬の血中濃度を低下させる。薬力学的機序による相互作用は、医薬品の血中濃度変化を伴わない作用である。例えば、受容体への結合阻害等が知られている。

サプリメントと医薬品の併用——Positive Interaction

医療用医薬品とサプリメントの併用による効能効果を期待する場合がある。代表的な組み合わせは、スタチン系高脂血症薬とコエンザイム Q10（*Coenzyme Q10*, *CoQ10*）、アセトアミノフェン等とマリアアザミ（*Silybum marianum*）である。

CoQ10 は、生体内に広く分布し、細胞内のミトコンドリアにおける ATP 産生に必

須な分子である。本邦では、1974 年から心筋代謝改善薬（ユビデカレノン）として利用されており、2001 年には食品（サプリメント）としての使用も可能になった。CoQ10 は強い抗酸化作用を有し、広く利用されている。また、加齢により生体内の CoQ10 量が減少するために、抗加齢医学の見地からも注目されている成分である。

一方、スタチン系高脂血症薬は、メバロン酸の生成を抑制することでコレステロールを低下させるが、メバロン酸は CoQ10 の合成にも必要であるため、CoQ10 の生成も抑制してしまう。実際、スタチン系高脂血症薬投与時における CoQ10 濃度の低下が報告されている。現在では、スタチン系高脂血症薬服用時には CoQ10 をサプリメントとして併用することが推奨されている。

その他、マリアアザミ（*Silybum marianum*）は、薬剤性肝障害の予防効果が示唆されており、アセトアミノフェン等との併用が推奨されることもある。

サプリメントに関連する課題

現在、サプリメントに関して、次のような問題が生じている。これらは、本邦だけの問題ではなく、欧米諸国でも議論されている事柄である。

① 製品の品質管理に対する規制について

サプリメントについての規制は各国で統一されておらず、厳しい規制を持つ国もあれば、本邦や米国のように、不適切な品質の製品が市場に出回っている国もある。（なお、日米ともに適切な品質管理のもとに製造された、優れたサプリメント製品も存在する。）

② 有害事象報告のシステムについて

近年、サプリメント摂取に伴う健康被害・有害事象が報告されるようになった。サプリメントと有害事象との因果関係を問わない情報収集も重要であるが、因果関係を明らかにするための研究も必要である。また、有害事象を認めた症例について、因果関係を明確にするための医療情報の収集