

- Yamada T, Terashima T, Wada K, Ueda S, Ito M, Okubo T, et al. Theanine, γ -glutamylethylamide, increases neurotransmission concentrations and neurotrophin mRNA levels in the brain during lactation. *Life Sci* 2007;81:1247–55.
- Yamaguchi M, Kanemori T, Kanemaru M, Takai N, Mizuno Y, Yoshida H. Performance evaluation of salivary amylase activity monitor. *Biosens Bioelectron* 2004;20:491–7.
- Yamaguchi M, Deguchi M, Miyazaki Y. The effects of exercise in forest and urban environments on sympathetic nervous activity of normal young adults. *J Int Med Res* 2006;34:152–9.
- Yokogoshi H, Kobayashi M, Mochizuki M, Terashima T. Effect of theanine, γ -glutamylethylamide, on brain monoamines and striatal dopamine release in conscious rats. *Neurochem Res* 1998;23:667–73.

Short Communication

Gargling with Green Tea for Influenza Prophylaxis: A Pilot Clinical Study

Kiichiro TOYOIZUMI*¹, Hiroshi YAMADA*¹, Keiji MATSUMOTO*¹ and Yoichi SAMESHIMA*²

*¹ Department of Drug Evaluation & Informatics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, Shizuoka, Japan

*² Department of Gastroenterology, Kakegawa Municipal General Hospital, Kakegawa, Japan

Introduction

Influenza infection is the principal cause of severe, acute, respiratory illnesses and occurs in epidemics worldwide, especially among the youths¹. To prevent illness and reduce the associated morbidity and mortality, a variety of pharmaceutical and public health interventions have been implemented, including vaccinations, antiviral drugs, use of facemasks, gargling and hand hygiene²⁻⁶. Gargling does not seem to be popular in European and North American countries, but is a generally accepted traditional intervention for preventing upper respiratory tract infections in Eastern Asian countries^{6,7}. While a randomized clinical trial conducted in Japan⁷ showed that healthy subjects who gargled with water three times daily reported fewer self-reported symptoms of upper respiratory infection over 60 days than those without gargling, the subjective outcome measure used in this unblinded trial raised question over the validity of the findings. Therefore, other methods to reduce the prevalence of influenza infection are needed.

Recently, experimental studies have revealed that some components of green tea, including catechins, prevent influenza infection *in vitro*^{8,9}. In a small prospective cohort clinical study, we reported that gargling with tea catechin extracts was effective for preventing influenza infections among elderly nursing home residents¹⁰. However, very little clinical evidence exists to prove the benefits of gargling with green tea. Based on this background, a randomized pilot clinical study was conducted in high school students to evaluate the efficacy of gargling with green tea for preventing influenza infection, using an objective outcome based on the presence of viral antigen.

Methods

A randomized, open-label, 2-group, parallel study was conducted to compare the efficacy of daily gargling with either green tea or water for 90 days during an influenza season (December 1, 2010 to February 28, 2011). We enrolled students (aged 15-20 years) who attended a high school in Kakegawa City, Japan. Eligible participants were randomized by a computer-generated block randomization scheme and stratified according to classes.

The participants were asked to gargle 3 times/day with either green tea or tap water. Participants who were allocated to the green tea gargling group were provided with 500 mL of green tea (containing approximately 56 mg/dL total catechins, including 18% (-)-epigallocatechin gallate; Shizuoka Prefectural Tea-Merchant Cooperative, Shizuoka, Japan).

The primary outcome was the incidence of influenza infection diagnosed based on the presence of viral antigen measured by immunochromatographic assay; fever ($\geq 37.8^{\circ}\text{C}$); and two of the following clinical symptoms: cough, sore throat, headache, and myalgia¹¹. Efficacy analyses were performed for both full analysis set (FAS) and per protocol set (PPS). The students were asked to report to a school nurse or their family physicians in the event that they felt unwell during the study period.

Using our previous study in elderly nursing home residents and middle-aged working adults as reference, the sample size was calculated to be 650^{10,12}. All participants and their parents provided written informed consent before enrollment in the study. The study protocol was approved by the ethics committee of the University of Shizuoka and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. In addition, this trial was regis-

Key words: influenza infection, prophylaxis, green tea, gargling, adolescents

Address for correspondence: YAMADA H. Department of Drug Evaluation & Informatics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, 52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan

E-mail: hyamada@u-shizuoka-ken.ac.jp

(Manuscript received June 17, 2013; revised July 25, 2013 and July 26, 2013; accepted July 30, 2013)

Table 1 Baseline characteristics of study participants

	Green tea gargling group (n = 155)	Water gargling group (n = 153)	p-value
Age, mean (SD) [range]	15.8 (0.6) [15-17]	15.8 (0.6) [15-17]	0.83 ^b
Gender, n (%)			
Males	98 (63.2)	86 (56.2)	0.25 ^a
Females	57 (36.8)	67 (43.8)	
BMI, mean (SD) [range]	20.1 (2.2) [16.0-29.6]	19.9 (2.3) [16.5-36.3]	0.34 ^b
Influenza vaccination, n (%)	68 (43.9)	62 (40.5)	0.58 ^a
Public transportation, n (%)	89 (57.4)	98 (64.1)	0.28 ^a
Number of common colds within the year prior to entering the study, mean (SD) [range]	1.5 (1.5) [0-7]	1.2 (1.2) [0-5]	0.23 ^c
Regular tea consumption, n (%)	127 (81.9)	120 (78.4)	0.53 ^a

^ap-value based on Fisher's exact test ^bp-value based on Student's t-test

^cp-value based on Wilcoxon rank sum test

BMI, body mass index ; SD, standard deviation

Table 2 Comparison of incidence of influenza infection between the group gargling daily with green tea and the group gargling with water

	Green tea gargling group	Water gargling group	p-value
Full Analysis Set (FAS), n = 307			
Participants, n	155	152	
Incidence of influenza, n (%)	11 (7.1)	12 (7.9)	0.96 ^a
Per Protocol Set (PPS), n = 225			
Participants, n	119	106	
Incidence of influenza, n (%)	6 (5.0)	10 (9.4)	0.31 ^a

^ap-value based on Fisher's exact test

tered in the National Institutes of Health (Bethesda, MD, USA) registration system (NCT01225770).

Results

Among the 651 participants recruited and assessed for eligibility, 308 participants were enrolled and randomly assigned to two intervention arms: 155 were allocated to the green tea gargling group and 153 to the water gargling group. The baseline characteristics of the participants are shown in Table 1. Both groups were similar with respect to baseline characteristics. The influenza vaccine used contained the following virus strains: A/California/7/2009 (H1N1), A/Perth/16/2009 (H3N2) and B/Brisbane/60/2008, according to the recommendation of World Health Organization (WHO) for the 2010-2011 northern hemisphere influenza season. After randomization, 1 participant in the water gargling group retracted informed consent, and was therefore excluded from the FAS analysis. Additionally, 36 participants in the green tea gargling group and 46 in the water gargling group were excluded from the PPS analysis because of failure to adhere to the study protocol (adherence rate < 75%).

During the study, influenza infection occurred in 23

participants (7.5%). In the FAS analysis, the incidence of influenza infection in the green tea gargling group (11 participants, 7.1%) was similar to that in the water gargling group (12 participants, 7.9%). Among the 225 students in the PPS analysis, the incidence of influenza infection in the green tea gargling group (6 participants, 5.0%) tended to be lower than that in the water gargling group (10 participants, 9.4%), but the difference was not significant ($p=0.31$) (Table 2). No adverse events were observed during the study.

Discussion

This prospective randomized clinical study was the first clinical evaluation of green tea gargling for the prophylaxis of influenza infection among high school students. Influenza virus is transmitted through contact, therefore epidemiologic conditions such as behavior, social environment, and household transmission should be considered as confounding factors. Also in a school setting, classroom activity is an important risk factor. Therefore, we used a randomized design to control these factors, and stratified according to classes.

Unlike a previous *in vitro* study, we were unable to

demonstrate a significant effect of gargling with green tea on the prevention of influenza infection. However, a tendency towards a lower incidence was observed in the green tea group in the PPS analysis. In addition, exploratory analysis in the green tea gargling group showed a significant lower adherence rate in the influenza-infected group compared to the uninfected group ($69 \pm 31\%$ vs $86 \pm 17\%$, $p = 0.012$)¹³. If adherence was improved and the study was conducted with a larger number of participants, a significant effect may have been observed.

In conclusion, a large-scale study with improved adherence should be performed to clarify the efficacy of green tea gargling on the prophylaxis of influenza infection.

Financial Support

This work was supported by the Grant-in-Aid for Scientific Research (KAKENHI 23590887).

Conflict of Interest

The authors have no competing interests.

Acknowledgements

We gratefully acknowledge the students who participated in the study, and the teaching staff at Kakegawa Nishi High School, for their dedicated cooperation.

References

- 1) Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA*. 2004; **292**(11): 1333-40.
- 2) Aiello AE, Murray GF, Perez V, Coulborn RM, Davis BM, Uddin M, et al. Mask use, hand hygiene, and seasonal influenza-like illness among young adults: a randomized intervention trial. *J Infect Dis*. 2010; **201**(4): 491-8.
- 3) Aledort JE, Lurie N, Wasserman J, Bozzette SA. Non-pharmaceutical public health interventions for pandemic influenza: an evaluation of the evidence base. *BMC Public Health*. 2007; **7**: 208.
- 4) Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, Cheng CK, Fung RO, Wai W, et al. Facemasks and hand hygiene to prevent influenza transmission in households: a cluster randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; **151**(7): 437-46.
- 5) Collin N, de Radiguès X; World Health Organization H1N1 Vaccine Task Force. Vaccine production capacity for seasonal and pandemic (H1N1) 2009 influenza. *Vaccine*. 2009; **27**(38): 5184-6.
- 6) Yamada H. Protective effects of tea against lung/pulmonary ailments. In: Jain NK, Siddiqi MA, Weisburger JH (Eds). *Protective Effects of Tea on Human Health, 1st ed.* OX: CABI Publishing, 2006: 149-57.
- 7) Satomura K, Kitamura T, Kawamura T, Shimbo T, Watanabe M, Kamei M, et al. Prevention of upper respiratory tract infections by gargling: a randomized trial. *Am J Prev Med*. 2005; **29**(4): 302-7.
- 8) Song JM, Lee KH, Seong BL. Antiviral effect of catechins in green tea on influenza virus. *Antiviral Res*. 2005; **68**(2): 66-74.
- 9) Saha RK, Takahashi T, Kurebayashi Y, Fukushima K, Minami A, Kinbara N, et al. Antiviral effect of strictinin on influenza virus replication. *Antiviral Res*. 2010; **88**(1): 10-8.
- 10) Yamada H, Takuma N, Daimon T, Hara Y. Gargling with tea catechin extracts for the prevention of influenza infection in elderly nursing home residents: a prospective clinical study. *J Altern Complement Med*. 2006; **12**(7): 669-72.
- 11) Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis*. 2000; **31**(5): 1166-9.
- 12) Yamada H, Daimon T, Matsuda K, Yoshida M, Takuma N, Hara Y. A randomized controlled study on the effects of gargling with tea catechin extracts on the prevention of influenza infection in healthy adults. *Jpn J Clin Pharmacol Ther*. 2007; **38**(5): 323-30.
- 13) Toyozumi K, Matsumoto K, Suzuki S, Sameshima Y, Yamada H. Effects of green tea gargling on preventing influenza infection in high school students: A randomized controlled trial. The 1st International Conference on Pharma and Food (ICPF2012), Shizuoka, Japan, June 15-16, 2012.

