

**MEDWATCH**

FORM FDA 3500A(1/09) (続き)

Page 2 of \_\_\_\_\_

FDA 記入欄

**F. 販売業/輸入業記入欄 (機器の場合記入)**

1. 該当するほうにチェック <input type="checkbox"/> 販売業 <input type="checkbox"/> 輸入業		2. 販売業/輸入業報告書番号	
3. 販売業または輸入業者名/住所			
4. 担当者		5. 電話番号	
6. 販売業/輸入業者が本事実 について確認した年月日 (mm/dd/yyyy)		7. 報告の種類 <input type="checkbox"/> 初回 <input type="checkbox"/> 追加報告#	8. 報告日 (mm/dd/yyyy)
9. 医療用機器の経年数		10. 有害事象コード(コードマニュアル参照) 患者コード ____ - ____ - ____ 医学的処置物質コード ____ - ____ - ____	
11. FDAに報告しましたか <input type="checkbox"/> はい _____ (mm/dd/yyyy) <input type="checkbox"/> いいえ		12. 本事象が発生した場所 <input type="checkbox"/> 病院 <input type="checkbox"/> 外来診断施設 <input type="checkbox"/> 自宅 <input type="checkbox"/> 巡回外科施設 <input type="checkbox"/> 療養施設 <input type="checkbox"/> 外来治療施設 <input type="checkbox"/> その他 _____	
13. 製造会社に報告しましたか <input type="checkbox"/> はい _____ (mm/dd/yyyy) <input type="checkbox"/> いいえ			
14. 製造会社名/住所			

**G 全製造業者**

1. 担当部署-名称/住所 (医療用機器の製造場所も)		2. 電話番号	
4. 製造会社が情報を 受けた日 (mm/dd/yyyy)		3. 情報源 (該当するもの全て にチェック) <input type="checkbox"/> 海外 <input type="checkbox"/> 研究 <input type="checkbox"/> 文献 <input type="checkbox"/> 消費者 <input type="checkbox"/> 医療専門職 <input type="checkbox"/> 販売店 <input type="checkbox"/> 企業代表者 <input type="checkbox"/> 卸売り業 <input type="checkbox"/> その他 _____ _____ _____	
6. 計画書# (INDの場合)	5. (A)NDA# _____ IND# _____ STN# _____ PMA# _____ 510(k)# _____		
7. 報告の種類 <input type="checkbox"/> 5日 <input type="checkbox"/> 30日 <input type="checkbox"/> 7日 <input type="checkbox"/> 定期的 <input type="checkbox"/> 10日 <input type="checkbox"/> 初回 <input type="checkbox"/> 15日 <input type="checkbox"/> 追加報告 # _____	併用物質 <input type="checkbox"/> はい 1938年以前 <input type="checkbox"/> はい 市販物質 <input type="checkbox"/> はい 市販物質 <input type="checkbox"/> はい		
9. 製造報告書番号	8. 有害事象継続期間		

**H. 機器製造会社のみ記入**

1. 報告事象の種類 <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 重篤な外傷 <input type="checkbox"/> 機能不全 <input type="checkbox"/> その他: _____		2. 追加報告の種類 <input type="checkbox"/> 補正 <input type="checkbox"/> 追加報告 <input type="checkbox"/> FDAの要求に応じる <input type="checkbox"/> 機器の調査	
3. 機器は製造会社によって調査されたか <input type="checkbox"/> 未返却 <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> 評価概要添付した <input type="checkbox"/> いいえ (調査されていない理由を添付)またはコードを記載		4. 製造年月日 (mm/yyyy)	
6. 評価コード(コードマニュアル参照) 方法 _____ - _____ - _____ - _____ 結果 _____ - _____ - _____ - _____ 結論 _____ - _____ - _____ - _____		5. 単独使用と記載されているか <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	
7. 改善措置を行う場合チェックする <input type="checkbox"/> 回収 <input type="checkbox"/> 通知 <input type="checkbox"/> 修理 <input type="checkbox"/> 調査 <input type="checkbox"/> 代替 <input type="checkbox"/> 患者によるモニタリング <input type="checkbox"/> 表示記載 <input type="checkbox"/> 改良/調整する <input type="checkbox"/> その他 _____		8. 処置物質の使用方法 <input type="checkbox"/> 初回 <input type="checkbox"/> 再使用 <input type="checkbox"/> 不明	
9. 本件が21USC 360(f)にもとづいてFDAに報告されている場合、訂正/移転報告書番号			
10. <input type="checkbox"/> 製造者の追記事項 およびまたは <input type="checkbox"/> 修正データ			

米国健康福祉省米国食品医薬品庁  
Office of Chief Information Officer (HFA-710)  
5600 Fishers Lane  
Rockville MD 20857

OMBの声明  
代理店は、責任能力のない者から報告される最新の  
OMB管理番号の表示のない収集は管理も後戻りしな  
い。

この住所に返信しないで下さい。

厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)  
分担研究報告書

“健康食品における安全性確保を目的とした基準作成のための  
行政的研究”研究班

『栄養療法についての有効性・安全性についての情報収集』

平成 21 年 12 月 28 日

分担研究者 東口 高志(藤田保健衛生大学医学部外科・緩和医療学講座教授)  
研究協力者 飯島 正平(箕面市立病院外科主任部長)  
清水 敦哉(済生会松阪総合病院内科部長)  
二村 昭彦(藤田保健衛生大学七栗サナトリウム医療技術部薬剤課)  
祖父江和哉(名古屋市立大学大学院医学研究科麻酔・危機管理医学分野 教授)  
岸 和廣(金城学院大学生活環境学部食環境栄養学科 准教授)  
名徳倫明(大阪大谷大学薬学部薬学科臨床薬剤学講座 准教授)  
磯崎泰介(聖隷浜松病院腎臓内科 腎臓センター長)  
篠田純治(トヨタ記念病院内分泌科部長 栄養科部長)  
児玉佳之(藤田保健衛生大学医学部外科学・緩和ケア講座助教)

