

機能性および概要

1. 前立腺肥大とノコギリヤシ

前立腺肥大 (benign prostatic hyperplasia ; BPH) は、前立腺組織の肥大による機械的閉塞や前立腺平滑筋の過緊張による機能的閉塞により排尿困難や残尿などが認められる疾患であり、その有病率は高く加齢とともに増加することから、これらに対する有効かつ安全な治療法の確立が切望されている。BPH の薬物治療には、一般的に α_1 遮断薬や抗アンドロゲン薬が使用されているが、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いる。また、BPH 患者の約半数においては膀胱刺激症状 (頻尿, 尿失禁) も発現することから、抗コリン薬を併用される場合が多い。

米国カンザス大学の泌尿器外来を受診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ること、また年齢が上がるにつれその使用率も高まることが報告されている¹⁾。

2. ノコギリヤシについて

ヤシ科シュロ属のノコギリヤシは北米原産の灌木で、南東部の海岸地帯に自生している。ノコギリヤシ果実抽出液 (saw palmetto extract ; SPE) はヨーロッパでは BPH に対する治療薬として用いられ、また本邦でも健康食品として注目されている。SPE は飽和・不飽和脂肪酸類が 90% 以上を占め、その他脂肪アルコールやステロールが含まれている。SPE の薬理作用としては、 5α -リダクターゼ阻害作用、アンドロゲン受容体遮断作用、抗炎症作用、細胞増殖抑制作用など、主に前立腺の肥大を抑制する作用が *in vitro* 試験において報告されている²⁾。しかし、SPE の *in vivo* における排尿機能に対する作用や、BPH および過活動膀胱などの薬物治療において標的部位となる下部尿路 α_1 受容体およびムスカリン性受容体に対する作用、また長期投与による安全性や医薬品等との相互作用・併用効果などについては明らかでない。

BPH による排尿症状を緩和する目的で販売されている SPE の機能性と安全性に関する最近の研究結果を概説する。

3. ノコギリヤシの薬理作用

(1) 排尿機能に対する作用

0.1% 酢酸注入による頻尿モデルラットに SPE (12 および 20mg/kg) を十二指腸内投与したところ、排尿間隔、1 回排尿量および膀胱容量が投与量に依存して有意に増加し、SPE による頻尿改善作用が認められた (図-1, 図-2)。一方、生理食塩水注入による正常ラットにおいては、SPE の 60mg/kg 投与でのみ頻尿改善作用が認められた (図-2)³⁾。SPE の頻尿改善作用は、酢酸誘発頻尿ラットにおいては正常ラットに比べ低用量で発現したことから、病態特異的である可能性が示された。

ところで、SPE は高カリウム、ノルエピネフリンおよび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^{4), 5)} 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と考えられる。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⁶⁾ 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⁷⁾ ことから、SPE は下部尿路神経活性を低下させることも推定される。

