

200835019A

厚生労働科学研究費補助金

地域医療基盤開発推進研究事業

統合医療の安全性と有効性に関する研究

平成 20 年度 総括研究報告書

研究代表者 福井次矢

平成 21 (2009) 年 4 月

目 次

I 総括研究報告書

研究代表者 福井次矢	1
------------	---

II 分担研究報告書

1. 川嶋 朗、大出幸子、徳田安春、鶴岡浩樹、福井次矢 代替医療・代替療法についての相談・苦情の実態調査	5
2. 蒲原聖可 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	7
3. 山下 仁 ①金沢市における鍼灸師のB型およびC型肝炎ウィルス感染実態調査 ②鍼の臨床試験の介入に関する報告の統一事項 (STRICTA) 改訂作業	37
4. 竹谷内克彰、福井次矢 整形外科医の脊椎徒手療法に関する認識度の現状調査	41

III 研究班員名簿	55
------------	----

I 総括研究報告書

「統合医療の安全性と有効性に関する研究」

福井 次矢（聖路加国際病院 院長）

【研究要旨】

本研究の目的は、相補・代替医療（CAM）および統合医療の利用状況の現状と有効性・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、できる範囲内で実証すること、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。3 年目の平成 20 年度は、下記の 5 項目について研究を行った。

1. CAM に関する相談・苦情の実態調査を行ったところ、相談・苦情の対象は健康食品、カイロプラクティック・整体、漢方薬、水、鍼灸の順に多かった。
2. サプリメントの適正使用ガイドラインの策定を目的とした予備的調査を行い、サプリメントの有効性・安全性を検証した研究の中には、研究デザインが適切でなく、研究の質に問題のある論文が散見された。
3. 金沢市における鍼灸師の B 型および C 型肝炎ウイルスへの感染実態を調査した結果、一般人口に比べて、それら肝炎ウイルスへの感染率は高くはなかった。
4. 鍼の介入臨床試験に関する報告の国際統一様式（ATRICTA）の改定作業に参加し、わが国の状況を反映することとなった。
5. 整形外科医の脊椎徒手療法に関する認識度の現状調査を行ったところ、脊椎徒手療法と連携する意思のある整形外科医は 37.8% であり、統合医療としての脊椎徒手療法に望まれる課題は、有効性を示すエビデンスの構築、教育内容の充実、資格制度、法の整備などであった。

【目的】

1. CAM に包含される製品やサービスに関連した事象（副作用など）に関する相談・苦情の実態を調査し、被害の実情を知る。
2. サプリメントの有効性・安全性に関するエビデンスを評価・整理し、ガイドライン策定の基礎データとする。
3. 鍼灸師の B 型および C 型肝炎ウイルスへの感染実態を知る。
4. 鍼の介入臨床試験に関する報告の国際統一様式の改訂作業に参加し、わが国の状況に配慮した内容とする。
5. 整形外科医の脊椎徒手療法に関する認識度を明らかにする。

【方法】

1. 保健所や地区医師会へのダイレクトメールによるアンケート調査を行った。
2. 本邦で頻用されるサプリメントの成分やハーブ・薬用植物に関して文献データを網羅的に検索し、EBM の手順でエビデンスの評価・整理を行った。
3. 金沢市内の鍼灸師の B 型・C 型肝炎ウイルス血液検査データを提供してもらい、統計解析した。
4. 分担責任者の一人が、ドイツ・フライブルクにおいて開催された STRICTA 改訂作業会議に参加した。
5. 調査登録パネル医師を有するインターネット調査会社を介して、整形外科医 1600 名を対象として、アンケート調査を行った。

【結果】

1. 相談・苦情の対象は健康食品、カイロプラクティック・整体、漢方薬、水、鍼灸の順に多かった。

2. サプリメントの有効性・安全性を検証した研究の中には、研究デザインが適切でなく、研究の質に問題のある論文が散見された。
3. 鍼灸師のB型およびC型肝炎ウイルスへの感染率は、一般人口に比べて高くはなかった。
4. 鍼の介入臨床試験に関する報告の統一様式 (ATRICTA) の改定に、日本の鍼の特殊性や技術・経験に関する事柄が考慮された。
5. 脊椎徒手療法と連携する意思のある整形外科医は 37.8%であり、有効性を示すエビデンスの構築、教育内容の充実、資格制度、法の整備などが脊椎徒手療法に求められていた。

【結論】

多くの施設で扱っている CAM に関する相談・苦情の内容が明らかになった。心配された鍼灸師の肝炎ウイルス罹患率は高くなかった。CAM の利用ガイドラインを作成するためのデータが整理された。脊椎徒手療法に対して、約 3 分の 1 の整形外科医が連携の意思を持っていた。鍼の介入臨床試験の報告の国際統一様式 (ATRICTA) にわが国の実情を反映させることができた。

