

- 25) 吉川俊博、山田浩、松田捷彦、小菅和仁、新納仁、堤坂裕子、角田隆巳、内田信也、尾上誠良、山田静雄、梅垣敬三。茶カテキンの摂取が細胞質分裂阻害小核試験へ及ぼす影響：健康成人を対象としたランダム化二重盲検比較試験。第29回日本臨床薬理学会年会、新宿、2008年12月4-6日
- 26) 朴美貞、藤本雅宣、後藤貴裕、松下久美、北川俊朗、小菅和仁、山田浩。茶農産地児童のインフルエンザ罹患状況と予防対策に関するアンケート調査：菊川市小学校における全数調査。第29回日本臨床薬理学会年会、新宿、2008年12月4-6日
- 27) 阿部 真之、藤野 知美、Luvsandorjj Oyunzul、伊藤 由彦、関 将直、山田 静雄：ノコギリヤシ果実抽出液のラット下部尿路受容体結合活性成分に関する検討。日本薬学会 第128年会(横浜)、要旨集(3) p.113, 2008年3月27日
- 28) Yuko Taki, Yuko Yamazaki, Fumio Shimura, Keizo Umegaki and Shizuo Yamada: Identification and characterization of substance in ginkgo biloba extract (GBE) that induces hepatic CYPs. ISSX 2nd Asian Pacific Regional Meeting (Shanghai, China), Abstr. p.89, 2008, May 11-13
- 29) Masayuki Abe, Luvsandorj Oyunzul, Yoshihiko Ito, Tomomi Fujino, Msanao Sekim, Satomi Onoue and Shizuo Yamada: Analysis of active constituents of saw palmetto extract, a medical herb. ISSX 2nd Asian Pacific Regional Meeting (Shanghai, China), Abstr. p.201, 2008, May 11-13
- 30) 新名 由季子、内田 信也、畑中 順也、尾上 誠良、山田 静雄：セントジョーンズワートの薬理作用およびその活性成分の体内動態に及ぼす可溶性の影響日本薬剤学会第23年会(札幌)、要旨集p.207, 2008年5月21日
- 31) 阿部真之、伊藤由彦、藤野知美、尾上誠良、山田静雄：ノコギリヤシ果実抽出液の経口投与ラットにおける血漿および尿のメタボローム解析。第15回クロマトグラフィシンポジウム(静岡)、講演要旨集、p.121-122, 2008年5月31日
- 32) 内田信也、畑中 順也、新名 由季子、尾上 誠良、山田 静雄：機能性食品の作用及びその活性成分の体内動態に及ぼす可

溶性の影響。第24回日本DDS学会(東京)、要旨集p.401, 2008年6月29-30日

33) Chemical constituents in Thai medicinal plant Hideaki Otsuka, Jiro Nagashima, Katsuyoshi Matsunami, Duangporn Lhieochaiphant, Sorasak Lhieochaiphant The JSPS-NRCT Eight Joint Seminar, Feb. 4th, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

34) イランイランノキの葉部の成分：大塚英昭、永島次郎、松浪勝義、Duangporn Lhieochaiphant、Sorasak Lhieochaiphant 日本薬学会第129年会(京都)平成21年3月

3. その他

本研究で得られた成果は『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/>)に掲載した。

G. 知的所有権の登録・取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
内田信也、山田静雄	4 セントジョーンズワート、5 イチヨウ薬エキス、6 エゾウコギ	横越英彦監修	抗ストレス食品の開発と展望	シーエムシー出版		2006	227-245
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

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 (5)	363-368	2006
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 (6)	781-788	2006
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
山田静雄、隠岐知美、鈴木真由美、山平野和史、丸山修治、内田信也、山田浩、梅垣敬三、大橋京一	メデイ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
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.	<i>J Altern Complement Med</i>	12(7)	669-672	2006
Yamada H, Watanabe H	Tea polyphenols in preventing cardiovascular diseases.	<i>Cardiovasc Res</i>	73(2)	439-440	2007

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
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	127(suppl.4)	89-92	2007
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
梅垣敬三	健康食品の有害事象の事例と解説①：有害事例の特徴	Functional Food	1	90-95	2007
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.	<i>Jpn J Clin Pharmacol Ther</i>	38(5)	323-330	2007
Okii 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
Suzuki M, Okii T, Sugiyama T, Umegaki K, Uchida S, Yamada S	Muscarinic and alpha1-adrenergic receptor binding characteristics of saw palmetto extract in rat lower urinary tract.	Urol	69	1216-1220	2007
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
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	
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
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	
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
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
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

山田浩	健康食品の有害事象の事例と解説；ダイエツト関連事例	<i>Functional Food</i>	2 (1)	96-99	2008
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
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
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		1-11	2009
Etsuko Sueyoshi, Qian Yu, Katsuyoshi Matsunami and Hideaki Otsuka	Staphylosides A and B: Two new chromone diglycosides from leaves of <i>Staphylea bumalda</i> .	Heterocycles	76 (1)	845-849	2008
Etsuko Sueyoshi, Qian Yu, Katsuyoshi Matsunami and Hideaki Otsuka	Three new olefinic acetogenin glycosides from leaves of <i>Staphylea bumalda</i> .	Journal of Natural Medicines	63	61-64	2009