報 文

健康食品に関する健康被害事例の情報源およびその有用性評価

(平成 25 年 4 月 18 日受理)

梅垣 敬三^{1,*} 山田 浩² 千葉 剛¹ 中西 朋子¹
佐藤 陽子¹ 福山 哲³

Information Sources for Causality Assessment of Health Problems Related to Health Foods and Their Usefulness

Keizo UMEGAKI^{1,*}, Hiroshi YAMADA², Tsuyoshi CHIBA¹, Tomoko NAKANISHI¹,
Yoko SATO¹ and Satoshi FUKUYAMA³¹Information Center, National Institute of Health and Nutrition: 1-23-1 Toyama,
Shinjuku-ku, Tokyo 162-8636, Japan;²Division of Drug Evaluation & Informatics, School of Pharmaceutical Sciences,
University of Shizuoka: 52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan;³Product Test Department, National Consumer Affairs Center of Japan;
3-1-1 Yaei, Chuo-ku, Sagamihara, Kanagawa 252-0229, Japan;

* Corresponding author

Collecting adverse case reports suspected to be due to health foods and evaluation of the causality are important to secure safety, even if the causal relationship between health foods and reported health problem is uncertain. Case reports are mainly collected at three sites: public health centers, practical living information online network system (PIO-NET), and individual companies. The case reports from the three sources are not dealt with consistently. In this study, we investigated and characterized those case reports from the viewpoint of evaluating causality, using the causality association rating methods, namely, the dendritic and pointed methods, which we reported previously. Information in public health centers comprised 20 reports per year; approximately 40% were from health care providers and contained detailed medical data. PIO-NET information comprised 366 reports per year; 80% were self-reports from users, and few medical details were included. Company information covered 1,323 cases from 13 companies; more than 90% were from users and most of them were complaints. Case reports from public health centers and PIO-NET showed that the largest number of victims were female aged >60, with allergy and gastrointestinal symptoms. When these case reports from the latter two sources were examined using the causality association rating systems, most were rated as "possible" and only a few were rated as "probable". As specific case reports from different information sources were examined in this study, we were able to identify several points that should be improved in our two rating methods. However, to ensure the safety of health foods, it will be necessary to collect a large number of high-quality case reports for evaluation by a suitable causality rating method, and to integrate those evaluated case reports into a single site.

(Received April 18, 2013)

Key words: 健康食品 health foods; 健康被害 health problems; 因果関係評価 causality assessment; 有害症状 adverse symptom

緒 言

健康効果を期待させるさまざまな名称の製品は、一般に健康食品あるいはサプリメントと呼ばれている¹⁾。そのような製品に対する関心は国内外で高く、最近の調査によると約半数以上の人々が利用しているとの結果がある^{2),*1)}。そして製品の利用者の増加とともに、それらが関連した健康被害も報告されている^{3),*2)}。医薬品成分を違法に添加した

*連絡先: umegaki@nih.go.jp

¹ 独立行政法人国立健康・栄養研究所情報センター: 〒162-8636 東京都新宿区戸山1-23-1² 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52-1³ 独立行政法人国民生活センター商品テスト部: 〒252-0229 相模原市中央区弥栄3-1-1

製品および有害物質が混入した粗悪な製品は、健康被害を起こしやすく、それらの製品については行政機関が積極的に摘発・公表を行って安全性を確保する取り組みができています。その取り組みが奏功して、最近のわが国では、2002年の中国製ダイエット食品による肝障害⁴⁾や2003年のアマメシバ加工品による閉塞性細気管支炎⁵⁾の被害が発生した以降、重篤な健康被害は見られない。しかし、重篤ではないが、健康食品の利用との関連が疑われるアレルギー症状や軽度の肝機能障害などの被害事例が認められている^{3), 6)}。

2009年度に東京都で実施された調査によると、利用者の約4%が体調の不調を経験したと報告されている^{*3}。健康食品による健康被害には、多様な要因が複雑に関係している。その要因は、品質が一定していない粗悪製品の利用、利用者の自己判断による疾病の治療目的での利用、アレルギー体質の人の利用、過剰摂取や医薬品との相互作用の影響などである³⁾。このような複数の要因が健康被害に関与するため、製品の利用と健康被害の因果関係を明らかにすることは極めて難しく、有害事例が収集されても公表に至らないものがほとんどであり、新たな取り組みが必要になっている。

健康食品が関係した被害報告の主な情報源としては、保健所を介して厚生労働省に集約されている情報（保健所情報）、消費者センターから国民生活センターに集約されている全国消費生活情報ネットワーク・システム（PIO-NET）情報、各企業が独自に収集している情報（企業情報）がある。保健所情報は、健康食品・無承認無許可医薬品健康被害防止対応要領^{*4}に基づいて収集されているもので、医学的検証がなされた事例が多いものの、重篤な事例以外は公表されていない。

一方PIO-NET情報は利用者から直接情報収集されていることも関係して報告数は多いと考えられるが、その危害情報の考え方は保健所情報と必ずしも一致しておらず、両方の情報を統合することは難しい。また、保健所情報もPIO-NET情報も、個人が識別できる情報が含まれているために、個別事例の詳細は公表されておらず、その正確な実態は知られていない。企業情報は、それぞれの企業の考え方や目的で収集されているもので、情報の数や特徴などの概略さえも全く分からない状況である。

健康食品の利用と健康被害に関する個別事例が、客観的な因果関係評価法によって評価され、因果関係の強さで整

理できれば、注目すべき事例を明確にすることができる。また、因果関係の評価法に適用することを念頭に、個別情報の聞き取りがなされていれば、質の高い情報が収集できるようになる。さらに、共通の因果関係評価法によって個別事例が判断できれば、個人的な考え方に左右されないで事例を取り扱うことができ、異なる組織や機関で収集された情報が整理・統合しやすくなる。そこで筆者らは、健康食品に適した「健康食品摂取と体調不良の因果関係評価のアルゴリズム」として、ポイント付け評価法⁷⁾と樹枝状評価法⁸⁾を作成した。これらの評価方法は、企業のお客様相談センターで収集された相談事例をもとにして作成したもので、保健所情報やPIO-NET情報に適用できるかどうかを検証できていなかった。

本研究では、保健所情報、PIO-NET情報、企業情報を入力し、健康食品による健康被害の因果関係評価という視点で、各情報源で収集されている個別事例の特徴を比較した。また、保健所情報とPIO-NET情報については、すでに報告したポイント付け評価法と樹枝状評価法で試行的に評価し、収集事例の因果関係の実態および評価方法の妥当性を調べた。

実験方法

1. 情報の入手

厚生労働省に集約されている保健所情報は、個人が特定できる箇所を利用しないことを条件として閲覧許可された「健康食品等に関する健康被害受付処理票」の中で、2008年4月から2012年10月に該当する95件を分析対象とした。国民生活センターに収集されているPIO-NET情報は、2010年7月から2011年6月までの1年間に登録された情報で、個人情報識別できない10,997件の中から、PIO-NETで実施されている分類法とは別途に健康被害事例として分類した366件を分析対象とした。企業情報は、「健康と食品懇談会安全性WG」を介して個別の企業に情報提供を依頼し、協力が得られた13企業から提供された1,323件を分析対象とした。この情報は、最近収集された1社最大で200件までの事例であり、健康被害との因果関係の分析に必要なとされる情報項目の存在の有無のみのデータで、個人が特定できる情報や個別の具体的な内容は含まれていないものである。また、情報提供数を優先したため、調査対象とした健康食品の形状および情報収集期間は限定しなかった。協力が得られた一部の企業には、健康食品と健康被害の情報収集に関するインタビューも行い、健康被害情報の収集における現状の問題点を把握した。

2. 収集情報の特徴の分析

入手した各情報源の事例は、個別事例に対して次の該当項目の「有」「無」「不詳」で分類してその特徴を調べた。それらは、通報者、利用者の身体的特徴（性、年齢）、利用された製品（製品名、入手状況）、利用状況（摂取目的、摂取量、摂取期間）、症状等（症状が発現するまでの期間、中止・減量による変化、再摂取の影響）、具体的な症状等

*1 消費者委員会。消費者の「健康食品」の利用に関する実態調査（アンケート調査）。消費者委員会報告書（2012）。

*2 GAO. Report to congressional requesters, March 2013 http://www.nutriwatch.org/09Reg/gao_supplements_2013.pdf (2013)。

*3 東京都福祉保健局。第2章 健康食品の使用状況。平成21年度東京都福祉保健基礎調査「都民の健康と医療に関する実態と意識」の結果（2009）。

*4 厚生労働省医薬局長。健康食品・無承認無許可医薬品健康被害防止対応要領について。医薬発第1004001号（2002）。

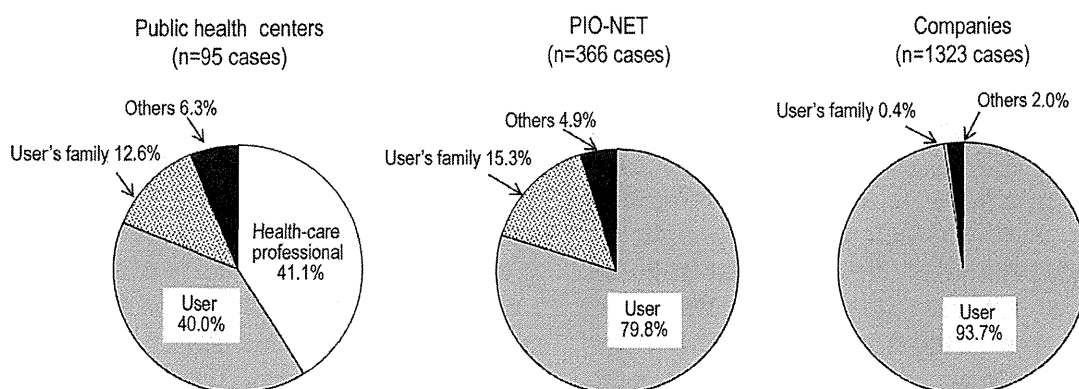


Fig. 1. Contributors to the three sources of information regarding health problems associated with health foods