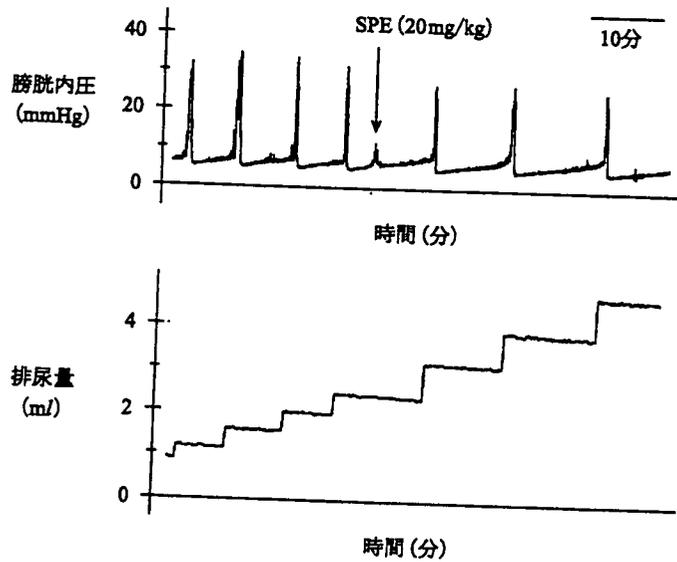


図-1 0.1%酢酸誘発頻尿モデルラットにおける SPE 投与時の膀胱内圧および排尿量の変化

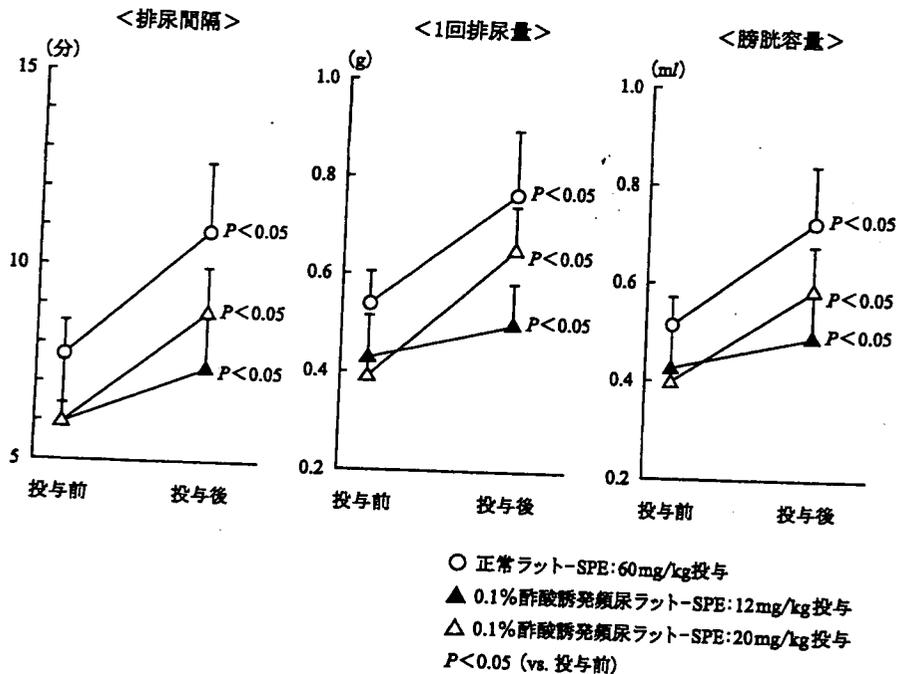


図-2 0.1%酢酸誘発頻尿モデルラットおよび正常ラットにおける SPE 投与前後の排尿パラメーターの変化

(2) 下部尿路受容体に対する作用

下部尿路に存在する受容体(α_1 , ムスカリン性およびL型Ca拮抗薬受容体)に対するSPEの結合活性を検討した *in vitro* 試験において, SPEはラット前立腺 α_1 受容体 $[^3\text{H}]$ prazosin, 膀胱ムスカリン性受容体 $[^3\text{H}]$ NMSおよびL型Ca拮抗薬受容体(+)- $[^3\text{H}]$ PN 200-110の特異的結合を濃度依存的に抑制したことから, これら各受容体に結合することが示された(図-3)。また, SPEの受容体に対する作用は図-1, 図-2で認めた頻尿改善作用の発現に寄与すると考えられた。SPEのムスカリン性受容体とL型Ca拮抗薬受容体に対する結合活性についてはこれまで報告がなく, 抑制定数(IC_{50} 値)からその結合活性が α_1 受容体に比べムスカリン性およびL型Ca拮抗薬受容体に対し2~4倍高いことは興味深い知見である。さらに, SPEはヒト前立腺 α_1 受容体への $[^3\text{H}]$ prazosin特異的結合, ならびにヒト膀胱,

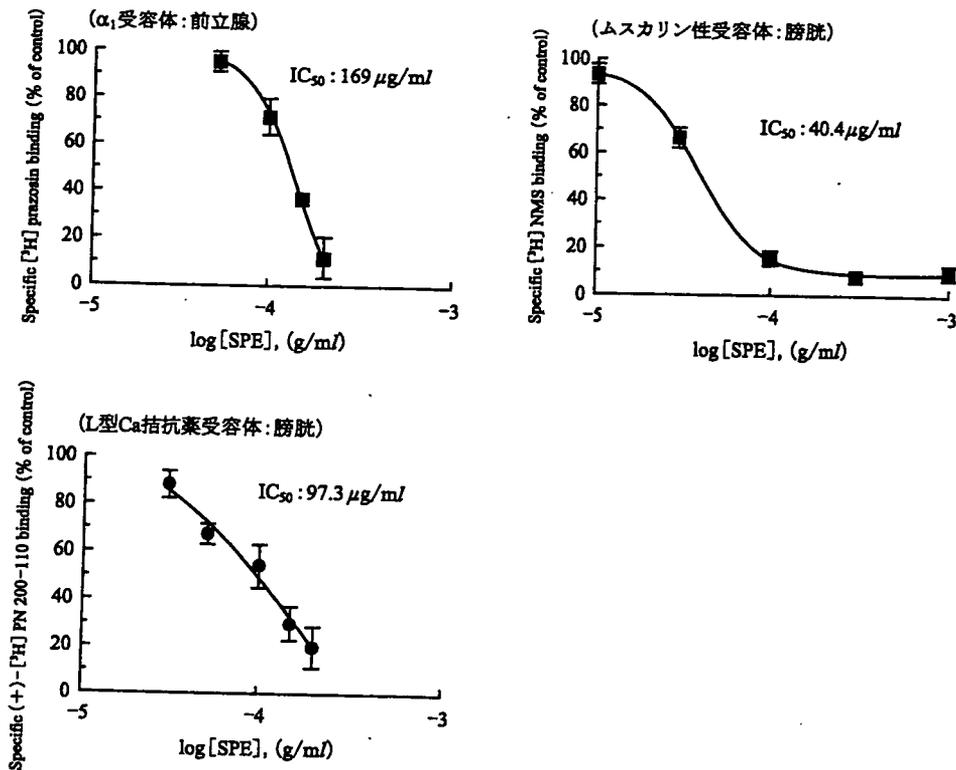


図-3 ラット前立腺および膀胱における SPE の各種受容体に対する抑制作用

前立腺および耳下腺ムスカリン性受容体への³H NMS 特異的結合を濃度依存的に抑制した(図-4)。これより、SPE はヒト組織の α_1 受容体およびムスカリン性受容体に対しても結合活性を有することが示され、臨床における SPE の作用発現の一部にこれら受容体遮断が関与している可能性が考えられる。

次に、*in vivo*での SPE の作用を検討した。正常ラットに対する SPE (0.6, 6, 60mg/kg) の4週間反復経口投与により、前立腺 α_1 受容体数(³H prazosin 特異的結合の最大結合部位数: Bmax)は対照群と比べ有意に増加した(図-5)。一方、膀胱ムスカリン性受容体数(³H NMS 特異的結合の Bmax)は SPE 投与により有意に減少した(図-5)。また、テストステロンをラットに4週間反復投与(BPHモデルラット)した場合、BPHモデルラット前立腺において³H prazosin 特異的結合の Bmax は正常ラットに比べ有意に増加し、 α_1 受容体数の増加が認められた(図-6)。さらに、テストステロンと SPE (6および60mg/kg)の反復投与は、テストステロン投与による前立腺 α_1 受容体数の増加に対し抑制傾向を示した(図-6)。これより、SPE は排尿障害の薬物治療において標的となる α_1 受容体およびムスカリン性受容体に対し、*in vivo*