パンフレット

作成者氏名	タイトル	ページ	出版年
赤松利恵、塚本真弓	これから健康食品を利用しようと考えているあなたへ	1-10	2009

4 セントジョーンズワート

内田信也*¹, 山田静雄*²

4.1 はじめに

セントジョーンズワート (和名: セイヨウオトギリソウ, ヒベクリムソウ, 英名: St. John's wort, 学名: *Hypericum perforatum* L.) はヨーロッパ原産で, アジア, 北アフリカに分布する。またオーストラリア, 北アメリカ, 日本に帰化している。セントジョーンズワートは野生化する多年草で 30~90cm の高さとなり, 花期は 7~8 月である。中国名は「貫葉連翹 (カンヨウレンジョウ)」である。

セントジョーンズワートは俗に「うつ状態を改善する」といわれ, うつ状態に対してヒトでの有効性が示唆されている。またドイツのコミッション E (ドイツの薬用植物の評価委員会) は, うつ状態に対する使用を承認している。本品は経口摂取で適切に短期間使用する場合は, おそらく安全と思われる。ただし大量摂取した場合は危険性が示唆されている。また妊娠中や授乳中の経口摂取は危険性があることから避けるべきである。セントジョーンズワートは薬物代謝酵素であるチトクローム P450 を誘導するため, 様々な医薬品との相互作用が報告されており, 医薬品との併用には特に注意が必要である。

4.2 組成

セントジョーンズワートの有効成分はいくつか分離されている。特に良く調べられているのは, ヒペリシン (hypericin) とヒペリフォリン (hyperforin) である (図 1)。他にアドヒペリフォリン (adhyperforin), シュードヒペリシン (pseudohypericin), フラボノール類, フラバノール類, テルペン類, 精油, タイニン, ニコチン酸, ビタミン C および A などがある。セントジョーンズワートについての臨床試験の大部分はヒペリシン含有量が 0.3% に標準化された抽出物について実施されている。

4.3 特性・機能

セントジョーンズワートは軽症あるいは中等症のうつ病に対しておそらく有効であると思われる。治療薬として用いられることもある。抗うつ作用のメカニズムも一部解明され, またその有効性について科学的根拠も構築されつつある。質の異なる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・レビューによれば, セントジョーンズワートはプラセボに比較して軽症ない

* 1 Shinya Uchida 静岡県立大学 薬学部 医療薬学大講座 薬物動態学分野 講師

* 2 Shizuo Yamada 静岡県立大学 薬学部 医療薬学大講座 薬物動態学分野 教授

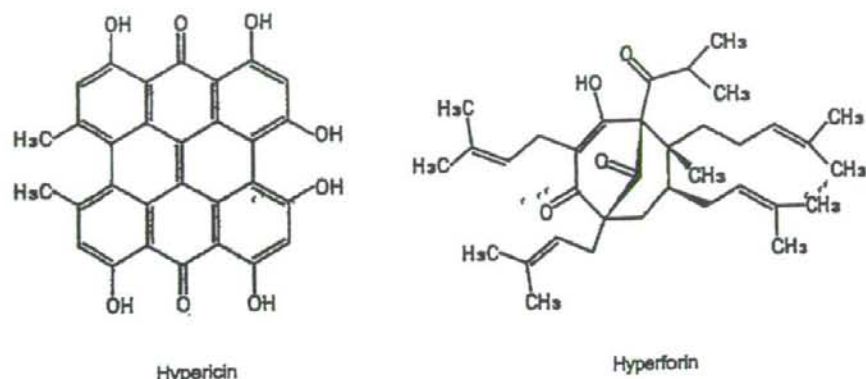


図1 ヒペリシン (hypericin) とヒペリフォリン (hyperforin) の構造式

し中等症のうつ病に対して有効であることが見出された²⁾。一方、セントジョーンズワートと抗うつ薬および鎮静薬との比較では、両者の有効性に有意な差異は認められなかった。セントジョーンズワートは重症のうつ病に対しては有効ではないと考えられるが、ごく最近になって有効性を示唆する臨床試験の結果も報告されている³⁾。ほとんどの臨床試験は成人で行われているが、12歳以下の子供の抑うつに対しても有効であるという証拠がいくつかある。