## 研究要旨

現行の特別用途食品は、昭和 48 年(1973 年)の制度化以来、特段の見直しがなされないまま月日を経てきた感があったが、平成 21 年(2009 年)に至り、濃厚流動食品を加えた新しいカテゴリーの栄養食品に対する制度改革がなされようとしている。これまでの特別用途食品制度は、栄養管理が医療・治療の基盤を担っているという認識が高まるなか制度として既に古く、科学的・医学的根拠に基づいたものではないといった問題が指摘されてきた。また、これまで医療施設を中心に用いられてきた病者用食品や高齢者用食品においては、栄養サポートチーム(Nutrition Support Team:NST)の急速な普及に応じて、従来には汎用されなかった濃厚流動食品や咀嚼・嚥下困難者用食品などの開発・普及が目覚しく、この濃厚流動食品や特殊用途の食品を含めた幅広い品目に対応できる制度に改革する必要がある。

そこで特別用途食品の制度改革を目指し、平成 18 年度には厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)にて実施された“特別用途食品制度のあり方に関する研究”のなかで『医療機関における栄養療法の実態をふまえた制度のあり方と素案の作成』を行った。次いで、平成 19 年度および 20 年度にはこれら制度改革案の基準設定を医学的な立場から検証するために、平成 18 年度に提言した各種用途別(疾患別あるいは症状別)の食品群におけるその有効性と安全性についての情報収集を行うとともに、収集資料をデータベース化し、加えて臨床現場の専門的な立場からコンセンサスの統一をはかり、これら食品の審議判定の骨子となるべき基準の作成に寄与するとともに、新たに全国のNSTに協力を求め実際の臨床現場での特別用途食品の使用状況を調査したのでその成績を報告した。

そして平成 21 年度には、特別用途食品制度が総合栄養食品(特別用途食品)制度として 35 年振りに改正された。各種栄養素が配合される「総合栄養食品」に対する潜在ニーズは大きいとみられ、新制度の普及次第ではビタミン・ミネラルなどの微量栄養素材料の市場拡大とともに栄養機能食品に対する国民の関心がさらに高まることが予想される。その将来動向の拡大を踏まえ、今後、健康食品の枠組みや基準の作成が必要になることを視野にいれ、今回、平成 18 年度に提言した各種用途別(疾患別あるいは症状別)の食品群における栄養機能食品およびサプリメントの有効性と安全性についての情報収集を行うとともに、収集資料をデータベース化した。また、前年度に引き続き全国の NST 調査により特別用途食品および栄養機能食品の使用状況について調査したのでその成績についても報告する。

はじめに

サプリメントと呼ばれる栄養補助食品は、「栄養成分を補給し、又は特別の保健の用途に適するものとして販売の用に供する食品のうち、錠剤、カプセル等通常の食品の形態でないもの」と定義されている。また、保健機能食品制度では、いわゆる栄養補助食品のうち、規格基準に適合した場合は、「栄養機能食品」と名称定義されている。アメリカでは DSHEA(Dietary Supplement Health and Education Act)によって、サプリメントはハーブ、ビタミン、ミネラル、アミノ酸等の栄養素を一種類以上含む栄養補給のための錠剤、カプセル、粉末、液状など通常の食品の形態でない製品であると定義されている。しかしながら、わが国での一般的なサプリメントの定義は曖昧であり、サプリメントを扱った書物では、錠剤やカプセル等通常の食品の形態でない栄養補助食品のみでなく、医薬品、医薬部外品、特定保健用食品、一般食品(健康補助食品)も含めて記されている。すなわち、サプリメントに該当する食品であるかどうかという識別はメーカーやユーザーにより任意に行われているといえる。われわれは、これらの背景をふまえて特別用途食品につづき、サプリメントに関する情報を収集し、エビデンスとして信頼性の高いものを抽出した。

調査対象データの抽出とデータベースの基盤作成

基準の設定が求められる以下の各食品区分について、エビデンスのデータソースとして主に Pubmed と医中誌を用いて、平成 14 年(2002年) 1月1日～平成 19 年(2007年) 12月31日の 6 年間に於ける英文および邦文の文献検索を実施した。検索用語は各疾患名とサプリメントあるいは食品、などとし、Randomized Control Trial(RCT) および Meta-Analysis、practice guideline の条件で絞込みをかけた。【 】についてエビデンスレベルを以下のように分類した。

【Grade A】: 複数のランダム化比較試験のメタ分析による, 【Grade B】: 少なくとも1つのランダム化比較試験による, 【Grade C】: 少なくとも1つのよくデザインされた非ランダム化比較試験による, 【Grade D】: 比較研究や倉庫研究, 症例対照研究など, よくデザインされた非実験的記述的研究による, 【Grade E】: 専門家委員会の報告や意見, あるいは権威者の臨床試験, 【Grade G】: ガイドライン

#### 1. 脳・神経疾患用食品

1) 医中誌による検索: 「脳疾患」での検索では 3397 件がヒットしたが、これに「メディカル」、「medical」、「サプリメント」、「supplement」、「食事」、「diet」あるいは「食品」をそれぞれ掛け合わせると 73 件から 1 件の

間に絞られた。また同時期において、「神経疾患」での検索では 7530 件がヒットしたが、これに「メディカル」、「medical」、「サプリメント」、「supplement」、「食事」、「diet」あるいは「食品」をそれぞれ掛け合わせると 155 件から 3 件の間に絞られた。しかしながら、これらは理学的治療や薬物治療の論文で占められており、エビデンスの高いサプリメント摂取に関わる論文は無かった。

すなわち、現時点において脳・神経疾患用サプリメントの基準作成は不可能と判断した。その理由としては、①乳幼児や妊婦、授乳婦に多価不飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸を摂取し、児の神経発達を観察した論文が数報あるが、サプリメントと脳・神経疾患との関係を明らかにした論文ではなかった。②脳卒中患者におけるエネルギーやたんぱく質摂取量確保の必要性を示唆するガイドラインがあるが、具体的な数値を設定する根拠に至っていない。③初期パーキンソン病への CoQ10 大量摂取を行った論文があるが、ADL の一部の項目に改善がみられたにとどまり、顕著な病状改善があったとは判断できなかった【GradeB】。