(重篤度、医療機関の受診、臨床検査値、投薬、その他の治療)、利用者の体質等(基礎疾患、アレルギー体質、医薬品併用)、その他(他の食品摂取の影響の可能性、過去の類似事例、返品の要求等)である。

詳細な情報が入手できた保健所情報については、報告が挙げられた都道府県を調べた。また、保健所情報とPIO-NET情報は、収集されている利用者の年齢と被害の症状について調べ、すでに報告したポイント付け評価法⁷⁾および樹枝状評価法⁸⁾に適用し、製品摂取と体調不良の因果関係を、「ほぼ関連なし」、「可能性がある」、「可能性がより強くある」、「確からしい」、「非常に確からしい」に分類した。ポイント付け評価法は、「症状が製品の添付文書等に記載されているか」「製品の摂取後に症状が発現した」「摂取中止により症状が改善したか」「再摂取により症状が再発したか」「他の要因の可能性はあるか」「摂取量の増減により症状が変化したか」「以前に同様の症状を呈した経験があるか」「客観的証拠で症状が確かめられたか」という質問に対して、「はい・いいえ・不詳」の選択で点数を付け、その合計点から、想定される因果関係を判定する方法である。点数は質問の重要度を考慮して+3点から-1点としている。例えば、「再摂取により症状が再発したか」の質問で、「はい」は+3点、「いいえ」は-1点、「不詳」は0点、また、「摂取中止により症状が改善したか」の質問では、「はい」は+1点、「いいえ」は0点、「不詳」は0点としている。一方、樹枝状評価法は、上記と同様の質問項目を樹枝状に配置し、「はい・いいえ・不詳」を選択することにより、想定される因果関係の判定にたどり着くようにした方法である。

各機関の情報収集項目の特徴の比較については、各情報源の情報の「有」のみを対象として χ^2 検定を行い、その後Bonferroniの補正による多重比較検定を行った。また、ポイント付け評価法と樹枝状評価法による評価結果の相関は、Spearmanの検定により評価した。有意水準は危険率1%未満を有意とし、統計解析はSPSS18.0J for Windowsを用いた。

結 果

1. 各情報源の事例の特徴

保健所情報の事例数は、約5年間で95件、1年間では約20件であった。PIO-NET情報の中で健康被害関連として分類できた事例数は、1年間で366件であった。任意に提供を受けた1,323件の企業情報は、製品の販売数と情報の取り扱い方が、各企業によって異なっているため、事例数は企業によって4件から200件まで幅があった。以上の3つの情報源の事例について、その情報の通報者を比較すると、保健所情報は、医療関係者41%、利用者40%、家族12.6%であった。また、PIO-NET情報は、利用者79.8%、家族15.3%であり、企業情報は利用者93.7%となっていた(Fig. 1)。

保健所情報をさらに調べたところ、情報が厚生労働省まで上げられた地域としては、東京都や大阪府が共に13件、愛媛県9件、福岡県と兵庫県が各4件、京都府、千葉県、栃木県、奈良県が各3件、その他の県では2ないし1件であり、必ずしも人口の多い地域からの報告が多いわけではなかった。利用者は約60%が女性で、30歳代から70歳代に多く、60歳代で特に多かった。具体的な症状としては、アレルギー、消化管の不調、肝機能障害であった(Fig. 2)。PIO-NET情報における利用者の年齢や性別は、保健所情報と類似していたが、肝機能障害に該当する被害が少なく、頭痛やめまい、「なんとなく体調が良くない」といった曖昧な症状を訴えている事例が多いという違いがあった(Fig. 3)。

各情報源で収集されている個別事例を分類し、Fig. 4に示した。保健所情報は件数としては少ないが、医療関係者からの通報が多いことから、製品に関する具体的な内容、利用者の製品摂取状況や基礎疾患の有無、臨床検査データなどの医学的情報が含まれていた。一方、PIO-NET情報は、製品の入手方法と症状に関する内容は含まれていたが、具体的な製品名、摂取量と摂取期間、摂取の中止に関する内容、基礎疾患の有無、利用者の体質、医薬品併用に関する事項はそれほど含まれていなかった。企業情報は該当製品が明確であるが、PIO-NET情報よりもさらに情報

が少なく、医学的データはほとんどなかった。企業のインタビューから、企業情報は苦情対応を中心に収集されており、製品の利用状況や具体的な症状など、利用者に対して踏み込んだ聞き取りが困難なことが明らかとなった。また、健康被害と認識する症状の判断基準や考え方が、企業間でさまざまなことも明らかとなった。例えば、症状が1か月以上続くもの、入院や通院を必要とするものが注目すべき健康被害と判断されていて、通常の食品でも認められる下痢や腹痛、発疹などは、因果関係の判断が難しいことも関係して、必ずしも健康食品が原因の被害とは判断していないとの考え方もあった。さらに、利用者から収集した

事例の中には、製品の返品理由として、曖昧な体調不良が伝えられている可能性、利用者の思いこみで健康食品の利用と体調不良が関連づけられている可能性も排除できないという実態が明らかとなった。

2. 因果関係評価法を利用した事例の評価

ポイント付け評価法と樹枝状評価法の2つの評価法に保健所情報とPIO-NET情報を試行的に適用して、製品摂取と健康被害の因果関係を調べた。保健所情報の95事例は、「可能性がある」約60%、「可能性がより強くある」約30%、「確からしい」約6%と評価された (Fig. 5)。一方、PIO-NET情報の366事例は、「可能性がある」約90%、「可能性がより強くある」約10%、「確からしい」約1%と評価された。保健所情報には、多くの医学的情報などが含まれていたが、患者が利用したときの罹患している疾病自体の影響、同時に摂取されていた医薬品の影響、複数の健康食品の利用などが複雑に関与しており、また同様の事例が少ないため、特定製品や特定成分の摂取と健康被害の因果関係を明確にできる事例はほとんどなかった。

今回適用した樹枝状評価法とポイント付け評価法の評価結果はよく一致していたものの、保健所情報に対する2つの評価法の結果で、「可能性がより強くある」という判断項目の一致は53.7%と低かった。ポイント付け評価法の質問3「当該健康食品を中止した際、有害事象は改善されましたか？」を+1点から+2点に変更して再評価すると、2つの評価法における「可能性がより強くある」の評価結果の一致度は46.9%から84.4%となり、全体の評価結果もよく一致して相関係数は $r=0.47$ ($p<0.01$) から $r=0.80$ ($p<0.01$) となった。同様にPIO-NET情報における質問3の評価点を変更すると、2つの方法による評価結果は、相関係数が $r=0.55$ ($p<0.01$) から $r=0.62$ ($p<0.01$) に増加した。

本研究で保健所情報とPIO-NET情報が利用できたことから、2つの評価法の問題点が明らかとなった。それは樹枝状評価法では、医学的診断情報があっても、その質問までたどり着けない質問順では、事例が過小評価されてしま

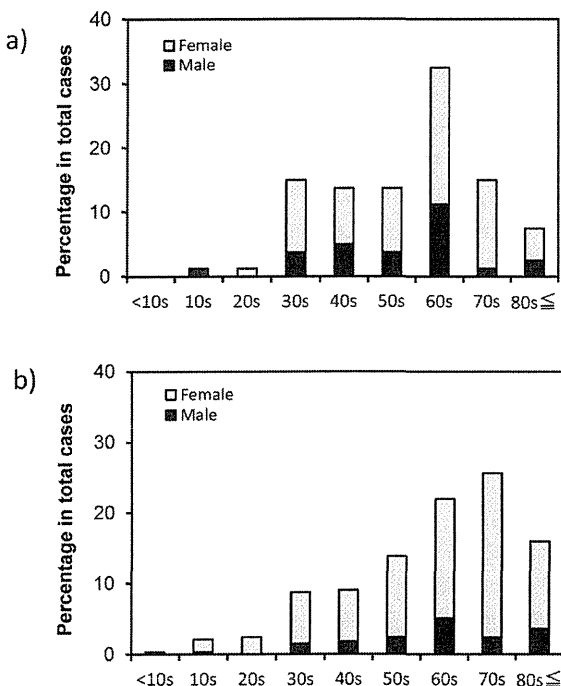


Fig. 2. Age and sex of persons who reported health problems associated with health foods. a) Information from public health centers; b) Information from PIO-NET.

