

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 $[^3\text{H}]$ 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($[^3\text{H}]$ 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($[^3\text{H}]$ 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 $[^3\text{H}]$ 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*

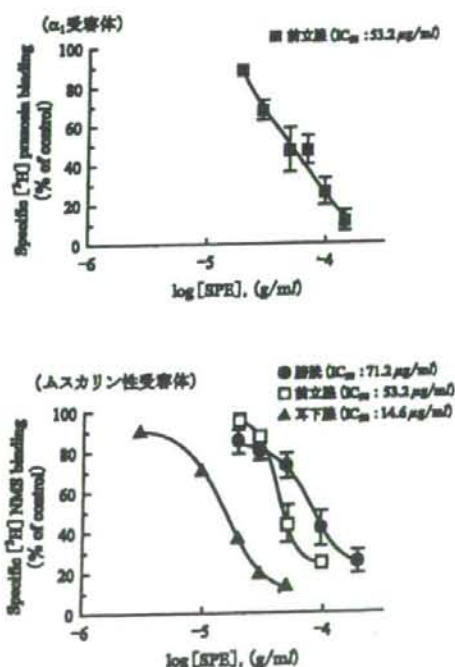


図-4 ヒト組織におけるSPEの各種受容体に対する抑制作用

II 機能性素材の安全性データ解析

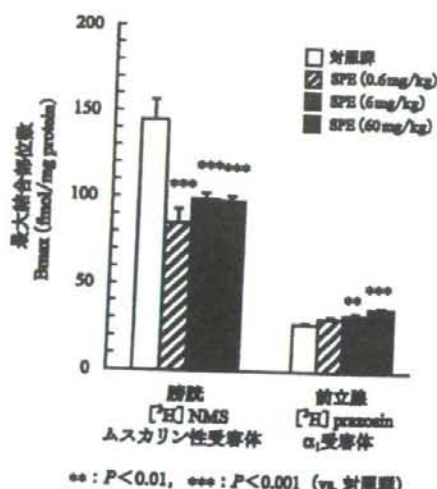


図-5 正常ラットの膀胱α₁受容体数([³H] prazosin 特異的結合の最大結合部位数: Bmax)および膀胱ムスカリン性受容体数([³H]NMS特異的結合のBmax)に対するSPE(0.6, 6, 60mg/kg)4週間反復投与の影響

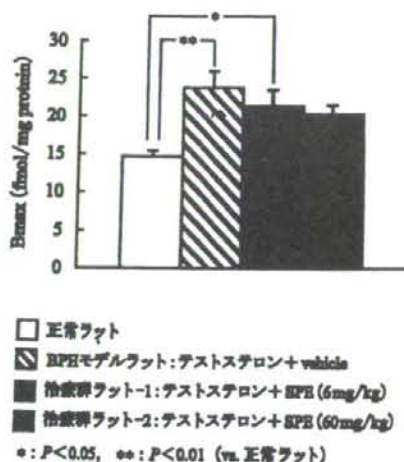


図-6 テストステロン処置ラットの膀胱α₁受容体数([³H] prazosin 特異的結合のBmax)に対するSPE(6および60mg/kg)4週間反復投与の影響

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、γGTP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α₁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¹⁾、また中程度のBPH患者を対象に5α-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²⁾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/l at 37°C)	97.0±4.2	120±20	104±5
GPT (IU/l at 37°C)	41.1±2.6	46.8±7.7	40.7±1.9
ALP (IU/l at 37°C)	365±21	399±23	382±22
γ-GTP (IU/l at 37°C)	< 2	< 2	< 2

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, $P < 0.05$

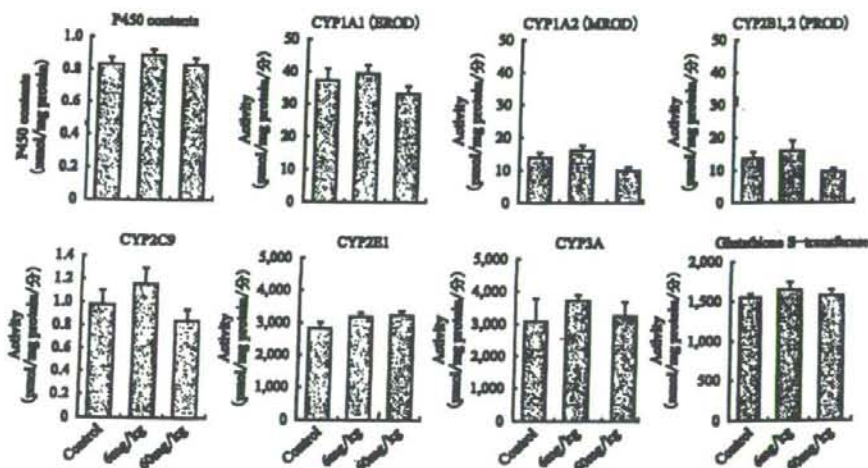


図-7 ラット肝薬物代謝酵素活性に対する SPE (6 および 60mg/kg) 4 週間反復投与の影響

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 5 α -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, 酢酸誘発鼠ラットにおいて, 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, 利尿改善作用を示すことが明らかになった。SPE は, 利尿障害の発症に関与する前立腺 α_1 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(福岐)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) Birdex, L. A. and de Groat, W. C. (1992) *J. Neurosci.*, 12(12), p.4878-4889
- 8) Debruyne, F., et al. (2004) *Exp. 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

食育時代の健康食品②

健康食品等の安全性情報ネットワーク

梅垣 敬三 杉澤 彩子 佐藤 陽子 卓 興鋼

豊かな食生活ならびに高齢化という社会現象に伴い、日常の食事とは異なる効果を期待させる健康食品等が注目されている。健康食品という言葉はかなり昔から利用されているが、行政的には明確な定義がない。そのような中で、「健康食品」=保健機能食品(国が認めているもの)+いわゆる健康食品(国が認めていないもの)とし、「健康の維持・増進に役立つものとして販売・利用される食品」という考え方が示されている¹⁾。

しかし市場には、名称、成分、形態の異なる多種多様な健康食品が存在し、人によって認識している食品も異なる。このような状況で、本来は健康に資するべき健康食品が、健康被害を起こす事例もある。最近のマスメディアから流されている有効性のみを強調した不確かな情報の氾濫は、消費者に対して健康食品に過大な期待をもたせている。

一方、国が行っている保健機能食品の制度も、十分に周知されているとは言えない。食品に健康効果や保健効果を期待するのは国際的な動向であり、国外からも多様な健康食品が入手されるケースが増えており、健康食品の問題はますます複雑になってきている。

このような健康食品に関連する混乱した状況に対応する一つの方法として、(独)国立健康・栄養研究所では、「健康食品等の安全性情報ネットの構築プロジェクト」を立ち上げ、健康食品に対す

る新たな対応を開始している。

本稿では、健康食品が関係した問題点、それに対する対応策としての「健康食品等の安全性情報ネット」の必要性、意義と内容、その利用方法について紹介する。

「健康食品」が関連した問題

1. 情報の氾濫と多様な健康食品の存在

消費者は健康食品という言葉から、摂取すれば健康になれるという印象をもち、テレビ、雑誌、インターネットからは有効性(効果)のみを強調した情報が流されている。その有効性情報の多くは、科学的根拠が乏しく、有名人の体験談など、単なるイメージを振り所にしている。特に大きな影響を与えているテレビの情報では、制作者は娯楽番組として作成しているが、出演者やコメントーターが科学者であることから、視聴者は科学番組と誤解してとらえている場合も見受けられる。このような情報過多の状況で、何が信頼できる情報であるかを見極めることは、専門家でも困難になっており、まして消費者には極めてわかりにくい。

健康食品としては錠剤やカプセルの形態をした食品をイメージする人が多いようであるが、人によって認識は異なっている²⁾。市場には、サプリメント、栄養補助食品、健康補助食品、さらに国が認めている特定保健用食品、保健機能食品、栄

