

図2 (A) ラット前立腺及び脾臓における  $[^3\text{H}]$ prazosin 特異的結合に対する SPE の抑制作用 (n=5-8)  
 (B) ラット膀胱及び顎下腺における  $[^3\text{H}]$ NMS 特異的結合に対する SPE の抑制作用 (n=8-9)  
 (C) ラット膀胱における (+)- $[^3\text{H}]$ PN 200-110 特異的結合に対する SPE の抑制作用 (n=5)  
 (D) ラット膀胱における  $[^3\text{H}]\alpha\beta$ -MeATP 特異的結合に対する SPE の抑制作用 (n=2)  
 (Mean±S.E.)

52.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), ラット膀胱の 1,4-DHP 系 Ca 拮抗薬受容体 ( $\text{IC}_{50}$  値: 97.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) に対し結合活性を有すること (図 2), またその結合様式は非競合的 (受容体結合後の解離が遅い) であることが明らかとなった. 一方, SPE はラット膀胱の P2X 受容体に対し結合活性を示さなかった. SPE が  $\alpha_1$  受容体結合活性を有することは既に Goepel ら<sup>6)</sup> もヒトクローン発現細胞系を用いて認めているが, 本研究結果は  $\alpha_1$  受容体サブタイプの分布密度が異なるラット前立腺 ( $\alpha_{1A}$  受容体が優位) と脾臓 ( $\alpha_{1B}$  受容体が優位) において SPE の  $\alpha_1$  受容体結合活性を明らかにし, さらに両臓器での SPE の結合親和性には差異がないことを示した. また, SPE はムスカリン性受容体及び 1,4-DHP 系 Ca 拮抗薬受容体に結合活性を示し, 両受容体結合活性は  $\text{IC}_{50}$  値の比較より,  $\alpha_1$  受容体に比べ 2-4 倍高いことが示された. この SPE によるムスカリン性受容体と 1,4-DHP 系 Ca 拮抗薬受容体の結合活性についてはこれまで報告がなく, 本研究で初めて得られた知見である. これより, SPE のこれら各受容体に対する結合活性は, ラッ

ト平滑筋弛緩作用<sup>7,37)</sup> 及びラット頻尿改善作用 (図 1, 表 2) の発現に寄与することも考えられた. また, これら受容体結合活性を示す SPE の活性成分は, 主に n-ヘキサン及びジエチルエーテル可溶性画分に含まれることが明らかとなり, 脂肪酸類である可能性の高いことが考えられた. 今後受容体への結合活性成分の分離同定は興味深い課題となる. さらに, SPE はヒト前立腺  $\alpha_1$  受容体及び膀胱ムスカリン性受容体に対しても結合活性 ( $\text{IC}_{50}$  値: それぞれ 53.2, 71.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) が認められたことから, ヒトにおいても下部尿路受容体への作用を介して排尿障害を改善することが示唆された.

#### 6. ラットの各臓器受容体に対するノコギリヤシ果実抽出液の反復投与の影響

SPE の *in vivo* における下部尿路自律神経受容体に対する作用を検討した<sup>36,40)</sup>. 正常ラットに SPE (0.6, 6, 60 mg/kg) を 4 週間反復経口投与することにより, 前立腺  $\alpha_1$  受

容体数の有意 (24-37%) な増加, 並びに膀胱ムスカリン性受容体数の有意 (32-41%) な減少が認められた (図3) ことから, SPE は経口投与により下部尿路臓器の各受容体に作用することが示された. また, 前立腺及び膀胱におけるこの両受容体数の変動は, 脾臓や顎下腺などの他の臓器の受容体と比べSPEの低用量 (0.6, 6 mg/kg) で発現したことから, SPE は生体内において下部尿路受容体

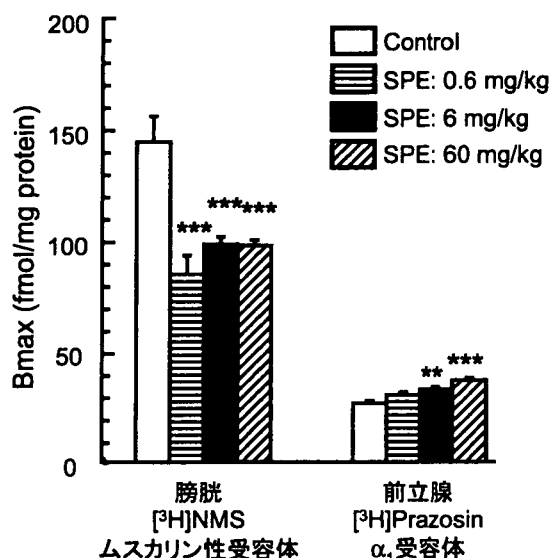


図3 ラット前立腺  $\alpha_1$  受容体数 ( $\alpha_1$  受容体の標識リガンド: [<sup>3</sup>H]prazosin 特異的結合の最大結合部位数: Bmax) 及び膀胱ムスカリン性受容体数 (ムスカリン性受容体の標識リガンド: [<sup>3</sup>H]NMS 特異的結合の Bmax) に対する SPE 反復 (4 週間) 経口投与の影響.

Mean±S.E., (n=3-7). \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001 vs. Control.

に対し選択性を示すことが考えられた.

次に, 前立腺肥大モデルラットに対する SPE 反復投与の影響を検討した. ラットにテストステロン (3 mg/kg) を 4 週間皮下投与することにより, sham 群に比べ前立腺重量は有意 (約 2 倍) に増加し, さらに前立腺  $\alpha_1$  受容体数も有意 (62%) に増加した (図4). 次に, 6 及び 60 mg/kg の SPE をテストステロンとともに 4 週間経口投与した場合, 前立腺重量は control (テストステロン単独投与) 群の場合と比べ有意な差は認められなかったが, 前立腺  $\alpha_1$  受容体数はテストステロン投与で認めた増加を抑制した. 前立腺肥大に対する SPE の作用については, ラットへの SPE (100, 320 mg/kg) 30 日間投与によるスルピリド誘発前立腺肥大抑制<sup>41)</sup>, SPE (50 mg/kg) 60 日間投与によるテストステロン誘発前立腺肥大抑制<sup>42)</sup> を示した報告がある. 本研究ではこれらの結果を確認できなかった理由として, SPE の投与量が低く且つ投与期間が短かったことが考えられる. 実際に, 抗アンドロゲン剤における前立腺肥大抑制効果発現には 2-3 ヶ月の連続投与を要することが知られている<sup>32)</sup>. しかしながら, Rhodes ら<sup>43)</sup> はテストステロン誘発ラット前立腺肥大が高用量 (180, 1800 mg/day) SPE の反復投与によっても全く影響されないことを示している. 本実験で用いた 6 ないし 60 mg/kg という SPE の用量は, ヒトでの内服量 (320 mg/day) と同等もしくはその 10 倍量であったことから, SPE の臨床での薬効発現量に等しいと考えられる. これまでの研究から, SPE は 5 $\alpha$ -reductase 阻害作用や抗アンドロゲン作用などに基づく前立腺肥大の抑制により, BPH の機械的閉塞を解除し排尿障害を改善することが主たる薬理作用と

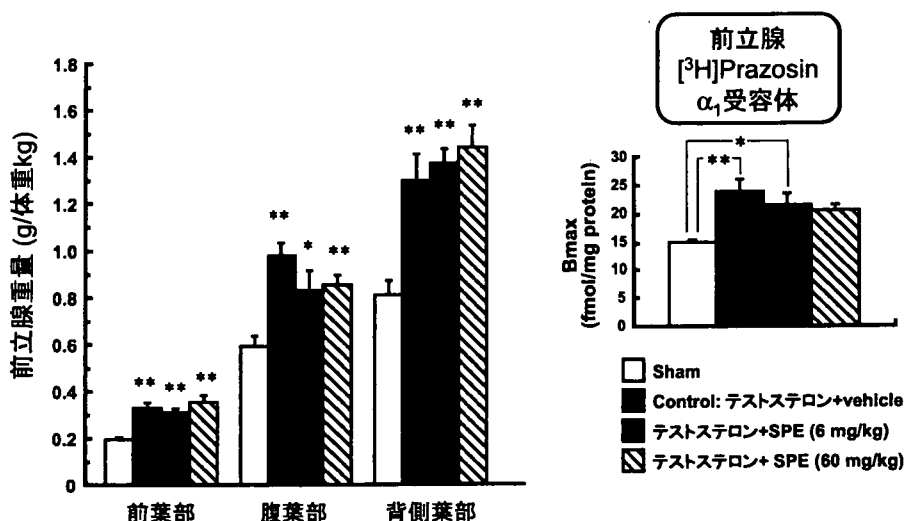


図4 テストステロン処置 (4 週間) ラット前立腺の組織重量及び  $\alpha_1$  受容体数 ([<sup>3</sup>H]prazosin 特異的結合の Bmax) に対する SPE 反復 (4 週間) 経口投与の影響.

Mean±S.E., (n=5). \*P<0.05, \*\*P<0.01 vs. Sham.

考えられている。このような薬理作用に加え、ラット排尿機能及び下部尿路受容体を測定した本研究より、SPEは臨床用量において、下部尿路受容体への直接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提示された。

### 7. ノコギリヤシ果実抽出液の安全性について

SPEの安全性を評価する目的で、SPE (6, 60 mg/kg) を4週間反復投与したラットの血液臨床検査値、肝機能及び肝薬物代謝酵素活性について検討した(表3, 4)。その結果、60 mg/kgのSPE反復投与によりラット血漿アルブミン濃度が9.7%とわずかに増加したのみで、総蛋白、トリグリセライド、リン脂質、総コレステロール、GOT、GPT、ALP及びγ-GTP値に対しては殆ど影響を及ぼさなかった。また、ラットの肝P-450含量及び薬物代謝酵素(グルタチオンS-トランスフェラーゼ、CYP1A1, 1A2, 2B, 3A, 2C9, 2E1)活性は、SPE反復投与により有意な影響は認められなかった。Markowitzら<sup>44)</sup>は、12名の健常者に対してSPE (320 mg/1日) を14日間投与した結果、CYP2D6及びCYP3A4のいずれに対しても有意な影響を

及ぼさないことから、SPE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が考えられる。

### 8. おわりに

本稿では、SPEについての有効性及び安全性に関する知見を、我々の検討を中心に紹介した。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。しかし、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。従って、一般消費者と医療従事者に対する健康食品や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正確な情報提供は、今後ますます重要になるであろう。

表3 ラット血液臨床検査値に対するSPE反復(4週間)経口投与の影響

Biochemical examination parameters	Control	6 mg/kg	60 mg/kg
Total protein (g/dL)	5.94±0.12	6.20±0.12	6.40±0.17
Albumin (g/dL)	4.01±0.09	4.25±0.07	4.40±0.10*
Triglyceride (mg/dL)	37.0±5.2	32.7±6.1	34.0±3.9
Phospholipid (mg/dL)	99.4±4.3	89.2±4.8	89.0±5.3
Total cholesterol (mg/dL)	50.6±3.1	47.7±3.5	47.5±3.3
GOT (IU/L at 37°C)	97.0±4.2	120±20	104±5
GPT (IU/L at 37°C)	41.1±2.6	46.8±7.7	40.7±1.9
ALP (IU/L at 37°C)	365±21	399±23	382±22
γ-GTP (IU/L at 37°C)	<2	<2	<2

(Mean±S.E., n=5-7)

GOT: glutamic oxaloacetic transaminase, GPT: glutamic pyruvic transaminase, ALP: alkalinephosphatase,

γ-GTP: γ-glutamyl transpeptidase

Asterisks show a significant difference from the control values, \*P<0.05.