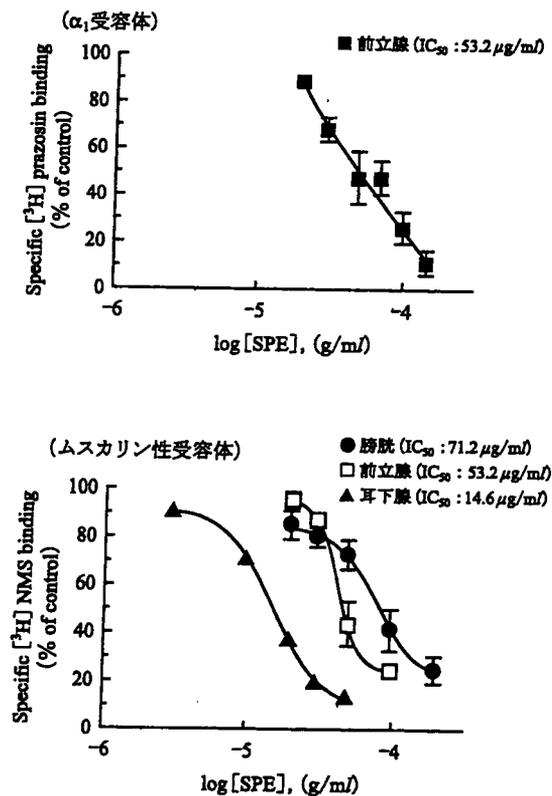
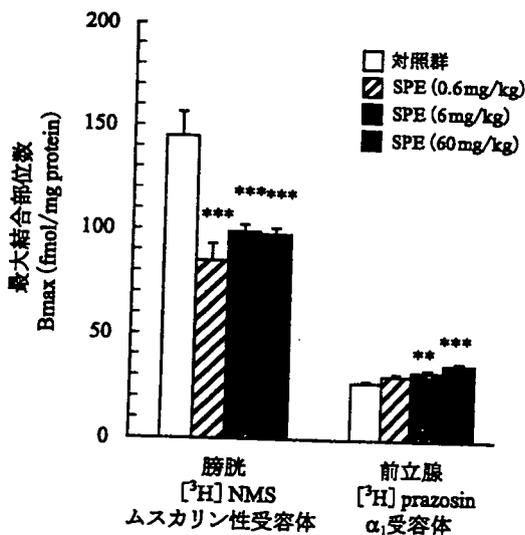
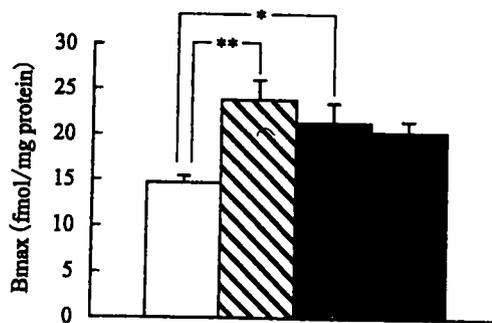


図-4 ヒト組織における SPE の各種受容体に対する抑制作用



** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$ (vs. 対照群)

図-5 正常ラットの膀胱 α_1 受容体数 ($[^3\text{H}]$ prazosin 特異的結合の最大結合部位数: B_{max}) および膀胱ムスカリン性受容体数 ($[^3\text{H}]$ NMS 特異的結合の B_{max}) に対する SPE (0.6, 6, 60mg/kg) 4週間反復経口投与の影響



* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$ (vs. 正常ラット)

図-6 テストステロン処置ラットの膀胱 α_1 受容体数 ($[^3\text{H}]$ prazosin 特異的結合の B_{max}) に対する SPE (6 および 60mg/kg) 4週間反復投与の影響

において結合活性を示すことが明らかとなった。

以上の結果から、SPE は臨床で汎用されている自律神経系受容体拮抗薬と類似した作用機構により、BPH などに伴う下部尿路の閉塞性および刺激性症状を改善することが考えられた。本研究結果は、SPE の下部尿路に対する新たな薬理作用を提示するもので、今後 SPE の排尿障害における臨床作用を考えるうえで有用な知見になるとと思われる。

安全性評価

1. ノコギリヤシの安全性および薬物相互作用

(1) 血液検査値および肝薬物代謝酵素活性に対する影響

SPE (6 および 60mg/kg) をラットに 4 週間反復投与した時の血液臨床検査値および肝薬物代謝酵素系への影響について検討した。その結果、SPE (60mg/kg) 投与によりアルブミン含量が対照群と比べ有意に増加した以外は、総タンパク、トリグリセリド、リン脂質、総コレステロール、GOT、GPT、ALP、 γ -GTP 値に有意な差はなかった (表-1)。また、SPE (6 および 60mg/kg) の 4 週間反復投与によりラット肝薬物代謝酵素活性はいずれの投与量においても対照群と有意な差はなかった (図-7)。

(2) 臨床での有効性と安全性

重症 BPH 患者を対象に α_1 遮断薬のタムスロシンと SPE (320mg/日) の無作為二重盲検試験において、SPE はタムスロシンと同程度あるいはそれ以上の排尿障害症状改善作用を示すこと⁸⁾、また中程度の BPH 患者を対象に 5 α -リダクターゼ阻害薬のフィナステリドと SPE を比較した臨床試験においても、SPE はフィナステリドと同程度の排尿障害症状改善作用を示し、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⁹⁾が報告されている。

