

2008j7005B

厚生労働科学研究研究費補助金

食品の安心・安全確保推進研究事業

いわゆる健康食品の安全性に影響する要因分析と
そのデータベース化・情報提供に関する研究

平成 18 年度～20 年度 総合研究報告書

主任研究者：梅垣敬三
平成 21 (2009) 年 4 月

目次

総合研究報告書

いわゆる健康食品の安全性に影響する要因分析とそのデータベース化・情報提供に関する研究

梅垣 敬三

..... p 3-21

資 料

研究成果の刊行に関する一覧表..... p 23-25

研究成果の刊行物..... p 27-204

厚生科学研究費補助金(食品の安心・安全確保推進研究事業)
(総合)研究報告書

いわゆる健康食品の安全性に影響する要因分析とそのデータベース化・情報提供に関する研究

主任研究者 梅垣 敬三 独立行政法人国立健康・栄養研究所 (情報センター長)

研究要旨

いわゆる健康食品(以下、健康食品と記載)が関連した健康被害発生の未然防止・拡大防止には、健康被害を起こす要因を科学的かつ具体的に調査・解析し、その結果を適切な媒体を介して国民に効果的に提供することが重要である。そこで本研究では、健康食品の安全性に影響する要因分析、そのデータベース化・情報提供に関する調査研究を実施した。

健康食品が関連した文献調査とデータベース化については、医学中央雑誌 Web 版(1983～2005年)に掲載されている健康食品素材が関連した安全性・有効性情報を検索し、543論文を『健康食品』の安全性・有効性情報の素材情報データベース(<http://hfnet.nih.go.jp/>)に追加登録した。同時に、データベースに収載した健康被害報告を総合的に解析し、被害発生の特徴として、体質、過剰摂取、医薬品等との相互作用、アレルギー症状にかかわる情報が多く、素材としては天然植物に関するものが多いことを明らかにした。

健康食品に関する新規の科学論文情報を収集することは容易ではないことから、その情報収集の支援として、最新のヒト試験論文を自動的にPubMedから選別してデータベース化する日本語サイトのシステムを作成した。この学術論文を自動検索・収集するシステムは、最新情報を『健康食品』の安全性・有効性情報の素材情報データベースに効率的に反映させる上で有効な方法と考えられた。

健康食品が関連した有害事象の収集と判定に関する研究では、茶カテキンのうがいによるインフルエンザ予防効果に関する無作為化二重盲検比較試験を例として、健康食品による有害事象では必ずしも摂取した成分に関係しないものも含むことを明らかにした。また、科学的に吟味した健康食品の有害事象を提供する目的で、医薬品の有害事象判定で利用されるアルゴリズムを改変し、健康食品の有害事象評価の方法論を検討した。

健康食品の安全性を考える上では、原材料レベルでの含有成分を明確にすることが重要であることから、健康食品として市販されているアガリクスやミツバウツギ、イランイランノキの葉部について、含有成分の探索研究を行ない、アガリクスでは既知化合物3種とともに新規化合物4種を得た。ミツバウツギでは単離した化合物の細胞毒性試験を実施し、調べた範囲では強い活性がないことを示した。また、イランイランノキについて葉部からは、新規化合物4種を単離した。

健康食品と医薬品の相互作用に関する研究については、ヒトにおける薬物動態学と薬力学の同時評価系の確立が重要であることから、特にCYP3Aに着目し、その特異的な基質であるミダゾラム(MDZ)を用いた基礎的検討を行った。またハーブと医薬品の相互作用について、モルヒネの薬理作用に及ぼすブドウ種子由来プロアントシアニジン、デビルズクロウおよびセイヨウオトギリソウの影響、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を検討した。ノコギリヤシ果実抽出液については、頻尿改善作用があり、血液の臨床検査値、肝機能及び肝薬物代謝酵素活性には影響がないことを示した。

健康食品の情報提供に関する検討では、健康食品に対する認識調査を一般人と専門職(薬剤師と栄養士)を対象として実施し、健康食品と認識する食品形態に職業差がみられること、全ての対象者でエビデンスに基づいた利用の判断がなされていないことを示した。健康食品による危害防止には、一般の人々に対する科学的根拠に基づく信頼できる情報の提供、ならびに氾濫する情報を読み解くメディアリテラシーの教育を行うこと

が重要であることから、先ず一般の人々に情報を伝える側となる保健医療従事者（栄養士・管理栄養士）のメディアリテラシーに対する知識やスキル、考え方を調査した。その結果、専門職でもEBMの観点からの健康情報の読み取りは、まだ十分ではないことが示唆された。また、メディアリテラシー教育の実施効果について既存の論文をレビューしたところ、メディアリテラシー教育は一定の短期的効果を有していることがわかった。以上の調査ならびに新聞における健康食品の広告の表記内容についての調査結果をもとに、消費者向けパンフレットを作成した。

近年では幼少の頃からサプリメントを与える傾向もあるため、保育園及び幼稚園に通う子の保護者を対象に、幼児のサプリメント利用状況についてアンケート調査を行った。その結果、幼児のサプリメント利用率は15.0%であること、その利用には保護者の食に対する関心の高さや保護者自身のサプリメントの利用が影響を与えていた。

特定保健用食品やいわゆる健康食品の市場は拡大しているが、その摂取状況に関する報告が少ないことから、既存の食事調査のデータを用いて、特定保健用食品及び特定の栄養素が強化されている食品の摂取頻度及びそれらからの栄養素等摂取量の把握を試みた。解析対象者は、12日間の食事の記録を全て完了した20歳以上の成人1,572名（男性689名、女性883名）とし、12日間の調査期間中に一日でも特定保健用食品または栄養素強化食品を摂取した者を、それぞれ「利用者」と定義したところ、特定保健用食品の利用者は53.3%、特定の栄養素が強化された食品の利用者は24.3%であった。栄養素によっては、摂取量の半分を強化食品や補助食品などから摂取しているものもあった。現状では、国民健康・栄養調査以外の食事調査において、サプリメント等の摂取量の把握が行われていない場合も多いが、本結果で示したようにその利用者が相当数存在することが明らかになった。

以上の健康食品が関連した健康被害の特徴の文献調査とデータベース化、ならびに被害に関連した実験的検討、効果的な情報提供に関する研究結果は、健康食品が関連した健康被害の未然防止と拡大防止に資する内容であった。

分担研究者

赤松 利恵（お茶の水女子大学生生活科学部）

大塚 英昭（広島大学大学院医歯薬学総合研究科）

廣田 晃一（（独）国立健康・栄養研究所情報センター）

山田 浩（静岡県立大学薬学部）

山田 静雄（静岡県立大学薬学部）

野末 みほ（（独）国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム）

A. 目的

特別な健康効果や疾病予防効果を求めて健康食品やサプリメントが国内外で利用されている。このような状況は、昨今の医療費削減やセルフメディケーションの観点から益々加速すると考えられる。いわゆる健康食品（以下、健康食品と記載）については有効性のみが強調され、最も重要な安全性に対する関心・配慮が不足している。例えば、食経験の乏しい成分、ヒトにおける必要性や必要量が全く明確になっていない成分を含む多様な製品が流通し、大きな社会問題となっている。また、マスメディアから流されている不確かな情報の氾濫は、国が推し進めている健全な食生活、保健機能食品制度の普及の障害となっている。健康食品による健康被害の原因究明は現状では極めて困難であり、潜在的な健康被害の発生も危惧される。

このような健康食品の問題に対応するため、科学的根拠のある健康食品素材に関する安全性・有効性情報を網羅的に収集してデータベース化し、その情報が「健康食品」の基礎知識、被害情報とともに、『健康食品』の安全性・有効性情報 (www.hfnet.nih.go.jp) という Web を介して広く国民に情報提供されている。そのような対応により科学的根拠の有無の重要性、保健機能食品といわゆる健康食品の違いが次第に認識されつつある。しかしながら、現在提供している情報は、海外文献を中心とした概略の情報であり、特に安全情報については、国内情報が少なく具体性に欠けているという問題がある。より安全性に焦点を絞った具体的な情報を収集・整理・解析して被害発生の要因を明確にし、既存のデータベースをより質の高いものに充実させることが求められている。

そこで本研究では、健康食品による健康被害の未然防止と拡大防止のため、健康被害を起こす要因（素材自身の特性、利用方法、利用者側の体質、医薬品との相互作用、不確かな情報など）を科学的かつ具体的に調査・解析し、適切な媒体を介して国民に効果的に提供することとした。