表4 ラット肝機能及び肝薬物代謝酵素活性に対するSPE反復(4週間)経口投与の影響

Hepatic drug metabolizing enzymes	Control	6 mg/kg	60 mg/kg
CYP content (nmol/mg protein)	0.83±0.05	0.89±0.03	0.83±0.05
Glutathione S-transferase activity (nmol/mg protein/min)	1541±50	1634±119	1574±72
Ethoxyresorufin O-deethylase (CYP1A1) activity (pmol/mg protein/min)	37.9±4.2	35.2±5.7	30.3±4.5
Methoxyresorufin O-demethylase (CYP1A2) activity (pmol/mg protein/min)	19.5±1.9	18.0±2.9	17.5±2.6
Pentoxoresorufin O-dealkylase (CYP2B) activity (pmol/mg protein/min)	14.2±1.9	14.0±3.5	9.3±1.12
p-Nitrophenol hydroxylase (CYP2E1) activity (pmol/mg protein/min)	2826±192	2764±441	2830±427
Testosterone 6β-hydroxylase (CYP3A) activity (pmol/mg protein/min)	3064±699	3311±457	2838±539
(S)-Warfarin 7-hydroxylase (CYP2C9) activity (pmol/mg protein/min)	0.69±0.09	0.68±0.12	0.73±0.13

(Mean±S.E., n=5-7)

## 助成源

静岡県立大学 21 世紀 COE プログラム (平成 14-18 年度), 平成 17 年度漢方医薬研究振興財団 (一般研究 A 助成), 平成 18 年度日本学術振興会科学研究費補助金 (若手研究 (B)).

## 参考文献

- 1) Gutow SH. Complementary medicine use in men presenting to a general academic urology clinic. *J Urol* 2003; 169: 16A.
- 2) Iehlé C, Délos S, Guirou O, et al. Human prostatic steroid 5 $\alpha$ -reductase isoforms—A comparative study of selective inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 54(5-6): 273-279.
- 3) Sultan C, Terraza A, Devillier C, et al. Inhibition of androgen metabolism and binding by a liposterolic extract of "*Serenoa repens* B" in human foreskin fibroblast. *J Steroid Biochem* 1984; 20(1): 515-519.
- 4) Breu W, Hagenlocher M, Redl K, et al. Anti-inflammatory activity of sable fruit extracts prepared with supercritical carbon dioxide. In vitro antagonists of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase metabolism. *Arzneimittel-Forschung* 1992; 42(4): 547-551.
- 5) Paubert-Braquet M, Cousse H, Raynaud JP, et al. Effect of the liposterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) and its major components on basic fibroblast growth factor-induced proliferation of cultures of human prostate biopsies. *Eur Urol* 1998; 33(3): 340-347.
- 6) Goepel M, Hecker U, Kregge S, et al. Saw palmetto extract potently and noncompetitively inhibit human  $\alpha_1$ -adrenoceptors in vitro. *Prostate* 1999; 38(3): 208-215.
- 7) Gutierrez M, Garcia de Boto MJ, Cantabrana B, et al. Mechanisms involved in the spasmolytic effect of extracts from *Sabal serrulata* fruit on smooth muscle. *Gen Pharmacol* 1996; 27(1): 171-176.
- 8) Boyle P, Robertson C, Lowe F, et al. Meta-analysis of clinical trials of permixon in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urol* 2000; 55(4): 533-539.
- 9) Boyle P, Robertson C, Lowe F, et al. Updated meta-analysis of clinical trials of *Serenoa repens* extract in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2004; 93(6): 751-756.
- 10) Gerber G.S, and Fitzpatrick J.M. The role of a lipido-sterolic extract of *Serenoa repens* in the management of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2004; 94(3): 338-344.
- 11) Bent S, Kane C, Shinohara K, et al. Saw Palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2006; 354(6): 557-566.
- 12) Willets KE, Clements MS, Champion S, et al. *Serenoa repens* extract for benign prostate hyperplasia: a randomized controlled trial. *BJU international* 2003; 92(3): 267-270.
- 13) Gerber GS, Kuznetsov D, Johnson BC, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of saw palmetto in men with lower urinary tract symptoms. *Urol* 2001; 58(6): 960-963.
- 14) Marks LS, Partin AW, Epstein JI, et al. Effects of a saw palmetto herbal blend in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2000; 163(5): 1451-1456.
- 15) Descotes JL, Rambeaud JJ, Deschaseaux P, et al. Placebo-controlled evaluation of the efficacy and tolerability of Permixon in benign prostatic hyperplasia after exclusion of placebo responders. *Clin Drug Invest* 1995; 9: 291-297.
- 16) Reece SH, Memon A, Smart CJ, et al. The value of permixon in benign prostatic hypertrophy. *Br J Urol* 1986; 58(1): 36-40.
- 17) Cukier J, Ducassou J, Le Guillou M, et al. *Serenoa repens* extract vs placebo. *C R Ther Pharmacol Clin* 1985; 4: 15-21.
- 18) Tasca A, Barulli M, Cavazzana A, et al. Treatment of obstructive symptomatology caused by prostatic adenoma with extract of *Serenoa repens*. Double-blind clinical study vs. placebo. *Minerva Urol Nefrol* 1985; 37(1): 87-91.
- 19) Champault G, Patel JC, Bonnard AM. A double-blind trial of an extract of the plant *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia. *Br J Clin Pharmacol*; 1984; 18(3): 461-462.
- 20) Boccafoschi C, Annoscia S. Comparison of *Serenoa repens* extract and placebo in controlled clinical trial in patients with prostatic adenomatosis. *Urologia* 1983; 50: 1-14.
- 21) Emili E, Lo Cingo M, Petrone U. Risultati Clinici su un nuovo farmaco nella terapia dell'ipertrofia della prostata (Permixon<sup>®</sup>). *Urologia* 1983; 50: 1042-1049.
- 22) Debruyne F, Koch G, Boyle P, et al. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an  $\alpha$ -blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A 1-year randomized international study. *Eur Urol* 2002; 41(5): 497-507.
- 23) Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, et al. Comparison of phytotherapy (Permixon<sup>®</sup>) with finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients. *Prostate* 1996; 29(4): 231-240.
- 24) Grasso M, Montesano A, Buonaguidi A, et al. Comparative effects of alfuzosin versus *Serenoa repens* in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Arch Esp Urol* 1995; 48(1): 97-103.
- 25) Adriaola Semino M, Lozano Ortega JL, Garcia Cobo E, et al. Symptomatic treatment of benign hypertrophy of the prostate. Comparative study of prazosin and *Serenoa repens*. *Arch Esp Urol* 1992; 45(3): 211-213.
- 26) Aliaev G, Vinarov AZ, Lokshin KL, et al. Five-year experience on treating patients with prostatic hyperplasia patients with permixione (*Serenoa repens* 'Pierre Fabre Medicament). *Urologiia* 2002; (1): 23-25.
- 27) Pytel YA, Lopatkin N, Gorilovsky L, et al. Long-term clinical and biological effects of the liposterolic extract of *Serenoa repens* in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Adv Ther* 2002; 19(6): 297-306.
- 28) Stepanov VN, Siniakova LA, Sarrazin B, et al. Efficacy and tolerability of the liposterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon<sup>®</sup>) in benign prostatic hyperplasia: a double-blind comparison of two dosage regimens. *Adv Ther* 1999; 16(5): 231-241.
- 29) Gerber GS, Zagaja GP, Bales GT, et al. Saw Palmetto (*Serenoa*

- repens) in men with lower urinary tract symptoms: Effects on urodynamic parameters and voiding symptoms. *Urol* 1998; 51(6): 1003-1007.
- 30) Foroutan F. Wirksamkeit und Vertraglichkeit von Permixon® bei einem grosseren Patientenkollektiv (592 Patienten) unter Praxisbedingungen. *J Urol Urogynakol* 1997; 2: 17-21.
- 31) Authie D, Cauquil J. Appreciation de l'efficacite de Permixon® en pratique quotidienne. *C R Ther Pharmacol Clin* 1987; 56: 4-13.
- 32) 安田耕作, 井川靖彦, 山西友典ら. 排尿障害の薬物治療. 東京. 三輪書店. 2000: 144-151.
- 33) Debruyne F, Boyle P, Da Silva FC, et al. Evaluation of the clinical benefit of permixon and tamsulosin in severe BPH patients-PERMAL study subset analysis. *Eur Urol* 2004; 45(6): 773-780.
- 34) <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00097136?order=1>
- 35) Oki T, Suzuki M, Nishioka Y, et al. Effects of saw palmetto extract on micturition reflex of rats and its autonomic receptor binding activity. *J Urol* 2005; 173(4): 1395-1399.
- 36) 鈴木真由美, 隠岐知美, 丸山修治ら. ラットの排尿機能及び下部尿路受容体に対するノコギリヤシ果実抽出液の薬理作用. *日本排尿機能学会誌*. 2005; 16(2): 191-201.
- 37) Gutierrez M, Hidalgo A, Cantabrana B, Spasmolytic activity of a lipidic extract from *Sabal serrulata* fruits: Further study of the mechanisms underlying this activity. *Planta Medica* 1996; 62(6): 507-511.
- 38) Ordway RW, Singer JJ, Walsh Jr, JV. Direct regulation of ion channels by fatty acids. *Trends Neurosci* 1991; 14(3): 96-100.
- 39) Birder LA, de Groat WC. Increased c-fos expression in spinal neurons after irritation of the lower urinary tract in the rat. *J Neurosci* 1992; 12(12): 4878-4889.
- 40) Suzuki M, Oki T, Sugiyama T, et al. Muscarinic and alpha1-adrenergic receptor binding characteristics of saw palmetto extract in rat lower urinary tract. *Urol* (in press).
- 41) Van Copenolle F, Le Bourhis X, Carpentier F, et al. Pharmacological effects of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) on rat prostate hyperplasia induced by hyperprolactinemia: Comparison with finasteride. *Prostate* 2000; 43(1): 49-58.
- 42) Paubert-Braquet M, Richardson FO, Servent-Saez N, et al. Effect of *Serenoa repens* extract (Permixon®) on estradiol/testosterone-induced experimental prostate enlargement in the rat. *Pharmacol Res* 1996; 34(3-4): 171-179.
- 43) Rhodes L, Primka RL, Berman C, et al. Comparison of finasteride (Proscar®), a 5 $\alpha$  reductase inhibitor, and various commercial plant extracts in in vitro and in vivo 5 $\alpha$  reductase inhibition. *Prostate* 1993; 22(1): 43-51.
- 44) Markowitz JS, Donovan J., Devane CL, et al. Multiple doses of saw palmetto (*Serenoa repens*) did not alter cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74(6): 536-542.

