

厚生労働科学研究費補助金

食品の安全確保推進研究事業

**いわゆる健康食品による健康被害情報の因果関係解析法
と報告手法に関する調査研究**

平成 26 年度総括・分担研究報告書

**主任研究者：梅垣敬三
平成 27 (2015) 年 3 月**

目次

総括研究報告書

いわゆる健康食品による健康被害情報の因果関係解析法と報告手法に関する調査研究

梅垣 敬三

..... p.3 ~ 12

分担研究報告書

健康食品の摂取に伴う健康被害の因果関係解析法の確立

山田 浩

..... p.13 ~ 15

健康食品に関する有害情報の収集法と因果関係評価法の実用性に関する調査

梅垣 敬三

..... p.16 ~ 26

肝臓とくに薬物代謝酵素 (cytochrome P450: CYP) の活性・遺伝子発現等への影響を指標とするハーブ製品の安全性評価法に関する研究

志村二三夫

..... p.27 ~ 36

製品の品質と原材料の安全性に関する研究
～ セレン酵母を用いた化学種別分析について～

石見 佳子

..... p.37 ~ 44

ハイリスクグループの利用実態調査
～ 医薬品服用者による健康食品の利用実態～

千葉 剛

..... p.45 ~ 53

ハイリスクグループの利用実態調査
～ 幼児のサプリメント利用に関するインターネット調査～

千葉 剛

..... p.54 ~ 68

研究成果の刊行に関する一覧表 p.69

研究成果の刊行物・別刷 p.70 ~ 121

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）
総括研究報告書

いわゆる健康食品による健康被害情報の因果関係解析法と報告手法に関する
調査研究

主任研究者 梅垣 敬三 独立行政法人国立健康・栄養研究所情報センター長

研究要旨

健康食品の安全性確保を目的に、健康食品に特化した健康被害の因果関係評価法の開発（研究 1）、健康被害情報の収集法と因果関係評価法の実用性の検証（研究 2）、健康被害が起こりやすい素材と製品の安全性の検討（研究 3）、ハイリスクグループによる利用実態の把握に関する検討（研究 4）を実施し、以下の結果を得た。

研究 1：昨年度までに健康食品の特性を加味した有害事象の因果関係評価法の改変を重ねて信頼性を検討してきたが、既存の有害事象事例では情報不足による評価の偏りが研究の限界として示された。そこで今年度は、情報量を調節した架空事例を作成して改変評価票および改変樹枝状アルゴリズムの信頼性を検討した。その結果、評価法が健康被害の因果関係評価のスクリーニングとして、臨床的に実用可能な信頼性と汎用性を有する可能性が示された。

研究 2：研究 1 で開発した改変樹枝状アルゴリズムおよびその適用を前提とした聞き取り票について、薬局における実用性を検討した。薬局薬剤師による約 2 万名の患者に聞き取りの結果、薬剤師にそれほど負担をかけずに健康食品の利用率、有害事象の発生率、医薬品との相互作用に関する情報収集が可能なが明らかとなった。また、昨年度アンケート調査を実施した保健所担当部署の結果についても取りまとめ、薬局薬剤師および保健所担当部署からも、改変樹枝状アルゴリズムと聞き取り票が実用的であること、また正確な情報収集には、消費者自身が健康食品の摂取記録の作成をすることが必要なことが明らかとなった。

研究 3：人気の高い健康食品には、天然・自然を標榜した原材料が利用されている。食品添加物の安全性試験手法を参考にバターバーとアマチャヅルの製品の安全性をラットで検討し、肝薬物代謝系酵素への影響を評価指標とする動物試験が、有害事象の検出力が高く、ハーブサプリメントの安全性を検討・評価する上で利便性が高いことを示した。食品添加物に代替されているミネラル酵母について、昨年度に引き続きセレンに注目して研究を行った。認証標準物質であるセレン酵母と無機セレン標準物質として亜セレン酸を用いた添加回収試験、分画操作の妥当性確認と無機セレンの動態について検討するとともに、市販サプリメントの無機セレンの存在について検討した。

研究 4：ハイリスクグループとして、本年度は幼児と医薬品服用者における健康食品・サプリメントの利用実態を調査した。幼児のサプリメント利用については、1～6 歳の幼児をもつ 20～40 代の母親にインターネットによるアンケート調査を行った（人数 2,063 人）。その結果、幼児のサプリメント利用経験者は 8% であり、利用のきっかけは「食事だけでは栄養が足りない気がした」が最も多く、利用させた製品の 81% は子ども用製品ではなく、製品の詳細を把握していないで与えている母親が 32% 存在することが明らかとなった。また、医薬品服用者による健康食品の利用実態について、全国の 20 歳以上の人を対象としたインターネットによるアンケート調査を行った（人数 2,109 名）。その結果、利用目的として医療機関の受診なしでは「健康の

維持」が有意に高く、受診ありでは「病気の治療」が有意に高かった。利用者の約7割がその利用を医師・薬剤師に伝えておらず、全体の8.4%が健康食品の利用により体調不良を経験していたことが明らかとなった。

研究分担者

山田浩 静岡県立大学薬学部
志村二三夫 十文字学園女子大学
石見佳子 (独) 国立健康・栄養研究所
千葉剛 (独) 国立健康・栄養研究所

研究協力者

井出和希 静岡県立大学薬学研究院
一丸佳代 静岡県立大学薬学部
武野佑磨 静岡県立大学薬学部
原博 (公社) 東京都薬剤師会
森由子 (公社) 東京都薬剤師会
神戸道子 (公社) 東京都薬剤師会
野中稔 (株) メディオ薬局
山崎優子 十文字学園女子大学
佐々木菜穂 十文字学園女子大学
端田寛子 昭和学院短期大学
佐藤陽子 (独) 国立健康・栄養研究所
鈴木祥菜 (独) 国立健康・栄養研究所
松本輝樹 (独) 国立健康・栄養研究所
市田尚子 (独) 国立健康・栄養研究所
千葉一敏 (独) 国立健康・栄養研究所
尾関彩 (独) 国立健康・栄養研究所

A. 研究目的

健康食品による健康被害には、製品が原因となるケースと利用方法が原因となるケースがある。前者には医薬品成分の違法な添加、有害物質の混入、安全性が未検証の粗悪な原材料の利用などがある。消費者が天然・自然が安全とイメージしていることから、安全性が十分に検証されていないハーブ類などの利用が注目される。後者には、消費者の自己判断による医薬品的な利用、過剰摂取、医薬品との併用による相互作用、体質が合わない人の利用、病者や妊婦などのハイリスクグループによる利用などがある。

健康食品が関係した健康被害の未然防止と拡大防止には、これらの問題への対応が必要であり、特に市販後に起きてい

る健康被害情報の積極的な収集、その情報の分析と類似事例の統合が重要である。本研究では、健康食品と健康被害の因果関係解析手法の確立とその実用性の検証、健康食品に利用される原材料の安全性に関する研究、ハイリスクグループの利用実態調査を行ってきた。

本年度は昨年度に引き続き、健康食品に適した有害事例の因果関係の評価法の開発と信頼性の検証(研究1)、因果関係評価を視点とした情報収集法および因果関係評価法の実用性に関する検討(研究2)、有害事象を起こしやすい原材料の安全性に関する実験的検討(研究3)、ハイリスクグループによる健康食品の利用実態調査(研究4)を行った。

B. 研究方法

研究1: 健康食品摂取に伴う健康被害の因果関係解析法の確立

専門家4名、薬剤師4名、管理栄養士11名の計19名を妥当な評価者数として選出し、改変評価票および改変樹枝状アルゴリズムを用いて、健康食品の摂取に伴う有害事象の架空事例200例の因果関係を評価した。各評価法による評価判定は、因果関係が強い順に highly probable, probable, highly possible, possible, unlikely とし、lack of information を加え6段階のカテゴリに分類した。次いで、多評価者間係数及び級内相関係数(ICC)を算出し信頼性を評価した。

研究2: 健康食品に関する有害情報の収集法と因果関係評価法の実用性に関する調査

健康食品による健康被害情報の「聞き取り票」と「因果関係評価法(樹枝状アルゴリズム)」の実用性について、(公社)東京都薬剤師会、調剤薬局(メディオ薬局、以下は調剤薬局と記載)、薬局等に勤

務している栄養情報担当者（NR）に検討を依頼した。また、健康被害の報告窓口である保健所担当部署へのアンケート調査を実施した。薬局における実用性の調査では、薬局薬剤師の日常業務への影響を考慮し、聞き取り作業は、1）健康食品の利用の有無の質問（無はその後の質問終了）、2）利用有の場合には有害事象の経験の有無（無はその後の質問終了）、3）有害事象の経験有の場合にはその具体的内容を「聞き取り票」により聞き取り「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」に適用するという方法にした。この作業によって、健康食品の利用率（「健康食品の利用有の人数」/「質問者の総数」 $\times 100$ ）、有害事象の発生率（「有害事象の経験有の人数」/「健康食品の利用有の人数」 $\times 100$ ）を算出するとともに、健康食品との因果関係が疑われる事例を因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）でスクリーニングした。

研究 3: 製品の品質と原材料の安全性に関する研究

ハーブ製品の安全性を確保する上では、CYP の誘導作用を適確に評価することが重要と考えられる。この観点から、ハーブサプリメント製品の簡便な安全性評価法を確立するために、食品添加物の安全性試験手法を参考として取り入れ、脂溶性生体異物処理器官である肝における薬物代謝系酵素への影響を評価指標とする手法を検討した。バターバー（*Petasites hybridus*）を含むサプリメントはソフトゲル製品（2 種）、アマチャヅル（*Gynostemma pentaphyllum*）はハードカプセルをインターネット通販、およびベトナム（ハノイ）の店舗で購入した。これらの試料を製品の一日摂取目安量の 100 倍量（ソフトゲル等の内容物）でラット胃内に 8 日間投与し、肝重量や CYP の mRNA 発現などを測定することで影響を評価した。

セレン酵母を用いた化学種別分析：機器には誘導プラズマ質量分析（ICP-MS）装置と酸分解システム、標準物質にはセレン酵母認証標準物質 SELM-1（National

Research Council, Canada、認証値：総セレン、 2059 ± 64 mg/kg；セレノメチオニン、 3448 ± 146 mg/kg；メチオニン、 5758 ± 277 mg/kg）、検体には栄養成分表示にセレンの表記があり、酵母を用いたことが記載された市販サプリメント 13 種類を用いた。セレン酵母中のセレンの化学種別分析方法の確認、Driselase による細胞壁の分解、イオン交換樹脂を用いた分画方法、イオン交換樹脂に対する無機イオンの吸着能の検討、市販サプリメントに関するセレンの含有量の検討を行った。各操作の妥当性については、標準物質を用いた添加回収試験を指標に評価した。無機イオンの挙動確認には亜セレン酸を用いた。

研究 4: ハイリスクグループによる健康食品の利用実態調査

幼児のサプリメントの利用と医薬品服用者による健康食品の利用に関するアンケート調査は、社会調査会社（マクロミル）の登録モニタを対象として実施した。

幼児のサプリメント利用については、1～6 歳の幼児をもつ 20～40 代の女性を対象とした。既婚の 20～49 歳女性を抽出し、1～6 歳の子どもをもっているか否かをたずねる事前調査を実施した後、事前調査に回答した幼児の母親に対し、本調査への協力依頼と回答 Web 画面のリンクが記された電子メールを送付した。対象者は居住地ごとに 20～40 代女性の人口比率に合わせて抽出し、目標対象者数を 2,000 人と設定し、回答者数が目標に達した時点で回答を締め切った（回答者数 2,063 人）。調査項目は、親子の属性、幼児のサプリメント利用状況、生活習慣、食習慣、親の生活習慣、情報源について設定した。このうち、属性と幼児のサプリメント利用状況、幼児の食習慣に関する項目についてまとめた。尚、サプリメントとは、カプセル・錠剤・エキス・粉末・タブレット状の食品と定義した。結果は全問に不備なく回答した 2,063 人について、統計解析ソフト（PASW Statistics 18.0 for Windows）を用い、度数分布にてまとめた。

幼児に与えたサプリメントの成分、種類数、子ども用か否かについては、製品名、メーカー名の回答より、インターネットで検索して調べた。食習慣については、発達段階において幼児期後期とされる3歳以上の幼児1,096人についてのみ、サプリメント利用の有無別にまとめた。

医薬品服用者における健康食品の利用状況については、全国の20歳以上の調査会社登録モニタから男女比1:1、年代構成は各年代で同程度とし、居住区は人口構成比に基づいて抽出された2,109名を対象とした。調査項目は、年齢、性別、居住区、医療機関の受診状況、健康食品の利用目的、利用している健康食品の製品数および製品名、服用している医薬品数および医薬品名、体調不良、医師への相談の有無およびその理由について設定した。利用している製品名は自由記述、その他の項目は選択式とした。統計処理はHALBAU7を用い、両側検定にて有意水準5%未満を有意とした。

(倫理面への配慮)

動物実験とアンケート調査は、それぞれ動物実験委員会と研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

研究1:健康食品摂取に伴う健康被害の因果関係解析法の確立

改変評価票および改変樹枝状アルゴリズムにおける多評価者間係数は、専門家では0.60および0.60、薬剤師では0.79および0.78、管理栄養士では0.61および0.62であり、全体では0.62および0.62であった。また、改変評価票におけるICCは、専門家では0.87、薬剤師では0.89、管理栄養士では0.88であり、全体では0.87であった。

研究2:健康食品に関する有害情報の収集法と因果関係評価法の実用性に関する調査

薬局における実用性の検討では、調剤薬局において20,514名に聞き取りを行っ

た。その中の健康食品の利用者は3,607名(利用率17.6%)、健康被害の経験者数は18件(有害事象の発生率0.5%)であった。また、東京都薬剤師会では664名に聞き取りを試み、その中の健康食品の利用者は448名(利用率67.5%)、健康被害の経験者数は13件(有害事象の発生率2.9%)であった。その他の薬局等における聞き取りでは183名に実施し、健康食品の利用者は133名(利用率72.7%)、健康被害の経験者数は3件(有害事象の発生率2.3%)であった。調剤薬局での調査結果は、健康食品の利用率と有害事象の発生率がともに低かった。薬局薬剤師(合計135名)による「聞き取り票」と「因果関係評価法(樹枝状アルゴリズム)」を利用によるアンケートにおいて、薬剤師の約7割が「聞き取り票」と「因果関係評価法(樹枝状アルゴリズム)」は役立つと回答した。「聞き取り票」の難易度については、性別、年齢、居住地についてはほとんどが問題ないと回答したが、製品名については約5割、症状の発生時期については6割、製品の摂取状況については約4割が、難・やや難と回答した。これらの項目は、患者自身が把握していなければ聞き取れない項目である。「聞き取り票」を利用した時の聞き取り作業への影響については、約6割以上が「聞き取り易くなる」、約3割が変わらないと評価した。

本年度に実施した保健所担当部署に対するアンケートは、17件から回答があった。聞き取り項目の中で、ほとんどの聞き取りが普通・やや易・易と回答された。ただし、数件で症状の発生時期・転帰・製品の摂取状況・他の健康食品・医薬品との併用状況の聞き取りが難と回答された。全体的には、「聞き取り票の利用により聞き取り作業がしやすくなる」「聞き取り票と因果関係評価法(樹枝状アルゴリズム)が概ね役立つ」と評価された。

研究3:製品の品質と原材料の安全性に関する研究

バターバーのソフトゲル製品(2種)をラットに投与した結果、肝重量の軽度の

増大、CYP2B 発現の軽度亢進が認められるとともに、腎臓に雄ラットに特有な 2 μ グロブリンの蓄積によると推定される硝子滴沈着が生じた。不確定係数を考慮すると、これら 2 製品の一日摂取目安量は ADI を超えている可能性があり、ラットで生じたような変化がヒトでも生じる可能性は否定できなかった。ハードカプセル製品について同様に検討したところ、ソフトゲル製品で認められたような変化は全く認められなかった。従って、同じくバターバーを原材料とする旨を謳っているハーブサプリメントであっても、製品やメーカーによって品質は異なり、もたらされる生体応答も異なることが明らかとなった。アマチャヅルのハードカプセル製品を一日摂取目安量の 100 倍量で投与したラットでは、肝重量には変化は認められなかったが、4 種のアルコキシレゾルフィン デアルキラーゼ活性全てに有意な上昇が認められた。ただし、mRNA レベルでの遺伝子発現については、CYP2B、CYP3A への影響は認められず、CYP1A の軽微な上昇が認められた。ベトナム（ハノイ）の店舗で購入した製品においても概ね同様の結果であったが、アルコキシレゾルフィン デアルキラーゼ活性また CYP1A 遺伝子発現への影響は、米国のインターネットサイトから購入した製品に比べてやや強い傾向にあった。いずれの製品にもアルコキシレゾルフィン デアルキラーゼ活性を上昇させる作用が見いだされた。

セレン酵母を用いた化学種別分析：セレン酵母の化学種別分析方法の確認において、SELM-1 の直接灰化によるセレン総量の分析値は 79 % であった。しかし、標準溶液を添加した回収試験では、回収率 97 % であった。SELM-1 の driselase 酵素処理試料を陽イオン交換樹脂に適用して水溶性のセレン含有ペプチド等を除去し、溶出液に含まれる無機セレンの定量を行った結果、その割合はセレン酵母全体の 3 % と推定された。市販サプリメントに関する検討では、13 製品に含まれるセレン含有量は表示値の 42.8 ~ 227.7 % まで