A. 目的

本研究の目的は、相補・代替医療 (CAM) および統合医療の利用状況の現状と有効性・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、できる範囲内で実証すること、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。3年目の平成 20 年度は、下記の 5 項目について研究を行った。

- 1) CAM に含まれる製品やサービスに関連した事象についての相談・苦情の実態を調査する。
- 2) サプリメントの適正使用ガイドライン設定を最終目的とした文献の検索とエビデンスの評価を行う。
- 3) 鍼灸師のB型およびC型肝炎ウイルス感染状況を調べ、他の医療従事者、鍼灸受療患者、献血協力者などのウイルス保有状況のデータと比較する。
- 4) 鍼の介入臨床試験の報告の国際統一様式 (STRICATA) の改訂時、わが国の鍼の特殊性や治療経験に関する項目を採用してもらう。
- 5) 整形外科医の脊椎徒手療法に関する認識度を明らかにする。

B. 方法

- 1) 1271 の保健所や保健センター、地区医師会へのダイレクトメールによるアンケート調査を行った。
- 2) 本邦で頻用される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、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。

- 3) 金沢市内の鍼灸師のB型・C型肝炎ウイルスの血液検査データの提供を依頼し、データ分析を行った。
- 4) ドイツ・フライブルクにおいて開催されたSTRICATA改訂作業会議に参加し、鍼の臨床試験の論文記載に関する統一事項について、日本の鍼の特殊性を配慮するよう要請した。
- 5) 医師の市場調査目的のための医師のWEB調査パネル約24,000名を保有する(株)エムシーアイにアンケート調査を依頼した。上記パネルのうち、整形外科を標榜する医師1600名を対象とし、2009年2月10日から2月16日の間、インターネット調査を行った。

C. 結果

- 1) 21.9%の施設から回答があり、対象となったのは、健康食品 (75 件)、カイロプラクティック・整体 (31 件)、漢方薬 (28 件)、水 (20 件)、鍼灸 (17 件)、温熱療法 (13 件)、ホメオパシー (5 件)、心理療法 (5 件)、その他 (12 件) であった。

2) 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が、現時点では有効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。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。通常の診療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、主要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。

3) 2009年3月末の時点で86名(回収率約86%)からデータが得られた。HBs抗原陽性者が1名いたが、HC抗体陽性者はいなかった。

4) 改訂 STRICTA は、わが国の鍼の特殊性に配慮した内容になる予定である。

5) 回答者のうち、脊椎徒手療法と連携する意思のある整形外科医は236名(37.8%)であり、整形外科医が自らの医学的な治療法に対してどのように顧みているかという点が脊椎徒手療法と連携する意思と関わっていた。脊椎徒手療法との連携を希望する整形外科医が脊椎徒手療法に望む条件は、エビデンスの構築(77%)、信頼できる資格制度(56%)や法の整備(51%)であった。また、治療を行う治療者個人に求める条件では、治療実績(78%)、資格の保有(73%)などであった。また、整形外科医が脊椎徒手療法との連携を希望しない理由は、エビデンスが乏しいこと(69%)、施術者の医学的知識への不信(59%)などであった。

D. 考察

1) CAMによる消費者の被害を最少に抑えるために、CAMの安全性や有効性に関するデータベースの構築・一般公開が急務であろう。

2) 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、新たな評価方法を確立し、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。

3) 金沢市における鍼灸師のB型およびC型肝炎ウイルス感染実態調査の結果より、金沢市内の鍼灸師のHBs抗原およびHC抗体の陽性率は、少なくとも相対的に著しく高いとは言えなかった(暫定的結論)。

4) 鍼の臨床試験の介入に関する報告の国際統一様式(STRICTA)が、わが国の研究者にとって準拠しやすいものとなる。

5) わが国で筋骨格系症状に対して提供されている医療の主流は整形外科であるが、整形外科医の中にも問題意識を持っていて脊椎徒手療法との連携を考えている医師がかなりいるのも事実である。今後、統合医療という医療のあり方が望まれるのであれば、将来的に脊椎徒手療法の実存意義は大きくなる。本調査で明らかになった脊椎徒手療法に求められるいくつかの課題は、着実に克服されていく必要がある。

E. 結論

CAMに関わる相談・苦情の頻度については、調査の性質上、明らかにできなかったが、重症な事例もあり、有効性に関するデータの統括・開示も不十分なことと相まって、今後のわが国で早急に対応すべきテーマと思われる。

現代医学の主流である西洋医学とCAMの統合について、その一部である整形外科と脊椎徒手療法の関係でみる限り、CAMのエビデンス構築を含め、臨床能力を保証する態勢作りなど、解決すべき多くの課題がある。

