

としては、5 α -reductase阻害作用、アンドロゲン受容体遮断作用、抗炎症作用、細胞増殖抑制作用、鎮痛作用などが知られている³⁻⁵⁾(図2, 3)。

麻酔下ラットを用いた排尿機能測定実験において、SPEは、酢酸誘発頻尿状態(排尿間隔、一回排尿量および膀胱容量が有意に減少)を投与量に依存して有意に改善^{3,6)}(図4)、このSPEの作用は正常ラットに比べ頻尿ラットにおいて低用量で発現したことから、病態特異的であると考えられる。SPEはアセチルコリンによるラット摘出平滑筋組織の収縮を抑制することが報告されている⁷⁾ことから、*in vivo*において膀胱平滑筋の弛緩により頻尿改善作用を示すことが考えられる。SPEの主な含有成分である遊離脂肪酸は、K⁺、Na⁺、Ca²⁺などのイオンチャネル透過性や神経伝達などの生理機能に対して影響を及ぼすこと、ならびに酢酸誘発頻尿は膀胱知覚神経の活性化に基づくことから、SPEは下部尿路に作用すると思われる。

排尿障害治療薬の作用部位となる下部尿路の受容体に対するSPEの結合活性を検討した実験では、SPEはラット前立腺 α 受容体、膀胱ムスカリン性受容体とカルシウム拮抗薬受容体に対し結合活性を示し(図5)、その作用様式は非競合的であることが示されている^{3,6,8)}。SPEの各受容体に対する結合活性は、平滑筋弛緩作用および頻尿改善作用の

図2 前立腺肥大のメカニズムとノコギリヤシ果実エキス(SPE)の薬理作用のメカニズム

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

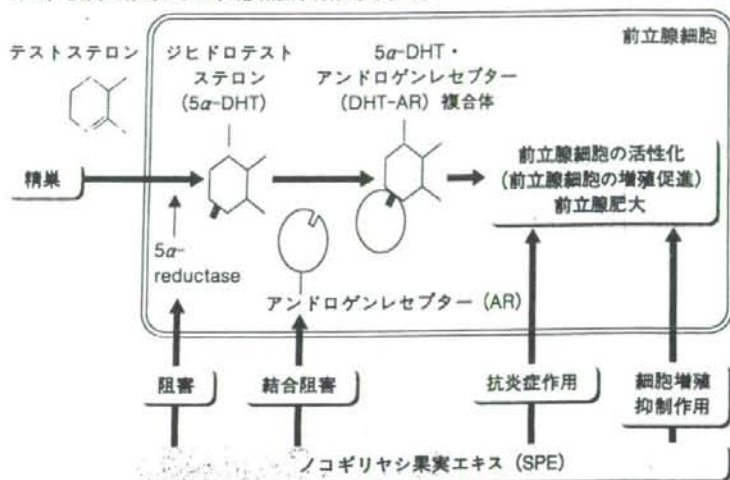
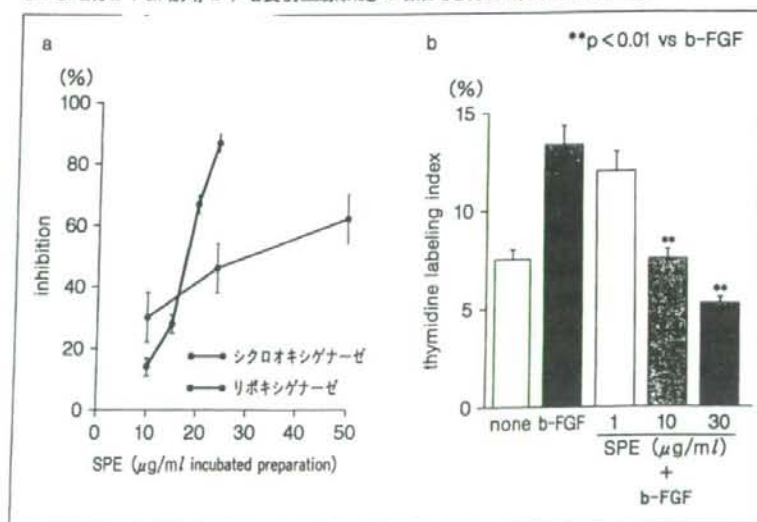


図3 ノコギリヤシ果実エキス(SPE)の抗炎症作用(a)と細胞増殖抑制作用(b)

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



(文献4, 5より引用改変)

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

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

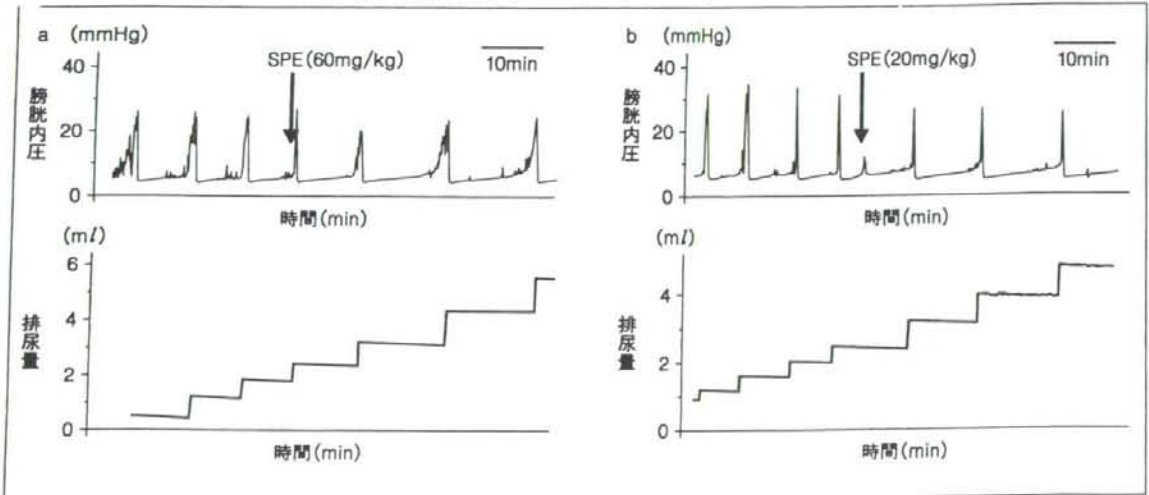
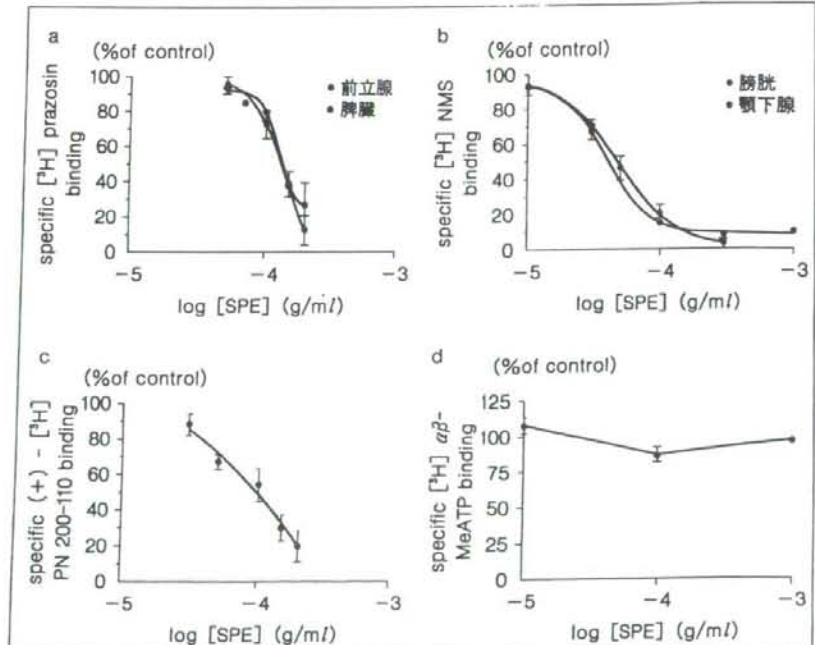


図5 ノコギリヤシ果実エキス (SPE) によるラット臓器受容体の結合活性

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



(文献3, 6, 8より引用改変)

発現に関与するものと考えられる。SPEはヒト前立腺の受容体および膀胱ムスカリン性受容体に対しても結合活性が認められたことから、ヒトにおいても下部尿路受容体への作用を介して排尿障害を改善することが示唆される。