開きがあった。また、含有量に対する水溶性画分への移行率は、概ね 20 % 以下であった。各サプリメントに共存するミネラルについて公定法を用いて評価したところ、一部のミネラルが高濃度存在していることが明らかとなった。

研究 4: ハイリスクグループによる健康食品の利用実態調査

幼児におけるサプリメント利用経験は、「ほぼ毎日利用している」51 人 (3%)、「たまに利用している」88 人 (4%)、「過去に利用していた」43 人 (2%) であった。ただし、このうち 17 人は、利用した製品が医薬品の製品名を回答したため、この 17 人を除く 165 人 (8%) をサプリメント利用経験者として分析した。サプリメント利用率は 1 ~ 4 歳の間で年齢とともに増加し、母親が与え始めた年齢は、2 歳が最も多かった。きっかけは、「食事だけでは栄養が足りない気がした」が最も多く、次いで「なんとなく健康によさそう」、「好き嫌いが目立ち始めた」を選択した母親が多かった。与えたサプリメントの種類はほとんどが 1 種類であったが、数種類与えている母親も見受けられ、タブレット形態が 54% で最多であった。成分は、ビタミン D とカルシウムが最も多く、次いでビタミン C、ビタミン A、乳酸菌が多かった。少数ではあったが、ハーブや酵素、酵母などの利用もみられた。「子ども用」の表示されていた製品の利用は 19% であり、多くは大人と同じ製品を利用していた。また、幼児に与えた製品のメーカー名もしくは製品名を答えられない母親が 32% あり、購入先は、主に薬局・薬店・ドラッグストアであった。3 ~ 6 歳の幼児のサプリメント利用についてさらに調査したところ、生活習慣において「週に 4 回以上外食をする」幼児でサプリメント利用が高かったが、食品摂取頻度にはサプリメント非利用者との被害はなかった。

医薬品服用者による健康食品の利用については配信数 3,129 名に対し、回収できた 2,109 名を有効回答として解析に用い

た（有効回収率 67.4%）。回答者は女性 50.2%（1,058 名）、男性 49.8%（1,051 名）で、20 歳代（343 名）、30 歳代（457 名）、40 歳代（427 名）、50 歳代（416 名）、60 歳代以上（466 名）であった。医療機関の受診状況は、受診なしが 601 名、通院中 1,506 名、入院中 2 名であった。通院中と入院中を合わせて受診あり（1,508 名）として解析を行った。利用している健康食品は、受診ありに比較して受診なしにおいて、マルチビタミンもしくはそれぞれのビタミン・ミネラルの利用が有意に高かった。ビタミン・ミネラル以外の成分では、ブルーベリー/ルテイン、魚油/n-3 系不飽和脂肪酸、グルコサミン/コンドロイチンが上位を占め、これら 3 成分についてはいずれも、受診ありで有意に高値を示していた。全体的にも、受診ありの方が、ビタミン・ミネラル以外の成分を含む製品を好む傾向が認められた。健康食品の利用目的を尋ねたところ、受診なしで「健康の維持」が有意に高く、反対に、受診ありで「病気の治療」が有意に高かった。また、年齢別で解析したところ、年齢が低いほど「体質改善」「美容・ダイエット」のために利用し、年齢が高いほど「健康維持」「疾病予防」のために利用していることが明らかとなった。医薬品との併用製品数は、健康食品 1 製品と医薬品 1 製品の組み合わせが最も多かったが、健康食品と医薬品ともに 5 製品以上を併用している人が 82 名（3.9%）いた。健康食品の利用を医師または薬剤師に相談しているか尋ねたところ、全体で 25.7%（受診なし：16.0%、受診あり：29.7%）が健康食品の利用を相談していると回答した。相談しない者にその理由を尋ねたところ、「食品だから」「医薬品に影響ないから（自己判断）」「これまで使用していて問題ないから」という回答に加え、「医師・薬剤師に聞かれたことがないから」という回答もあった。健康食品を利用して体調不良を感じたことがある利用者は、全体で 8.4%（受診なし：8.2%、受診あり：8.6%）おり、具体的症状として「下痢」「吐き気・嘔吐」「腹痛」「便秘」

「倦怠感」「頭痛」など、また、「薬の効果に影響した」「健康診断結果が悪化した」という回答もあった。

D. 考察

研究 1: 健康食品摂取に伴う健康被害の因果関係解析法の確立

多評価者間 係数が、いずれの職種においても良好な値を示したことから、健康食品の摂取に伴う健康被害の因果関係評価法として、改変評価票と改変樹枝状アルゴリズムは良好な信頼性および汎用性を有することが示された。今後、妥当性の検討を行うとともに情報の収集段階で各評価法を適用し、臨床の場でのスクリーニング手法としての有用性を明らかにする必要があると考えられた。

研究 2: 健康食品に関する有害情報の収集法と因果関係評価法の実用性に関する調査

研究 1 で検討している「因果関係評価票（樹枝状アルゴリズム）」とそれに対応した被害情報の「聞き取り票」の実用性について検討しているが、本年度は健康食品と医薬品の相互作用の聞き取りに適している薬局において、それらの利用について検討した。また、実際に情報を収集する保健所担当部局のアンケート結果を取りまとめた。その結果、保健所担当部局および薬局薬剤師は、「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」の実用性が概ね良好で役立つと回答した。同様の回答は昨年度までに調査した消費者センターと企業からも得られたことから、「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」の実用性に問題はないことが示唆された。薬剤師の日常業務に影響せずに効率的に聞き取りが出来る方法を試行的に行ったところ、健康食品の利用率、健康被害の発生率を推定することができた。薬局は健康食品が関係した健康被害情報の収集場所として適していると考えられた。

研究 3: 製品の品質と原材料の安全性に関

する研究

バターバーおよびアマチャヅルのサプリメント製品について、食品添加物の安全性試験手法を参考に、肝薬物代謝系酵素への影響を評価指標として実施した動物試験は、有害事象の検出力が高く、ハーブサプリメントの安全性を検討評価する上で利便性が高いと結論された。とくに、事業者が自社製品について斯様な手法で試験を実施すれば、肝薬物代謝系への影響等の概要を把握することができ、ハーブと医薬品の相互作用やハーブ成分の代謝活性化による有害作用の予測等に活用できる。食品の新たな機能性表示制度が始まる中、消費者の安全はもとより、自社の危機管理の面でも有益と考えられた。

セレン酵母を用いた化学種別分析：標準物質 SELM-1 に含まれるセレン量が認証値よりも低い結果となったが、この原因としてセレンの定量に際し、灰化にマイクロ波試料分解装置を用いていること、試験溶液に 1% HNO₃ を用いていること及び、観測質量数 (82) の違いが挙げられる。特に、試験溶液に 1% HNO₃ を用いた場合、灰化が不十分な際、共存する炭化物による ICP-MS 測定時の増感効果の影響が無視できないため、結果として定量値が高くなることが考えられる。その影響は予め酢酸を試験溶液に添加することにより回避できた。試料の抽出時、添加回収試験の結果が回収率 33% と低い値を示したが、亜セレン酸を添加する前に酵母を不活化することにより、回収率は 79% まで改善したことから、添加した亜セレン酸が酵母に吸着または取り込まれていることが示唆された。酵母の細胞壁分解後の消化液をイオン交換樹脂にて分画した結果、無機セレンの存在は極わずかであることが明らかとなった。市販サプリメントの分析結果から、セレン含有量は、表示に対して大きな差が見られており、このことは、現行の栄養表示基準では、セレンの表示値に対する許容差の設定がないためと考えられる。以上の事から、酵母に対し外部から

取り込まれた無機セレンを完全に検出するためには、昨年度構築した分画方法を変更することで選択的に定量化できることが明らかとなった。

研究 4: ハイリスクグループによる健康食品の利用実態調査

幼児によるサプリメントの利用は世界各国で広まっているが、欧米諸国と比較して日本国内においては、急激な拡大傾向は報告されていない。本研究結果においても、幼児のサプリメント利用経験者は 8% と多くなく、著者らが 5 年前に実施した先行研究における 10% よりも少ない結果となった。ただし、本研究の対象となった幼児は 1~3 歳が約 70% を占めていたのに対し、先行研究では 4~6 歳の幼稚園もしくは保育所に通う幼児を主たる対象者としていた。年齢別の利用者率をみると、1~4 歳までは年齢とともに利用率が上がったことから、本研究における全体のサプリメント利用率が低く出たのは、対象者の年齢の違いが理由と考えられる。幼児が利用したサプリメントの成分は、ビタミン・ミネラルが多く、利用のきっかけも「食事だけでは栄養が足りない気がした」を選択した母親が最も多かった点から、サプリメントが栄養素摂取の補完目的として利用されている実態が示された。しかし、一方でハーブや酵素、酵母なども利用され、「病気を治したい」を選択した母親もおり、栄養補給以外の目的で利用されている実態もあることが明らかとなった。また、幼児が利用したサプリメント製品の多くは、特に子ども用に設計されたものではなく、成人と同じ製品を利用していた。幼児に与えたサプリメント製品として、医薬品の製品名を回答した母親がいたことから、サプリメントと薬の区別が徹底されておらず、混同しやすい環境で販売されていることがうかがえる。サプリメントを利用している幼児の食習慣について、サプリメント利用の有無別の食習慣を比較したところ、3 歳以上の幼児のサプリメント利用者は朝食の欠食や外食の頻度が

高い傾向が示され、欠食や外食が多いため不足しがちな栄養素をサプリメントに頼ることで解消しようとしている可能性が考えられた。しかし、食品摂取頻度や食事に対する態度に、サプリメント利用者と非利用者の違いは認められず、サプリメント利用者である幼児において、特に食事バランスが乱れていたり、食事を軽視しているというようなことは見受けられなかった。幼児期は将来の食習慣を含めた生活習慣を形成するうえで重要な時期であるため、安易にサプリメントに頼らない習慣を身につけるよう、心がけることが求められる。また、サプリメントを利用する場合には、実際の食事内容を考慮し、その必要性を冷静に判断すべきである。

今回実施したインターネットを介した医薬品服用者に対するアンケート調査によって、健康食品を疾病治療の目的に利用しており、さらにその利用により体調不良を感じている人がいることが明らかとなった。症状の重い人ほど健康食品に治療効果を求めているという報告があるが、本調査においても、受診なしに比較し、受診ありで疾病治療目的に利用している人の割合が有意に高かった。また、本調査において全体の8.4%の人が体調不良を感じていた。この割合は、前回の調査(3.3%)よりも高くなっており、その理由として、今回は医薬品を併用している人を対象としており、医薬品による副作用を健康食品が原因ととらえている可能性も否定できない。また、医薬品と健康食品が相互作用を起こし、薬効が減弱もしくは増強することで副作用を含めた体調不良が出てしまっている可能性もある。論文レベルでは、さまざまな健康食品素材が医薬品の体内動態に影響することが報告されており、このような報告は今後、益々増えてくるであろう。健康食品の摂取により体調不良を起こした場合は、医療機関に行き、医師に診察してもらい同じような被害報告が集まれば、因果関係が推定できる。そのためには、健康食品による被害情報の収集は重要な課

題となる。本アンケートにおいても、健康食品の利用について「医師・薬剤師に聞かれたことが無い」と答えた人が見受けられた。患者だけでなく、医療関係者においても、健康食品に対する正しい認識を持つことが、健康被害の防止に重要になってくる。医療現場においては、患者と医療関係者のコミュニケーションが健康被害を防ぐ手段となるであろう。

E. 結論

本研究で構築した因果関係評価法は、健康食品の摂取に伴う健康被害の因果関係評価のスクリーニング法として、臨床的に実用可能な信頼性と汎用性を有することが示された。この「因果関係評価法(樹枝状アルゴリズム)」と情報の「聞き取り票」の実用性について主に薬局で検討したところ、実用性に問題はなく、健康食品の利用率と健康被害発生率の推定にも役立つことが明らかとなった。また、情報の「聞き取り票」の中で、製品名、症状の発生時期、製品の摂取状況については、患者自身が把握していなければ聞き取れないため、消費者に利用製品名・利用状況・その際の体調の記録を取ることを求める必要性が明らかとなった。

食品添加物の安全性試験手法を参考にして、サプリメント製品による肝薬物代謝系酵素への影響を評価指標に実施する動物試験は、有害事象の検出力および利便性が高いと結論された。

認証標準物質のセレン酵母と亜セレン酸を用いた検討において、添加した亜セレン酸は、酵母が不活化されていない場合取り込まれ、別の物質に変換されていることが示唆された。また、添加回収試験による妥当性確認により、本分画方法を用いることにより、無機セレンと有機セレンを分画できることが明らかとなった。

ハイリスクグループによるサプリメントや健康食品の利用実態についてインターネットを介して調査した。幼児のサプリメント利用では、経験者が8%で、製品のメーカー名・製品名・成分名などが不

明な状況で母親が子どもに与えている実態が明らかとなった。3歳以上の幼児のサプリメント利用者は朝食欠食や外食頻度が高い傾向が示されたが、実際には、サプリメント利用者の食事バランスが特に乱れているといった特徴は認められず、母親に対してサプリメント利用時に注意すべき基本的事項を伝えることの重要性が示唆された。医薬品服用者による健康食品の利用では、健康食品を治療目的に用い、その利用を医療関係者に伝えていないことが明らかとなった。健康食品の利用による健康被害の未然防止と拡大防止には、正しい情報提供、消費者における健康食品の正しい認識、医療現場での健康食品への関心、および、被害情報の収集が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 北川護、井出和希、成島大智、山田浩．健康食品の安全性をめぐる最近の話題．*Functional Food* 8: 52-57, 2014.
- 2) 横谷馨倫、千葉剛、佐藤陽子、梅垣敬三．*Coleus forskohlii* extract attenuates the hypoglycemic effect of tolbutamide in vivo via a hepatic cytochrome P450-mediated mechanism．*食品衛生学雑誌* 55:73-78, 2014.
- 3) 千葉剛、佐藤陽子、中西朋子、横谷馨倫、狩野照誉、鈴木祥菜、梅垣敬三．特定保健用食品の利用実態調査．*日本栄養・食糧学会誌* 67:177-184, 2014.
- 4) 佐藤陽子、中西朋子、千葉剛、梅垣敬三．妊婦における神経管閉鎖障害リスク低減のための folic acid 摂取行動に関する全国インターネット調査．*日本公衆衛生雑誌* 61:321-332, 2014.
- 5) Umegaki K, Yamazaki Y, Yokotani K, Chiba T, Sato Y, Shimura F. Induction of fatty liver by *coleus forskohlii* extract through enhancement of de novo triglyceride synthesis in mice. *Toxicology Reports*. 1:787-794, 2014.
- 6) Chiba T, Sato Y, Nakanishi T, Yokotani Y,

Suzuki S, Umegaki K. Inappropriate usage of dietary supplements in patients by miscommunication with physicians in Japan. *Nutrients*. 6: 5392-5404, 2014.