セントジョーンズワートの抗うつ作用は、三環系抗うつ薬や選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) と同様のメカニズムであろうと考えられている。実験動物や *in vitro* での検討によれば、セントジョーンズワートの有効成分の一つであるヒペルフォリンはシナプスにおいて神経伝達物質であるセロトニンや GABA、グルタミン酸の取り込みを阻害し、セロトニンレセプター (5HT₂ および 5HT₁ レセプター) に対する拮抗作用を示す。ヒペリシンは *in vitro* 実験においてラットの脳ミトコンドリアのモノアミンオキシダーゼ (MAO)-A と B、およびカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) を阻害することが分かっている。しかしヒトにおける生体内のヒペリシン濃度は、この阻害作用を示すほどにまで到達しないと思われる。さらにヒペリシンはシグマレセプターに親和性があり、その他の様々なレセプターのアンタゴニストとして働く。

抗うつ以外のセントジョーンズワートの効果に関して、不安、気分変動、眠気過多、食欲不振、不眠、精神運動遅滞の改善が、限られた臨床試験ではあるが実証されている。さらに強迫性障害患者に対して 0.3% ヒペリシン徐放製剤を 12 週間投与したところ数名の患者の症状をかなり改善したとの報告や、0.3% のヒペリシン標準化抽出物が月経前症候群の約 50% の女性の症状を改善したとの報告がある。季節性情動障害に関連する不安・性欲減退・睡眠障害などの症状に対して

も有効な可能性がある。しかしこれらの用途に対する有効性については、さらなる科学的実証が必要である。

セントジョーンズワートは、糖尿病患者やそれ以外の多発性神経症に対して有効でないことが示唆されている。また HIV に罹患した成人あるいは慢性 C 型肝炎患者にたいして、抗レトロウイルス剤のように経口投与した場合においても、効果はないと考えられる。

4.4 製法

薬用部分は花または果実で、全草を乾燥する。

4.5 安全性

4.5.1 全般的安全性

セントジョーンズワートは経口摂取で適切に短期間使用する場合は、おそらく安全と思われる。続けて使用した場合でも少なくとも 8 週間までは安全だと思われる。ただし抽出物を大量摂取した場合には危険性が示唆されており、1 日 1,800mg 以上摂取すると重症の皮膚光感受性反応を起こす。またヒトにおける光感作はまれにしか見られないが、色白の人が本品を使用する場合、過度の日光の照射は避けるべきである。妊娠中や授乳中のセントジョーンズワートの経口摂取は危険性が示唆されており避けたほうがよい。これは本品が子宮筋肉を緊張させること、ならびに母乳中に排泄されたセントジョーンズワートの成分が乳児に痙攣、嗜眠状態（うとうとすること）、無気力や昏睡を惹起させる可能性があるためである。なお 12 歳以下の小児では抽出物を 6 週間まで安全に摂取できたという報告がある。

セントジョーンズワートの副作用としては、不眠、ありありとした夢、落ち着きのなさ、不安、動揺、いらつき、胃腸の不快感、疲労感、口渇、めまい、頭痛、皮膚のかゆみ、錯覚、遅延性過敏症などが挙げられる。うつ病の患者では、軽い躁状態や、双極性の患者では躁状態が誘導されることがある。

4.5.2 医薬品との相互作用

セイヨウオトギリソウは薬物代謝酵素であるチトクローム P450 を誘導するため、この酵素で代謝される多くの薬剤との相互作用が知られている⁴⁾。日本では 2000 年 5 月、厚生省がセイヨウオトギリソウ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⁵⁾。薬物代謝酵素（特にサブタイプである 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（免疫抑制薬）、テオフィリン（気管支拡張薬）、ワルファリン（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。

4.6 応用例

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2)⁶⁾。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。

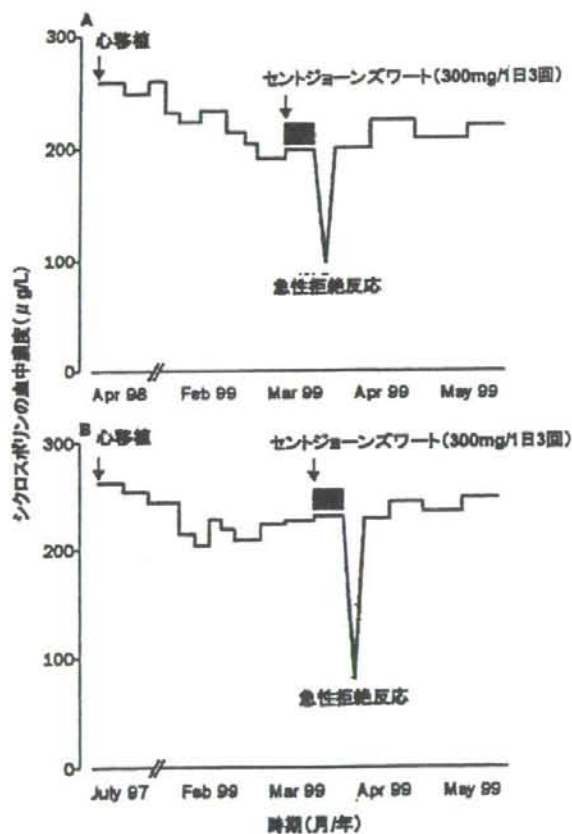


図2 セントジョーンズワートと医薬品(シクロスポリン)との相互作用

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(300mg含有、ヒペリシンとして0.9mg)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。