うめがき けいぞう, すぎさわ あやこ, さとう ようこ, たく きょうこう: 独立行政法人国立健康・栄養研究所
連絡先: ☎ 162-8636 東京都新宿区戸山1-23-1

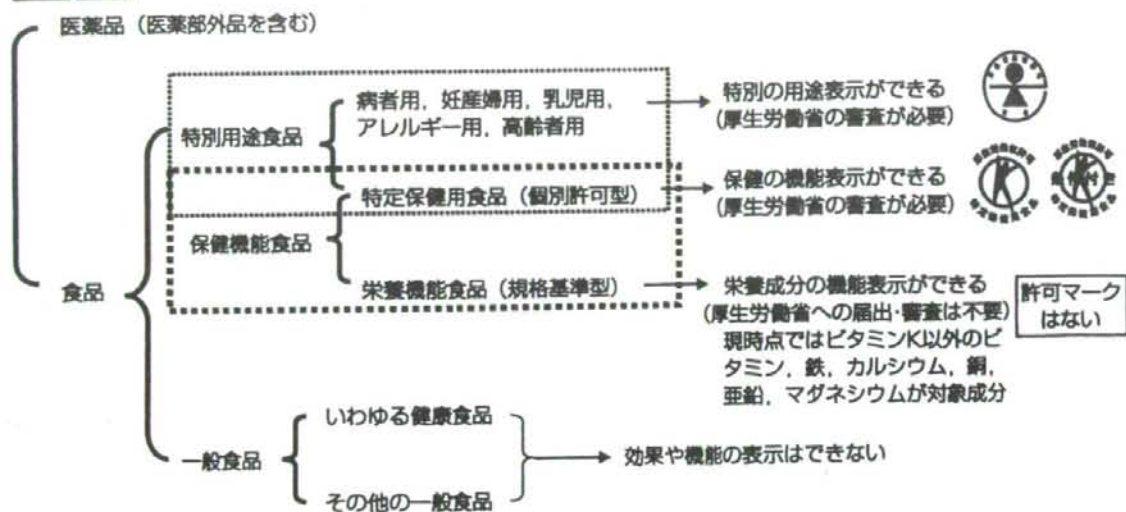


図1 保健作用からみた食品の大まかな分類

厚生労働省が認めている特別用途食品ならびに保健機能食品は、定められた範囲で機能等の表示ができる。しかし、いわゆる健康食品を含めた一般食品には、効能や機能の表示をすることができない。特定保健用食品は、特別用途食品と保健機能食品の両方のカテゴリーに入っている。

養機能食品という名称の食品が存在し、消費者はそれぞれの名称の食品の特性と意義を正確に理解できていないと思われる。

ヒトが口から摂取するもので医薬品以外のものが食品に分類されている。そして、基本的に食品に対して、身体の構造や機能に影響する表示は認められていない。ただし、例外として、国が認めている特別用途食品、保健機能食品については、限られた範囲内で機能等の表示が認められている(図1)。市場に存在している多くの健康食品は、「いわゆる健康食品」に該当するものが多く、それらについては機能等の表示をすることが認められていない。にもかかわらず、いろいろな方法でその効果を暗示させた製品が市場に存在している。

2. 食品としての基本事項の認識不足

1) 安全性を重視する考え方

医薬品は、その品質が明確になっており、医師や薬剤師の管理のもとに、副作用の発現を認識した上で有効性が期待できる条件で、安全に利用されている。一方、食品は誰でも自由に、自己判断で利用するものである。言い換えれば、商品の選

択は消費者に委ねられている。効果が標榜されている多くの健康食品もあくまで食品の1つであり、誰が利用するかわからない。多様な健康食品が存在し、多様な人が利用する状況を考えれば、健康食品に対しては有効性や効果を考える前に、まず有害性、危険性、安全性重視の考え方をもつことが必要である。

どのような食品でも、突き詰めて考えれば1つの化学物質から構成されており、ある程度摂取すれば、有効な効果は得られるかもしれない。しかし過剰摂取すれば、有害な作用が発現することは想定できる。日常摂取している食品には「味・臭い・体積」があり、どれだけ好きな食品でも毎日摂取する人はいない。それが過剰摂取の歯止めになっている。また不快な味や臭いを有する食品は通常は摂取しないし、これまで摂取してきた食材なら、調理方法を含めた安全な摂取法を経験的に習得している。これまで摂取してきた食品は、日本人の体質に合ったものであり、これが「食経験があるから安全」と解釈できる根拠となっている。ところが、食品に対して健康効果や疾病予防効果のみに着目する最近の傾向は、通常の商品か

ら摂取できない量の成分を濃縮物として継続的に長期摂取してしまう状況を作り出し、食経験があるから安全という考え方を歪めている。

さらに、健康食品を利用する上で考えるべきことは、リスクとベネフィットの関係である。ベネフィットは健康の保持増進効果や疾病予防効果、リスクは健康被害や多大な出費である。健康食品を利用して何も「良い」という体感が得られないのなら、利用を継続すべきではない。特に妊婦や小児が健康食品を利用することは、基本的に常にリスクが高くなっていると判断すべきである。商品の販売情報が多く、効果のみが目される状況では、このような安全性についての基本的考え方が十分に認識されていない。

2) 安全情報・被害情報の重要性

健康食品の利用と健康被害の関係を調べた調査によると、健康被害の発生は数%以下であったという結果が出されている²³⁾。これは健康な人が通常利用する条件では特に大きな問題はないが、身体機能の低下した人、あるいはアレルギー体質等の特定の人々が利用した条件、有害物質や違法に薬物を混入した製品を利用した条件などにおいて、健康被害が起きていることを示唆している。

最も問題となるのは、過大な期待をして病気の治療や治癒の目的で利用される状況である。患者は医師等の専門職に健康食品の利用を告げず、また医療関係者も患者に健康食品の利用を尋ねていないという報告がある⁴⁾。

健康食品素材中には、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)のように、医薬品との相互作用を有することが明らかになっているものも一部ある²⁴⁾が、ほとんどの素材についてはわかっていない。医薬品と健康食品との相互作用の有無が不明な状況で、医薬品の治療を受けている人が安易に健康食品を併用することは、科学的根拠のある治療行為の妨げになる。

健康食品素材として人気のあるハーブを「香りをもつ植物」というイメージでとらえて利用されている状況が見受けられるが、ハーブは、実際は「薬効を有する植物」を意味しており、濃縮物と

して安易に利用すると、極めて重大な健康被害を起こす可能性を秘めている。事実、ハーブを含む「いわゆる健康食品」については、有害作用が発現するため、その注意喚起情報が国内外から出されている。

最近のインターネットの目覚ましい普及により、国外から個人輸入されている健康食品の問題もある。たとえ稀な事例であっても、類似した健康被害の発生を防ぐためには、健康被害情報は積極的に消費者に提供されていなければならないが、有効性情報に比べて安全性情報は効果的に伝えられていないし、注目されない状況がある。

3) 正しい食生活の重要性

健康の保持増進の基本は、日常のバランスのとれた食事・運動・休養を含めた正しい生活習慣であり、特殊な健康食品は、その基本ができる人、またはできる努力をする人が適切に利用するものである。もし、食生活が乱れている人に、正しい食生活の重要性を伝えず、錠剤やカプセルの形態をしたビタミンやミネラルのサプリメント等を安易に与えてしまえば、その人はそれで安心し、ますます食生活が乱れてしまうことは当然予想できる。国が行っている保健機能食品の制度も、正しい生活習慣が重要であることを踏まえ、市場に存在する多様な健康食品を消費者があくまで食品として選択する上で、その参考となる情報が提供される環境を整備するために行っていると考えられる。ただし、現状では、肝心の消費者がそのような生活習慣の重要性や国が行っている制度を正しく理解しているとは言い難い。これは消費者に対する効果的な情報提供ができていないという問題に起因している。