## ABSTRACT

### Effects of Saw Palmetto Extract on Urodynamic Function and Receptors in the Lower Urinary Tract

Tomomi FUJINO (OKI), Mayumi SUZUKI, Shizuo YAMADA

*Department of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics and Center of Excellence (COE) Program in the 21st Century, School of  
Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka*

Saw palmetto extract (SPE) is approved as a medicine for benign prostatic hyperplasia (BPH) in some European countries, and is also available as a healthy food product in Japan. Numerous pharmacological actions of SPE have been proposed, including 5 $\alpha$ -reductase inhibition, and antiandrogenic, antiproliferative, antiinflammatory and antiedema effects. Furthermore, the clinical studies have shown that irritative and obstructive symptoms of BPH are alleviated by SPE. However, none of pharmacological effects of SPE has ever convincingly been shown to be therapeutically relevant *in vivo*.  $\alpha_1$ -Adrenoceptor antagonists and muscarinic cholinergic antagonists are commonly used in the treatment of lower urinary tract symptoms in patients with BPH and overactive bladder (OAB). Thus, such improvement of voiding symptoms by SPE might be expected to arise from significant antagonism of  $\alpha_1$ -adrenoceptors and muscarinic cholinergic receptors in the lower urinary tract because SPE contains many constituents. The present study was undertaken to clarify pharmacological effects of SPE on urodynamic functions and autonomic receptors in the lower urinary tract. SPE may improve urodynamic symptoms in hyperactive bladders of acetic acid-infused rats by increasing bladder capacity and prolonging the micturition interval. It is notable that hyperactive rather than normal bladder was three-fold more sensitive to SPE. SPE exerted significant binding activities of  $\alpha_1$ -adrenergic, muscarinic and 1,4-dihydropyridine (DHP) calcium channel antagonist receptors in the rat lower urinary tract. Furthermore, SPE also showed significant binding activities of prostatic  $\alpha_1$ -adrenergic and bladder muscarinic receptor in humans. Repeated oral administration of SPE showed inhibitory tendency against significant increase of number of  $\alpha_1$ -adrenergic receptor in testosterone-induced hypertrophied prostates of rats. Moreover, repeated oral administration of SPE did not influence activities of hepatic drug enzymes and blood biochemical parameters in rats. The present study may contribute significantly to the further understanding of pharmacological effects of SPE in the treatment of patients with BPH and OAB.

**Key words:** saw palmetto extract (SPE), urodynamic parameters, prostatic  $\alpha_1$ -adrenoceptors, bladder muscarinic cholinergic receptors

③

# 高齢者の排尿障害と サプリメントの効果的な利用法

Dysuria in Aged Person and Effective Use of Supplement

Shizuo Yamada 山田 静雄

(静岡県立大学薬学部医療薬学大講座・薬物動態学分野・グローバルCOEプログラム)

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

## Key Words

- 排尿障害
- 前立腺肥大
- 過活動膀胱
- ノコギリヤシ果実エキス
- 下部尿路受容体

## Summary

Benign prostatic hyperplasia (BPH) and associated lower urinary tract symptoms (LUTS) are very common disorders in aging men. In addition to the medical treatment, plant extracts are widely used. In fact, phytotherapeutic agents, including saw palmetto extract (SPE), are very popular in many European countries as herbal remedies and SPE is available as a healthy food product in Japan. Numerous pharmacological actions of SPE have been proposed, including  $5\alpha$ -reductase inhibition, and antiandrogenic, antiproliferative and antiinflammatory effects. Clinical studies have shown that both irritative and obstructive symptoms of BPH are alleviated by SPE. It has been shown that SPE may improve urodynamic symptoms in hyperactive bladders by increasing bladder capacity and prolonging the micturition interval. In addition, SPE exerted significant binding activities of  $\alpha_1$ -adrenergic and muscarinic receptors in the lower urinary tract. Repeated oral administration of SPE did not influence activities of hepatic drug enzymes and blood biochemical parameters. These data suggest efficacy and safety of SPE in the treatment of patients with BPH and LUTS.



著者プロフィール  
山田 静雄

静岡県立大学薬学部医療薬学大講座・薬物動態学分野・グローバルCOEプログラム教授

1976年静岡薬科大学大学院薬学研究科修了(1975年5~8月:ノッチンガム大学医学部およびロンドン大学薬学部 Predoctoral Research Fellow)。薬学博士。静岡薬科大学助手、アリゾナ大学医学部博士研究員、1989年より静岡県立大学薬学部講師、1991年より助教授、2004年より現職。

## はじめに

前立腺肥大、脳血管障害および糖尿病などの患者において、膀胱の不安定収縮(2002年より国際尿禁制学会で“過活動膀胱”と定義)によって起こる尿意切迫感、尿失禁や頻尿、排尿困難を伴う低活動膀胱などの排尿障害は、わが国でその患者数が800万人に達し、食生活の欧米化や高齢者人口の増加に

伴い更なる増加が予想され、21世紀の国民病になるとさえいわれている。排尿障害は、生命を直接脅かす疾患ではないが、健やかで自律した人生を送る上で高齢者の生活の質を著しく損なう、いわゆるQOL疾患である。

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やサプリメント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ハーブ類を医療の現場において積極的に活用しており、わが国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、この傾向は今後ますます増加すると予想される。一方、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、ハーブ類を含め、いわゆる健康食品に関しては医薬品の場合と比較し、有効性についてそのメカニズムを含めた科学的検証はまだまだ十分とはいえ、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。

本稿では、排尿障害と薬物治療、サプリメントの効果について概説する。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を取り上げ、それらの有効性および安全性について、我々の知見も交えて紹介する。

## 排尿障害と薬物治療

排尿障害は、蓄尿時に尿を保持できない蓄尿障害と、排出時に十分な尿勢で排出することのできない排出障害に分けられる。前立腺肥大 (benign prostatic hyperplasia : BPH) などの結果生じるさまざまな排尿症状は下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms : LUTS) と呼ばれ、閉塞症状 (排出障害) と刺激症状 (蓄尿障害) に分けられる (図1)。前者は、尿が出にくい症状

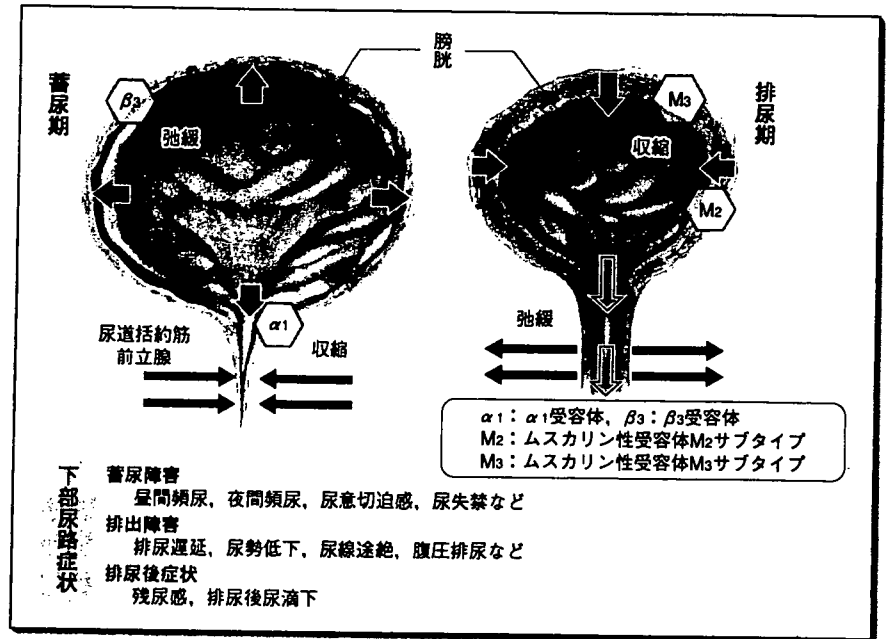


図1. 蓄尿と排尿のメカニズムおよび下部尿路症状

の排尿困難や、排尿がなく残尿を伴う尿閉がある。後者は、1日8回以上の排尿を伴う頻尿や夜間頻尿、尿意を生じると我慢できなくなる感覚を伴う尿意切迫、尿が漏れる尿失禁などである。尿失禁には、腹圧性尿失禁、切迫性尿失禁、反射性尿失禁、全尿失禁、機能性尿失禁、溢流性尿失禁などがある。

排尿障害に対しては多くの薬物が用いられている。蓄尿障害に対する治療薬は、排尿筋収縮を減弱するもの (抗コリン薬など) と、尿道抵抗を増強させるもの (β<sub>2</sub>受容体刺激薬など) がある。排出障害に対する治療薬は、排尿筋収縮を増強するコリン作動薬と、尿道抵抗を減弱させる前立腺・内尿道括約筋を弛緩させるα<sub>1</sub>遮断薬や前立腺を縮小させる抗男性ホルモン薬などがある。近年、前立腺のα<sub>1</sub>受容体や