前立腺肥大に対するSPEの作用については、ラットへの反復経口投与により、スルピリド誘発前立腺肥大抑制⁹⁾やテストステロン誘発前立腺肥大抑制¹⁰⁾を示した報告がある。著者らは、臨床用量のSPEの反復投与により、テストステロン投与による前立腺肥大ラットの前立腺の受容体数の増加が有意に抑制されることを見出している¹¹⁾。これらの結果から、SPEは下部尿路受容体への直接作用により前立腺肥大の機能的閉塞の解除や過活動膀胱の抑制などの薬理作用を示すことが考えられる。

SPEを用いた臨床試験を表2に示した。これまでに10を超えるプラセボ対照試験と4つの実薬対照試験などが実施されている¹¹⁾。

プラセボ対照試験のSPE投与量はいずれの試験においても320mg/日(160mg/回、1日2回)であった。このうち1980年代に報告された試験は、被験者数が限られており、また試験期間も短いものが多かった。一方、2000年以降に発表された試験は、比較的被験者数も多く、試験期間も6カ月以上と長い。

多くの試験において、SPEの最大尿流量率および夜間頻尿の改善が認めら

れている。また、最近の試験で評価項目として用いられているIPSSあるいはAUASIでは、2つの試験で有効性が認められたものの、これらの指標が測定された他の2つの試験では認められなかった。結果のばらつきについては、被験者数、試験期間が各試験で異なっていること、さらに使用されたSPEの規格が統一されていないこと、プラセボの識別不能性、対象患者の特性など、さまざまな要因があげられる。今後、これらの点を考慮した試験の実施と結果の集積が望まれる。

SPEの実薬対照試験として、4試験が報告されている。Grassoら¹²⁾は、SPEとalfuzosinの比較試験の結果、Boyersky's total scoreおよび排尿障害スコアにおいてalfuzosinはSPEに比較して統計的に有意に優れていたことを報告している。一方、これ以外の実薬対照試験3試験においてSPEは既存の臨床薬とはほぼ同様の効果を示した(表2)。alfuzosinを対照とした試験は、評価期間が3週間と短く、一方その他の試験は3~12カ月と比較的長い。動物試験の結果からSPEの効果発現までには2~3カ月の期間が必要であることが示唆されており、alfuzosinを対照とした試験と他の3試験の結果が異なった一因として、試験期間の長短が関与しているものと考察される。

Debruyneら¹³⁾は、2002年に報告した試験をさらに層別解析し、重症(IPSS>21) BPH (benign prostatic hyperplasia) 患者における刺激症状および閉塞症状に対するSPEおよびtamsulosinの効果を検討した結果、SPEはtam-

sulosinに比較して同等以上の効果が認められたことを示した。しかしながらこの解析はレトロスペクティブなものであり、既存薬に対するSPEの効果についてもさらなる検証が必要である。

SPEを反復経口投与したラットの血液臨床検査値、肝機能および肝薬物代謝酵素活性について検討した実験¹⁴⁾では、SPE反復投与によりラット血漿アルブミン濃度がわずかに増加した以外、総蛋白、トリグリセリド、リン脂質、総コレステロール、GOT、GPT、ALPおよびγ-GTP値に対しほとんど影響がみられなかった。また、ラットの肝シトクロームP-450(CYP)含量および薬物代謝酵素(グルタチオンS-トランスフェラーゼ、CYP1A1、1A2、2B、3A、2C9、2E1)活性も、SPE反復投与により有意な影響が認められなかった。健康者での臨床研究でもSPEの14日間投与により、CYP2D6およびCYP3A4のいずれに対しても有意な影響を及ぼさないことが報告され¹⁴⁾、SPEはCYPを介した代謝過程における医薬品との相互作用の可能性は少ないことが考えられる。したがって、SPEは臨床薬との併用によってもその治療効果に顕著な影響を及ぼすことはないと推察される。

健康食品などの代替医療への関心とその有用性への期待がますます高まっている今日、いわゆる健康食品・サプリメントの有効性、医薬品との相互作用

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

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

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

(文献11より引用)

用を含め有害作用に対する評価が重要となっている。しかし、これらの摂取は、医薬品とは異なり、通常、一般消費者の判断によって行われる。さらに健康食品と医薬品を併用する場合でも、その摂取は患者自身の判断により行われ、医師や薬剤師が医薬品との併用を知らないことが多いと指摘されている。したがって、一般消費者と医療従事者に対する代替医療の有効性および安全

性に関する正確な情報提供と、それらに基づく適正な利用が今後ますます重要になるであろう。

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

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

◎文献

- 1) Gutow SH : Complementary medicine use in men presenting to a general academic urology clinic. *J Urol* 169 : 16A, 2003
- 2) 影山慎二, 塩 暢夫, 隠岐知美ほか : 前立腺肥大症患者は α 遮断薬のみで治療に満足しているか? 第11回日本排尿機能学会, 講演要旨集 p148, 2004.
- 3) 鈴木真由美, 隠岐知美, 丸山修治ほか : ラットの排尿機能及び下部尿路受容体に対するノコギリヤシ果実抽出液の薬理作用. *日本排尿機能学会誌* 16 : 191-201, 2005.
- 4) Breu W, Hagenlocher M, Redl K, et al : Anti-inflammatory activity of sabal fruit extracts prepared with supercritical carbon dioxide. In vitro antagonists of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase metabolism. *Arzneimittelforschung* 42 : 547-551, 1992.
- 5) Paubert-Braquet M, Cousse H, Raynaud JP, et al : Effect of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) and its major components on basic fibroblast growth factor-induced proliferation of cultures of human prostate biopsies. *Eur Urol* 33 : 340-347, 1998.
- 6) Oki T, Suzuki M, Nishioka Y, et al : Effects of saw palmetto extract on micturition reflex of rats and its autonomic receptor binding activity. *J Urol* 173 : 1395-1399, 2005.
- 7) Gutierrez M, García de Boto MJ, Cantabrana B, et al : Mechanisms involved in the spasmolytic effect of extracts from *Sabal serrulata* fruit on smooth muscle. *Gen Pharmacol* 27 : 171-176, 1996.
- 8) Suzuki M, Oki T, Sugiyama T, et al : Muscarinic and alpha-adrenergic receptor binding characteristics of saw palmetto extract in rat lower urinary tract. *Urol* 69 : 1216-1220, 2007.
- 9) Van Coppenolle F, Le Bourhis X, Carpentier F, et al : Pharmacological effects of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) on rat prostate hyperplasia induced by hyperprolactinemia : Comparison with finasteride. *Prostate* 43 : 49-58, 2000.
- 10) Rhodes L, Primka RL, Berman C, et al : Comparison of finasteride (Proscar®), a 5 α reductase inhibitor, and various commercial plant extracts in vitro and in vivo 5 α reductase inhibition. *Prostate* 22 : 43-51, 1993.
- 11) 藤野(隠岐)知美, 鈴木真由美, 山田静雄 : ノコギリヤシ果実抽出液の排尿機能及び下部尿路受容体に対する作用. *日本補充代替医療学会誌* 4 : 41-50, 2007.
- 12) Grasso M, Montesano A, Buonaguidi A, et al : Comparative effects of alfuzosin versus *Serenoa repens* in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Arch Esp Urol* 48 : 97-103, 1995.
- 13) Debryne F, Koch G, Boyle P, et al : Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an α -blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia : A 1-year randomized international study. *Eur Urol* 41 : 497-507, 2002.
- 14) Markowitz JS, Donovan J, Devane CL, et al : Multiple doses of saw palmetto (*Serenoa repens*) did not alter cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 74 : 536-542, 2003.