2. 学会発表

- 1) Ide K, Yamada H, Umegaki K, Mizuno K, Kawakami N, Hagiwara Y, Matsumoto M, Yoshida H, Kim K, Shiosaki E, Yokochi T, Harada K．Lymphocyte vitamin C level is associated with progression of Parkinson's disease. The 55th Annual Meeting for the Japanese Society of Neurology, Hakata, 2014.5.21.
- 2) Bui Thi Ngoc Ha, 倉若美咲樹、佐々木菜穂、山崎優子、端田寛子、志村二三夫．ラット肝臓における cytochrome P450 (CYP) 分子種の遺伝子発現へのアマチャヅル sweet tea vine (*Gynostemma pentaphyllum*) の影響 第 68 回日本栄養・食糧学会大会、札幌、2014.5.
- 3) 千葉剛、佐藤陽子、中西朋子、横谷馨倫、狩野照誉、鈴木祥菜、梅垣敬三．特定保健用食品の利用実態調査．第 68 回日本栄養・食糧学会大会、札幌、2014.6.1.
- 4) 佐藤陽子、中西朋子、千葉剛、横谷馨倫、梅垣敬三．幼児のサプリメント利用と生活習慣の関連．第 61 回日本栄養改善学会学術総会、神奈川、2014.8.22.
- 5) 千葉剛、佐藤陽子、中西朋子、横谷馨倫、梅垣敬三．病者における健康食品の利用実態調査．第 61 回日本栄養改善学会学術総会、神奈川、2014.8.22.
- 6) 浅見まり子、端田 寛子、慶野千尋、有田安那、佐々木菜穂、山崎優子、志村二三夫．バターバー (BB) 製品の安全性評価：ラット肝臓・腎臓への影響を指標として．第 61 回日本栄養改善学会学術総会、神奈川、2014.8.
- 6) Ide K, Yamada H, Umegaki K, Mizuno K, Kawakami N, Hagiwara Y, Matsumoto M, Yoshida H, Kim K, Shiosaki E,

- Yokochi T, Harada K . Lymphocyte and plasma vitamin levels as potential biomarkers for Parkinson ' s disease progression. The 36th Congress of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN2014) , Geneva, Switzerland, 2014.9.6.
- 7) Kitagawa M, Yamada H, Ide K, Matsumoto K, Narushima D, Umegaki K . Application of a newly designed scale for the evaluation of causal relationships of adverse events associated with dietary supplements. The 36th Congress of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN2014) , Geneva, Switzerland, 2014.9.6.
- 8) Yamada H . Clinical effects of green tea on cognitive dysfunction. The 2nd International Conference on Pharma and Food (ICPF2014) , Shizuoka, 2014.11.6.
- 8) Umegaki K . Countermeasures to avoid interactions of health food and drugs causing adverse events. The 2nd International Conference on Pharma-Food (ICPF 2014) , Shizuoka, 2014.11.6.
- 9) 梅垣敬三 . 健康食品の有効性と安全性の情報をどう扱うか . 第 35 回日本臨床薬理学会学術総会、松山、2014.12.6.
- 10) 武野佑磨、井出和希、一丸佳代、北川護、松下久美、江川順江、木村雅芳、梅垣敬三、山田浩 . 健康食品の摂取に伴う健康被害報告の因果関係評価：多職種による検討 . 第 17 回日本医薬品情報学会学術大会、鹿児島、2014.7.12.
- 11) 一丸佳代、井出和希、北川護、武野佑磨、上村臣人、長坂しおり、野尻桂、梅垣敬三、山田浩 . 健康食品の摂取に伴う有害事象の因果関係評価：樹枝状アルゴリズムの構築 . 第 35 回日本臨床薬理学会学術総会、松山、2014.12.6.
- 12) 北川護、一丸佳代、武野佑磨、上村臣人、井出和希、梅垣敬三、山田浩 . 健康食品摂取に伴う有害事象の因果関係評価：ポイント制の評価法の開発と改変 . 第 35 回日本臨床薬理学会学術総会、松山、2014.12.6.
- 13) 上村臣人、武野佑磨、一丸佳代、井出和希、北川護、長坂しおり、野尻桂、原田翔平、大和健太郎、諸星晴香、梅垣敬三、山田浩 . 健康食品の摂取に伴う有害事象の因果関係評価：薬学実務実習の経験と因果関係評価の信頼性との関連 . 第 35 回日本臨床薬理学会学術総会、松山、2014.12.6.
3. その他
- 1) 梅垣敬三.健康食品のリスクとその適切な利用法、第 10 回北里大学農医連携シンポジウム（食のリスクとその軽減方法）北里大学農医連携教育研究センター、相模原、2014.7.12.
- 2) 梅垣敬三.植物成分を利用した健康食品の現状、薬用植物・生薬の最前線 川原信夫監修.シーエムシー出版、分担執筆、p 214-221、2014.11.28.

G.知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）
（分担）研究報告書

健康食品の摂取に伴う健康被害の因果関係解析法の確立

研究分担者	山田 浩	静岡県立大学薬学部
研究協力者	井出 和希	静岡県立大学薬学研究院
	一丸 佳代	静岡県立大学薬学部
	武野 佑磨	静岡県立大学薬学部

研究要旨

健康食品の摂取に伴う健康被害の報告は種々雑多であり、その情報を正確に把握し因果関係評価を行うことは極めて難しく、また、その因果関係を科学的に吟味する臨床上有用な方法論も未だ確立していない。本分担研究では、医薬品による有害事象の因果関係評価に用いられる評価票および樹枝状アルゴリズムを応用し、健康食品の特性を加味した改変を重ねてきた。その過程で、既存の有害事象事例を利用した評価における信頼性の検討では、情報不足による評価の偏りが研究の限界として示された。今年度はこの課題に対処すべく、情報量を調節した架空事例を作成し、専門家、薬剤師、管理栄養士、計 19 名を評価者として、改変評価票および改変樹枝状アルゴリズムの信頼性を検討した。その結果、多評価者間 係数は、いずれの職種においても良好な値を示し、健康食品の摂取に伴う健康被害の因果関係評価のスクリーニングとして、本評価法は臨床的に実用可能な信頼性と汎用性を有する可能性が示された。

A. 研究目的

健康食品の摂取に伴う健康被害の報告は種々雑多であり、その情報を正確に把握し因果関係評価を行うことは極めて難しい。また、その因果関係を科学的に吟味する臨床上有用な方法論も、未だ確立していない。本分担研究では、医薬品による有害事象の因果関係評価に用いられる評価票および樹枝状アルゴリズムを応用し、健康食品の特性を加味した改変を重ねることで、改変評価票および改変樹枝状アルゴリズムを構築してきた。その過程で、既存の有害事象事例を利用した評価における信頼性の検討では、情報不足による評価の偏りが研究の限界として示された。今年度はこの課題に対処すべく、情報量を調節した架空事例を作成し、評価することにより、各評価法の信頼性を検討した。

B. 研究方法

専門家 4 名、薬剤師 4 名、管理栄養士

11 名の計 19 名を妥当な評価者数として選出し、改変評価票および改変樹枝状アルゴリズムを用いて、健康食品の摂取に伴う有害事象の架空事例 200 例の因果関係を評価した。各評価法による評価判定は、因果関係が強い順に highly probable, probable, highly possible, possible, unlikely とし、lack of information を加え 6 段階のカテゴリに分類した。次いで、多評価者間 係数及び級内相関係数 (ICC) を算出し信頼性を評価した。

C. 研究結果

改変評価票および改変樹枝状アルゴリズムにおける多評価者間 係数は、専門家では 0.60 および 0.60、薬剤師では 0.79 および 0.78、管理栄養士では 0.61 および 0.62 であり、全体では 0.62 および 0.62 であった。また、改変評価票における ICC は、専門家では 0.87、薬剤師では 0.89、管理栄養士では 0.88 であり、全体では 0.87 であった。

D. 考察

多評価者間係数が、いずれの職種においても良好な値を示したことから、健康食品の摂取に伴う健康被害の因果関係評価法として、改変評価票と改変樹枝状アルゴリズムは良好な信頼性および汎用性を有することが示された。今後、妥当性の検討を行うとともに情報の収集段階で各評価法を適用することで、臨床場でのスクリーニング手法としての有用性を明らかにする必要がある。

E. 結論

本分担研究で構築した評価法は、健康食品の摂取に伴う健康被害の因果関係評価のスクリーニングとして臨床的に実用可能な信頼性と汎用性を有する可能性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 北川護、井出和希、成島大智、山田浩．健康食品の安全性をめぐる最近の話題．Functional Food 8(1): 52-57, 2014.

2. 学会発表

- 1) Ide K, Yamada H, Umegaki K, Mizuno K, Kawakami N, Hagiwara Y, Matsumoto M, Yoshida H, Kim K, Shiosaki E, Yokochi T, Harada K. Lymphocyte vitamin C level is associated with progression of Parkinson's disease. The 55th Annual Meeting for the Japanese Society of Neurology, Hakata, 2014.5.21.
- 2) Ide K, Yamada H, Umegaki K, Mizuno K, Kawakami N, Hagiwara Y, Matsumoto M, Yoshida H, Kim K, Shiosaki E, Yokochi T, Harada K. Lymphocyte and plasma vitamin levels as potential biomarkers for Parkinson's disease progression. The 36th Congress of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN2014), Geneva, Switzerland, 2014.9.6.
- 3) Kitagawa M, Yamada H, Ide K, Mat

sumoto K, Narushima D, Umegaki K. Application of a newly designed scale for the evaluation of causal relationships of adverse events associated with dietary supplements. The 36th Congress of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN2014), Geneva, Switzerland, 2014.9.6.

- 4) Yamada H. Clinical effects of green tea on cognitive dysfunction. The 2nd International Conference on Pharmacy and Food (ICPF2014), Shizuoka, 2014.11.6.
- 5) 武野佑磨、井出和希、一丸佳代、北川護、松下久美、江川順江、木村雅芳、梅垣敬三、山田浩．健康食品の摂取に伴う健康被害報告の因果関係評価：多職種による検討．第17回日本医薬品情報学会学術大会、鹿児島、2014.7.12.
- 6) 一丸佳代、井出和希、北川護、武野佑磨、上村臣人、長坂しおり、野尻桂、梅垣敬三、山田浩．健康食品の摂取に伴う有害事象の因果関係評価：樹枝状アルゴリズムの構築．第35回日本臨床薬理学会学術総会、松山、2014.12.6.
- 7) 北川護、一丸佳代、武野佑磨、上村臣人、井出和希、梅垣敬三、山田浩．健康食品摂取に伴う有害事象の因果関係評価：ポイント制の評価法の開発と改変．第35回日本臨床薬理学会学術総会、松山、2014.12.6.
- 8) 上村臣人、武野佑磨、一丸佳代、井出和希、北川護、長坂しおり、野尻桂、原田翔平、大和健太郎、諸星晴香、梅垣敬三、山田浩．健康食品の摂取に伴う有害事象の因果関係評価：薬学実務実習の経験と因果関係評価の信頼性との関連．第35回日本臨床薬理学会学術総会、松山、2014.12.6.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

厚生科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）
（分担）研究報告書

健康食品に関する有害情報の収集法と因果関係評価法の実用性に関する調査

研究分担者	梅垣 敬三	（独）国立健康・栄養研究所情報センター
研究協力者	山田 浩	静岡県立大学 薬学部
	原 博	（公社）東京都薬剤師会
	森 由子	（公社）東京都薬剤師会 事務局
	神戸 道子	（公社）東京都薬剤師会 薬事情報課
	野中 稔	（株）メディオ薬局
	千葉 一敏	（独）国立健康・栄養研究所情報センター
	千葉 剛	（独）国立健康・栄養研究所情報センター
	佐藤 陽子	（独）国立健康・栄養研究所情報センター
	尾関 彩	（独）国立健康・栄養研究所情報センター

研究要旨

健康食品の安全性確保では、些細な被害事例であっても積極的に収集・分析して類似情報を統合し、被害の拡大防止に活用できる環境整備が必要である。本研究では、健康食品摂取と健康被害の因果関係評価を視点とした被害情報の「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」を試作し、その実用性について検討している。本年度は、健康食品と医薬品の相互作用情報の収集に適していると考えられる薬局に対して、「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」の実用性に関するアンケート調査を実施し、昨年度アンケート調査を実施した健康被害の報告窓口である保健所担当部署の結果を取りまとめた。その結果、「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」の実用性に関して、保健所担当部署および薬局からは概ね良好であるとの回答を得た。薬局薬剤師の患者への実際の聞き取りは、健康食品の利用の有無、利用有の場合の有害事象経験の有無の順とし、有害事象経験有のケースに対して「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」を使うという方法にした。この方法によって約 2 万名の患者に聞き取りを実施したところ、現場の薬剤師にそれほど負担をかけずに健康食品の利用率、有害事象の発生率、医薬品との相互作用に関する情報収集が可能となった。また、薬剤師が患者に聞き取る際の項目中で、利用製品名や摂取状況（製品名・摂取量・体調の変化）などについては、患者自身が把握できていないケースが多いために聞き取りが難しいことが明らかとなった。

以上の結果から、本研究で検討している「聞き取り票」および「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」が健康食品による健康被害情報の収集・分析に有用であること、また正確な情報収集には、消費者に対して正確な摂取記録の作成を依頼することの必要性が示唆された。

A. 研究目的

健康食品が関係した健康被害の原因は、製品自体の問題と利用方法の問題に大別できる。製品自体の問題は、医薬品成分が違法に添加された製品や有害物質が混入した粗悪製品が関係するもの

で、現在、行政機関による積極的な摘発・公表によって対応できている。一方、利用方法の問題は、利用者の体質の影響、医薬品との相互作用、過剰摂取など、多様な要因が複雑に関係しているため、製品摂取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、健康被害と想定される事例が収集されても、件数が少ないために実際には公表に至らないものがほとんどである。また、健康食品の被害報告は、保健所を介して厚生労働省に集約されている情報、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情報、各企業で独自に収集されている情報があるが、これらの情報は、情報の取り扱い方や考え方が統一されていないために、同一製品または成分の情報が存在していたとしても認識され難く、現状では有効に活用できていない。

健康食品と健康被害の情報が、健康食品の特性を踏まえて一定の考え方で収集され、共通した因果関係評価方法で評価・分析できれば、様々な機関や組織で収集された類似情報の統合がしやすくなり、注目すべき事象が明確にできる。そのような環境が整えば、重大な健康被害の発生を早く認識して迅速な行政対応が可能となる。そのような環境整備は、健康被害に対する補償を最小限にとどめるという意味で、企業側にも有益と考えられる。

以上のような考え方にに基づき、健康食品と健康被害の因果関係を推定する因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）とそれへの適用を考慮した情報の「聞き取り票」を作成し、昨年度まで、その実用性について、基本的な健康被害の報告窓口である保健所担当部署や保健所担当者、消費者センター・企業担当者にアンケート調査を行い、概ね良好な評価を得ることが出来た。（保健所担当部署の結果の取りまとめは本年度実施。）本年度は、健康食品の有害事象の中で医薬品との相互作用情報の収集に関しては、その専門的知識を有する薬剤師が適していると考えられることから、薬局における「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」と「聞き取り票」の利用法および実用性に関する調査を行うとともに、昨年度実施した保健所担当部署へのアンケート結果の取りまとめを行った。

B. 研究方法

健康食品による健康被害情報の「聞き取り票」（図1）と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」（図2）に示したものを利用した。因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）については、本年度に別の研究で妥当性研究を行って若干の修正を検討しているが、本研究では昨年同様の樹枝状アルゴリズムを利用することとした。

保健所担当部署へのアンケート調査依頼は、厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室の協力を得て、各都道府県・市・区の衛生主管部（局）食品監視担当課宛に2013年8月に依頼し、2014年1月末に17ヶ所から回答を得た。

薬局における調査は、（公社）東京都薬剤師会、調剤薬局（メディオ薬局、以下は調査委薬局と記載）、薬局等に勤務している栄養情報担当者（NR）に2014年7月から9月に依頼し、12月に回答を得た。東京都薬剤師会とNR有資格者の調査では、調査対象を調剤薬局とは限定しなかった。

薬局における調査では、「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」の実際の利用法についての検討も依頼した。その際、薬局薬剤師の日常業務への影響を考慮し、聞き取り作業は、1）健康食品の利用の有無の質問（無はその後の質問終了）、2）利用有の場合には有害事象の経験の有無（無はその後の質問終了）、3）有害事象の経験有の場合にはその内容を「聞き取り票」により聞き取り「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」に適用するという方法にした（図3）。この作業によって、健康食品の利用率（「健康食品の利用有の人数」/「質問者の総数」 $\times 100$ ）、有害事象の発生率（「有害事象の経験有の人数」/「健康食品の利用有の人数」 $\times 100$ ）を算出でき、また、健康食品との因果関係が疑われる事例に因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）を利用し、一定の判断基準によって評価することができる。

C. 研究結果

(1) 保健所の担当部署へのアンケート結果

回答が得られた保健所担当部署の件数は17件であった。保健所での聞き取りは、性別、年齢、居住地、製品名、症状、症状の発生時期、医療機関受診、転帰、製品の摂取状況、他の健康食品・医薬品の併用状況、体質など、ほとんどの聞き取り項目に関して、普通・やや易・易と回答されていた(図4)。これは健康被害情報が先ず医療機関から提供されているためと想定される。ただし、数件で症状の発生時期・転帰・製品の摂取状況・他の健康食品・医薬品との併用状況の聞き取りが難と回答された。この原因は、被害を受けた消費者自身が製品の摂取状況を把握していなかった事例を経験したためかもしれない。全体的には、聞き取り票の利用により聞き取り作業がしやすくなる、聞き取り票と因果関係評価法(樹枝状アルゴリズム)が概ね役立つと評価された。なお、保健所の担当部署は、医療機関から提供された事例を扱い、消費者に直接聞き取りをするケースは少ないと想定される。

(2) 薬局における実用性の検討とアンケート結果

健康食品の利用の有無、利用有の場合の健康被害の経験者数、健康被害の発生率は、調査依頼先によって変動した。調剤薬局における調査結果は、聞き取りを試みた人数は20,514名、その中の健康食品の利用者は3,607名(利用率17.6%)、健康被害の経験者数は18件(有害事象の発生率0.5%)であった。東京都薬剤師会の調査結果は、聞き取りを試みた人数は664名、その中の健康食品の利用者は448名(利用率67.5%)、健康被害の経験者数は13件(有害事象の発生率2.9%)であった。NR有資格者の薬局等における聞き取りを試みた人数は183名、健康食品の利用者は133名(利用率72.7%)、健康被害の経験者数は3件(有

害事象の発生率2.3%)であった。東京都薬剤師会とNR有資格者から提供された調査結果は、健康食品の利用率と有害事象の発生件数はともに類似していた。一方で調剤薬局での調査結果は、健康食品の利用率と有害事象の発生率がともに低かった。