膀胱のムスカリン性受容体に対する選択性が高い新しい薬剤が開発され、これらは副作用の発現が少ないことが特徴となっている。

## 排尿障害に用いられる植物製剤

薬物に加え、前立腺肥大症や慢性前立腺炎などの下部尿路症状に対し、生薬、漢方薬やアミノ酸製剤などの植物製剤が使用される。エビプロスタット®はオオウミガメソウ、ハコヤナギ、セイヨウオキナグサ、スギナのエキスとコムギ胚芽油の成分よりなる。夜間頻尿や残尿感などの自覚症状の改善を示す。セルニチン花粉エキス (セルニルトン®) は8種の花粉末エキスからなり、前立腺肥大症の症状緩和に有効と



されている。パラプロスト®はL-グルタミン酸, L-アラニン, アミノ酢酸よりなる。八味地黄丸は排尿困難や頻尿に効果があるとされている。これらの作用メカニズムとしては抗アンドロゲン作用, 抗エストロゲン作用, 抗炎症作用などが考えられている。また, 排尿障害に用いられる健康食品としてノコギリヤシ果実エキスやペポカボチャの種子などがある。

## ノコギリヤシ果実エキスの臨床研究と薬理作用

カンサス大学の泌尿器外来に来院する男性患者を対象とした代替医療食品の使用率の調査結果では, 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ることを報告している<sup>2)</sup>。泌尿器系疾患の男性において代替医療食品が普及し, 年齢が上がるにつれてその使用率が高まるとしている。

ヤシ科シュロ属のノコギリヤシ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。超臨界抽出法により精製されたイタリアインプラ社のノコギリヤシ果実エキス (saw palmetto extract: SPE) (SABALS-BLEECT) は, 飽和・不飽和脂肪酸が90%以上を占め, その他は高級アルコールおよびステロールなどで構成されている。現在報告されている SPE の薬理作用としては, 5 $\alpha$ -reductase 阻害作用, アンドロゲン受容体遮断作用, 抗炎症作用, 細胞増殖抑制作用,  $\alpha_1$  遮断作用, 鎮痙作用などが知られてい

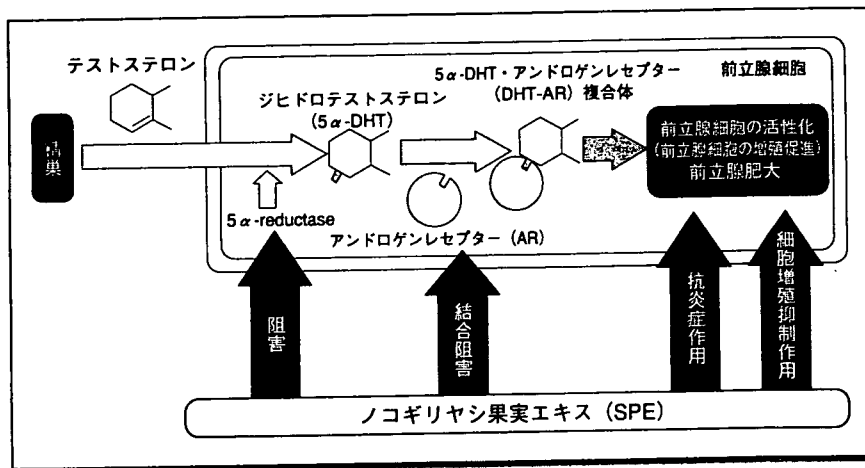


図2. 前立腺肥大のメカニズムとノコギリヤシ果実エキス (SPE) の作用機序  
テストステロンが前立腺に取り込まれると, 還元酵素の5 $\alpha$ -reductaseによってジヒドロテストステロンに変換され, これが生成過剰になることで前立腺肥大を招く。

る (図2)。しかし, SPEの有効成分が明らかになっていないこと, またわが国においてはいわゆる健康食品として扱われていることから, さまざまな規格のSPEが販売されている。

### 1. ノコギリヤシ果実エキスを用いた臨床試験

SPEを用いた臨床試験を表1<sup>3)</sup>に示した。これまでに10を超えるプラセボ対照試験と4つの実薬対照試験などが実施されている<sup>3)</sup>。

#### (1) プラセボ対照試験

プラセボ対照試験のSPE投与量はいずれの試験においても320mg/日 (160mg/回, 1日2回)であった。このうち1980年代に報告された試験は, 被験者数が限られており, また試験期間も短いものが多かった。一方, 2000年以降に発表された試験は比較的被験者数も多く, 試験期間も6ヵ月以上と長い。

多くの試験において, SPEの最大尿流量率および夜間頻尿の改善が認められている。また, 最近の試験で評価項目として用いられているIPSS (International Prostate Symptom Score: 国際前立腺症状スコア) あるいはAUASI (American Urological Association Symptom Index: 米国泌尿器科学会症状指標) では, 2つの試験で有効性が認められたものの, これらの指標が測定された他の2試験では認められなかった。結果のばらつきについては, 被験者数と試験期間が各試験で異なっていること, さらに使用されたSPEの規格が統一されていないこと, プラセボの識別不能性, 対象患者の特性など, さまざまな要因があげられる。今後, これらの点を考慮した試験の実施と結果の集積が望まれる。

#### (2) 実薬対照試験およびオープン試験 SPEの実薬対照試験として4試験が

表1. 前立腺肥大症患者を対象とした臨床試験におけるノコギリヤシ果実エキス (SPE) の IPSS, 最大尿流量率および夜間頻尿に及ぼす効果

	Study	治療群	用量	試験期間 (月)	IPSS		最大尿流量率		夜間頻尿		
					n	change	n	change	n	change	
プラセボ 対照試験	Bent et al, 2006	SPE	160*2	12	112	-0.68*	112	0.42			
		Placebo	Placebo								113
	Willett et al, 2003	SPE	160*2	12			46	1.5			
		Placebo	Placebo								47
	Gerber et al, 2001	SPE	160*2	6	41	-4.4	41	1.0			
		Placebo	Placebo								44
	Marks et al, 2000	SPE (blend)	106*3	6	21	-2.24	21	1.27			
		Placebo	Placebo								23
	Descotes et al, 1995	SPE	160*2	1			82	3.42	82	-0.67	
		Placebo	Placebo								94
	Reece et al, 1986	SPE	160*2	3			33	2.35	33	-1.0	
		Placebo	Placebo								37
	Cukier et al, 1985	SPE	2*80*2	2~3					43	-1.1	
Placebo		Placebo	47								-0.5
Tasca et al, 1985	SPE	160*2	3			14	3.3	14	-2.6		
	Placebo	Placebo								13	0.6
Champault et al, 1984	SPE	2*80*2	1			46	2.7	47	-1.4		
	Placebo	Placebo								39	0.25
Boccafroschi et al, 1983	SPE	160*2	2			11	4.13	11	-2.2		
	Placebo	Placebo								11	1.96
Emili et al, 1983	SPE	160*2	1			15	3.37	15	-1.6		
	Placebo	Placebo								15	0.2
実薬 対照試験	Debruyne et al, 2002	SPE	320*1	12	350	-4.4				1.79	
		Tamsulosin	0.4*1								354
	Carraro et al, 1996	SPE	160*2	6	464	-5.8		2.68	464	-0.74	
		Finasteride	5								477
Grasso et al, 1995	SPE	160*2	0.75			31	2.8	32	-1.0		
	Alfuzosin	7.5								32	4.7
Adriazola et al, 1992	SPE	160*2	3			20	1.5	20	-0.2		
	Prazosin									22	0.47
オープン 試験	Aliaev et al, 2002	SPE	160*2	60	26	-8.8				4.13	
	Pytel et al, 2002	SPE	160*2	24	155	-5.33				1.13	
	Stepanov et al, 1999	SPE	160*2	3	100	-6.5					1.4
		SPE	320*1								
	Gerber et al, 1998	SPE	160*2	6	46	-7.0	46	-0.7			
	Foroutan, 1997	SPE	2*80*2	3	592	-6.5	592	2.93	592	-1.0	
	Authie et al, 1987	SPE	2*80*2	3					500	-2.2	

\* : AUASI (American Urological Association Symptom Index)

(文献3より引用)

報告されている。Grassoら<sup>4)</sup>は、SPEとAlfuzosin (α<sub>1</sub>遮断薬)の比較試験の結果、Boyersky's total scoreおよび排尿障害スコアにおいて、AlfuzosinはSPEに比較して統計的に有意に優れていたことを報告している。一方、これ以外の実薬対照試験3試験において、SPEは既存の臨床薬とほぼ同様の

効果を示した(表1)。Alfuzosinを対照とした試験は、評価期間が3週間と短く、一方その他の試験は3~12ヵ月と比較的長い。動物試験の結果から、SPEの効果発現までには2~3ヵ月の期間が必要であることが示唆されており、Alfuzosinを対照とした試験と他の3試験の結果が異なった一因とし

て、試験期間の長短が関与しているものと考察される。

Debruyneら<sup>5)</sup>は、2002年に報告した試験をさらに層別解析し、重症(IPSS>21)BPH患者における刺激症状および閉塞症状に対するSPEおよびTamsulosin (α<sub>1</sub>遮断薬)の効果を検討した結果、SPEはTamsulosinに比

較して同等以上の効果が認められたことを示した。しかしながら、この解析はレトロスペクティブなものであり、既存薬に対する SPE の効果についても更なる検証が必要である。

## 2. ノコギリヤシ果実エキスの排尿機能に対する作用

麻酔下ラットを用いた排尿機能測定実験において、SPE は酢酸誘発頻尿状態（排尿間隔、1 回排尿量および膀胱容量が有意に減少）を投与量に依存にして有意に改善した（図 3、表 2）<sup>6)7)</sup>。この SPE の作用は、正常ラットに比べて頻尿ラットにおいて低用量で発現したことから、病態特異的であると考えられる。SPE はアセチルコリンによるラット摘出平滑筋組織の収縮を抑制することが報告されていることから、*in vivo* において膀胱平滑筋の弛緩により頻尿改善作用を示すことが考えら

れる。また、SPE の主な含有成分である遊離脂肪酸は、 $K^+$ 、 $Na^+$ 、 $Ca^{2+}$  などのイオンチャネル透過性や神経伝達などの生理機能に対して影響を及ぼすこと、ならびに酢酸誘発頻尿は膀胱知覚神経の活性化に基づくことから、SPE は下部尿路に作用すると考えられる。