具体的には、健康食品の安全性情報の収集とそのデータベース化ならびにデータベース化情報を利用した被害要因の解析に関する研究（梅垣）、国内外から Web で

提供されている最新の科学論文情報を効率的に収集するシステム開発に関する研究（廣田）、健康被害事例の判定法に関する研究（山田浩）、特に天然植物成分中に含まれる新規化合物の検索と同定に関する研究（大塚）、植物素材と医薬品の相互作用に関する研究（山田静雄）、効果的な情報提供に関する検討として、メディアリテラシーに関する調査研究ならびに新聞広告の解析に関する研究（赤松）、専門職と一般人の健康食品に関する意識調査の差異や子どものサプリメントの利用実態に関する調査研究（梅垣）、食事調査のデータを用いた特定保健用食品及び特定の栄養素が強化されている食品の摂取頻度及びそれらからの栄養素等摂取量の把握に関する研究（野末）である。得られた成果は、『健康食品』の安全性・有効性情報 (<http://hfnet.nih.go.jp/>) に適宜反映させることとした。

B. 研究方法

(1) 安全性情報の収集とそのデータベース化と被害要因の解析

医学中央雑誌 Web 版に掲載されている文献（1983～2005年）から健康食品素材が関連した情報を収集し、信頼できると考えられる論文 543 件を選定した。これらの論文情報の中からさらに健康被害報告との関連がある論文 158 件を選別し、その被害状況の詳細をさらに分類して被害の特徴を調査した。得られた情報は『健康食品』の安全性・有効性情報の素材情報データベース (<http://hfnet.nih.go.jp/>) に詳細（誰が、何を、どれくらい摂取して、どのような症状を発症した）を掲載することとした。

データベースに掲載されている 349 素材の情報のうち、安全性情報（被害情報、禁忌対象者、動物他での毒性試験、医薬品等との相互作用）の項目に掲載されている情報を抽出し、素材に関する安全性情報の特性（被害の症状、素材成分の内訳など）を解析した。

(2) 最新の科学論文情報を効率的に収集するシステム開発

PubMed から Perl スクリプトによる関連文献の自動取得を行い、2006年1月1日から2006年12月31日の間のデータベースに登録した情報を対象として、ヒト試験に関

する論文の検索とその結果の検証を行った。解析にはテキスト解析ツール (textalyser.net の text analysis V 1.05) と FileMakerPro ver. 6.0 を用いた。

(3) 健康被害事例の判定法

健康食品が関係した臨床的に意義のある有害事例の収集の研究では、茶カテキンのうがいによるインフルエンザ予防効果に関する無作為化二重盲検比較試験に参加した成人ボランティア 404 名を対象に、因果関係の有無に関わらずあらゆる好ましくない訴えを有害事象として拾い上げ、因果関係の判定および要因に関して検討した。

有害事象を判定するアルゴリズムの開発に関する検討では、医薬品における有害反応の因果関係評価のための代表的なアルゴリズムである Naranjo ら、Jones、さらに医薬品同士の相互作用に伴う有害反応の因果関係評価のための Horn ら (DIPS; Drug Interaction Probability Scale) のアルゴリズムを健康食品用に改変した。このアルゴリズムを 4 人の評価者で網羅的に検索したイチヨウ葉エキス、セントジョーンズワートに関する有害事象文献に適用し、因果関係評価を行った。各評価者の評価結果に関して評価者間信頼性を、合計点に対して評価者間信頼性係数、4 段階のカテゴリー分類に対して多評価者間 κ 係数を算出することにより検討した。

改変した有害事象の因果関係評価分類アルゴリズムに改良を加え、健康食品の有害事象に適用することにより、評価分類基準の信頼性と妥当性を検討した。有害事象例として、評価委員会において因果関係判定を受けた 30 事例を対象とし、薬剤師 8 名により独立して評価後、多評価者間 κ 係数を解析した。

(4) 天然植物成分中に含まれる新規化合物の検索と同定

健康食品の成分に関する検討では、人気が高く、最近発がん促進作用が示唆されたアガリクス (*Agaricus blazei* Murril、和名カワリハラタケ (ヒメナツタケ)) について、溶媒抽出、クロマトグラフィーを用いた分離・精製、精製した化合物の核磁気共鳴スペクトルや質量分析スペクトルによる構造解析を行った。

ミツバウツギ科 (*Staphylaceae*) の落葉低木であるミツバウツギ (*Staphylea bumalda*

DC) の成分研究でクロモン骨格を有するスタフィリンおよび多くのメガスティグマン配糖体が単離されているが、一般にメガスティグマン配糖体には顕著な生理活性は認められていないことより、そのほかの成分を重点的に検索し、それらの成分が本植物を食品として摂取して危険性がないかを検討した。ツバウツギは広島市近郊で採集した乾燥葉 5.71 kg を抽出し、順相、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィーを用いて分離、精製を行った。精製した化合物の核磁気共鳴スペクトルや質量分析スペクトルを測定して構造を解析した。構造の決定された化合物の細胞毒性については、KB 細胞と HepG2 細胞を用いて評価した。

イランイランノキは主として熱帯、亜熱帯アジア地域に生息する高木であり、その花の精油はアロマセラピーとして広く用いられている。そのため、精油成分の分析は広く行われているが、そのほかの部位に含まれている成分については検討が行われていない。そこでイランイランノキの葉部に含まれている配糖体成分の検討を行った。

(5) 植物素材と医薬品の相互作用

健康食品と医薬品の相互作用の研究では、健康人 5 名に、CYP3A4 特異的基質であるミダゾラム (MDZ) の静脈内投与と経口投与を行い、薬物動態学 (PK) のため経時的に採血および薬力学 (PD) 試験のため眼球運動試験 (SEM)、重心動揺試験 (PST)、フリッカー試験 (CFF)、Visual Analogue Scale (VAS) を実施した。またモルヒネと健康食品の相互作用の基礎検討については、マウスにプロアントシアニジン (GSPE)、デビルズクロウ (HPE) およびセイヨウオトギリソウ (SJW) を経口投与後、ホルマリンを足趾皮下に投与し、侵害受容反応 (licking/biting 時間) を測定することにより抗侵害作用を評価した。

ノコギリヤシ果実エキスに関する研究では、ウレタン麻酔下ラットを用いたシストメトリーにより膀胱内圧及び排尿量の測定等を行い、ノコギリヤシ果実エキス投与 (6, 60 mg/kg、十二指腸内投与) の影響を評価した。また、排尿障害治療薬の作用部位となる下部尿路自律神経受容体 ($\alpha 1$ 受容体、ムスカリン性受容体、1,4-ジヒドロピリジン (DHP) 系 Ca 拮抗薬受容体、ATP (P2X) 受容

体)に対するノコギリヤシ果実エキスの結合活性について、選択的標識リガンドを用いた受容体結合測定法により評価した。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については、ノコギリヤシ果実エキス(6, 60 mg/kg)を4週間反復投与し、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より評価した。

抗うつ作用を有するハーブとして知られているセントジョーンズワートエキス(SJW)に含まれる hyperforin の体内動態および抗侵害作用の検討では、食品に使用可能な添加剤を用いて SJW 抽出物のエマルジョン製剤を調製し、hyperforin の体内動態および抗侵害作用を評価した。

(6) メディアリテラシーに関する調査研究
メディアリテラシー教育の実施効果に関する文献については、文献データベース Pub Med を用いて、2006 年までに行われたメディアリテラシー介入研究を検索(キーワードは、「media」、「literacy」、「intervention」)して得られた 28 の論文から、さらに要旨や本文を読んでメディアリテラシー教育を実施している論文を探して 5 論文に絞り込み、その内容を調べた。

健康情報を積極的に利用する人の特徴に関する調査では、都内健診センターの健康診断を受診した成人男女 1,122 名を対象に、無記名自記式質問紙調査を実施した。調査項目は、1) 属性(年齢、性別、婚姻状態、生活形態、就業の有無)、2) 健康状態(要指導または要医療の経験、BM)、3) 健康情報の収集について(日頃、テレビや雑誌などマスメディアや講習会の健康情報を積極的な収集)、4) 食習慣と運動習慣、5) Internal Health Locus of Control (IHL: 内的統制)、6) 健康情報と健康食品に対する信念などである。調査は、お茶の水女子大学生物医学的研究の倫理特別委員会と調査対象施設内の倫理委員会において審査を受け、承認を得て実施した。

新聞等に掲載された健康食品の広告の実態についての調査については、2007 年 10 月 1 日～10 月 31 日の 1 ヶ月間の全国紙 5 紙(朝日新聞、産経新聞、日経新聞、毎日新聞、読売新聞)の東京版を対象とし、「健康の保持増進に資する食品」を扱っていると思われる広告を、健康食品の広告として選び出した。健康食品は食品であるため、

医薬品や医薬部外品などの薬品は対象外とした。また、糖尿病食や腎臓病食などの治療を目的としたレトルト食品で、主食・主菜・副菜がそろっており、1 回分の食事とみなすことができるものを扱った広告は対象外とした。得られた広告を、その面積や各調査項目の有無に関して記述統計を行った。また、調査項目については、健康食品の種類とのクロス集計および χ^2 検定を行い、表示の有無に関する特徴を調べた。SPSS 16.0 ver for Windows を用いて統計分析を行い、危険率は 5%未満とした。