(文献6より一部改変)

た。その後、市販のセントジョーンズ含有食品（抽出物 300mg 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が認められ、生検の結果、急性拒絶反応が観察された。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。

文 献

- 1) Linde K *et al*, St John's Wort for sepression. In : The Cochrane Library, Issue 2, Oxford : Update Software (2002)
- 2) 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, 日経BP社, p.1143-1145 (2004)
- 3) Szegedi A *et al*, *B.M.J.*, 330, 503-506 (2005)
- 4) Gurley BJ *et al*, *Clin. Pharmacol Ther.*, 72, 276-287 (2002)
- 5) 厚生労働省ホームページ (http://www.lmhlw.go.jp/houdou/1205/h0526-1_15.html)
- 6) Ruschitzka F *et al*, *Lancet*, 355, 548-549 (2000)

5 イチョウ葉エキス

内田信也*¹, 山田静雄*²

5.1 はじめに

イチョウ (和名: イチョウ, 英名: Ginkgo, 学名: *Ginkgo biloba* L.) は, 中国原産で日本でも数多く栽培されている落葉高木である。中国や日本では種子を漢方として古くから利用しており, 中国では紀元前 2600 年に既に喘息や気管支炎に用いていたという記録がある。イチョウの中国名は「銀杏」「白果」「公孫樹」であり, 中薬ではその種子のみを用いている。一方, ヨーロッパでは主に葉の規格抽出物に関して研究が行われてきた。中でもその主要成分のギンコライドは血小板活性因子を抑制する活性を持つイチョウに特有の成分であり, 適切に摂取すれば安全であり, 老人性の循環器系および神経系疾患等に対してはヒトでの有効性が示唆されている。ドイツのコミッション E (ドイツの薬用植物の評価委員会) は, 記憶障害, 耳鳴り, めまいの改善に対するイチョウ葉エキスの使用を承認している。本品は先導役のドイツをはじめ, フランス, イタリア, スイス, オーストリア, さらに台湾や韓国などでも医薬品とされ, アメリカやイギリスでも有望なサプリメントとして扱われている。

5.2 組成

種子には青酸配糖体を含む。葉にギンコライド (ginkgolides) A, B, C, M, J, ギンコフラボノイドを含む。ケルセチン (quercetin), ケンフェノール (kaempferol), プロアントシアニジン類 (proanthocyanidins), ルチン (rutin), イソラムネチン (isorhamnetin), ビロバライド (bilobalide) が含まれる (図 1)。果肉にはアレルギーとなるギンコール酸の含有量が多い。イチョウ葉エキス製剤規格品は, フラボノイド類 24~25%, テルベン類 6% 以上を含み, ギンコール酸は 5 ppm 以下とされる。

5.3 特性・機能

イチョウ葉エキスはアルツハイマー, 脳血管性および混合型の痴呆に対しおそらく有効である可能性が高い。ドイツのコミッション E は記憶障害, 集中力の欠如, 感情の抑うつ状態, 耳鳴り, めまい, 頭痛などを改善する目的で承認している。さまざまなタイプの痴呆において, 3ヵ月から 1 年間イチョウ葉を摂取したところ, 認識能力や社会適応性を示す指標が維持または改善されたと報告されている¹⁾。また複数のランダム化比較試験を統合したシステムティック・レビュー