健康食品の安全性・有効性情報ネットの必要性と内容

1. 情報ネットの基本的な考え方

健康食品の問題に対するこれまでの対応策は、問題のある商品の摘発・公表という措置が主体である。国内外であまりにも多様な健康食品が出現し、またその情報が氾濫していることから、新た

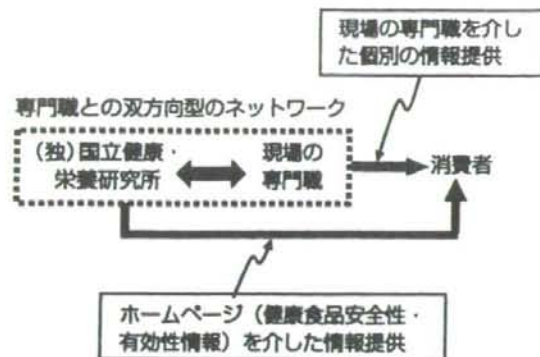


図2 健康食品安全情報ネットの情報伝達の方法

Webならびに現場の専門職を介した2つの方法により、健康食品の関連情報を提供。情報の伝達において、Webを介した方法は迅速、現場の専門家を介した個別の方法はより正確という特徴がある。

な対応策も必要と考えられた。そこで前記のような健康食品を取り巻く多様な問題を踏まえ、研究所では健康食品等の安全性情報ネットワーク構築プロジェクトを立ち上げ、16年7月14日から研究所のホームページ(<http://www.nih.go.jp/eiken/index.html>)内に「健康食品の安全性・有効性情報」というサイト(<http://hfnet.nih.go.jp/main.php>)を開設して、健康食品等が関係する情報の本格的な提供を開始した。

情報提供の考え方は、バランスのとれた日常の正しい食生活や、運動を含めた生活習慣の推進が、健康の保持増進の基本であるという考え方を踏まえ、氾濫している健康食品の安全性・有効性に関する情報を、科学的根拠に基づいて整理して提供することである。情報の作成と提供は、消費者を重視し、またより安全性にポイントを置いている。

2. 情報提供の2つの方法

Webで情報提供する方法は、迅速かつ効果的に情報提供ができる一方で、提供した情報が誤解されたり、正しく伝わらなかったりするという問題もある。そこで図2に示したように、現場の専門職を介して消費者に個別に情報提供する方法も採用している。この2つの方法を併用することにより、消費者に対して、健康食品等に関する正し



図3 健康食品安全情報ネットの2つのページ

専門家から構成する会員ページの目的は、一般公開ページの情報がより公正となり、また継続的な情報の蓄積・共有ができること、さらに消費者とのリスクコミュニケーションができることとしている。

い情報の提供が可能になると考えている。特に現場の専門職を介して個別に情報提供する方法は、個々の消費者に正確に情報を伝えることができ、また現場の専門職を介して、消費者が求めている情報を把握することもできる。

現場の専門職と連携するシステムは、消費者とのリスクコミュニケーションの役割が期待できる。実際のWebページとしては、一般公開ページと主に専門職から構成する登録制(無料)の会員ページの2つがあり、会員ページは一般公開ページの右上からログインすることができる(図3)。会員ページは、一般公開ページの掲載情報が公正なものに改訂でき、また継続的な情報の収集・提供、会員間の意見交換ができることを期待して作成している。今年の1月末時点のネット会員は約5,400人であり、内訳は薬剤師、栄養士・管理栄養士、医師、保健師、大学教員、サプリメントアドバイザーなど多岐にわたり、地域は北海道から沖縄まで全国に分布している。そして情報の提供や意見交換なども、徐々に行われている。

3. 実際の提供内容

提供している具体的な内容は、表1に示した4項目である。利用に関する基礎知識では、国が行っている保健機能食品の制度など、健康食品を正しく理解する上での基本的な情報を掲載している。消費者に国が行っている制度がよく理解され周知されれば、安全で優れた健康食品のみが利用される状況になると考えられる。安全性情報・被

害情報では、国内外において問題となった健康食品等の情報を掲載し、類似した問題の発生防止と拡大防止を目的としている。健康食品は国外からインターネットで容易に個人輸入できる。また食品に健康の保持増進や疾病予防効果を求めるのは、国際的な現象である。そのため国外でも、健康食品が関係した安全情報は出されており、海外で注意喚起されている健康食品情報についても、積極的に収集して提供するようにしている。話題の成分に関する情報は、総合的に解説した成分情報、ならびに個別の特定保健用食品(現在は約200食品の情報)に関する科学的な有効性・安全性の情報を掲載している。

健康食品素材情報データベースでは、素材の概要、主要成分の分析方法、有効性情報や安全性情報を網羅的に収集し、出典がわかるようにして掲載している。現在は約240素材の情報を掲載しており、新しい知見が得られたときには、追加や更新を行っている。食品成分に関する科学的な知見は頻りに出されていることから、データベースでは情報の追加修正が行いやすいような短い文章で個々の情報を記載し、出典を明確にする方法で対応している。

なお、この情報データベースでは、あくまで素材としての情報であり、製品の情報は基本的に掲載しないこととしている。そして有効性については、ヒトで得られた情報を主体にし、動物実験や試験管内実験の情報は参考情報として明確に区別している。また、安全性情報についてはできるだけ取り入れることとし、医薬品との相互作用、安全性が危惧される利用対象者に関する情報を掲載している。

健康食品の安全性・有効性情報の見方

特定保健用食品の情報については、例えばスーパーなどで消費者が手に取る製品そのものの情報となっている。特定保健用食品は「国が安全性・有効性を個別に評価した食品」で信頼できる、と単なるイメージ的にとらえるのではなく、その適切な利用方法を知ることが重要である。さもなく

表1 健康食品安全性・有効性情報で提供している内容

- 1) 健康食品の基礎知識
保健機能食品の制度、健康食品のQ & A、誤解されている事例など
- 2) 安全情報・被害情報
国内外における過去ならびに最新の健康障害の事例
- 3) 話題の成分に関する情報
特定保健用食品(約200食品)、ビタミン・ミネラルなどに関する情報
- 4) 健康食品素材情報データベース(現在は約240素材)
素材の概要、主要成分の分析方法、有効性情報(ヒトにおけるデータが中心で、動物実験結果は参考資料、主な出典は査読者の審査があった科学論文情報、PubMedに掲載してある論文にはリンクを貼っている)、安全性情報(ヒトならびに動物のデータを採用、医薬品との相互作用、摂取禁忌対象者情報等)

WebページのURLは、<http://hfnet.nih.go.jp/main.php>

れば、表示されている効果が期待できないだけでなく、無駄な利用につながる。例えば、体脂肪に対する効果を標榜した製品では、まず日常の食事でエネルギー制限を行い、その上で通常利用している脂質を特定保健用食品に置き換えて利用するという考え方を持つことが原則である。エネルギー制限もしないで、特定保健用食品を多量に利用すれば、表示してある効果を期待することはできない。

このような特定保健用食品の適切な利用方法の詳細は、特定保健用食品の情報の中の「ヒトにおける有効性評価」の項目に記載されている検討例を見れば理解できる。調査してみると、特定保健用食品に利用されている素材の安全性や有効性の情報は、ビタミンやミネラルに比べると極めて乏しい。だからこそ、特定保健用食品は個々の製品として評価されていると考えるのが妥当である。

栄養機能食品として表示が許可されている成分は、ビタミンやミネラルであり、それらの科学的情報は多い。しかし、その情報をより詳細にみると、有効性情報の大部分は欠乏症等に対する情報、すなわち不足したときの補給・補完に対する科学的情報であることがわかる。必要以上に摂取して、より健康増進や疾病予防効果があったという情報は少ない。このような状況をみれば、国が認めている栄養機能食品の目的が「必要な栄養成

