

Table 3 健康食品による健康被害

- ◆有効成分が含まれている保証はない
- ◆食経験の乏しいものでは、毒性・副作用の情報が少ない
- ◆過剰摂取により害をきたす可能性がある
- ◆治療薬との併用により相互作用をきたす可能性がある
- ◆不純物・混入物による危険性がある
- ◆意図的に混入された薬品による害の可能性はある

Fig. 2 健康食品による肝障害

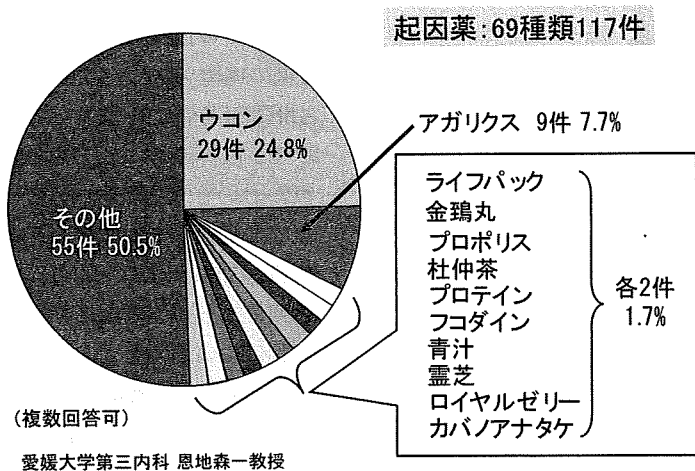


Table 4 健康食品による肝障害 (愛媛大学第三内科)

薬品名	性	年齢(歳)	病型	服薬→発症(日)	DLST
ライフパック (朝鮮人参を含む健康食品)	M	56	肝炎型	14	(-)
アロエ(健康食品)	F	60	混合型	60	(+)
アガリタケエキス(健康食品)	F	60	肝炎型	12	(+)
深海鮫の肝油(健康食品)	F	63	肝炎型	14	(+)
詳細不明(健康食品)	M	36	胆汁うっ滞型	365	(+)
ライフパーク (センナ, ソルビトールを含む健康茶)	F	不明	肝炎型	28	ND
ファットハーフカット (ダイエット食品)	F	34	混合型	60	(+)
レバンコンク(滋養強壮剤)	M	23	混合型	2	(+)
クロレラ	M	58	肝炎型	不明	(+)
クロレラ	M	72	肝炎型	7	(+)
琉球ヨモギエキス	M	47	肝炎型	10	(+)
アミノナイトマキシムQ	F	63	肝炎型	30	(-)
染毛剤	M	66	胆汁うっ滞型	10	(-)
染毛剤	F	59	混合型	150	ND
育毛剤(米国製)	M	28	混合型	100	ND

アマメシバ摂取により呼吸困難が出現し、60人以上が来院し、23人が入院しました。この23人はすべて女性で、アマメシバの乾燥粉末をダイエット目的で服用していたために閉塞性細気管支炎を発症していました (Fig. 3)。鹿児島大学に入院した女性も沖縄産のアマメシバを服用していたということが分かり、アマメシバが原因と分かりました。しかし、もし台湾での報告がなかったら判明できなかったかもしれません。皆さんの周りでも何か原因不明の患者さんが入ってきたときは、もしかしたらこのような健康食品の被害の可能性ではないかと疑ってみる必要があります。

アマメシバというのは、マレーシアなどで以前から食用されていましたが、こういう健康被害は起こっていなかったようです。台湾で健康被害が発生した理由は、台湾ではアマメシバを乾燥させて粉末にして飲んでいたことにあります。このためアマメシバ大量摂取がなされたようです。例えばキャベツをバケツ1杯分食べなさいと言われても気分が悪くて食べられませんが、それを濃縮したら摂取できます。先ほども述べたように、食用されているから安全というわけではなくて、摂取量も問題になります。通常量では安全でも過剰摂取すると健康被害を起こすことがあるということを認識しないといけません。

4. 薬物・毒物等の混入物による健康被害

健康被害の原因の一つに、薬物・毒物等の混入

による健康被害があげられます。三、四年前、天然素というやせ薬により死亡者がでたとのニュースが流れました。そのなかには、国内で未承認薬であるシブトラミンが入っていました。いままでのダイエット食品による健康被害でも、N-ニトロソフェンフルラミンによる肝障害や、フェンフルラミンによる心臓弁膜症など本邦未承認薬混入による健康被害が発生しています。残念なことに、このようなダイエット食品を摂取している女性が普段病院に来ることはないし、相談に来ることもありません。健康被害が起きてはじめて医療機関に行くということで、実態はなかなか把握されにくいと思います。このような事例は、女性のやせへの飽くなき追求と、楽しんでやせようと思う心がなくなる限り、今後もなくなることはないと思います。

<質疑応答>

Q 実は当大学の消化器肝臓内科から相談されたケースで、劇症肝炎で運ばれてきた例があります。太っていた女性でした。親は何か飲んでいたと言うのですが、本人は血液透析に入って錯乱状態でしたので最終的に裏が取れなくて、3週間程度で生体肝移植に行っていました。入院してからもどんどん進行していきました。たぶんサプリメントだという判断でしたが、入院して薬を切っていたにもかかわらず、さらに進行していくというのは考えられるのでしょうか。

司会 (野元) 食品で話題になったのは、ニト

Fig. 3 アマメシバ (*Sauropus androgynus*) 摂取に関連した閉塞性細気管支炎の大量発生

1995年5～9月までに、台湾でアマメシバを摂取し、呼吸困難が出現した60人以上が来院し、23人(全員女性・平均39才)が入院。



LANCET; 348, 1996

ロソフェンフルラミンがあったと思います。これも本当にニトロソフェンフルラミンだったかという事は確認には至っていませんが、一般に薬物による急性劇症肝炎で亡くなる方は確かにおられますし、原因と考えられる薬物をやめてもエコーを撮るたびに肝臓がどんどん小さくなっていきます。肝臓グループの方と一緒に診ることがありますが、やはりアレルギーの機序を考えたいと思います。先ほどの調査もそうですが、健康食品や薬物を含めて、だいたい8割ぐらいはアレルギーだろうと考えられます。

一度起こると、先生が言われたように、薬をやめても改善しないことがあります。ですから、リンパ球だろうと思いますが、いったん活性化されると止まらないために、進んでいくのだと思います。

笹栗 愛媛大学附属病院でやっておられるお薬外来というのは、医師の紹介状が必要なのですね。しかし、自分が飲んでいる薬に心配があるような患者さんというのは、いまかかっているお医者さんに不信があって尋ねたいという方が多いのではないのでしょうか。

永井 私の経験では、お薬外来を通さずに一般診療として神経内科にそのような患者が来ることもあります。

笹栗 もちろん神経内科は先生のところに行けばいいのですが、例えば家族に副作用らしきものが出ている。これはいまかかっている医師が

出している薬が原因ではないかと思われている方が多いと思います。私たちはそのような外来を持っていませんが、電話でそのようなことを尋ねてこられる方がおられます。そのような方に対してどう対応するのでしょうか。

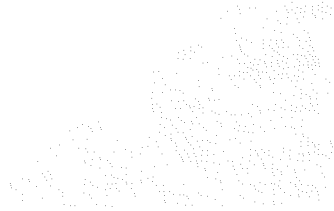
司会（野元） 紹介状が必要ということにしたのは、当然予想されることですが、うちの先生が出している薬をどう思うかという問い合わせや転医を希望する方が受診されます。実際にこのような問い合わせは日常診療でありますので、それを予想して紹介状を持参して頂くように書いています。