実際に「聞き取り票」と「因果関係評価法(樹枝状アルゴリズム)」を利用した薬局薬剤師に対して、利用状況のアンケートを行った。回答者数は、調剤薬局が101名、東京都薬剤師会関係が29名、NR有資格者が5名、合計135名であった。患者への聞き取りや有害事象の扱いと報告のしやすさに関して、薬剤師の約7割が「聞き取り票」と「因果関係評価法(樹枝状アルゴリズム)」は役立つと回答した。「聞き取り票」の難易度については、性別、年齢、居住地についてはほとんどが問題ないと回答したが、製品名については約5割、症状の発生時期については約6割、製品の摂取状況については約4割が、難・やや難と回答した(図5)。これらの項目は、患者自身が把握していなければ聞き取れない項目である。一方で、症状や医療機関の受診状況については約7割、転帰および他の健康食品・医薬品の併用状況については約6割、基礎疾患・体質については約7割が、普通・やや易と回答した。「聞き取り票」の聞き取り項目についても6割以上が妥当と評価した。「聞き取り票」を利用した時の聞き取り作業への影響については、約6割以上が「聞き取り易くなる」、約3割が変わらないと評価した。

D. 考察

健康食品による健康被害は、基本的に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。それらの報告事例は医療機関を介して収集されていることから詳細な医学的データはあるものの件数が年間約20件程度と少なく、同様の事例がほとんどないために、重点的な調査や公表までには至っていない。消費者センターを介して収集されてい

る健康食品関係の被害情報は年間で約400件程度と多いが、医学的な内容が不足しており、健康被害との因果関係の検討が難しい。各企業が独自に収集している情報は、ほとんどが苦情であり、健康被害と判断する基準や因果関係の評価に対する考え方は企業間で一定していない。以上の問題を改善し、被害情報を集約しやすく統合しやすい方法として、本研究では被害情報の「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」を作成し、それを基にした情報収集・分析を行う手法を提案している。本年度はその実用性について、実際に情報を収集する保健所担当部局のアンケート結果を取りまとめた。また、健康食品と医薬品の相互作用の聞き取りに適している薬局における「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」の利用について検討した。その結果、保健所担当部局および薬局薬剤師は、「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」の実用性が概ね良好で役立つと回答した。

保健所担当者が扱う健康食品の有害事象は、通常は医療機関から提供されるため、詳細な情報も収集可能となっている。この状況も関係して、情報の聞き取り票の項目はほとんど対応可能であり、因果関係の評価票の実用性は概ね有用との回答が得られた。しかし、一部の保健所では「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」が「役に立たない」「厚生労働省に報告しにくくなる」と回答した。この回答の理由は不明であるが、「聞き取り票」に記載されている項目を全て収集する必要があると解釈されたり、健康食品による健康被害が食中毒と同様の考え方で「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」によって証明できると解釈されたためかもしれない。また、自由記述意見にあるように、細かく聞き取ると消費者の不安を助長する可能性を危惧したためかもしれない。同様の意見は、健康食品を販売している薬店勤務の薬剤師も述べている。今

後「因果関係評価法」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」を保健所において利用する際には、具体的な事例による利用法の説明、および保健所に適した方法の修正が必要かもしれない。

薬局薬剤師は、日常の業務で患者に健康食品の利用の質問をしており、「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」の実用性を検討する者として適していると考えられる。薬剤師の日常業務に影響せずに効率的に聞き取りが出来る方法（図1）は、患者における健康食品の利用率、有害事象の発生率を推定することも可能である。東京都薬剤師会およびNRの薬剤師から得られた健康食品の利用率は、これまでの報告とほぼ類似していた。一方で、調剤薬局から得られた健康食品の利用率は低かった。この原因は、調剤薬局に来ている患者が処方薬と健康食品をあまり併用しないことを示しているのかもしれない。健康食品が関連すると想定される健康被害についても調剤薬局での結果は、利用者の0.5%と低かった。この値は3,607名の利用者から得られたもので、信頼性も高いと考えられる。薬局薬剤師は医学的な知識や患者の状況も把握できていることから、健康食品が関係した健康被害情報の収集場所として適していると考えられる。特に健康食品と医薬品の相互作用については、薬の知識を有する薬剤師の判断が必要と考えられる。処方薬と健康食品の飲み合わせは膨大な組み合わせがあり、それらの飲み合わせで相互作用が起こるか否かは、薬局薬剤師の注意深い観察によって可能になると考えられる。今回検討している「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」が薬局薬剤師にも役立つと評価されたことは、検討している健康被害の収集法と因果関係評価法が、実用可能で有用なものであることを示唆している。

E. 結論

健康食品摂取と健康被害の因果関係

評価を視点とした被害情報の「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」を試作し、その実用性に関するアンケート調査を薬局に対して行い、また、昨年度実施した保健所担当部署へのアンケート結果を取りまとめた。薬局では、実際に薬剤師による「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」の利用法と実用性を検証した。

保健所担当部署へのアンケートは 17 件が回収でき、「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」が概ね有用と評価された。保健所における情報は医療機関から提供されるため、詳細な情報を収集することが出来るが、消費者からの聞き取りを踏まえた「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」の使い方および修正が必要かもしれない。

薬局における実用性の検討では、薬剤師によって実際の患者への聞き取りが行われ、聞き取りの手順を「健康食品の利用の有無」「利用有の場合の健康被害の経験者数」とし、健康被害経験有の際に「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」を利用すれば、健康食品の利用率、健康被害の発生率も把握できることが明らかとなった。この対応手順により調剤薬局で聞き取りを試みたところ（人数は 20,514 名）健康食品の利用率は 17.6%、健康被害の発生率は 0.5%であった。実際に「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」を利用した薬局薬剤師（125 名）の約 7 割が、「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」は役立つと回答した。「聞き取り票」の難易度については、製品名、症状の発生時期、製品の摂取状況について、難・やや難と回答した。この原因は、これらの項目は患者自身が把握していなければ聞き取れないためであり、健康被害情報の収集において、消費者自身が利用製品名・利用状況・その際の体調の記録を取ることの重要性が明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) 梅垣敬三.健康食品の有効性と安全性の情報をどう扱うか.第 35 回日本臨床薬理学会学術総会、松山、2014.12.6.
 - 2) Umegaki K. Countermeasures to avoid interactions of health food and drugs causing adverse events. The 2nd International Conference on Pharma-Food (ICPF 2014)、Shizuoka, 2014.11.6.
3. その他
 - 1) 梅垣敬三.健康食品のリスクとその適切な利用法、第 10 回北里大学農医連携シンポジウム（食のリスクとその軽減方法）北里大学農医連携教育研究センター、相模原、2014.7.12.
 - 2) 梅垣敬三.植物成分を利用した健康食品の現状、薬用植物・生薬の最前線 川原信夫監修.シーエムシー出版、分担執筆、p 214-221、2014.11.28.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

健康食品に関する有害事象の聞き取り票（追加様式1）

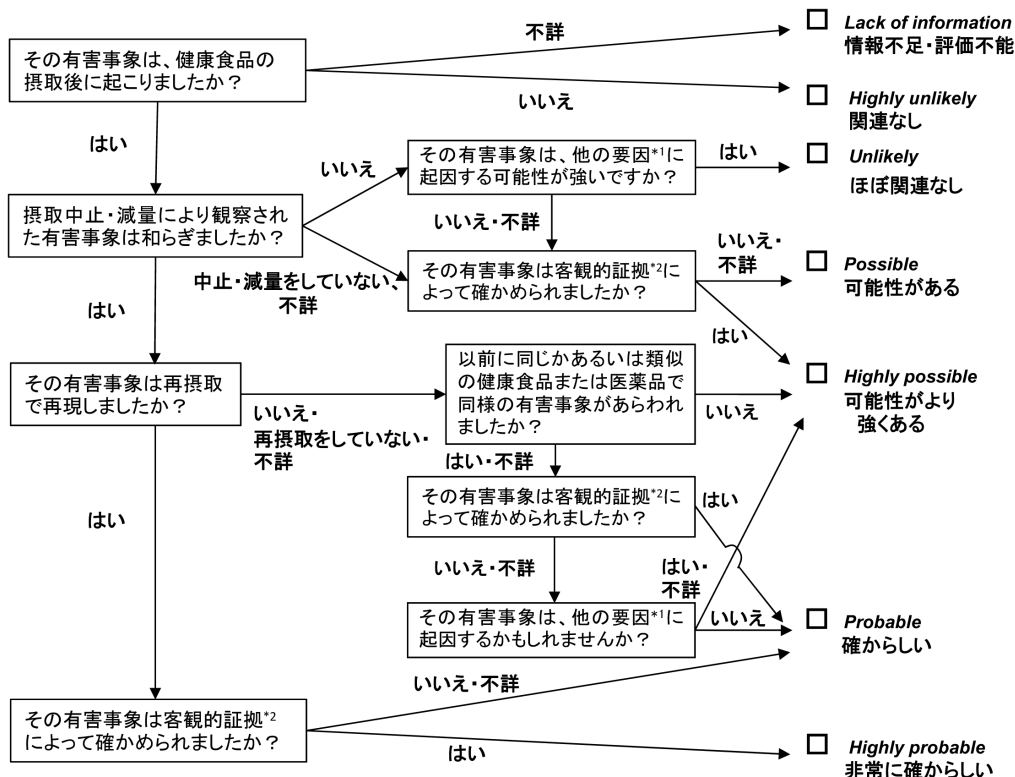
該当箇所を 印または空欄に記入してください。従来の「受付票」にもある項目で、重複するときはこの票に記入する必要はありません。この票は必要な情報項目を示したもので詳しい情報の収集を制限するものではありません。

ID		聞き取り日		2013年	月	日		
報告者（該当に ）		本人	家族	医療関係者	その他（ ）			
**** 以下は有害事象を受けた人に関する情報 ****								
1	性別（該当に ）	男		女		不詳		
2	年齢	歳代					不詳	
3	居住地	郵便番号、住所、固定電話の市外局番のいずれか					不詳	
4	製品名							
5	症状 （該当に または記入）	発疹・発赤・掻痒 吐き気・嘔吐 胃痛・腹痛 下痢 便秘 肝機能障害（肝機能検査値の上昇） 腎機能障害（むくみ、尿タンパクの出現） 呼吸器障害（息切れ、呼吸困難） 循環器障害（血圧上昇、動悸・頻脈） 神経障害（頭痛、めまい） 血液障害（貧血症状、出血症状） その他（ ）						
6	症状の発生時期	年		月	日	不詳		
7	医療機関受診 （該当に または 記入）	無 有（医学的検査： 無 有 ）					不詳	
8	転帰（該当に ）	自然治癒	外来で治療	入院	後遺症	死亡		
		（ 年 月 日）						
9	製品の摂取状況 （該当箇所に記入）	期間 年 月 日 から 年 月 日 まで 摂取量 錠・カプセル・包（粉末） 摂取頻度 回 日 / 週					不詳	
		（該当に ） 減量・中止の有無： 無 有 （減量・中止後の症状： 改善 変化なし 不詳 ）					不詳	
		再摂取の有無： 無 有					不詳	
10	他の 健康食品・医薬品の 併用状況 （該当に または記入）	健康食品 無 有（製品名： ） 医薬品 無 有（製品名： ）					不詳	
11	基礎疾患・体質 （該当に または記入）	基礎疾患： 無 有 （疾患名： ） アレルギー体質： 無 有 （食物・医薬品・花粉・ハウスダスト）					不詳	
相談者からの返品の要求（参考情報）（該当に ）				無		有		
				不詳				

図1 有害事象の「聞き取り票」

因果関係評価票(I と II の両方を評価) 追加様式2
 <Shizuoka Adverse Reaction Causality Assessment Tool for Health Food>¹⁾

I : ここから開始して評価してください。
 (□のチェックボックスにレ点を入れてください。)



*1 他の要因としては、基礎疾患や合併症の病態、併用薬やほかの健康食品の摂取、年齢などを考慮します。
 *2 客観的証拠とは、当該健康食品に含まれる成分に関してDLST、パッチテストなどの特異的な検査によって確認されたものです。

II : 健康被害の重篤度²⁾をチェックしてください。

- 軽微な健康被害と考えられるもの
- 軽度な健康被害と考えられるもの(例:医療機関で治療を要した。)
- 中等度の健康被害と考えられるもの(重篤ではないが軽度でもない。)
(例:30日以上の治療、または入院・入院の延長を要するものなど)
- (死亡・後遺症を残すなど)重篤な健康被害と考えられるもの

参考文献:1) 山田 浩ほか. 臨床薬理. 2012; 43(6):399-402.
 2)副作用の重篤度分類基準. 厚生労働省課長通知 平成4年6月29日薬安第80号

図2 因果関係評価法(樹枝状アルゴリズム)

調査方法—聞き取り手順

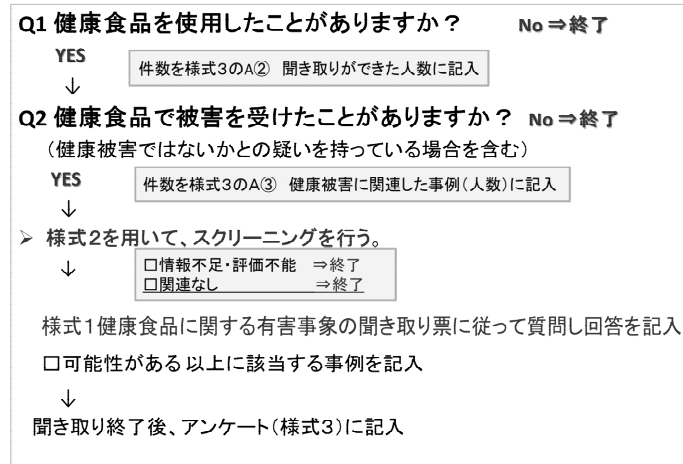


図3 薬局における健康被害の聞き取り手順など

有害事象(苦情)の聞き取り票に関するアンケート(様式3)

健康食品に関する有害事象(苦情)の聞き取り票(以下、「聞き取り票」と有害事象の「因果関係評価票」)についてお答えください。

A. 「聞き取り票」の内容及び使用した際の影響についてお答えください。

1. 聞き取り項目数と内容について

あてはまるところに を付けてください。

a. 多すぎる	b. 妥当である	c. 少なすぎる
---------	----------	----------

2. 現状と比較したときの、各聞き取り項目に関する聞き取りの難易度について

あてはまるところに を付けてください。

1 性別	a. 難	b. やや難	c. 普通	d. やや易	e. 易
2 年齢	a. 難	b. やや難	c. 普通	d. やや易	e. 易
3 居住地	a. 難	b. やや難	c. 普通	d. やや易	e. 易
4 製品名	a. 難	b. やや難	c. 普通	d. やや易	e. 易
5 症状	a. 難	b. やや難	c. 普通	d. やや易	e. 易
6 症状の発生時期	a. 難	b. やや難	c. 普通	d. やや易	e. 易
7 医療機関受診	a. 難	b. やや難	c. 普通	d. やや易	e. 易
8 転帰	a. 難	b. やや難	c. 普通	d. やや易	e. 易
9 製品の摂取状況	a. 難	b. やや難	c. 普通	d. やや易	e. 易
10 他の健康食品・医薬品の併用状況	a. 難	b. やや難	c. 普通	d. やや易	e. 易
11 基礎疾患・体質	a. 難	b. やや難	c. 普通	d. やや易	e. 易

3. 「聞き取り票」を使用したときの聞き取り作業への影響について

あてはまるところに を付けてください。

a. 聞き取りやすくなる	b. 変わらない	c. 聞き取りにくくなる
--------------	----------	--------------

B. 消費者からの相談への対応として、「因果関係評価票」の利用についてお答えください

1. 「因果関係評価票」の消費者対応への影響について

あてはまるところに を付けてください。

a. 役立つ	b. 変わらない	c. 役立たない
--------	----------	----------

2. 有害事象の扱いと厚生労働省への報告のしやすさについて

あてはまるところに を付けてください。

a. 報告しやすくなる	b. 変わらない	c. 報告しにくくなる
-------------	----------	-------------

C. 消費者からの「聞き取り票」と「因果関係評価票」の両方について、改善点や問題点などがあればご意見を記入ください。(あるいは、メール umegaki@nih.go.jp 件名:有害事象評価の意見、でお知らせください。)

図4 「聞き取り票」と「樹枝状アルゴリズム(因果関係評価票)」の実用性に関するアンケート

A 「聞き取り票」について				
聞き取り項目数と内容について	多すぎる	妥当である	少なすぎる	
	0	17	0	
聞き取りの難易度: 性別	難	やや難	普通	やや易
	0	0	13	4
聞き取りの難易度: 年齢	難	やや難	普通	やや易
	0	0	14	3
聞き取りの難易度: 居住地	難	やや難	普通	やや易
	0	0	14	3
聞き取りの難易度: 製品名	難	やや難	普通	やや易
	0	0	14	3
聞き取りの難易度: 症状	難	やや難	普通	やや易
	0	4	8	1
聞き取りの難易度: 症状の発生時期	難	やや難	普通	やや易
	1	0	12	1
聞き取りの難易度: 医療機関受診	難	やや難	普通	やや易
	0	0	13	2
聞き取りの難易度: 転帰	難	やや難	普通	やや易
	1	0	11	1
聞き取りの難易度: 製品の摂取状況	難	やや難	普通	やや易
	1	1	8	1
聞き取りの難易度: 他の健康食品・医薬品の併用状況	難	やや難	普通	やや易
	1	0	10	1
聞き取りの難易度: 基礎疾患・体質	難	やや難	普通	やや易
	0	2	8	2
聞き取り票を使用した時の聞き取り 作業への影響について	聞き取りやすくなる	変わらない	聞き取りにくくなる	未回答
	9	7	0	1
B 「因果関係評価票」について				
「因果関係評価票」の消費者対応の 影響について	役立つ	変わらない	役立たない	
	10	4	3	
有害事象の扱いと報告のしやすさ について	役立つ	変わらない	報告しにくくなる	未回答
	5	9	2	1