分の補給・補充」となっていることが理解できる。

健康食品の素材情報データベースは、素材としての情報を提供している。この理由は、健康食品の製品としての情報が、利用した素材の品質、複数の素材を添加したことによる影響、同時に添加されている夾雑物の影響などがあり、製造者でなければよくわからないからである。個々の製品の有効性・安全性は、製造方法など、個別商品に特有の品質に大きく依存している。したがって、添加されている素材成分に、たとえ有効性の科学的根拠があったとしても、個別商品に同様の効果があるとはいえない。また、情報は現時点の情報であり、将来変わる可能性も否定できない。実際、肺がん予防効果があると考えられていたβ-カロテンのサプリメントについては、現時点ではネガティブな影響があるという判断となっている⁶⁾。

このような健康食品素材情報データベースを閲覧する上での重要な事項は、素材名をクリックした後に表示されてくる同意画面、ならびに個別の素材情報のトップに表示されているので参照していただきたい。

素材情報データベースでは、健康食品素材について、ヒトでどこまで科学的に検討されているかを示すものである。例えば市販製品に添加されている素材で、その標榜されている効果に信頼できる有効性情報がなければ、その製品の効果は期待できないと考えることもできる。一方、安全性情報は、稀であっても、健康被害を受ける可能性があるのなら、それを認識して注意しながら利用できるようにするための参考情報である。調理方法を含めて食材として利用してきた量の素材を摂取する範囲では、掲載している安全情報に過剰に反応する必要はない。妊婦に関して安全性データがないものについては、摂取を控えるべきとの記述をしている部分が多いが、これは健康食品の利用によるリスクとベネフィットのバランスを考えれば、安全であるという情報がないのに妊婦が利用することは、あきらかにリスクが高いと判断しているためである。

おわりに

健康食品に対する消費者の関心は、よい意味でも悪い意味でも高くなっている。重要なことは、現時点で明らかにされている情報を単なるイメージではなく科学的にとらえ、国が行っている食品の制度とともに正しく消費者に伝えることである。その基礎となる健康食品素材データベースに対して、継続的な情報の追加・更新ができ、信頼できるものとなれば、それは消費者だけでなく、企業側にとっても利用価値の高い情報源となる。このような取り組みを可能にするには、同じ考えをもつ個人並びに団体との連携が重要であり、特に専門職の協力は不可欠である。

最近の流れとして行政のスリム化が挙げられる。個々の機関や組織では少人数であることから、健康食品に対する十分な対応はいつそう難しくなってきた。一方、いろいろな機関や組織で同じ作業をすることは効率的でなく、類似した作業はできるだけ削減し、他の機関や組織で行った成果を共有できるシステムが必要になってきている。そのためには機関や組織間の連携をより発展させることが求められる。

筆者らの研究所で行っている健康食品に対する取り組みが広く理解され、各方面からの協力を得ることにより発展し、国民の健康の維持増進に貢献できることを期待している。

文 献

- 1) 厚生労働省ホームページ <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/06/s0609-1a.html#3>
- 2) (株)三菱総合研究所:「健康食品」の利用に関する調査結果. 2005年9月
- 3) 本間真人・他:西洋オトギリソウ(St. John's Wort)と相互作用する薬剤を処方された外来患者に対する服薬指導と併用実態調査. 薬学雑誌 120: 1435-1440, 2000
- 4) 東京都生活文化局:e-モニターアンケート「健康食品」. 2003年8月
- 5) 厚生労働省ホームページ http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1205/h0510-1_15.html
- 6) 日本人の食事摂取基準(2005年版)脂溶性ビタミン. pp 119-124, 厚生労働省, 2004年10月

グレープフルーツと薬物の相互作用

梅垣敬三 中西朋子 瀧 優子 佐藤陽子 卓 興鋼

Umegaki, Keizo Nakanishi, Tomoko Taki, Yuko Sato, Yoko Taku, Kyoko

(独)国立健康・栄養研究所 情報センター

はじめに

最近の研究から、食品と薬物との相互作用が注目されている。その代表例として、カルシウム拮抗薬（血圧を下げる薬物の一つ）とグレープフルーツの関係があげられる。グレープフルーツはカルシウム拮抗薬の消化管における吸収や代謝に影響し、薬物の効果を増強する可能性がある。このような食品と薬物との相互作用を考えると、食品中のどの成分が相互作用に関与し、またどの程度の摂取量から影響が発現するかがわからなければ、相互作用の有無を正確に判断することはできない。たとえば、相互作用を起こす成分の摂取量が無視できるほどの微量なら、相互作用を危惧する必要はない。もし相互作用の影響を過大評価してしまうと、その対象者は、該当する食品を摂取できなくなり、窮屈な食生活を強いられ、QOLが低下してしまう。逆に、相互作用を起こす成分の

摂取量が多い場合に相互作用を過小評価してしまうと、健康被害を受ける可能性がある。食品と薬物の相互作用の有無をたんなる言葉としては知っていても、その情報の具体的な内容を理解していなければ、実際には適切な対応ができない。正確な情報を収集して理解していれば、安全性に十分配慮しながら、柔軟な対応が可能になる。

そこで、本稿ではグレープフルーツと薬物の相互作用について、現時点で得られている情報を紹介する。

グレープフルーツの種類と相互作用を起こす成分

1) グレープフルーツの種類と特徴

グレープフルーツには果肉が白色のもの（ダンカン、マーシュードレス）、ピンク色のもの（フォスター、ピンクマーシュ）、赤色のもの（フォスターシードレス）などさまざまな品種がある。図1

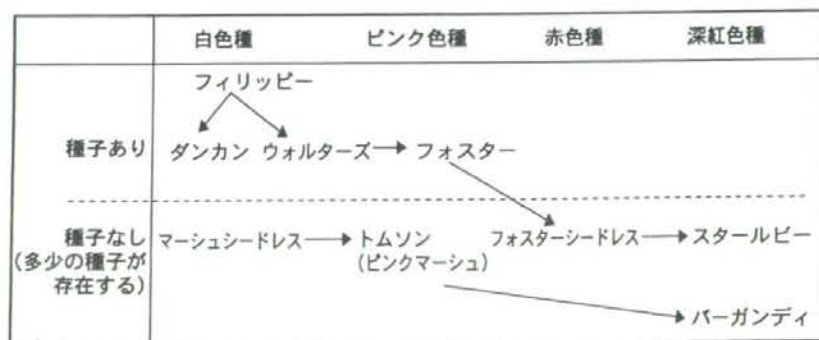


図1 グレープフルーツの種類

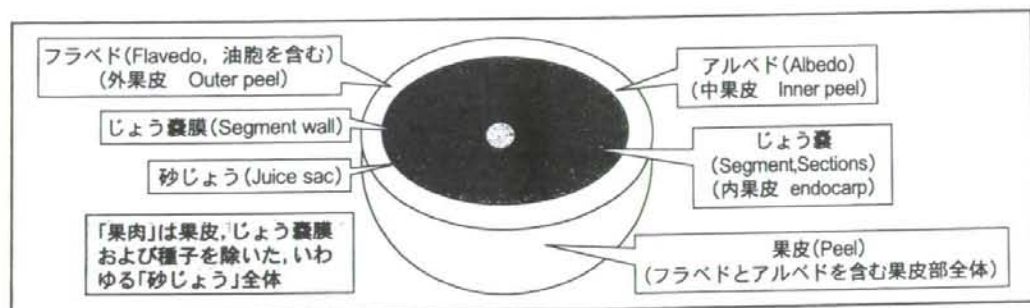


図2 グレープフルーツの構造

(http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu3/toushin/05031802/003/007.pdf を改変)