(7) 健康食品に対する認識と子どもの利用実態

保健医療従事者(栄養士・管理栄養士)のメディアリテラシーに対する知識やスキル、考え方の調査は、2006 年 10 月から 2007 年 2 月の間に実施された保健医療従事者対象の研修会において、無記名、自記式調査用紙を配布して実施した。

専門職と一般人を対象とした健康食品の利用の認識に関する調査では、「健康食品の安全性・有効性に関する講演会」に参加した成人男女 961 名(一般人、薬剤師と栄養士)を対象に、無記名、自記・選択式質問票により実施した。調査項目は、回答者の属性(性別、年齢、職業)、サプリメントの利用状況、健康意識(処方薬の常用、主観的健康感、体調不良、将来の健康不安)、食意識(食生活評価、食事の重要視、健康に対する食生活改善の効力感)、サプリメントに対する意識(「健康食品」だと思ふ食品形態、素材別サプリメントの利用希望度、身近な人の利用に対する認識、サプリメント利用の普及度の認識、サプリメント利用への肯定感、サプリメント利用の必要感)、情報に対する態度(テレビ暴露時間、テレビ視聴時間、インターネット利用頻度、有効性情報接触自覚、栄養不足情報接触自覚、栄養不足情報信用度)、求める情報(自由記述)について設定した。

幼児のサプリメント利用の特徴と利用実態については、2007 年 5 月 1 日～9 月 30 日に、協力を得られた 7 県(青森、山形、茨城、栃木、埼玉、千葉、香川)の保育所及び幼稚園 21 園(14 保育所、7 幼稚園)に通う幼児の保護者 2,125 名を対象としたアンケート調査を行った。データの集計解析には、SPSS ver.15.0J for Windows を用い

た。

(8) 特定保健用食品及び栄養素を強化した食品の摂取頻度と栄養素等摂取量の把握

食事調査におけるサプリメントの出現頻度及びこれらからの栄養素等摂取量の調査については、2004～2008年に1歳以上を対象に行われた食事調査を基礎データとし、解析対象者は、12日間の食事記録を全て完了した20歳以上の成人1,572名(男性689名、女性883名)とした。特定保健用食品や栄養素等が強化された食品の利用頻度と、それらからの栄養素等摂取量を調査した。回収した調査票は栄養計算ソフト「国楽調」を用いて行い、その後、統計解析ソフトSAS(ver. 8.2)を用いて管理栄養士が栄養計算を行った。

C. 研究結果

(1) 安全性情報の収集とそのデータベース化と被害要因の解析

健康被害事例の収集については、医学中央雑誌から網羅的に検索した7,975件より、『健康食品』の安全性・有効性情報」への掲載基準(成分に関する情報、有効性情報、有害性情報、安全性情報)に適合する可能性のある635論文を検討し、543件を掲載情報として採用した。有効性情報については、対照のない研究が多く、あくまで予備的な報告として取り扱うのが妥当と考えられる情報であった。健康被害に関係した報告は158件あり、それらの報告の詳細を調べると、報告数が多い素材は、プロポリス、シイタケ、クロレラ、アガリクス、ウコンなどであった。有害事例の症状としてみたときの論文件数は、アレルギーが最も多く(54.4%)、肝臓障害(12.0%)、呼吸器障害(8.2%)、胃腸障害(5.7%)の順となった。有害事例がおきた部位別にみると、報告件数ならびに人数ともに皮膚症状が最も多く、そのほとんどが軽症であったが、肝臓、腎臓、呼吸器では重症のものも認められた。有害事例において想定された原因を報告数でみると、食物アレルギーが35%、薬物アレルギーが33%、過剰摂取が18%であった。

『健康食品』の素材情報データベース

」に掲載している349素材のうち、何らかの安全性情報が掲載されている素材は219素材あり、掲載している安全性情報の総数は1,956件であった。掲載されている安全性情報では、体質にかかわるものが571件(28.7%)と最も多かった。これに過剰または長期・過剰摂取(361件、18.5%)、医薬品等との相互作用(334件、17.1%)、アレルギー症状の出現(164件、8.4%)と続いた。その掲載データを素材で分類すると、天然植物が882件(45.1%)と半数近くを占め、これにビタミン(274件、14.0%)などであった。それらの被害の原因は、通常の使用に関連した情報ではなかった。

(2) 最新の科学論文情報を効率的に収集するシステム開発

「健康食品」240素材について、PubMedから毎日取得した最新論文の総登録数は、2005年7月から2006年8月31日までで19,830件あり、素材別・実験対象別に分類したところ、ヒト試験に関する論文はかなり少なかった。また、ヒト試験の論文が1件も見当たらなかった素材が240素材中で140素材以上あった。

2006年1月1日から2006年12月31日までに登録された総文献数は、14,248件であり、文献題名と要約から手作業で選別したヒト文献数は、778件(5.5%)であった。これを食品素材ごとに集計したところ、ヒト文献の多かった素材は、1位カルニチン(52件)、2位乳酸菌(39件)、3位ヒアルロン酸(38件)、4位大麦麦芽(37件)、5位オリーブ(32件)、6位食物繊維(30件)であり、上位10素材だけで、318件(40.9%)と半数近くを占めた。ヒト文献が1件も検索されなかった素材は、140素材あった。登録された文献をテキスト解析ツールで解析し、ヒト文献の題名に特徴的な単語をOR検索することによってヒト文献を100%選別することはできなかったが、90%以上の再現率で選別することは可能となった。

信頼できるヒト文献の自動検索のための検討では、2008年12月31日までに作成したデータベース(EBIS)に

登録された総文献数は47,586件であり、そのうち文献題名と要約から手作業で選別したヒト文献数は2,611件(5.6%)であった。ヒト文献数が多かった素材は、2006-7年はカルニチン、2008年はダイズであった。また、EBISデータベースとPubMedとを、ヒト文献数が最も多いダイズで比較すると、EBISデータベースでは107件、PubMedで105件と近い値になったが、具体的な内訳を調べると、各々半数は他方のデータベースとは異なる文献であった。

(3) 健康被害事例の判定法

茶カテキンのうがいによるインフルエンザ予防効果に関する無作為化二重盲検比較試験をモデルとして有害事例を調べたところ、検出された有害事象は23.5%のボランティアに認められ(カテキン群24.1%、プラセボ群23.0%)、その多くは食品としての不具合(味・香りの不快感等)に関する訴えであった。その中で臨床上的意義のある有害事象(因果関係の否定できない“副作用”の発現)はカテキン群4.1%、プラセボ群3.0%、症状の内訳は咽頭刺激等の局所的な内容がほとんどで、且つ程度も軽微であり、両群間で頻度に差は認められなかった。

有害事象を判定するアルゴリズムの開発に関する検討において、症例報告の多くは因果関係のカテゴリー分類の中で、possible(可能性が否定できない)に分類された。Naranjoらによるアルゴリズムの評価者間信頼性係数は0.647、その95%信頼区間は[0.484, 0.791]であった。 κ 係数はNaranjoらの改変アルゴリズムでは0.27で、Jones改変アルゴリズムでは0.255であった。相互作用判定におけるDIPS改変アルゴリズムにおいては、評価者間信頼性係数、 κ 係数ともに比較的高い結果が得られた。

アルゴリズムの改良に関する検討では、信頼性評価では、評価合計点に対する評価者間信頼性係数は0.635[95%信頼区間(0.471-0.799)]、カテゴリ分類に対する多評価間 κ 係数は0.3795であった。一方、妥当性評価での κ 係数は0.2603であった。

(4) 天然植物成分中に含まれる新規化合物の検索と同定

アガリクスについて各種クロマトグラフィーを用いて分離精製を行ない、化合物(1-7)を得た。化合物1-3は既知化合物、4-hydroxy-17-metnylincisterol、5 α 、8 α -epidioxyergosta-6、22-dien-3 β -olおよびbenzoic acidと同定した。化合物5は、ステロール母核の7位の水酸基に安息香酸がエステル結合した化合物であると結論した。化合物6と4は二級水酸基がケトン基に酸化された化合物、化合物7は、高分解能質量スペクトルより分子式はC₁₄H₁₉N₃Oと決定した。