F 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawashima A, Hara O. All Disease Originate from Cold, NAJOM 15: 14-19, 2008
- 2) 山下仁. 大学における刺法の教育について. 日本東洋医学雑誌 2008; 59(2): 256-258.
- 3) 山下仁, 榎田高士, 形井秀一. 鍼灸の安全性: 情報提供と議論の継続の必要性. 全日本鍼灸学会雑誌 2008; 58(2): 179-180.
- 4) 山下仁, 榎田高士. 海外で発生した鍼灸有害事象に関する文献(2003-2006年). 全日本鍼灸学会雑誌 2008; 58(2): 182-184.
- 5) 山下仁. 日本鍼灸に黒船 EBM がやってきた. 鍼灸 OSAKA 2008; 24(2): 183-189.
- 6) 山下仁. 統合医療の普及状況. モダンフィジシャン 2008; 28(11): 1584-1588.
- 7) 山下仁. 鍼灸と EBM: 推進派と反対派のもっともな言い分. 東洋医学とペインクリニック 2008; 38(3,4): 58-64.
- 8) 山下仁. 患者の好みと安全性への配慮が重要. MMJ (The Mainichi Medical Journal) 2009; 5(2): 97.
- 9) 山下仁. 刺絡療法の位置づけと評価: 「Evidence-based 刺絡」を目指す海外の臨床研究者たち. 日本刺絡学会誌「刺絡」 2009; 12(1): 7-11.
- 10) 川嶋朗: 21世紀の医療—統合医療. 久留米内科医会報 62: 2-5, 2008
- 11) 班目健夫 田中朱美 川嶋朗: 疲労の改善. 治療, 90: 568-573, 2008
- 12) 川嶋朗 班目健夫 大野真実 板津寿美 江長内佳代子 間山真美子 菱川望 陣彦 山本竜隆 今田信也. 統合医療の教育. 今, 知っておきたい統合医療. モダンフィジシャン. 28 1589-1592, 2008
- 13) 川嶋朗. 統合医療とホメオパシー. ホメオパシー医学. 1: 34-53, 2008
- 14) 川嶋朗. 統合医療/代替医療診療のコツ 熟練医から“日常さまざまなコツ”を伝授. 治療, 91: 52-53, 2009
- 15) 蒲原聖可. サプリメント・健康食品の科学的根拠. THE BONE. 第23巻 第1号 pp75-77. 2009.
- 16) 蒲原聖可. サプリメント・健康食品の

適正使用における現状と課題. 日本統合医療学会誌. 第1巻第2号 pp21-27. 2008.

- 17) 蒲原聖可. 統合医療における Omics 研究. モダンフィジシャン. Vol.28 No.11. pp1637-1639. 2008.

2. 学会発表

- 1) Masuyama S, Yamashita H, Nakano T, Ohde S, Tokuda Y, Fukui T. Preliminary and Exploratory Study on Specific Adverse Reactions to Acupuncture A Randomized Controlled Trial on Tiredness, Drowsiness and Driving Ability after Treatment. International Council of Medical Acupuncture and Related Techniques (ICMART) XIII World Congress. Budapest, Hungary. Oct.10-12, 2008.
- 2) Yamashita H, Masuyama S. Clinical acupuncture research in Japan. International Symposium for Acupuncture Research - Methodology and Regulation - Daejeon, Korea. Feb.11, 2009.
- 3) Masuyama S, Kurasawa T, Tsukayama H, Yamashita H. Literature review and evaluation of clinical trials on acupuncture in Japan. 第57回全日本鍼灸学会学術大会京都大会. 国立京都国際会館. 5月30日, 2008
- 4) 山下仁. 刺絡の利益とリスクのバランス. 第17回日本刺絡学会学術大会. 森ノ宮医療学園専門学校. 6月29日, 2008.
- 5) 山下仁. 鍼灸と EBM: 推進派と反対派のもっともな言い分. 第44回東洋医学とペインクリニック研究会. 大阪医科大学. 6月29日, 2008.

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」

川嶋 朗 (東京女子医科大学附属青山女性・自然医療研究所 助教授)
大出幸子 (財団法人聖ルカ・ライフサイエンス研究所 研究員)
徳田安春 (聖路加国際病院 一般内科 医長)
鶴岡浩樹 (つるかめ診療所)
福井次矢 (聖路加国際病院 院長)

研究要旨 代替医療・代替療法についての相談・苦情の実態調査

目的: CAM の相談・苦情に関する実態調査を行うことによって、その被害の現状を把握し、CAM 施行者および CAM 施設を管理・監督するのみならず、生活者あるいは患者に正しい情報を提供し、必要に応じた正しい CAM 利用法を整備する。

方法: ダイレクトメールによる調査研究

結果: 多い順に列挙すると、健康食品、カイロプラクティック・整体、漢方薬、水、鍼灸の順番であった。

A. 目的

従来の西洋医学に加えて、最近では相補・代替医療 (CAM) に関心が高まってきており、CAM と西洋医学の優れた部分をあわせて「統合医療」という新たな医療概念が提唱され、生活者や患者へのケアの質を上げるための模索が行われている。