肝薬物代謝酵素であるシトクロム P450 (CYP) に対する SPE の影響について、12 名の健常者に対して

表-1 ラット血液臨床検査値に対する SPE(6 および 60mg/kg)4 週間反復投与の影響

	Control	SPE 6mg/kg	SPE 60mg/kg
総タンパク (g/dl)	5.94±0.12	6.20±0.12	6.40±0.17
アルブミン (g/dl)	4.01±0.09	4.25±0.07	4.40±0.10*
トリグリセリド (mg/dl)	37.0±5.2	32.7±6.1	34.0±3.9
リン脂質 (mg/dl)	99.4±4.3	89.2±4.8	89.0±5.3
総コレステロール (mg/dl)	50.6±3.1	47.7±3.5	47.5±3.3
GOT (IU// at 37°C)	97.0±4.2	120±20	104±5
GPT (IU// at 37°C)	41.1±2.6	46.8±7.7	40.7±1.9
ALP (IU// at 37°C)	365±21	399±23	382±22
γ-GTP (IU// at 37°C)	< 2	< 2	< 2

GOT : glutamic oxaloacetic transaminase, GPT : glutamic pyruvic transaminase, ALP : alkaline phosphatase, γ-GTP : γ glutamyl transpeptidase

* : Control と比べて有意差あり, P < 0.05

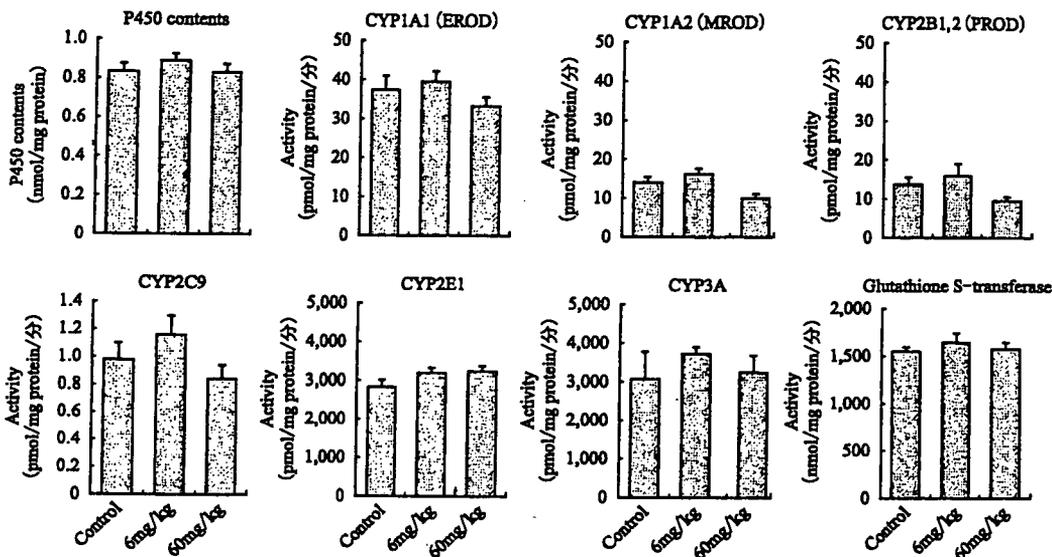


図-7 ラット肝薬物代謝酵素活性に対する SPE(6 および 60mg/kg)4 週間反復投与の影響

SPE(160mg, 1日2回)を28日間投与した結果, CYP1A2, 2D6, 2E1, 3A4のいずれに対しても有意な変化を及ぼさなかった¹⁰⁾。これより, 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示唆されている。

2. まとめ

SPEは, 臨床用量より高用量を用いた動物試験から前立腺肥大の抑制効果が, *in vitro* 試験から5α-リダクターゼ阻害作用やアンドロゲン受容体遮断作用が報告されている。上述したように, SPEは, 酢酸誘発頻尿ラットにおいて, 排尿間隔を有意に延長し, 1回排尿量を有意に増加したことから, 頻尿改善作用を示すことが明らかになった。SPEは, 排尿障害の発症に関与する前立腺α₁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とから, 臨床薬と類似した作用機構により, 前立腺肥大における閉塞性ならびに刺激性排尿症状を改善することが示唆される。さらに, SPEの反復投与は, ラットにおける血液検査値ならびに肝薬物代謝酵素活性に影響しなかったことから, SPEは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と考えられる。このように, ノコギリヤシの有効性および安全性の科学的検証がその適正使用において重要となる。

[山田静雄/藤野(隠岐)知美]

文 献

- 1) Gutow, S. (2003) *J. Urol.*, 169, p.16A
- 2) Koch, E. (2001) *Planta Med.*, 67(6), p.489-500
- 3) Oki, T., et al. (2005) *J. Urol.*, 173(4), p.1395-1399
- 4) Gutierrez, M., et al. (1996) *Gen. Pharmacol.*, 27(1), p.171-176
- 5) Gutierrez, M., et al. (1996) *Planta Med.*, 62(6), p.507-511
- 6) Ordway, R. W., et al. (1991) *Trends Neurosci.*, 14(3), p.96-100
- 7) Birder, L. A. and de Groat, W. C. (1992) *J. Neurosci.*, 12(12), p.4878-4889
- 8) Debruyne, F., et al. (2004) *Eur. Urol.*, 45(6), p.773-780
- 9) Carraro, J. C., et al. (1996) *Prostate*, 29(4), p.231-240
- 10) Gurley, B. J., et al. (2004) *Clin. Pharmacol. Ther.*, 76(5), p.428-440