ミツバウツギの成分検索と安全性については、成分検索により3つの既知化合物と2つの未知化合物を得た。既知化合物は文献値とスペクトルを比較して、それぞれstaphylin、5,7-dihydroxy-2-methyl-chromen glycosideおよびschumanniofi- osdie Aと同定した。2つの未知化合物の一つは非晶系粉末として得られ、高分解能質量スペクトルより分子式はC₂₂H₂₈O₁₄と決定され、chromone母核の5位の水酸基にgentiobioseがグリコシド結合した化合物であると結論した。他の1つの未知化合物もこれと類似し、分子式はC₂₂H₂₈O₁₄であった。得られていた直鎖状オレフィン化合物の配糖体とクロモンの配糖体の9種についてKB細胞とHepG2細胞を用いて細胞毒性試験を行ったところ、強い毒性は認められなかった。

イランイランノキの成分検索と安全性に関する研究ではモノテルペンの配糖体を分離した。

(5) 植物素材と医薬品の相互作用

健康食品と医薬品の相互作用に関する基礎検討では、MDZとその主代謝物である1'-OH MDZの血漿中濃度は、静脈内ならびに経口投与のいずれにおいても投与量に依存して増加、血漿中濃度の時間曲線下面積(AUC)と投与量の間良好な正の相関を認め、MDZのクリアランスおよびパイオアペイラビリィの算出により、肝臓と小腸におけるCYP3A

活性を分離して評価することが可能であることを示した。MDZ 投与による各種の薬力学的作用のパラメーターも MDZ の投与量に依存して増加し、経口投与では血漿中濃度の AUC と高い相関を示した。マウスで行ったモルヒネの薬理作用に対するブドウ種子由来プロアントシアニジン、デビルズクロウおよびセイヨウオトギリソウの影響では、検討した素材が抗侵害作用を有し、セイヨウオトギリソウでは鎮痛効果を示さない量の前投与において、モルヒネ単独群に比べ、ホルマリン試験における侵害受容反応が有意に低値を示し、モルヒネの抗侵害作用の増強作用が明らかとなった。

ノコギリヤシ果実エキスの排尿障害に対する影響と医薬品との相互作用の研究において、麻酔下ラットを用いた排尿機能測定実験において、ノコギリヤシ果実エキスは、酢酸誘発頻尿状態（排尿間隔、一回排尿量及び膀胱容量が有意に減少）を投与量に依存して有意に改善し、この作用は病態特異的であると考えられた。受容体結合活性を検討した実験から、ノコギリヤシ果実エキスはラット前立腺・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、その作用様式は非競合的であった。ノコギリヤシ果実エキスを 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対する有意な影響が認められなかった。

セイヨウオトギリソウ (SJW) に含まれる hyperforin の体内動態および抗侵害作用の検討において、マウスに SJW エマルジョン製剤及び SJW 懸濁液を経口投与し、血漿及び脳内 hyperforin 濃度の時間曲線下面積は、SJW 懸濁液に比べてそれぞれ 2.9 倍、1.3 倍有意に高値を示した。抗侵害作用をホルマリンテストにより評価したところ、SJW エマルジョン製剤投与後における作用時間曲線下面積は懸濁液投与に比べて 1.7 倍高値を示した。

(6) メディアリテラシーに関する調査研究

保健医療従事者のメディアリテラシ

ーに対する知識やスキル、考え方について調査した結果、142 名より回答が得られ（回収率 71.4%）、93.7%が管理栄養士または栄養士であった。回答者は正しい食習慣（特に食品や栄養バランス）についてアドバイスすることが健康情報や健康食品の増加に対する対策に必要だと考えていた。EBM の観点からの健康情報の読み取りは、まだ足りないことが示唆される結果であったが、正しい健康情報の利用方法を伝えることの必要性は感じていた。国立健康・栄養研究所の『健康食品』の安全性・有効性情報のホームページを利用しているかたずねた結果、「よく利用する」と回答した人が 0.7%、「ときどき利用する」が 27.5%、「ホームページの存在は知っているが利用したことはない」が 42.3%、「ホームページのことを全く知らない」が 29.6%であった。メディアリテラシー教育の実施効果に関する文献検索では 5 論文が絞り込まれ、それらは 2 つが栄養教育、3 つが摂食障害予防教育に関連する研究であった。直接成人を対象としている研究は 1 件のみで、残り 4 件は子どもや学生を対象としていた。メディアリテラシー教育の手法は従来の健康教育と比べ、多彩であった。すべての研究で、介入後のメディアリテラシー能力に、意図した改善が示されていた。

健康情報を積極的に利用する人の特徴に関する調査において、最後まで回答した対象者は、1,045 名（男性 50.3%；女性 49.7%；有効回答率：93.1%）、平均年齢±標準偏差は 42.7 ± 10.2 歳、未婚者は 34.0%、一人暮らしの人は 15.8%、婚姻状況に関して男女差はなかった。日頃、テレビや雑誌などマスメディアや講習会の健康情報を積極的に収集していると回答した人は、全体では、238 名（22.8%）、男性は 58 名（11.0%）、女性は 180 名（34.7%）であり、女性の方が「積極的に収集している」と回答した人が多かった。食習慣と運動習慣では、朝食「ほとんど毎日（70.8%）」、外食「週 2～6 日（48.8%）」、間食「ほとんどしない（38.7%）」、アルコール「ほとんど

飲まない(42.5%)」、副菜「週に半分ぐらい(48.6%)」、保健機能食品等では「ほとんど食べない(64.5%)」、週2回以上1回30分の運動を1年以上しているという項目では、「いいえ」が多かった。男女別に比較した結果、運動習慣以外の項目全てで男女差が認められた。保健機能食品等の摂取をほぼ毎日とっていると回答した人は、男女とも少なかったが、男性の方が女性より少なかった。健康情報と健康食品に対する信念は、全体では、健康情報、健康食品ともに、否定的な回答が多かった。女性の方が「健康情報番組で紹介された食生活をすると、健康になれる」と思っている人が多かった。積極的に健康情報を収集する人の特徴を、積極的に健康情報を「収集する人(238名, 22.8%)」と「収集しない人(805名, 77.0%)」に分けて調べたところ、女性では、年齢、婚姻状態、仕事の有無で差がみられ、情報を「収集する人」の方が「収集しない人」より年齢が高く、既婚者が多く、仕事をしていない人が多かった。情報を「収集する人」と「収集しない人」に関連する要因について、ロジスティック回帰分析を用いて検討した結果、男性では婚姻状態、間食、副菜、保健機能食品等の摂取と健康情報番組に対する信念が関連していた。一方、女性では、婚姻状態、生活形態、副菜、保健機能食品等の摂取、IHLC、健康情報番組に対する信念が関連していた。

新聞等に掲載された健康食品の広告の実態についての調査では、調査期間(31日間)中に全国紙5紙に掲載された広告総数は13,445個であり、そのうち健康食品に関するものは541個(4.0%)であった。健康食品の広告1個あたりの平均面積は62,576mm²であり、「一面広告」は64個(11.8%)であった。内容を検討したところ、①保健機能食品やJAFに属さない「その他」の健康食品の広告の割合が高いこと、②消費者が購入する際の注意事項にあたる調査項目の表示割合が低く、販売促進を増強させる調査項目の表示割合が高いという傾向がみられたこと、③

栄養機能食品の広告において、表示許可に該当する成分と、うたい文句において強調されている成分に相違が見られたこと、の3点が特徴的であった。

(7) 健康食品に対する認識と子どもの利用実態

専門職と一般人を対象とした健康食品の利用の認識に関する調査において、サプリメントの利用者割合は、男性では一般人41.4%、薬剤師40.0%で両者に差はなく、20~40代女性でも一般人52.5%、薬剤師53.6%、栄養士45.8%で職業間に有意差はみられなかった。50代以上女性では、一般人54.7%、薬剤師46.8%、栄養士34.4%で、栄養士の利用者が少なく、男性よりも女性でサプリメント利用群の割合が高い傾向を示した。「健康食品」という言葉からは、どのような食品形態を想起するかを複数回答でたずねたところ、一般人と薬剤師の間で認識の違いが大きく、薬剤師のほうが、「健康に良い成分を入れたカプセル、錠剤、粉末」を選択した者が多かった。サプリメント利用状況の認識には職業差がみられず、サプリメント利用に対する肯定感や必要感は、男性では一般人と薬剤師に有意な差はみられなかったが、女性では20~40代栄養士に少なく、50代以上の薬剤師に多かった。サプリメントに対する意識では、周囲の影響と利用行動に関連が見られたのは、一般男性、全職業の20~40代の女性、50代以上の一般女性であった。メディアに対する態度とサプリメントの利用には、20~40代女性栄養士を除く全対象者で関連が見られた。一般男女性では、インターネット利用頻度の高い群のサプリメント利用者割合が高かった。女性薬剤師では、栄養不足情報への信用度が低い群、テレビ暴露時間が長い群の利用者割合が高かった。50代以上の女性栄養士では、栄養不足情報への接触自覚が高い群のサプリメント利用者割合が高かった。「健康食品」やサプリメントに関して求めている情報は、「信頼できる情報とその入手先」が最も多く、次いで、「安全性」、「有効性」であった。職業別では、一般人は「利用の方法や判断基準」