欧米諸国からの従来の報告に加え、わが国においても、高い CAM 利用率とその背景について最近我々が報告した*1。しかしながら、多くの CAM について、その有効性についてのエビデンスはいまだ乏しく、その副作用報告数も少なくない。一方で、一般向けの CAM の情報は氾濫し、生活者あるいは患者にとってその選択が困難になっている現状は由々しき問題であるといえよう。

今回の研究により、CAM 利用に派生した相談・苦情に関する実態調査を行うことによって、その被害の現状を把握し、CAM に含まれる製品やサービスに関連した事象についての一般国民が知っておくべき情報を提供することが出来、また必要に応じた正しい CAM 利用法についての情報提供の整備をすることが可能になると考えられる。

*1 Tokuda Y, Takahashi O, Ohde S, Ogata

H, Yanai H, Shimbo T, Fukuhara S, Hinohara S, Fukui T: Health locus of control and use of conventional and alternative care: a cohort study. *British Journal of General Practice* 2007, 57(541):643-649.

本研究は、補完代替医療に含まれる製品やサービスに関連した事象に対する相談や苦情を調査収集し、その内容を分析検討することを目的とする。

B. 方法

調査票による横断研究。【対象基準】団体あるいは団体の個人会員へのダイレクトメールによるアンケート依頼。【除外基準】ダイレクトメールに回答しなかった者。

【データ収集項目】1) 今までの CAM に関する有害事象の経験と内容 2) CAM 有害事象の対応方法、3) 被害者の基礎情報 4) CAM 有害事象を対応する際に必要と思われるツールについて (添付資料 1)

【実際の手順】東京都保健所、特別区保健所保健センター、政令市保健所・保健センター、市町村保健センター、東京都消費生活総合センター、東京都医師会、東京地区医師会、東京都歯科医師会・東京地区歯科医師会、法律相談センターなど総数 1271 施設へのダイレクトメールによる調査票を

配布する。

【分析方法】連続変数データの比較：t検定またはノンパラメトリック検定。カテゴリデータの比較： χ^2 二乗検定またはフィッシャー検定。多変量解析：多重線形回帰またはロジスティック回帰モデル。

C. 結果

回答率は21.9%であった。

順位と内訳は、健康食品(75件)、カイロプラクティック・整体(31件)、漢方薬(28件)、水(20件)、鍼灸(17件)、温熱療法(13件)、ホメオパシー(5件)、心理療法(5件)の順であった。その他のものも12件あった。

内容的には、健康被害(悪化、無効、副作用など)の他、経済的被害などが主であった。

また、安全性を検索するデータベース、有効性を検索するデータベース、CAMに関する診療ガイドラインを求める医研が多かった。

D. 考察

厚生労働省によると、健康食品による被害報告は、毎年、全国の保健所から30件前後寄せられているという(平成19年3月31日発表による)。

今回、東京都のみ3ヶ月間の調査で178件の相談・苦情が寄せられた。東京の人口を全国の1/10とし、3ヶ月を4倍して単純に1年間の全国のCAM被害を推定すると、 $178 \times 4 \times 10 = 7210$ (件/年/日本)ということになる。

CAMの利用者数は不明だが、有害事象だけでも数千件に及ぶことは推定に難くない。

CAMに関しては、規制をかけること、安全性を検索するデータベース、有効性を検索するデータベース、CAMに関する診療ガイドラインなどを早急に整備する必要があると考えられた。

E. 結論

CAMによる市民(消費者、患者など)の被害を最小限にするためのCAMの規制、安全性を検索するデータベース、有効性を検索するデータベースを作成する必要がある。

CAMに関する診療ガイドラインについ

ては健康食品、カイロプラクティック、ホメオパシーに関するもの本研究班で作成し発表する(別に提出)。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawashima A, Hara O, All Disease Originate from Cold, NAJOM 15: 14-19, 2008
- 2) 川嶋朗: 21世紀の医療—統合医療. 久留米内科医会報 62: 2-5, 2008
- 3) 班目健夫 田中朱美 川嶋朗: 疲労の改善. 治療, 90: 568-573, 2008
- 4) 川嶋朗 班目健夫 大野真実 板津寿美江 長内佳代子 間山真美子 菱川望 陣彦 山本竜隆 今田信也: 統合医療の教育. 今, 知っておきたい統合医療. モダンフィジシャン. 28 1589-1592, 2008
- 5) 川嶋朗: 統合医療とホメオパシー. ホメオパシー医学. 1: 34-53, 2008
- 6) 川嶋朗: 統合医療/代替医療診療のコツ 熟練医から“日常さまざまなコツ”を伝授. 治療, 91: 52-53, 2009

2. 学会発表

特になし

「統合医療の安全性と有効性に関する研究」

蒲原聖可（健康科学大学 客員教授）

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(H19 年度)には、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行った。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。本研究の3年目にあたる本年度(H20 年度)では、本邦で頻用される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、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。

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行った。

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、新たな評価方法を確立し、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。本研究の成果として、統合医療に関する一般向けパンフレットを作成し、サプリメント/健康食品を利用する際の注意事項を示した。