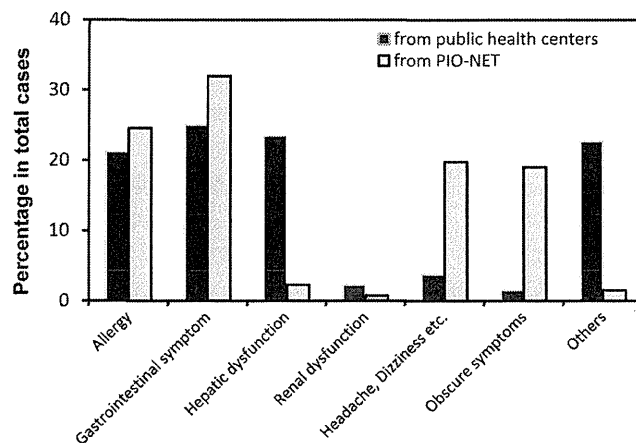


Fig. 3. Comparison of symptom reports for health problems associated with health foods between public health centers and PIO-NET

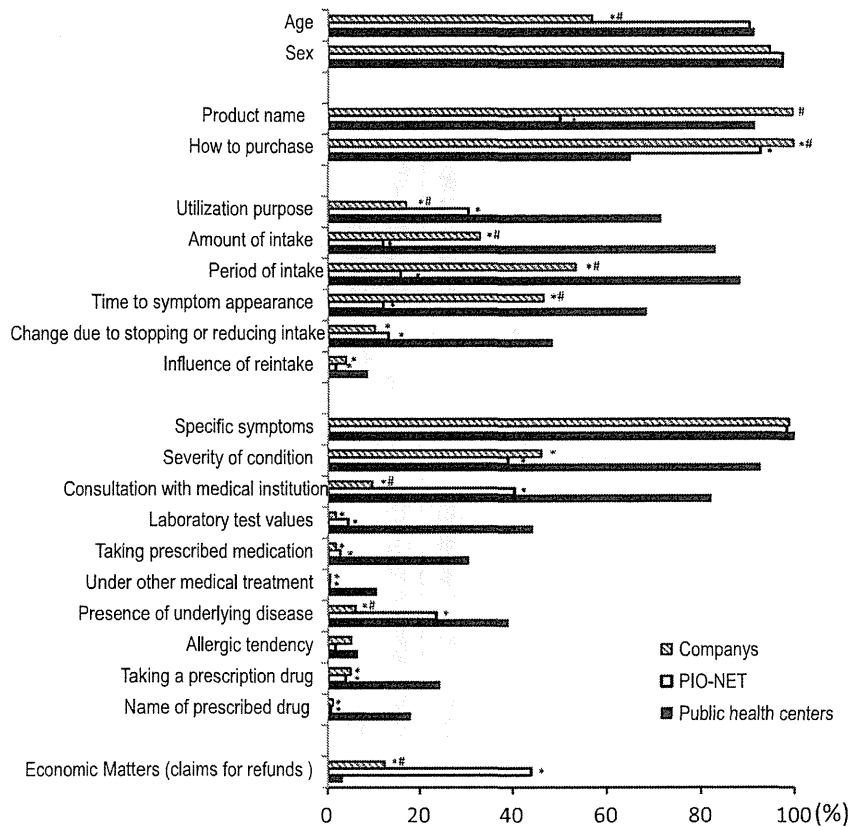


Fig. 4. Comparison of the three information sources for details relevant to causality assessment of health problems associated with health foods

*: Significance, versus public health centers. #: Significance, versus PIO-NET

うこと、また、アレルギー症状は減量の影響が発現し難い傾向があるために、「投与中止・減量により観察された有害事象は和らぎましたか？」の質問では正確に評価できないことである。

考 察

健康食品は安全に製造された製品であっても、利用者や利用方法によって健康被害を起こすことがある。例えば、ハーブ類を含む製品では医薬品との相互作用によって健康被害が起こることが知られている^{9), 10)}。高齢女性に人気がある関節への効果を標榜した健康食品では、消化器症状や皮膚症状が多いという報告がある¹¹⁾。このような被害事例は、多くの人々が利用して明らかになってくるものであり、製品の開発時に想定することは現実には困難である。健康食品ではないが、「(旧)茶のしずく石鹸」の利用による小麦アレルギーの発症は、販売後に問題が発覚した典型的事例と言えるであろう¹²⁾。健康食品やサプリメントの場合、健康被害事例が報告されても、わずかに数件では製品摂取と健康被害の因果関係を明確にすることが難しく、それが行政的な対応を遅らせる要因になっている。米国の事例であるが、FDAはダイエッターサプリメントのHydroxycutTMと肝障害の明確な関係を明らかにするまでに7年間を要している^{*2)}。したがって、実際に起きている健

康被害事例をできるだけ効率的に収集し、一定の考え方で個別事例に対して健康被害との因果関係を分析し、類似事例が統合できれば迅速な行政的対応がしやすくなる。また現在、複数の機関や組織で収集されている情報が、健康被害の未然防止と拡大防止に効果的に活用できるようになる。本研究で実施した3つの情報源の調査は、そのような取り組みの第一歩と言えるであろう。

2002年に発生した中国製ダイエット食品による多数の健康被害発生の問題⁴⁾から、厚生労働省では「健康食品・無承認無許可医薬品健康被害防止対応要領」がまとめられ、健康食品に関する健康被害事例は保健所を介して厚生労働省に集約されることになっている^{*4)}。しかし、本研究の調査において、保健所を介して収集されている事例件数は、年間20件程度であり、これはPIO-NET情報の約1/20の件数であった。保健所情報とPIO-NET情報では、被害情報の通報者、報告されるルート、健康被害の取り扱いの考え方が同一ではないため単純に比較することができないが、保健所情報が少ない要因として、厚生労働省まで情報を上げにくいといった背景があるのかもしれない。本研究において、厚生労働省に上げられた保健所情報には地域に偏りが見られた。これは、健康食品問題に対して意識が高い担当者や保健所からは、報告が上がりやすいことを示唆している。健康食品の健康被害情報として報告すべき

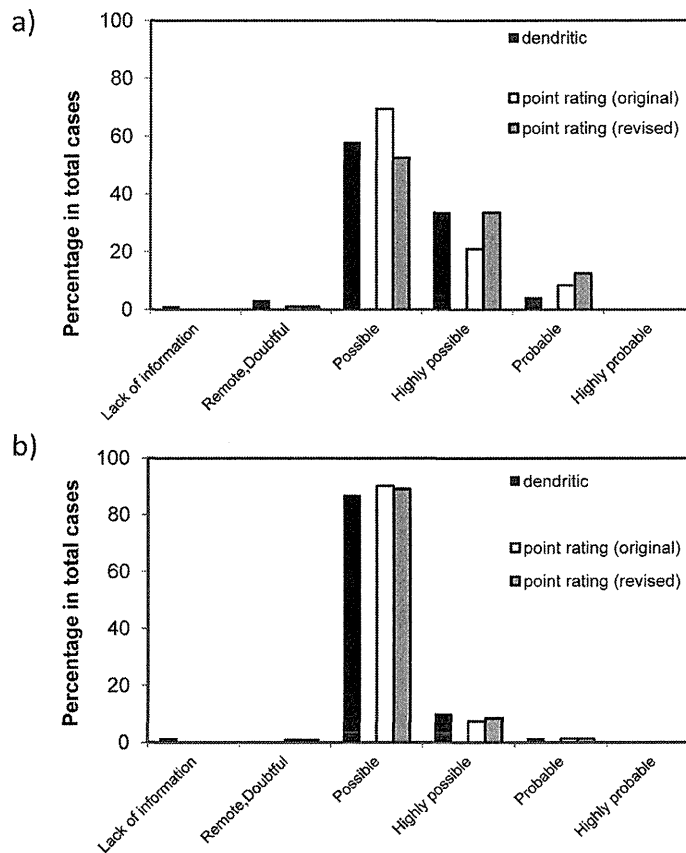


Fig. 5. Causality assessment of health problems associated with health foods by a dendritic method and two point rating methods

a) Information from public health centers. b) Information from PIO-NET.

The dendritic method and point rating method (original) are described in refs. 11 and 12, respectively. Point rating (revised) was a revised method, in which the point rating of question number 3 was changed to +2 from +1 in the original method.

かどうかの判断は、現場の担当者個人に委ねられているところがある。したがって、個人的な判断でなく、何を有害事象とするか、どのように健康被害の因果関係を判断するかなど、共通の考え方を含めた評価ができるようになれば、被害情報が報告されやすくなり、報告数の質と量が改善されると考えられる。

健康食品による健康被害に関する共通の考え方や因果関係の客観的な評価法を導入することは、PIO-NET情報や企業情報の収集においても有益と考えられる。PIO-NET情報の中で健康食品による健康被害関連の事例として分類できたのは年間366件あったが、それらの中には健康被害との因果関係評価に必要な内容がそれほど含まれていなかった。これはPIO-NET情報が主に契約トラブルに重点をおいて情報収集するシステムであり、必ずしも製品の利用と健康被害の因果関係を評価する視点で収集されていないためと考えられる。企業情報は、各社が自社製品の利用者からのクレーム対応を主な目的として収集しているものであり、健康被害の症状に関する認識や考え方は企業間で一定でなく、PIO-NET情報よりもさらに健康被害の因果

関係評価に必要な情報は収集されていない。特定製品の利用と健康被害の因果関係を客観的に評価できる適切な方法ができ、その考え方が現場担当者に認識されれば、収集情報の質と件数が高まり、異なる機関や組織で収集された情報が統合できるようになる。そして、潜在的に進行している健康被害に関して、製品や利用条件を明らかにすることができる。そこから得られた結果が、特定製品の利用と健康被害の因果関係を明確にできるものではなくても、その結果から健康被害を受けやすい実態を知ることができる。そのような知見は、利用者への注意喚起情報として活用でき、健康被害の未然防止と拡大防止に役立つものとなる。例えば、本研究で分析した保健所情報とPIO-NET情報から、健康被害を受けた利用者は60歳以上の女性が多いことが明らかになった。この結果は、他の報告とも一致している¹¹⁾。そこで60歳以上の女性に焦点を絞った健康食品と健康被害に関する注意喚起や知識普及活動ができれば、それは健康食品の安全性確保における効果的な対策になるであろう。

筆者らが報告した健康食品と健康被害の2つの因果関係

評価法^{7),8)}は、いずれも健康食品の販売業者のお客相談センターに寄せられた被害相談事例(苦情)、すなわち企業情報を利用して作成したものである。PIO-NET情報は企業情報に類似していたことから、2つの評価法によるPIO-NET情報の評価結果はほぼ一致していた。しかし、保健所情報に関しては、2つの方法による「可能性がより強くある」の判断項目の評価結果の一致度は46.9%であった。そこで個別事例の内容を調べたところ、ポイント付け評価法の質問「摂取中止により症状が改善したか」の評価点の影響があると考えられた。そこで、評価点を+1点から+2点に変更したところ、2つの評価法による「可能性がより強くある」の評価結果の一致度、また全体的な評価結果の一致度も高くなった。摂取中止による症状の改善は、摂取物の影響が大きいことを示唆するもので、評価点を+1点から+2点にすることは妥当と考えられる。

ポイント付け評価法は、樹枝状評価法のように質問順は影響しないが、利用がやや複雑で多くの情報を扱う際には実用的とは思われない。一方、樹枝状評価法は簡単で、膨大な情報から注目すべき情報をスクリーニングするうえで有用と考えられるが、保健所情報やPIO-NET情報を実際に適用したところ、医学的な血液検査などの情報があっても樹枝状の質問順の関係で、因果関係が過小評価される可能性が想定された。ポイント付け評価法と樹枝状評価法はそれぞれ利点と欠点がある。これらの因果関係評価法の実際の利用を考えると、情報源と実施環境に適した評価法を用いることが妥当であり、また、評価結果の統合においていずれの評価法でも同じ評価結果になることが望ましい。したがって、多様な事例と利用環境を考慮して、今後も2つの評価法をさらに改善する取り組みが必要と考えられる。