3 子どもの食育を考える

子どもの食とサプリメント

(独法)国立健康・栄養研究所情報センター健康食品情報プロジェクト特別研究員

き	とう	よう	こ
佐	藤	陽	子
う	が	けい	ぞう
め	垣	敬	三

//

健康食品情報プロジェクトリーダー

キーワード 子ども、サプリメント、科学的根拠、保健機能食品

はじめに

健康食品やサプリメントと呼ばれる食品(以下、サプリメント等)は広く一般に出回り、その利用経験者は約8割を越えるといわれている¹⁾。これらに関する情報はテレビやインターネットから入手される他、家族や親類、友人・知人からの口コミ²⁾や地域のPTA講演会などからも入手されており³⁾、子を持つ親の間でもサプリメント等に対する関心が高まり、その利用が身近なものとなっている。それに伴い、子どもにおけるサプリメント等の利用の増加が懸念されている。

1. サプリメントとは

健康食品やサプリメントという名称は既に社会に定着しているが、その言葉が意味する食品の実態は極めて曖昧である。一般には、「広く、健康の保持・増進に資する食品として販売・利用されているもの全般」⁴⁾が「健康食品」と解釈され、その中でも錠剤やカプセルの形態をしたものが「サプリメント」と考えられている。しかし、わが国では健康食品やサプリメントという言葉に明確な定義はなく、人によってイメージする食品は異なっている。

市場に存在しているサプリメント等は、その有効性・安全性の科学的根拠によって大まかに二つに分類される。一つは国が認めている保健機能食品(特定保健用食品+栄養機能食品)、もう一つはそれ以外のもの、すなわち行政で「いわゆる健

康食品」といっているものである。特定保健用食品は個別製品ごとに許可・承認されている食品で、特定の保健機能についての有効性および安全性がヒト試験により検討されている。栄養機能食品は、栄養素の補給・補完を目的に利用する食品で、ヒトにおける有効性や安全性の科学的根拠が多く、食事摂取基準が定められている栄養素のうち、ビタミン12種とミネラル5種について、国の定めた基準に合致している場合、その機能等の表示が許可されている。保健機能食品以外の「いわゆる健康食品」については、ヒトにおける必要性や有効性・安全性の科学的根拠が乏しいものが多い。また、稀に医薬品を混入させている製品も存在する。このような製品を「食品だから安全」、「天然だから安全」という認識で安易に利用すると、健康被害を受ける可能性が否定できない。しかし、サプリメント等のほとんど大部分が、この「いわゆる健康食品」で占められているのが現状である。

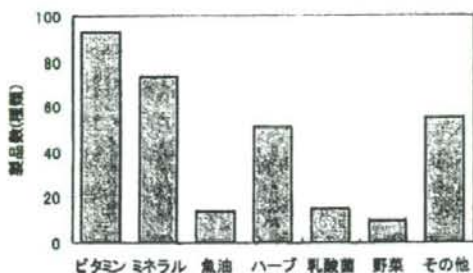
2. 子ども用サプリメント等販売の実態

市場の拡大と共に、近年では「子ども用」、「お子様の」、「キッズ」等の名称で、子どもを対象としたサプリメント等が販売されている。特にインターネット販売サイトでは数多くの子ども用製品が販売されており、その数は数百種に及ぶ。

1) 種類

「子ども用」として販売されているサプリメント等を成分別にみると、ビタミンが最も多く、次

図1. 子ども用サプリメント等の成分と製品数
(googleおよびyahoo検索 2007年6月7日現在)



いでミネラル、ハーブ、乳酸菌類、魚油(DHA、EPA)、野菜と続く(図1)。このほか、ホスファチシルセリン、ホスファチシルコリン、プロテイン、初乳、ジメチルアミノエタノール(DMAE)、 α -リボ酸、ブルーベリー、プロポリス、ローヤルゼリーを含むものなど、その種類は多種多様である。「野菜嫌いの子どものために」と称した野菜粉末のサプリメント等が多い点は、大人を対象とした製品と異なるが、その他は主な成分に大人用の製品との大きな違いはないと思われる。

2) 宣伝広告の特徴

子ども、特に学童期までの子どもにおける食の選択は、親に委ねられている。また、この時期の親にとって子どもの成長は非常な関心事である⁹⁾ため、子どもを対象としたサプリメント等の販売には、「成長に不可欠な…」、「正常な発達に…」、「背が伸びる…」など、「成長・発達」の文字が数多く用いられ親の注意をひきつける宣伝広告となっている。さらに、「不足しがちな…」、「…が不足すると」など栄養不足の不安を促進させるものや、「免疫力」、「集中力」、「脳」といった言葉が多用するなど、「丈夫で賢い子に育て欲しい」という親の気持ちを巧みに捉えるよう工夫されている。さらには、自閉症、ADHD、アレルギ一等の病名との関連、もしくはそれを連想させるような表現が使用されているものも多い。

わが国では、食品であるサプリメント等に、こ

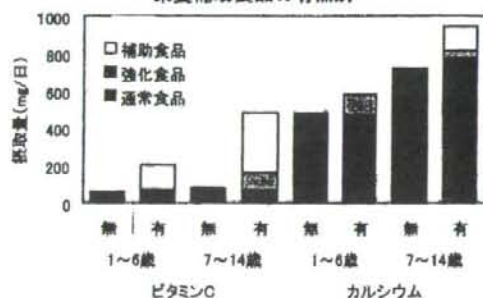
のような効能や機能を表示することは認められていない。また、海外においても、アメリカの連邦取引委員会により「子どもの背が伸びる」などと標榜して販売されていたダイエットサプリメントが虚偽・根拠の乏しい表示であるとして摘発された事例がある⁹⁾。しかし、サプリメント等が、過大な、根拠のない期待を誘発するような方法で販売されているのが事実である。特に、慢性疾患を有する子どもの親は、現状への不満と不安からサプリメント等の使用に至り易いという指摘があり⁹⁾、実際、2007年5月には、アトピー性皮膚炎の治療目的で個人輸入したサプリメント等にステロイド剤が混入しており、製品を利用した幼児がムーンフェイスなどの症状を呈した被害が起きている⁹⁾。

3. 子どものサプリメント等利用の実態

子どものサプリメント等の利用実態に関する調査は非常に少なく、その実態はつかめていない。2004年の調査からは、小学4年生の20.6%が栄養ドリンクやサプリメント(栄養をつけるための薬)を飲んでいること、その利用者の割合は学年と共に緩やかに増加し、中学3年生で24.4%、高校2年生で31.0%であることが報告されている⁹⁾。また、平成17年度乳幼児栄養調査では、1~4歳の11.1%がイオン飲料を「ほぼ毎日飲んでいる」と回答している⁹⁾。さらに、平成16年国民健康・栄養調査の結果からは、1~6歳で4.8%、7~14歳で5.3%が補助食品等(顆粒、錠剤、カプセル、ドリンク状の製品、及び通常の食品に強化されているもの)を摂取していることがわかる¹⁰⁾。以上の結果から、サプリメント等の利用は小中学生の間でもある程度広まっていると考えられ、また、それ以下の年齢の乳幼児においても利用されている可能性が否定できない。

このようなサプリメント等は、不足栄養素を補うために利用されるものだが、補助食品等の利用者而非利用者の栄養素摂取量を比較すると、通常食品からの当該栄養素の摂取量は両者でほぼ同じか、やや補助食品利用者のほうが多い傾向がある

図2. ビタミンCとカルシウムの摂取量
—栄養補助食品の有無別—



(図2)。図2にはビタミンC、カルシウムについて示したが、その他ビタミンB₁・B₂・B₆・E、鉄についても同様の傾向が見られ、必ずしも、通常食品からの摂取量が少ない者が利用しているわけではなく、むしろ、通常食品からの摂取量が多い者が、さらに、補助食品等からも摂取している。

4. 子どもの栄養摂取の現状

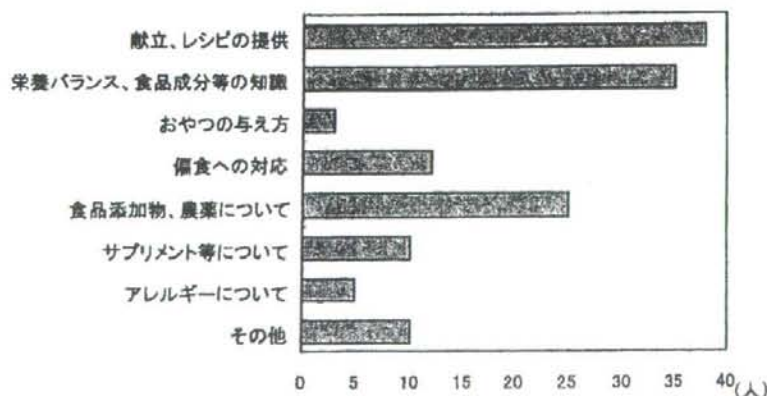
子どもの食事について、親が最も気をつけていること、もしくは最も改善したい点は「栄養バランス」、「食品を選んだり、食事のバランスを整えるのに困らない知識や技術」であり、多くの親が食事や栄養のバランスに非常に感心を持っている^{9,11)}。

平成16年国民健康・栄養調査結果¹⁰⁾から、1

~14歳におけるエネルギーの栄養素別摂取構成比は、脂肪からのエネルギー摂取が27.1~29.5%であり、おおむね適正であるといえる。栄養素等摂取量は、調査年に用いられていた第六次改定日本人の栄養所要量-食事摂取基準¹²⁾と比較すると、摂取量の平均値が所要量を下回っていた年齢区分のある栄養素はエネルギー、たんぱく質、ナイアシン、ビタミンD、ビタミンE、鉄、カルシウム、亜鉛、銅、リンであった。このうち、所要量を下回る者が75%を超える栄養素は1~5歳男女のビタミンD、6~8歳男子のナイアシン、1~14歳男女の鉄と銅であったが、これらの栄養素は現行の日本人の食事摂取基準2005年版¹³⁾においてその推奨量が引き下げられており、急な対策を要する程の栄養素不足はないと考えられる。