## 3. ノコギリヤシ果実エキスの各種受容体に対する作用

排尿障害治療薬の作用部位となる下部尿路の受容体に対する SPE の結合活性を検討した実験から、SPE はラット前立腺  $\alpha_1$  受容体、膀胱ムスカリン性受容体と Ca 拮抗薬受容体に対して結合活性を示し（図 4）<sup>6)7)</sup>、その作用様式は非競合的である（受容体結合後の解離が遅い）ことが示された<sup>6)7)8)</sup>。SPE の各受容体に対する結合活性は、平滑筋弛緩作用および頻尿改善作用（図 3、表 2）の発現に関与するものと考

えられる。また、受容体結合活性を示す SPE の活性成分は、主に *n*-ヘキサンおよびジエチルエーテル可溶性画分に含まれることから、脂肪酸類である可能性の高いことも推定されている。SPE は、ヒト前立腺  $\alpha_1$  受容体および膀胱ムスカリン性受容体に対しても結合活性が認められたことから、ヒトにおいても下部尿路受容体への作用を介して排尿障害を改善することが示唆される。

前立腺肥大に対する SPE の作用については、ラットへの SPE（100～320mg/kg）30 日間投与によるスルピリド誘発前立腺肥大抑制、SPE（50mg/kg）60 日間投与によるテストステロン誘発前立腺肥大抑制を示した報告がある。我々は、臨床用量（6～60mg/kg）の SPE の反復投与により、テストステロン投与による前立腺肥大ラットの前立腺  $\alpha_1$  受容体数の増加が

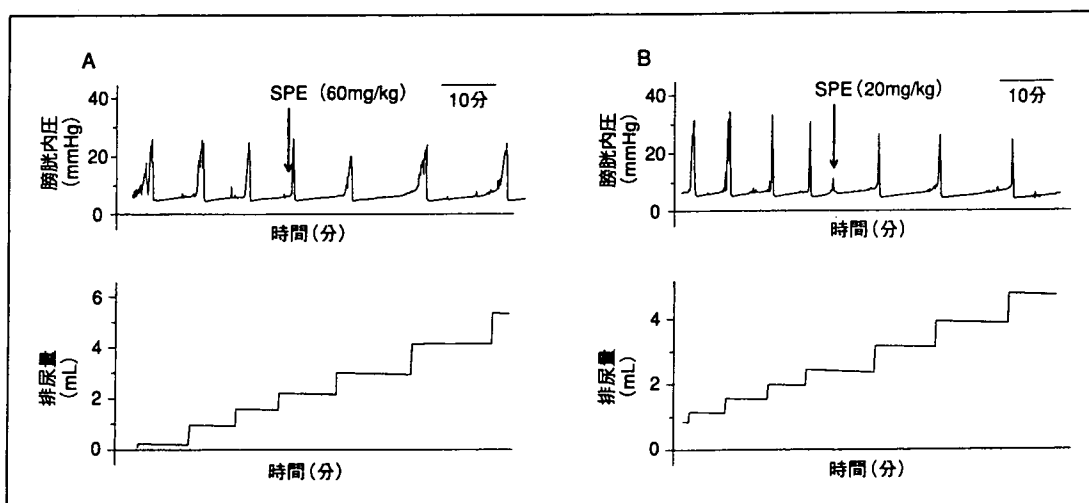


図 3. 麻酔下ラット (A: 生理食塩水注入, B: 0.1% 酢酸溶液注入) シストメトリーにおけるノコギリヤシ果実エキス (SPE) (A: 60mg/kg, B: 20mg/kg) 十二指腸内投与時のシストメトログラム

(文献 6, 7 より引用)

表2. 麻酔下ラットシストメトリーにおけるノコギリヤシ果実エキス (SPE) (6~60mg/kg) 投与前後の排尿パラメータ

投与量 (mg/kg)	排尿間隔 (分)		1回排尿量 (mL)		膀胱容量 (mL)	
	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
正常ラット (生理食塩水注入)						
6	9.93±1.07	9.07±1.09	0.69±0.07	0.66±0.09	0.65±0.06	0.60±0.07
60	7.71±0.90	10.8±1.77*	0.54±0.06	0.77±0.13*	0.51±0.06	0.72±0.12*
頻尿ラット (0.1%酢酸溶液注入)						
12	6.44±1.10	7.41±1.25*	0.44±0.08	0.51±0.08*	0.43±0.07	0.49±0.08*
20	5.99±0.47	8.85±1.07*	0.40±0.04	0.66±0.08*	0.40±0.03	0.59±0.07*
投与量 (mg/kg)	静止時膀胱圧 (mmHg)		排尿閾値圧 (mmHg)		最大膀胱収縮圧 (mmHg)	
	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
正常ラット (生理食塩水注入)						
6	3.35±0.19	3.20±0.22	5.02±0.13	4.78±0.13	26.1±2.2	23.9±2.0
60	3.17±0.10	2.93±0.21	4.74±0.16	4.81±0.15	28.3±0.8	26.0±0.7*
頻尿ラット (0.1%酢酸溶液注入)						
12	3.99±0.26	3.69±0.23	5.05±0.31	5.13±0.27	29.3±1.7	25.7±2.0**
20	3.54±0.16	3.37±0.11*	4.44±0.19	4.62±0.25	25.6±1.4	23.0±0.5

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01 vs. 投与前

(文献6, 7より引用)

有意に抑制されることを見出ししている。これらの結果から、SPEは、5 $\alpha$ -reductase 阻害作用や抗アンドロゲン作用などに基づく前立腺肥大の抑制作用に加え、下部尿路受容体への直接作用により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薬理作用を示すことが考えられる。

#### 4. ノコギリヤシ果実エキスの安全性と医薬品との相互作用

SPEを4週間反復投与したラットの血液臨床検査値、肝機能および肝薬物代謝酵素活性について検討した実験では、SPE反復投与によりラット血

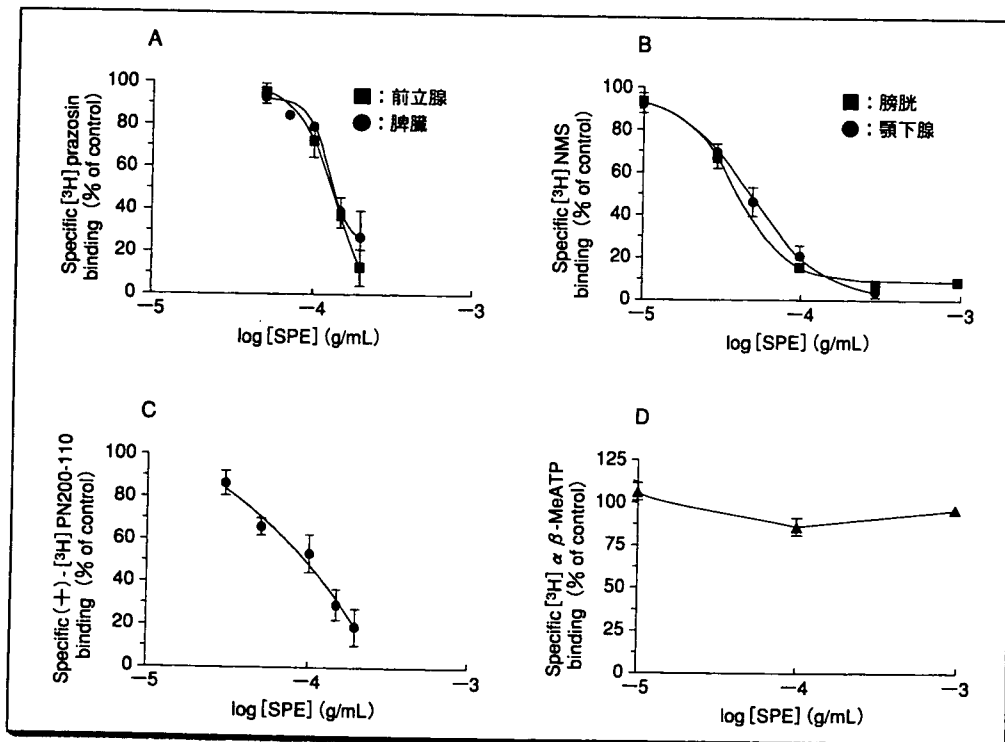


図4. ラット前立腺および脾臓における $[^3\text{H}]$  prazosin ( $\alpha_1$ 受容体) (A), 膀胱および頸下腺における $[^3\text{H}]$  NMS (ムスカリン性受容体) (B), 膀胱における(+)- $[^3\text{H}]$  PN 200-110 (Ca拮抗薬受容体) (C), および膀胱における $[^3\text{H}]$   $\alpha\beta$ -MeATP (ATP受容体) (D) の特異的結合に対するノコギリヤシ果実エキス (SPE) の作用 (文献6, 7より引用)

漿アルブミン濃度がわずかに増加した以外、総蛋白、トリグリセリド、リン脂質、総コレステロール、GOT、GPT、ALP および  $\gamma$ -GTP 値に対してほとんど影響がみられなかった。また、ラットの肝シトクロームP-450 (CYP) 含量および薬物代謝酵素 (グルタチオンS-トランスフェラーゼ, CYP1A1, 1A2, 2B1, 3A, 2C9, 2E1) 活性も、SPE 反復投与により有意な影響が認められなかった(表3)<sup>3)</sup>。健常者での臨床研究でもSPEの14日間投与により、CYP2D6 およびCYP3A4のいずれに対しても有意な影響を及ぼさないことが報告され<sup>4)</sup>、SPE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が考えられる。したがって、SPEは臨床薬との併用によっても、その治療効果に顕著な影響を及ぼすことはないと推察される。

## おわりに

代替医療や健康食品へ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、いわゆる健康食品やサプリメントの有効性、および医薬品との相互作用を含め有害作用に対する評価が重要となっている。しかしこれら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も、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。したがって、一般消費者と医療従事者に対する健康食品やサプリメントといっ

表3. ラット肝機能および肝薬物代謝酵素活性に対するノコギリヤシ果実エキス (SPE) (6, 60mg/kg) 反復 (4週間) 経口投与の影響

Hepatic drug metabolizing enzymes	Control	6 mg/kg	60 mg/kg
CYP content (nmol/mg protein)	0.83±0.05	0.89±0.03	0.83±0.05
Glutathione S-transferase activity (nmol/mg protein/min)	1,541±50	1,634±119	1,574±72
Ethoxyresorufin O-deethylase (CYP1A1) activity (pmol/mg protein/min)	37.9±4.2	35.2±5.7	30.3±4.5
Methoxyresorufin O-demethylase (CYP1A2) activity (pmol/mg protein/min)	19.5±1.9	18.0±2.9	17.5±2.6
Pentoxeresorufin O-dealkylase (CYP2B) activity (pmol/mg protein/min)	14.2±1.9	14.0±3.5	9.3±1.12
p-Nitrophenol hydroxylase (CYP2E1) activity (pmol/mg protein/min)	2,826±192	2,764±441	2,830±427
Testosterone 6 $\beta$ -hydroxylase (CYP3A) activity (pmol/mg protein/min)	3,064±699	3,311±457	2,838±539
(S)-Warfarin 7-hydroxylase (CYP2C9) activity (pmol/mg protein/min)	0.69±0.09	0.68±0.12	0.73±0.13