ただ、実際は、紹介状を持たないでいらっしゃる方もいますので、それはお受けしています。お話を聞いてみて、これはおかしいという場合や、これは相互作用が十分予想できるといときには、現在掛かっている担当の先生にお返事を書いています。ただ感情的な患者さんと担当の先生の行き違いであるといときには、「薬は問題ないと思いますので、掛かっておられる先生とご検討ください」とお話ししています。

笹栗 相談料はどれぐらいですか。

司会（野元） 相談料は5,000円としております。ただ、検査が必要な場合もあります。健康被害が起こっていないかを確認することが必要ですので、採血して肝障害がないか等を確認しています。

* * *



パネルディスカッション3：食品、サプリメントの臨床エビデンス

フルーツと医薬品の相互作用

The interaction between drugs and fruits

小手川 勤

Tsutomu Kotegawa

大分大学医学部臨床薬理学

Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Oita University Faculty of Medicine

1. グレープフルーツジュースに関する相互作用の研究

はじめに私共の研究を紹介いたします。Fig. 1の左側は、フェキソフェナジンのアップルジュースとの飲み合わせに関するデータです。水で飲んだ場合と比べると、血漿中フェキソフェナジンは明らかに低くなります。おそらくこういう状況では薬効はほとんど出ないでしょう。右側はその比較として、ミダゾラムに関するデータですが、これは影響を受けていません。従来、アップルジュースで相互作用があるということはそれほど知られていなかったと思いますが、実際にはフェキソフェナジンの例のように、非常に影響のある可能性があります。

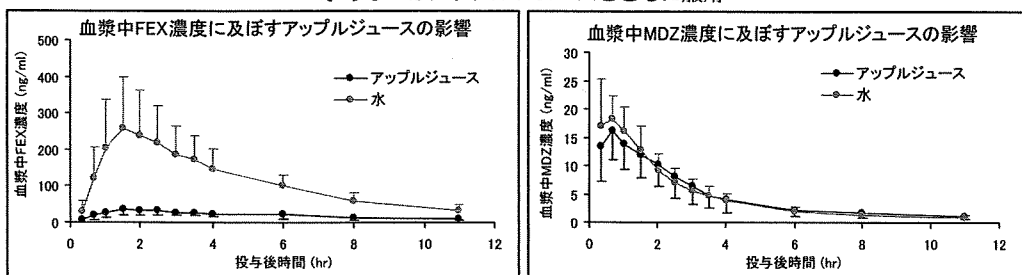
フルーツとの相互作用では、グレープフルーツについては非常に研究が進んでいます。グレープフルーツの中でもホワイトグレープフルーツのほうが、相互作用を起こす原因物質を多く含むことが知られています。また、果皮に原因物質が多いので、マーマレードでも相互作用が起きる可能性があります。

このグレープフルーツが薬物相互作用を起こすということがわかった経緯は、まったくの偶然です。1989年にBailey等が、エタノールとカルシウム拮抗薬のフェロジピンに相互作用があるのかどうかを検討しています (Table 1)。

この研究では、エタノールをマスクするために二倍濃縮グレープフルーツジュースでフェロジピンを服用させています。エタノールが入っているか入っていないかの差はありませんでしたが、

Fig. 1 アップルジュースは血漿中フェキソフェナジン濃度を著しく低下させる

健常成人を対象として、フェキソフェナジン 60mg、ミダゾラム 5mg を水あるいはアップルジュースとともに服用



フェロジピンの血中濃度が同じ研究室で行った過去の試験のデータに比べて3倍以上高い結果が得られております。このことからグレープフルーツに何かあるのではないかとすることに気がついております。

その後その研究室から、グレープフルーツジュースを飲むと、実際にフェロジピンの血中濃度が著しく上がるということが証明されています。

グレープフルーツジュースについては研究が進んでいて、原因物質の同定まで進んでいます。フラノクマリン類、ジヒドロベルガモチン、そしてそのダイマー（二量体）などが、きわめて強いCYP3A阻害作用があるということがわかっています。

フラノクマリンだけのある特殊な方法で除去したグレープフルーツジュースと、通常のグレープフルーツジュース、コントロールとしてのオレンジジュースとで比較するという研究が行われています。グレープフルーツジュースを飲むとフェロジピンの血中濃度があがりますが、フラノクマリンを抜くとコントロールのオレンジジュースと変わらないことが報告されています。また、あまり影響を受けない被験者もいれば、著しく血中濃度が上がる被験者もいて、個人差もあるということが報告されています。

このような研究結果を見ると、今後、原因物質が明らかになれば、特殊な方法でこういう原因物質を除去した商品を作るというのもおもしろいのではないかと思います。ただ、少し味が変わってしまう可能性はあります。

当初、グレープフルーツの独特の苦味にかかわるナリンジンというフラボノイドが、おそらくグレープフルーツで相互作用を起こす原因物質ではないと言われていました。ところが、ナリンジンはCYP3Aに関しては影響しないということがわかりました。しかし、ナリンジンは、その後、小腸に多く発現している取り込み型トランスポーターのOATP1A2を、かなり強く阻害することが報告されております。

そこで、ナリンジンだけをヒトに投与したらどうかについて研究が行われております。ナリンジンだけを飲ませると、グレープフルーツジュースほどではありませんが、フェキソフェナジンの血中濃度を下げることが報告されております。これは、おそらく小腸のOATPを介した薬物の取り込みを阻害することで、生体利用率を下げていると考えられています。

2. グレープフルーツ以外のフルーツ

ほかのフルーツジュースについても、いろいろ

Table 1 グレープフルーツジュースとフェロジピンの相互作用の発見

- ▶ エタノールとフェロジピンの薬物動態/薬力学的相互作用を検討
- ▶ ランダム化二重盲検比較試験
- ▶ エタノールをマスクするために二倍濃縮グレープフルーツジュースを使用（エタノールの入っていないグレープフルーツジュースを「プラセボ」として使用）
- ▶ エタノールの有無による血中フェロジピン濃度の差は無し
- ▶ しかし、最高血中フェロジピン濃度が、同じ研究室で行った過去のデータに比べて3倍以上高かった！
- ▶ 研究の条件（投与方法、測定方法など）は、グレープフルーツ以外は全て同じ
- ▶ **グレープフルーツとフェロジピンの相互作用では？！**

Bailey DG et al: Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine. *Clin Invest Med* 12 (6): 357 - 362, 1989

調べてみました。オレンジ、ザボン、ライムなど、かなり多くの報告がありますが、ほとんどが *in vitro* の報告です (Table 2)。

インターネットを調べてみると、フルーツを使った食品に関する情報がたくさんあふれています。ザクロ、グレープフルーツ、ダイダイ、クランベリーなどに対する患者さん、あるいは市民の方々のニーズというのはおそらく非常に大きいと思われるます。

こういったフルーツが健康にいいと言われている理由は、ポリフェノールや、ポリフェノールの一部であるフラボノイドがフルーツのなかにはたくさん含まれていることが挙げられます。フラボノイドの中には、先ほど述べたヒスペリジンやナリンジンも含まれます (Fig. 2)。

例えばクランベリージュースに含まれているシアニジン、ケルセチンには、少なくとも *in vitro* では非常に強い抗酸化作用があることが報告されています。このことが動脈硬化や癌の予防に効くのではないかとされている理由の一つです (Fig. 3)。