ただし、成長期の子どもは体格その他発育の個人差や生活環境による差が大きく、一概に平均値のみで語る事ができず、個々の喫食、発育状況に応じた判断が必要となる。このことが、多くの親を不安にさせている可能性がある。筆者らが幼稚園、保育所に通う子どもの親を対象に行った調査では、親は子どもの食に関して、具体的な献立や調理例の情報を求めている(図3)。親の関心が簡単で短絡的なサプリメント等の販売促進広告へと向かうのを避けるためにも、何をどの様に組み合わせ、どう調理するのかという食事の実例を

図3. 子どもの食に関して欲しい情報



具体的に提示していく必要がある。

5. 子どものサプリメント等利用の問題点

どのような食品でも、突き詰めて考えれば一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が想定できる。日常摂取している食品には「味・香り・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。また不快な味や臭いを有する食品を通常は摂取しない。それが特定成分の過剰摂取の歯止めになっているが、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、通常の食品から摂取できない量の成分を、サプリメント等といった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ている。

特に子どもにおいては、摂取した物質の影響を受けやすく、医薬品の体内動態が年齢によって変化すると考えられていると同様に、サプリメント等においてもその影響は、成人と異なる可能性が充分考えられる。したがって、子どもがサプリメント等を利用することは、基本的に常にベネフィットよりもリスクの方が高いと判断できる。また、サプリメント等についての有効性の科学的根拠は、そのほとんどが成人または中高年で得られた情報であり、子どもで得られたものは極めて少ない。以上のことから、子どもが積極的に特殊なサプリメント等を利用することは勧められない。

また、食習慣の形成上重要な時期にある子どもが、安易にサプリメント等を使用することで、野菜や果物、魚などの様々な食品を摂取する機会が減ってしまう、あるいは普段の食生活がないがしろになってしまうことが危惧される。「まず必要な栄養素は日常の食からできるだけ摂取する。」という基本的かつ重要な事項が欠落し、「足りないものはサプリメントで補えばいい」という考え方が子どもに根付いてしまう心配もある。

サプリメント等を子どもが利用する場合は、上記のことを充分考慮したうえで、その必要性を冷静に判断することが求められる。また、科学的根

拠の観点から、食事摂取基準の定められているビタミンやミネラルとそれ以外のサプリメント等は分離した考え方で対応すべきであり、あくまでも不足した栄養素を補うものとしての利用が基本である。さらに、子ども用マルチビタミンサプリメントに、許容量を超えるビタミンAが含有されていた例や、子どもを対象とした栄養機能食品にイチヨウ葉エキスやノニ、サジーなど、子どもにおける安全性や有効性の根拠がない成分を含有する製品もあることから、子どもに与えるサプリメント等を選択する際は、その製品個々の品質についても十分な注意が必要であることを忘れてはならない。

おわりに

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、特殊なサプリメント等は、その基本ができる人、またはその遂行の努力をしている人が適切に利用するものである。多くの健康情報による混乱が問題視されているが、この、ごく当たり前のことが認識され、実践されていけば、おそらくほとんどの子どもには特別なサプリメント等は必要ないと考えられる。不確かな情報が氾濫している昨今、子どもやその親に、科学的な情報の捉え方、正しい食生活の重要性を伝えることが、将来の日本人の健康の維持・増進にとっては最も必要と思われる。著者の研究所ではインターネットを介して「健康食品」の安全性・有効性情報 (<http://hfnet.nih.go.jp>) の提供を行っている。このような情報提供が科学的根拠のある情報の判断に役立つことを期待している。

文献

1. 株式会社三菱総合研究所「健康食品の利用に関する3万人調査」gooリサーチ結果 (NO.139)、2006 http://www.mri.co.jp/PRESS/2006/pr061106_ssu01.html
2. 食品安全委員会「食品安全モニター課題報告「食品の安全性に関する用語集等について」(平成19年2月実施)の結果」pp.XXV、2007

3. 厚生労働省「『健康食品』に係る今後の制度のあり方について(提言)平成16年6月9日」2004
4. 平井みどり「栄養補助食品(サプリメント)の考え方」小児科臨床57(12):2669-2676、2004
5. Federal Trade Commission, FTC Targets Bogus Claims for Pill Advertised to Make Kids, Taller, 2006
6. 井上文夫、衣笠昭彦「サプリメントは子どもに使用してよいか?」小児内科、37(5):589-592、2005
7. 厚生労働省「ステロイドが含有されたいわゆる健康食品について」2007
8. Benesse 教育研究開発センター「第1回子ども生活実態基本調査報告書」研究所報、33:77-79、2005
9. 厚生労働省「平成17年乳幼児栄養調査結果の概要」2006
10. 健康・栄養情報研究会編「厚生労働省 平成16年国民健康・栄養調査報告」第一出版、2006
11. 厚生労働省「平成17年国民健康・栄養調査結果の概要」2007
12. 健康・栄養情報研究会編「第六次改定 日本人の栄養所要量-食事摂取基準」第一出版、2003
13. 第一出版編集部編「厚生労働省策定 日本人の食事摂取基準2005年版」第一出版、2005
14. 井上文夫「小児におけるサプリメントの使用について」日本補完代替医療学会誌、3(3):69-76、2006

* * *



今、改めて食育を考える

子どもにサプリメントは必要か？

独立行政法人国立健康・栄養研究所情報センター 佐藤陽子、梅垣敬三

サプリメントとは？

最近、「子ども用」や「子どもでも利用できる」ことをうたった健康食品やサプリメントが販売されています。日本では、「健康食品」や「サプリメント」という言葉に明確な定義がなく、こうした言葉から連想される食品は人によってさまざま、野菜や果物などの通常の食品素材のものから、錠剤やカプセルなどの薬のようなものまであります。しかし、一般には健康によいとして販売されている食品全般が健康食品、また、それらの中でもカプセルや錠剤など、通常の食品とは異なる形態をしたものがサプリメントと考えられています。

サプリメントは、その有効性や安全性の科学的根拠によって大まかに2つに分類できます。一つは国が認めている保健機能食品（特定保健用食品＋栄養機能食品）、もう一つはそれ以外の「いわゆる健康食品」です。特定保健用食品は、特定の保健機能に対する有効性・安全性が、ヒト試験により検証され、個別製品ごとに許可・承認されている食品です。一方、栄養機能食品は栄養素の補給・補完を目的とする食品で、ヒトでの有効性・安全性の科学的根拠が多く、食事摂取基準が定められている栄養素のうち、ビタミン12種とミネラル5種について、国の定めた基準に合致していれば、規定の機能等の表示をして自由に販売できるも

のです。これらの保健機能食品以外の食品は「いわゆる健康食品」と呼ばれ、その必要性や有効性・安全性の科学的根拠が乏しく、粗悪な製品であったり違法な医薬品成分が添加されている場合も少なくありません。ちなみに販売されているサプリメントの大部分が、この「いわゆる健康食品」で占められているのが現状です。

子ども用サプリメントの販売実態

子ども用サプリメントは、スーパーマーケットや薬局、コンビニなどさまざまな場所で購入することができますが、特にインターネットや通信販売の製品については、「背が伸びる」「成長に不可欠」「集中力を高める」「脳の発達に」など、その宣伝文句の科学的根拠が乏しいという特徴があります。

インターネットのサプリメント販売サイトで扱われている子ども用サプリメントは、その大部分が海外からの輸入品です。したがって、日本の保健機能食品に該当するものはきわめて少なく、製造会社が不明であったり、対象年齢の記載がなかったりするものが多くみられます。

子ども用として販売されているサプリメントの成分としては、ビタミン類がもっとも多く、ミネラルやハーブ、乳酸菌類、魚油（DHA、EPA）が続きます。このほか、ホスファチジルセリンやホスファチジルコリン、プロテ

イン、初乳、ジメチルアミノエタノール（DMAE）、α-リゾ酸、ブルーベリー、プロポリス、ローヤルゼリー、イチョウ葉エキス、ノニ、サジーなど大人用のサプリメントと同様の成分が利用されています。