* 1 Shinya Uchida 静岡県立大学 薬学部 医療薬学大講座 薬物動態学分野 講師

* 2 Shizuo Yamada 静岡県立大学 薬学部 医療薬学大講座 薬物動態学分野 教授

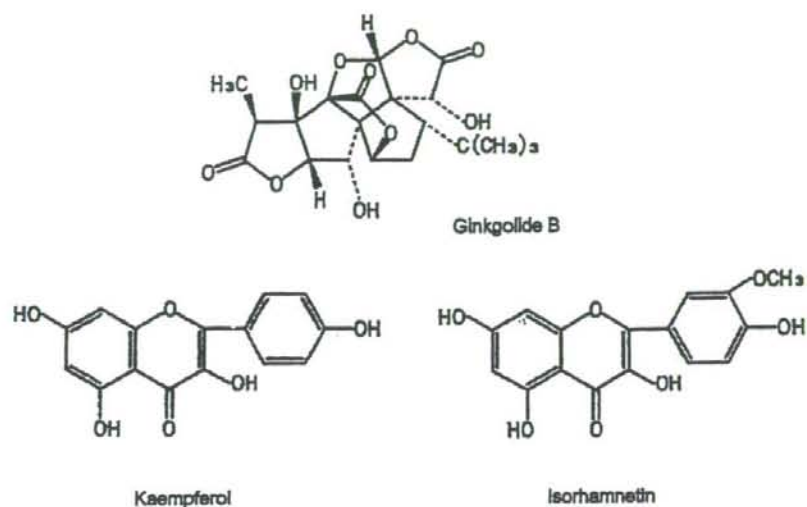


図1 ギンコライト B (ginkgolide B), ケンフェノール (kaempferol) およびイソラムネチン (isorhamnetin) の構造式

によってもイチヨウ葉エキスの投与により認知機能が改善し、治療の忍容性は良好であることが示されている^{2, 3)}。一方、症状の進行に対する効果についてはまだ立証されていない。イチヨウ葉エキスと一般の痴呆薬とを直接比較した臨床試験はまだないが、その効果はドネペジルやタクリンといった処方薬や他のコリンエステラーゼ阻害薬とおそらく同程度であろうとされている。米国の NCCAM (National Center for Complementary and Alternative medicine) では、75 歳以上の 3,000 人を対象に、イチヨウ葉エキス (240mg/日) の痴呆の予防に対する 5 年間の臨床試験を行っている。イチヨウ葉エキスの有効性は痴呆以外の対象者においても検討されており、やや記憶力が衰え始めた年配者における認知能力の向上に対して、本品の有効性を示唆する報告がなされている。

イチヨウ葉エキスの有効性は主に痴呆や認知機能について検討されており、それら以外の神経系作用についてはほとんど明らかでない。注意欠陥多動性障害 (ADHD) やうつ病における認知機能や睡眠の改善、さまざまな中枢性障害にイチヨウ葉エキスが用いられる。また加齢による抑うつや不安などの症状に対してもイチヨウ葉エキスが用いられるようである。

イチヨウ葉エキス中のギンコフラボノイドは特に循環器系に効果があるようであり、末梢の動脈閉鎖症の患者が痛みを感じずに歩行できる距離を延ばすのにおそらく有効であろう。その他に、登山にのぞんで、イチヨウ葉エキス規格物 80mg を 1 日 2 回摂取したところ、高山病の症状

発現（頭痛、疲労、呼吸困難、吐き気、嘔吐）を有意に抑えたという報告がある。また耐薬性も23%改善したという。イチヨウの葉製剤の経口摂取によりめまいや平衡感覚障害をプラセボと比較して有意に改善したという臨床知見がある。またその有効性はベタヒスチン（鎮暈（めまい）薬、内耳微小循環改善）と同等であったという結果も報告されている。さらにイチヨウ葉エキスには糖尿病由来の網膜症における色覚の改善、正常圧の緑内障、月経前症候群や加齢黄斑変性に対する有効性も示唆されている。一方、耳鳴りや冬季うつ病の予防に対して、イチヨウ葉エキスは効果がないことが示唆されている。

イチヨウ葉エキスおよびその成分に関しては多くの薬理的・臨床医学的な実験がなされている。その結果、イチヨウ葉エキスの血管拡張作用やギンコライドの血小板活性化因子（PAF）抑制作用が明らかにされている。また循環器障害、レイノー病、静脈瘤、血栓症後遺症、慢性脳血管不全症、痴呆症、耳鳴り、めまい、下肢動脈閉塞症などの各種の症状に対して末梢毛細血管や終末動脈の血流量増加作用が報告されている。このような循環器や血管系に対する作用に加え、イチヨウ葉エキスのエネルギー代謝や神経系に対する作用も報告されている。それには実験的な抗低酸素作用、活性酸素不活化、脳浮腫や神経毒に対する阻害作用、脳内エネルギー代謝調節作用などがあげられる。また海馬へのコリンの取り込みを促進し、加齢にともなうムスカリン性アセチルコリン受容体と α_1 -アドレナリン受容体の減少を防ぐことが報告されている。

5.4 製法

秋から初冬、果実を採取し水につけるか土中に埋めるなどして果肉を腐らせて除き、白い内種皮に包まれた種子を日に干す。西ドイツでは葉から内出血などの血管障害用の製剤を製造している。

5.5 安全性

5.5.1 全般的安全性

イチヨウ葉エキスは出血傾向、まれに胃腸障害やアレルギー反応を起こすことがあるが、規格化された製剤を適切に用いれば経口摂取でおそらく安全と思われる。1年にわたって摂取しても安全という報告もある。ただし、市場には品質に自主規格基準のある医薬品グレードのものと規格のない粗悪品も混在しているので注意が必要である。特にイチヨウ葉に含まれるギンコール酸はアレルギーを起こすことから、規格品ではその含量が5ppm以下に規制されている。生の葉は重篤なアレルギーを起こすことがあるので摂取しないこと。副作用としてはごくまれに胃腸の不快感、頭痛、めまい、動悸、便秘、皮膚アレルギーなどが起こる。

複数の症例研究を統合したシステマティック・レビューによると、イチヨウ葉抽出物の摂取と

出血には因果関係があることが報告されている。イチョウ葉抽出物を摂取した患者における出血事例を報告した15件の症例研究のうち、大部分が深刻な症状を示し、8件では頭蓋内出血が認められた。出血時間を測定した3件では、イチョウ葉エキスの摂取期間中は出血時間の延長が認められた。