と「食事バランス」、栄養士は「吸収率」と「指導法」、薬剤師は「相互作用」、に関する情報を求めていることが伺えた。

幼児のサプリメント利用の特徴と利用実態の調査では、対象とした保護者2,125名による回答を解析したところ、幼児のサプリメント利用経験者は15.0% (228名)であり、幼児のサプリメントの利用の促進には、保護者の栄養表示の利用度、自身のサプリメント利用頻度の高さが強く関連していた。一方で、保護者の食事や、食品に関する国の制度の認知度は低く、また、有効性よりも安全性が重視されていたものの、天然・自然素材や添加物未使用が選択基準とされており、専門家の相談は受けていなかった。幼児のサプリメントの存在を知っている保護者は、幼児のサプリメント利用に対して肯定的な態度を示していた。

(8) 特定保健用食品及び栄養素を強化した食品の摂取頻度と栄養素等摂取量の把握

食事調査におけるサプリメントの出現頻度及びこれらからの栄養素等摂取量の調査では、解析対象者となった1,572名(男性689名、女性883名)のうち、特定保健用食品を利用していたのは838名(53.3%)であり、50~69歳が437名(52.1%)と最も多かった。また、利用している特定保健用食品を用途別に見ると、「おなかの調子を整える」「中性脂肪・体脂肪が気になる方」の利用がそれぞれ473名(30.1%)、451名(28.7%)と最も多く、次いで「中性脂肪・体脂肪・コレステロールが気になる方」「コレステロールが高めの方」の利用がそれぞれ126名(8.0%)、105名(6.7%)であった。最も少なかったのは「虫歯の原因になりにくい」食品(4名、0.3%)であり、この傾向はどの年代でも差異はみられなかった。また、栄養機能食品の利用者は382名(24.3%)であった。年代別に見ると、20~40歳代で他の年代に比べて利用者の割合が多く、70歳代で少なかった。

D. 考察

(1) 安全性情報の収集とそのデータベース化と被害要因の解析

健康食品により有害事例を起こした成分としては、認知度が高く利用者が多いプロポリス、シイタケ、クロレラ、アガリクス、ウコンなどが多いことが明らかになった。また、症状としては皮膚に発現する軽症のアレルギー関連が多く、これは利用者の体質的な要因が健康被害の原因に関与していることを示唆していると考えられた。

『健康食品』の安全性・有効性情報(<http://hfnet.nih.go.jp/>)の素材情報データベースの項目に掲載している安全性情報の解析では、「天然植物」関連の情報が多く、一番多い素材はチャ(茶)であることが明らかとなった。しかし、その情報は通常の使用によって生じた被害関連情報ではなく、過剰あるいは長期・過剰摂取や医薬品等との相互作用に関連した内容であった。この結果は、日常的に使用している食材であっても、サプリメントなどのように過剰または長期に摂取すると、健康被害が起こる可能性を示した。天然物素材は、ある地域での食経験があるといった情報により安全であると考えられがちであるが、過去の被害情報を調べると、利用者や利用状態によっては健康被害が起こっていることもあり、単に食経験という言葉を鵜呑みにした安全性の解釈は問題であることが、今回実施した被害情報の解析で示唆された。安全性情報に関わる要因としては、個人の体質、素材の過剰または長期・過剰摂取、医薬品等との相互作用などが多く、それらの情報を今後も継続的に蓄積して公開し、適宜、解析することにより、健康食品によって起こりうる健康被害を予想することができる。従って、小さな安全性情報でも集積し、掲載していくことが重要性と考えられる。

(2) 最新の科学論文情報を効率的に収集するシステム開発

健康食品素材の情報を自動検索した研究において、必要な論文の取りこぼしをなくし、確実に収集するためには現在のPubMedの構造上、手作業が必須

であり、今後のさらなる検討が必要であると考えられた。ヒトを対象にした文献の題名によく使われる語彙が、ヒト以外を対象にした文献（培養ヒト細胞も含む）の題名によく使われる語彙とは異なっているという仮定は、文献の内容を判断する最初の指標が文献題名であることから十分あり得る。実際、ヒト文献と非ヒト文献では、題名の使用語彙に差異が認められた。しかし、その差異だけでは明確にヒト文献と非ヒト文献が弁別可能とは言えなかった。今回作成したEBISデータベースに登録された全てのデータについて再検討を行った結果、再現率は86%が最高で、これより高い再現率を得るのは題名からは困難であった。しかし、40%近い精度を得ることは可能であることが示唆され、これは検索された文献の4割はヒト文献であることを意味し、省力化の助けになると思われた。また、今回得られたほかの知見とあわせて、健康食品のヒト文献選別の自動化に役立つと思われた。

(3) 健康被害事例の判定法

健康食品により生じる有害事象では食品としての不具合によるもので、必ずしも臨床的に有用な情報だけではないものが多く含まれていた。また因果関係においてもプラセボと有意な差がない共通の副作用と考えられるものが多かった。健康食品による有害事象の解釈には、このような点も考慮すべきと考えられた。

健康食品の有害事例の科学的評価に関する検討では、Naranjoら改変アルゴリズムでは、評価者間信頼性係数は比較的高く、評価者間での評価結果は一致している傾向が示唆された。ただし、今回考案したアルゴリズムでは、問題点もあり、今後のさらなる検討が必要であると考えられた。健康食品の摂取に伴う安全性情報の信頼性の検討に関しては、医薬品の有害事象判定と比べ遜色ない結果が得られた。一方、妥当性の検討においては未だ十分な結果とはいえ、更なる検討の必要性が示唆された。

(4) 天然植物成分中に含まれる新規化

化合物の検索と同定

アガリクスに含まれる成分中で化合物7は、化学合成はされているが、天然からははじめて得られたことになり、その他の化合物を含めて生物活性の検討を行う必要があり、得られた量が少ないものでは合成が不可欠と考えられた。ミツバウツギの成分検索と安全性に関する検討では、葉が食されている経緯を考えると、さほど強い細胞毒性は無いと予想されていたが、検討の結果それが立証された。イランイランノキは精油が一般的に利用されており、精油成分の検索は広く行われているが、その他の成分については検索されていない状況であるため、イランイランノキの葉部の配糖体成分の検討を行った。その結果、変形モノテルペンの配糖体を単離した。

(5) 植物素材と医薬品の相互作用

臨床における健康食品と臨床薬との相互作用を明らかにするためには、薬物動態学(PD)と薬力学(PK)の同時評価系の同時評価系の確立が重要となることから、健康人でMDZを用いて検討し、CYP3A活性評価は健康食品と医薬品との相互作用の予測に有益な情報を与えると考えられた。また健康食品素材とモルヒネの相互作用を検討し、セイヨウオトギリソウ(SJW)にはモルヒネの鎮痛効果を増強する可能性が示された。

ノコギリヤシ果実エキスに関する検討では、ノコギリヤシ果実エキスは *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た。安全性と医薬品の相互作用については、健康者での臨床研究でもノコギリヤシ果実エキスの14日間投与により、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が報告され、ノコギリヤシ果実エキスは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。従って、ノコギリヤシ果実エキス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た。いわゆる健康食品・サプリメントの摂取は、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。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。

SJW の活性成分である hyperforin は難溶性であることが知られている。今回エマルジョン製剤を調製しマウスに経口投与した。エマルジョン製剤投与後の血漿および脳内 hyperforin 濃度は懸濁液投与と比べ、著しく上昇した。したがって、SJW をエマルジョン製剤とすることにより、その活性成分である hyperforin の吸収量が増加し脳内の hyperforin 濃度が上昇したと考えられる。次に SJW の薬理作用として抗侵害作用をホルマリンテストにより評価した。ホルマリン投与後 licking/biting 反応は 2 相性を示し、第 1 相反応は、A δ 線維や C 線維といった求心性の神経を直接刺激することにより引き起こされる反応であり、第 2 相反応はホルマリン誘発性の炎症反応に伴う末梢神経からの入力や中枢神経の感受性の亢進によるものであることが知られている。SJW 懸濁液およびエマルジョン製剤投与により第 1 相および第 2 相の licking/biting 時間は溶媒投与群のそれらに比べ減少したことから、SJW は中枢性および末梢性の侵害刺激に対して抑制作用を有すると推察される。SJW は三環系抗うつ薬同様、セロトニンやノルアドレナリン再取り込みを阻害する作用を有することから、SJW の抗侵害作用発現にはセロトニンおよびノルアドレナリン神経系下行性疼痛抑制系が関与しているのではないかと考えられる。そのため抗うつ作用を有し、ことが知られている SJW も同様な機序が関与しているのではないかと考えられる。さらに、SJW エマルジョン製剤における licking/biting 時間は、第 1 相では投与後 3 時間で、第 2 相では投与後 0.5