問題は、こういうものを飲みたいという人は、しばしば血圧が高い、脂質が高いといった疾患を持っているケースがあることです。つまり、これらに対する薬物治療を行っている人は、健康食品に対するニーズも高いことが考えられます。した

がって健康食品と薬物の相互作用が起きる可能性があります (Fig. 4)。

3. 他のフルーツの相互作用に関する臨床のエビデンス

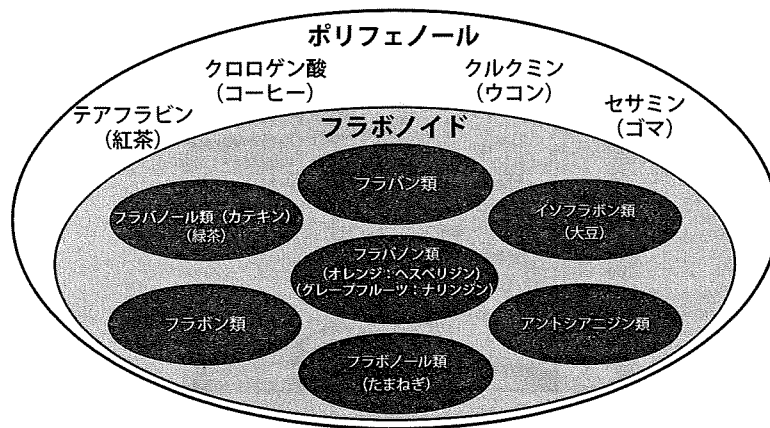
次にグレープフルーツ以外のフルーツについての相互作用に関する報告を紹介したいと思います。フェキソフェナジンは、グレープフルーツジュース、オレンジジュース、アップルジュースで飲むと血中濃度が低くなることが報告されています。

ただ、この報告でのジュースの投与量は 1.2L です。実際の生活でこんなに飲むということはありませんと思われるので、日常生活で取る量でどうか

Table 2 グレープフルーツ以外のフルーツジュースとの相互作用 (*in vitro*)

- オレンジ：Pgp, MRP2, OATP1A2 を阻害
- ザボン：CYP3A, Pgp を阻害
- ライム：CYP3A を阻害
- タンジェリン：CYP3A を誘導
- リンゴ：OATP1A2 を阻害
- クランベリー：CYP2C9 を阻害 (※症例報告)
- ザクロ：CYP3A を阻害 (※ *in vitro*, *rat in vivo*)
- ブドウ：CYP3A, CYP2C9 を阻害

Fig. 2 フルーツの成分と疾患の予防



ということについては、今後の検討課題だと思います。

このメカニズムについては、有機アニオントランスporter (OATP) を介した基質薬物の取り込みを、グレープフルーツジュースやオレンジジュースが阻害することが関与していると思われます。これらのフルーツが小腸に発現しているOATPを阻害して、薬物の生体利用率を下げてしまうと考えられます。

最初に示した私どもの教室のデータを OATP2B1 の遺伝子多型別に見ると Fig. 5 のようになります。これも小腸に発現している取り込み型のトランスporterの一つです。これを見てわかる

ことは、変異遺伝子を有するあるホモ接合体、あるいはヘテロ接合体だと血中フェキソフェナジン濃度が下がるということです。このことは、OATP2B1 の機能は変異遺伝子によって低下することを示唆します。

これをアップルジュースで阻害すると、この差は消失して一様に著しく血中濃度が下ります。

次にダイダイの例ですが、これは、グレープフルーツジュースの CYP3A 阻害の原因物質であるジヒドロベルガモチンが約半分の含量で入っています。このダイダイジュースによってフェロジピンの血中濃度は上がります。ダイダイは注意すべきフルーツ、あるいはフルーツジュースというこ

Fig. 3 フルーツジュースと疾患の予防

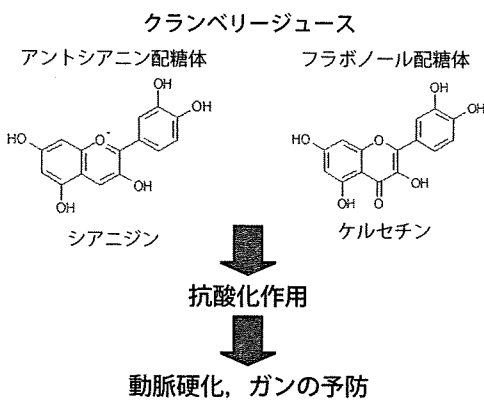


Fig. 4 食品（フルーツ）と薬物の相互作用の可能性

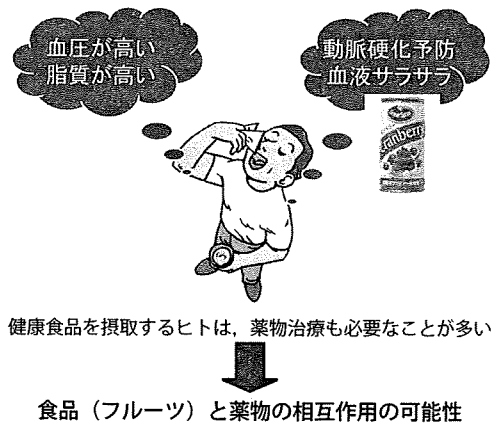
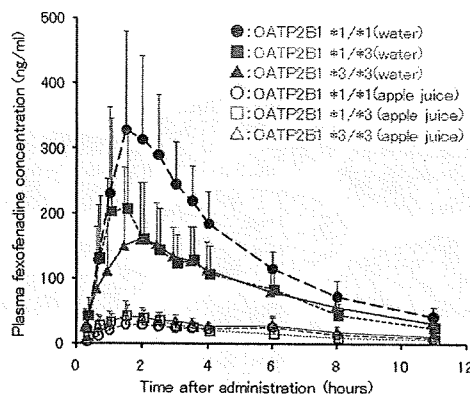


Fig. 5 アップルジュースによる血漿中フェキソフェナジン濃度の低下
— OATP2B1 の関与 —



とが言えるのではないかと思います。

ザボンにはベルガモチンはあまり入っていませんが、ジドロベルガモチンはグレープフルーツと同等が入っているということがわかっています。シクロスポリンの血中濃度の変移をみると、大きな変化ではありませんが、有意な増大は認められています。シクロスポリンは有効治療料が狭い薬ですので、患者さんによっては注意すべきフルーツということは言っているのではないかと思います。

クランベリージュースについてですが、ワルファリンの副作用である出血傾向をきたして亡くなられた患者さんがクランベリージュースを飲んでいたという報告があります。この報告ではクランベリージュースによる CYP2C9 の阻害の可能性が指摘されています。

実際にワルファリンの代謝酵素である CYP2C9 をクランベリージュースが阻害するのかどうかについて、CYP2C9 の基質薬物であるフルルビプロフェンでヒト *in vivo* にて検討されています。しかし、クランベリージュースによる血中薬物濃度の上昇は認められていません。このようにクランベリージュースによるヒト *in vivo* での CYP2C9 阻害作用は認められておりません。

CYP2C9 以外の 1A2, 3A4 ではどうかについて、それぞれの基質薬物で調べてみると、やはり有意の変化は認められておりません。

次にザクロです。ラットでの研究ですが、ザクロジュースを投与するとグレープフルーツと同等の血中カルバマゼピン濃度の上昇があるということが報告されています。このことからザクロジュースによる CYP3A の阻害の可能性が考えられております。