脳疾患	3397
1+メディカル	23
1+medical	73

1+サプリメント	1
1+supplement	2
1+食事	70
1+diet	24
1+食品	31

神経疾患	7530
1+メディカル	81
1+medical	154
1+サプリメント	11
1+supplement	3
1+食事	155
1+diet	55
1+食品	77

2) Pubmed による検索:「cerebral nerve disease」での検索では 7419 件がヒットしたが、これに期間や研究デザインの検索語を掛け合わせると 72 件に絞られた。これらの中には精神疾患へのサプリメントの有効性をみた論文等もあったが、被験者数が少なく本データベースへ採用しなかった。小児への多価不飽和脂肪酸投与が早産児の脳の発達に与える影響や、視覚機能や精神学的な有効性を検討した論文4件をデータベースに採用した。また、初期パーキンソン病における CoQ10 サプリメント大量摂取の論文をデー

データベースに採用した。

一方、β-カロテンの大量摂取とがんとの関連を検討した論文があるが、日本人の食事摂取基準では、β-カロテンの耐容上限量は設定していない【Grade G】。しかしながら、サプリメントとして高濃度のβ-カロテン摂取を継続することについては発がんを示唆する報告もあり、さらなる研究報告を要するものと思われる。

ビタミンCについては、日本人の食事摂取基準において耐容上限量を策定していないが、サプリメントとしてビタミンCを1g/日以上摂取することを推奨できないとしており【Grade G】、この記述を採用することが望ましい。

ビタミンEについては、日本人の食事摂取基準において耐容上限量を策定している。その量は健康成人男性(平均体重62.2kg)に対してα-トコフェロール800mg/日を基準としており【Grade G】、他の論文と比較しても大量のビタミンE投与を検討した結果と考えてよい。この記述を採用することが望ましい。

セレンについては、サプリメントとして200μg/日を7.7年間摂取した結果をまとめた論文がある【Grade B】。日本人の食事摂取基準では、日本人の平均的なセレン摂取量を100μg、健康被害発生防止の観点からのサプリメント摂取量を200μgとし、許容上限摂取量の最大値を300μgとしている。この記述を採用す

ることが望ましい。

CoQ10に関しては、代謝性強心剤として30mg/日を基準とした薬剤として扱われてきた。2006年に食品安全委員会が示した「評価書 コエンザイムQ10」によれば、CoQ10の安全な摂取上限量を定めることは困難であると結論づけた。2007年度までの論文検索の結果、日本においても900mg/日の可溶化CoQ10投与(4週間)が行われていたことがわかったが【Grade B】、46例ことどもり、十分な安全性が確保できているとは言いきれない。一方、2型糖尿病患者に200mg/日のCoQ10を12週間投与した研究では抗HbA1c値の低下がみられたが、酸化性がみられなかったとしている【Grade B】。抗酸化サプリメントとしてCoQ10を検討する際には、十分な抗酸化性を発揮し、かつ安全な摂取量の設定が必要である。加えて可溶化処理がどの程度の吸収特性の差を示すのかなど、今後さらに検討する必要がある。

「cerebral nerve disease」	7419
1 + limits: Publication Date from 2002/01/01 to 2007/12/31, Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, English	72

## 2. 心疾患用食品

1) 医中誌による検索: 論文公表期間を2002年から2008年とした。

「高血圧」では 37562 件、「サプリメント」で絞り込むと 29 件となった。また、「ビタミン」「葉酸」「アルギニン」「イソフラボン」「コエンザイム Q10」「魚油」でそれぞれ絞り込むと 4 件、39 件、11 件、25 件、47 件、52 件となった。内容を検討したが、多くが総説であり、データベース採用にはいたらなかった。採用にいたらなかった論文によれば、ポリフェノール(カテキン、アントシアニン、イソフラボンなど)、抗酸化ビタミン、魚油、n-3 脂肪酸、コエンザイム Q10、葉酸、ラクトリペプチド、オリゴペプチド、ゲニポシド酸などの動脈硬化、高血圧への効果の可能性が示唆されているが、いずれも今後のエビデンスの蓄積が必要とされている。

高血圧	37562
1+サプリメント	29
2+ランダム化比較試験 or 準ランダム化比較試験 or メタアナリシス or 診療ガイドライン	0
1+ビタミン	4
1+葉酸	39
1+アルギニン	11
1+イソフラボン	25
1+イソフラボン+ランダム化比較試験	1

1+コエンザイム Q10	47
1+コエンザイム Q10+ランダム化比較試験 or 準ランダム化比較試験 or メタアナリシス or 診療ガイドライン	0
1+魚油	52
1+魚油+ランダム化比較試験	2