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%以上の方がサプリメントを利用しており、10%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(H19年度)および3年目(H20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、天然物では製造ロットによるばらばらさ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用できない。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して推察さ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。消費者保護の観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、いくつも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年頃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

と分析がさらに求められている。

③ EBM

サプリメントの中には、例えば *Ginkgo biloba* (イチョウ葉) や *Hypericum perforatum* (St John's wort, セントジョーンズワート), *E. purpurea*, *E. angustifolia*, *E. pallida* (Echinacea エキナセア), *Serenoa repens* (ノコギリヤシ) 等のように、比較的多くの RCT (ランダム化比較試験) によって有効性と安全性が示されている成分もある。しかし、一般に、医療用医薬品と比較すると、エビデンスが十分とはいえない。

一方、各国の伝統医療の中で長期間にわたって利用されてきたハーブに関しては、RCT によるデータが十分ではなくても、一定の評価をすべきであるという意見もある。

④ 消費者に対する適切な情報伝達の不足

本邦では公的な研究機関が、消費者に対して、サプリメントについての信頼のできる適切な情報を伝達できていないという問題点がある。また、消費者向けの情報源として、複数のモノグラフが存在する欧米の場合も、モノグラフ・データベースの内容が玉石混濁であるという指摘がある。

⑤ 医師・医療関係者にとって信頼のできる情報の不足

欧米では、医師・医療関係者を対象にしたサプリメントのモノグラフが複数存在し、EBM に関する最新情報にアクセスできる。一方、本邦では、まだ十分とはいえない。

製造規範の相違

サプリメントの安全性をいかに担保するかという問題がある。サプリメント摂取に伴う有害事象を見出したとする症例報告の中には、該当するサプリメント製品の成分解析をせずに、論文を発表しているものがよくみられる。しかし、サプリメント摂取に関連する有害事象を報告するのであれば、本来は、該当する製品の成分解析が不可欠である。

医薬品に対しては、薬事法等の関連法規

によって製造管理及び品質管理規則 (GMP: Good Manufacturing Practice) が厳密に定められている。したがって、医薬品投与に関連した有害事象報告の際には、通常、該当する製品の成分分析の必要性は低い。

しかし、サプリメントは、食品の扱いであるため、医薬品に対する製造規範は適用されない。そのため、商品名や成分名・原材料の表示にかかわらず、有害事象における因果関係や作用機序の解明には、該当する製品の成分分析が欠かせない。

本邦では、医療用医薬品と食品 (サプリメント) の両方のカテゴリーで販売されている機能性成分も存在する。

例えば、コエンザイム Q10 (Coenzyme Q10, CoQ10) は、1974 年に厚生省 (当時) より医療用医薬品として承認を受け、一般名ユビデカレノンとして日本薬局方に収載されている。この場合、効能効果や用法用量が定められている。一方、2001 年に厚生労働省によって、CoQ10 は「医薬品的効果効能を標榜しない限り食品と認められる成分」とされ、食品 (サプリメント) として販売できるようになった。現時点では摂取上限量は、設定されていない。また、品質管理の不十分な製品が流通していることも知られている。

成分解析の必要性

サプリメント摂取に関連する有害事象や相互作用の報告において、該当する製品の成分解析が必要な理由は、次のような問題が存在するためである。

① 製品表示と含有量の相違

サプリメントは、「いわゆる健康食品」として分類されるため、各製造・販売メーカーの個別の製品により、有効成分の組み合わせや摂取目安量が大きく異なる。

さらに、製品パッケージに記載されている数値 (含有量) と、実際の測定値が大きく異なることも珍しくない。例えば、本邦では、2005 年から 06 年にかけて、コエンザイム Q10 入りとうたった健康食品に関して、表示よりもはるかに少ない含有量しかないことが判明し、景品表示法違反に問われたケースが散発した。

② 製品表示の確認

医薬品との相互作用を考える際、サプリメントの摂取量の確認が必要である。医療用医薬品と異なり、サプリメントの多くは用法・用量が確立されていない。そのため、製品に表示されている一日あたりの摂取目安量が、有効成分換算で大きく異なる（なお、公的機関により1日あたりの摂取目安量の上限值が決められている成分も存在する）。

有効成分の含有量・1日あたりの摂取量については、メーカーや製品によって表示方法も異なるので、注意が必要である。

③ 品質管理

前述のように、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。

不適切な製品の例として、本邦では、イチヨウ葉エキス（GBE: *Ginkgo biloba* extract）製剤に関する報告が知られている。GBEについては、欧州において、数多くの臨床試験により認知症や閉塞性動脈硬化症に対して、一定の効能効果が示されてきた。現在、GBE製剤は、米国等において最もよく利用されるハーブサプリメントの一つである。