子どものサプリメント利用状況

日本での、子どものサプリメント利用実態に関する調査は非常に少なく、その実態はほとんど把握できていません。平成17年国民健康・栄養調査の結果では、1～6歳で3.7%、7～14歳で3.9%の人が補助食品等（顆粒、錠剤、カプセル、ドリンク状の製品、および通常の食品に強化されているもの）を摂取していました¹⁾。アメリカでは、子どもの約30～50%がサプリメントを利用しているといわれていますが、日本の子どもの間では、まだそれほど利用されていないと考えられます。しかし、今後その利用は次第に拡大することが予想されます。

サプリメントは、不足している栄養素を補うために利用するのが原則です。しかし、日本での補助食品等の利用者而非利用者の栄養素摂取量を比較すると、通常食品からの当該栄養素の摂取量は両者でほぼ同じか、やや補助食品利用者のほうが多い傾向があります（図1）。つまり、普段の食事からの摂取量が少ない子どもが利用しているのではなく、むしろ、普段の食事からの摂取量が多い者が、さらに、補助

筆者プロフィール（佐藤陽子）2007年人間総合科学大学大学院修士課程修了。管理栄養士。（梅垣敬三）1989年静岡医科大学大学院修士課程修了（薬学博士）。

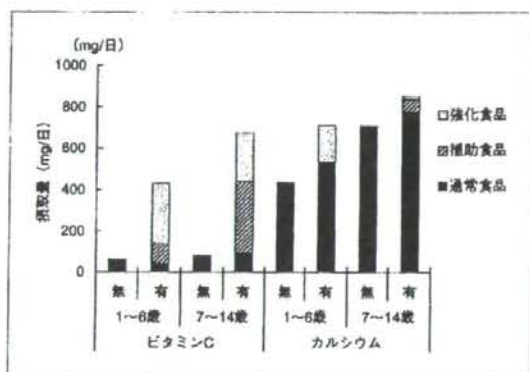


図1 日本における補助食品等の利用者・非利用者の栄養素摂取量

食品等からも摂取していることがわかります。

子どものサプリメント利用の問題点

「今の子どもはストレスにさらされているから」とか、「今の野菜は栄養が少ないから」などといってサプリメントの必要性が強調されています。しかし、その根拠はほとんどなく、単なるイメージに過ぎない場合がかなり多いというのが実情です。小さな子どもは大人のように身体ができあがっていないことから有害な影響を受けやすく、サプリメントの有効性情報の大部分は、成人や中高年で得られたもので、子どもで得られた情報はきわめて少ないことや、子どもで安全性を評価したサプリメントがほとんどないことなどを考慮すると、子どもがサプリメント

を積極的に利用することはできるだけつつしめ、その必要性を冷静に判断することが求められます。実際、子どものサプリメント利用がかなり普及しているアメリカでは、その利用において、特定の成分の過剰摂取^{2,3)}、健康リスク⁴⁾といった問題が指摘されています。また、サプリメントを子どもに与える親の「自然=安全」という誤解や副作用に対する知識不足⁵⁾、誤った用途での利用⁶⁾なども指摘されており、日本でも、同様の問題がおこる懸念があります。さまざまな情報が氾濫していますが、不確かな情報に惑わされることなく、科学的根拠のある情報に基づき、サプリメントや食生活について正しく理解することが肝要です。

サプリメントの利用では「食育」は期待できません。むしろ安易にサプリメントに頼ることは、子どもが食に対

する興味・関心をもつことを妨げ、将来、健全な食生活を営む上での障害になるおそれがあります。親子一緒に食への理解を深め、子どものころから、正しい食習慣を身に付けることが大切です。著者の研究所ではインターネットを介して「健康食品」の安全性・有効性情報 (<http://hfnet.nih.go.jp>) の提供を行なっていますので、科学的根拠のある情報の収集や判断にお役立てください。

●参考・引用文献●

- 1) 厚生労働省：平成17年国民健康・栄養調査結果，2007
- 2) Yoonna Lee, Diane C, et al: Maternal Influences on 5- to 7-Year-Old Girls' Intake of Multivitamin-Mineral Supplements. *Pediatrics* 109 (3) : e46, 2002
- 3) Paula Ziegler, et al: Feeding Infants and Toddlers Study (FITS) : Development of the FITS Survey in Comparison to Other Dietary Survey Methods. *J Am Diet Assoc* 106 (1 Suppl) : e1-15, 2006
- 4) Joshua D Milner, Daniel M Stein, et al: Early Infant Multivitamin Supplementation Is Associated With Increased Risk for Food Allergy and Asthma. *Pediatrics* 114 (1) : 27-32, 2004
- 5) Steven L. Lanski, Michael Greenwald, et al: Herbal Therapy Use in a Pediatric Emergency Department Population: Expect the Unexpected. *Pediatrics* 111 (5) : 981-985, 2003
- 6) Barbara Lohse, Jodi L. Stotts, Jennifer R. Priebe: Survey of Herbal Use by Kansas and Wisconsin WIC Participants Reveals Moderate, Appropriate Use and Identifies Herbal Education Needs. *J Am Diet Assoc* 106 (2) : 227-237, 2006

SHORT COMMUNICATION

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

清水 雅之^{*1} 進士 三明^{*1} 松本 圭司^{*1} 吉川 俊博^{*1}
 朴 美貞^{*1} 大門 貴志^{*1} 梅垣 敬三^{*2} 山田 浩^{*1}

Study on a New Scale for the Evaluation of Causal Relationships of Adverse Events
Related to Health Food-Drug Interactions

Masayuki SHIMIZU^{*1} Mitsuaki SHINJI^{*1} Keiji MATSUMOTO^{*1} Toshihiro YOSHIKAWA^{*1}
 Mijong Park^{*1} Takashi DAIMON^{*1} Keizo UMEGAKI^{*2} Hiroshi YAMADA^{*1}

^{*1} Division of Drug Evaluation & Informatics, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka
 52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan

^{*2} National Institute of Health and Nutrition

Key words : health food, interaction, adverse effects, ginkgo biloba, hypericum

緒 論

近年、健康増進および疾患予防や治療に対する期待から、健康食品等(以下、健康食品と略す)の摂取が一般に急速に広がっている。健康食品は薬局、通信販売、インターネット等を介し容易に入手できることから、安易に使用され健康被害に結びつく事態も起きている¹⁾。健康食品の中には、医薬品と同じような薬理作用を示す成分を含むもの、食品として摂取する基準よりはるかに高用量のもの、あるいは薬物代謝酵素に影響を与えるもの等があり、健康食品自体の有害反応だけでなく、医薬品との相互作用による有害反応が起こりうる^{1,2)}。とくに医療機関を受診中の患者では、医師からの処方薬を同時に服用する機会が多いことから、医療従事者は、健康食品と医薬品との相互作用に関する情報を正しく吟味し、有害反応の防止や早期発見に努める必要がある³⁾。

現在、健康食品の摂取に伴う有害事象として報告されている情報は種々雑多であり、必ずしも科学的に十分吟味された状況で医療従事者や消費者に提供されているとは言えない。また、その正確な情報を把握し科学的に吟味するための臨床上有用な方法論もいまだ確立されていない。一方、医薬品においては、従来より有

害事象の因果関係評価において、アルゴリズム、専門家の判断といった方法が種々試みられてきている⁴⁻⁶⁾。その中で、簡便性と一定基準での評価が可能であることから利用頻度が高いものとして、トロント大学のNaranjoらにより考案された adverse drug reactions probability scale⁴⁾がある。しかし、この評価基準は医薬品単独で生じた有害事象の判定を基本としており、医薬品同士の相互作用 (drug-drug interaction) により引き起こされる有害事象の判定には適応しづらい。

最近、Hornらにより drug-drug interaction により引き起こされる有害事象の判定基準として、drug interaction probability scale (DIPS) が報告された⁷⁾。DIPS は、Naranjo らの判定基準を基に、投与された医薬品を precipitant drug (相互作用を引き起こす医薬品) と object drug (相互作用により影響を受け、薬効や有害反応の直接の原因となる医薬品) に分け、医薬品同士の相互作用の評価に適用できるようにしたものである。健康食品の摂取に伴う有害反応の因果関係評価を考える場合、その基本は薬理作用や薬物動態・薬力学的なアプローチとなることから、健康食品と医薬品との相互作用の吟味においても、drug-drug interaction と同様の判定基準での評価が可能と考えられるが、現在のところ、DIPS を健康食品と医薬品との相互作用に用いて因果