次に、「心不全」では 20702 件、「サプリメント」で絞り込むと 3 件となった。内容を検討したが、すべて総説であり、データベース採用にはいたらなかった。

高血圧	20702
1+サプリメント	3
2+ランダム化比較試験 or 準ランダム化比較試験 or メタアナリシス or 診療ガイドライン	0

また、「心疾患」では 127676 件、「サプリメント」で絞り込むと 15 件となった。内容を検討したが、すべて総説であり、データベース採用にはいたらなかった。

心疾患	127676
1+サプリメント	15
2+ランダム化比較試験 or 準ランダム化比較試験 or メタアナリシス or	0

診療ガイドライン	
----------	--

2) Pubmed による検索:論文公表期間を 2002 年から 2008 年とした。

「hypertension」では 83064 件、「supplementation or supplement」で絞り込むと 264 件となった。さらに、「randomized controlled trial」「meta-analysis」「practice guideline」でそれぞれ絞り込むと 49 件、12 件、1 件となった。うち、エビデンスレベルの高い研究 6 件とガイドライン 1 件を採用とした。軽度高血圧に対するアルファリノール酸投与【Grade B】、高容量の魚油の投与【Grade A】、ポリフェノール投与【Grade B】は降圧作用があるとの報告がある。2004 年に発表されたカナダの高血圧治療ガイドラインによれば、研究の質が高くないことから、抗酸化成分や魚油の摂取は推奨にはいたっていない【Grade G】。また、電解質に関しては、ナトリウム制限食品に関しては確立されたことであり、今回のデータベースには含めない。カルシウム、カリウム、マグネシウムについては、明確な降圧作用は認められない【Grade E】。一方、単一成分ではないが、DASH 食(Dietary Approaches to Stop Hypertension diet; 欧米食事ではカルシウム・カリウム・マグネシウム・食物繊維が豊富、脂肪・コレステロールが少ない)の降圧効果が報告され、カナダガイドラインでも

【Grade D】としており【Grade G】、カルシウム・カリウム・マグネシウム組み合わせによる効果は可能性はある。

Hypertension	83064
1+supplementation or supplement	264
2+RCT	49
2+meta-analysis	12
2+practice guideline	1

次に、「chronic heart failure」では 10503 件、「supplementation or supplement」で絞り込むと 55 件となった。さらに、「randomized controlled trial」「meta-analysis」「practice guideline」でそれぞれ絞り込むと 9 件、0 件、0 件となった。うち、比較的エビデンスレベルの高い研究 5 件を採用とした。ビタミン D は、慢性心不全患者における生存率には影響を与えないが、抗炎症性サイトカインであるインターロイキン 10 を増加させ、さらなる炎症誘発を抑制する可能性がある【Grade B】。葉酸は、健常人における研究で、慢性心不全の指標とされるホモシスチンや N-terminal pro-brain natriuretic peptide の低下作用を持つ可能性が指摘されている【Grade C】。コエンザイム Q10 は、左心室機能改善や運動耐容能の改善が期待できる【Grade C】。n-3 脂肪酸は、慢性心不全患者において問題となる血管内皮細胞機能障害を改善し、

血管拡張性を改善する可能性がある【Grade C】。  
いずれの研究も対象数が少なく、今後の研究が必要と考える。

chronic heart failure	10503
1+supplementation or supplement	55
2+RCT	9
2+meta-analysis	0
2+practice guideline	0

また、「cardiovascular disease」では 420653 件、「supplementation or supplement」で絞り込むと 428 件となった。さらに、「randomized controlled trial」「meta-analysis」「practice guideline」でそれぞれ絞り込むと 68 件、5 件、1 件となった。うち、エビデンスレベルの高い研究 8 件を採用とした。抗酸化成分(ビタミン C、βカロテン、セレン)やビタミン B 群(ビタミン B6、B12、葉酸)の動脈硬化抑制効果は期待できない【Grade A】、心疾患を有する患者への葉酸投与は心血管疾患発症や死亡率に影響を与えない【Grade A】、健康女性へのビタミン E 投与は心血管イベント発生の予防効果はない【Grade B】といったビタミン類の効果を疑問視する報告が多い。さらには、1 日 400IU 以上の高容量ビタミン E 投与は死亡率を増加させる可能性があるとの報告もあり、注意を要する【Grade A】。一方で、1 日 1200IU の高容量ビタミン E 投与は、冠動

脈疾患患者における酸化と炎症のマーカーは低下することから【Grade B】、抗酸化・抗炎症作用は認められるようであり、ビタミン類の投与は慎重に判断する必要がある。L-アルギニン、一酸化窒素の基質であり、血管内皮細胞機能改善が期待できるが、心筋梗塞後患者に対しては心拍出量改善効果はなく、かえって死亡率増加につながる可能性が【Grade B】、L-アルギニン投与は慎重に行う必要がある。n-3 脂肪酸あるいは魚油(αトコフェロールは除く)は、心血管疾患発症後の死亡率低下、心筋梗塞、心臓死や突然死軽減がある。また、初発の心血管疾患発症の予防効果もあるが、やや弱い【Grade A】。一方、ICD 埋め込み患者における死亡率低下効果はない【Grade A】、植え込み型除細動器使用患者への魚油投与は心室頻拍や心室細動再発のリスクを減少させない【Grade B】。ほとんどコホート研究では、魚消費量は死亡率と有害な心イベント発生に関連する【Grade A】。

cardiovascular disease	420653
1+supplementation or supplement	428
2+RCT	68
2+meta-analysis	5
2+practice guideline	1

### 3. 肺疾患用食品

1) 医中誌による検索: 論文公表期間を 2002 年から 2008 年とした。

「慢性閉塞性肺疾患」では 6425 件、「サプリメント」で絞り込むと 3 件となった。また、「ビタミン」「亜鉛」「ポリフェノール」「魚油」でそれぞれ絞り込むと 21 件、2 件、0 件、9 件となった。多くは、議事録や総説であり、採用対象とはならなかった。採用にはいたらなかった総説のひとつによれば、慢性閉塞性肺疾患に対する中鎖脂肪酸、n-3 脂肪酸、分枝鎖アミノ酸強化、コエンザイム Q10、抗酸化ビタミンを組み合わせた栄養剤による呼吸筋力改善、運動能改善、自覚症状改善などの可能性が示唆されている。

慢性閉塞性肺疾患	6425
1+サプリメント	3
1+ビタミン	21
1+亜鉛	2
1+ポリフェノール	0
1+魚油	9

次に、「呼吸促迫症候群」では 3522 件、「サプリメント」で絞り込むと 0 件となった。また、「ビタミン」「亜鉛」「ポリフェノール」「魚油」でそれぞれ絞り込むと 0 件、0 件、0 件、3 件となった。「魚油」については、エイコサペンタエン酸、ガンマリレン酸、抗酸化物質を豊富に含んだ特定の経腸栄養