前立腺肥大症に対する 補完代替療法の現状と将来

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教授

伊藤由彦

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

近年、補完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・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、この傾向は今後もますます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懸念される。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いまだ十分とはいえず、安全性に関しても信頼できる情報の提供も行われていない。本稿では、泌尿器科における代替医療、前立腺肥大に対する健康食品として注目されているノコギリヤシ果実エキスについて概説する。

補完代替医療 (complementary alternative medicine ; CAM) は、現代西洋医学領域において、科学的未検証および臨床未応用の医学・医療体系の総称と定義される (日本補完代替医療学会)。これには、ビタミン、微量元素などのサプリメント、薬効食品・健康補助食品 (抗酸化食品群、免疫賦活食品、各種予防・補助食品など)、ハーブ療法、アロマセラピー、中国医学 (中薬療法、鍼灸、指圧、気功)、インド医学、食事療法、免疫療法、精神・心理療法、温泉療法、酸素療法などがある。医療先進国の米国では補完代替医療がとても盛んであることから、1992年に米国立衛生研究所 (NIH) 内に代替医療事務局 (office of alternative medicine ; OAM) が設立され、1998年には米国国立代替医療センター (NCCAM) への昇格とともに、年々予算も増額している。また、現在全米の医学校の約60%で、代替医療に関する

図1 ノコギリヤシと果実



表1 ノコギリヤシ果実エキス (SPE) の化学組成

脂肪酸	含有量 (%)	脂肪アルコールとステロール	含有量 (%)
総脂肪酸	93.5	脂肪アルコール	0.20
飽和脂肪酸	59.8	ヘキサコサノール	0.017
カブロン酸	1.5	オクタコサノール	0.146
カプリル酸	2.3	テトラコサノール	0.004
カプリン酸	2.5	トリアコンタノール	0.033
ラウリン酸	30.2		
ミリスチン酸	12.0	ステロール	0.32
パルミチン酸	9.5	カンベステロール	0.07
ステアリン酸	1.8	スチグマステロール	0.03
不飽和脂肪酸	33.7	β-シトステロール	0.22
オレイン酸	28.5		
リノール酸	4.6		
リノレイン酸	0.6		

(サバルセレクト Sabalselect™ : Indena S. p. A. <http://www.indena.it/pdf/sabalselect.pdf>)

講義も行われている。NCCAMのミッションは、「①代替療法の効果を科学的に検証し、評価する、②代替医療研究者を養成する、③代替医療に関する確かな情報を、一般市民や専門職に伝える」こととしている。

カンザス大学医療センターのGutow¹⁾は、同センターの泌尿器外来に来院した男性を対象に、前立腺に対して効果があるといわれている代替医療食品の利用率を調査した結果から、302例中約55%がなんらかの代替医療食品を使用していたことを報告している。その食品としては、ビタミンE (73%)、ビタミンD(34%)、亜鉛(34%)、豆製品(24%)、ノコギリヤシ (24%)、複合ビタミン (22%)、セレン (19%) などがある。ビタミンを除いた代替医療食品の使用率は45%で、泌尿器系疾患の男性に一般的に普及し、使用目的は前立腺の健康 (43%)、健康状態全般 (41%)である。年齢と使用率では、40歳未満が30~35%、40歳以上が60~70%で、年齢が上がるにつれ、その使用率も高まる傾向にある。患者は代替医療食品の使用について医師に伝えないことが多く、使用によっては泌尿器系疾患の

診断および治療に影響を及ぼすことも多いため、患者の基礎評価を行う際には代替医療食品の使用についての質問も合わせて行うことが望ましいとしている。著者らは、α遮断薬の長期治療を受けている前立腺肥大患者を対象に健康食品の使用状況を調査した結果、64.2%の患者が健康食品を併用しており、その種類は35種と多岐にわたり、ノコギリヤシがビタミン薬、ウコンに次いで多いことを認めている²⁾。



ヤシ科シュロ属のノコギリヤシ (図1)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・インデナ社のノコギリヤシ果実エキス (Saw palmetto extract ; SPE, SABALSELECT) は、飽和・不飽和脂肪酸が90%以上を占め、その他、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 (表1)。SPEの薬理作用

としては、5 α -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、鎮痙作用などが知られている³⁻⁵⁾ (図2, 3)。

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、一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^{3,6)} (図4)、このSPEの作用は正常ラットに比べ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⁷⁾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。SPEの主な含有成分である遊離脂肪酸は、K⁺、Na⁺、Ca²⁺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思われる。



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では、SPEはラット前立腺 α_1 受容体、膀胱ムスカリン性受容体とカルシウム拮抗薬受容体に対し結合活性を示し(図5)、その作用様式は非競合的であることが示されている^{3,6,8)}。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の