^{*1} 静岡県立大学薬学部医薬品情報解析学分野 ^{*2} (独)国立健康・栄養研究所情報センター

別刷請求先: 山田浩 静岡県立大学薬学部医薬品情報解析学分野 〒422-8526 静岡市駿河区谷田 52-1

(投稿受付 2008 年 3 月 3 日, 第 2 稿受付 2008 年 4 月 28 日, 第 3 稿受付 2008 年 5 月 15 日, 掲載決定 2008 年 5 月 20 日)

Table 1 DIPS 改変による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評価分類票

No	質問項目	はい	いいえ	不詳
1	過去に、ヒトにおいて信頼できる当該健康食品と当該医薬品の併用における相互作用の報告がありますか？	+1	-1	0
2	観察された有害事象は、当該健康食品の既知の相互作用の特徴と一致しますか？	+1	-1	0
3	観察された有害事象は、併用した医薬品の既知の相互作用の特徴と一致しますか？	+1	-1	0
4	有害事象の経過には、妥当な時間的関連がありますか？（発現および消失、あるいはそのどちらか一方）	+1	-1	0
5	併用した医薬品を変更せずに、当該健康食品の摂取中止により有害事象の程度は軽くなりましたか？（もし投与を中止していないなら「不詳」とし、質問6に進んでください）	+1	-2	0
6	併用した医薬品の適用の下で当該健康食品が再摂取されたとき、有害事象は再現しましたか？	+2	-1	0
7	その有害事象に関して妥当な、相互作用以外の原因はありますか？*	-1	+1	0
8	併用した医薬品の血中濃度や他の体液濃度は、その相互作用を引き起こすレベルでしたか？	+1	0	0
9	有害事象は、併用した医薬品の作用と矛盾しない客観的証拠によって確認されましたか？（質問8による薬物濃度以外）	+1	0	0
10	当該健康食品の摂取量を増やしたとき有害事象の程度は重く、または当該健康食品の摂取量を減らしたとき有害事象の程度は軽くなりましたか？	+1	-1	0

*)基礎疾患の病態、他の併用薬、年齢などを考慮、「いいえ」という答えは、どのような代替案を考慮したとしても、十分な情報が存在しない場合を前提（不確かなときは、不詳）とする。

<合計点による評価判定スコア> highly probable (非常に確からしい) 9点以上, probable (確からしい) 5~8点, possible (可能性がある) 2~4点, doubtful (疑わしい) 2点未満

関係を判定した報告は、国内外の文献を検索するに限りみられない。そこで本研究では、DIPSを健康食品と医薬品との相互作用における有害事象の因果関係評価に応用し、実際の臨床文献における有害事象報告に適用することにより、その信頼性を検討することとした。

方法

HornらによるDIPSを健康食品と医薬品との相互作用に対応できるように改変し、因果関係判定評価分類票を和文で作成した(Table 1)。DIPS改変にあたっては、「医薬品と医薬品との相互作用」を「健康食品と医薬品との相互作用」に置き替え、それにより文脈上の齟齬が生じないように文章を修正した。DIPSの10項目の評価内容および評価点の判定の重み付けについては修正を加えなかった。また、評価点の合計に基づく4段階の判定スコアの配点基準についても原著どおり、highly probable (非常に確からしい) 9点以上, probable (確からしい) 5~8点, possible (可能性がある) 2~4点, doubtful (疑わしい) 2点未満とした。

今回対象とした健康食品は、国内外を通じて医薬品との相互作用の報告が多いセントジョーンズワート(St. John's wort)と、同じく国内外を通じて使用頻度が高い健康食品の1つであるイチョウ葉エキス(ginkgo biloba extracts)を選んだ⁶⁾。それぞれの臨床文献の検索は、MEDLINEおよび医学中央雑誌をデータベース

として利用して症例報告(case reports)を検索し、さらにThe Cochrane Library、独立行政法人国立健康・栄養研究所ホームページも渉猟した。検索語としては、MEDLINEではMeSH termとして、セントジョーンズワートに対してはhypericum、イチョウ葉エキスはginkgo bilobaを選び、それぞれの健康食品に対し、MeSH termのadverse effects, drug interactions, reduced reactionsについて網羅的に検索した。医学中央雑誌ではセントジョーンズワート、イチョウ葉エキスそれぞれに対し、相互作用、副作用について検索した。次いで検索した相互作用および有害事象報告を臨床文献から収集後、4名の評価者(日本臨床薬理学会指導医1名、薬剤師3名)が今回作成した因果関係判定評価分類票を用いて、独立に、かつ文献を読む順番を単純ランダム化して有害事象を評価し、次いで評価者間信頼性を検討した。

評価者間信頼性の解析は、評価者4名および医師を除いた薬剤師3名のそれぞれにおいて実施した。報告間の変動と評価者間の変動を量効果とみなした二元配置分散分析モデルをあてはめ、評価点を連続変数とみなして評価者間信頼性係数(級内相関係数: intraclass correlation coefficient: ICC)とその95%信頼区間を推定した。また、判定スコアについてSchoutenの多評価者間 κ 係数および重みつき κ 係数をそれぞれ推定した。なお κ 係数の解析においては、評価者の1人でも、評価項目10項目のうち評価適用外と判定した

Table 2 DIPS 改変因果関係判定評価分類票による各評価者の評価内分け

番号	併用薬名	相互作用・有害事象名	DIPS評価点(合計)			判定スコア			調査文献名・年・巻・開始ページ
			医師	薬剤師1	薬剤師2	薬剤師3	医師	薬剤師1	
S1	methyphenidate	併用薬の薬効減弱	2	1	4	2	1	2	Med Hypotheses 2007;68:1189
S2	fluoxetine	無顆粒球症、骨髄嚢死	0	1	-2	3	1	2	Acta Medica 2005;48:91
S3	ethinylestradiol	避妊効果の減弱	1	2	3	2	2	1	Br J Clin Pharmacol 2003;55:112
S4	fentanyl	麻酔作用の減弱	4	3	2	3	2	2	Anesthesiology 2002;96:1025
S5	bupirone	セロトニン症候群	6	2	5	6	3	2	J Psychopharmacol 2002;16:401
S6	tacrolimus	腎毒性	4	7	3	7	2	3	Transplantation 2002;73:1009
S7	olanzapine	髪、眉の脱毛	-1	2	3	3	2	2	Can J Psychiatry 2001;96:77
S8	cyclosporine	併用薬の血中濃度低下	6	5	6	6	3	3	Med Klin 2001;96:480
S9	clonazepam	セロトニン症候群	4	0	1	1	2	1	Can J Psychiatry 2001;46:77
S10	cyclosporine	血清クレアチニン値の上昇	6	6	6	6	3	3	Am J Kidney Dis 2001;38:1105
S11-1	cyclosporine	拒絶反応	6	6	6	6	3	3	Prog Transplant 2001;11:116
S11-2	cyclosporine	拒絶反応	6	7	6	6	3	3	Prog Transplant 2001;11:116
S12	fentanyl	血圧下降	5	5	0	5	3	1	J Clin Anesth 2000;12:498
S13	cyclosporine	拒絶反応	6	6	6	6	3	3	J Hepatol 2000;33:853
S14	cyclosporine	併用薬の血中濃度低下	8	5	8	6	3	3	Nephrol Dial Transplant 2000;15:1473
S15-1	nortriptyline	陣状態	3	NA	-1	2	2	NA	J Clin Psychopharmacol 2000;20:115
S15-2	lithium	妄想	0	-1	2	1	1	2	J Clin Psychopharmacol 2000;20:115
S16	cyclosporine	拒絶反応	4	6	6	6	2	3	J Clin Psychopharmacol 2000;20:115
S17-1	caffeine	光線過敏症	3	1	4	2	2	1	Lancet 2000;355:548
S17-2	cyclosporine	併用薬の薬効減弱	6	6	6	4	3	3	Ann Pharmacother 2000;34:1013
S18	lithium	陣状態	NA	NA	0	NA	NA	1	Ann Pharmacother 2000;34:1013
G1	acarbose	肝障害	-2	-3	-2	-2	1	1	Biol Psychiatry 1999;46:1707
G2	phenitoin	痙攣	4	5	6	3	2	3	Ann Pharmacother 2006;40:151
G3	alendronate sodium hydrate	硝子体出血	4	3	2	3	2	2	J Anal Toxicol 2005;29:755
G4	diclofenac	術後出血	1	NA	2	NA	1	NA	Br J Ophthalmol 2005;89:1378
G5	aspirin	出血傾向	4	5	4	5	2	3	Anesthesia 2005;60:725
G6	lidocaine	斑状出血	2	2	1	1	2	2	J Arthroplasty 2005;20:125
G7	lidocaine	眼球出血	4	2	2	2	2	2	Br J Plast Surg 2005;58:100
G8	ibuprofen	脳出血	4	5	2	3	2	2	Postgrad Med J 2003;79:531
G9	aspirin	出血傾向	5	6	5	6	2	3	Atherosclerosis 2003;167:367
									Transpl int 2002;15:377