剤に関する総説であり、採用対象とはならなかった。

呼吸促迫症候群	3522
1+サプリメント	0
1+ビタミン	0
1+亜鉛	0
1+ポリフェノール	0
1+魚油	3

2) Pubmed による検索: 論文公表期間を 2002 年から 2008 年とした。

「chronic obstructive pulmonary disease」では 14137 件、「supplementation or supplement」で絞り込むと 63 件となった。さらに、「randomized controlled trial」「meta-analysis」「practice guideline」でそれぞれ絞り込むと 15 件、22 件、1 件となった。エビデンスレベルが高い論文を優先し、5 論文を採用とした。多価不飽和脂肪酸による運動能の改善【Grade B】、クレアチンによる筋力改善(ただし運動耐容能改善はなし)【Grade B】、安定した肥満 COPD 患者に対する高炭水化物食品による運動機能改善【Grade B】、ビタミン E【Grade C】による血中酸化物質の低下の可能性などの報告がある。一方では、様々な栄養素の投与による栄養補助の効果は明らかではないとするメタアナリシスもあり【Grade A】、更なる検討が必

要と考える。

chronic obstructive pulmonary disease	14137
1+supplementation or supplement	63
2+RCT	15
2+meta-analysis	22
2+practice guideline	1

次に、「acute respiratory distress syndrome」では1915件、「supplementation or supplement」で絞り込むと17件となった。さらに、「randomized controlled trial」「meta-analysis」「practice guideline」でそれぞれ絞り込むと3件、0件、0件となった。「randomized controlled trial」の3件は、エイコサペンタエン酸、ガンマリノレン酸、抗酸化物質を豊富に含んだ特定の栄養剤の有効性に関する報告である。ガス交換能改善、人工呼吸期間の短縮、肺胞洗浄液中炎症物質の減少などが示唆されている。しかしながら、単一成分に関する研究ではないため、データベースへの採用とはならなかった。

acute respiratory distress syndrome	1915
1+supplementation or supplement	17
2+RCT	3
2+meta-analysis	0
2+practice guideline	0

#### 4. 肝疾患用食品

1) 医中誌による検索:「肝疾患」と「サプリメント」で検索すると13件が抽出されたが、比較研究、準ランダム化比較試験、ランダム化比較試験、メタアナリシスなどの報告は得られなかった。さらに「肝疾患」と「分岐鎖アミノ酸」、「抗酸化物質」、「亜鉛」および「プロバイオティクス」との検索では、それぞれ372件、356件、211件、8件がヒットした。これに比較研究、準ランダム化比較試験、ランダム化比較試験、メタアナリシス、臨床ガイドラインの条件を加味して検索すると、それぞれ29件、16件、17件、2件に絞られた。これらの報告の多くは比較研究が主体であり、本邦で研究された信頼性の高い論文の多くはPubmedに掲載されている。しかし、その中から分岐鎖アミノ酸に関する7件、亜鉛に関する5件の比較的高有用性の高い論文を抽出しDBに追加した。なかでも分岐鎖アミノ酸顆粒の長期間経投与が肥満肝硬変患者の肝癌発生を抑制することや亜鉛含有製剤の経口投与が慢性肝疾患における肝線維化を抑制することはきわめて興味深い知見と思われる。

肝疾患	13
1+(DT=2002:2008 PT=原著論文 RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究,診療ガイドライン	0

CK=ヒト)	
1+分岐鎖アミノ酸(2002~2007年)	372
2+(DT=2002:2008 PT=原著論文 RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究,診療ガイドライン CK=ヒト)	29
1+抗酸化物質(2002~2007年)	356
3+(DT=2002:2008 PT=原著論文 RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究,診療ガイドライン CK=ヒト)	16
1+亜鉛(2002~2007年)	211
4+(DT=2002:2008 PT=原著論文 RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究,診療ガイドライン CK=ヒト)	17
1+プロバイオティクス(2002~2007年)	8
5+(DT=2002:2008 PT=原著論文 RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究,診療ガイドライン CK=ヒト)	2

治療効果の報告の一方でサプリメントによる肝障害などの健康被害が多数報告されている。日本医師会監修の『いわゆる健康食品・サプリメント

による健康被害症例集』によるとウコンやアガリクス、カバノアナタケ、アロエ、プロポリスなどの報告がある。肝障害のタイプは肝細胞障害型が多く、臨床的には急性肝炎型が多いが重症肝炎や慢性肝炎の報告もある。

2) Pubmed による検索:「liver disease」あるいは「liver cirrhosis」、「hepatitis」と「Supplement」では、それぞれ 556 件、89 件、118 件がヒットした。これに Human、English、Meta - Analysis、practice guideline および RCT の条件を加味して検索すると、それぞれ 47 件、13 件、11 件に絞られた。

Liver disease Supplement	556
1+Limits: added to PubMed in the last 5 years, Humans, English, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial	47
Liver cirrhosis Supplement	89
1+Limits: added to PubMed in the last 5 years, Humans, English, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial	13
Hepatitis Supplement	118
1+Limits: added to PubMed in the last 5 years, Humans, English, Meta-Analysis,	11

Practice Guideline, Randomized Controlled Trial	
---	--

以上の検索結果のなかで対象症例が肝疾患でない論文や臨床的に明確なアウトカムの得られていない論文は除外し、肝疾患とサプリメントに関して信頼性の比較的高い論文17件を抽出しDBに採用した。

報告されたサプリメントとして分岐鎖アミノ酸、抗酸化サプリメント、亜鉛、プロバイオティクス(シンバイオティクス)などがある。そこでさらにこれらのkey wordを用いて再検索を行った。

Liver disease BCAA	52
1+Limits: added to PubMed in the last 5 years, Humans, English, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial	7
Liver disease antioxidant supplement	145
1+Limits: added to PubMed in the last 5 years, Humans, English, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial	12
Liver disease probiotics	84
1+Limits: added to PubMed in the last 5 years, Humans, English, Meta-Analysis,	5