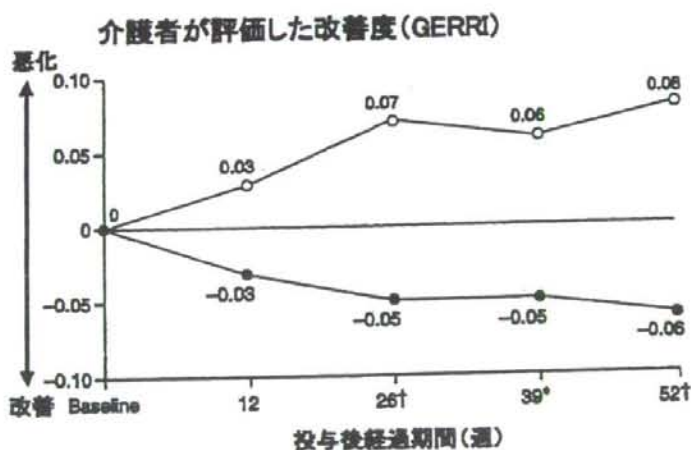
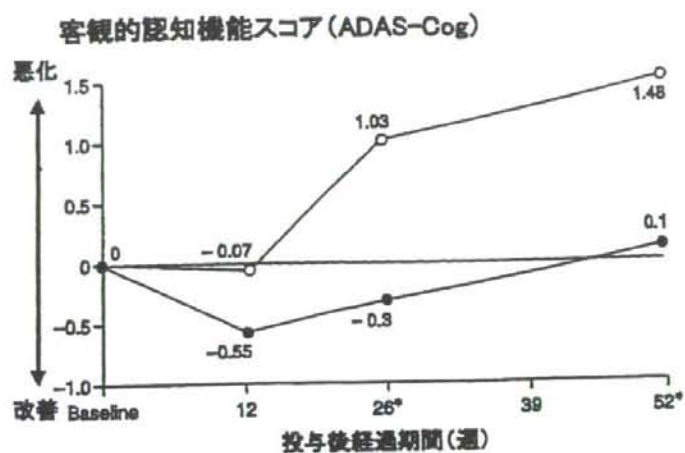
5.5.2 医薬品との相互作用

イチョウ葉エキスが肝のチトクローム P450 に影響する可能性が示唆されているが、議論の余地がある。明白な結論が出るまでは同酵素が代謝に関わる医薬品を服用している患者には注意を与えること。抗血小板薬・抗血液凝固薬を服用中の人は注意が必要である。インスリンの作用に影響を与えることがあるので、インスリン使用中の人は血糖値とインスリン濃度をモニターすること。またイチョウ葉製剤をチアジド系利尿薬と併用すると血圧を上昇させることがある。なおイチョウ葉エキスと医薬品の相互作用が疑われる死亡例が報告されている⁴⁾。激しい瘧疾発作で死亡した55歳の男性の症例では、Depakote (バルプロ酸ナトリウム、抗瘧疾薬) と Dilantin (アンチアントロゲン剤) と同時にイチョウ葉製剤を含む多数の健康食品を摂取していた。服用していた医薬品の血中濃度が低下しており、両医薬品とも薬物代謝酵素チトクローム P450 の CYP2C9 および CYP2C19 により代謝されることから、イチョウ葉製剤がこれらの代謝酵素を誘導し、その結果、医薬品の血中濃度が低下したと推定されている。

5.6 応用例

これまでにイチョウ葉エキスの有効性を証明するための大規模臨床試験がいくつか行われているが、ここではそれらの試験のうち一つを紹介する¹⁾。この臨床試験はアルツハイマー病および多梗塞性痴呆に対するイチョウ葉エキス (EGb761) の効果および安全性を調べる目的で行われた多施設無作為化二重盲検プラセボ群間比較試験である。軽症から重症の痴呆患者を対象にイチョウ葉エキスを52週間投与したところ、ADAS-Cog スコア (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale: 患者の行動に基づいて記憶、言語、行為と見当識を客観的に評価する認知機能テスト) および GERRI スコア (Geriatric Evaluation by Relative's Rating Instrument: 日常生活および社会的行動に関して介護者が評価した改善度) のいずれにおいてもプラセボに比べ有意に改善した (図2)。以上の結果、6ヵ月から1年の期間でイチョウ葉エキスは痴呆患者の認知機能および社会的機能を安定させ改善させると思われた。イチョウ葉エキスによる改善効果はそれほど大きくないが、客観的な評価尺度で測定でき、かつ介護者が認識できる程度であったと、著者らは結論づけている。

このようにイチョウ葉エキスの有効性と安全性についてはかなり研究されてきている。しかし店頭で販売されているイチョウ葉エキス関連商品は、ほとんどの臨床研究で使用されているイ