保健所情報は、健康食品と健康被害の因果関係を調べるうえで必要な情報がかなり収集されているが、それでも95件の事例で因果関係が「確からしい」と判断された事例はわずかに約6%(6件)であった。この結果は、情報がそろっていても健康食品と健康被害の因果関係が証明しにくい実態を示している。PIO-NET情報の年間の収集数は多く、「確からしい」と判断できる事例はわずか1%であっても年間では約4件であり、これは保健所情報の5年間の6件にほぼ匹敵した。PIO-NET情報の収集システムはすでに確立されており、健康被害の因果関係評価という視点で情報が収集されれば、より質の高い多くの情報が得られる。企業情報についても、健康被害との因果関係が、同じ方法で評価できれば、企業間の健康被害に対する認識の違いを解消でき、質の高い情報が提供されるようになるであろう。そして、3つの情報源の事例情報が収集・分析されて統合できれば、健康被害が起こりやすい製品や成分、あるいはその利用方法と利用者を明確にすることができるであろう。そのためには、現在検討している健康食品に適した因果関係評価法の確立が重要と考えられる。

ま と め

健康食品による健康被害の防止には、些細な健康被害事例でも積極的に収集・分析して類似事例を統合し、適切な対応がとれる状況が求められる。健康食品による健康被害情報としては、保健所を介して厚生労働省に集約されている情報(保健所情報)、全国消費生活情報ネットワーク・システム情報(PIO-NET情報)、各企業が利用者から受けている情報(企業情報)の3つがある。これらの情報は、それぞれ独自の考え方や方法で取り扱われており、その実態は知られていない。そこで本研究は、健康被害の因果関係評価という視点で、各情報源の収集事例を精査してその特徴を調べた。また、保健所情報とPIO-NET情報については2つの因果関係評価法で試行的に評価した。保健所情報は年間約20件あり、約40%が医療関係者からの通報で具体的な医学的データが含まれていた。PIO-NET情報の中で健康被害関連に分類できた事例は年間366件あり、その8割程度が利用者からの通報で、製品名や利用状況などの具体的内容は少なかった。13の企業から任意に提供を受けた1,323件の事例は、利用者からの通報が9割以上で、大部分が苦情に相当する内容であった。保健所情報とPIO-NET情報を2つの健康被害の因果関係評価法に適用したところ、評価結果はほぼ一致し、いずれも「確からしい」に該当する事例は少なかった。今回、具体例が利用できたことで、2つの評価法の改善すべき点も明らかになった。現在収集されている3つの情報源の収集事例を効果的に活用するためには、健康被害の症状に関する共通の考え方をもち、客観的な因果関係評価法の確立と、それによって評価された報告事例の質と件数を高める取り組みが重要である。

謝 辞

本研究は厚生労働科学研究費補助金(食品の安全性確保推進研究事業)(H24-食品-一般-006)によって実施した。企業情報の提供をいただいた健康と食品懇談会安全性WGの関係者に感謝します。

文 献

- 1) Umegaki, K. Actual condition of health foods and their safety and effectiveness. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi (Food Hyg. Saf. Sci.)* **51**, 396-401 (2010).
- 2) Bailey, R. L., Gahche, J. J., Miller, P. E., Thomas, P. R., Dwyer, J. T. Why US Adults Use Dietary Supplements. *JAMA Intern. Med.*, **173**, 355-361 (2013).
- 3) 梅垣敬三. 健康食品による健康被害の実態. 調剤と情報, **15**, 16-20 (2009).
- 4) Moriyasu, T., Kishimoto, K., Nakajima, J., Sutemi Shigeoka, S., Minowa, K., Kamimura, H., Yasuda, I. Analytical results of Chinese weight-loss supplements caused health damages. *Tokyo Kenko Anzen Kenkyu Senta Kenkyu Nenpo (Annual Report of Tokyo Metropolitan Institute of Public Health)*, **54**, 69-73 (2004).
- 5) Higashimoto, I., Oonakahara, K. *Sauropus androgynus*

- associated bronchiolitis obliterans. *医学のあゆみ*, **232**, 261-265 (2010).
- 6) Machino, H., Kuramoto, M., Uno, H. 皮膚科受診患者の健康食品・サプリメント摂取調査. *皮膚病診療*, **32**, 914-922 (2010).
- 7) Matsumoto, K., Takahashi, M., Umegaki, K., Yamada, H. Study on the evaluation approach of causal relationships between health food products and adverse events: application of the revised evaluation scale for inter-rater reliability. *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **42**, 211-214 (2011).
- 8) Yamada, H., Ichimaru, K., Ono, A., Takahashi, M., Matsumoto, K., Kosuge, K., Fujimoto, K., Waki, M., Nakashima, M., Umegaki, K. Application of a dendritic algorithm for the evaluation of causal relationships of adverse events with health food. *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **43**, 399-402 (2012).
- 9) Izzo, A. A., Ernst, E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. *Drugs*, **69**, 1777-1798 (2009).
- 10) Tsai, H. H., Lin, H. W., Simon Pickard, A., Tsai, H. Y., Mahady, G. B. Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review. *Int. J. Clin. Pract.*, **66**, 1056-1078 (2012).
- 11) Izuoka, T., Toyama, M., Higuchi, T., Kobayashi, K., Mitsui, H., Yamaga, K., Nishitani, M., Fukuda, M. Post marketing surveillance of functional food—The safety of the marketed supplement containing of collagen, glucosamine, chondroitin and methylsulfonylmethane—. *Yakuri to chiryo (Jpn. Pharmacol. Ther.)*, **37**, 613-618 (2009).
- 12) 手島玲子. 加水分解小麦によるアレルギーについて. *ファルマシア*, **49**, 116-120 (2013).

いわゆる健康食品の安全性確保 (平成25年5月 第105回日本食品衛生学会学術講演会教育講演)

梅 垣 敬 三*

Ensuring Safety of So-Called Health Foods

Keizo UMEGAKI

Information Center, National Institute of Health and Nutrition:
1-23-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8636, Japan

1. はじめに

食品の機能性研究の進展に伴い、その成果を利用した多様な健康食品が市場に出現している。体調が気になる高齢者人口の増加も関係して、健康食品の利用者は多い。消費者委員会が実施した『健康食品』等の利用状況に関するアンケート調査結果(平成24年5月)によると、ほぼ毎日利用とたまに利用を加えると約6割の人が何らかの健康食品を利用しており、50代以上では約3割がほぼ毎日利用していることが示されている。このように健康食品はとても身近なものとなっている。しかし、健康食品という言葉が意味する製品は、通常の食品形態から、医薬品のような錠剤・カプセル状までさまざまであり、消費者には健康食品の実態が正確に理解されていない。そして粗悪製品の利用、医薬品的な効果を期待した利用、体質に合わない製品の利用、過剰摂取、医薬品との併用による相互作用などによって、健康被害が起きている。本稿では、このような健康食品の実態と問題点および安全性確保について、筆者が行っている取り組みを踏まえて紹介する。

2. 多様な健康食品の種類と実態

健康食品とは「健康の保持増進に資する食品全般」が該当し、その言葉が意味する製品に法的定義はない。そして健康食品という言葉からイメージする製品は、消費者と専門職(栄養士、薬剤師)の間で異なっている¹⁾。そのような多様な健康食品は、表示制度から国(消費者庁)が機能等の表示を認めている保健機能食品(特定保健用食品と栄養機能食品の総称)と、機能等の表示が認められていない「いわゆる健康食品」に分けることができる(図1)。特定保健用食品(通称、トクホ)は、消費者委員会がヒトでの有効性・安全性を個別製品として審査し、消費者庁が保健機能表示を許可した食品である。また、栄養機能食品は、ヒトでの有効性・安全性の科学的根拠が蓄積しているビタ

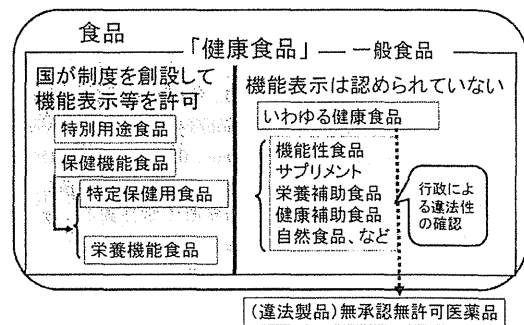


図1. 健康食品の大まかな分類

健康食品という名称に法的定義がないため、健康食品=いわゆる健康食品、健康食品=保健機能食品+いわゆる健康食品、健康食品=特別用途食品+保健機能食品+いわゆる健康食品、といったさまざまな考え方が

ある。ミンやミネラル(ビタミンK以外のビタミン12成分、およびカルシウム、鉄、マグネシウム、亜鉛、銅)について、その製品中の含有量が一定の基準を満たしていれば、既定の栄養機能表示できる食品である。これらの保健機能食品も、あくまで食品の1つであり、「治る」「効く」など医薬品的な効能・効果は表示できない。いわゆる健康食品に該当する食品名としては、サプリメント、機能性食品、栄養補助食品、健康補助食品、自然食品などがあり、これらには保健機能も栄養機能も表示することは認められていない。それゆえ、製品の有効性は体験談を使って消費者にアピールされている。米国のdietary supplementは、1994年のDietary Supplement Health and Education Act(日本語訳は、栄養補助食品健康教育法)という法的定義された製品である。この米国のdietary supplementがわが国に入ってきたとき、栄養機能食品の規格基準を満たしていなければ法的定義のないサプリメントと呼ばれ、いわゆる健康食品の1つとして扱われている。いわゆる健康食品の中には、違法に医薬品成分を添加した製品や、病気の治療効果を標榜した製品がある。これらの製品の違法