Practice Guideline, Randomized Controlled Trial	
---	--

以上の再検索の結果より、あらたに2件の論文をDBに追加した。

分岐鎖アミノ酸は肝硬変症例における血清アルブミン値を有意に上昇させることにより、肝不全症状などの合併症を抑制し、QOLを改善することが明らかにされた。また、就寝前に分岐鎖アミノ酸アミノ酸を含む軽食を摂取すること(late evening snack: LES)で肝硬変症例の栄養状態が改善することが報告された。

亜鉛についてはインターフェロンとリバビリン併用療法中のC型慢性肝炎症例に対する検討がなされた。治療中の肝機能(血清ALT値)を改善したとの報告と治療中の消化器系副作用を軽減したとの報告があるが、インターフェロンとリバビリン併用療法の治療効果を高めるまでにはいたっていない。

プロバイオティクス(シンバイオティクス)については肝硬変症例における潜在的肝性脳症の改善効果やエンドトキシン血症を抑制することが報告されている。また、ラクトバチルスと食物繊維のシンバイオティクスは肝移植後の感染性合併症の抑制にも有効であったとされている。

その他の報告として抗酸化サプリメントが非ア

アルコール性脂肪肝あるいは脂肪性肝炎の肝機能(血清 AST 値)を改善したとする報告がある。欧米では肝臓病の治療薬として有名なシリマリン(ミルクアザミのエキス)のメタアナリシスが報告されている。それによると慢性肝疾患症例の血清 ALT 値を低下させる効果があったが、肝疾患の治療薬として推奨できるほどの臨床的有用性は明らかにできなかったとしている。

### 5. 膵疾患用食品

1) 医中誌による検索:「膵疾患」と「サプリメント」で検索したが、抽出されなかった。「膵疾患」と「プロバイオティクス」の検索では6件が抽出された。そのうち1件のみが比較研究であった。その内容は急性膵炎、膵島十二指腸切除時(PpPD)における早期経腸栄養と高カロリー輸液の比較検討である。早期経腸栄養の群において急性膵炎症例の感染率、致死率の低下、PpPD 症例の術後在院日数の減少がみられたと報告している。

膵疾患 and サプリメント(2002~2007年)	0
膵疾患 and プロバイオティクス(2002~2007年)	6
1+(DT=2002:2008 PT=原著論文 RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究,診療ガイドライン CK=ヒ	1

ト)	
----	--

2) Pubmed による検索:「pancreatic disease」と「Supplement」では、194 件がヒットした。これに Human、English、Meta - Analysis、practice guideline および RCT の条件を加味して検索すると、27 件に絞られた。

Pancreatic disease Supplement	194
1+Limits: added to PubMed published in the last 5 years, Humans, English, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial	27

以上の検索結果のなかで対象症例が膵疾患でない論文は除外し、膵疾患とサプリメントに関して信頼性の比較的高い論文 7 件を抽出し DB に採用した。

7 件のうち 5 件の報告は急性膵炎に対するプロバイオティクス、プレバイオティクスならびにシンバイオティクスの臨床的有用性に関する報告であった。重症膵炎症例にこれらを使用することにより、感染合併症の抑制、臓器不全の予防、手術治療数の減少あるいは入院日数の減少などの良好な結果が報告されている。

### 6. 腎疾患用食品

1) 医中誌による検索:

糖尿病+サプリメント	
1+総説、会議録、症例報告	35
1+比較研究	1
1+準ランダム化比較試験	0
1+ガイドライン	0
1+メタアナリシス	0

2) Pubmed による検索:

Supplement + renal disease	
1+Comparative study	38
1+Case Reports	41
1+Clinical Trial	68
1+Practical Guideline	1
1+RCT	40
1+Meta-Analysis	6

医中誌による検索では腎疾患×サプリメントで比較試験1報のみであった。Pubmed による検索では renal disease×supplement で比較試験7報、RCT23報、症例報告1報、診療ガイドライン1報(透析患者に対する L-カルニチン投与に関する)、メタアナリシス1報(腎移植の拒絶反応に対する魚油の効果)、計34報を採択した。

サプリメントの種類はビタミン(葉酸、ビタミンB群、C、Eなど12報、35%)、脂肪酸(n-3系、魚油、イワシ缶詰など11報、32%)が多くを占めた。他に微量元素(Zn、Mg、Se)3報、ポリフェノール(赤ブドウ果汁)・L-

ーカルニチン・L-アルギニン・大豆イソフラボン各1報、特殊な食品(RSM 錠・ケトバイト錠、アカシアガム、発酵炭水化物、高蛋白スポーツバー、新穀物サルバヒスパニカ、などでこれらは本邦未発売)7件だった(異なるサプリメントを複合投与した報告もあり、重複含む)。

対象患者は血液透析(HD)が20報(59%)と多く、以下、小児(腹膜透析[PD]、HD、保存期腎不全、IgA腎症)6報(18%)、保存期腎不全4報(12%)、腎移植・2型糖尿病が各2報(各6%)だった。ガイドライン・メタ解析・症例報告各1報を除き、対象例400例以上の大規模スタディは1件のみ(678例によるビタミンB群投与で血中ホモシステイン[Hcy]濃度改善を見た報告)で、残り31報は8~96名(平均33名)の小規模スタディで、大部分が単一施設の報告だった。

サプリメントの投与期間は3ヶ月以内が26報(76%)と多く、6ヶ月が3報(9%)、1年間で3報、2年間で1報、投与期間不明と1例報告(4年間)が各1報だった。6ヶ月以内の短期間投与が85%を占めた。

評価項目は、炎症・酸化ストレスマーカー(高感度CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IGF-1、VW因子、酸化LDL、血漿SODなど)11報(32%)、血中脂肪酸分画・脂質濃度6報(18%)、血中Hcy濃度4報(12%)などが多かった。以下、尿中アルブミン・尿蛋白・NAG、インスリン感受性、尿毒症状、主観的評価・SF36・皮膚掻痒、尿中便