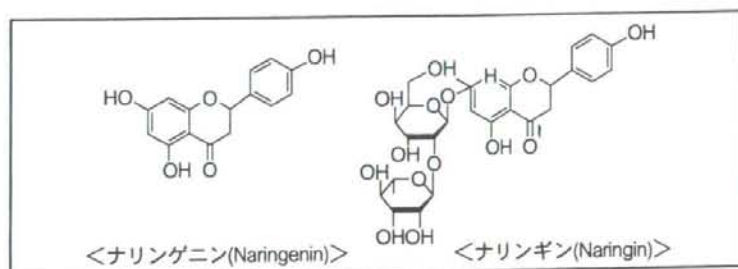


図3 グレープフルーツに存在する代表的なフラボノイド類

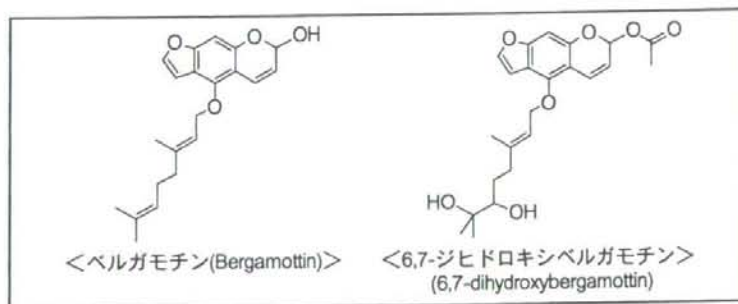


図4 グレープフルーツに存在する代表的なフラノクマリン類

にそれらの関係、図2 にグレープフルーツの構造を示した。



2) 相互作用を起こす成分について (フラノクマリン類について)

薬物との相互作用を起こす成分は、以前はグレープフルーツ特有の苦味成分であるナリンギンやナリンゲニンなどのフラボノイド類(図3)と考えられていた¹⁻⁴⁾。しかし、その後の研究から、ベルガモチンやジヒドロキシベルガモチンなどのフラノクマリン類(図4)が相互作用に関与することが

明らかにされている⁵⁻¹¹⁾。たとえば、グレープフルーツジュースからフラノクマリン類(ベルガモチンやジヒドロキシベルガモチン)を除去したものでは、フェロジピン(グレープフルーツとの相互作用がよく知られているカルシウム拮抗薬)との相互作用が認められないことが、ヒト試験により確認されている⁸⁾。

薬物との相互作用に関与する成分がフラノクマリン類であることが明らかにされるにともない、それら成分のグレープフルーツ中の含量が測定されている(表1)。フラノクマリン含量は、ピンク

表1 主な柑橘類の種類と特徴とフラノクマリン量

名称	特徴	フラノクマリン類の含量	
		ベルガモチン	ジヒドロキシベルガモチン
[和名] グレープフルーツ [英名] grapefruit [学名] Citrus paradisi	外観は黄色で、直径は10~13cm、果肉は白黄色で、ホワイト種と呼ばれている。(一般的に市販されているホワイト種は主にマーシュシードレスである。)果汁は多く、さわやかな酸味とわずかな苦味がある。 	3.95 mg/果肉 223.1 g (PMID*: 12040751) 10.8 mg/l (PMID: 12040751) 16 μmol/l (PMID: 11180034) 20.1 μmol/l (PMID: 15592332) 28 μmol/l (PMID: 11103749) 6 μmol/l(果肉中) (PMID: 11103749)	4.32 mg/果肉 223.1 g (PMID: 12040751) 6.6 mg/l (PMID: 12040751) 23 μmol/l (PMID: 11180034) 42 μmol/l (PMID: 11103749) 118 μmol/l (果肉中) (PMID: 11103749)
	外観はホワイト種よりもやや赤みがかったっており、果肉は赤みを帯び、ルビー種と呼ばれている。ホワイト種よりもやや甘味が強い。 	3.1 μmol/l (PMID: 16390207)	10.3 μmol/l (PMID: 16390207)
[和名] ダイダイ、サワーオレンジ [英名] Sour orange, Bitter orange [学名] Citrus aurantium	ぶんとんとマンダリンの交雑種である。酸味や苦味が強く甘味が弱いため、生食には不向きである。	5 μmol/l (PMID: 11180034)	36 μmol/l (PMID: 11180034)
[和名] オロブランコ (商品名: スウィーティー) [英名] Oroblanco [学名] Citrus paradisi	グレープフルーツとぶんとんの交雑種である。果皮は緑色をしており、酸味が少なく、甘味が強い。	-	-
[和名] ぶんとん (ざぼん) [英名] Shaddock, Pomelo, Pummelo [学名] Citrus grandis	果皮は1~2cmと厚く、果肉は苦味があり、果汁は少ない。	31.9 μmol/l (PMID: 16272808)	29.5 μmol/l (PMID: 16272808)

*PMIDはPubMedのID番号

やルビー種よりも白色種のほうが多く^{9,12,13)}、またその含量は、果皮>果肉>種の順になっていることが示されている¹²⁾。フラノクマリン類は果皮に多く含まれていることから、果皮を使用したマーマレードなどでもその摂取量によっては相互作用

が懸念される¹⁴⁾。また、相互作用は果汁だけではなく、果肉の摂取によっても起こることが示されている¹⁵⁾。さらに、フラノクマリン類は市販されているグレープフルーツオイルからも検出されている⁹⁾。ここで留意しなければならないのは、同一製

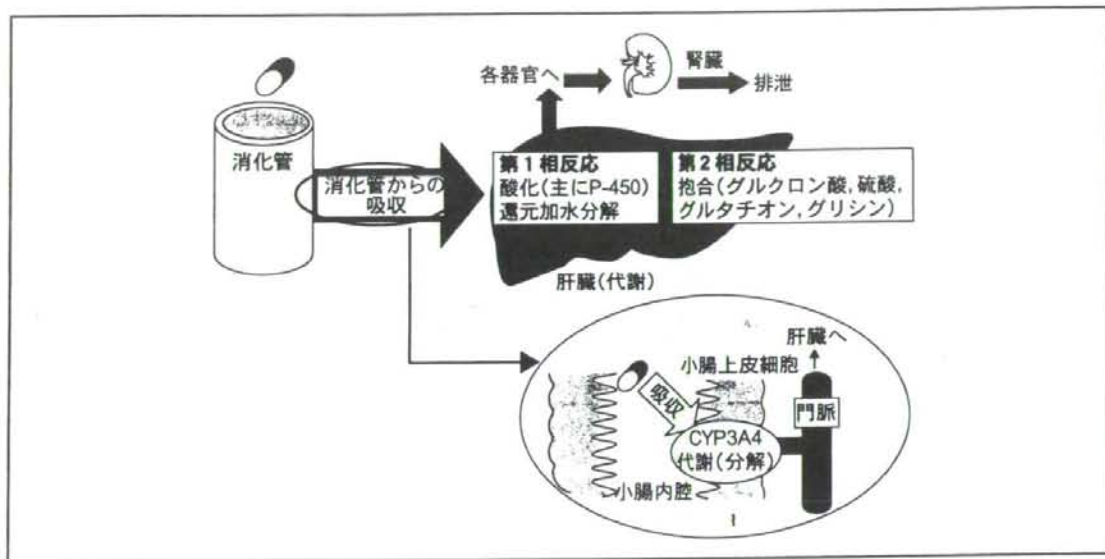


図5 薬物の吸収・代謝・排泄の仕組みと小腸上皮細胞における代謝の仕組み

品でもロット番号が異なればフラノクマリン類の含有量は異なり、相互作用にも違いが生じる可能性があることである¹²⁾。フラノクマリン類はグレープフルーツ以外の柑橘類、たとえば、ぶんたん(ポメロ)、オロブランコ、ダイダイ(ビターオレンジ)にも含まれている^{6,7,16,17)}。一方、果物や柑橘類のなかで、オレンジ、りんご、ぶどう、タンジェリンからはフラノクマリン類は検出されていない^{5,7,13,18)}。