図5 保健所担当者の「情報の聞き取り票」と「樹枝状アルゴリズム(因果関係評価票)」の印象(n=17)

A 「聞き取り票」について						
聞き取り項目数と内容について	多すぎる	妥当である	少なすぎる	未回答		
	46	86	0	3		
聞き取りの難易度： 性別	難	やや難	普通	やや易	易	未回答
	0	0	42	4	88	1
聞き取りの難易度： 年齢	難	やや難	普通	やや易	易	未回答
	0	2	47	8	77	1
聞き取りの難易度： 居住地	難	やや難	普通	やや易	易	未回答
	1	4	52	21	56	1
聞き取りの難易度： 製品名	難	やや難	普通	やや易	易	未回答
	20	50	44	13	7	1
聞き取りの難易度： 症状	難	やや難	普通	やや易	易	未回答
	3	19	67	30	14	2
聞き取りの難易度： 症状の発生時期	難	やや難	普通	やや易	易	未回答
	21	54	42	13	3	2
聞き取りの難易度： 医療機関受診	難	やや難	普通	やや易	易	未回答
	5	14	65	25	24	2
聞き取りの難易度： 転帰	難	やや難	普通	やや易	易	未回答
	13	29	60	22	9	2
聞き取りの難易度： 製品の摂取状況	難	やや難	普通	やや易	易	未回答
	14	41	50	17	11	2
聞き取りの難易度： 他の健康食品・医薬品の併用状況	難	やや難	普通	やや易	易	未回答
	14	27	61	23	8	2
聞き取りの難易度： 基礎疾患・体質	難	やや難	普通	やや易	易	未回答
	4	25	68	23	13	2
聞き取り票を使用した時の聞き取り作業への影響について	聞き取りやすくなる		変わらない	聞き取りにくくなる	未回答	
	86		36	11	2	
B 「因果関係評価票」について						
「因果関係評価票」の消費者対応の影響について	役立つ	変わらない	役立たない	未回答		
	92	40	2	1		
有害事象の扱いと報告のしやすさについて	役立つ	変わらない	報告しにくくなる	未回答		
	89	37	8	1		

図 6 薬局薬剤師の「情報の聞き取り票」と「樹枝状アルゴリズム(因果関係評価票)」の印象(n=135)

聞き取り票・因果関係評価法(樹枝状アルゴリズム)についての意見

(保健所関係)

【因果関係評価法(樹枝状アルゴリズム)の利用について】

- ・聞き取りを実施したが、該当者はなかった。
- ・食品の情報については、従来の受付票と同様に賞味期限、製造者(販売者)などの詳細な情報が記入できると情報が集約されてよい。医師の診断名や所見についても記入できると、症状との因果関係の程度がわかる。(役立たないと評価したところの意見)
- ・入院患者で持参薬の識別を行う際に、健康食品を合わせて持参してくる方があるので、その機会をとらえて聞き取りを実施しようとしたが、該当者はなかった。3人の患者に健康食品の摂取の有無を尋ねたが、摂取経験はあるものの特に変化はなかったとの回答。有害事象の聞き取りは詳細であるべきだが、あまり細かすぎると一般消費者には不安を助長する可能性もある。(役立たないと評価したところの意見)
- ・当事者からの情報の聞きだし方によって因果関係に変動が生じてくる可能性があるため、検討が必要だと思われる。聞き取り票が従来の健康被害受付処理票に変わるのであれば使いやすいものとなるが、当事者にとって自覚の難しい項目や、医療機関を受信した結果があつての記載可能な項目等が混在しているので内容については、もう少し検討する必要があるのではないかと。事例を照らし合わせたところ矛盾が生じた(役立たないと評価した保健所の意見)
- ・実施期間内に健康被害に関する問い合わせがなかったので、書式は使用していないが、受付処理票1枚で全て聞き取りができる形式にした方が使いやすいと思われる。
- ・実際に使用した事例がないので、現時点で意見はない。
- ・専門用語が多いため、分かり難い部分がある(例:DLST)。健康被害受付処理票と聞き取り票が1枚にまとまった票であると、聞き取りやすい。今回の実施期間中に健康食品に関する有害事象がなかったため、実際に使用した事例はない。

【厚労省への報告のしやすさについて】

- ・1名の有症事例について、評価票より因果関係の有無を評価するのは、疫学調査の考え方と離れているので、監視員に浸透しにくいのではないかと。「他の要因に起因する可能性」や「健康被害の重症度」など、医師の所見が必要かと思われる項目については、届出者や監視員が記入するのは難しいと思われる。(報告しにくくすると評価したところの意見)

(薬局)

【因果関係評価法(樹枝状アルゴリズム)に関する意見・感想】

- ・スクリーニングを目的に使用するには、使いやすいものだった。
 - ・有害事象が健食摂取による可能性の判断として有効に使用できる。
 - ・何もない状態から聞き取るのではなく、ある程度目安となる症状があつたり、聞く順番がフローチャートになっていたりで、聞き取りやすいように思った。
 - ・因果関係評価法(樹枝状アルゴリズム)により、事象が聞きとれた場合は有効となるが、その前段階(販売時)での確認伝達が必要ではないかと感じた。
 - ・すっきり見やすくしてほしい。
 - ・健康食品を利用している患者が少なく、十分な評価ができなかった。
 - ・客観的証拠を患者さんに推奨してもその後、フォローできるか?が課題です。
- 【聞き取り票】に関する意見・感想
- ・「居住地」記載の必要性が理解しにくい。
 - ・項目によっては聴取が難しいものもあると感じた(「製品の摂取状況」、「他の健康食品・医薬品の併用状況」、「基礎疾患・体質」の3項目)。
 - ・「他の健康食品・医薬品の併用状況」欄は、数多くの併用が考えられる為、記載欄をより大きく確保してほしい。
 - ・過去の事例の聞き取りだと年月日が不明であるケースが多くなると思われる。直近で起きた場合は、聞き取り票を上手く活用出来る。
 - ・アンケート内容が過去に遡るので、記憶が詳細さに欠ける。質問も答え易い工夫が必要だと思う。(例:製品の摂取状況の期間 年 月 日 ~ 年 月 日 だけでなく、「年 月頃 ~ 日間服用」にする。)
 - ・患者情報の内容をもう少し詳しく記入できるようにしてほしい。
- ex. 副作用歴、併用薬、他の健食摂取状況、食生活、アルコール、タバコの摂取状況など
- ・薬局では、重篤度までは不明な事も多いと感じた。
 - ・患者の体格により過量摂取と考えられる事もあるので、身長、体重欄があつた方がよい。
 - ・自由に書ける欄が少ないと感じた。
 - ・大変詳しい情報を得るには適している。
 - ・都薬版「情報共有シート」との比較に関して……因果関係評価法(樹枝状アルゴリズム)で健康食品による有害事象の可能性の判断がつくので、聞き取り票への記載はスムーズになる。このため、都薬版と比べて記載し易いと思う。「聞き取り票」の方が内容が具体的であるが、「情報共有シート」がB5判でなくA4判だったら、それほど違いはないような気がする。都薬版より今回の「聞き取り票」の方が書きやすいように思う。都薬版より今回の「聞き取り票」の方が気軽に記入できるように感じた。都薬版は、チェックする項目が多すぎると感じた。必要な項目を記入し、それに対して報告する方が記入し易いと感じた。都薬版は、摂取品と患者情報がわかれているが、「聞き取り票」は聞き取っていく順になっていて、確認しながらの記入がスムーズだった。「症状」、「重篤度」の項は、都薬版と比較して記入しやすと思われる。
 - ・市中で相談を受ける場合、肝機能検査値上昇、尿たんぱくなどは、医療機関でないと症状としてとらえるのは難しい。
 - ・肝機能検査値上昇 倦怠感という症状で置き換えるの
 - ・尿たんぱくの出現 尿が泡立つようになった(サボニンなども関係するため難しい?)

【その他】

- ・健康食品の製品名をきちんと答えられる方が少なかった。
- ・意外に健康食品を利用している人が多いと感じた。
- ・今回アンケートを取った事で、健康食品の摂取状況について一度確認して薬歴に記載しても、更新していないケースが多々あることに気付いた。頻度を決めて再確認する必要があると認識した。
- ・精神疾患の患者に慣れない質問をするには、十分な配慮が必要となるため、実施困難であった。
- ・有害事象があつた方はいなかったため、因果関係評価法(樹枝状アルゴリズム)、聞き取り票、ともにあまり活用できなかったが、必要時に系統立てて確認、報告ができるので必要なものだと考えた。
- ・健康被害の重症度チェックは、治療、後遺症、死亡などの情報は、医療機関より情報を収集するのが課題である。
- ・健康食品を販売しているところでは、健康被害について質問すると不安を煽ることになり、聞きづらい。

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）
（分担）研究報告書

肝臓とくに薬物代謝酵素（cytochrome P450: CYP）の活性・遺伝子発現等
への影響を指標とするハーブ製品の安全性評価法に関する研究

研究分担者	志村二三夫	十文字学園女子大学
研究協力者	山崎 優子	十文字学園女子大学
	佐々木菜穂	十文字学園女子大学
	端田 寛子	昭和学院短期大学

研究要旨

ハーブ類を素材とする製品には、植物の多彩な二次代謝産物を関与成分とし、抽出・部分精製等の操作によって成分を濃縮し、ソフトゲルや錠剤等の形状で利用するものが多い。恐らくそのために、ハーブ製品の利用にともなう健康被害は、脂溶性生体異物の処理器官である肝臓を標的とするものが多い。そこで、製品の品質と原材料の安全性に関する研究の一環として、今年度はこれまでの成果を踏まえ、下記2つのアプローチから動物実験を進めた。

・肝臓への有害作用のメカニズムから見た安全性に関する研究

一昨年度の報告書で触れたコレウス・フォルスコリエキス（CFE）投与マウスで生じる脂肪肝の発症メカニズムについて脂肪代謝関連遺伝子の発現を詳しく検討し、CFEがPparg、Cidec/FSP27、Elov16等の発現を著しく、またACC等の遺伝子発現を上昇させることが明確となり、論文発表を行った。

・肝臓とくに薬物代謝酵素（cytochrome P450: CYP）の活性・遺伝子発現等への影響を指標とする安全性評価法に関する研究：食品添加物の無毒性量（NOAEL）から一日許容摂取量（ADI）を算出する際に、通常、不確定係数として100を用いることを参考に、製品の一日摂取目安量の100倍量を実験動物に投与してその影響を調べる。

1．バターバー（Butterbur：Petasites hybridus）について

平成25年度の研究では、インターネット通販で購入したソフトゲル製品（2種）を投与したラットで、肝重量の軽度増大、CYP2B遺伝子発現の軽度亢進とともに、2μgグロブリンの蓄積によると推定される腎尿細管硝子滴沈着を生じた。一方、ハードカプセル製品1種について行った今年度の研究では、このような所見はなかった。同じ素材を謳っていても、製品ごとに、もたらされる生体応答が大きく異なることが明らかとなった。

2．アマチャヅル（Sweet tea vine：Gynostemma pentaphyllum）について

米国のインターネットサイトから購入したハードカプセル製品（GP-US）を一日摂取目安量の100倍量で投与したSDラットでは、肝重量には変化はなかったが、4種のアルコキシレゾルフィンデアアルキラーゼ活性全てが、有意に上昇した。ただし、mRNAレベルでの遺伝子発現については、CYP1Aの軽微な上昇が認められた。2型糖尿病モデルのGKラットでは、CYP1A1・CYP1A2遺伝子発現が軽度ではあるが有意に上昇した。ベトナムの店舗で購入した製品（GP-VN）を投与したSDラットにおいても概ね同様の結果であったが、GP-USに比べて影響がやや強かった。肝CYP遺伝子の発現における製品また実験動物の系統の差が明らかになった。

以上より、ハーブ製品の安全性確保には、事業者サイドにおいて、個別製品を対象に、本研究で示した方法に準じて、肝臓とくにCYPへの影響を指標とする安全性評価試験を実施し、結果に応じた対策を立てることが有益であると提案する。

A. 研究目的

研究：有害事象のメカニズムから見た安全性に関する研究

コレウス・フォルスコリ (Coleus forskohlii) エキスについてコレウス・フォルスコリエキス (CFE) 投与マウスでは、肝機能障害・CYP 活性の増大とともに、脂肪肝を生じる。CFE の特徴的成分であるフォルスコリンは、このような作用を示さない。脂肪肝発症の機序について、初年度の報告書では、PPAR、ACC、ELOVL6、FSP27 / Cidec の発現を上昇させる可能性があることの概略に触れた。今年度は、英文専門学術誌に公表できるよう、この知見を点検・確認した。

研究 - 1：肝臓とくに薬物代謝酵素 (cytochrome P450: CYP) の活性・遺伝子発現等への影響を指標とする安全性評価法に関する研究バターバー (Butterbur : Petasites hybridus) について

厚生労働省は 2012 年 2 月に、英国医薬品庁がバターバーについて自主回収等の措置を講じていることを受け、バターバーまたはバターバーを含む食品の摂取については、消費者に対し念のため控えるよう注意喚起するとともに、事業者に対し当面販売を中止するよう指導した。一方、この通知にやや遅れて、the American Academy of Neurology and the American Headache Society の品質基準小委員会によるシスマティックレビューでは、バターバーは片頭痛の予防に有効であり、片頭痛発作の頻度および重篤度を低下させるために患者に推奨すべきであるとし、有効性を高水準のレベル A と評価されている。Canadian Headache Society Prophylactic Guidelines Development Group も、片頭痛に対して利用を強く推奨している 11 種の予防薬等の 1 つにバターバーを上げている。バターバー北米では人気が高く、日本でも米国のダイエタリーサプリメント製品をインターネット取引で入手できる。

その有効性や安全性に関して、国立健

康・栄養研究所の「健康食品」の素材情報データベースでは次のように記載されている。“ 俗に「鼻づまり、花粉症によい」「片頭痛によい」「尿管の炎症によい」などといわれている。ヒトでの有効性については、ドイツのコミッション E モノグラフ (薬用植物評価委員会) が尿路の急性の痙攣痛に対する使用を承認している。また、特定の製剤では片頭痛に対する有効性が示唆されている。安全性については、ピロリジジナルカロイドを含有する製品はおそらく危険と思われる。また、ピロリジジナルカロイドを除去した製品でも肝障害が報告されたためヨーロッパ諸国ではバターバー製品は承認されていないか、制限されている。欧州評議会のカテゴリーでは「食品では使用されない」とされている。妊娠中・授乳中の摂取は避けたほうがよい。”

バターバーの食薬区分に関しては、日本では「専ら医薬品として使用される成分本質 (原材料) 」にも「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質 (原材料) 」にも該当しない。欧州評議会 (Council of Europe) のカテゴリーでは「食品では使用されない」 (not used in food) とされている。しかし、米国ではソフトゲル等の形状のバターバー製品が新型食品の一つのジャンルである dietary supplement として販売されている。したがって、バターバー製品はインターネット取引によって日本国内でも入手できる可能性がある。ただし、その安全性評価のために行われた試験研究ほとんど見当たらない。

一方、著者らは、重篤な肝障害を多発させたカバ (Piper methysticum) 製品について、食品添加物のリスク評価の考え方を参考とし、また環境化学物質への経口曝露の鋭敏な指標とされる肝臓における CYP1A の遺伝子発現への影響を評価指標として検討した。その結果、製品の一日摂取目安量は、食品添加物等について設定されている許容一日摂取量 (ADI) を超

過している可能性が示された。

食品添加物のリスク評価では、動物試験で得られた無毒性量（NOAEL）を不確実係数（通常は 100）で割ることによって、ヒトが一生にわたり毎日摂取しても健康上悪影響がないと推定される最大摂取量である ADI が重量 / 体重 kg / 日として設定されている。不確実係数 100 は、動物試験における NOAEL をヒトへと外挿して ADI を設定する際に、経験的に種の違いによる毒性の差（種差）は 10 倍を超えず、また個体の違いによる毒性の差も 10 倍を超えないということで、両者を乗算して設定された値である。

これらを勘案し、平成 25 年度の研究では、バターバーのソフトゲル製品 2 種について、一日摂取目安量の 100 倍量（体重 kg 当たり）をラットに投与する試験を行った。その結果、肝重量の軽度増大、CYP2B 遺伝子発現の軽度亢進とともに、

2 μ グロブリンの蓄積によると推定される腎尿細管硝子滴沈着を生じた。そこで今年度は、ハードカプセル製品 1 種について試験を行い、このような影響がバターバー製品に普遍的なものかどうかを明らかにすることを目的とした。

研究 - 2 : 肝臓とくに薬物代謝酵素（cytochrome P450: CYP）の活性・遺伝子発現等への影響を指標とする安全性評価法に関する研究: アマチャヅル (Sweet Tea Vine : *Gynostemma pentaphyllum*) について