* 独立行政法人国立健康・栄養研究所: 〒162-8636 東京都新宿区戸山1-23-1

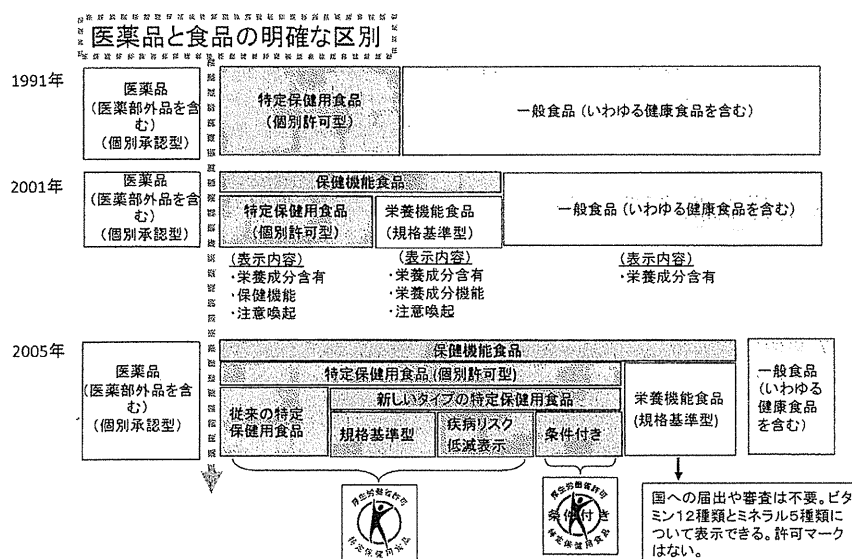


図2. 食品の機能表示の変遷

性が行政によって明らかにされると、「無承認無許可医薬品」として摘発されている。実は、健康食品で発生した有害事象と考えられている事例の多くに、この無承認無許可医薬品に該当する製品が関係している。

3. 健康食品と医薬品の区別

健康食品はあくまで食品の1つであり、製品としての品質、ヒトにおける有効性・安全性の科学的根拠、利用環境の3点において、医薬品とは全く異なるものである。医薬品はすべてGMP（適正製造規範）に基づき、一定の品質が確保されて製造されているが、多くの健康食品はGMPでは製造されていない。錠剤・カプセル状の健康食品では、有害成分も濃縮される可能性が高いことからGMPの導入が求められているが、現時点では進んでいない。また、健康食品では医薬品のように病気の治療・治療効果を検証した報告がほとんどない。さらに健康食品は、消費者の自己判断によって選択・利用されるものであり、医薬品のように医師や薬剤師が関与して安全で効果的に利用できる環境は整備されていない。

それにもかかわらず、多くの消費者は健康食品に医薬品のような効果を期待し、その現象は患者でより強いようである。例えば、病気の治療効果を期待して健康食品を利用する人は、通院患者よりも入院患者で多いことが示されており²⁾。また、患者は医療関係者に健康食品の利用を伝えていないという実態がある³⁾。そのため、健康食品は国民の健康に役立つどころか、むしろ適切な医療が実施されることの障害になっている。

わが国では、1991年に特定保健用食品、2001年に栄養機能食品を追加した保健機能食品の制度が創設された。しかし、医薬品（医薬部外品を含む）と食品は明確に区別されてきている（図2）。2001年に保健機能食品制度が創設

され、製品が錠剤・カプセル状であっても直ちに医薬品とは判断されないこととなったが、その際には「食品と記載されていれば」という条件が付けられている。医薬品とそれ以外を明確に区別する取り組みは海外でも同様であり、米国で法的定義のあるDietary supplementも、「病気を診断する、治療する、軽減する」などの医薬品的な表示は認められていない。現在、医療費の削減を期待して食品に対する機能表示の拡大が求められている。その際、消費者が食品表示から、医薬品と混同・誤認しないようにすることは極めて重要である。食品が消費者の自己判断によって病気の治療や治療の目的に使用されると、消費者は適切な医療を受ける機会を逃してしまい、医療関係者は適切な医療が提供できなくなってしまう。

4. 保健機能食品に関する理解不足

食品の機能性研究が進み、試験管内実験や動物実験のみで保健機能をアピールした製品が出現してきた。このような問題に対応するため、国が製品としての有効性・安全性を審査・評価し、表示内容の妥当性を評価した特定保健用食品制度が創設された。この制度創設後20年以上が経過しているが、特定保健用食品の意義と内容は消費者には正しく理解されていない。「この製品だけを摂取すれば乱れた食生活の影響が解消できる」「特定保健用食品に医薬品の様な効果が期待できる」といった間違った認識を持っている人も少なくない。特定保健用食品の許可要件は8項目あるが、その一番目に記載されているのは「食生活の改善が図られ、健康の維持増進に寄与することが期待できるものであること」である。すなわち、食生活の改善が図られなければ、特定保健用食品の存在意義はないと言ってもよく、製品の善し悪しよりも、どのように製品を効果的に使うかが重要な問題となっている。特定保健用食品を効果的

に利用する方法とは、これまで摂取していた同種の食品と特定保健用食品を置き換え、さらに正しい生活習慣を実施することの「きっかけ、動機づけ」として利用することと考えるべきである。

栄養機能食品は必要な栄養成分（ビタミンやミネラル）の補給・補完に利用するものであり、栄養成分を十分に摂取できていない人が補助的に利用することにより、表示されている栄養機能が期待できるものである。必須の微量元素であるセレンは、有効性を示した海外論文が多いが、それはセレンの不足気味の対象者に補給した条件で認められた結果である⁴⁾。日本人は通常の食事（セレンは海産物に多く含まれている）から十分な量のセレンが摂取できているので、さらに補給の必要性はなく、もし補給するとセレンの過剰症を起こす可能性がある。そのような理由から、セレンは現時点では栄養機能食品として栄養機能表示をすることができない。食生活は国によって異なっている。わが国における該当成分の摂取実態も考慮しないで海外論文を根拠として有効性を議論することは適切でない。国民健康・栄養調査の結果と日本人の食事摂取基準で示されている推奨量や目安量から、「現代の日本人はビタミンやミネラル不足の状態になっている」といった情報が出されているが、この考え方は正しくない。推奨量や目安量は、該当成分を十分に摂取できているかどうかを推定することもできても、不足状態の判断には利用できない。

最近、特定成分が手軽に摂取できる錠剤・カプセル状のサプリメントの利用が拡大し、その影響を評価した論文が出されている。それらの論文の中には、サプリメントからビタミンを摂取することの有効性を否定したものがある⁵⁾。過剰摂取したことによる有害性を示した論文も出されている⁶⁾。例えば、閉経後の女性の骨粗しょう症予防にカルシウムのサプリメント摂取が推奨されているが、カルシウムのサプリメントの過剰摂取は、心臓血管系の疾病リスクを高める可能性が指摘されている⁷⁾。有用性の科学的根拠が明確であっても、消費者がサプリメントをうまく使えていない実態も明らかになっている。胎児の神経管閉鎖障害のリスク低減に、妊婦による葉酸サプリメントの摂取は有効である。ただし、胎児の神経管閉鎖は妊娠の極めて初期に起こるため、葉酸サプリメントは妊娠の1か月以上前から摂取する必要がある。しかし、多くの妊婦は、実際には妊娠に気がついてから葉酸サプリメントの摂取を開始しており、摂取時期が遅すぎるという実態が明らかになっている⁸⁾。

5. 健康食品による被害

健康食品による被害の多くは経済的な被害であるが、健康被害も起きている。違法製品である「無承認無許可医薬品」の利用では重大な健康被害を起こしている。違法製品は、シブトラミン^{*1}を添加したダイエット関連や、シルデナフィル^{*2}などを添加した強壯・強精関連の製品が多く、それらはインターネットで購入されているという特徴

がある。

違法とは言えない製品による健康被害としては、2003年に発生したアマメシバ加工品による閉塞性細気管支炎の事例がある。この事例では、同様の健康被害が台湾で多数発生していたことが把握されていたため、食品衛生法による流通禁止措置が迅速にとられた。その対応が奏功して、その後の全国的な調査によると被害者は8名にとどまっていた⁹⁾。この事例以降、わが国では健康食品が関係した重大な健康被害は認められていない。しかし、健康食品との関連が疑われる健康被害は発生しており、東京都で実施された調査によると、健康食品によって体調の不調を感じた人は4%程度であり¹⁰⁾、それらの症状の多くは、消化管の不調や発疹などのアレルギー症状となっていた。ただし、健康食品は消費者の自己判断で利用されているため、現状では健康被害の実態は正確には把握できていない。

6. 消費者への情報の提供

消費者が入手している健康食品情報のほとんどは、製造販売者側から提供されている有効性を強調した情報である。そして消費者は有効性・安全性の科学的根拠が乏しいCM情報を参考に商品を購入している。そこで筆者の研究所では、2004年から「健康食品」の安全性・有効性情報 (<https://hfnet.nih.go.jp/>) というサイト（通称、HFNET）を構築し、科学的根拠に基づく健康食品関連の情報を提供している（図3）。

HFNETによる情報提供の基本的な考え方は、1) 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に最も重要であること、2) 情報の作成と提供については消費者の視点および安全性を重視していること、3) 国の保健機能食品制度等を推進するために寄与できるものであること、4) 科学的根拠に基づいた質の高い学術論文情報を収集してデータベース化し、継続的に蓄積・提供することである。提供情報の具体的な項目は、①健康食品の基礎知識、②国内外の健康被害に関連した情報、③話題の食品成分に関する情報、④健康食品の素材情報データベースである。それぞれの情報は拡大解釈されないように「誰が、何を、どれだけの期間と量で摂取し、どのような症状を呈したか」という詳細な内容とし、出典を明示して提供している。

誰にでも理解できる情報の作成は難しく、同じ情報であっても、読む人の理解度やその人の置かれている状況によって、その解釈は異なる。そこでHFNETでは、保健医療に関係する専門職や健康食品のアドバイザリースタッフを介した情報提供を重視している（図4）。その際、消費者にアドバイスする者が行政機関等で作成された健康食品関連のパンフレットやリーフレットを自由にダウンロード