相互作用の機構について

1) 薬物の吸収・代謝・排泄と体内動態を示す指標

口から摂取した薬物は、主に小腸から門脈を介して吸収され、肝臓を通して各組織に分布する(図5)。薬物は体にとって異物であり、代謝(解毒)されて体外へ排出される。薬物の代謝には肝臓が重要な役割を担っており、その代謝にはチトクロームP450(CYPs)による第1相反応(酸化,還元,加水分解)とそれに続く第2相反応(グルクロン酸抱合,硫酸抱合,グルタチオン抱合など)がある。CYPsによる代謝は生体内での薬物代謝の律速段階であり、この代謝を受けると通常、薬物の薬理作用は失活する。CYPsとしては、CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9A, CYP2C19,

CYP1A2など多くの分子種が存在し、その発現は人種、飲食物や嗜好品の影響を受け、個人差もある。たとえばCYP2C19は遺伝多型性があり日本人では約20%が欠損しているとされている分子種で、CYP1A2は喫煙などにより誘導される分子種である。また、CYP3A4はかなり多くの医薬品の代謝に関係しており、薬物相互作用を考える際に重要な分子種である。

CYPsの一つであるCYP3A4は肝臓では全CYPsの約30%であるが、消化管では全CYPsの70%を占めているとされる。そしてCYP3A4による代謝を受けやすい薬物は、消化管のCYP3A4により代謝され、一般的にはその薬効が低下する。実はこの消化管におけるCYP3A4による薬物代謝の段階が、グレープフルーツとの相互作用に大きく関与している。

体内に取り込まれた薬物の量を示す指標として、AUC(血液中薬物濃度時間曲線下面積, area under the curve)やCmax(最高血中濃度, maximum drug concentration), Tmax(最高血中濃度到達時間, maximum drug concentration time)という言葉がある。AUCは一般に、薬物投与後の血液中濃度(縦軸)と時間(横軸)のグラフを作成したとき、時間的な薬物濃度の総和を表

わした部分の面積を、Cmax は薬物投与後の最高血中濃度を、Tmax は最高血中濃度到達時間をそれぞれ意味している(図6)。グレープフルーツと薬物の相互作用の検討では、このような血液中の薬物濃度の変化を表わす指標の測定が行われている。

2) グレープフルーツ中の成分と薬物との相互作用の機構

グレープフルーツと薬物との相互作用は、1989年にカナダのBaileyらがエタノールの味をマスクする目的でグレープフルーツを利用した研究において見出された現象である¹⁸⁾。グレープフルーツによって相互作用を受ける薬物の特徴としては、ほとんどが酵素CYP3A4の基質になっていることがあげられる。そしてグレープフルーツは、1) 薬物の循環血液中からの除去速度には影響しない、2) 薬物を静脈内投与した条件では影響しない、という理由から、相互作用を起こす部位が消化管であることが明らかになった¹⁹⁻²¹⁾。

グレープフルーツの影響はCYP3A4で代謝を受ける薬物で認められるが、その作用機構はつぎのように考えられている。代謝を受けやすい薬物は、本来ならば小腸上皮細胞に存在する薬物代謝酵素CYP3A4によってある程度代謝を受け不活性化され、循環血液中に入る薬物量が少なくなる。しかし、グレープフルーツ中のフラノクマリン類がCYP3A4を阻害すると^{22,23)}、薬物が不活性化されないため、循環血液中に入る薬物量が多くなり、体内濃度の指標となるAUCやCmaxが大幅に増加し、結果として薬物が効きすぎてしまう状況になる^{6,11,14,20,24)}。グレープフルーツジュース200ml程度の摂取でもカルシウム拮抗薬(フェロジピン、ニソルジピン)の効果が増強されるとの報告がある^{1,25,26)}。また、グレープフルーツの薬物に対する相互作用は長く持続し^{23,25,27)}、長いものでは3~7日間持続するとの報告もある²⁸⁾。そのため相互作用の影響を解除するには、グレープフルーツの摂取を2、3日空けたほうがよいとの考え方も示されている²⁷⁾。

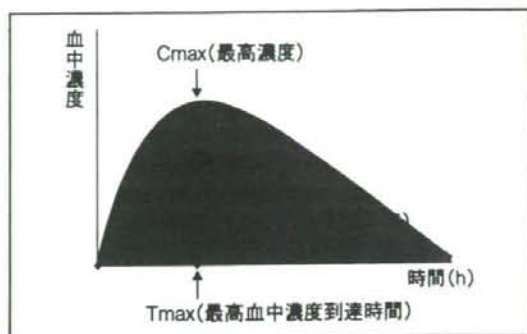


図6 AUC, Cmax, Tmaxの関係

もう一つの相互作用の機序として、小腸上皮細胞の薬物輸送蛋白質(P-糖蛋白質、薬物を消化管上皮細胞から管腔側へ排泄)の阻害も考えられている。しかし、このP-糖蛋白質を介した相互作用の機序については、最近行われたヒト試験において否定的な結果が出されている²⁹⁻³¹⁾。すなわちグレープフルーツのP-糖蛋白質を介した機構については現時点では明確でなく、今後のさらなる検証が望まれている。

3) グレープフルーツジュースと相互作用を起こす薬物の実例

グレープフルーツとの相互作用が問題となる薬物の特徴として、つぎの3点があげられる。

- 治療域(はじめて効果が出る量から中毒症状が出る直前の量の範囲)が狭い
- 薬物代謝酵素のCYP3A4で代謝される
- 生体内において代謝を受けやすい

グレープフルーツにより相互作用を受ける主な薬物を表2に示した。グレープフルーツの影響は、平常時の薬物代謝能力の高い人ほど大きいと考えられている。

薬物とグレープフルーツの相互作用の解釈について

これまでの多くの研究結果から、グレープフルーツがCYP3A4で代謝を受ける薬物と相互作用を起こすことは明らかである。これは主に血液中の薬物動態を検討した研究から示されている。

表2 グレープフルーツにより相互作用を受ける主な薬物

薬物名		相互作用の影響	
		血中薬物濃度への影響	薬効への影響
カルシウム拮抗剤 (降圧薬・抗狭心症薬)	フェロジピン	AUCとCmaxが上昇 (PMID*:10945313)	高齢者で最高血圧、最低血圧が低下、心拍数がわずかに上昇 (PMID:10945313)
	ニソルジピン	AUCとCmaxが上昇 (PMID:10741622)	最高血圧、最低血圧が低下、頭痛 (PMID:10741622)
	ニフェジピン	AUCとCmaxが上昇 (PMID:12040751)	報告なし
HMGCoA還元酵素阻害薬 (抗高脂血症薬)	アトルバスタチン	AUCが上昇 (PMID:15025743)	報告なし
抗不安剤	トリアゾラム	AUCとCmaxが上昇 (PMID:11009051)	報告なし
免疫抑制剤	シクロスポリン	AUCとCmaxが上昇 (PMID:16513449)	報告なし
抗アレルギー剤	テルフェナジン (販売中止)	死亡直後の濃度が著しく高かった。	気分が悪くなり、その日のうちに死亡 (PMID:9129556)

* PMIDはPubMedのID番号。

ここで注目すべきことは、もともとCYP3A4による薬物の代謝能にはかなり個人差があり³²⁾、またグレープフルーツの影響にもかなり個人差が存在しているということである³³⁾。すなわち、血液中の薬物濃度の変化で評価したとき、グレープフルーツと薬物との相互作用がほとんど認められない人もいれば、かなり影響が出る人もいる。抗アレルギー剤のテルフェナジン(副作用が強いため1997年販売中止)のような重篤な副作用を起こす薬物では、相互作用により死亡した事例もあるが、概して、これまで報告されている相互作用の検討結果は、血液中の薬物濃度の変化のみを検討したものがほとんどで、薬効(たとえば、血圧の低下作用)に対してまで著しい影響が出たという研究報告はそれほど多くはない。