(●)イチョウ葉エキス (○)プラセボ

図2 イチョウ葉エキスの有効性を証明するための大規模臨床試験における主要評価項目の経時変化
客観的認知機能スコア (ADAS-Cog) および介護者が評価した改善度 (GERRI) は、いずれもイチョウ葉エキスの52週間投与により有意に改善した。
(文献1)より一部改変)

チヨウ葉エキス製剤規格品と比べ有効成分の純度および濃度が異なっていることが指摘されている。さらに我が国においても、国民生活センターが市販のイチョウ葉製品のギンコール濃度を測定した結果、西欧での医薬品としての規格基準値である5ppm以下を上回る製品が認められ、中には非常に多量に含まれている製品も認められたと報告している⁵⁾。国立健康・栄養研究所の健康食品に関する有効性・安全性情報では、イチョウ葉エキスを適正に利用する上でのポイントとして次の点を挙げている。①規格基準があり、その製品の品質に問題がなく、安全性がある程度把握できるものを利用すること、②効果を期待して過剰に摂取しないこと、③疾病があり医薬品を用いた治療を行っている人は、医薬品による治療を優先させ、また医師等の専門家の助言を受けること。以上の点を注意して用いることにより多くの臨床試験結果から推定できるようにイチョウ葉エキスを有効に活用することができると思われる、としている。

文 献

- 1) Le Bars PL *et al.*, *JAMA*, 278, 1327-1332 (1997)
- 2) Briks J *et al.*, Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. In: The Cochrane Library, Issue 4, Oxford: Update Software (2002)
- 3) 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, 日経BP社, p.1120-1121 (2004)
- 4) Kupiec T *et al.*, *J. Anal. Toxicol.*, 29, 755-8 (2005)
- 5) 国民生活センターホームページ (<http://www.kokusen.go.jp/pdf/n-20021125.pdf>)
- 6) 国立健康・栄養研究所ホームページ「健康食品に関する有効性・安全性情報」(<http://hfnet.nih.go.jp/>)

7. エゾウコギ

内田信也*¹, 山田静雄*²

7.1 はじめに

エゾウコギ (和名: エゾウコギ, 英名: Eleuthero, Siberian ginseng, 学名: *Acanthopanax senticosus*) は、北海道、サハリン、千島、朝鮮半島、中国北部、シベリアに分布し、薬用人参 (朝鮮人参, 高麗人参) と同種のウコギ科に属する植物である。高さ2mの落葉低木であり、花期は6~8月である。薬用部分は根皮で、漢方の刺五加として2000年以上前から使用されている。現在は根、根茎、茎、葉が市場に出ている。俗に「強壮・強精作用がある」、「疲労回復に効果がある」などといわれ、単純ヘルペス感染の頻度を低下することや症状を軽減することなどが示唆されている。安全性については、適切かつ短期間の摂取であれば安全性が示唆されているが、ドイツのコミッションE (ドイツの薬用植物の評価委員会) は高血圧患者には使用しないよう指示している。

7.2 組成

根皮にタンニン・ビタミンAなどを含む。根にはサポニンのエロウテロシドA (eleutheroside A), クマリン配糖体としてのエロウテロシドB (eleutheroside B), シリンジン (syringin), リグナン [eleutheroside E: シリンガレスinol (syringaresinol), セサミン (sesamin) など] を含む (図1)。他にフェニルプロパノイド類 [カフェ酸 (caffeic acid), コニフェリルアルデヒド (coniferyl aldehyde) など], エロウテロシドG (eleutheroside G), β -シトステロール (β -sitosterol), ジヒドロキシ安息香酸 (dihydroxy benzoic acid) を含有する。

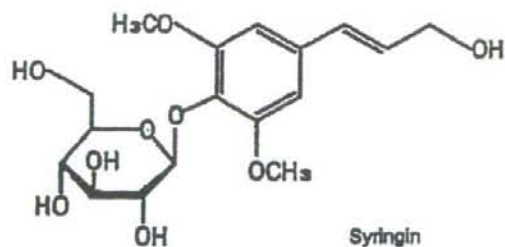


図1 シリンジン (syringin) の構造式

* 1 Shinya Uchida 静岡県立大学 薬学部 医療薬学大講座 薬物動態学分野 講師

* 2 Shizuo Yamada 静岡県立大学 薬学部 医療薬学大講座 薬物動態学分野 教授

7.3 特性・機能

エゾウコギの経口摂取により、単純ヘルペス感染の頻度低下および症状の軽減が示唆されている。それ以外のヒトでの有用性についての科学的実証は十分でない。しかし、高脂血症や虚血性発作、不整脈に効果があるという可能性を示す予備的な知見もある。また中年の人における記憶力や健康感を向上させる可能性を示唆する報告もある。これらについてはさらなるデータの蓄積が必要である。中国の臨床試験によると、男性の不妊手術のあとに性機能障害（性交不能）に陥った患者 39 例に対してエゾウコギを連続 4～5 週間投与したところ、性欲増大は 67%、ED（勃起不全）の改善が 53% という結果であったという。