中窒素排泄、成長度、透析関連カルニチン障害、血管内皮機能、血中アルブミン・ヘモグロビン濃度、血圧など多岐に渡っていた。全スタディで、腎不全進行速度、総死亡率・入院率・在院日数、心血管イベントや感染症の発症・死亡率など、患者の予後・QOLに直接関係する評価項目はなく、代理のマーカー(surrogate marker)に留まっていた。

結論として、部分的も含めて有効とした報告が26報(76%)、無効・有意変化なしが7報(21%)だった(残り1報はガイドラインで、ガイドラインは透析患者に対するL-カルニチン投与に関するものだが、本邦ではカルニチン血中濃度測定も含め、一般的に透析患者に対するカルニチン投与は保険で認められていない)。唯一のメタ解析である、腎移植患者における魚油6ヶ月～1年間投与では、血中TG値の改善はみられたが、移植腎生存率(拒絶反応)に対しては無効との評価だった。保存期腎不全・HD・PD・腎移植・小児腎不全における葉酸・ビタミンB群投与ではいずれも血中Hcy濃度減少や内皮機能・内頸動脈粥状斑(IMT)の改善が報告されている。一方、HD・保存期腎不全における魚油・n-3系脂肪酸投与では、皮膚掻痒・インスリン抵抗性・高感度CRPなどの評価で無効と有効の報告が相半ばし、一定の結論が得られない。

結論:腎疾患・腎不全における栄養介入においては、①排泄機能低下に伴い、過剰蓄積を起こしやすい、②保持機能低下により、栄養素喪失を来しやすい、③摂取低下・異化亢進により低栄養に陥りやすい、④腎障害の病態による代謝異常により栄養素の過剰・低下を生じやすい、⑤治療(透析など)による低栄養・代謝異常を起こす、などに注意する必要がある、サプリメントにおいても同様の注意を要する。

当該期間の論文検索結果から、腎疾患におけるサプリメント投与は単一施設・短期間・少人数対象・代理マーカーの報告が大部分で、エビデンスレベルが高いものは少なく、今後さらに検討と評価を続ける必要がある。

7. 腸疾患用食品

1) 医中誌による検索:「腸疾患」では65710件が検索され、これに「サプリメント」を組合すと11件が抽出されたが解説/特集が10件、原著が1件であった。原著の1件はマウスのものであり、データベースに登録すべき論文はなかった。

腸疾患	65710
1+サプリメント	11
2+ランダム化比較試験	0
2+準ランダム化比較試験	0
2+メタアナリシス	0
2+診療ガイドライン	0

2) Pubmedによる検索: Inflammatory bowel disease

supplement、Humans,English の条件で検索し、335 件が抽出、さらに Clinical Trial、RCT、Meta-Analysis、Practice Guideline などの条件を加え検索すると 53 件が抽出された。RCT は 29 件であり、その内容を精査し、4 件をデータベースに登録した。4 件はすべて潰瘍性大腸炎(UC)に対するものであった。1. UC の維持療法としての Lactobacillus GG 投与の効果【Grade B】、2. 活動期 UC 患者に VSL#3 probiotic-mixture を投与した効果【Grade B】、3. UC 患者に fish oil、可溶性のファイバー、抗酸化物質を多く含んだサプリメントを投与することは UC の adjuvant therapy として有用とする報告【Grade B】、4. UC 患者に bifidobacteria-fermented milk (BFM) を投与することは、寛解の維持、再発予防効果があるとする報告【Grade B】。

Inflammatory bowel disease supplement	
Limits: Publication Date from 2002/1/1 to 2007/12/31, Humans, English	335
1+Clinical Trial	47
1+Randomized Controlled Trial	29
1+Meta-Analysis	5
1+Practice Guideline	1

## 8. 糖尿病用食品

1) 医中誌による検索:「糖尿病」と「サプリメント」で

検索すると 104 件がヒットした。さらに RCT、メタアナリシス、コホート、ガイドラインで絞り込むと各1件がヒットしたが、内容から今回の検索には該当しなかった。さらに機能性食品として絞り込むと 33 件がヒットしたが、血糖に直接関連ない内容であったり、概説であったりして多くは採用されなかった。全体から意義のある解説と注意すべき副作用の5件をデータベースに採用した。これ以降は、特定保健用食品として許可されている品目の成分をキーワードとして「糖尿病」と掛け合わせ、さらに RCT、メタアナリシス、コホートの条件を加味して絞り込んだ。それぞれのヒットする件数は少なく、内容を吟味して、難消化性デキストリンから3件、小麦アルブミンから2件、豆鼓エキスから1件、グアバ葉ポリフェノールから1件、バナジウムから3件をデータベースに採用とした。該当するものがない品目もあるが内容が直接関連性のないものも多く適さないと判断した。

糖尿病に関連するサプリメントについては、効果に関する客観的エビデンスが乏しい【Grade E,G】。

リポ酸は、インスリン抵抗性改善作用・末梢神経障害改善作用の報告もあるが、インスリン自己免疫症候群の報告が増えており注意が必要である【Grade E】。

難消化性デキストリンは小規模の実証的エビデンスが多く、飲料水・緑茶・濃厚流動食・ヨーグルト・煎餅・パン・そば・米・味噌汁等に配合した報告があり、

食後血糖上昇を抑制する【Grade B】、糖尿病発症予防の可能性【Grade C】がある。

小麦アルブミンは、軽度糖尿病患者での体重・BMI 減少や内臓脂肪減少効果の報告がある【Grade C】、しかし直接的な血糖への効果は不明確である。

豆鼓エキスは、糖尿病や高中性脂肪血症を改善したという信頼度の低い短報ひとつしかない【Grade D】。

L-アラビノースは文献がみつからない。

グアバ葉ポリフェノールは蕃爽麗茶の製造元のデータしかない(健常人で食後血糖上昇が抑制された)。

バナジウムは、血糖低下の一部限定的な報告はある【Grade C,E】。

クロムは、非糖尿病には無効、糖尿病には一部血糖への有効性の報告あり【Grade A,B】。

マグネシウムに関しては比較的エビデンスがある。マグネシウム含有の多い食品(緑黄野菜・全穀類・豆類・ナッツ類)での糖尿病発症リスクの低減【Grade A】、糖尿病発症前のインスリン抵抗性の時期にマグネシウムでインスリン感受性がよくなる可能性【Grade B】がある。2型糖尿病でも、血清マグネシウムが低めでインスリン感受性が落ちていると思われる症例では、マグネシウム投与でインスリン感受性・血糖コントロールがよくなる【Grade B】という報告がある。