以上のような状況から、一概に「薬物と一緒にグレープフルーツを摂取することは厳禁」とまで判断するのはあまり適切でないように思われる。グレープフルーツと薬物の相互作用については、個人差の影響、相互作用を危惧する薬物の副作用の発現の症状と程度、高齢者などの影響を受けやすい対象者など、個別の状況を考慮しつつ、柔軟に対応することも必要である。なお、グレープフ

ルーツの小腸における代謝阻害作用を利用すれば、高価なシクロスポリン(免疫抑制剤)の投薬量を減少させることができるとの考え方も一部では示されている^{24,34)}。一方、グレープフルーツのCYP3A4阻害効果には大きな個人差があるだけでなく、グレープフルーツ中のフラノクマリン類の存在量も一定していないことから、投薬量を減少させる目的で安易にグレープフルーツを摂取することは避けるべきとの考え方も出されている³⁵⁾。いずれにしても、安全性がもっとも重要であることを認識し、基本としてグレープフルーツとの相互作用が懸念される状況をこれまでの報告と照らし合わせ、また摂取対象者の状況をよく観察しながら対応していくことが、現時点では適切であろう。

おわりに

グレープフルーツと薬物との相互作用の知見から、最近、医薬品と食品の相互作用が注目されるようになってきた。そして新しい科学的根拠のある知見が論文等に多数報告されている。その際に留意すべきことは、できるだけ相互作用の詳細を理解することである。たんなる言葉だけで判断することは、相互作用を過大評価、あるいは過小

評価することになってしまう。また、私たちが知っている情報はあくまで現時点の情報であり、将来書き替えられる可能性があることも認識すべきである。そのようなことに留意しながら、日々出されている新しい情報を積極的に収集していくことが求められている。

紙面の関係上、個別の詳細情報については紹介していないが、より詳細については「健康食品の安全性・有効性情報 (<http://hfnet.nih.go.jp/>) に詳細情報を PDF で公開しているので、そちらを参照されたい。

文献

- 1) Bailey DG, JD Spence, C Munoz, et al. Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine. *Lancet* 1991; 337(8736): 268-9.
- 2) Edgar B, D Bailey, R Bergstrand, et al. Acute effects of drinking grapefruit juice on the pharmacokinetics and dynamics of felodipine—and its potential clinical relevance. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42(3): 313-7.
- 3) Ameer B, RA Weintraub. Drug interactions with grapefruit juice. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33(2): 103-21.
- 4) Bailey DG, JM Arnold, JD Spence. Grapefruit juice and drugs. How significant is the interaction? *Clin Pharmacokinet* 1994; 26(2): 91-8.
- 5) He K, KR Iyer, RN Hayes, et al. Inactivation of cytochrome P 450 3 A 4 by bergamottin, a component of grapefruit juice. *Chem Res Toxicol* 1998; 11(4): 252-9.
- 6) Malhotra S, DG Bailey, MF Paine, et al. Seville orange juice-felodipine interaction: comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furocoumarins. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69(1): 14-23.
- 7) Guo LQ, K Fukuda, T Ohta, et al. Role of furanocoumarin derivatives on grapefruit juice-mediated inhibition of human CYP 3 A 4 activity. *Drug Metab Dispos* 2000; 28(7): 766-71.
- 8) Paine MF, WW Widmer, HL Hart, et al. A furanocoumarin-free grapefruit juice establishes furanocoumarins as the mediators of the grapefruit juice-felodipine interaction. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(5): 1097-105.
- 9) Schmiedlin-Ren P, DJ Edwards, ME Fitzsimmons, et al. Mechanisms of enhanced oral availability of CYP 3 A 4 substrates by grapefruit constituents. Decreased enterocyte CYP 3 A 4 concentration and mechanism-based inactivation by furanocoumarins. *Drug Metab Dispos* 1997; 25(11): 1228-33.
- 10) Fukuda K, T Ohta, Y Oshima, et al. Specific CYP 3 A 4 inhibitors in grapefruit juice: furocoumarin dimers as components of drug interaction. *Pharmacogenetics* 1997; 7(5): 391-6.
- 11) Goosen TC, D Cillie, DG Bailey, et al. Bergamottin contribution to the grapefruit juice-felodipine interaction and disposition in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76(6): 607-17.
- 12) De Castro WV, S Mertens-Talcott, A Rubner, et al. Variation of flavonoids and furanocoumarins in grapefruit juices: a potential source of variability in grapefruit juice-drug interaction studies. *J Agric Food Chem* 2006; 54(1): 249-55.
- 13) Fukuda K, L Guo, N Ohashi, et al. Amounts and variation in grapefruit juice of the main components causing grapefruit-drug interaction. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2000; 741(2): 195-203.
- 14) Bailey DG, GK Dresser, JH Kreeft, et al. Grapefruit-felodipine interaction: effect of unprocessed fruit and probable active ingredients. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68(5): 468-77.
- 15) Ohtani M, S Kawabata, S Kariya, et al. Effect of grapefruit pulp on the pharmacokinetics of the dihydropyridine calcium antagonists nifedipine and nisoldipine. *Yakugaku Zasshi* 2002; 122(5): 323-9.
- 16) Uesawa Y, K Mohri. Comprehensive determination of furanocoumarin derivatives in citrus juice by high performance liquid chromatography. *Yakugaku Zasshi* 2005; 125(11): 875-9.
- 17) Egashira K, H Ohtani, S Itoh, et al. Inhibitory effects of pomelo on the metabolism of tacrolimus and the activities of CYP 3 A 4 and P-glycoprotein. *Drug Metab Dispos* 2004; 32(8): 828-33.
- 18) Bailey DG, JD Spence, B Edgar, et al. Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine. *Clin Invest Med* 1989; 12(6): 357-62.
- 19) Kupferschmidt HH, HR Ha, WH Ziegler, et al. Interaction between grapefruit juice and midazolam in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58(1): 20-8.
- 20) Ducharme MP, LH Warbasse, DJ Edwards. Disposition of intravenous and oral cyclosporine after administration with grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57(5): 485-91.
- 21) Lundahl J, CG Regardh, B Edgar, et al. Effects of grapefruit juice ingestion—pharmacokinetics and haemodynamics of intravenously and orally administered felodipine in healthy men. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52(2): 139-45.
- 22) Lown KS, DG Bailey, RJ Fontana, et al. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP 3 A 4 protein expression. *J Clin Invest* 1997; 99(10): 2545-53.
- 23) Bailey DG, J Malcolm, O Arnold, et al. Grapefruit juice-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46(2): 101-10.
- 24) Yee GC, DL Stanley, LJ Pessa, et al. Effect of grapefruit juice on blood cyclosporin concentration. *Lancet* 1995; 345(8955): 955-6.
- 25) Takanaga H, A Ohnishi, H Murakami, et al. Relationship between time after intake of grapefruit juice and the effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of nisoldipine in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67(3): 201-14.
- 26) Dresser GK, DG Bailey, SG Carruthers. Grapefruit juice—felodipine interaction in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68(1): 28-34.
- 27) Takanaga H, A Ohnishi, H Matsuo, et al. Pharmacokinetic

analysis of felodipine-grapefruit juice interaction based on an irreversible enzyme inhibition model. Br J Clin Pharmacol 2000; 49(1): 49-58.

- 28) Lilja JJ, KT Kivisto, PJ Neuvonen. Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP 3A4 substrate simvastatin. Clin Pharmacol Ther 2000; 68(4): 384-90.
- 29) Soldner A, U Christians, M Susanto, et al. Grapefruit juice activates P-glycoprotein-mediated drug transport. Pharm Res 1999; 16(4): 478-85.
- 30) Becquemont L, C Verstuyft, R Kerb, et al. Effect of grapefruit juice on digoxin pharmacokinetics in humans. Clin Pharmacol Ther 2001; 70(4): 311-6.
- 31) Schwarz UI, D Seemann, R Oertel, et al. Grapefruit juice

ingestion significantly reduces talinolol bioavailability. Clin Pharmacol Ther 2005; 77(4): 291-301.