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) の薬理作用のメカニズム

ノコギリヤシ果実エキス (SPE) は、5 α -reductase阻害作用、アンドロゲン受容体遮断作用、抗炎症作用および細胞増殖抑制作用を示す。

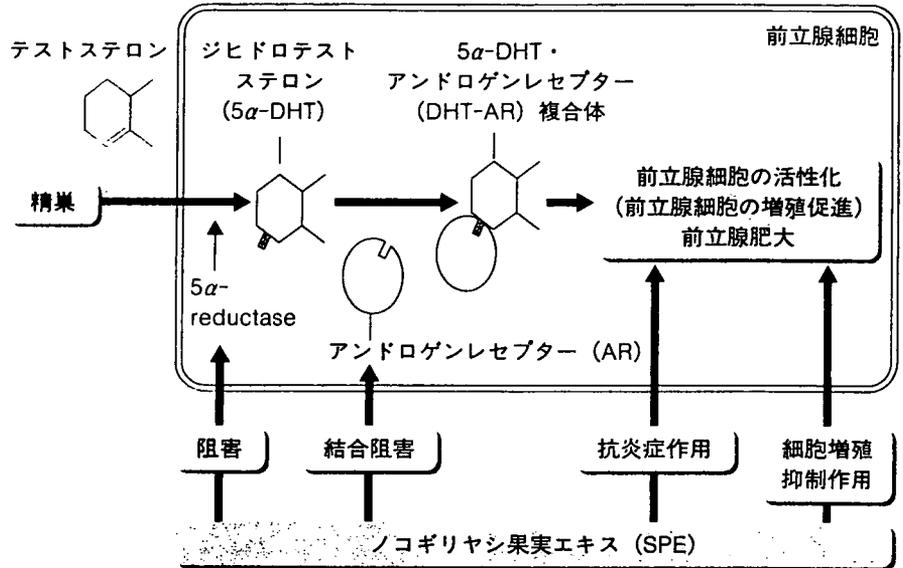
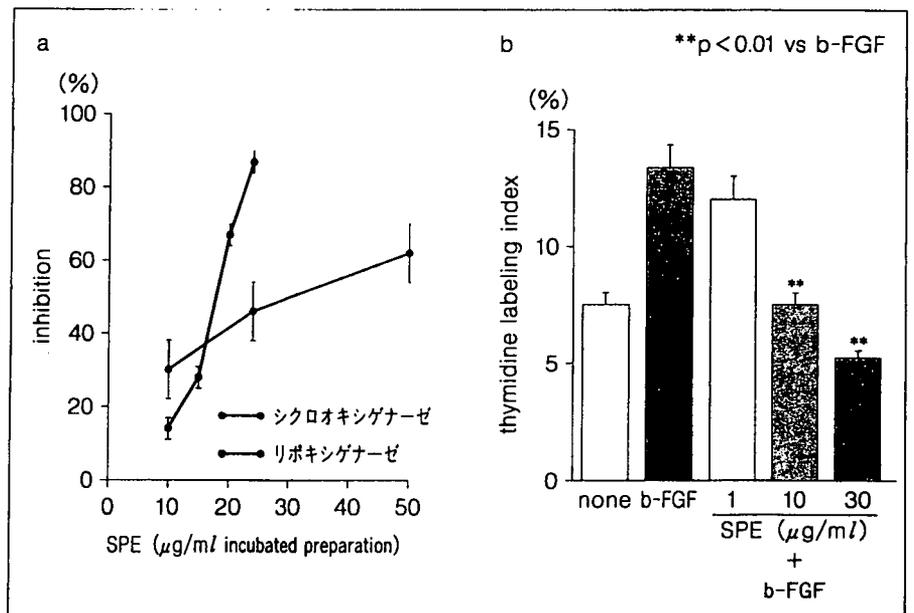


図3 ノコギリヤシ果実エキス (SPE) の抗炎症作用 (a) と細胞増殖抑制作用 (b)

a: SPEはシクロオキシゲナーゼおよびリポキシゲナーゼ活性を濃度依存的に阻害する。
b: SPEはb-FGF誘導ヒト培養前立腺細胞の増殖を濃度依存的に阻害する。



(文献4, 5より引用改変)

図4 麻酔下ラットのシストメトリーにおけるノギリヤシ果実エキス (SPE) の頻尿改善作用

a: 生理食塩水注入, SPE: 60mg/kg十二指腸投与時のシストメトログラム。
 b: 0.1%酢酸溶液注入, SPE: 20mg/kg十二指腸内投与時のシストメトログラム。