一方、イチヨウ葉にはギンコール酸というアレルギー惹起物質が含まれており、服用すると皮膚障害や胃腸障害を引き起こす。そのため、ドイツ等で医薬品として使用される製品では、ギンコール酸が除かれている。しかし、2002年11月に報告された国民生活センターの調査によると、本邦におけるイチヨウ葉製品ではギンコール酸が多量に含まれている製品が認められた。特に「葉の破砕物」を使用した製品に多く含まれていたという。

その他、本邦では、未承認の医薬品成分が意図的に混入されていたケースといった悪質な例も多数報告されている。

④ 製造方法の相違

同じ機能性成分や素材に由来する製品であっても、メーカーにより製造法が異なるケースがある。

伝統医学や代替医療で用いられてきた薬

用植物や食品成分を、従来の方法以外の処方（製法・用量・抽出法）で製品化することがある。例えば、機能性成分の吸収を改善する目的で、特別な抽出法や製造法が用いられることがある。必ずしも、健康被害を生じるわけではないが、伝統的な方法ではない製造法では、長期投与時の安全性が確立されているとは言い難い。

食材自体ではなく、製造法に問題があり、健康被害を生じたケースとして、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。

また、動物実験の結果を受けて、特定の抽出法で製造された製品が回収された例として、アガリクス製品がある。このアガリクス製品では健康被害は知られていないが、メーカーによる自主回収が行われた。

その他、機能性素材自体よりは、特定の製品の抽出法・製造法が問題を生じたと推察された事例として、カバヤブラックコホシュ、緑茶のケースがある。これらは、いずれも海外での報告である。

臨床試験における製品の情報

本邦だけではなく欧米においても、サプリメント製品の品質管理が問題とされている。副作用や相互作用といった有害事象を認めたとする症例報告や症例シリーズにおいて、該当するサプリメント製品の成分分析が行われておらず、因果関係や作用機序がまったく不明なまま、不確かな情報がひとり歩きするという状況もある。

サプリメントの効果を検証したランダム化比較試験（RCT）では、有害事象に関する症例報告等とは異なり、比較的品質管理の確実な製品を選択して利用していると考えられる。しかし、実際には、製品の解析を行い、その内容を論文に期待しているRCTは、多くはないようである。

例えば、Wolskoらは、2000年1月1日から2004年2月9日までに発表されたMedline 収載英文論文のうち、エキナセア、ニンニク、イチヨウ葉、ノコギリヤシ、セントジョーンズワートのいずれかの単一ハーブを用いたRCTについて、対象となったハーブ製品の情報を検証した。その結果、

81 報の RCT のうち、含有成分の定量分析を実施していたのは 12 報 (15%) であった。また、有効成分に関して、少なくとも 1 種類以上を実際に測定し、適切な情報を提供していた RCT は、3 報 (4%) に過ぎなかった。この 3 報の RCT では、実際の含有量は、予測値の 80~113% であったという (Wolsko)。

この報告で興味深いのは、Jadad score (ハダッド・スコア) が 3 以上であり、比較的質が高いと考えられる RCT では、製品分析の実施頻度が低い (54 報中 5 報, 9%) という点である。Jadad score の低い RCT における実施頻度は 27 報中 7 報, 26% であり、両者には有意差が認められている ($p=0.09$)。なお、Jadad score とは、RCT の質を評価するために用いられるスコアであり、Cochrane Library のシステムティック・レビューで利用されている (Jadad)。

このように比較的最近、英文で発表された RCT であっても、ハーブサプリメント製品についての解析や記述は適切とはいえないものが多い。この事実は、サプリメントと医薬品の相互作用の可能性に関して、臨床における判断の際に留意するべきであろう。

相互作用についての臨床判断

医薬品とサプリメントの相互作用における臨床的意義を判断するためには、次のような項目を考慮する必要がある。

① 医薬品の添付文書に記載されているか
サプリメントやいわゆる健康食品は、食品・飲食物・嗜好品として添付文書に記載されていることが多い。まず、医薬品の添付文書にて、相互作用の項目を確認する。

② サプリメントの品質についての確認

利用するサプリメント製品が適切な品質であることは確認が必要である。個別の製品についての判断は容易ではないが、一般に、国内の大手メーカーであれば問題は少ないと考えられる。学術情報の提供が可能なメーカーの製品を利用することで、臨床にて生じる疑問点にも対応できるであろう。各サプリメント製品の内容成分については、

必要に応じて各メーカーに問い合わせを行う。

なお、医薬品については、医薬品メーカーに問い合わせるか、最新の添付文書を参照することもできる。

③ 臨床的意義の確認

本研究では、相互作用に関連するデータを、*in vitro* および *in vivo*、症例報告からランダム化比較試験の報告にいたるまで網羅的に検討した。ただし、相互作用の可能性に関する臨床判断では、サプリメントの個別製品における違い、遺伝素因に基づく個人差といった要素を考慮する必要がある。