国立健康・栄養研究所のウェブページには、概ね次のような記載がある。アマチャヅルは、東～東南アジアに分布するウリ科アマチャヅル属の多年生、つる性草本植物で、乾燥葉を薬用部分として使用する。中国語名は絞股藍で、古くから咳や慢性気管支炎の民間療法に使われてきた。短期間の適切な摂取については安全性が示唆されているが、ヒトでの有効性については、信頼できる十分なデータは見当たらない。

一方、近年、ベトナムの研究者によっ

て、ヒト対象無作為化二重盲検において、アマチャヅルの耐糖能改善効果が報告されている。また、アマチャヅルないしその成分によるインスリン分泌能の改善、インスリン作用の増強等を示す動物試験、無細胞系での成績がやはりベトナムの研究者によって報告されており、ベトナムではアマチャヅルの人気が高まっているようである。

アマチャヅル製品はアメリカではダイエタリーサプリメントとして販売されており、日本でも大手のインターネット取引サイトから入手可能である。しかし、アマチャヅル製品の安全性試験はほとんど行われていない。そこで、食品添加物の安全性評価法を参考に、肝臓とくに CYP の活性・遺伝子発現等への影響を指標に取り入れた手法の妥当性を検討することを目的に、アマチャヅル製品を被験物として動物実験を行った。

B. 研究方法

研究

研究発表リスト 1-1) に記載のとおり実施した。

研究 - 1

(1) 試薬等

米国ブランドのバターバー抽出物のハードカプセル製品 (BBE3) は、インターネット通販により購入した。1 カプセル中にベタシン含有率 15% で規格化された根抽出物を 75mg 含み、1 日摂取目安量は 2 カプセル (抽出物として 150mg) である。CYP 酵素活性の測定には、蛍光源基質として、

7-ethoxyresorufin (ER) 、 methoxyresorufin (MR) 、 pentoxyresorufin (PR) 、 benzyloxyresorufin (BR) dibenzylfluorescein (DBF) を用いた。

(2) 動物実験

体重約 200 g の SD 系雄ラットを(株)埼玉実験動物供給所より入手し、飲用水、AIN93G 飼料 (オリエンタル酵母製) は自由に摂取させた。

ハードカプセルより取り出したバターバー抽出物はプールして、25mg/ml となるよう純水に懸濁し、サフィード・フィーディングチューブ Fr. 5 (テルモ) を用いて、1ml/100 g BW の割合でラット胃内に投与した。ラットへの投与量は、ヒトの体重を 60 kg と仮定し、ヒト一日摂取目安量の 100 倍量 (250mg/kg) となるように設定し、1 日 1 回 (11-13 時) 8 日間、反復投与した。対照群には同量の純水を投与した。

飼育最終日の前日より絶食 (~18 時間) させたラットを熟練者が物理的に安楽死させ、血液を採取した後、臓器を速やかに摘出し、質重量を測定した。組織病理検査用の試料は、10%ホルマリン中で固定させた。total RNA 調製用の試料は、RNAlater RNA Stabilization Reagent 中に保存した。

(3) 肝臓・腎臓の病理組織学的検査

ホルマリン固定した肝臓および腎臓試料について、(株)札幌病理研究所に HE 染色組織標本の作成および病理組織学的検査を委託した。

(4) 肝臓ミクロソーム画分の調製

新鮮肝臓組織 1 g より常法にて調製し 0.5 mL の 50 mM Tris-HCl/1 mM EDTA/1 mM DTT/20 % (v/v) glycerol、pH 7.4 に懸濁させてミクロソーム画分とし、使用時まで -80 に保存した。

(5) CYP 分子種の酵素活性の測定

CYP 分子種の酵素活性は、resorufin 誘導体の蛍光原基質 alkoxyresorufin を用い alkoxyresorufin O-dealkylase (EROD、MROD、PROD、BROD) 活性を測定する Kennedy らの方法、あるいは蛍光原基質 DBF を用いて dibenzylfluorescein-debenzylase (DBFDB) 活性を測定する Stresser らの方法に準じて測定した。ただし、それぞれの原法がエンドポイントアッセイであるのに対して、本研究では Mx3000P リアルタイム PCR 装置を蛍光マイクロプレートリーダー

として利用し、反応産物の増加に伴う蛍光強度の増加を経時的にモニターするレートアッセイ法に改良して測定した。

(6) Real-time RT-PCR 法による CYP 分子種の mRNA 発現量の解析

Total RNA は、RNAlater Stabilization Reagent 中に保存しておいた肝臓組織細片より、自動核酸抽出システム Quick Gene-800 (Fuji film) を用いて抽出した。RNA 濃度および純度 (A260/A280=1.8~2.0) は、NanoDrop 1000 Spectrophotometer (NanoDrop Technologies、Inc. DE、USA) を用いて測定した。

Real-time RT-PCR 法による CYP 分子種の mRNA 発現量は、SYBR Green ベースのインターカレーション法による One-Step SYBR RT-PCR kit (Takara Bio) を使用し、Mx3000P リアルタイム PCR システムを用いて測定した。

Real-time RT-PCR に用いたプライマーは、GenBank より得た対象遺伝子の DNA 塩基配列をもとにタカラバイオの Perfect Real-Time Primer 検索 (<http://www.takara-bio.co.jp/realtime/search.php>) を用いて得た同社推奨の配列とし、同社に合成を依頼した。

Real-time RT-PCR による mRNA の発現量の解析では、増幅が指数関数的に起こる領域で、増幅産物が一定量に達するサイクル数 (threshold cycle ; Ct 値) を用いて算出し、ハウスキーピング遺伝子として Gapdh (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase) 遺伝子を採用し、Gapdh mRNA に対する標的遺伝子の mRNA の量比を算出し、定量的に解析した。

(7) 統計解析

統計解析にはソフトウェア SPSS Ver.17.0 (SPSS Inc.、Japan) を用いた。各群間における平均値の差の検定については、一元配置分散分析のうち Dunnett の下位検定を実施し、 $p < 0.05$ の場合に有意差ありとした。

(8) 動物実験委員会の承認

本動物実験は、十文字学園女子大学・同短期大学部全学委員会通則規定に定める動物実験委員会による承認を得た上で、関連指針・規定等を遵守して実施した。

研究 - 2

ハードカプセル入りのアマチャヅル製品を用いた。米国ブランドの抽出物製品 (GP-US) はインターネット通販により入手し、ベトナムブランドの乾燥葉粉末製品 (GP-VN) は現地の栄養学研究者がハノイの店頭で購入したものをを用いた。GP-US の 1 日摂取目安量は 1 カプセル (抽出物として 250mg) GP-VN の 1 日摂取目安量は最大で 6 カプセル (乾燥葉粉末として 3.6g) であった。

体重約 200 g の SD 系雄ラットは(株)埼玉実験動物供給所より、また GK (Goto-Kakizaki : 型糖尿病自然発症モデル)および Wistar 系雄ラット(10 週齢)は(株)日本エスエルシー株式会社より入手した。

ハードカプセルより取り出してプールした GP-US は 41.7mg/ml となるように、GP-VN は 600 mg/ml となるように、純水に懸濁し、サフィード・フィーディングチューブ Fr. 5(テルモ)を用いて、1ml/100 g BW の割合でラット胃内に投与した。ラットへの投与量は、ヒトの体重を 60 kg と仮定し、ヒト一日摂取目安量の 100 倍量となるように設定し、1 日 1 回 (11-13 時) 8 日間、反復投与した。対照群には同量の純水を投与した。

GP-US の試験は SD ラットおよび GK ラットで、GP-VN の試験は SD ラットのみで行った。

ラットは、イソフルラン麻酔下で腹大動脈からの全採血により安楽死させた。

他の方法は - 1 と同様に実施した。

C. 研究結果

研究

詳細は研究発表リスト 1-1) に述べたが、結果を取りまとめると表 1 のとおりである。

研究 - 1

BBC を、ヒトの一日摂取目安量の 100 倍量で、ラットの胃内に 8 日間反復投与した場合、腎臓の相対重量が対照群に比べて軽度ではあるが有意に低下していた (対照群、 $0.85 \pm 0.01\text{g}/100\text{g BW}$: BBC 群、 $0.76 \pm 0.04\text{g}/100\text{g BW}$) が、体重増加、肝臓実重量・相対重量等には有意差は認められなかった。

肝臓および腎臓の病理組織学的検査所見には BBC 投与の影響は認められなかった。

BBC 投与群の肝臓ミクロソームでは、対象群と比較して、PROD 活性が対照群の 1.6 倍と有意な増加を示したが、MROD、PROD、BROD、DBFDB の活性には有意な群間差は認められなかった。

CYP2B2 および CYP3A2 の mRNA 発現はいずれも、BBC 投与群では対照群の約 45% へと有意な低下を示したが、その他の CYP 分子種の発現には有意な影響は認められなかった。

これらの結果の一部は、表 1 に示した。

研究 - 2

GP-US を、ヒトの一日摂取目安量の 100 倍量で、SD 系雄ラットの胃内に 8 日間反復投与した場合、体重増加、臓器重量への有意な影響はなかった。

肝ミクロソームの CYP 活性については、DBFB には群間差はなかったが、EROD (5.5 倍) MROD (3.9 倍) PROD (4.3 倍) BROD (2.5 倍) は GP-US 投与群で有意に高かった。

一方、CYP 遺伝子の mRNA レベルでの発現に関しては、CYP 1A2 が GP-US 群で対照群の 3.6 倍と有意に増大し、CYP1A1 は上昇傾向にあったが、CYP2B、CYP3A その他主要な CYP には群間差は認められなかった。

Wistar 系および GK ラットを用いた実験においても、SD 系ラットの場合とほぼ同じ結果が得られた。すなわち、体重増加、臓器重量への GP-US の影響は認められなかったが、EROD、MROD、PROD、

BROD 活性は GP-US 投与群で有意に高かった。CYP1A2 遺伝子の mRNA レベルでの発現も、Wistar 系および GK ラットのいずれにおいても GP-US 群で有意な増大を示した。なお、CYP1A1 の発現への GP-US 投与の影響は、Wistar 系では認められなかったが、GK ラットでは有意な増大を示した。

GP-VN を SD 系ラットに投与した場合には、GP-US を GK ラットに投与した場合とほぼ同じ結果が得られた。すなわち、CYP1A1・CYP1A2 発現の有意な増大が認められた。加えて、CYP2B2 発現も軽度増大していた。

これらの結果の一部は、表 2 に示した。

D. 考察

研究

詳細は研究発表リスト 1-1) に述べたが、さらに次を加える。

PPAR は遺伝子発現を制御する転写カスケードのマスター制御因子として働くことが知られている。したがって、CFE の成分が PPAR の遺伝子発現を亢進させ、その結果として、下流に位置する脂肪肝関連遺伝子群の遺伝子発現が亢進した可能性がある。今回の知見は、脂肪肝発症のメカニズムの一つを解明するための糸口を提供している可能性も考えられる。PPAR の遺伝子発現を亢進させる成分の特定ができれば、その成分を除去する等の手法によって、CFE の安全性を高めることも可能であろう。また、特定された成分を抗脂肪肝・抗肥満物質等の開発のリード物質として利用する方向も考えられる。

研究 - 1

昨年度の研究では、米国ブランドのソフトゲル製品 2 種について、一日摂取目安量の 100 倍量 (体重 kg 当たり) をラットに投与する試験を行った。その結果、肝重量の軽度増大、CYP2B 遺伝子発現の軽度亢進とともに、2 μ グロブリンの蓄積によると推定される腎尿細管硝子滴沈

着を生じた。

2 μ グロブリンの蓄積によると推定される腎尿細管硝子滴沈着は、オスラットに特有な現象であり、ヒトでは生じない。したがって、その起因物質は、他の影響を示さなければ、ヒトへの外挿の面では、安全上の問題はないとされる。

しかし、肝重量の軽度増大、CYP2B 遺伝子発現の軽度亢進は、安全性の面から、とくに CYP2B により代謝される化学物質との相互作用に留意する必要がある。動物試験で得られた NOAEL から ADI を算出する際に用いる不確実係数 (通常 100) を考慮すると、試験に用いたソフトゲル製品の一日摂取目安量は ADI を超えている可能性があり、ラットで観察されたと同様の肝臓への影響がヒトでも生じる可能性を否定できない。

一方、今年度の研究で用いたアメリカブランドのハードカプセル製品は、肝重量、CYP2B 遺伝子発現、腎尿細管への影響は示さなかった。ただし、CYP2B2、CYP3A2 発現の軽度低下を生じた。このように、ハードカプセル製品はソフトゲル製品とは全く異なる生体応答を生じた。

両タイプの製品の生体応答が異なる理由としては、同じくバターバー抽出物を素材とすることを謳っていても、成分の組成が異なる可能性や、内容物の物理的様態 (ソフトゲル製品では油状：ハードカプセル製品では粉末状) の違いにより吸収性やバイオアベイラビリティが異なる可能性も考えられる。

いずれにしても、今年度の研究では、食品添加物の安全性評価手法を参考に、製品の一日摂取目安量の 100 倍量を実験動物に投与すると、同じバターバーを素材とする製品であっても、安全性の評価指標である肝臓とくに CYP の活性・遺伝子発現等への影響が、製品ごとに大きく異なることが明らかとなった。

事業者サイドにおいて自社製品について本研究で示されたと同様の知見が得られれば、安全性確保の対策を立てることが可能となる。消費者の健康被害の未然

防止、延いては自社の危機管理の観点からも役立つ。

研究 - 2

米国ブランドの抽出物製品 (GP-US) とベトナムブランドの粉末製品 (GP-VN) は、カプセル内容物の質また量が大きく異なっていた。しかし、ヒトの一日摂取目安量の 100 倍量を投与したラットにおける肝臓とくに CYP の活性・遺伝子発現等への影響は、製品間で若干の相違はあったが、概ね同様であった。

とくに、alkoxyresorufin O-dealkylase 活性また CYP1A2 遺伝子の発現は、GP-US・GP-VN いずれの投与においても、またラットの系統差によらず、有意に増大していた。なお、CYP 分子種の遺伝子発現に関しては、この alkoxyresorufin O-dealkylase 活性の増大を説明できる変化は認められなかった。この点は、今後解決すべき課題であるが、ヒトにおいても CYP 分子種の酵素活性がアマチャヅル摂取にともなって増大する可能性は否定できない。

GP-US は、SD 系また Wistar 系ラットでは CYP1A1 の誘導作用を示さなかったが、JK ラットでは有意な誘導作用を示した。JK ラットは CYP1A1 の誘導に関して感受性が高い可能性が推定される。なお、GP-VN は SD 系ラットにおいても、CYP1A1 および CYP2B2 の遺伝子発現を軽度に上昇させた。CYP1A1 の遺伝子発現の亢進は、ベンゾ[a]ピレン等の環境化学物質への曝露の指標とされている。GP-VN にはアマチャヅル本来の成分か、混在物かは不明であるが、CYP1A1 誘導作用を有する環境化学物質様の物質が GP-US より多く含まれている可能性も否定はできない。

カプセル内容物の性状が大きく異なるアマチャヅル製品であっても、共通して、alkoxyresorufin O-dealkylase 活性また CYP1A2 遺伝子の発現の増大が認められた。医薬品等との相互作用への留意が必要と考えられる。なお、製品によっては、

環境化学物質様作用を有する物質が相対的に多く含まれる場合もあると推定される。

事業者サイドにおいて自社製品について本研究で示されたと同様の知見が得られれば、安全性確保の対策を立てることが可能となる。消費者の健康被害の未然防止、延いては自社の危機管理の観点からも役立つ。

E. 結論

研究

CFE には転写調節因子 PPAR の遺伝子発現を亢進させる成分が含まれており、その作用の結果として、下流に位置する脂肪肝関連遺伝子群の発現が亢進し、CFE 投与にともなう脂肪肝が発症した可能性が推定される。

研究 - 1 ・ - 2

ハーブ製品の安全性確保には、事業者サイドにおいて、個別製品を対象に、本研究で示した方法に準じて、肝臓とくに CYP への影響を指標とする安全性評価試験を実施し、結果に応じた対策を立てることが有益であると提案する。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Umegaki K, Yamazaki Y, Yokotani K, Chiba T, Sato Y, Shimura F. Induction of fatty liver by coleus forskohlii extract through enhancement of de novo triglyceride synthesis in mice. *Toxicology Reports*. 1:787-794, 2014.

2. 学会発表

1) Bui Thi Ngoc Ha, 倉若美咲樹、佐々木菜穂、山崎優子、端田寛子、志村二三夫．ラット肝臓における cytochrome P450 (CYP) 分子種の遺伝子発現へのアマチャヅル sweet tea vine (Gynostemma pentaphyllum) の影響．第 68 回日本栄養・食糧学会大会、札幌、2014.5.

- 2) 浅見まり子、端田 寛子、慶野千尋、有田安那、佐々木菜穂、山崎優子、志村二三夫 . バターバー (BB) 製品の安全性評価 : ラット肝臓・腎臓への影響を指標として . 第 61 回日本栄養改善学会学術総会、神奈川、2014.8.