しかし、ヒトにおいては CYP3A の基質薬物であるミダゾラムにおいて、静脈投与時と経口投与時のいずれにおいても、有意の血中薬物濃度の変化は認められていません。

4. まとめと今後の方向性

グレープフルーツは明らかに注意しなければいけないフルーツだと言えます。これまでの臨床試験をレビューしてみると、グレープフルーツ以外にも明らかに臨床的な意味のある相互作用を起こす可能性のあるフルーツとして、オレンジ、リンゴ、ダイダイ、ブタンが挙げられます (Table 3)。

また、原因物質については、フラノクマリン類は CYP3A と P 糖タンパク質を阻害します。ナリンジン、ヘスペリジンは、取り込み型トランスポーターである OATP に影響します。いまのところ相互作用を引き起こす原因物質として明らかになっているのは、これぐらいだと思います。また、フルーツジュースで相互作用を生じる主な部位は小腸と言えると思います。

Table 3 まとめ

- | |
|---|
| <p><input type="checkbox"/> グレープフルーツジュースは多くの薬物との間で相互作用を起こす</p> <p><input type="checkbox"/> これまで臨床試験で相互作用が明らかにあることが示されているのはグレープフルーツ、オレンジ、リンゴ、ダイダイ、ブタン</p> <p><input type="checkbox"/> ヒト <i>in vivo</i> での薬物相互作用を引き起こす成分として明らかになっている、あるいは原因成分である可能性が高いのは、</p> <p> ▶ CYP3A (おそらく P 糖タンパク質も) 阻害: フラノクマリン類 (ベルガモチン, DBH のほか, いくつかの二量体)</p> <p> ▶ OATP1A2: ナリンジン, ヘスペリジン</p> <p><input type="checkbox"/> 相互作用を生じる主な部位は小腸</p> <p><input type="checkbox"/> その他のフルーツや、その成分であるポリフェノール、フラボノイドについては多くの <i>in vitro</i> の実験があるが、臨床試験では相互作用を認めないケースが多い</p> |
|---|

そのほかのフルーツや成分であるポリフェノールやフラボノイドについては、たくさん報告がありますが、実際にヒトで検討してみると、相互作用が認められておりません。

今後の方向性として、適切な臨床試験が必要だと思います。例えば試験デザインの組み方、被験者の選択や人数、フルーツジュースを使うときにはどういったブランドを使って、そのなかに実際にどれぐらい原因物質が入っているのか、などについてしっかり検討した上で試験を行うことが必要だと思います (Table 4)。

また、コントロールとしてしばしばオレンジジュースが使われていますが、オレンジジュースのヒスペリジンが取り込み型トランスポーターに影響することを考慮する必要があります。また、こういう研究をするときに非常に大事になるのが被験者の管理です。被験者の方々は毎日いろいろな食品を取りますので、どんな食品を取るのか、取ってはいけないのかということをしっかり管理する必要があります。

in vitro の実験条件については、成分物質の濃度が非常に高く、生体では考えられない濃度で実験されます。また、相互作用が生じる部位は小腸です。小腸という生体の条件を反映できるよ

うな条件を考えるべきだと思います。 *in vitro* で相互作用がなかったという場合でも、pHを調節すると相互作用が出てきたという例もあります。

また、代謝酵素の影響の有無だけでなく、最近ではトランスポーターに関する研究も進んできていますので、トランスポーターに対する影響についても今後調べていく必要があると思います。

<質疑応答>

司会 (野元) 医薬品そのものというのは個体差がたいへん大きいのですが、どの程度あると用心すべきだと患者さんに指導されていますか。

小手川 一般的な答えになるかもしれませんが、薬物によって違うと思います。シクロスポリンなどのTDMを必要とするような薬物だと、わずかな差が大きな有害反応となって出てくる可能性があります。また、相互作用の起こり方そのものも非常に個体差が大きいと思います。そういったことを十分考えた上で、患者さんに指導しないといけないと思います。

Q フェキソフェナジンというのはすごく不思議な薬で、CYPだけではなくトランスポーターもからんでいる。ほかに例えば水溶性の薬物とか、

Table 4 問題点と今後の方向性

<input type="checkbox"/> 適切な臨床試験の実施
➡ 臨床的に意義のある相互作用が生じるかどうかを検討
➢ 試験デザイン (薬力学的指標がある場合の盲検化)
➢ 被験者の選択, 人数
➢ フルーツジュースの選択 (ブランド), 投与方法, 投与量
➢ コントロールとしてのオレンジジュースは避ける
➢ Active control の設定 (阻害薬物など)
➢ 基質薬物の選択, 投与方法, 投与量
➢ 基質薬物の体内動態の評価
➢ 被験者の管理 (食品の摂取制限)
<input type="checkbox"/> <i>In vitro</i> の実験条件についての検討
➡ 成分物質の濃度, pHなどが <i>in vivo</i> を反映するかどうか
<input type="checkbox"/> トランスポーターに影響する可能性
➡ 代謝酵素に影響がなくても, トランスポーターに影響する可能性

そういうジャンル別での相互作用というのはあるのでしょうか。

小手川 このフェキソフェナジンというのはモデル薬物としてよく使われます。水溶性で、まずCYPの影響を受けないので、トランスポーターの影響を見やすい。しかし、P糖タンパク質の基質でもありますし、OATPのA, B, Cのいずれの基質でもあり、どのトランスポーターが影響を受けたかということがわかりにくいことが問題です。

おそらく質問は、そういったことを検討するときに、プローブとなるようないい基質薬物はない

か、ということではないかと思いますが、私が知る限り、いまのところは広く使われているものはないと思います。私個人のなかで考えているのは、一つはスルピリドというのがあります。

向精神病薬としてよく使われる薬で、水溶性で、ほとんど代謝を受けず、腎排泄されますが、P糖タンパク質等のトランスポーターの影響を受けません。P糖タンパク質に高い親和性を持っていますので、脳内にほとんど移行しないということが知られています。プローブ薬の一つとしてスルピリドを検討課題として考えているところです。

* * *

健康食品・サプリメントのエビデンス

The evidence of benefit for food and dietary supplements

長谷川 純一

Junichi Hasegawa

鳥取大学医学部病態解析医学講座薬物治療学

Division of Pharmacotherapeutics, Department of Pathophysiological and Therapeutic Science, Faculty of Medicine, Tottori University

1. スポーツ選手とサプリメント

サプリメント摂取の効果については、スポーツ医学の面でかなり研究が進んでいます。例えば水分摂取が不足すると熱中症などになります。水分を摂取せずに運動を続けていると、体温が非常に上がってしまいますが、水分を摂取すると体温上昇がある程度抑えられるということで、長時間の運動をする際には水分をしっかり取りなさいということが言われています (Fig. 1)。

さらに、その水分を摂取する際に、水分のみではなく、糖質飲料を摂取する。試合の途中でも糖質を補給すると疲労度が減って、十分運動ができる。しかも、それにはどういった糖質がいいのかということまで研究されて、最近はスポーツ医学がさかんになっています (Fig. 2)。

また、トレーニングの段階でどのような栄養摂取法がいいか。例えば食事を取るときに強化選手はハードなトレーニングをしたあとにすぐ食事をします。入浴してゆっくりくつろいでから食事をするのではなくて、すぐ食事をするのには理由があるのです (Fig. 3)。

例えば下肢タンパクを調べると、運動でしっかり筋肉を酷使したあとすぐにタンパク質をしっかり取ると、そこが増強されるということです。例えばタンパク質摂取も、運動前に取っても意味がない。運動直後に摂取するのがいい。また時間が