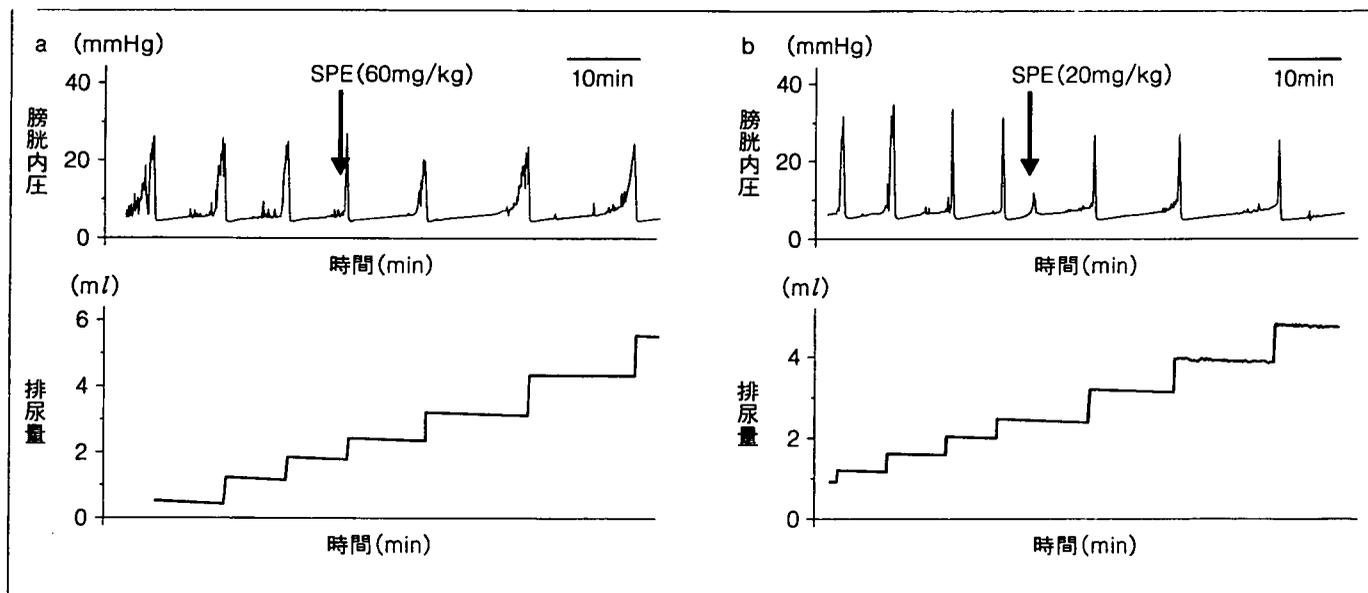
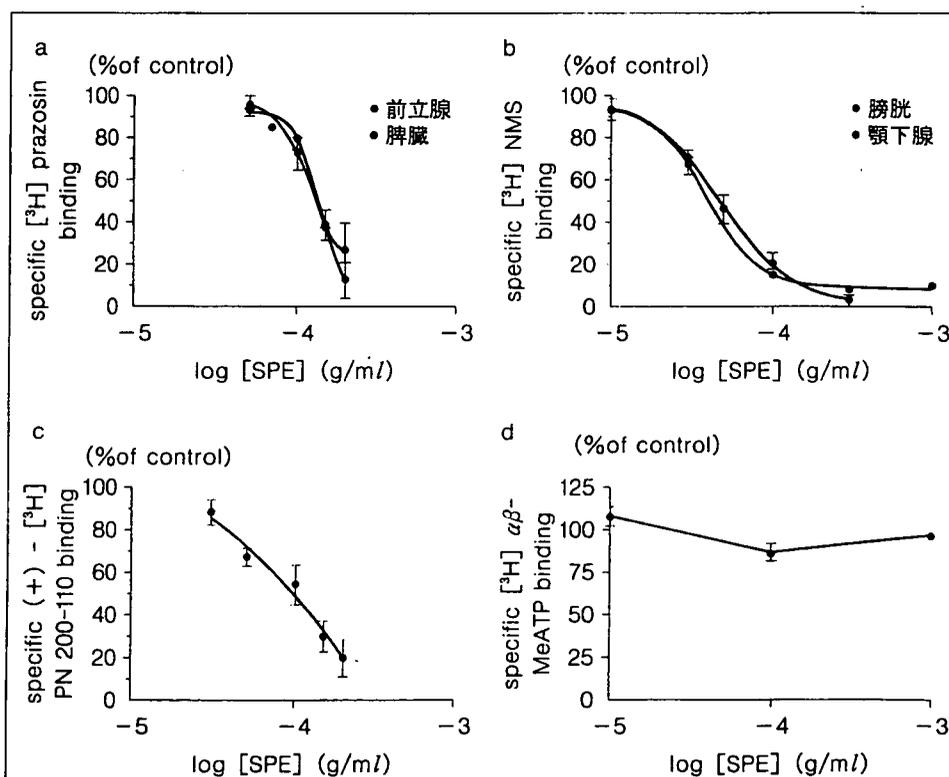


図5 ノギリヤシ果実エキス (SPE) によるラット臓器受容体の結合活性

a: 前立腺および脾臓における $[^3\text{H}]$ prazosin 特異的結合 (α_1 受容体)。
 b: 膀胱および顎下腺における $[^3\text{H}]$ NMS 特異的結合 (ムスカリン性受容体)。
 c: 膀胱における (+)- $[^3\text{H}]$ PN 200-110 特異的結合 (カルシウム拮抗薬受容体)。
 d: 膀胱における $[^3\text{H}]$ $\alpha\beta$ -MeATP 特異的結合 (ATP 受容体)。



(文献3, 6, 8より引用改変)

発現に関与するものと考えられる。SPEはヒト前立腺 α 受容体および膀胱ムスカリン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、ラットへの反復経口投与により、スルピリド誘発前立腺肥大抑制⁹⁾やテストステロン誘発前立腺肥大抑制¹⁰⁾を示した報告がある。著者らは、臨床用量の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 α 受容体数の増加が有意に抑制されることを見出している^{3,11)}。これらの結果から、SPEは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。

SPEを用いた臨床試験を表2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¹¹⁾。

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カ月以上と長い。

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あるいはAUASI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つの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、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。

SPEの実薬対照試験として、4試験が報告されている。Grassoら¹²⁾は、SPEとalfuzosinの比較試験の結果、Boyarsky'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2)。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カ月と比較的長い。動物試験の結果からSPEの効果発現までには2~3カ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¹³⁾は、2002年に報告した試験をさらに層別解析し、重症(IPSS>21) BPH (benign prostatic hyperplasia) 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の効果を検討した結果、SPEはtam-

sulosin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の効果についてもさらなる検証が必要である。

SPEを反復経口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¹¹⁾では、SPE反復投与によりラット血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 γ -GTP値に対し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, 2B, 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。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¹⁴⁾、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かと推察される。

◆ ◆
健康食品などの代替医療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・サプリメントの有効性、医薬品との相互作用

表2 前立腺肥大症患者を対象としたノギリヤシ果実エキス (SPE) を用いた臨床試験

ノギリヤシ果実エキス (SPE) の投与量, 試験期間, IPSS, 最大尿流量率および夜間頻尿に及ぼす影響。* : AUASI ; American Urological Association Symptom Index