さらに、「日常臨床における判断」には、個別の医薬品の「治療係数 (therapeutic index) (安全域 safety margin) の考慮も重要である。一般に、医薬品の用量を増やすと、ある濃度で薬理作用が発現する。さらに、用量を増やすと毒性が現れる。理論的には、致死量と有効量の幅が大きいほど安全な医薬品といえる。したがって、サプリメントと医薬品との相互作用を判断する際、治療係数といった医薬品の安全性に関する指標も考慮することが求められる。つまり、安全域の幅が狭い医薬品との併用では、相互作用について慎重なモニタリングが必要となる。一方、安全域の広い医薬品との併用の場合、比較的緩やかな観察で十分というケースも考えられるであろう。

サプリメントモノグラフ

本邦において、一般的なサプリメントに関して、下記のモノグラフを作成した。また、これを元に、一般消費者向けのパンフレットを編集した。

イチョウ葉エキス

[和名] イチョウ葉抽出物, イチョウ葉エキス, ギンナン, ハクカ [英名] Ginkgo biloba extract [学名] *Ginkgo biloba* (イチョウ)

[概要]

中国伝統医学や日本漢方において、イチョウ

ウの「種子」が生薬として利用されてきた。近年、欧州において、数多くの臨床試験によりイチョウ「葉」エキス（抽出物）製剤（GBE: *Ginkgo biloba extract*）の有効性に関する検証が行われ、一定の効能・効果が示されている。現在、イチョウ葉エキス（GBE）は、米国等において最もよく利用されるハーブサプリメントの一つである。イチョウ葉エキスは、脳血管性およびアルツハイマー病の認知症に伴う症状の改善作用を示す。また、閉塞性動脈硬化症に伴う間欠性跛行を改善する。さらに、眩暈や耳鳴りの改善、健常高齢者での認知機能改善を示唆するデータがある。適正使用における許容性は高い。しかし、抗凝固作用を有し、出血傾向について少数の症例報告があるため、抗凝固薬等との併用には注意が必要とされる。

〔用途・適応〕 認知症の予防と治療 末梢血管障害による間欠性跛行の改善

〔主要成分〕 フラボノイド類（ケルセチン quercetin, ケンフェロール kaempferol, イソラムネチン isorhamnetin 等）。テルペン類（ギンコライド ginkgolides A/B/C/M/J, ビロバライド bilobalide 等）。

〔作用機序〕

（基礎研究） 抗酸化作用 血管平滑筋弛緩作用 肝臓保護作用 血糖コントロール作用 抗不安作用 シスプラチン毒性軽減作用

（臨床研究） 認知症・アルツハイマー病の症状改善。脳機能不全（記憶障害、うつ病、耳鳴り等）症状改善。記憶力改善作用・高次機能賦活作用。閉塞性動脈硬化症等下肢の血管障害に伴う間欠性跛行の改善。脳梗塞後遺症の改善。高血圧、耳鳴り、高山病、眩暈、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、月経前症候群、SSRI 服用に伴う性機能障害の改善

〔用法・用量〕 成人では、標準化された乾燥抽出製剤（GBE）を1日 80～240mg 内服。一般に、40～60mg の錠剤またはカプセルを1日2～3回内服。間欠性跛行に対しては1日 120mg よりも 240mg が有効。認知症に対しては、1日 120～240mg を3回に分けて投与した臨床試験が多い。健常者に対して記憶力改善を目的として投与した臨床試験では、1日 120～360mg を3回

に分けて投与。耳鳴りや眩暈に対しては1日 120～160mg を2～3回に分けて投与。効果の判定は、4～8週間程度、継続した後に行う。なお、臨床試験では、22～27%のフラボノイド類と5～7%のテルペン類を含むように標準化された GBE が用いられてきた。〔慎重・注意〕 共通する作用機序を有する成分との併用に注意。

〔有害事象〕 適正使用における許容性は高い。米国において、GBE 投与中に出血性疾患を発症したケースが数例報告されている。一般に、GBE 投与に伴う出血性疾患発症は、仮に因果関係があるとしても、きわめて稀な副作用と考えられる。

〔相互作用〕 現時点では、医薬品との相互作用による有害事象は報告されていない。ただし、イチョウ葉エキスの有する働きからの推測により、次の医薬品に関して、理論的な相互作用の可能性が考えられている。

■チトクローム P450 チトクローム P450 の分子種のうち、CYP1A2, 2B, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 に関連する薬剤（CYP と医療用医薬品との関連については巻末の別表参照）。■アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（塩酸ドネペジル等）■抗てんかん薬 ■抗凝固薬・血小板機能抑制薬 ■降圧薬 ■ジルチアゼム Diltiazem ■モノアミンオキシダーゼ(MAO)阻害薬 ■インスリン製剤 ■選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI) ■チアジド系利尿薬 ■トリアゾロピリジン系抗うつ薬（塩酸トラゾドン） ■クエン酸シルデナフィル ■5-フルオロウラシル