たって取ってもあまり意味がない。こういった科学的なデータがどんどん積み重ねられています (Fig. 4)。

ちょっと変わったものでクレアチンというのは、本当に意味があるのだろうかと思うと、やはりスポーツの選手というのはサプリメントとしてそういったものを取っています (Table 1)。それは裏付けるデータがあるからです (Fig. 5)。

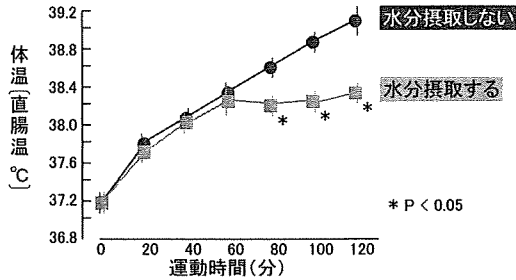
このように、実際に確認されているエビデンスをもとに摂取されている場合は非常にいいのですが、健康食品というのはそうではありません。

2. 保健機能食品制度

一般食品のなかに健康食品というものが入っています。実際に機能があるかどうかという栄養機能について、保健機能食品制度というものができています。特定保健用食品マークが許可されているものは、明らかにエビデンスを持って有用性があるということになると思います (Fig. 6)。年商100億円、200億円といったすごい商品になっているものもあります。

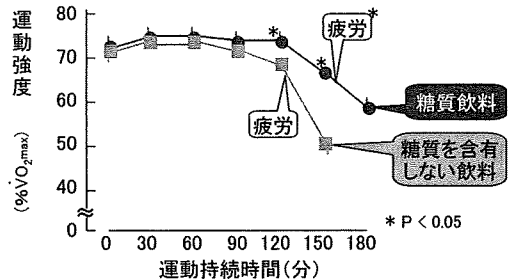
例えばこれはアミールSの話です。もともとはカルピスの副産物だったらしいのですが、プラセボと比較して降圧効果がある。こういったしっかりしたデータがあるものが多いのですが、一般的にお薬外来で効果の有無などについて相談されるようなものは、こういったデータがないものが多

Fig. 1 体温への水分摂取の影響



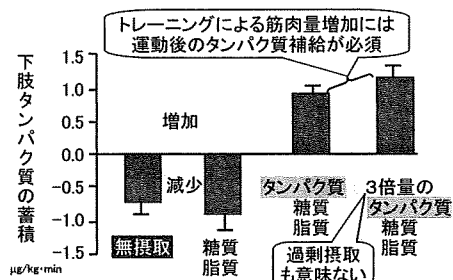
アスリートのための栄養・食事ガイド
第一出版 2001 年より, Montain et al. 1992

Fig. 2 糖質飲料摂取と疲労



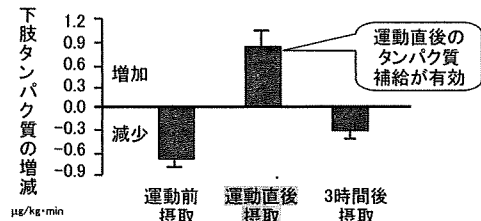
アスリートのための栄養・食事ガイド
第一出版 2001 年より, Coyle et al. 1983

Fig. 3 運動後の栄養素投与の影響



土居達也, 臨床スポーツ医学 19:1153, 2002.
(Levenhagen et al. FASEB J 13:A1025, 1999.)

Fig. 4 運動後のプロテインサプリメント摂取タイミングの影響



土居達也, 臨床スポーツ医学 19:1153, 2002.
(Levenhagen et al. Am J Physiol 280:E982, 2001.)

Table 1 その他のサプリメント

クレアチン

クレアチンリン酸 + ADP ⇌ クレアチン + ATP

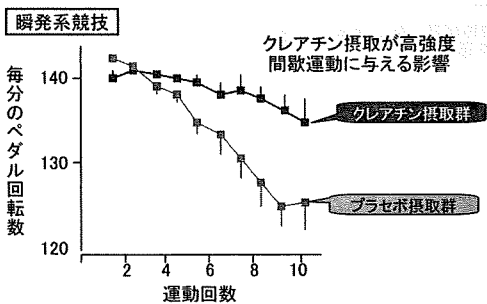
クレアチンは筋肉にクレアチンリン酸として多く含まれ運動中生成された ADP を再度 ATP に変換する

筋肉中にクレアチンリン酸が存在する間は筋中の ATP は減少しない

瞬発的運動のパワーアップを目的としたクレアチン摂取は効果あり???

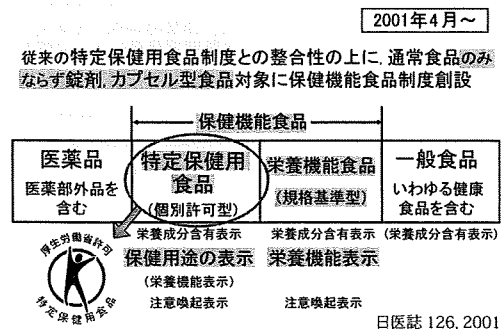
長期摂取や, 大量摂取に注意喚起あり

Fig. 5 クレアチン摂取の効果



杉浦克己, 臨床スポーツ医学 19:1157, 2002. (Balsom et al. 1993.)

Fig. 6 保健機能食品制度



いようです。古来、食習慣があるから安全だろう。漢方医学も含めて、体にどうだというような言い伝えとか、そういうものだけでできているものが多いのではないかと思います (Fig. 7)。

先ほどの特定保健用食品については、作用機序が明確で、無作為化比較試験で有意差があったものがトクホとなっていますが、これはなかなか難しいということで、条件付き特定保健用食品というものが出てきました。こういった比較試験で有意差はなくても、多少傾向は認められた。あるいは無作為化比較試験ではなくてもそれなりのものがあると、条件付き特定保健用食品になる。また機序がはっきりしないものでも、条件付き特定保健用食品として認められています。ここまでなってくるとこういういわゆるお墨付きのあるものでも、本当に大丈夫なのかという気がしてきます (Fig. 8)。

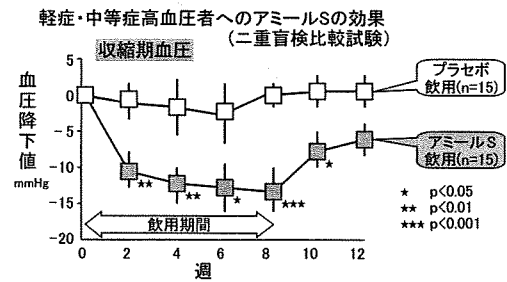
3. 温 (あった) か系サプリメントとしての生姜

ある健康食品メーカーから、温 (あった) か系

サプリということで生姜を売り出したいけれど、その臨床試験ができないものだろうかという相談がありました。まず臨床試験の前に、本当にそういうものがあるかどうか動物実験をしてみました。実際に生姜というのは健胃薬として漢方処方のなかにあります。食習慣といっても、香辛料としてほんのわずか取るようなものを粉末にしてカプセルで飲むということになると、本当に大丈夫なのか。まず消化管に大丈夫なのか (Table 2)。

少なくとも胃に対する障害作用がないことを確認しようと思って、その比較対象としてアスピリンを選びました。すると、アスピリン潰瘍を予防するということがわかり、副産物的な効果が見ら

Fig. 7 臨床試験結果



日本栄養・食糧学会誌 54 : 347-354, 2001.