Study	治療群	用量	試験期間	IPSS		最大尿流量率		夜間頻尿	
				症例数	変化	症例数	変化	症例数	変化
Bent et al., 2006	SPE	160*2	12m	112	-0.68*	112	0.42		
	placebo	placebo		113	-0.72*	113	-0.01		
Willettts et al., 2003	SPE	160*2	12m			46	1.5		
	placebo	placebo				47	4.4		
Gerber et al., 2001	SPE	160*2	6m	41	-4.4	41	1.0		
	placebo	placebo		44	-2.2	44	1.4		
Marks et al., 2000	SPE (blend)	106*3	6m	21	-2.24	21	1.27		
	placebo	placebo		23	-1.39	23	0.09		
Descotes et al., 1995	SPE	160*2	1m			82	3.42	82	-0.67
	placebo	placebo				94	1.06	94	-0.32
Reece et al., 1986	SPE	160*2	3m			33	2.35	33	-1.0
	placebo	placebo				37	2.3	37	-1.0
Cukier et al., 1985	SPE	2*80*2	2~3m					43	-1.1
	placebo	placebo						47	-0.5
Tasca et al., 1985	SPE	160*2	3m			14	3.3	14	-2.6
	placebo	placebo				13	0.6	13	-1.2
Champault et al., 1984	SPE	2*80*2	1m			46	2.7	47	-1.4
	placebo	placebo				39	0.25	41	-0.5
Boccafroschi et al., 1983	SPE	160*2	2m			11	4.13	11	-2.2
	placebo	placebo				11	1.96	11	-1.0
Emili et al., 1983	SPE	160*2	1m			15	3.37	15	-1.6
	placebo	placebo				15	0.2	15	-0.4
Debruyne et al., 2002	SPE	320*1	12m	350	-4.4		1.79		
	tamsulosin	0.4*1		354	-4.4		1.89		
Carraro et al., 1996	SPE	160*2	6m	464	-5.8		2.68	464	-0.74
	Finasteride	5		477	-6.2		3.26	477	-0.69
Grasso et al., 1995	SPE	160*2	0.75m			31	2.8	32	-1.0
	alfuzosin	7.5				32	4.7	31	-0.9
Adriazola et al., 1992	SPE	160*2	3m			20	1.5	20	-0.2
	Prazosin					22	0.47	22	-0.4
Aliaev et al., 2002	SPE	160*2	60m	26	-8.8		4.13		
Pytel et al., 2002	SPE	160*2	24m	155	-5.33		1.13		
Stepanov et al., 1999	SPE	160*2	3m	100	-6.5		1.4		
	SPE	320*1					1.8		
Gerber et al., 1998	SPE	160*2	6m	46	-7.0	46	-0.7		
Foroutan, 1997	SPE	2*80*2	3m	592	-6.5	592	2.93	592	-1.0
Authie et al., 1987	SPE	2*80*2	3m					500	-2.2

(文献11より引用)

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。

SPEに関するこれまでの基礎および臨床試験から得られた知見は、SPEが前立腺肥大に伴う排尿障害の軽減に対する有効かつ安全な治療の一つであることを示唆している。SPEは組成が複雑で多成分を含むために、その薬理作用の基礎には複数の作用メカニズムが

関与していると考えられる。将来的には、SPEの有効成分が同定され、規格化されれば、臨床薬と同様に、前立腺肥大症状の改善のための一選択肢になることが期待される。

◎文献

- 1) Gutow SH : Complementary medicine use in men presenting to a general academic urology clinic. *J Urol* **169** : 16A, 2003
- 2) 影山慎二, 塩 暢夫, 隠岐知美ほか : 前立腺肥大症患者は α 遮断薬のみで治療に満足しているか? 第11回日本排尿機能学会, 講演要旨集 p148, 2004.
- 3) 鈴木真由美, 隠岐知美, 丸山修治ほか : 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.
- 4) Breu W, Hagenlocher M, Redl K, et al : Anti-inflammatory activity of sabal fruit extracts prepared with supercritical carbon dioxide. In vitro antagonists of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase metabolism. *Arzneimittel-Forschung* **42** : 547-551, 1992.
- 5) Paubert-Braquet M, Cousse H, Raynaud JP, et al : Effect of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) and its major components on basic fibroblast growth factor-induced proliferation of cultures of human prostate biopsies. *Eur Urol* **33** : 340-347, 1998.
- 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) Gutierrez M, García de Boto MJ, Cantabrana B, et al : Mechanisms involved in the spasmolytic effect of extracts from *Sabal serrulata* fruit on smooth muscle. *Gen Pharmacol* **27** : 171-176, 1996.
- 8) Suzuki M, Oki T, Sugiyama T, et al : Muscarinic and α 1-adrenergic receptor binding characteristics of saw palmetto extract in rat lower urinary tract. *Urol* **69** : 1216-1220, 2007.
- 9) Van Coppenolle 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* **43** : 49-58, 2000.
- 10) Rhodes L, Primka RL, Berman C, et al : Comparison of finasteride (Proscar®), a 5α reductase inhibitor, and various commercial plant extracts in in vitro and in vivo 5α reductase inhibition. *Prostate* **22** : 43-51, 1993.
- 11) 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及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.
- 12) 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.
- 13) Debryne F, Koch G, Boyle P, et al : Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an α -blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia : A 1-year randomized international study. *Eur Urol* **41** : 497-507, 2002.
- 14) 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.