〔メモ〕 理論的には、抗凝固薬・抗血小板薬との併用により出血傾向の増強が推察されるので、注意が必要である。手術の際の出血傾向（術後出血等）にも注意する。外科的処置の2週間前には服用を中止する。なお、健常者にイチョウ葉エキスを投与した試験では、血液凝固能に変化は認めなかった。

セントジョーンズワート

〔学名〕 *Hypericum perforatum* 〔和名〕 セイヨウオトギリソウ、セントジョーンズワート、ヒペリクムソウ 〔英名〕 St. John's wort

〔概要〕セントジョーンズワート（セイヨウオトギリソウ、以下 SJW）は、欧州原産のオトギリソウ科の多年草である。数多くの臨床試験により、軽症から中等症のうつ病の治療に対する SJW の効果が検証されてきた。そして、複数のメタ分析によって、有効性と安全性が示されている。なお、重症のうつ病に対する SJW の効果は、否定的である。標準化 SJW 抽出物は、ヒペリシジン hypericin 0.3% として調整された製品が多い。この場合、SJW を 1 日 900mg（分 3）にて投与する。また、ヒペルフォリン（ヒペリフォリン）hyperforin 2～5% として調整した SJW 抽出物を 1 日 900mg（分 3）にて投与する用法もある。SJW の安全性は、多くの臨床研究で検証されており、適正使用における許容性は高い。ただし、SJW は薬物代謝酵素であるチトクローム P450 や P 糖タンパク質の誘導作用により様々な医薬品との相互作用が報告されており、併用には注意が必要である。添付文書の「併用注意」の項目に、「SJW 含有食品を摂取しないように注意する」と記した医薬品も少なくない。

〔用途・適応〕うつ病（軽症から中等症）

〔主要成分〕ヒペリシジン hypericin、ヒペルフォリン（ヒペリフォリン）hyperforin、アドヒペルフォリン adhyperforin、pseudohypericin、メラトニン、各種のフラボノイド類、テルペン類。

〔作用機序〕〈基礎研究〉セロトニン再吸収阻害作用 MAO 活性阻害作用 〈臨床研究〉抗うつ作用 不安障害改善作用 強迫性障害（強迫神経症）改善作用 季節性感情障害（季節性情動障害）改善作用 身体表現性障害改善作用 月経前症候群改善作用 更年期障害改善作用

〔用法・用量〕900mg/日（分 3）（ヒペリシジン hypericin 0.3% あるいはヒペルフォリン（ヒペリフォリン）hyperforin 2～5% として調整した SJW 抽出物を利用）。臨床研究では 300mg～1,800mg の間で投与。

〔慎重・注意〕共通する作用機序を有する成分との併用に注意。

〔有害事象〕標準化された製品を、通常の摂取目安量にしたがって単独摂取する際、SJW の安全性は高い。臨床試験で認められ

た副作用の多くは、消化器系症状、皮膚障害、疲労感、不安、頭痛、眩暈、口渇感である。

〔相互作用〕次の医薬品に関して、相互作用が考えられている。■チトクローム P450 および P 糖タンパク質 チトクローム P450 の分子種のうち、CYP1A2、2C9、2D6、2E1、3A4 に関連する薬剤（CYP と医療用医薬品との関連については巻末の別表参照）。■アルプラゾラム alprazolam ■デキストロメトルファン dextromethorphan ■ワルファリン warfarin ■クロピドグレル clopidogrel ■フェンプロクモン phenprocoumon ■シクロスポリン cyclosporin ■タクロリムス tacrolimus ■プロテアーゼ阻害薬 protease inhibitors ■非核酸系逆転写酵素阻害薬 ■経口避妊薬 ■イリノテカン irinotecan ■イマチニブ imatinib ■SSRI（selective serotonin reuptake inhibitor）■メペリジン meperidine ■モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害薬 ■ネファゾドン nefazodone ■三環系抗うつ薬 ■スタチン系高脂血症（治療）薬 ■麻酔薬 ■バルビツール酸誘導体 ■フェニトイン phenytoin ■オピオイド ■ペンタゾシン pentazocine ■5HT1 受容体作動薬（トリプタン）■トラマドール tramadol ■アミノレプリン酸 ■光感受性医薬品 ■アミトリプチリン amitriptyline ■カルバマゼピン carbamazepine ■ジゴキシン digoxin ■抗腫瘍薬 ■塩酸ロペラミド loperamide ■ミダゾラム midazolam ■ニフェジピン nifedipine ■テオフィリン theophylline ■甲状腺刺激ホルモン ■フェンフルラミン fenfluramine ■フェキソフェナジン fexofenadine 以上の医薬品との併用は原則禁忌、あるいは併用は念のために避ける。

〔メモ〕本邦では、厚生労働省からの医薬品等安全情報によって、セイヨウオトギリソウ（SJW の和名）と医薬品との相互作用に関する注意喚起が行われている。チトクローム P450 の誘導による医薬品の薬効低下が想定されており、該当する医療用医薬品の添付文書にも記載されている。