Fig. 8 2005年2月から条件付き特定保健用食品

条件付き特保の科学的根拠について

現行特保に比べ (1)作用機序 (2)有効性を確認する試験の方法の2方向から審査基準を緩和、条件付き特保とする

試験作用機序	無作為化比較試験 (p ≤ 5%)	無作為化比較試験 (5% < p ≤ 10%)	非無作為化比較試験
明確	現行特保	現行では× 条件付き特保	現行では× 条件付き特保
不明確	現行では× 条件付き特保	現行では× 条件付き特保	×

※ 試験の質の担保、安全性についてのヒトや動物試験、国立健康・栄養研究所等による試験等については、従来通り。



Table 2 生姜のエビデンス

1. 健胃薬としてのアスピリン潰瘍予防効果
2. 温か系サプリメントとしての体温上昇効果
3. メタボ対策サプリメントとしての脂質代謝改善効果

について動物実験を行った

れました (Fig. 9).

次に生姜は体を温めると漢方では言われていますので、温か系サプリとして体温が上昇するのではないかと。その体温上昇が代謝の亢進ということになると、メタボ対策のサプリメントとしていいのではないかと。実際、生姜が脂質代謝を改善する、コレステロールを下げる、トリグリセリドを下げるという報告もありますので、そういうことを確認しようと思って実験しました。

まず、セルロースに懸濁してラットの胃に注入してみました。Fig. 9 上段左の写真がセルロースだけ、上段中および右の写真はアスピリンを懸濁して投与したのですが、出血性潰瘍がしっかりできました。実際に生姜の粉末の場合は何ともないのですが (下段中)、アスピリンを生姜の粉末と同時に投与すると、潰瘍発生在り予防されました (下段右の写真)。これはなぜだろうということ、いま機序をいろいろ検討中ですが、物理的に阻害するというのも考えにくいし、酸性度も変わらなかったし、胃酸分泌も変わらない。粘膜のプロスタグランジンも変わらなかったということ、いまその他の要因をさぐっている最中です。

続いて、温か系サプリといわれることから、体を温めて代謝を亢進させメタボ解消に役立つか否か検討しました。ラットに2%のコレステロールと0.5%のコール酸を加えた餌をずっと投与することによって、高脂血症ラットを作ります。同時

に生姜が2%入った餌を食べさせるとどうなるか。

Fig. 10 は、生姜食を5日間摂取させたときの深部体温と活動度を見ています。ラットの体内にトランスデューサーを内蔵させて、そこから情報を発信させて体外で記録するというものです。これを少し大きくすると (Fig. 10 右)、下線で示す間、ずっと生姜食を食べていますが、この黒いところが夜間に活動しているところ、白いところが昼間休んでいるところです。こうやって体温の上昇をずっと見ていますが、この生姜食を食べる前、食べている最中、食べた後と比較して、まったく有意差がありませんでした。ですから、生姜摂取による体温変化は確認できませんでした。

次に、gingerol という生姜の主成分を腹腔内投

Fig. 9 アスピリン誘発胃潰瘍への生姜の効果

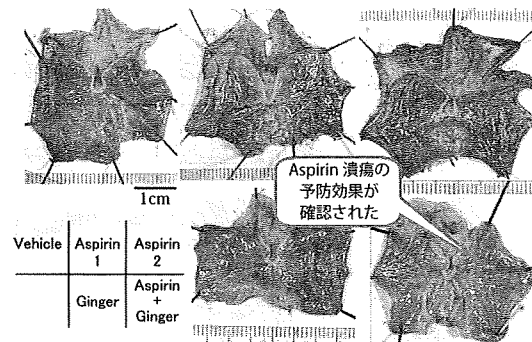
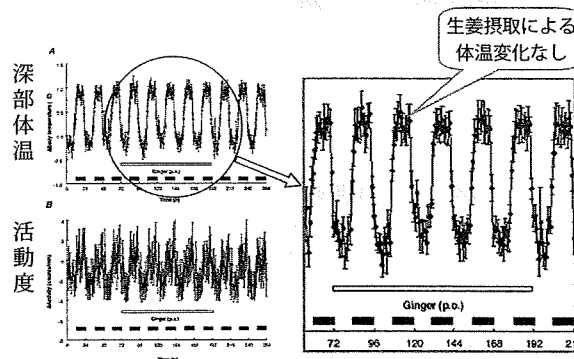


Fig. 10 生姜の体温への影響



Ueki et al., *Eur J Pharmacol* 584: 87, 2008.

与してみましたが、用量依存性に深部体温が低下しました。温か系で体温が上昇するのではなくて、低下という反対の作用が起きました (Fig. 11)。

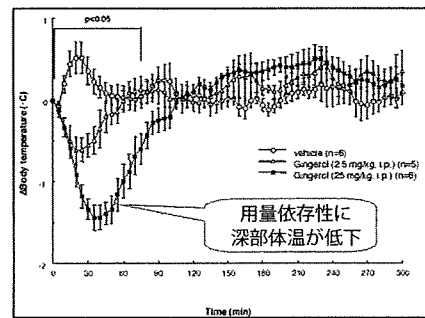
熱放散に有意差はなかったということで、gingerol の体温低下作用は代謝が低下して起こる。こうすることで、代謝を亢進させてメタボを解消というのはまったく否定されてしまいました (Fig. 12)。

高コレステロールを改善するといわれるそのメカニズムを解明すべく、高脂血症発生ラットへの効果を見ました。生姜抽出物は、血清や肝臓のコレステロールを低下させる作用、血清トリグリセリド低下作用などが報告されています。私たちが行ったのは、脂質代謝関連タンパクといわれるレチノール結合タンパク (RBP), 心臓型脂肪酸結合タンパク質 (H-FABP), 皮膚型脂肪酸結合タンパク質 (C-FABP) それぞれの mRNA の発現につ

いて検討してみました (Table 3)。

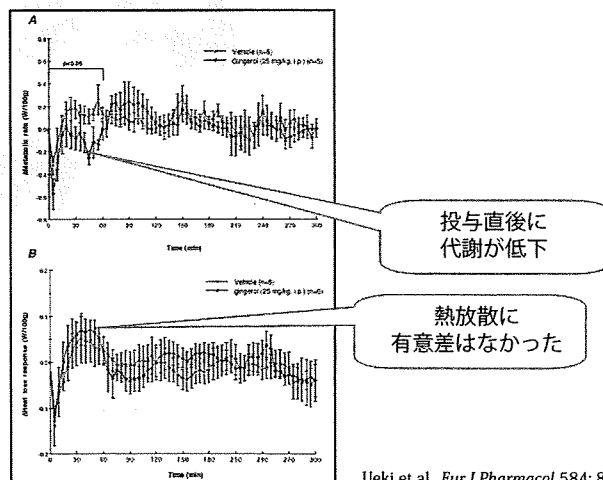
実際にラットに3カ月間、高コレステロール食を食べさせると、しっかりと肝臓に脂質がたくさんたまっています。脂肪肝といった所見が見られますが、同じ食事にさらに生姜を加えたものは、その程度が非常に軽くなっています。ですから、

Fig. 11 Gingerol 腹腔内投与による体温低下



Ueki et al., *Eur J Pharmacol* 584: 87, 2008.

Fig. 12 Gingerol の体温低下作用は代謝低下による



Ueki et al., *Eur J Pharmacol* 584: 87, 2008.