(文献3より引用)

た補完代替医療の有効性および安全性に関する正確な情報提供と、それらに基づく適正な利用が今後ますます重要になるであろう。

## ●文献

- 1) 安田耕作, 井川靖彦, 山西友典, 他: 排尿障害の薬物治療. 東京, 三輪書店, 2000
- 2) Gutow SH: Complementary medicine use in men presenting to a general academic urology clinic. *J Urol* **169**: 16A, 2003
- 3) 藤野(隠岐)知美, 鈴木真由美, 山田静雄: ノコギリヤシ果実抽出液の排尿機能および下部尿路受容体に対する作用. *日本補完代替医療学会誌* **4**: 41-50, 2007
- 4) Grasso M, Montesano A, Buonaguidi A, et al: Comparative effects of alfuzosin versus Serenoa repens in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Arch Esp Urol* **48**: 97-103, 1995
- 5) Debruyne F, Koch G, Boyle P, et al: Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an  $\alpha$ -blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A 1-year randomized international study. *Eur Urol* **41**: 497-507, 2002
- 6) Oki T, Suzuki M, Nishioka Y, et al: Effects of saw palmetto extract on micturition reflex of rats and its autonomic receptor binding activity. *J Urol* **173**: 1395-1399, 2005
- 7) 鈴木真由美, 隠岐知美, 丸山修治, 他: ラットの排尿機能及び下部尿路受容体に対するノコギリヤシ果実抽出液の薬理作用. *日本排尿機能学会誌* **16**: 191-201, 2005
- 8) Suzuki M, Oki T, Sugiyama T, et al: Muscarinic and alpha-adrenergic receptor binding characteristics of saw palmetto extract in rat lower urinary tract. *Urol* **69**: 1216-1220, 2007
- 9) Markowitz JS, Donovan J, Devane CL, et al: Multiple doses of saw palmetto (*Serenoa repens*) did not alter cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* **74**: 536-542, 2003

## 食品・サプリメントと医薬品との相互作用

近年、健康食品を含めた食品や嗜好品、サプリメントと医薬品の薬物相互作用が注目されている。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おり、医薬品との相互作用の可能性についても考慮しなければならない。本稿では、まず薬物相互作用の種類とメカニズムについて概説した上で、健康食品と医薬品との相互作用の事例を紹介する。

内 田 信 也, 山 田 静 雄

### 1 はじめに

薬物相互作用は、抗がん剤と帯状疱疹<sup>ほうしん</sup>の治療薬であるソリブジンとの併用による死亡事故（ソリブジン事件）などの例を挙げるまでもなく、医療現場では看過できない事象となっている。臨床の場では、単一の薬物で治療される場合よりはむしろ多剤が併用されることが多く、薬物相互作用は常に起こりうるものと認識しなければならない。我が国においては、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おり、特に高齢者では医薬品とともに健康食品の摂取率が高いことが知られている。このような最近の健康食品やサプリメントの使用の増大にともない、医薬品との相互作用の可能性はますます大きくなっていると考えられる。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と医薬品との相互作用に関しては、医薬品同士の相互作用に比べ科学的な検証データが少ない。健康食品やサプリメントの適正かつ安全な使用を推進するためにも、これらの相互作用のエビデンスの構築が急務となっている。

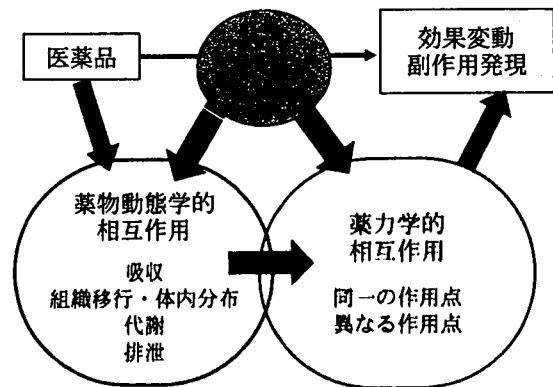
### 2 薬物相互作用とは<sup>1)2)</sup>

薬物相互作用とはどのような現象を言うのであろうか。2001年の「薬物相互作用の検討方法について」という厚生労働省医薬局審査管理課長通知では、「薬物動態プロフィールおよび/あるいは薬物の効果・副作用に影響を及ぼす併用薬、食事要因あるいは生活習慣（たとえば喫煙・飲酒）などとの間に起こる現象」と定義されている。すなわち薬物相互作用とは、なんらかの物質によって、ある医薬品の「薬物動態プロフィール」か「効果・副作用」、あるいはそれら両方が変動する現象を示しており、相互作用を引き起こす物質は併用薬に限らず、本

Interactions between Foods, Dietary Supplements and Prescribed Drugs

表1 薬物相互作用を起こすことが知られている食品、嗜好品および健康食品

- 食品, 嗜好品  
牛乳・乳製品, 納豆, グレープフルーツジュース, 柑橘系ジュース, ミネラル含有品, カフェイン含有飲食物, タンニン含有飲食物, アルコール, タバコ など
- 健康食品  
セントジョーンズワート (セイヨウオトギリソウ), クロレラ, イチョウ葉エキス, ビタミン含有品 など



医薬品が投与され効果を発揮するまでの過程は吸収・分布・代謝・排泄といった薬物動態と、標的臓器に分布してから効果を発揮するまでの薬力学に大別される。併用物質により薬物動態学的相互作用ないし薬力学的相互作用が起こる場合がある。

図1 医薬品が投与されてから薬効・副作用を発現するまでの過程

稿のテーマである健康食品やサプリメントに加え食事、タバコ、アルコールなども含まれる（表1）。

図1に示すように医薬品が投与され効果を発揮するまでの過程は吸収・分布・代謝・排泄<sup>はいせつ</sup>といった薬物動態と、標的臓器に分布してから効果を発揮するまでの薬力学に大別される。ある物質が医薬品と併用された際に、医薬品の効果が増強・減弱するあるいは副作用が生じる

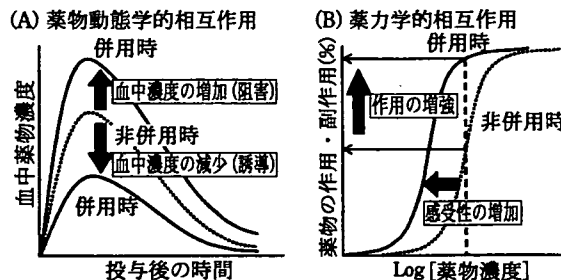
表2 薬物動態学的相互作用と薬力学的相互作用のメカニズム

薬物相互作用の種類	薬物相互作用のメカニズム
<b>薬物動態学的相互作用</b>	
吸収	物理化学的变化(金属キレート, 吸着) 消化管内 pH の変化 消化管運動の変化 トランスポーターを介する輸送
分布	血漿タンパク結合 トランスポーターを介する取り込み
代謝	シトクロム P450 の誘導・阻害 シトクロム P450 以外の酵素の誘導・阻害
排泄	腎血流量の変化 尿の pH の変化 尿細管での能動輸送(トランスポーター)
<b>薬力学的相互作用</b>	
同一の作用部位での相互作用	GABA 受容体結合増大 (アルコールと抗不安薬) 抗コリン作用増強 (三環系抗うつ薬とフェノチアジン系薬)
異なる作用部位での相互作用	抗凝固作用増強 (ワルファリンとイチョウ葉エキス) 血糖降下作用増強 (スルホニル尿素薬と三環系抗うつ薬)

場合がある。ここで医薬品の「薬物動態プロフィール」が変動する相互作用を「薬物動態学的相互作用」、「効果・副作用」が変動するものを「薬力学的相互作用」と呼ぶ。従って、薬物相互作用について理解する場合、①相互作用により影響をうける医薬品、②相互作用を引き起こす物質、そして③薬物相互作用の発現機序(薬物動態学的相互作用か薬力学的相互作用)について整理する必要がある。

薬物動態学的相互作用および薬力学的相互作用のメカニズムを表2に示す。薬物動態学的相互作用は吸収、分布、代謝、排泄に大別され、それぞれの過程で相互作用が起こり得る。医薬品同士の相互作用も含めたすべての相互作用を調査した報告によると<sup>3)</sup>、すべての相互作用のうち薬物動態学的な相互作用は全体の53%、薬力学的なものは35%であり、薬物動態学的相互作用では代謝過程におけるものが最も多く、その中で最も主要なものはシトクロム P450 を介する相互作用である。

生体内に入った医薬品は水溶性の高いものであればそのままの形で尿中などに排泄されるが、多くの医薬品では薬物代謝酵素によってより極性の高い(水溶性の高い)物質に変換され、ほとんどの場合薬理学的に不活性化され排泄される。図2に示すように、併用した物質により代謝酵素の活性が低下すると代謝酵素による薬物の変換が減少し、血中濃度の上昇が起こる。このような代謝酵素の活性の低下を阻害という。一方、併用した物質が、代謝酵素の遺伝子の転写や翻訳を亢進することでタンパク量を増加させるなどして代謝酵素の活性が上昇すると、医薬品の血中濃度は低下する(誘導)。薬物代謝



薬物動態学的相互作用では、併用物質により代謝酵素の活性が低下すると、血中薬物濃度の増加が起こる(阻害)。一方、併用物質により代謝酵素の活性が上昇すると薬物の血中濃度は減少する(誘導)。薬力学的相互作用では、医薬品あるいは健康食品やサプリメントの併用により、医薬品の作用部位への結合性や感受性が変動することで相互作用が起こる。

図2 薬物動態学的相互作用と薬力学的相互作用

にはいくつかの酵素が関与しているが、その中で特に重要な役割を果たしているものがシトクロム P450 (CYP) と呼ばれる酵素である。CYPにはCYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4など多くの分子種が存在する。CYP3A4はその中でも多数の医薬品の代謝に関与することから、薬物相互作用を考える際に重要な分子種である。CYPは主に肝臓に存在しているが、小腸上皮細胞においても発現しており経口投与後の薬物の代謝に関与する。