動物試験において、外的ストレスに対し耐久性が促進されたという報告がなされている^{1,2)}。また抗酸化作用が示されている。

7.4 製法

夏に根を掘り上げ、水洗い後、芯を除いて日干しにする。有効成分の含量とその活性は収穫期によって異なり、10 月が最高で、7 月が最も低い。

7.5 安全性

7.5.1 全般的安全性

エゾウコギを適切に短期間摂取するのであれば経口摂取で安全性が示唆されている。根の抽出物は 6 週間までは安全に摂取できたという報告もある。副作用としては、軽い風気、不安、いらつき、憂うつ、乳腺痛が起こることがある。長期摂取で神経（特に坐骨神経）の興奮を起こし、筋痙攣にいたることもある。血圧が 180/90mmHg 以上の高血圧患者には禁忌である。妊娠中・授乳中の安全性については十分なデータがないので使用は避けることが望ましい。またエストロゲン様作用があるので乳がん・子宮がん・卵巣がん・子宮内腺症・子宮筋腫の患者は摂取を避ける。

7.5.2 医薬品との相互作用

血糖値を下げる作用のあるハーブや糖尿病薬とともに摂取すると、血糖値を下げすぎることが考えられる。また鎮痛作用のあるハーブや医薬品とともに摂取すると、その効果と副作用を増強させる可能性がある。チトクローム P450 の働きを阻害する可能性があるため、同酵素で代謝される医薬品との併用摂取は注意したほうがよい。バルビツール系薬剤と併用すると、その代謝を遅らせ鎮痛作用を強めたという知見がある。カナマイシンとの併用で、その抗菌作用を高める可能性がある。

7.6 応用例

滋養強壮保健薬, ビタミン含有保健薬, 生薬主薬製剤の成分として使用される。商品としてエゾエース顆粒 (ヤクハン製薬) やエゾパナール (オール薬品工業) が市販されている。

文 献

- 1) Brekhman II *et al.*, *Life Sci.*, 8, 113-21 (1969)
- 2) Nishibe S *et al.*, *Chem.Pharm.Bull.*, 38, 1763-5 (1990)

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、5 α -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⁺、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。

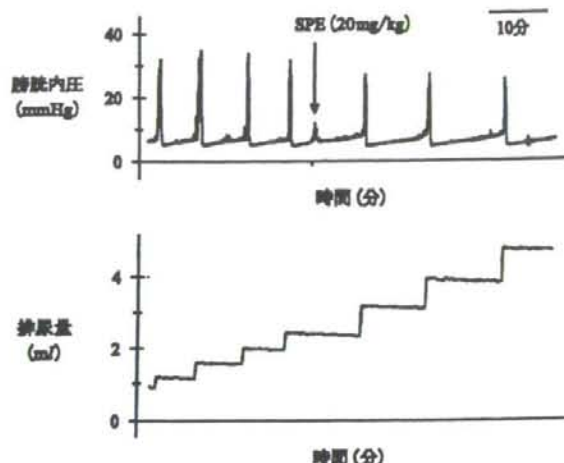


図-1 0.1%酢酸脱癩原モデルラットにおけるSPE投与時の膀胱内圧および排尿量の変化

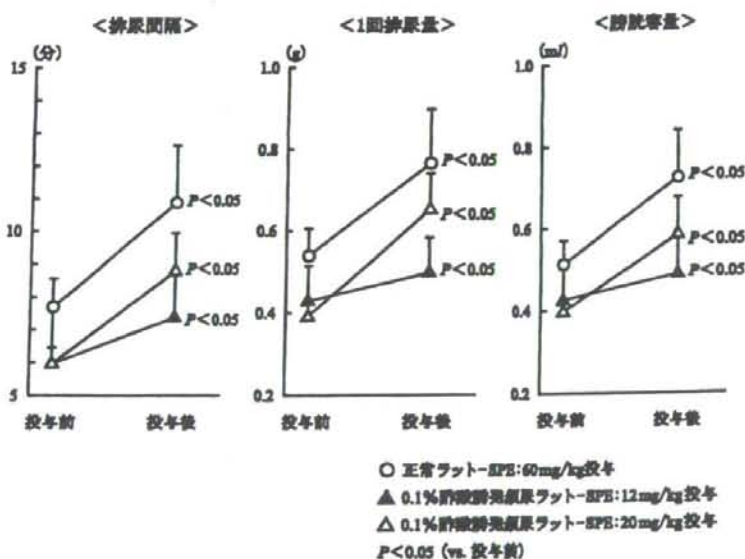


図-2 0.1%酢酸脱癩原モデルラットおよび正常ラットにおけるSPE投与前後の利尿パラメーターの変化

(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 $[^3H]$ prazosin, 膀胱ムスカリン性受容体 $[^3H]$ NMSおよびL型Ca拮抗薬受容体(+)- $[^3H]$ 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で認められた利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 $[^3H]$ prazosin特異的結合, ならびにヒト膀胱,