Table 3 高脂血症発生ラットへの効果

生姜抽出物は、血清および肝臓コレステロール低下、血清トリグリセリド低下作用などが報告されている。
脂質代謝関連蛋白である RBP, H-FABP, C-FABP について、高脂肪食摂取による高脂血症発現ラットを用い、それら蛋白の mRNA 発現について検討した。

組織学的に見ると、明らかに脂肪肝の発生を少し抑制している、程度を軽くしているということがわかりました (Fig. 13).

肝のRBPmRNAの発現を見てみると、生姜群のほうが生姜の入らないものよりも少ない傾向があります (有意差なし)。コントロール群に比べると明らかに高いのですが、多少少ない傾向がありました (Fig. 14).

そのほか脂肪組織では、RBP、心臓型のFABP、皮膚型のFABPともに、高コレステロール食で高いということがはっきりわかりました。高脂血症では明らかにこれが上がるということが確認できましたが、生姜で改善するかどうかというのは多少傾向が見られるものもあったという程度です (Fig. 15).

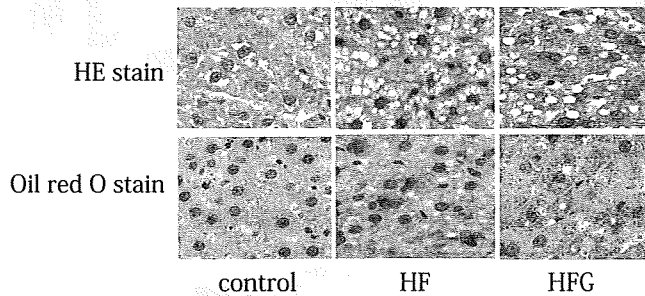
ただ、体重増加率が平均以下だったもので比べてみると、このように変化がありましたので、もしかしたらあるいは個体によっては有用性がある可能性も否定できないと考えられます (Fig. 16).

今回の生姜の実験結果としては、健胃薬としてのアスピリン潰瘍予防効果がありました。機序はまだ不明です。温か系サプリメントとしての体温上昇効果は否定的、逆でしたが、メタボ対策としては可能性が否定できないので、これはやはり臨床試験が必要だろうと思います (Fig. 17).

4. 臨床試験によるエビデンスが必要

実際にいろいろ調べてみると、患者さんがたくさん飲んでいいるビタミンCやEなどのサプリメント

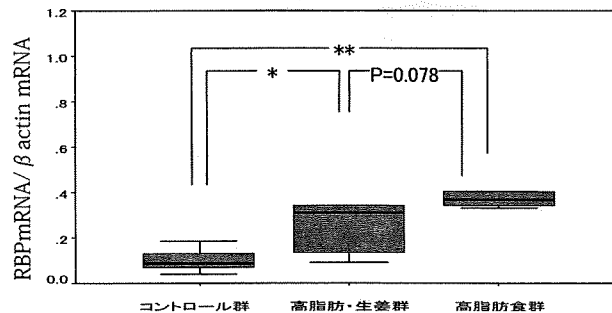
Fig. 13 生姜は脂肪肝を軽減する



Upper panels: fatty degeneration (steatosis) of liver was observed in HF and HFGs but not controls. These fatty changes comprising tiny and large vacuoles and pleomorphic nuclei were more prominent in HF than in HFGs. Lower panels: Oil red staining revealed that the vacuoles contain lipids, with lipid droplet accumulation observed in both HF and HFGs. Overall, fatty liver changes were more prominent in the HF group than in the HFG group. (× 400)

Matsuda et al., Life Sciences, 2009.

Fig. 14 肝 RBPmRNA 発現量比



高脂肪食群および高脂肪・生姜群の肝 RBPmRNA はコントロール群に比べて有意に高かった (* : p<0.05, ** : p<0.005).

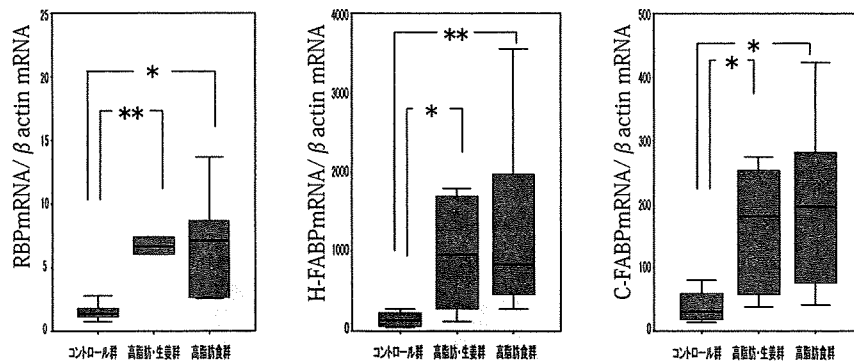
高脂肪・生姜食群の肝 RBPmRNA は高脂肪食群に比べて低い傾向があった。

ント、コエンザイム Q10 などは、「Circulation」によると、勧めるべきではない。有効性が証明できず、有害な可能性もあるということになっています。ビタミン E サプリメントにしても、高用量の投与だと逆に死亡のリスクが高まる。高用量になると危ない可能性があるということが言われています (Table 4)。

日本循環器学会の食事のガイドラインでは、ホモシステインを減らす可能性があるということで

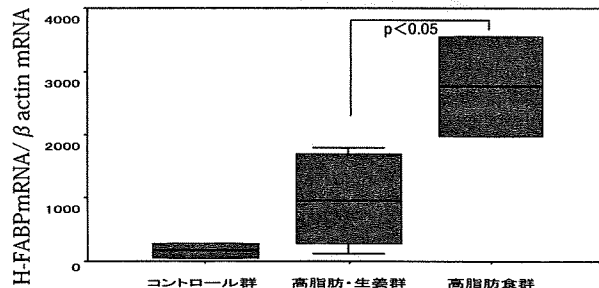
あるものが推奨されています。実はあるホームページに、動脈硬化はメチオニン代謝の異常が原因であり、ホモシステインの増加が悪い。そのホモシステインを減らすことによって動脈硬化を予防しようということで、葉酸と B₁₂ でメチオニンのほうへ向かわせる。あるいは B₆ を加えることによって、システインのほうに代謝させる。こうすることでホモシステインを減らせばいいのではないかとされています。実際、疫学

Fig. 15 脂肪組織の脂質代謝関連遺伝子発現量比



高脂肪・生姜食および高脂肪食群の脂肪組織 RBPmRNA, H-FABPmRNA, C-FABPmRNA は、コントロール群に比べて有意に高かった。 * : p<0.05, ** : p<0.01

Fig. 16 低体重増加率平均値未満のラットでの脂肪組織 H-FABPmRNA 発現量比



体重増加率平均値未満の高脂肪・生姜食群の脂肪組織 H-FABPmRNA は高脂肪食群に比べて有意に低かった。

Fig. 17 生姜の実験結果

1. 健胃薬としてのアスピリン潰瘍予防効果
→ 確認できた
2. 温か系サプリメントとしての体温上昇効果
→ 否定的
3. メタボ対策サプリメントとしての脂質代謝改善効果
→ 可能性あり, 臨床試験必要

調査では、こういった両ビタミンが少ない人よりも多い人が、半分に減っていたという報告もあるようです (Fig. 18).

実際に取るとどうなるかということも多く実施しているのがアメリカです。これは「New England Journal of Medicine」に載っていましたが、実際にその三者を取った場合、急性心筋梗塞7日以内の患者をビタミン治療群とプラセボ群に分け、突然死などを指標に4年間観察しています。実際には危険性低下作用がなかったというより

も、増えてしまった。全部取ったほうが突然死は増えたということで、実は有害であるという報告がなされました (Fig. 19).