G.知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

表1 研究の結果のとりまとめ					
	0.3%CFE	1%CFE		0.3%CFE	1%CFE
	Glycolysis			Triglyceride synthesis	
Gck			Gpam		↑
Gapdh		↑	Dgat1		
Pklr1			Dgat2		↑
Pklr2				Transcriptional factors	
	Lipogenesis, chain elongation, and desaturation		ChREBP		
			SREBP-1c		
			Nr1h2 (LXR)		
Acly			Nr1h3 (LXR)		
ACC1	↑	↑	Ppara		
ACC2		↑	Ppard		↑
Fasn		↑	Pparg		↑↑
Elov16	↑	↑↑		CIDE proteins	
Scd1		↑	Cidea		
			Cideb		
			Cidec (Fsp27)		↑↑
* 0.3%CFE, 1%CFE: マウスの食餌中のCFE含有量 .					
* Gck, glucokinase; Gapdh, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; Pklr1 and Pklr2, pyruvate kinase liver and red blood cell (Pklr) 1 and 2; Acly, ATP-citrate synthase; ACC1 and ACC2, acetyl-coenzyme A carboxylase 1 and 2; Fasn, fatty acid synthase; Elov16, long-chain elongase; Scd1, acyl-CoA desaturase 1; Gpam, glycerol-3-phosphate acyltransferase; Dgat1 and Dgat2, diacylglycerol acyltransferase 1 and 2; ChREBP, carbohydrate-responsive element-binding protein; Srebp1, sterol regulatory element binding factor 1; Nr1h2 and Nr1h3, liver X receptor (LXR) beta and alpha; Ppara, Pparg and Ppard, peroxisome proliferator-activated receptors alpha, gamma, and delta; Cidea, Cideb and Cidec/Fsp27, cell death-inducing DNA fragmentation factor 45-like effectors (CIDEs) A, B, and C.					
*遺伝子発現量の変化(対照群に対する比):—, 有意差なし;↑, 5倍未満; ↑↑, 5倍以上. P <0.05.					

表2 研究Ⅱの結果のとりまとめ

	CYP1A1	CYP1A2	CYP1B1	CYP2B1	CYP2B2	CYP2E1	CYP3A1	CYP3A2	肝臓 相対重量	腎臓 組織病理 所見	文献等
Kava	↑↑↑	↑	—	↑↑	↑↑	↓	↑↑	—	1.41*		既報
St. John's Wort	—	—	—	—	—	—	^^	^	1.12*	検討なし	未発表 データ
Ginkgo Biloba	—	—	—	^^	—	—	^	—	1.12*		未発表 データ
Butterbur A (♂)	—	^	—	^	^	—	^	—	1.14*	腎尿管 硝子滴沈着	平成25年度 報告書
Butterbur B (♂)	—	—	—	^	^	—	^	—	1.09*	腎尿管 硝子滴沈着	平成25年度 報告書
Butterbur A (♀)	—	—	—	^	^	—	^	—	1.10*	—	平成25年度 報告書
Butterbur C (♂)	—	—	—	—	↓	—	—	↓	0.94*	—	本研究
Sweet Tea Vine GP-US (SD rat)	—	↑	—	—	—	—	—	—	—		本研究
Sweet Tea Vine GP-US (Wistar rat)	—	↑	—	—	—	—	—	—	—		本研究
Sweet Tea Vine GP-US (GK rat)	↑	↑	—	—	—	—	—	—	—	検討なし	本研究
Sweet Tea Vine GP-VN (SD rat)	↑	↑	—	—	↑	—	—	—	—		本研究

遺伝子発現量の変化(対照群に対する比):—, 有意差なし; ^, 10倍以下; ^^, 10倍以上; ^^^, 50倍以上. * P < 0.05.

腎尿管硝子滴沈着: α2 μg グロブリンの沈着によると推定されるオスラットに特有な病変. ヒトでは生じない.

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）
（分担）研究報告書

製品の品質と原材料の安全性に関する研究
～セレン酵母を用いた化学種別分析について～

研究分担者 石見 佳子 （独） 国立健康・栄養研究所食品保健機能研究部
研究協力者 松本 輝樹 （独） 国立健康・栄養研究所食品保健機能研究部
市田 尚子 （独） 国立健康・栄養研究所食品保健機能研究部

研究要旨

食品に起因する健康被害との因果関係の解析において、製品中の原材料に関する安全性の検証は重要である。本研究では、安全性評価の一環として、天然・自然を標榜した原材料のなかでも、食品添加物に代替されているミネラル酵母に着目した検討を行った。

本年度は、昨年度に構築した化学種別分画方法を、認証標準物質のセレン酵母と亜セレン酸標準物質を用いた添加試験を行い、その回収率を指標に妥当性を確認すると共に、その動態について検討を行った。無機セレンと有機セレンを分画可能とするイオン交換樹脂を用いた検討では、樹脂に対する無機イオンの吸着量について検討を行った。さらに、市販サプリメントに関して実態検討を行い、セレンの化学種別及びその他のミネラル含有量に関する調査を行った。

その結果、外因性の無機セレンは、酵母を直接水抽出することにより一部溶出され、酵素処理することにより全て検出可能であることが明らかとなった。また、イオン交換樹脂で精製することにより選択的に無機イオンを検出可能であることも明らかとなった。また、市販サプリメントに関する検討から、無機セレンの過剰摂取や酵母を用いることによる目的以外のミネラル摂取につながる恐れは、本検討結果からは、ないと考えられた。

A. 研究目的

研究代表者によるこれまでの検討から、健康食品による健康被害発生には、天然・自然を標榜した製品の品質の問題、ハイリスクグループによる安易な利用が関係していることが示唆されている。また、健康被害との因果関係の解析において、製品中の原材料の安全性の検証が必要である。

そこで本研究では、安全性評価の一環として、天然・自然を標榜した原材料に着目した実験的検討として、食品添加物の規定のないミネラルに対して利用される、ミネラル酵母について実態調査を行った。

昨年度、酵母に含まれるミネラルの化学種別分画方法について構築したが、本

年度も引き続きセレンに注目し、認証標準物質であるセレン酵母と無機セレン標準物質として亜セレン酸を用いた添加回収試験により、分画操作の妥当性確認と無機セレンの動態について検討を行った。また、市販サプリメントについても検討を行い、無機セレンの存在について確認すると共に、ミネラル酵母の利用による弊害がないか、共存するミネラルについて調査を行った。

B. 研究方法

・使用機器

誘導プラズマ質量分析（ICP-MS）装置: NexION 300D（パーキンエルマー株式会社）

酸分解システム: DigiPREP Jr.（SCP

science, Canada)

・使用試薬

硝酸: 金属濃度 0.1 ng/ mL 以下の超高純度試薬 (関東化学株式会社、Ultrapur-100 超高純度試薬)

過酸化水素: 特級

酢酸: 原子吸光分析用

セレン (Se) 標準溶液: 市販の原子吸光分析用標準溶液 (亜セレン酸水溶液) を純水で希釈したものを使用した。インジウム標準溶液: 市販の原子吸光分析用標準溶液を希釈して、1 μ g/ mL の濃度の標準溶液を調製し、ポリプロピレン瓶にて室温で保存した。

希釈液: 硝酸 100 mL 及び酢酸 20 mL を混和し、純水 1 L に定容した。

・使用検体

セレン酵母認証標準物質 SELM-1 (National Research Council, Canada、認証値: 総セレン、2059 \pm 64 mg/ kg; セレノメチオニン、3448 \pm 146 mg/ kg; メチオニン、5758 \pm 277 mg/ kg) 及び栄養成分表示にセレンの表記があり、酵母を用いたことが記載された市販サプリメント 13 種類

1) セレン酵母の化学種別分析方法の確認 (Fig. 1)

a. 酵母に含まれる水溶性セレンの評価

試料 0.25 g を遠沈管に精密に量り、純水 10 mL を加え、10 分間振とう抽出を行った。抽出混合物は、3000 rpm、5 分間で遠心分離後上澄み液を回収し、この操作を 3 回行った。上澄み液は、0.20 μ m ろ過フィルターにて不溶物をろ過し、純水を用いて 50 mL に定容した。

b. Driselase による細胞壁の分解

試料 0.25 g を遠沈管に精密に量り、Driselase (Sigma Aldrich) 200 mg、純水 5 mL を加え、振とうしながら 18 時間室温で処理した。分解液は、3000 rpm、5 分間で遠心分離後、上澄み液を 0.20 μ m ろ過フィルターにてろ過したものを回収した。残渣は、純水 5 mL を加え、洗浄し、

洗浄液も同様に処理し併せて回収し、純水を用いて 50 mL に定容した。

c. イオン交換樹脂を用いた分画方法

強酸性陽イオン交換樹脂 (Amberlite 200CT Na, オルガノ) 20 mL をポリエチレン製カラム (30 \times 130 mm) に充填し、試料 (a. 水抽出液または b. 酵素分解液) 負荷後、純水 20 mL を通液し、溶出液を全て回収した。なお、流速は、1 drop/ sec とした。

2) イオン交換樹脂に対する無機イオンの吸着能

強酸性陽イオン交換樹脂 (Amberlite 200CT Na, オルガノ) 及び弱塩基性陰イオン交換樹脂 (Amberlite IRA 67, オルガノ) 20 mL をポリエチレン製カラム (30 \times 130 mm) に充填し、Se 標準溶液 (10, 30, 100, 300 及び 1000 ng/ mL) 1 mL を負荷し、純水 20 mL で通液後、溶出液を全て回収した。なお、流速は、1 drop/ sec とした。

3) 市販サプリメントに関する検討

市販サプリメント 13 種は、約 0.25 g を直接湿式灰化し、セレン総量を確認すると共に、共存するミネラル (Ca, Cr, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Mo, Na, Zn) についても ICP-OES により定量化した¹⁾。また、水溶性セレンの抽出を別途行い、そのセレン含有量について評価すると共に、一部検体については、酵素処理後、イオン交換樹脂を用いた分画操作を行った。

4) 共通項目

a. 湿式灰化

溶出液及び抽出液は、酸分解システム専用ガラス容器に回収し、110 $^{\circ}$ C を上限に蒸発乾固させたのち、硝酸 5 mL を加え、時計皿で蓋をし、135 $^{\circ}$ C を上限に加熱した。激しい反応が終了した後、適宜過酸化水素 1 mL を加え、再び加熱した。内容液が褐色~ 黒色となったらただちに硝酸 2 mL を加え、内容液が無色~ 淡黄色となったことを確認し、白煙を生じるま

で加熱を続けた。蒸発乾固させ放冷後、炭化物がなくなるまで分解操作を繰り返し行い、残留物を希釈液でよく洗い込み、不溶物をろ過した後、50 mL に定容し、試験溶液とした。

最終溶液 50 mL 中には、ICP-MS 測定時の内部標準物質として 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の In 標準溶液を 0.5 mL 添加した。

b. ICP-MS による定量化

Se 測定用標準溶液 (10, 20, 50, 100, 200, 500 及び 1000 ng/mL) について、内部標準物質 (In: 10 ng/mL) とのイオンカウント比を ICP-MS から求め、標準溶液の濃度により検量線を作成した。同様に、試料溶液は、あらかじめ作成した検量線から試料溶液中の Se 濃度を求めた。このとき、濃度の高い試験溶液については、適当な濃度に希釈した後測定に用いた。ICP-MS 装置の測定条件は、以下の通りである。

試料導入速度: 0.4 mL/min

プラズマ条件:

RF パワー, 1.6 kW

プラズマガス, 18 L/min (Ar)

キャリアガス, 1.2 L/min (Ar)

メイクアップガス, 1.02 L/min (Ar)

ネブライザ: 標準ネブライザ

測定質量数: Se, 78 (内部標準: In, 115)

ガスモード: He ガス (3.9 mL/min)

c. 妥当性確認

各操作の妥当性については、標準物質を用いた添加回収試験を指標に評価した。無機イオンの挙動確認には亜セレン酸を用い、イオン交換樹脂を用いた検討では、セレノメチオニンを用い、各検体 2 併行以上検討を行い、その回収率から操作の妥当性を評価した。なお、数値は全て平均値 \pm 標準偏差 (SD) として表記した。

(倫理面への配慮)

本研究において倫理面に配慮が必要とされる検討は行っていない。

C. 研究結果

1) セレン酵母の化学種別分析方法の確認

SELM-1 は、総セレンの認証値として $2059 \pm 64 \text{ mg/kg}$ が付与されていたが、今回の直接灰化によるセレン総量の検討では $1630 \pm 69 \text{ mg/kg}$ と認証値の 79% しか検出されなかった。0.25 g の SELM-1 に $1000 \mu\text{g/mL}$ Se 標準溶液 0.5 mL を添加した回収試験では、 $3559 \pm 816 \text{ mg/kg}$ (回収率 97%) であった。

水抽出による SELM-1 に含まれる水溶性セレンは、 $244 \pm 6 \text{ mg/kg}$ であった。また、0.25 g の SELM-1 に $20 \mu\text{g/mL}$ Se 標準溶液 2.0 mL を添加した回収試験では、 $297 \pm 30 \text{ mg/kg}$ (回収率 33%) であった。

SELM-1 を driselase 酵素処理したところ、 $943 \pm 86 \text{ mg/kg}$ のセレンが検出された。酵素処理前、0.25 g の SELM-1 に $20 \mu\text{g/mL}$ Se 標準溶液 2.0 mL を添加し、回収率を評価したところ、 $1094 \pm 38 \text{ mg/kg}$ (回収率 94%) であった。

酵素処理液の一部は、陽イオン交換樹脂にて水溶性のセレン含有ペプチド等を除去し、溶出液に含まれる無機セレンの定量を行った。その結果、 $55 \pm 10 \text{ mg/kg}$ の無機セレンが検出され、その割合はセレン酵母全体の 3% と推定された。また、酵素処理前、0.25 g の SELM-1 に $20 \mu\text{g/mL}$ Se 標準溶液 2.0 mL を添加した回収試験では、 $45 \pm 8 \text{ mg/kg}$ と添加した量が全く検出されず、何らかの影響を受けていることが示唆された。

2) イオン交換樹脂に対する無機イオンの吸着能

各イオン交換樹脂に対する、亜セレン酸の結合能について評価した結果、陽イオン交換樹脂には全く吸着しないこと、陰イオン交換樹脂は、カウンターイオンが OH^- または Cl^- によって、 $300 \mu\text{g}$ 以下または $1000 \mu\text{g}$ 以上と結合能に差があることが明らかとなった。また $1 \mu\text{g/mL}$ Se-Met 溶液 1 mL を用いた添加試験において、両樹脂とも Se-Met の流出は確認されなかった。

3) 市販サプリメントに関する検討

市販サプリメント13種に含まれるセレン含有量を表示値と比較したところ、42.8~227.7%まで開きがあることが明らかとなった (Table 1)。また、含有量に対する水溶性画分への移行率は、概ね20%以下であった (Table 1)。

検体4は、水溶性セレンの存在が他の検体に比べて多かったことから、イオン交換樹脂を用いた分画操作を行ったところ、無機セレンとして $32 \pm 14 \mu\text{g/g}$ 含まれることが明らかとなった。

また、各サプリメントに共存するミネラルについて公定法1)を用いて評価したところ、一部のミネラルが高濃度存在していることが明らかとなった (Table 2)。

D. 考察

1) セレン酵母の化学種別分析方法の確認

SELM-1に含まれるセレン量が認証値よりも低い結果となったが、このことは測定条件の違いに起因するものと考えられる。SELM-1を提供しているNRCでは、セレンの定量化に際し、灰化にマイクロ波試料分解装置を用いていること、試験溶液に1% HNO₃を用いていることや、観測質量数(82)の違いが挙げられる。特に、試験溶液に1% HNO₃を用いた場合、灰化が不十分な際、共存する炭化物によるICP-MS測定時の増感効果の影響が無視できないため、結果として定量値が高くなることが考えられる。また、マイクロ波試料分解装置による分解では温度や圧力の管理が一定でない場合、均質な灰化が出来ず、未灰化物が残っていることも考えられる。本検討では試験溶液に予め酢酸を添加することにより、その影響を回避した。

本検討では、回収率の評価の際、SDが大きく再現性に優れていないが、酵母の湿式灰化に長時間を要するため、今回の灰化条件でも一部のセレンが揮発してい

る可能性があると考えられる。

水抽出時、添加回収試験の結果が回収率33%と低い値を示した。今回使用したSELM-1は、凍結乾燥した酵母に対して他の物質等の添加は行われておらず、最低限の線処理のみ行ったのみである2)。よって、酵母が不活化していない可能性があるため、亜セレン酸を添加する前に70°C、30分で酵母を不活化し、改めて検討を行った。その結果、不活化することにより水溶性セレンの量は、 $278 \pm 29 \text{ mg/kg}$ と若干増え、0.25gのSELM-1に $20 \mu\text{g/mL}$ Se標準溶液2.0mLを添加した回収試験では、 $404 \pm 15 \text{ mg/kg}$ と回収率は79%まで改善したことから、添加した亜セレン酸が酵母に吸着または取り込まれていることが示唆された。また、0.25gのSELM-1に $20 \mu\text{g/mL}$ Se標準溶液2.0mLを添加し60分放置した後不活化した際、 $319 \pm 33 \text{ mg/kg}$ と回収率は26%に留まり、一度吸着または取り込まれた亜セレン酸は抽出できないことが明らかとなった。また、水以外の溶媒として1% HClを用いた抽出についても検討を行ったが満足いく抽出結果は得られなかった。