略号: S(St. John's wort), G(Ginkgo biloba)

DIPS評価: NA: Not Applicable(評価不能)

判定スコア: 1(doubtful), 2(possible), 3(probable)

CI: confidence interval (信頼区間)

評価者間信頼性係数:

(4名全員)0.745[95%CI(0.601, 0.858)]

(薬剤師3名)0.741[95%CI(0.575, 0.861)]

多評価者間κ係数:

(4名全員)0.495[95%CI(0.218, 0.772)]

(薬剤師3名)0.532[95%CI(0.223, 0.767)]

項目があった文献は、解析対象から除外した。

結 果

収集した評価対象報告は、セントジョーンズワート 21 件 (文献 18 件)、イチヨウ葉エキス 9 件 (文献 9 件)、計 30 件であった (Table 2)。それぞれの健康食品における相互作用の内訳は、セントジョーンズワートでは、併用した cyclosporine の薬効減弱 8 件、抗うつ薬や抗精神病薬の副作用増強 6 件、その他 7 件 (麻酔薬の効果減弱、避妊薬の効果減弱等) であり、イチヨウ葉エキスでは、出血傾向 7 件 (非ステロイド性消炎鎮痛薬併用での副作用増強等)、その他 2 件 (抗てんかん薬の効果減弱等) であった。

評価対象 30 件の評価点における評価者間信頼性係数は、4 名の評価者全員では 0.745 [95% 信頼区間 (0.601, 0.858)] であった。一方、判定スコアにおける多評価者間 κ 係数は 0.495 [95% 信頼区間 (0.218, 0.772)]、一次重みつき κ 係数は 0.574、二次重みつき κ 係数は 0.663 であった (κ 係数については、評価項目の中で評価不能と評価された項目があった 3 件を除いた 27 件で解析)。

一方、評価者から医師を除いた薬剤師 3 名のデータを解析した結果では、評価者間信頼性係数は 0.741 [95% 信頼区間 (0.575, 0.861)] であり、多評価者間 κ 係数は 0.532 [95% 信頼区間 (0.223, 0.767)]、一次重みつき κ 係数は 0.600、二次重みつき κ 係数は 0.674 であった。

考 察

今回、drug-drug interaction における有害事象の因果関係評価である DIPS を健康食品用に改変し、臨床文献に適用することにより信頼性評価を行った。評価項目の特徴としては、10 項目という比較的シンプルなチェック項目の中に、有害事象の因果関係判定に必要とされる一般的な評価項目すなわち、臨床的既知報告の存在、時間的な関連性、中止・減量による改善、偶発の再摂取による症状の再現・増悪、他の要因の除外、体液中濃度等の客観的指標による確証、用量依存性の反応に関する評価を含み、かつ相互作用を検討するうえで必要な内容として、健康食品と併用医薬品それぞれにおける生物学的作用機序との整合性を検討したことが挙げられる。

今回の信頼性評価の結果では、評価者間信頼性係数と κ 係数でみるかぎり、従来の医薬品における有害事象判定の信頼性評価と比べ遜色ない結果を示した⁹⁾。

しかしながら、対象とした有害事象報告はデータベースから検索した既出文献からであり、その意味では因果関係において確からしい症例がすでに選ばれていると考えられ、一般の臨床現場からの有害事象報告とは異なる可能性は否定できない。今後は文献報告だけでなく、医療現場から直接報告される有害事象を評価分類することで信頼性評価を行う必要があると考える。

有害事象の因果関係判定においては、評価者の臨床的経験や判断能力等の高度な専門性が評価に影響を与える一方で、臨床現場では医療従事者の誰もが使用できるような、簡便でより汎用性の高いものが期待されている。今回、評価者は少ないながら、医師を含めた評価者 4 名と薬剤師 3 名での評価で、ICC および κ 係数がほぼ同じ結果が得られたことは、今回の判断基準が医師、薬剤師の職種に関わらず使用できる可能性を持つと考えられる。今後より多くの評価者により、この判断基準が臨床現場に応用可能であるかを検討していきたいと考える。

以上、DIPS を健康食品と医薬品との相互作用における有害事象の因果関係評価に応用し、実際の臨床文献における有害事象報告に適用して信頼性評価を行うことにより、臨床現場への応用の可能性を示した。今後は文献報告だけでなく、医療現場から直接報告される有害事象を検討することで今回の結果を検証し、さらに妥当性の検討を加える必要があると考える。

文 献

- 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* 2007; 1: 90-5.
- 山田浩. 日常診療からみた食の安全性. *ILSI* 2005; 81: 18-22.
- Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 2001; 61: 2163-75.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.
- Michel DJ, Knodel LC. Comparison of three algorithms used to evaluate adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1986; 43: 1709-14.
- Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CF, Teixeira F. Causality assessment of adverse drug reactions: comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 885-90.
- Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 674-80.
- Brazier NC, Levine MA. Drug-herb interaction among commonly used conventional medicines: a compendium for health care professionals. *Am J Ther* 2003; 10: 163-9.

ダイエット関連事例

山田 浩

静岡県立大学薬学部 医薬品情報解析学分野

肥満抑制を目的としたダイエット用健康食品は、昨今、非常に多く市場に出回り、さらにインターネット等を介して一般の消費者が容易に入手できる状況にある。ダイエット用健康食品の多くは有効性のエビデンスが明らかでないままに消費者が安易に摂取しており、またそれによる健康被害も後を絶たない。本稿ではダイエット用健康食品による健康被害の中で、社会的に大きな問題となった、エフェドラ、アマメシバ、シブトラミン含有製品等の摂取による有害事例を提示し、その発症機序について概説するとともに、ダイエット用健康食品を使用する上での注意点を喚起する。

キーワード ダイエット、健康食品、エフェドラ、アマメシバ、シブトラミン

肥満抑制を目的としたダイエット用健康食品は、昨今、非常に多く市場に出回っており、海外で製造販売されている健康食品においてもインターネット等を介して一般の消費者が容易に入手できる状況にある。肥満が国民的な問題となっている米国の例を挙げると、ダイエット用サプリメント (dietary supplement) は50種以上あり、さらに dietary supplement と他のサプリメントを組み合わせた複合健康食品は125種以上にも及ぶという。ダイエット用健康食品の多くは、有効性のエビデンスが明らかでないままに消費者が安易に摂取しており、また

それによる健康被害も後を絶たない²⁴⁾。本稿では今までに報告されてきたダイエット用健康食品による健康被害の中で、社会的に大きな問題となった、エフェドラ、アマメシバ、シブトラミン含有製品等の摂取による有害事例を提示し、その発症機序について概説するとともに、ダイエット用健康食品を使用する上での注意点を喚起することとする。

Ephedra sinica

1) 過去に起きた有害事例

2003年2月17日、エフェドラ含有の栄養補助食品を常用していた米大リーグ (ポリチモア オリオールズ) の Steve Bechler 投

手が、フロリダの春のトレーニングキャンプ中に突然死した。血液中に多量のエフェドラが検出され、検察官はエフェドラを含むサプリメントの摂取が突然死に影響したと断定した。Bechler投手を始め、米国では年間1,000万人以上の人々がエフェドラを使用していたが、2004年米国食品医薬品局 (FDA, Food and Drug Administration) は、エフェドラによる心血管系の副作用での死亡例が続出したことを重く見て販売禁止に踏み切った。これは、米政府が栄養補助食品を販売禁止とした最初の事例となった。

2) メカニズム

エフェドラは、中国原産のハーブから作られる漢方薬「麻黄 (ma-huang)」由来のエフェドリンが主成分である。エフェドリンは交感神経興奮作用を有し、代謝促進や覚醒の働きがある一方、動悸、高血圧等の心血管系および精神異常等の中枢神経系の副作用があり、さらに重症になると心筋梗塞や致死的不整脈を来し死亡した例も報告されている⁹⁾。日本における事例では、28歳女性がエフェドラとカフェインを含む dietary supplement containing ephedra and caffeine (DSEC) を大量摂取し、重症の心室細動を起こした例が報告されており、その発症機序として、エフェドリンによる心血管系への直接作用に加え、カフェインの相乗作用と低カリウム血症の関与が考えられている⁹⁾。ダイエット用健康食品は強壮剤やハーブティーとの複合健康食品として販売されることも多く、その場合には含有されるカフェインの過剰摂取や相互作用にも注意を払う必要がある。