時間で懸濁液の licking/biting 時間に比べ有意に低値を示した。それより算出した licking/biting 時間の減少率の AUEC は、エマルジョン製剤において第 1 相で懸濁液に比べ 1.7 倍有意な増加が見られた。したがって、SJW をエマルジョン製剤とすることで血漿および脳内 hyperforin 濃度の上昇に加え、抗侵害作用が増強することが明らかとなった。

いわゆる健康食品・サプリメントの摂取は、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。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。

(6) メディアリテラシーに関する調査研究

保健医療従事者のメディアリテラシーに対する知識やスキル、考え方について調査した結果、保健医療従事者が健康情報について正しい利用法を伝達したり、一般の人が健康情報の正しい利用法を身につけたりすることはとても必要と考えていたが、まだ健康情報について批判的にみて、その信頼性を客観的に判断する能力が不足していると考えられた。ホームページ『健康食品』の安全性・有効性情報も、保健医療従事者の保健・栄養指導をサポートするためのツールであると考えるが、今回の調査では、認知はされていたが利用頻度はあまり高くなかった。この結果より、保健や栄養指導との関連で、ホームページの利用方法を普及させる必要性が示唆された。メディアリテラシー介入を実践している 5 つの研究をレビューした結果、対面式の集団プログラム形式が取られていること、実際の生活場面を想定したロールプレイや劇、キャンペーンなど様々な教育手法がとられていること、教育内容として

は、メディア受容能力と表現能力が主に促進されていることが示された。今後の課題としては、成人を対象とした研究が少ないこと、介入に必要な期間が定まっていないこと、長期的な介入効果の検証があまりなされていないことが挙げられた。

健康情報による被害のリスク要因としての「健康情報を積極的に収集する習慣」があると考え、健康情報を積極的に収集する人の特徴を理解することを目的に検討を行った結果、日頃、健康情報を積極的に収集すると回答した人は、全体の約20%であり、その約70%が女性であった。健康に対しては女性の方が意識が高く、サプリメント等の健康食品の摂取も女性の方が多いことが報告されており、健康情報の収集に関してもその傾向がみられた。健康情報を積極的に収集する人は、健康に対する意識も高く、副菜の摂取も多いが、保健機能食品等も摂取していると考えられる。サプリメントを摂取する人の特徴はいくつかこれまでにもいくつかあったが、健康情報を積極的に収集する人の特徴を検討した研究はこれまでにない。本研究には、自己記入式の調査であったことや情報を収集する人が男性で少なかったことなどの限界があるが、今回の報告は、健康情報を収集する人の特徴については初めてであることから、新たな知見を提供したと考える。情報化社会の現代では、健康食品だけでなく、健康情報による被害を防ぐことが求められている。そのためには、健康情報に関するメディアリテラシー教育が必要である。

新聞に掲載されている健康食品の広告の表記内容を調査し、どのような傾向があるのかについて検討したところ、①「その他」の健康食品の広告の割合が高いこと、②消費者が購入する際の注意事項に当たる調査項目の表示割合が低く、販売促進を増強させる調査項目の表示割合が高いという傾向がみられたこと、③栄養機能食品の広告において、表示許可に該当する成分とうたい文句において強調されている成分に相違がみられたこと、の3点が明らか

になった。このことから、健康食品業者に対しては、消費者に向けた注意事項をより表示するよう働きかけることの必要性、消費者に対しては、販売促進を増強する表示をそのまま鵜呑みにするのではなく、表示内容が正確かどうか、また客観的な情報かどうか判断する力を身につける必要性が示された。望ましくない表示は、「その他」の健康食品の広告だけでなく、栄養機能食品の広告にもみられた。栄養機能食品の広告では、表示許可に該当する成分とうたい文句において強調されている成分に相違がみられた。これは、以前から指摘されていたが、統計的に示したのは本研究が初めてである。表示許可に該当する成分と、強調されている成分に相違があったことは、栄養機能食品の広告が消費者の誤解を招く可能性を示唆している。

(7) 健康食品に対する認識と子どもの利用実態

健康食品等に関する知識背景が異なると考えられる集団(薬剤師、栄養士、その他の一般人)を対象とした意識調査の結果、「健康食品」という言葉から想起される食品形態に差があることが明らかとなった。これの結果から、「健康食品」の名称を用いた情報を発信もしくは受信する場合は、その意味する食品を常に確認して対応しなければ、誤解を与えたり、不必要な不安を煽るなど、必要な情報が正しく伝わらない可能性が十分考えられた。市場に流通しているサプリメントには、新規に開発されたエビデンスの極めて乏しい成分もあり、その健康効果を強調した情報が溢れている。今回実施した調査結果では、専門職である薬剤師や栄養士においてもその利用の考え方は、エビデンスレベルに基づいて判断されていないことが明らかとなった。一般消費者に直接アドバイスする機会が多い栄養士や薬剤師には、一般消費者に対して適切なアドバイスができるように、自身がエビデンスに基づいた選択基準を理解しておくことが求められる。サプリメント利用行動に影響を与える要因として、インターネットの利用頻度

や有効性情報への接触自覚が関連しており、積極的な情報収集と情報による混乱や誤解が利用と結びついている可能性が考えられた。専門職や一般の人々が求めている「健康食品」やサプリメントに関する情報は、既存の Web ページ、『健康食品』の安全性・有効性情報」(<http://hfnet.nih.go.jp/>)でほとんど網羅されていることが分かったが、その内容がより広く周知される必要があり、今後も、既存コンテンツの継続的な充実が求められているといえる。

子どものサプリメント利用の調査において、6歳までの幼児のサプリメント利用経験者は 15.0%であり、約 30~50%の幼児がサプリメントを利用しているアメリカと比較すると、日本ではまだ幼児のサプリメント利用は、それほど広まっていないことがわかった。しかし、幼児にサプリメントを与えていない保護者のうち、幼児用サプリメントの存在を認識しているのは 30.5%と少なく、日本での幼児のサプリメント利用経験者が少ないことは、保護者が幼児用サプリメントの存在を認識していないことが原因のひとつと考えられ、今後、認知度が高まるにつれて、幼児のサプリメント利用が高まる可能性が示唆された。幼児のサプリメント利用の要因として、①保護者がサプリメント利用者であること、②保護者が栄養表示をよく利用すること、③子が幼稚園児であること、の 3 点に関連が認められた。特に幼児のサプリメント利用率は、保護者がサプリメントを毎日利用している場合、利用したことがない場合の 13.6 倍であり、親のサプリメント利用経験の影響は非常に大きいことが示唆された。幼児の保護者が、幼児の食に関して求めている情報は、具体的なレシピや献立、食事バランスや栄養の知識、食品の安全性が多く、次いでサプリメントに関する情報であったことから、幼児にサプリメントを与えることに対する関心は未だあまり高くないといえる。したがって、普段の食生活の充実の助けとなるような具体的な情報や栄養に関する知識についての

情報を提供すると共に、幼児用サプリメントの現状や問題点に関する情報を提供することで、保護者の幼児の食に対する不安を減らし、安易にサプリメント利用へいたらないように対応する必要性が示唆された。

(8) 特定保健用食品及び栄養素を強化した食品の摂取頻度と栄養素等摂取量の把握

栄養素強化食品の利用者の割合は 24.3%であった。2006 年の国民健康・栄養調査では各栄養素の利用者の割合が報告されており、最も利用者の多いビタミン B₁において、その割合は 5.5%であった。本調査の結果は、この値と随分異なる。しかし、米国の健康栄養調査 NHANES1999-2000 では、「調査日より遡った 1 ヶ月の間にサプリメントを利用したか」という問いの回答から、ビタミンとミネラルをあわせたサプリメントの利用者の割合は 35%と報告されている。調査方法が異なるため比較はできないが、本調査は 12 日間の調査期間中、一日でも栄養素強化食品を摂取した者を「利用者」と定義した結果であることを考慮すれば、本研究の結果が、調査期間が 1 日間である日本の国民健康・栄養調査よりも米国の健康栄養調査の結果に近い値となったものと考えられる。

E. 結論

いわゆる健康食品が関連した健康被害発生の未然防止・拡大防止には、健康被害を起す要因を科学的かつ具体的に調査・解析し、その結果を適切な媒体を介して国民に効果的に提供することが重要である。そこで本研究では、健康食品の安全性に影響する要因分析、そのデータベース化・情報提供に関する調査研究を実施した。

(1) 安全性情報の収集とそのデータベース化と被害要因の解析

医学中央雑誌 Web 版 (1983~2005 年) に掲載されている健康食品素材が関連した安全性・有効性情報を検索し、543 論文を『健康食品』の安全性・有効性情報』の素材情報データベースに追加登録した。同時に、データベースに収録した健康被害報告を総合的に解析し、被害発生の特徴として、体