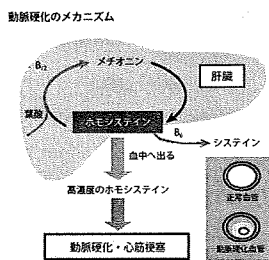
節々の健康ということで使われているグルコサミンとコンドロイチンは有効なのか。変形性膝関節症の患者で検討したのですが、プラセボ、グルコサミン、コンドロイチン、その両方、およびNSAIDで比較しています。1カ月投与した段階ではほとんど有意差がない。24週になるとなぜか少し有効性が増しますが、プラセボと比べて有意

Table 4 一流国際医学雑誌の報告

- AHAのガイドライン：医師は心血管疾患のリスク軽減目的で、閉経後ホルモン補充やガーリック、ビタミンC、Eサプリメント、CoQ10を勧めるべきでない (クラスIII：有効性が証明できず、有害な可能性もある) (Circulation 107: 2979-2986, 2003)
- MillerらのビタミンEサプリメント摂取に関するメタ分析高用量(400 IU/日以上)のビタミンEを投与した11件中9件の試験で、対照群よりビタミンE投与群の全死亡のリスクが増加(ビタミンEの高用量投与は避けるべき) (Ann Intern Med 142: 37-46, 2005)

Fig. 18 動脈硬化を起こす？ ホモシステイン

動脈硬化にメチオニン代謝の異常が原因



ホモシステインはアミノ酸の一種アミノ酸の1つに「メチオニン」がある。メチオニンは肝臓の機能をアップさせるが、このメチオニンが代謝される時、一時的にできるのがホモシステイン。ホモシステインはメチオニン、あるいはシステインに代謝されるが、代謝経路に異常が生じると、血中のホモシステイン量が上昇し、動脈硬化の要因となる。

3 ビタミン B₆, B₁₂, 葉酸がカギ

どうすればメチオニン、あるいはシステインへの代謝を進められるか。そのためには、ビタミン B₆, B₁₂, 葉酸を充分にとることが必要。米ハーバード大学のエリック・リム助教は、葉酸を 696μg、ビタミン B₆ を 4.6mg 摂取している人は、両ビタミンが少ない人よりも、心筋梗塞などの冠動脈疾患リスクが半分に減っていると報告。日本の栄養所要量。食事をバランスよくとることが重要だが、不足する場合ビタミン剤などで補うことが肝要。

ビタミン B ₆	成人男性	1.6mg	女性	1.2mg
ビタミン B ₁₂	成人	2.4μg		
葉酸	成人男性	200μg	女性	180μg

某薬品会社の「健康一番」というHPから

差はありません (Fig. 20).

しかし、よく見るとプラセボの有効性が非常に高い(有効率6割). これに参加して最後まで残っていた人というのは、効いている人しか残っていない。これは効かないと思ってやめている人は最後まで残っていないので、終了した時点でプラセボもサプリメントも比較的有效率が高かったのではないかと思います。しかし意外なことに痛みの強い人だけを抽出すると著効を示している例があったと記載されています。

ですから、サプリメントという場合も、絶対に無効ということも言い切れません。私も外来で「どうでしょうか」と言われたときには、「なかには効く人もいるみたいなので、いいようだったら続けてもいいのではないですか」と言っています。すべて否定ばかりしていると患者さんの信頼を失

いそうですので、有害作用がないもの、あるいは明らかな相互作用で否定すべきではないものについては、ある程度許容した返事をしています。

<質疑応答>

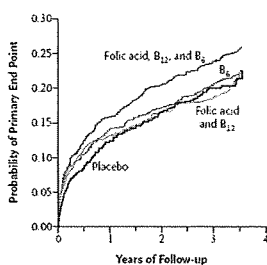
大橋 サプリメントに関するエビデンスの情報を収集するものはあるのですか。

長谷川 FDA など公的機関のホームページに詳細に出ているようです。

大橋 そのエビデンスというのはしっかりしたものですか。

長谷川 エビデンスの出典について載っているはずですが、実際には動物実験は多く進んでいるものの、その後どれだけ臨床試験にまで進んでいるかは疑問です。

Fig. 19 ホモシステイン低下療法は心筋梗塞後の二次予防効果もないどころか有害である



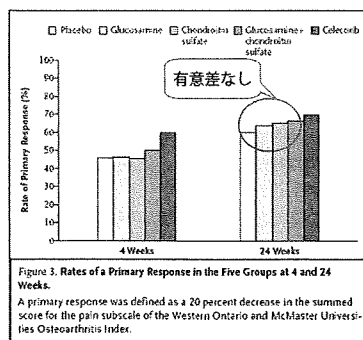
急性心筋梗塞7日以内の患者3,749人をビタミン治療群とプラセボ群に分け心筋梗塞、脳血管障害、冠疾患による突然死を示標に4年間観察

結論

- 心筋梗塞後のビタミンB治療による心血管系疾患再発の危険性低下効果なかった
- しかも複合ビタミンB治療の危険な作用が示唆された
- 従って同治療は推奨しない

Bonaa et al. NORVIT Trial Investigators *N Engl J Med* 354:1578-88, 2006

Fig. 20 関節痛にグルコサミン (1,500mg /日) とコンドロイチン (1,200mg /日) は有効か?



痛みのある変形性膝関節症患者1,583人を5群に8割弱が終了

本研究の問題点

- プラセボの高い有効率 (60.1%)
- 痛みの比較的軽い人が多かったためか
- 効果がないため途中でやめた人が Celecoxib 群以外では比較的多い

痛みの強い人だけを抽出すると有効

Clegg et al. *NEJM* 354:795-808, 2006

パネルディスカッション3：食品、サプリメントの臨床エビデンス

特定保健用食品（トクホ）の臨床評価

Clinical evaluation of food for specified health use (FOSHU)

平山 佳伸

Yoshinobu Hirayama

大阪市立大学大学院医学研究科医薬品・食品効能評価学

Osaka City University, Graduate School of Medicine, Drug and Food Clinical Evaluation

1. 食品の機能性と特定保健用食品

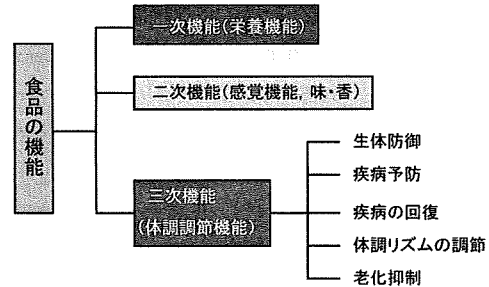
トクホは食品のなかではありますが、1980年代に文科省の大きな科研費がついて、食品の三次機能を整理するという研究班が2回ぐらい組織されています。主に農学系の先生方が実施されていたようですが、このような効果があるということが研究レベルでは整理されています (Fig. 1)。

医薬品と食品は、両方とも口から摂取しますが、規制の法律体系が違います。医薬品は個別承認、食品のほうは原則自由であり、一部規格基準があって、あるものについてはそれを守らないといけないということですが、新しいものを持ち込むときには、害さえなければ人間は何でも食べま

すので、原則自由になっています (Fig. 2)。

食品のなかにこのような保健機能食品がありますが、トクホに関しては個別許可、栄養機能食品については規格基準型があるという規制になって

Fig. 1 食品の機能



「食品機能の系統的解析と展開」(1984-86 文部省科研費特別研究)より

Fig. 2 医薬品・食品の規制