*1 シブトラミン：医薬品成分、海外では医薬品としての承認あり（国内は未承認）。（適応：肥満症の治療）

*2 シルデナフィル：国内ではシルデナフィルのクエン酸塩が医薬品（販売名：バイアグラ錠）として承認。（適応：勃起不全）

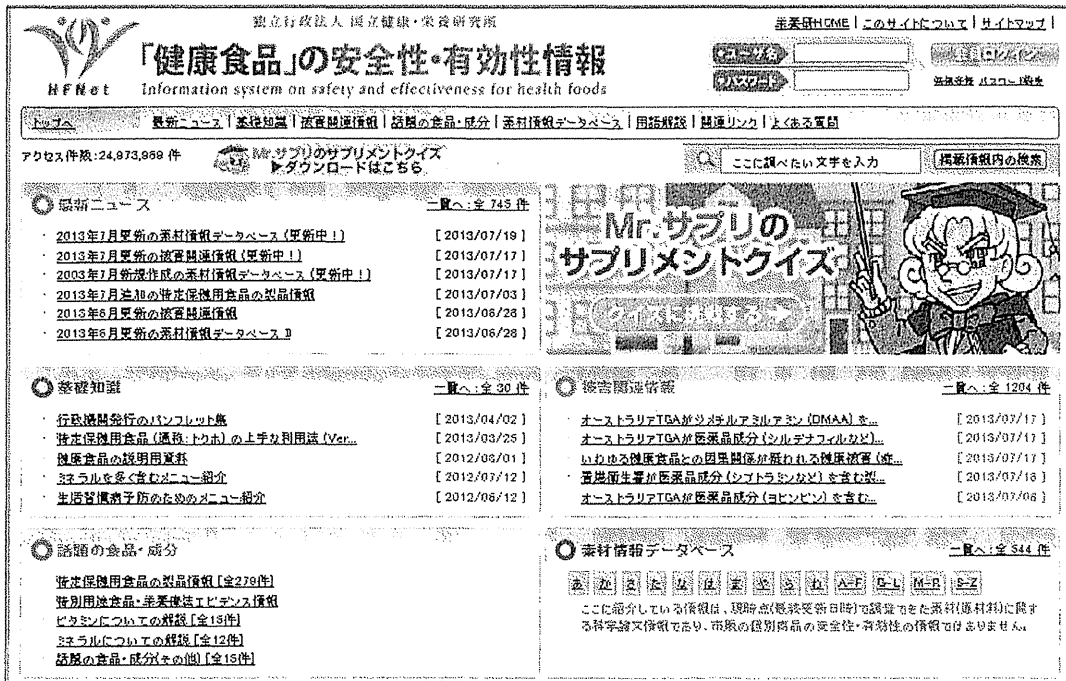


図3. 「健康食品」の安全性・有効性情報サイト (通称、HFNET) <https://hfnet.nih.go.jp/>

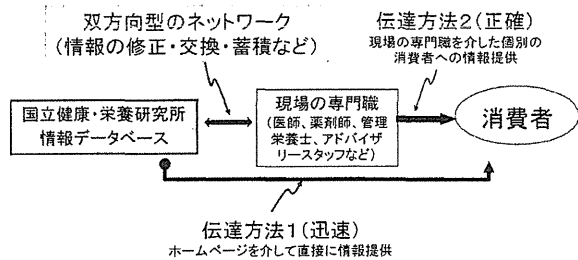


図4. データベースを介した情報伝達の考え方

して利用できるようにサイトに掲載している。一定の考え方で作成された資料を提供することは、多様なアドバイザースタッフから間違った情報が消費者に伝えられることを防ぐという意味もある。

7. 有害事象の収集と活用

健康食品は一般に生体に対する作用が強いものはないが、利用方法や利用対象者によって、希に起こる有害事象も考えられる。そのような有害事象は製品の市販前に検討することは困難である。したがって、市販後の有害事象を積極的に把握し、その情報から問題点を明らかにすること

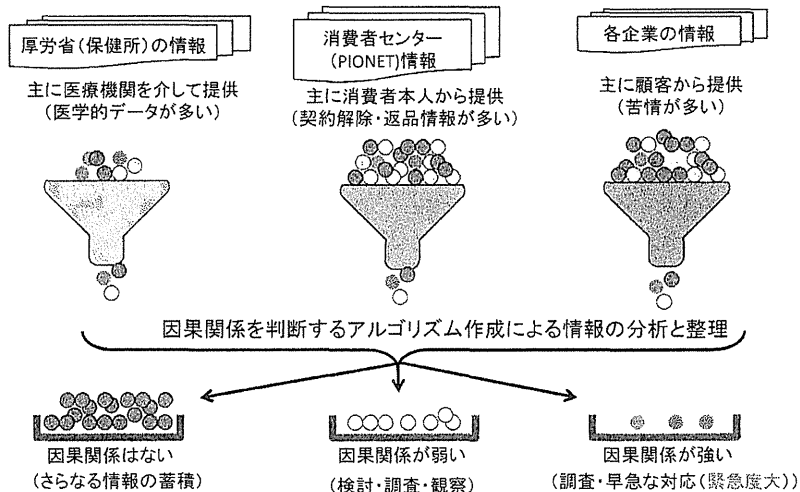


図5. 異なる情報源から得られた健康被害事例の分析と統合・活用法

が重要になる。現在、健康食品の有害事象の情報源は、保健所を介して厚生労働省に集約されている情報（保健所情報）、消費者センターから国民生活センターに集約されている全国消費生活情報ネットワーク・システム（PIO-NET）情報、各企業が独自に収集している情報（企業情報）がある。これらの情報は、各機関や組織の独自の考え方によって取り扱われているため、それらを単純に統合することはできない。そこで筆者らは、有害事象と製品の因果関係を明らかにすることを目的とした情報収集を行い、有害事象の因果関係を客観的に評価し、その中の類似事象を統合して注目すべき事象を明確にする取り組みを検討している（図5）。現在、有害事象の因果関係評価法として、健康食品の特徴を考慮したポイント付評価法と樹枝状評価票を開発し、それらの評価法に、保健所情報、PIO-NET情報、企業情報を適用して、評価法の妥当性や利便性の検証を行っている¹¹⁾。有害事象の評価には実験的な検証も必要であることから、特に医薬品と健康食品素材の相互作用に関する検討も行っている¹²⁾。実験から得られた情報は、医療関係者が臨床現場において医薬品と健康食品の併用による有害事象の発生を観察する際の参考情報になると考えている。

8. おわりに

消費者の食品に対する安全・安心の関心は高い。しかし消費者は、安全性の検証や利用環境が整備されている食品添加物を排除する一方で、安全性の検証が行われていない天然・自然の表示がある健康食品は抵抗もなく利用している。いわゆる健康食品に分類される製品に機能表示ができないのは、表示できるほどの科学的根拠がないからであるが、それでも消費者は食品に機能表示を求め、さらに健康食品に医薬品のような効果を期待している。このような現象が起きるのは、消費者が食品の安全性・有効性を科学的に正しく理解できていないからである。私たちが生きていくうえで食品は必要不可欠なものであり、その影響は長期的な視点で考えるべきである。多くの消費者に食品の安全にかかわる基本的な考え方を認識してもらうためには、異なる機関や組織が連携できる取り組みが重要である。筆者の研究所で行っているHFNETを介した健康食品情報の提供は、そのような取り組みの基盤となりうるものである。本稿の読者がHFNETの存在を認識され、できるだけ活用していただくことを願いたい。

文 献

- 1) 佐藤陽子, 星山佳治, 小島彩子, 橋本洋子, 中西朋子, 遠藤 香, 梅垣敬三. 薬剤師, 栄養士, 一般人のサプリメント利用行動と意識の実態に関する検討. 臨床栄養, 111, 675-684 (2007).
- 2) 田中 淳, 金力賢治, 楽 真澄, 河相和代, 徳島裕子, 久保孝二郎, 益充 高. 機能性食品（健康食品）についての意識調査. 日本病院薬剤師会雑誌, 40, 37-39 (2004).
- 3) 三菱総合研究所. 「健康食品」の利用に関する調査結果 平成17年9月26日. http://www.mri.co.jp/PRESS/2005/pr050926_ssu02.pdf (2005)
- 4) Lee, E. H., Myung, S. K., Jeon, Y. J., Kim, Y., Chang, Y. J., Ju, W., Seo, H. G., Huh, B. Y. Effects of selenium supplements on cancer prevention: meta-analysis of randomized controlled trials. Nutr. Cancer, 63, 1185-1195 (2011).
- 5) Myung, S. K., Ju, W., Cho, B., Oh, S. W., Park, S. M., Koo, B. K., Park, B. J. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ, 346, f10 (2013).
- 6) Bjelakovic, G., Nikolova, D., Gluud, L. L., Simonetti, R. G., Gluud, C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. JAMA, 297, 842-857 (2007).
- 7) Xiao, Q., Murphy, R. A., Houston, D. K., Harris, T. B., Chow, W. H., Park, Y. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: The National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. JAMA Intern. Med., 1-8 (2013).
- 8) Sato, Y., Nakanishi, T., Chiba, T., Yokotani, K., Ishinaga, K., Takimoto, H., Itoh, H., Umegaki, K. Prevalence of inappropriate dietary supplement use among pregnant women in Japan. Asia Pac. J. Clin. Nutr., 22, 83-89 (2013).
- 9) 東元一見, 大中原研一. 健康食品“アマメシバ”摂取に関連した閉塞性細気管支炎. 医学のあゆみ, 232, 261-265 (2010).
- 10) 東京都福祉保健局. 第2章 健康食品の使用状況. 平成21年度東京都福祉保健基礎調査「都民の健康と医療に関する実態と意識」の結果 (2009).
- 11) 梅垣敬三, 山田 浩, 千葉 剛, 中西朋子, 佐藤陽子, 福山 哲. 健康食品に関する健康被害事例の情報源およびその有用性評価. 食衛誌, 54, 282-289 (2013).
- 12) 横谷馨倫, 千葉 剛, 佐藤陽子, 中西朋子, 村田容常, 梅垣敬三. 3種類のハーブエキスの肝シトクロムP450に対する作用と医薬品との相互作用の可能性. 食衛誌, 54, 56-64 (2013).