2) アマメシバ (Amametsuba androgynus)

1) 過去に起きた有害事例

アマメシバの摂取による有害事例は、

1996年にLancet誌上に報告された台湾での事例に遡る⁷⁾。最初の事例は1994年8月に報告され、55歳の女性が40数日間アマメシバを摂取後、呼吸困難と不眠、食欲不振等を来した。その事例後、1995年6月から8月にかけて、台湾各地からアマメシバの摂取による中毒が疑われる事例が多数報告された。事例の多くは肥満の若い女性で、呼吸困難を主症状とし、既知の呼吸器疾患やアレルギー歴、喫煙・職業・環境等の影響は否定的であり、アマメシバの摂取による閉塞性細気管支炎が強く疑われた。

日本では、2003年4月にアマメシバの摂取によると思われる閉塞性細気管支炎の初発例が報告された⁸⁾。事例は40歳の女性で、進行性の呼吸困難を訴え、低酸素血症と気管支拡張剤に全く反応しない閉塞性換気障害が認められた。その後の全国調査で報告された8事例の集計では、アマメシバ摂取期間は3~10カ月、主症状は進行性の呼吸困難と咳であり、低酸素血症と肺機能検査における著明な1秒量の低下および呼吸時胸部CT検査での低吸収域のモザイクパターンが特徴的であった⁸⁾。治療反応性は乏しく肺障害の多くは不可逆的であり、2年経過後の予後では、呼吸不全のため1例が死亡、1例が肺移植手術、さらに2名が在宅酸素療法を受けていることが示された。アマメシバ加工食品は、改正食品衛生法 (第4条の2) に基づき販売禁止となった健康食品の第1号となった。

2) メカニズム

アマメシバによる閉塞性細気管支炎の発症機序は、原因化学物質も含め未だ明らかになっていない。アマメシバは、マレーシア等東南アジアで葉を加熱調理して食材とする習慣が古くからあるが、食する量は今回の事例よりはるかに少なく、また同様の健康被害の報告もない。そのことから今回

の有害事例が起きた背景には、アマメシバを生鮮未調理で、ジュースや粉末あるいは錠剤などに加工後、健康食品として継続的に大量に摂取したこととの関連が推定されている⁷⁹⁾。また、日本での事例2家系4例が親子であったことから、その発症に宿主側の免疫細胞応答の影響等が考えられている。

シブトラミン含有製品等 製品の添加

1) 過去に起きた有害事例

ダイエット用健康食品による健康被害には、無承認無許可医薬品の添加によるものが多く、それによる健康被害が後を経たないことが社会的に大きな問題となっている³⁾。2002年7月に日本国内で、中国製ダイエット用健康食品を利用して女性が重篤な肝障害で死に至るといった事件が起きたが、その後、同様の肝障害の報告は国内で600例を超え、3名の死亡例を出すまでに至った。肝障害を来したダイエット用健康食品からは、食欲抑制剤であるN-ニトロソフェンフルラミン、フェンフルラミンおよび甲状腺末等の医薬品が含有されていた¹⁰⁾。ダイエット用健康食品に含まれる医薬品は、その後も、緩下剤(センノシド)、利尿薬(ヒドロクロロチアジド、フロセミド)、中枢性食欲抑制薬(マジンドール)等、数多く検出され枚挙に暇がない状況である。

最近、ダイエット用健康食品に日本では認可されていない肥満抑制薬であるシブトラミンが使用されたことによる健康被害が増加しており、その中には死亡例も報告されている。シブトラミンを含むダイエット用健康食品としては、「御芝堂減肥こう養」、「天天素清脂こう養」、「終極瘦身(J-minus「瘦極身」)」、「Venus line 21」、「Slim」、「Jelime sliming capsules(瘦身救兵)」、「Super Fat Burning」、「コリアンスリム

といった多くの商品があり、中国製および韓国製のものが多い。厚生労働省では、シブトラミンや、その活性代謝物である脱N-ジメチルシブトラミン、脱N-メチルシブトラミンを含むダイエット食品に対し著しい健康被害の恐れがあるとして、購入および摂取を中止するように警告を発している。

2) メカニズム

シブトラミンは、脳内神経伝達物質のセロトニンおよびノルアドレナリン等モノアミンの再取り込みを阻害することにより満腹感を亢進し、食欲抑制をもたらすとともに、エネルギー消費促進作用を併せ持っている。海外臨床試験では用量依存的かつプラセボと比較して有意な体重減少・維持効果が示され、1997年に肥満抑制薬として米国FDAが認可している。日本では治験中であるが、現在承認申請の段階に入っている。

シブトラミンの主な副作用は、不眠、頭痛、吐き気、口内乾燥、便秘等があり、また重篤な心血管系の副作用として血圧および心拍数の増加、さらに不整脈を来して死亡した例もある^{11,12)}。米国内で許可されてから2003年8月までに54例の死亡例が報告され、そのうち30例は心血管疾患が原因とされている。また相互作用として、うつ病あるいはパーキンソン病の治療薬であるMAO(monoamine oxidase)阻害薬や選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor)の併用により副作用が増強する可能性があるため、併用時には注意が必要である。

以上、ダイエット用健康食品による健康被害の中で社会的に大問題となった、エフェドラ、アマメシバ、シブトラミン含有製品等の有害事例を概略した。ダイエットに

限らず健康食品により健康被害が起きる原因としては、健康食品の成分自体によるものと、違法な医薬品成分の添加によるもの等がある⁹⁾。したがって医療従事者は、それぞれの発症機序を十分に考慮しながら健康食品による健康被害に対処する必要がある。また、エフェドラやアマメシバが販売禁止となったとはいえ、その成分がハーブティーの中に複合健康食品として混在していたり、インターネットオークション等を介して消費者が海外から個人輸入して使用してしまう可能性は依然として存在するため、その点にも注意を払う必要がある。ダイエット用健康食品による健康被害を未然に防ぐためには、“痩せたいために”という理由で消費者が安易に健康食品を使用しないように働き掛けることが非常に重要である。肥満抑制の基本は、健康的なバラ

スの取れた食事と適度の運動、そして暴飲暴食等の不健康な生活行動を是正することであり、決してダイエット用健康食品で安易に達成できるものではない。そのことを医療従事者は、消費者に強調して、し過ぎることはない。

プロフィール

山田 浩 (やまだひろし)

静岡県立大学薬学部教授。1981年自治医科大学医学部卒。1994年同大学院卒(医学博士)。スウェーデン カロリンスカ研究所留学、聖隷浜松病院総合診療内科部長、浜松医科大学医学部附属病院臨床研究管理センター助教授を経て、2005年4月より現職。

現在、健康食品や医薬品の有効性及び安全性の評価に関する研究に従事。専門は、臨床薬理学、神経内科学、内科学。

文献

- 1) Saper RB: et al Common dietary supplements for weight loss. *Am Fam Physician* 70: 1731-1738, 2004
- 2) Pittler MH et al: Adverse events of herbal food supplements for body weight reduction: systematic review. *Obes Rev* 6: 93-111, 2005
- 3) 梅垣敏三: 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
- 4) 山田 浩: 日常診療からみた食の安全性. *ILSI* 81: 18-22, 2005
- 5) Haller CA, Benowitz NL: Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med* 343: 1833-1838, 2000
- 6) 竹内 誠ほか: やせ薬(エフェドラ・カフェイン)による難治性心室細動の1例. *中毒研究* 20: 269-271, 2007
- 7) Lai RS et al: Outbreak of bronchiolitis obliterans associated with consumption of *Sauropus androgynus* in Taiwan. *Lancet* 348: 83-85, 1996
- 8) 大中原研一ほか: 「アマメシバ」摂取によると思われる閉塞性細気管支炎の本邦での発生 台湾での惨事を繰り返さないための緊急報告. *日本医事新報* 4141: 27-30, 2003
- 9) 東元一晃ほか: 【薬剤性肺疾患 診断と治療の進歩】 主な薬剤性肺障害 サプリメント. *日内会誌* 96: 1149-1155, 2007
- 10) 守安貴子ほか: 健康被害を起こした中国製ダイエット健康食品における検査結果. *東京都健康安全研究センター研究年報* 54: 69-73, 2004
- 11) Padwal RS, Majumdar SR: Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet* 369: 71-77, 2007
- 12) Woollorton E: Obesity drug sibutramine (Meridia): hypertension and cardiac arrhythmias. *CMAJ* 166: 1307-1308, 2002