質、過剰摂取、医薬品等との相互作用、アレルギー症状にかかわる情報が多く、素材としては天然植物に関するものが多いことを明らかにした。

(2) 最新の科学論文情報を効率的に収集するシステム開発

健康食品に関する新規の科学論文情報を収集することは容易ではないことから、その情報収集の支援として、最新のヒト試験論文を自動的に PubMed から選別してデータベース化する日本語サイトのシステムを作成した。この学術論文を自動検索・収集するシステムは、最新情報を『健康食品』の安全性・有効性情報の素材情報データベースに効率的に反映させる上で有効な方法と考えられた。

(3) 健康被害事例の判定法

健康食品に関連した有害事象の収集と判定に関する研究では、茶カテキンのうがいによるインフルエンザ予防効果に関する無作為化二重盲検比較試験を例として、健康食品による有害事象では必ずしも摂取した成分に関係しないものも含むことを明らかにした。また、科学的に吟味した健康食品の有害事象を提供する目的で、医薬品の有害事象判定で利用されるアルゴリズムを改変し、健康食品の有害事象評価の方法論を検討した。

(4) 天然植物成分中に含まれる新規化合物の検索と同定

健康食品の安全性を考える上では、原材料レベルでの含有成分を明確にすることが重要であることから、健康食品として市販されているアガリクスやミツバウツギ、イランイランノキの葉部について、含有成分の探索研究を行ない、アガリクスでは既知化合物3種とともに新規化合物4種を得た。ミツバウツギでは単離した化合物の細胞毒性試験を実施し、調べた範囲では強い活性が無いことを示した。また、イランイランノキについて葉部からは、新規化合物4種を単離した。

(5) 植物素材と医薬品の相互作用

健康食品と医薬品の相互作用に関する研究については、ヒトにおける薬物動態学と薬力学の同時評価系の確立が重要であることから、特にCYP3Aに着目し、その特異的な基質であるミダゾラム(MDZ)を用いた基礎的検討を行った。またハーブと医薬品の

相互作用について、モルヒネの薬理作用に及ぼすブドウ種子由来プロアントシアニジン、デビルズクロウおよびセイヨウオトギリソウの影響、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を検討した。ノコギリヤシ果実抽出液については、頻尿改善作用があり、血液の臨床検査値、肝機能及び肝薬物代謝酵素活性には影響がないことを示した。

(6) メディアリテラシーに関する調査研究

健康食品の情報提供に関する検討では、健康食品に対する認識調査を一般人と専門職(薬剤師と栄養士)を対象として実施し、健康食品と認識する食品形態に職業差がみられること、全ての対象者でエビデンスに基づいた利用の判断がなされていないことを示した。健康食品による危害防止には、一般の人々に対する科学的根拠に基づく信頼できる情報の提供、ならびに氾濫する情報を読み解くメディアリテラシーの教育を行うことが重要であることから、先ず一般の人々に情報を伝える側となる保健医療従事者(栄養士・管理栄養士)のメディアリテラシーに対する知識やスキル、考え方を調査した。その結果、専門職でもEBMの観点からの健康情報の読み取りは、まだ十分ではないことが示唆された。また、メディアリテラシー教育の実施効果について既存の論文をレビューしたところ、メディアリテラシー教育は一定の短期的効果を有していることがわかった。以上の調査ならびに新聞における健康食品の広告の表記内容についての調査結果をもとに、消費者向けパンフレットを作成した。

(7) 健康食品に対する認識と子どもの利用実態

健康食品の情報提供に資するための調査において、健康食品と認識する食品形態に一般人と薬剤師ならびに栄養士で差が見られること、また専門職でもエビデンスに基づいた利用の判断がなされていないことがあきらかとなった。

近年では幼少の頃からサプリメントを与える傾向もあるため、保育園及び幼稚園に通う子の保護者を対象に、幼児のサプリメント利用状況についてアンケート調査を行った。その結果、幼児のサプリメント利用率は15.0%であること、その利用には保護者の食に対する関心の高さや保護者自身の

サプリメントの利用が影響を与えていた。

(8) 特定保健用食品及び栄養素を強化した食品の摂取頻度と栄養素等摂取量の把握

特定保健用食品やいわゆる健康食品の市場は拡大しているが、その摂取状況に関する報告が少ないことから、既存の食事調査のデータを用いて、特定保健用食品及び特定の栄養素が強化されている食品の摂取頻度及びそれらからの栄養素等摂取量の把握を試みた。解析対象者は、12日間の食事の記録を全て完了した20歳以上の成人1,572名(男性689名、女性883名)とし、12日間の調査期間中に一日でも特定保健用食品または栄養素強化食品を摂取した者を、それぞれ「利用者」と定義したところ、特定保健用食品の利用者は53.3%、特定の栄養素が強化された食品の利用者は24.3%であった。栄養素によっては、摂取量の半分を強化食品や補助食品などから摂取しているものもあった。現状では、国民健康・栄養調査以外の食事調査において、サプリメント等の摂取量の把握が行われていない場合も多いが、本結果で示したようにその利用者が相当数存在することが明らかになった。

以上の健康食品が関連した健康被害の特徴の文献調査とデータベース化、ならびに被害に関連した実験的検討、効果的な情報提供に関する研究結果は、健康食品が関連した健康被害の未然防止と拡大防止に資する内容であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 梅垣敬三、杉澤彩子、佐藤陽子、卓興鋼:健康食品等の安全性情報ネットワーク。公衆衛生 70巻5号 p363-368 (2006)
- 2) 梅垣敬三、中西朋子、瀧優子、佐藤陽子、卓興鋼:グレープフルーツと薬物の相互作用。臨床栄養 109巻6号 p781-788 (2006)
- 3) 隠岐知美、鈴木真由美、内田信也、山田静雄:健康食品・サプリメントの有効性と医薬品との相互作用—実験的検証と臨床評価へのアプローチ。ファームステージ, 6, 70-74 (2006)
- 4) 山田静雄、隠岐知美、鈴木真由美、平野和史、丸山修治、内田信也、山田浩、梅垣敬三、大橋京一:メディカルハーブの薬効解析と臨床薬との相互作用。臨床薬理 37,

33S-34S (2006)

- 5) Yamada H, Takuma N, Daimon T, Hara Y. Gargling with tea catechin extracts for the prevention of influenza infection in elderly nursing home residents: a prospective clinical study. *J Altern Complement Med* 12(7):669-672, 2006.
- 6) Yamada H, Watanabe H. Tea polyphenols in preventing cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res* 73(2):439-440, 2007.
- 7) 内田信也、山田静雄:4 セントジョーンズワート、5 イチョウ葉エキス、6 エゾウコギ。抗ストレス食品の開発と展望(横越英彦監修、シーエムシー出版), pp. 227-245 (2006)
- 8) 佐藤陽子、星山佳治、小島彩子、橋本洋子、中西朋子、遠藤香、梅垣敬三:薬剤師、栄養士、一般人のサプリメント利用行動と意識の実態に関する検討。臨床栄養 111, 675-684 (2007)
- 9) 梅垣敬三:健康食品素材の品質と製品の有効性・安全性。薬学雑誌, vol.127 (suppl.4), 89-92 (2007)
- 10) 梅垣敬三:製品としてのサプリメントの有効性・安全性の考え方。日本抗加齢医学会雑誌 14, 398-402 (2007)
- 11) 梅垣敬三:健康食品の有害事象の事例と解説①:有害事象の特徴。Functional Food 1, 90-95 (2007)
- 12) Yamada H, Daimon T, Matsuda K, Yoshida M, Takuma N, Hara Y. A randomized controlled study on the effects of gargling with tea catechin extracts on the prevention of influenza infection in healthy adults. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 38(5):323-330, 2007.
- 13) 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.
- 14) Suzuki M, Oki T, Sugiyama T, Umegaki K, Uchida S, Yamada S. Muscarinic and alphas-adrenergic receptor binding characteristics of saw palmetto extract in rat lower urinary tract. *Urol* 69: 1216-1220, 2007
- 15) 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

16) 山田静雄: 高齢者の排尿障害とサプリメントの効果的な利用法. 日本抗加齢医学会雑誌 3(4): 409-415

17) 内田信也, 山田静雄: 食品・サプリメントと医薬品との相互作用. *ぶんせき* 9: 454-460, 2007

18) 山田静雄, 藤野(隠岐)知美: 複合成分・植物素材ノコギリヤシ. 機能性食品の安全性ガイドブック: 308-313

19) 山田静雄, 伊藤由彦: 前立腺肥大症に対する補完代替療法の現状と将来. *Urology View* 5 (6): 44-50

20) Etsuko Sueyoshi, Qian Yu, Katsuyoshi Matsunami and Hideaki Otsuka: Staphylosides A and B: Two new chromone diglycosides from leaves of *Staphylea bumalda*. *Heterocycles* 76(00) 000-000 (2008) 投稿中

21) Etsuko Sueyoshi, Qian Yu, Katsuyoshi Matsunami and Hideaki Otsuka: Three new olefinic acetogenin glycosides from leaves of *Staphylea bumalda*. *Journal of Natural Medicines* 00(00) 000-000 (2008) 投稿準備中

22) 佐藤陽子, 梅垣敬三: 子どもの食とサプリメント. *母子保健情報* 56, 73-77 (2007)

23) 佐藤陽子, 梅垣敬三: 子どもにサプリメントは必要か?. *チャイルドヘルス* 12(1), 36-37 (2009)

24) 清水雅之, 進士三明, 松本圭司, 吉川俊博, 朴美貞, 大門貴志, 梅垣敬三, 山田浩: 健康食品と医薬品の併用における有害事象の因果関係判定のための評価分類基準の検討. *臨床薬理* 39(5):169-172, 2008.