機能性成分の安全性と有効性 —最近の「健康食品」の安全性・有効性情報から—

（独）国立健康・栄養研究所 情報センター長

うめ がき けい ぞう
梅 垣 敬 三

1. はじめに

食品の機能性研究の進展に伴って、その成果を活用した多様な製品が流通するようになってきている。それらの製品は機能性食品や健康食品と呼ばれ、製品の中にはヒトにおける有効性や安全性が最終製品として検証されている特定保健用食品（通称、トクホ）のようなものもあるが、一方で科学的根拠に基づかない製品や、科学的根拠があったとしても試験管内実験や動物実験だけでヒトへの有効性を拡大解釈した製品もある。

機能性食品や健康食品で留意すべき点は、それらはあくまで食品の1つであり、薬のように病気の治療や治癒を目的に利用するものではないことである。一般に食品という名称が付く製品は、消費者の自己判断によって利用されるものであり、安全性が最も優先されなければならないことはいうまでもない。開発された食品が安全かつ効果的に利用されるためには、個々の消費者が製品の安全性と有効性の両面を理解できることが重要である。また、開発された食品が、健康の保持増進の基本となる「バランスのとれた食事・運動などの生活習慣を遂行すること」の障害となってはならない。

以上の事項を踏まえて、筆者の研究所では「健康食品」の安全性・有効性情報 (<https://hfnet.nih.gov/>) (HFNET) というウェブサイト（第1図）を構築し、食品や食品素材に関する有効性と安全性の情報を提供している。本稿では、そのHFNETによる情報提供について、また食品の機能性に関連した最近の話題およびHFNETの新

たな情報提供等の試みについて紹介する。

2. 健康食品の安全性・有効性情報データベース

インターネットやテレビ等の通信手段の目覚ましい普及によって、私たちは情報を容易に入手できるようになったが、同時に不確かな情報の氾濫という問題によって、収集した情報を取捨選択しなければならなくなった。インターネットで情報を検索すると、あまりにも多くの情報がヒットし、どれが信頼できるかが判断できない状態となっている。テレビや雑誌で紹介されていた食品の機能性に関する情報の中には、過去にねつ造されていた事例もあった。このように様々な情報が氾濫しているため、科学的根拠に基づく信頼できる情報の提供が求められている。信頼できる情報とは、具体的な研究結果が記載された一次情報、現時点の科学的な考え方に基づく情報で多くの研究者に支持される情報といえるであろう。以上の背景を考慮して、（独）国立健康・栄養研究所では、2004年からHFNETというウェブサイトを構築し、食品や食品成分に関する情報提供を行っている。

HFNETによる情報提供では、バランスのとれた食事や運動などの生活習慣が健康の保持増進の基本であること、また、食品は有効性よりも安全性が最も重視されることを基本的な考え方としている。具体的に提供している情報は、①健康食品の基礎知識（健康食品情報の見方や考え方、国の保健機能食品制度など）、②安全情報・被害関連情報（健康被害に関連した国内外の製品情報）、

独立行政法人 国立健康・栄養研究所
 栄養研HOME | このサイトについて | サイトマップ |

「健康食品」の安全性・有効性情報
 Information system on safety and effectiveness for health foods

ユーザー名: _____ パスワード: _____ 新規登録 パスワード喪失

トップ | 最新ニュース | 基礎知識 | 被害関連情報 | 話題の食品・成分 | 素材情報データベース | 用語解説 | 関連リンク | よくある質問

アクセス件数: 26,366,836 件

Mr.サプリのサプリメントクイズ
 ▶ダウンロードはこちら

ここに関心する文字を入力 掲載情報内の検索

最新ニュース 一覧へ: 全 777 件

- 2013年11月更新の被害関連情報(更新中!) [2013/11/20]
- 2013年11月新規作成の素材情報データベース(更新中!) [2013/11/20]
- 2013年11月更新の素材情報データベース(更新中!) [2013/11/20]
- 厚生労働省がアセチルコリン(acetylcholine)を含む製品「VERS」 [2013/11/14]
- 厚生労働省がDNP(2,4-ジニトロフェノール)を含む製 [2013/11/01]
- 2013年10月更新の被害関連情報 [2013/10/31]

基礎知識 一覧へ: 全 30 件

- 行政機関発行のパンフレット集 [2013/04/02]
- 特定保健用食品(通称:トクホ)の上手な利用法(Ver. [2013/03/25]
- 健康食品の説明用資料 [2012/08/01]
- ミネラルを多く含むメニュー紹介 [2012/07/12]
- 生活習慣病予防のためのメニュー紹介 [2012/06/12]

被害関連情報 一覧へ: 全 1284 件

- 米国FDAが医薬品成分(シルデナフィル類似成分など) [2013/11/20]
- 米国FDAが医薬品成分(シルデナフィル類似成分など) [2013/11/19]
- 米国FDAが医薬品成分(クロラムフェニコール)を含む [2013/11/18]
- シンガポールHSAが基準値以上の重金属(水銀など)を [2013/11/18]
- シンガポールHSAが医薬品成分(シクロフェナク)を含 [2013/11/18]

話題の食品・成分

- 特定保健用食品の製品情報 [全224件]
- 特別用途食品・栄養療法エビデンス情報
- ビタミンについての解説 [全15件]
- ミネラルについての解説 [全12件]
- 話題の食品・成分(その他) [全15件]

素材情報データベース 一覧へ: 全 580 件

あ か さ な は ま や ら わ A-F G-L M-R S-Z

ここに紹介している情報は、現時点(最終更新日時)で調査できた素材(原材料)に関する科学論文情報であり、市販の個別商品の安全性・有効性の情報ではありません。

栄養研HOME | このサイトについて | サイトマップ |
 最新ニュース | 基礎知識 | 被害関連情報 | 話題の食品・成分 | 素材情報データベース | 用語解説 | 関連リンク | よくある質問

© Copyrights National Institute of Health and Nutrition. All Rights Reserved.

第1図 「健康食品」の安全性・有効性情報 (https://hfnet.nih.gov.jp/) のトップ画面

③話題の食品成分に関する情報(特定保健用食品の個別製品情報、ビタミンやミネラルの総合的な情報など)、④健康食品素材情報データベース(健康食品の原材料について網羅的に収集した論文情報)である。

健康食品素材データベースで提供している情報は、あくまで健康食品に利用されている原材料情報であり、消費者が手にする製品情報と必ずしも一致しないことに配慮している。また、有効性情報ではヒト試験情報(無作為化比較試験で実施された論文)を中心とし、現時点でどこまでヒトでの有効性が科学的に明らかにされているかを明確にし、科学的根拠のない製品が乱用されないことを期待している。安全性情報では、過去に起きた健康被害事例や動物の安全性研究の結果等も積極的に引用し、健康被害の未然防止と拡大防止に寄

与できることを期待している。掲載内容は、「誰が、何を、どれだけの量と期間で摂取し、どのような症状を呈したか」について、できるだけ具体的に記載し、必ず出典を示して情報が拡大解釈されないように配慮している。情報を掲載する際の基本的な判断基準は、第1表に示した通りである。

日常摂取している食品中の成分でも、その安全性や有効性の評価は研究の進展によって変わってくる可能性がある。例えば、植物性で健康に良いと考えられていたマーガリンは、トランス脂肪酸を含むために心血管疾患のリスクを高める可能性があると評価されている¹⁾。また、どれだけ摂取しても悪影響がないと考えられていたβ-カロテンは、濃縮物として多量に摂取すると、人によって肺がんの発症リスクを高めると評価されている¹⁾。これらは、以前と大幅に評価が変わった代表的な

第1表 「健康食品」の安全性・有効性に掲載する情報の判断基準

情報の種類	素材情報データベース		被害関連情報 ^{※3}
	有効性 ^{※1}	安全性 ^{※2}	
原著論文	"ヒトRCT or メタ分析のみ○"	ヒトと動物で○	○
会議録・学会発表	×	○	×
図説	×	×	×
講義	×	×	×
解説	×	×	×
総説	×	○	×
一般	×	×	×
座談会	×	×	×
Q&A	×	×	×
レター	×	△	×
症例検討会	×	○	×
コメント	×	×	×
報告会	×	△	×
紀要	×	△	×
書籍	△	△	×

- ※1 有効性情報の掲載基準:対象は複数の査読者によって審査されたヒト試験の学術論文(試験の規模や研究デザインによっては対象外となることもある)
- ※2 安全性情報の掲載基準:対象外は、企業による自社製品についての安全性試験で安全であったという内容
- ※3 被害関連情報:国内外の公的機関プレスリリースが対象

事例といえるであろう。そこで、HFNETで紹介している各素材情報には掲載日を付け、情報がどの時点で調べたものであるかが明確になるように努めている。

消費者は、「効くか効かないか」「安全か危険か」といった二者択一の情報を求めている。しかし現実的には、どのように優れた成分でも、全て

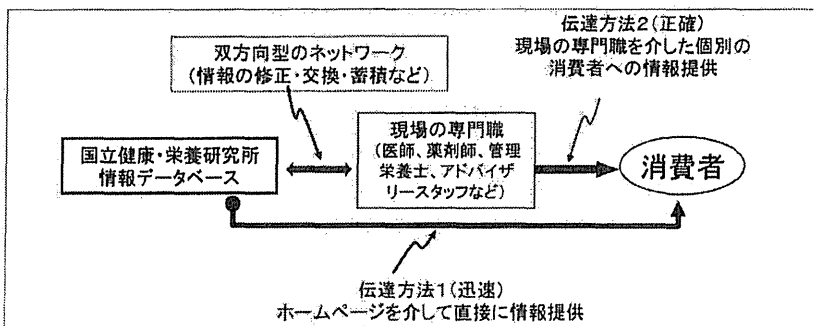
の人に安全で効果がでるものはない。誰が、何を、どのような目的で、どれだけの量と期間で摂取するかによって、摂取した成分は有益にも有害にもなる。そこでHFNETでは、多様な消費者に情報提供する方法として、第2図に示した専門職(保健医療に関与する者、健康食品のアドバイザー・スタッフなど)を介した情報伝達方法を意識している。また、健康食品や食品成分に関する基礎的な知識を消費者にできるだけ普及する目的で、公的機関が作成したパンフレットやリーフレット、また専門職が消費者に説明する際に利用可能な情報提供ツール(パワーポイントファイルなど)もホームページ上で紹介している。

3. 注目される最近の情報

3-1) ビタミンとミネラルに関する情報

酸化ストレスは多くの疾病発症に関連することが示唆されていることから、抗酸化ビタミンのサプリメントが注目されている。抗酸化サプリメントの利用に関する複数の無作為化比較試験を総合的に分析・評価したシステマティック・レビュー論文が2008年に出され、抗酸化サプリメントの摂取が死亡率を上昇させるという結果が出された。その後実施された新しい論文をさらに取り入れ、再度分析したレビュー論文が2012年に出された²⁾。その論文では

78件の無作為化比較試験(参加者は全体で296,707人)が解析され、β-カロテンとビタミンEは死亡率を上昇させ、高用量のビタミンAも同様の可能性があること、また、ビタミンCとセレンでは関連しないことが示されている。そして、現時点のエビデンスでは、一般集団または様々な疾



第2図 「健康食品」の安全性・有効性情報を介した情報伝達の考え方