Coccinia cordifolia(Coccinia indica)(インドで伝統的に糖尿病に使用されるウリの1種)は血糖降下作用がある【Grade B】という海外の報告がある。

糖尿病+サプリメント	104
1+RCT	1
1+メタアナリシス	1
1+コホート	1
1+ガイドライン	1
1+機能性食品	33
糖尿病+難消化性デキストリン	24
1+RCT	1
1+メタアナリシス	0
1+コホート	0
糖尿病+小麦アルブミン	11
1+RCT	0
1+メタアナリシス	0
1+コホート	0
糖尿病+豆鼓エキス	6
1+RCT	0
1+メタアナリシス	0
1+コホート	0
糖尿病+L-アラビノース	8
1+RCT	0
1+メタアナリシス	0

1+コホート	0
糖尿病+グアバ葉ポリフェノール	7
1+RCT	0
1+メタアナリシス	0
1+コホート	0
糖尿病+バナジウム	10
1+RCT	1
1+メタアナリシス	0
1+コホート	0
糖尿病+マグネシウム	84
1+RCT	0
1+メタアナリシス	0
1+コホート	2
糖尿病+クロム	137
1+RCT	0
1+メタアナリシス	0
1+コホート	1
糖尿病+ビタミン	671
1+RCT	5
1+メタアナリシス	0
1+コホート	7

2) Pubmed による検索: 「diabetes」と「medical supplement」との検索では 137 件がヒットした。これに meta-analysis、RCT、practice guideline の条件を加味して検索すると、28(26+2)件となった。この中から

血糖に対する直接効果を見ているものを抽出して 4 件をデータベースに採用した。また、枠を広げて 「diabetes」と「supplement」との組み合わせでは 617 件がヒットし、これに meta-analysis、RCT、practice guideline の条件を加味して検索すると、148(10+120+18)件となった。内容を吟味すると糖尿病に直接関連しないものも多く、meta-analysis の中の 2 件のみをデータベースに採用とした。

diabetes + medical supplement	137
1 + meta-analysis	0
1 + RCT	26
1 + guideline	2
diabetes + supplement	617
1 + meta-analysis	10
1 + RCT	120
1 + guideline	18

## 9. 抗酸化食品

1) 医中誌による検索: 論文公表期間を 2002 年から 2007 年とし、「抗酸化」での検索では 143 件がヒットしたが、これに「食物 or 食品」、「サプリメント」をそれぞれ掛け合わせると 23 件と 2 件に絞られた。また、「コエンザイム Q10 (CoQ10 も同結果)」、「 $\alpha$ -リポ酸 (Thioctic Acid)」をそれぞれ掛け合わせると 5 件と 1 件に絞られた。以上の論文は検索結果毎に重複しているものもあった。以上の論文の内容を精査し、6 件

をデータベースに採用した。

抗酸化	143
1+食物 or 食品	23
1+サプリメント	2
1+コエンザイム Q10(CoQ10)	5
1+ $\alpha$ -リポ酸(Thioctic Acid)	1

2) Pubmedによる検索:「anti,oxidation」での検索では6035 件がヒットしたが、これに期間や研究デザインの検索語を掛け合わせると46 件に絞られた。

抗酸化作用を有するとされるセレンの長期摂取と疾患発症率に関する文献1 件、CoQ10 に関する文献3 件をデータベースに採用した。

「anti,oxidation」	6035
1+ limits: Publication Date from 2002/01/01 to 2007/12/31, Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, English	46

## 10. 運動機能回復食品

1) 医中誌による検索:「運動」または「身体運動」と「サプリメント」で検索した結果15 件が抽出され、ランダム化比較試験、比較研究で絞り込むと11 件が得られた。そのうち3 件は、健常人に対するサプリメントの利用実態に関する横断的研究(アンケート調査等)であり、スポーツサプリメントとしてプロテイン、鉄、アミノ酸、マルチビタミンの利用者が多いことが示されて

いた。しかし、特定の栄養素が運動機能に及ぼす検討にまで言及されていないため採用しなかった。大豆(ペプチド)に関してRCT1 件、比較試験1 件が検索され、運動負荷直後に大豆ペプチドの摂取が成長ホルモンの上昇、筋損傷が軽減することの有用性を示している。アミノ酸サプリメントの作用機序についてもさらなる検討が必要と思われる。2002 年以前より安静時における骨格筋では、分岐鎖アミノ酸(BCAA)の静注により筋タンパク質の合成促進と分解抑制が誘導する同化作用が認められているが、身体運動時における活動筋でのエネルギー源として酸化される特徴をもつBCAAの経口摂取が及ぼす筋タンパク質代謝への効果に関する研究は数少ない。高強度な身体運動時および回復時に平均約2~20g/日にBCAA飲料を摂取した場合、プラセボに比較すると筋タンパク質分解が抑制されることを示唆する結果が報告されているが、軽強度の持久的身体運動中における効果については明確にはされていないため採用しなかった。今後、アミノ酸のなかでもどのようなアミノ酸がどの程度の量、どのような比率で含まれるかによっても効果は異なり、また、摂取のタイミングや量によっても効果は異なることが考えられるため、さらなる検討が期待される。一方、CoQ10、 $\alpha$ リポ酸、ビタミンE、L-カルニチンなどを含むカプセル食品を摂取することで各種栄養素の相乗効果