25) 山田浩. 健康食品の有害事象の事例と解説; ダイエット関連事例. *Functional Food*: 2(1): 96-99, 2008.

26) Takashi Okura, Tadahiro Ozawa, Yoshihiko Ito, Midori Kimura, Yoshiyuki Kagawa and Shizuo Yamada: Enhancement by grapefruit juice of morphine antinociception. *Biol. Pharm. Bull.*, 31, 2338-2341 (2008)

27) Shinya Uchida, Keita Hirai, Junya Hatanaka, Junko Hanato and Shizuo Yamada: Antinociceptive Effects of St.

John's Wort, *Harpagophytum Procumbens* Extract and Grape Seed Proanthocyanidins Extract in Mice. *Biol. Pharm. Bull.*, 31, 240-245 (2008)

28) Mayumi Suzuki, Yoshihiko Ito, Tomomi Fujino, Masayuki Abe, Keizo Umegaki, Satomi Onoue, Hiroshi Noguchi and Shizuo Yamada: Pharmacological effects of saw palmetto extract in lower urinary tract. *Acta Pharmacologica Sinica* (in press)

2. 学会発表

1) 梅垣敬三: 「健康食品」の安全性と有効性の考え方. 第60回日本栄養・食糧学会大会 2006年5月20日(静岡)

2) 古池直子, 細井俊克, 宮下麻子, 梅国智子, 島田光世, 廣田晃一: 科学的根拠に基づく「健康食品」情報収集支援サイトの構築, 第26回医療情報学連合大会, 2006年11月2日(札幌)

3) 山田静雄: メディカルハーブの薬効解析と臨床薬との相互作用. 第60回日本栄養・食糧学会大会シンポジウム, 2006年5月20日(静岡)

4) 平井啓太, 内田信也, 花登順子, 新名由季子, 山田静雄: ハーブ類の抗侵害作用およびモルヒネとの相互作用. 第8回応用薬理シンポジウム, 2006年9月13日(千葉)

5) 隠岐知美, 内田信也, 丸山修治, 平野和史, 山田静雄: 健康食品の効果と医薬品との相互作用. 第27回和漢医薬学総合研究所特別セミナー: 「食品と薬のはざまー変貌する食と健康への影響ー」, 2006年10月21日(富山)

6) Keita Hirai, Shinya Uchida, Yuko Taki, Yukiko Shinme, Junko Hanato, Hiroshi Watanabe, Shizuo Yamada: Relationship between the antinociceptive effect of St. John's wort and plasma and brain concentration of hyperforin. 日本薬物動態学会第21年会, 2006年11月29日(東京)

7) Keita Hirai, Shinya Uchida, Junko Hanato, Yukiko Shinme and Shizuo Yamada: Antinociceptive effect of extracts of medical herbs in mice and their interaction with morphine. 第80回日本薬理学会年会, 2007年3月14日(名古屋)

8) 山田浩, 立石正登, 原田和博, 大橋寿彦, 清水貴子, 渥美哲至, 駒形安子, 飯島肇,

小宮山寛機、原征彦、大橋京一：高齢者における MRSA 除菌のためのカテキン吸入療法 of 検討。第 3 回日本カテキン学会、2006 年 6 月 3-4 日（東京）

9) 藤巻聖子、小林富則、遠藤美登利、山田純子、青島広明、竹之内敏弘、望月玲子、稲葉洋子、美那川梨佳、若杉明佳、松田捷彦、鈴木留美子、鈴木千恵子、大門貴志、山田浩：プラセボを使用した臨床試験に参加したボランティアへのアンケート調査。第 16 回日本医療薬学会年会、2006 年 9 月 30 日-10 月 1 日（金沢）。

10) 遠藤美登利、山田純子、青島広明、竹之内敏弘、望月玲子、稲葉洋子、美那川梨佳、若杉明佳、松田捷彦、鈴木留美子、鈴木千恵子、小林富則、藤巻聖子、大門貴志、山田浩：プラセボを使用した臨床試験に参加したボランティアへのアンケート調査。第 6 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議、2006 年 10 月 7-8 日（埼玉）。

11) 山田浩、大門貴志、松田捷彦、吉田雅行、田熊規方、原征彦：インフルエンザ予防のためのカテキンうがい療法の検討：無作為化二重盲検試験。第 27 回日本臨床薬理学会年会、2006 年 11 月 29 日-12 月 1 日（新宿）。

12) 上口有美、末吉恵津子、松浪勝義、大塚英昭：アガリクス (*Agaricus blazei Murri*) の成分研究。第 127 回日本学会年会、2007 年 3 月 29 日（富山）

13) 佐藤陽子、星山佳治、小島彩子、中西朋子、遠藤香、梅垣敬三：薬剤師、栄養士、一般人のサプリメント利用行動に影響を与える意識の実態。第 54 回日本栄養改善学会学術総会、2007 年 9 月 20 日長崎

14) 中西朋子、佐藤陽子、遠藤香、梅垣敬三：医中誌より収集した健康食品素材が関連した健康被害情報の特徴。第 54 回日本栄養改善学会学術総会、2007 年 9 月 20 日長崎

15) Yamada H, Daimon T, Matsuda K, Yoshida M, Takuma N, Hara Y. Gargling with tea catechin extracts for the prevention of influenza infection in healthy adults inoculated with influenza vaccine. The 3rd International Conference on O-CHA(tea) culture and science (ICOS 2007). Shizuoka, Japan, November 2-4, 2007.

16) 山田浩：「健康食品・サプリメントの安全性と有用性—その問題と対応を考える」—健康食品等の安全性情報の正確で効率的な吟味のための評価分類規準の検討。第 28 回日本臨床薬理学会年会、2007 年 11 月 28 日 宇都宮

17) 松本圭司、清水雅之、熊谷翼、梅垣敬三、大門貴志、山田浩。健康食品等の安全性情報を正しくかつ効率的に評価するための有害事象因果関係分類評価アルゴリズムの検討。第 28 回日本臨床薬理学会年会、2007 年 11 月 28 日 宇都宮

18) 清水雅之、松本圭司、吉川俊博、梅垣敬三、大門貴志、山田浩。健康食品等と医薬品との相互作用における有害事象報告の因果関係評価のためのアルゴリズムの検討。第 28 回日本臨床薬理学会年会、2007 年 11 月 28 日 宇都宮

19) 末吉恵津子、于 倩、松浪勝義、大塚英昭、武田美雄：ミツバウツギ葉部の配糖体成分、日本薬学会第 126 年会、2007 年 3 月 富山

20) 末吉恵津子、于 倩、松浪勝義、大塚英昭：ミツバウツギのフェノール性配糖体成分、日本生薬学会第 54 回年会、2007 年 9 月、名古屋

21) 赤松利恵、松丸礼、梅垣敬三：健康情報を積極的に収集する人の特徴—男女別による検討—。栄養学雑誌 65(5)287(2007)。第 54 回日本栄養改善学会学術総会、2007 年 9 月 20 日長崎

22) 佐藤陽子、橋本洋子、中西朋子、渡邊真紀子、卓興綱、瀧優子、梅垣敬三：幼児のサプリメント利用の実態調査。第 55 回日本栄養改善学会学術総会、2008. 9. 6 神奈川

23) Yamada H, Daimon T, Matsuda K, Yoshida M, Takuma N, Hara Y. Gargling with Tea catechin extracts for the prevention of influenza infection. The 9th World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics. Québec, Canada, July 27-August 1, 2008

24) 脇昌子、山田浩、山田薫、笹谷雄二、秋山礼子、大門貴志、内田信也、山田静雄、梅垣敬三。血糖コントロールとビタミン C 値：抗酸化マーカーとしてのリンパ球中ビタミン C 測定の意味。第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会、東京、2008 年 5 月 22-24 日。