- 32) Dresser GK, JD Spence, DG Bailey. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P 450 3A4 inhibition. Clin Pharmacokinet 2000; 38(1): 41-57.
- 33) Gross AS, YD Goh, RS Addison, et al. Influence of grapefruit juice on cisapride pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther 1999; 65(4): 395-401.
- 34) Taniguchi S, H Kobayashi, M Ishii. Treatment of psoriasis by cyclosporine and grapefruit juice. Arch Dermatol 1996; 132(10): 1249.
- 35) 藤村昭夫. これだけは知っておきたい 飲食物と薬の相互作用: 永井書店; 2006. p. 9-17.

月刊『臨床栄養』2006年1月～8月号 特集テーマ

第108巻1号 (2006年1月号)

介護保険改正と栄養ケア・マネジメント

第108巻2号 (2006年2月号)

ライフサイクルとスポーツ・栄養

第108巻3号 (2006年3月号)

食育の推進と栄養士の役割

第108巻4号 (2006年4月号)

リウマチ・膠原病と栄養

第108巻5号 (2006年5月号)

肥満症治療ガイドライン2006
—ねらいと活用の要点

第108巻7号 (2006年6月号)

診療報酬改定と病院栄養士の課題

第109巻1号 (2006年7月号)

アルコールの健康への影響

第109巻2号 (2006年8月号)

妊産婦の栄養管理と食育

■各B5判・108頁/通常号: 定価1,260円(本体1,200円+税5%)

●弊社の全出版物の情報はホームページでご覧いただけます。 <http://www.ishiyaku.co.jp/>



医歯薬出版株式会社 / ☎113-8612 東京都文京区本駒込1-7-10 / TEL. 03-5395-7610
FAX. 03-5395-7611

2006年8月号 15

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 —

The efficacy of functional food/supplement and their interactions with medicines

— Evidence and Approach for Clinical Evaluation —

隠岐 知美 鈴木 真由美 内田 信也 山田 静雄

静岡県立大学薬学部 薬理学教室 & 21世紀.Center of Excellence (COE) プログラム

〒422-8526 静岡市駿河区谷田52-1 Tel: 054-264-5631 Fax: 054-264-5635 E-mail: yamada@ys7.u-shizuoka-ken.ac.jp

1 はじめに

近年、わが国においては、代替医療の普及と高齢者人口の増加に伴い、健康増進や疾患の予防・治療を目的として健康食品への関心が高まっている。欧米では、民間薬として伝承されてきたメディカルハーブを医療の現場において積極的に活用しており、本邦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、この傾向は今後益々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報告されている。しかしながら、メディカルハーブを含めいわゆる健康食品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未だ十分とは言えず、健康食品それ自体の有害事象や医薬品との相互作用に関して信頼できる情報の提供も行われていない。従って、いわゆる健康食品の適正な使用を確保するためには有効性及び安全性に関する科学的根拠の確立が急務といえる。本稿では、近年特に注目されている健康食品のうち、前立腺肥大による排尿症状の改善目的で使用されるノコギリヤシ果実抽出液と血液循環や老年性痴呆を緩和する目的で販売されているイチヨウ葉エキスを取り上げ、それらの有効性、安全性及び臨床薬との相互作用・併用効果について、我々の最近の見解を中心に紹介する。

2 ノコギリヤシ果実抽出液

2.1 前立腺肥大症とノコギリヤシ果実抽出液

食生活の欧米化や高齢者人口の増加に伴い、前立腺肥大症患者が急増している。前立腺肥大症は排尿困難や残尿を呈する疾患であるが、この薬物治療は現在 α_1 遮断薬やホルモン剤が汎用される。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おり、また前立腺肥大症患者の約半数においては頻尿症状も出現することから、抗コリン薬も併用される場合も多い。カンザス大学の泌尿器外来に来院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た。これより、泌尿器系疾患の男性において、代替医療食品が普及していること、また年齢が上がるにつれその使用率も高まると報告している¹⁾。

ヤシ科シュロ属のノコギリヤシ果実抽出液 (*Serenoa repens*, Saw palmetto extract: SPE) 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。現在報告されているノコギリヤシ果実抽出液の薬理作用としては、5 α -リダクターゼ阻害や抗アンドロゲン作用など主に前立腺の肥大を抑制する作用が報告されている²⁾。しかし、ノコギリヤシ果実抽出液の排尿機能に対

する作用や、排尿障害の薬物治療において標的部位となる下部尿路受容体 (α_1 受容体やムスカリン性受容体など) に対する作用、また長期投与による安全性や医薬品との相互作用・併用効果などは明らかにされていない。そこで我々は、下部尿路に対するノコギリヤシ果実抽出液の薬理作用を明らかにする目的で、ラット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³⁾。

2.2 ノコギリヤシ果実抽出液の薬理作用

排尿障害モデルラットにノコギリヤシ果実抽出液を投与したところ、排尿間隔及び一回排尿量は有意に増加し、ノコギリヤシ果実抽出液による頻尿改善作用が認められた (図1)。また、ノコギリヤシ果実抽出液は *in vitro* においてラットの膀胱に存在する受容体 (α_1 , ムスカリン性及びジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬受容体) に結合することが示され、ノコギリヤシ果実抽出液のこれら各受容体に対する作用は頻尿改善作用 (図1) の発現に寄与すると考えられた。次に、*in vivo* でのノコギリヤシ果実抽出液の作用を検討したところ、前立腺肥大症モデルラット前立腺の α_1 受容体数は正常ラットと比べ有意に増加したが (図2)、ノコギリヤシ果実抽出液の反復投与によりその増加を抑制する傾向が認められた (図2)。これまでの研究から、ノコギリヤシ果実抽出液は前立腺肥大の抑制により排尿障害を改善することが主たる薬理作用と考えられているが、本研究からノコギリヤシ果実抽出液は臨床において下部尿路受容体への直接

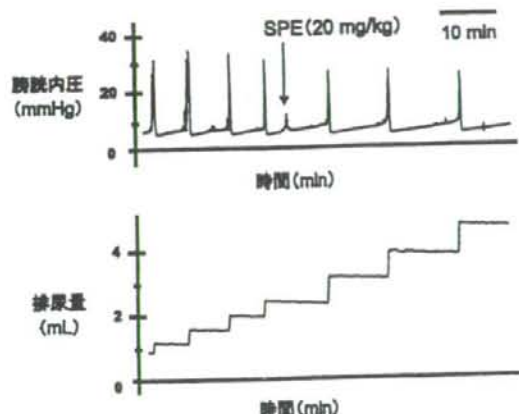


図1 排尿障害モデルラットにおけるSPE投与時の膀胱内圧及び排尿量の変化

作用による前立腺肥大の機能的閉塞の解除や過活動膀胱の抑制などの新たな薬理作用を有する可能性がある。

2.3 ノコギリヤシ果実抽出液の臨床試験及び薬物相互作用

重症前立腺肥大症患者を対象に α_1 遮断薬 (タムスロシン) とノコギリヤシ果実抽出液の無作為二重盲検試験において、ノコギリヤシ果実抽出液はタムスロシンと同程度あるいはそれ以上の排尿症状改善作用を示すこと⁴⁾、また中程度の前立腺肥大症患者を対象に 5α -リダクターゼ阻害薬 (フィナステリド) とノコギリヤシ



図2 前立腺肥大症モデルラットの前立腺 α_1 受容体数 (α_1 受容体の標的リガンド: [³H]prazosin 特異的結合の最大結合部位数) に対するSPE (6及び60 mg/kg) 4週間反復投与の影響 (Mean \pm S.E., (n=5). * P <0.05, ** P <0.01. (vs. 正常ラット))