薬力学的相互作用では、併用された医薬品あるいは健康食品やサプリメントが、医薬品の作用部位への結合性や感受性を変動させることで、作用が変化する(図2)。この場合、薬力学的相互作用は同一の作用部位(レセプターなど)での相互作用と、異なる作用部位によるものとに大別される。実際の薬物治療では作用機序は異なるが効果は同一である医薬品同士の相互作用は併用療法として積極的に治療に応用される場合もあり、理論的には、薬力学的相互作用は薬理作用を考慮することで予測や回避が可能であるかもしれない。しかし多くの場合、薬力学的相互作用は薬物動態学的相互作用に比べ相互作用のメカニズムが明確でなく、さらに健康食品やサプリメントではその作用機序や有効成分が不明なことも多いため、相互作用の予測は困難である。

### 3 健康食品・サプリメントと医薬品の薬物相互作用

健康食品・サプリメントと医薬品の薬物相互作用の個別的な事例は、紙面の都合上、他の成書<sup>4)5)</sup>や総説<sup>6)~9)</sup>を参照いただきたい。本稿では特に注目されている事例として、グレープフルーツジュース、セントジョーンズワートおよびイチョウ葉エキスを筆者らの最近の知見もまじえて紹介する。薬物相互作用についての臨床研究と症例報告の文献を検索した総説<sup>9)</sup>から引用した健康食

表3 健康食品と医薬品との相互作用

健康食品 医薬品	相互作用	想定される機序
ニンニク ( <i>Allium sativum</i> , garlic)		
サキナビル	血中サキナビル濃度の低下	CYP3A4 および P-gp の誘導
リトナビル	血中リトナビル濃度の低下	CYP3A4 および P-gp の誘導
ワルファリン	抗血液凝固作用の増強	協力作用
クロルプロバミド	血糖降下作用の増強	協力作用
トウキ ( <i>Angelica sinensis</i> , Dong Quai)		
ワルファリン	抗血液凝固作用の増強	COX 阻害
ピンロウジ ( <i>Areca catechu</i> , betel nut)		
プロサイクリジン	重度の錐体外路系症状	アレコリンによる拮抗作用
イチョウ ( <i>Ginkgo biloba</i> , ginkgo)		
チアジド系利尿薬	血圧の上昇	代謝阻害
トラゾドン	昏睡状態	GABA 性シナプス増加, CYP3A4 阻害
ワルファリン	抗血液凝固作用の増強	協力作用
アスピリン	前房出血	協力作用
ジゴキシン	血中ジゴキシン濃度の上昇	P-gp の調節?
セントジョーンズワート ( <i>Hypericum perforatum</i> , St. John's wort)		
アミトリプチリン	血中アミトリプチリン濃度の低下	CYP3A4 および P-gp の誘導
ミダゾラム	血中ミダゾラム濃度の低下	CYP3A4 誘導
シクロスポリン	血中シクロスポリン濃度の低下	CYP 誘導
テオフィリン	血中テオフィリン濃度の低下	CYP 誘導
イマチニブ	血中イマチニブ濃度の低下	CYP 誘導
ワルファリン	抗血液凝固作用の低下	CYP 誘導
ジゴキシン	血中ジゴキシン濃度の低下	P-gp 誘導
インジナビル	血中インジナビル濃度の低下	CYP 誘導
イリノテカン	SN-38 濃度の低下	酵素および P-gp の調節
メサドン	メサドン濃度の低下	CYP 誘導
経口避妊薬	中間期出血	CYP 誘導
ロベラミド	急性せん妄症状の発現	MAO 阻害
タクロリムス	血中タクロリムス濃度の低下	CYP 誘導
シンバスタチン	血中シンバスタチンヒドロキシ酸濃度の低下	CYP 誘導
ネファゾドン	吐き気, 嘔吐, 頭痛	セロトニン取り込み阻害
セルトラリン	吐き気, 嘔吐, 頭痛, 精神錯乱, 情動不安	セロトニン取り込み阻害
パロキセチン	吐き気, 衰弱, 倦怠感	セロトニン取り込み阻害
チョウセンニンジン ( <i>Panax ginseng</i> , ginseng)		
アルコール	血中アルコール濃度の低下	胃内容排泄遅延, 酵素誘導
フェネルジン	頭痛, 不眠	不明
ワルファリン	抗血液凝固作用の増強	協力作用
カバ ( <i>Piper methysticum</i> , kava)		
アルプラゾラム	昏睡 (倦怠感, 失見当)	協力作用
レボドパ	off 期延長と回数増加	不明
ピペリン ( <i>Piper nigrum</i> Linn, piperine)		
プロプラノロール	血中プロプラノロール濃度の上昇	CYP 阻害
テオフィリン	血中テオフィリン濃度の上昇	CYP 阻害
タンジン ( <i>Salvia miltiorrhiza</i> , danshen)		
ワルファリン	抗血液凝固作用の増強	協力作用
マリアアザミ ( <i>Silybum marianum</i> , milk thistle)		
インジナビル	血中インジナビル濃度の低下	CYP と P-gp の調節

CYP: シトクロム P450, P-gp: P-糖タンパク質, COX: シクロオキシゲナーゼ, MAO: モノアミン酸化酵素  
Huら: *Drugs*, 65, 1239 (2005) より一部改変<sup>9)</sup>

品・サプリメントと医薬品の薬物相互作用の例を表3にまとめた。

### 3.1 グレープフルーツジュース

グレープフルーツジュースと高血圧治療薬のカルシウム拮抗薬を併用すると、カルシウム拮抗薬の血中濃度が数倍上昇することが知られている<sup>8)10)</sup>。さらに一部の研

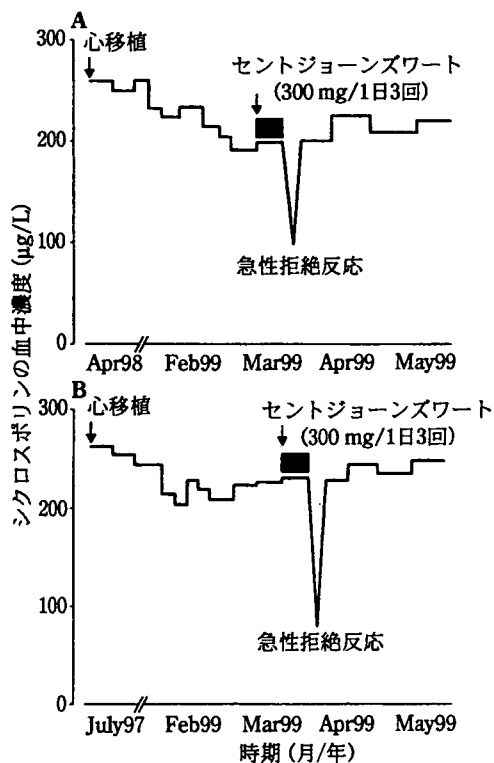


究では、それに伴い薬理効果にも影響を及ぼすことが報告されている。このグレープフルーツジュースによる相互作用は、食品やサプリメントと医薬品との相互作用の中でも広く注目されており、この「飲み合わせ」を気にかける患者も増えてきた。現在までの研究から、グレープフルーツ中に含まれるフラノクマリン類（ベルガモチン、ジヒドロキシベルガモチン）が代謝酵素であるCYP3A4を阻害することが明らかにされている。そのためグレープフルーツジュースと医薬品を併用した場合、消化管における医薬品の代謝が阻害され循環血中に移行する薬物量が多くなり、血中濃度が上昇する。一方、静脈内投与された医薬品の代謝はグレープフルーツジュースを併用しても影響を受けないことから、肝臓中の代謝酵素はグレープフルーツ中の物質によって阻害されないと考えられる。グレープフルーツジュースと医薬品の相互作用は、カルシウム拮抗薬のほかにも、シクロスポリン（免疫抑制薬）、テルフェナジン（抗アレルギー薬）、HMG-CoA還元酵素阻害薬（高脂血症治療薬）などのCYP3A4で代謝される医薬品において報告されている。

最近、代謝を受けないフェキソフェナジン（抗アレルギー薬）の消化管吸収がグレープフルーツジュースだけでなく、オレンジジュースやリンゴジュースによっても著しく阻害されることが報告されている<sup>11)</sup>。この相互作用のメカニズムとして注目されてきているのが、小腸に存在する薬物トランスポーターである。それらのジュース中に含まれるフラボノイド類（ナリンギン、ナリンゲニン）が、薬物を消化管から血液中へと輸送するタンパクである有機アニオントランスポーター(OATP)1B1を阻害することで、フェキソフェナジンの血漿中濃度の低下を引き起こすことが示唆されている。その他、薬物を消化管上皮細胞から管腔内へ排出するトランスポーターであるP糖タンパク質を介する相互作用も注目されている。しかし、薬物トランスポーターを介する相互作用は現在のところ明確ではなく、今後のさらなる検討が望まれている。

### 3.2 セントジョーンズワート

セントジョーンズワート（セイヨウオトギリソウ、St. John's wort）は、うつ状態に対するヒトでの有効性が示唆されている健康食品である<sup>12)13)</sup>。セントジョーンズワートは薬物代謝酵素であるシトクロムP450を誘導するため、この酵素で代謝される多くの医薬品との相互作用が知られている<sup>14)</sup>。日本では2000年5月、厚生省がセントジョーンズワート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。薬物代謝酵素（特に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、テオフィリン（気管支拡張薬）、ワルファ



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（300 mg含有、ヘベリシンとして0.9 mg）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（150 µg/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。  
Ruschitzkaら：Lancet, 355, 548 (2000) より一部改変<sup>15)</sup>

図3 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

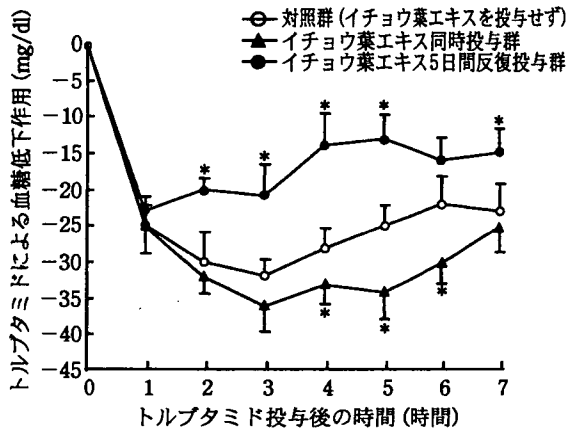
リン（血液凝固防止薬）、経口避妊薬の効果が減少する可能性がある。セントジョーンズワートと医薬品の相互作用の例として、CYP3A4で代謝を受ける薬物であるシクロスポリンとの相互作用の2症例が報告されている（図3）<sup>15)</sup>。これらの症例はいずれも末期虚血性心疾患のため心移植を施行された男性患者で、移植後、シクロスポリンやアザチオプリン等の免疫抑制薬の投与でコントロールされており、シクロスポリンの血中濃度も安定していた。その後、市販のセントジョーンズワート含有食品（抽出物300 mg含有）を1日3回摂取したところ、摂取開始3週間後にシクロスポリンの血中濃度の低下と急性拒絶反応が認められた。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。

### 3.3 イチョウ葉エキス

イチョウ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）の有用性に関する臨床試験が行われ、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>16)</sup>。

筆者らは、イチョウ葉エキスと医薬品との相互作用に関して検討を行った。イチョウ葉エキスを反復経口投与

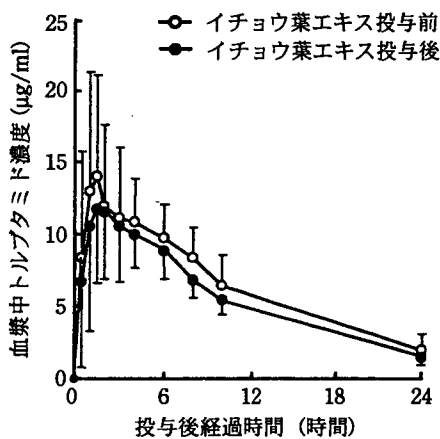


イチョウ葉エキスを 5 日間反復経口投与した老齢ラットでは、抗糖尿病薬のトルブタミド経口投与後の血糖低下作用が対照群に比べ有意に減弱した。一方、同時投与ではその作用は有意に増強した。  
Sugiyama ら: *Food Chem. Toxicol.*, 42, 953 (2004) より一部改変<sup>17)</sup>

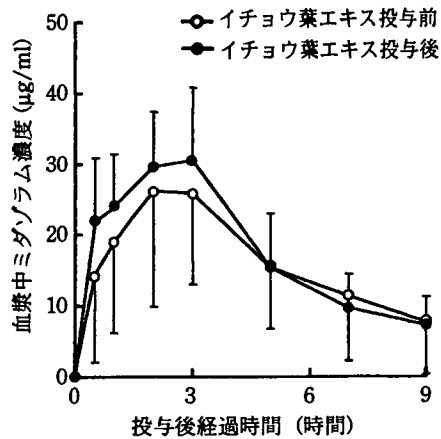
図4 老齢ラットにおけるトルブタミドの血糖低下作用に及ぼすイチョウ葉エキスの同時投与ないし5日間反復投与の影響

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4)<sup>17)</sup>。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。さらにイチョウ葉エキスと医薬品との相互作用をヒトにおいても明らかにするために、健康人にイチョウ葉エキスを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-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)<sup>18)</sup>。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ことを示唆している。CYP2C9 はスルホニルウレア薬 (抗糖尿病薬)、ワルファリン、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (降圧薬) などの代謝に関与し、CYP3A4 はベンゾジアゼピン系薬物 (鎮静・抗不安薬)、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、これらの医薬品とイチョウ葉エキスの併用は薬物動態上の相互作用を起こし、医薬品の作用が変化する可能性がある。筆

(A) トルブタミド (CYP2C9)



(B) ミダゾラム (CYP3A4)



イチョウ葉エキスを 28 日間服用することにより、トルブタミドの血漿中濃度は減少し、ミダゾラムの血漿中濃度は増加した。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している。  
Uchida ら: *J. Clin. Pharmacol.*, 46, 1290, (2006) より一部改変<sup>18)</sup>

図5 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

者らの結果は、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らの報告<sup>19)</sup>とも一致するが、一方、Gurleyらは12名の健常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ことを報告している<sup>20)</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。

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ことが知られている。さらに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、チクロピジン（抗血小板薬）との併用によりその薬理作用を増強することが報告されている。また健常な33歳女性における両側性くも膜下出血<sup>21)</sup>、70歳のアスピリン（抗血小板薬）併用者での眼底出血<sup>22)</sup>、78歳のワルファリン併用者での脳出血<sup>23)</sup>とイチョウ葉エキス摂取との関連を示唆する症例も報告されており、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ルファリンの維持量を変化させなかったことが報告されている<sup>24)</sup>。

#### 4 おわりに

近年の代替医療やサプリメントへの関心の高まりから、健康食品やサプリメントと医薬品との相互作用に注意する必要がある。しかし、医薬品とは異なりメディカルハーブを含めいわゆる健康食品の摂取は通常、一般消費者の判断によって行われる。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>25)</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およ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。

本稿では、健康食品・サプリメントと医薬品の相互作用に関する知見を、筆者らの検討も含め紹介した。ところでサプリメントと医薬品との相互作用の検出は多くの場合、薬物の血漿中濃度を測定することで行われる。また相互作用のメカニズムの解明には、相互作用を惹起する原因物質の同定が望ましい。加えて、健康食品やサプリメント中の活性成分の探索は、それらの有効性を科学的に解明する上で重要な情報を提供する。従って、健康食品やサプリメントの有効性および安全性についての基礎的研究の場合には、成分の同定や定量に関する高

度な分析技術が不可欠であるし、臨床の薬物治療においては迅速かつ簡便な薬物の分析法が必要とされる。いずれにしろ、これらの研究や分析法の確立には高い専門的能力を備えた分析化学者の活躍が期待される。

代替医療や健康食品へ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用性と安全性に加え、医薬品との相互作用について評価することは、健康食品の適正使用に大きく寄与すると考えられる。今後、これらのエビデンス構築のために薬剤師、医師、薬理・薬物動態研究者と分析化学者との間の協力が一層望まれる。

#### 文 献

- 1) 辻 彰編：“新薬剤学”，p. 152 (2007)，(南江堂)。
- 2) 加藤隆一：“臨床薬物動態学”，p. 155 (2003)，(南江堂)。
- 3) 千葉 寛：ファルマシア，31, 992 (1995)。
- 4) 古泉秀夫，荒 義昭：“飲食物・嗜好品と医薬品の相互作用”，(1998)，(じほう)。
- 5) 澤田康文：“薬と食の相互作用”，(2006)，(医薬ジャーナル社)。
- 6) M. L. Chavez, M. A. Jordan, P. I. Chavez: *Life Sci.*, 78, 2146 (2006)。
- 7) 澤田康文：“特集 薬と食・西洋薬と漢方薬の相互作用”，薬局，52, 1 (2001)。
- 8) 梅垣敬三，中西朋子，瀧 優子，佐藤陽子，卓 興綱：臨床栄養，109, 781 (2006)。
- 9) Z. Hu, X. Yang, P. C. Ho, S. Y. Chan, P. W. Heng, E. Chan, W. Duan, H. L. Koh, S. Zhou: *Drugs*, 65, 1239 (2005)。
- 10) D. G. Bailey, J. Malcolm, O. Arnold, J. D. Spence: *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 46, 101 (1998)。
- 11) M. Cvetkovic, B. Leake, M. F. Fromm, G. R. Wilkinson, R. B. Kim: *Drug Metab. Dispos.*, 27, 866 (1999)。
- 12) K. Linde, G. Ramirez, C. D. Mulrow, A. Pauls, W. Weidenhammer, D. Melchart: *BMJ*, 313, 253 (1996)。
- 13) R. Brenner, V. Azbel, S. Madhusoodanan, M. Pawlowska: *Clin. Ther.*, 22, 411 (2000)。



内田信也 (Shinya UCHIDA)

静岡県立大学薬学部 (〒422-8526 静岡市駿河区谷田52-1)。静岡県立大学大学院薬学研究科博士後期課程終了。博士(薬学)。<現在の研究テーマ>医薬品の体内動態と薬効・副作用発現，医薬品と食品の併用効果・相互作用に関する研究。<主な著書>“クスリのことがわかる本”(分担執筆)(地人書館)。  
E-mail: suchida@u-shizuoka-ken.ac.jp



山田静雄 (Shizuo YAMADA)

静岡県立大学薬学部 (〒422-8526 静岡市駿河区谷田52-1)。静岡薬科大学大学院薬学研究科博士後期課程終了。薬学博士。<現在の研究テーマ>医薬品の体内動態と薬効・副作用発現，受容体を標的とした創薬と適正な薬物治療の予測，医薬品と食品の併用効果・相互作用に関する研究。<主な著書>“新薬剤学”(分担執筆)(南江堂)。  
E-mail: yamada@ys7.u-shizuoka-ken.ac.jp

- 14) R. Madabushi, B. Frank, B. Drewelow, H. Derendorf, V. Butterweck : *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **62**, 225 (2006).
- 15) F. Ruschitzka, P. J. Meier, M. Turina, T. F. Luscher, G. Noll : *Lancet*, **355**, 548 (2000).
- 16) 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”，p. 1120 (2004)，(日経BP社)。
- 17) T. Sugiyama, Y. Kubota, K. Shinozuka, S. Yamada, K. Yamada, K. Umegaki : *Food Chem. Toxicol.*, **42**, 953 (2004).
- 18) S. Uchida, H. Yamada, X. D. Li, S. Maruyama, Y. Ohmori, T. Oki, H. Watanabe, K. Umegaki, K. Ohashi, S. Yamada : *J. Clin. Pharmacol.*, **46**, 1290 (2006).
- 19) M. Smith, K. M. Lin, Y. P. Zheng : *Clin. Pharmacol. Ther.*, **69**, PIII-89 (2001).
- 20) B. J. Gurley, S. F. Gardner, M. A. Hubbard, D. K. Williams, W. B. Gentry, Y. Cui, C. Y. W. Ang : *Clin. Pharmacol. Ther.*, **72**, 276 (2002).
- 21) J. Rowin, S. L. Lewis : *Neurology*, **46**, 1775 (1996).
- 22) M. Rosenblatt, J. Mindel : *N. Eng. J. Med.*, **336**, 1108 (1997).
- 23) M. K. Matthews, Jr : *Neurology* **50**, 1933 (1998).
- 24) J. Engelsen, J. D. Nielsen, K. Winther : *Thromb. Haemost.*, **87**, 1075 (2002).
- 25) 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>〉