酵母の細胞壁の消化に用いた driselase は、Laminarinase、Xylanase 及び Cellulase を含む粗製粉末であり、消化条件については、37°C、pH=4.5が最適とされるが、著しく条件を変更しない限り消化は可能であることから、溶媒として水を用いた。予備検討として Tris 緩衝液を用いた際、%SDは5%以下であり、安定な消化条件を維持できることが示されたが、消化液をイオン交換樹脂に用いることも視野に入れているため、不必要な溶質の使用は控えた。

消化液(上澄み液-2, Fig. 1)をイオン交換樹脂にて分画した結果、無機セレンの存在は極わずかであることが明らかとなった。また、亜セレン酸を添加したものについては、回収率が低く何らかの影響を受けていることが示唆された。消化液をイオン交換樹脂に負荷する際、Se-Metを同時に添加した吸着能の評価か

らは、Se-Met の流出は認められず、樹脂の結合能は影響していない。また、消化液に Se 標準溶液を添加した際も吸着は認められないことから、酵母が不活化していない場合、添加した亜セレン酸は酵母内部に取り込まれ、別の化学種に変換されている可能性が示唆された。

消化液をイオン交換樹脂にて分画した際、定量値の SD が大きく、結果の再現性に問題があると考えられることから、操作手順の詳細については再考する必要があると考えられた。

以上の事から、酵母に対し外部から取り込まれた無機セレンを完全に検出するためには、昨年度構築した分画方法を Fig. 1 に示すように変更し、本分画方法を用いることにより、無機セレンを選択的に定量化できることが明らかとなった。なお、残渣 2 及び精製画分以降は、未検討であるが、健康被害などが起こった際、原因物質の特定に有効であると考えられる。

2) イオン交換樹脂に対する無機イオンの吸着能

セレンは、水溶液中では酸化物（亜セレン酸及びセレン酸）の形態で存在しており、陰イオンとしてのみ存在する。よって、無機セレンの評価においては、陽イオン交換樹脂のみ用い、溶出液を評価することで可能となる。ただし、イオン交換樹脂では電荷をもたない化合物は保持することができないため、水溶液中でセレンを含んだ電荷をもたない化合物に対応する為、陰イオン交換樹脂に対する吸着能も評価を行った。陰イオン交換樹脂を用いることにより、セレン酸や Se-Met などのアミノ酸やその高分子化合物は保持されるため、陽イオン交換樹脂の結果との差分から、無機セレンの評価が可能であると考えられる。

3) 市販サプリメントに関する検討

本検討ではセレンの定量に ICP-MS を用いたが、栄養表示のための分析方法においては、ICP-MS による評価の設定がな

いため、本検討結果を表示値に対する評価に用いることは適切ではない¹⁾。しかし、本検討結果からは、セレンの表示に対する含有量に大きな差が見られており、このことは、現行の栄養表示基準³⁾では、セレンの表示値に対する許容差の設定がないためと考えられる。ただし、食品表示基準⁴⁾においては +50~ -20 % の許容差が設定されていることから、この許容差を勘案した際、今回検討した 13 検体中 6 検体が不適切と判断される状態にある。

今回用いた検体は、全てミネラル酵母としてセレンを添加したことが明らかなものに限定して評価を行った。セレンの他にも、マンガン、モリブデン及びクロムについて、食品添加物の設定がないが、本検討から、これらのミネラルが高濃度存在する結果は得られていない。また、その他のミネラルについても、存在量の高いものは存在しなかったことから、酵母に起因してミネラル含有量が高くなることはないと考えられた。検体 9 及び 11 に高濃度のカルシウムが存在しているが、検体 9 は植物エキスを多用したこと、検体 11 は牡蠣殻をそれぞれ原材料に使用したことによると考えられた。

水溶性セレンの存在が高い検体 4 及び 8 のうち、分画を行っていない検体 8 は、一日当たりの摂取目安が 0.3 g とされており、換算される水溶性セレンの量は、約 60 µg である。無機セレンのうち、亜セレン酸及びセレン酸共に人体に対する影響は評価されていないが、ラットにおいては LD50 としてそれぞれ 7.0 及び 1.6 mg/kg BW とされており⁵⁾、これを参考にすると、今回検出された量は、通常摂取において全く問題ないレベルにあると推察できた。

E. 結論

食品による健康被害との因果関係の解析において、製品に用いられた原材料の検証が重要であることから、食品添加物の規定のないミネラルを対象に、ミネラ

ル酵母中の存在形態の評価を行った。認証標準物質のセレン酵母と亜セレン酸を用いた検討では、添加した亜セレン酸は、酵母が不活化されていない場合取り込まれ、別の物質に変換されていることが示唆された。また、国内にて販売されているセレンサプリメントについて検討を行ったが、無機セレンが高濃度に含まれているものや、酵母を用いたことによる不意のミネラル摂取などの影響はないことが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

H. 参考文献

- 1) 厚生省生活衛生局食品保健課新食品保健対策室長通知．“ 栄養表示基準（平成 8 年 5 月厚生省告示第 146 号）における栄養成分等の分析方法等について” 平成 11 年 4 月 26 日、衛新第 13 号（1999）.
- 2) http://www.nrc-cnrc.gc.ca/obj/doc/solutions-solutions/advisory-consultatifs/crm-mrc/selm_1_e.pdf、2015 年 03 月時点.
- 3) 栄養表示基準、平成 15 年 4 月 24 日、厚生労働省告示第 176 号（2003）.
- 4) 食品表示基準（案）
http://www.caa.go.jp/foods/pdf/140707_kijun.pdf、2015 年 03 月時点.
- 5) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances（2004）.

Table 1 市販サプリメントに含まれるセレン含有量と水溶性セレン量の評価

検体	表示値 μg/g	実測値 μg/g	SD	表示値とのずれ %	移行量 μg/g	移行率 %
1	20.0	8.6	0.6	42.8	0.5	6.3
2	83.7	128.5	10.9	153.6	20.6	16.0
3	62.5	62.3	4.4	99.7	9.7	15.5
4	239.9	201.2	9.7	83.9	82.9	41.2
5	20.0	17.3	0.6	86.4	2.3	13.6
6	500.0	252.9	3.4	50.6	37.6	14.9
7	9.6	17.5	0.0	182.5	2.4	13.9
8	651.7	748.2	74.0	114.8	193.0	25.8
9	6.3	9.2	0.6	145.8	3.0	32.9
10	30.0	26.5	0.7	88.3	4.1	15.4
11	31.2	71.1	1.7	227.7	6.9	9.8
12	16.9	11.7	0.4	69.0	1.1	9.2
13	318.1	362.9	17.2	114.1	54.1	14.9

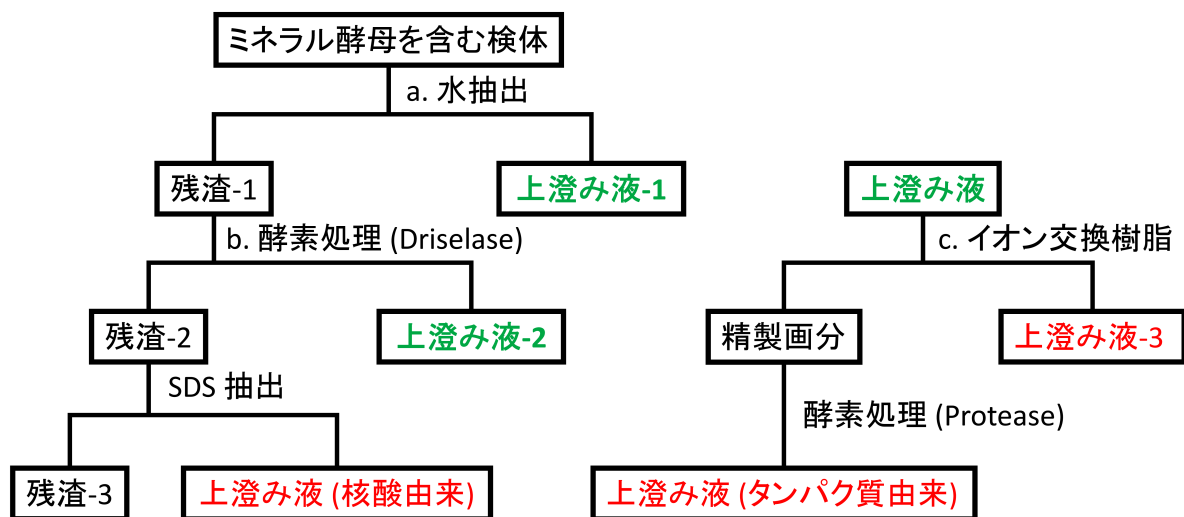


Figure 1 酵母に含まれるミネラルの化学種別分画方法

Table 2 認証標準物質セレン酵母及び市販サプリメントに共存するミネラル含有量 (mg/g)

	Ca		Cr		Cu		Fe		K		Mg		Mn		Mo		Na		Zn	
	Ave	SD	Ave	SD	Ave	SD	Ave	SD	Ave	SD	Ave	SD	Ave	SD	Ave	SD	Ave	SD	Ave	SD
SELM-1	0.99	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.08	0.00	12.15	0.17	1.85	0.02	0.01	0.00	0.00	0.00	0.77	0.01	0.23	0.00
1	1.02	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.06	0.01	2.85	0.00	0.62	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	2.52	0.02	3.76	0.00
2	6.75	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08	0.01	14.19	0.17	2.55	0.04	0.07	0.00	0.00	0.00	5.16	0.07	14.86	0.04
3	3.39	0.06	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	3.68	0.08	0.57	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	3.61	0.02	0.05	0.00
4	2.28	0.06	0.00	0.00	0.02	0.02	0.13	0.03	10.69	0.21	1.83	0.05	0.01	0.00	0.00	0.00	5.11	0.14	0.13	0.01
5	0.90	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08	0.04	2.42	0.07	0.33	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.34	0.02	12.98	0.09
6	0.39	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.06	0.00	2.72	0.00	0.46	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.78	0.00	0.04	0.00
7	121.60	1.22	0.01	0.00	0.00	0.00	0.16	0.01	1.33	0.11	47.79	3.08	0.04	0.00	0.00	0.00	3.48	0.00	1.45	0.06
8	1.28	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.03	6.15	0.02	1.68	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	6.11	0.01	0.08	0.00
9	125.39	1.22	0.00	0.00	0.00	0.00	0.05	0.01	0.14	0.04	0.42	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.35	0.01	5.54	0.03
10	0.40	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.06	0.02	0.73	0.01	0.18	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.36	0.02	7.15	0.08
11	111.06	2.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.01	1.89	0.06	0.68	0.02	0.01	0.00	0.00	0.00	0.62	0.02	0.98	0.05
12	0.15	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07	0.04	0.07	0.01	0.03	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	1.43	0.35	0.01	0.00
13	1.96	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.12	0.04	8.56	0.01	1.68	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	6.35	0.03	0.10	0.01

厚生科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）
（分担）研究報告書

ハイリスクグループの利用実態調査

～医薬品服用者による健康食品の利用実態～

研究分担者	千葉 剛	（独）国立健康・栄養研究所情報センター
研究協力者	梅垣 敬三	（独）国立健康・栄養研究所情報センター
	佐藤 陽子	（独）国立健康・栄養研究所情報センター
	中西 朋子	（独）国立健康・栄養研究所情報センター
	鈴木 祥菜	（独）国立健康・栄養研究所情報センター
	小林 悦子	（独）国立健康・栄養研究所情報センター

研究要旨

昨年度までの研究において、健康食品を病気の治療目的に利用したり、医薬品と併用している消費者が見受けられた。さらに、通院・入院中にも関わらず、医師に健康食品の利用を伝えていないことも明らかとなった。このような誤った健康食品の利用により、健康被害を受ける可能性は高くなる。そこで、本年度は、健康食品と医薬品を併用している人を対象にその利用実態を明らかとするため、インターネットを介したアンケート調査を行った。健康食品と医薬品を併用している20歳以上の全国の2,109名から有効回答を得た。なお、本対象者の内、通院患者1,506名、入院患者2名を合わせて受診あり（1,508名）それ以外を受診なし（601名）として解析を行った。

利用している健康食品は、受診なしでビタミン・ミネラル類が多く、一方、受診ありではそれ以外の成分を含む製品を好む傾向にあった。利用目的として、受診なしで「健康の維持」が有意に高く、反対に、受診ありで「病気の治療」が有意に高かった。併用している製品数は健康食品1製品、医薬品1製品がもっとも多いが、健康食品5製品以上、医薬品5製品以上を併用している人も82名いた。また、受診なしで16.0%、受診ありで29.7%が医師・薬剤師に健康食品の利用を伝えており、言い換えると、7割上の方が医師・薬剤師に伝えていなかった。さらに、全体の8.4%が健康食品の利用により体調不良を経験していた。

本調査により、健康食品と医薬品を併用しているにもかかわらず、そのほとんどが医師・薬剤師に伝えておらず、また、一部は利用により体調不良を起こしていることが明らかとなった。健康食品の利用による健康被害を未然に防止するためにも、健康食品と医薬品を併用しないのが原則であり、併用する場合は必ず、医師・薬剤師に伝えてから利用する事が重要である。

A. 研究目的

食品の「栄養面」だけでなく、生体調節や防御作用といった「機能性」が注目されるようになると、市場にはビタミン・ミネラルといった「栄養補給」を目的とした製品だけでなく、ある特定の「機能性」を謳った食品成分が数多くみられ

るようになった。

近年、いわゆる健康食品のほとんどが、錠剤・カプセル状の形態をしており、また、ドラッグストアで医薬品と同じように販売されている等、医薬品と区別がつけにくい状態にある。実際に、消費者が健康食品と医薬品をしっかりと区別できて

いないという調査結果もある。また、一部の健康食品はあたかも疾病の予防・治療効果があるような宣伝文句で売られていたりする。このような状況では、健康食品に医薬品的な効能・効果を期待し、治療目的に利用する消費者もいる。

健康食品を治療目的に用いた場合の問題点として、まず、健康食品に頼って本来の治療を受ける機会を逃してしまう可能性がある。例えば効果のある製品であったとしても、その作用は医薬品に比べはるかに弱く、治療が遅れてしまう可能性がある。また、医薬品と併用している場合は、医薬品と相互作用を起こしてしまう可能性もある。これまでに多くの健康食品素材が医薬品の体内動態に影響を及ぼす事が報告されている。つまり、健康食品を治療目的に医薬品と併用することは本来の治療の妨げになるだけでなく、思わぬ健康被害をもたらす可能性もある。

昨年度までに行った研究において、通院中・入院中の患者がいわゆる健康食品や特定保健用食品を疾病治療の目的で利用していることを明らかとした。また、通院中・入院中にもかかわらず、7割以上の方が健康食品の利用を医師に伝えていないという実態を明らかとした。

そこで、本年度は、健康食品と医薬品を併用している人を対象にその利用実態を明らかにすることを目的にアンケート調査を実施した。

B. 研究方法

(1) 調査対象者

全国の20歳以上のインターネット利用者を対象に、インターネット調査会社(株式会社 マクロミル)に依頼し健康食品と医薬品の併用者のみに限定してアンケート調査を行った。調査会社登録モニタから男女比1:1、年代構成は各年代で同程度とし、居住区は人口構成比に基づいて抽出された2,109名を対象とした。調査会社のモニタは公募型で登録されたものであり、総モニタ数は2013年7月時点で約100万人である。不正回答対策として、6

ヶ月に1度のトラップ調査、1年に1度のモニタ登録情報の必須更新を実施している。

本研究は(独)国立健康・栄養研究所研究倫理審査委員会の承認を得て実施した(2014年6月13日承認)。個人情報やプライバシー保護については、登録モニタと調査会社との間で契約されており、完全に保護されている。本研究への協力は、調査への回答をもって同意を得たものとした。

(2) 調査期間

2014年7月18日~28日

(3) 調査項目

年齢、性別、居住区、医療機関の受診状況、健康食品の利用目的、利用している健康食品の製品数および製品名、服用している医薬品数および医薬品名、体調不良、医師への相談の有無およびその理由について設定した。利用している製品名は自由記述、その他の項目は選択式とした。

(4) 統計処理

調査結果は百分率(%)で示した。必要に応じて頻度の差は χ^2 検定で解析した。統計処理はHALBAU7を用い、両側検定にて有意水準5%未満を有意とした。

C. 研究結果

配信数3,129名に対し、回収された2,109名からの回答を有効回答とし、解析に用いた(有効回収率67.4%)。

1. 回答者の属性

回答者は女性 50.2% (1,058 名)、男性 49.8% (1,051 名)で、20歳代(343名)、30歳代(457名)、40歳代(427名)、50歳代(416名)、60歳代以上(466名)であった(表1)。また、居住区は人口構成比に基づいて割付し、北海道(98名)、東北地方(152名)、関東地方(714名)、中部地方(379名)、近畿地方(340名)、中国地方(125名)、四国地方(70名)、九州地方(231名)であった。

医療機関の受診状況は、受診なしが 601 名、通院中 1,506 名、入院中 2 名であった。通院中と入院中を合わせて受診あり (1,508 名)として、以降の解析を行った。

2. 利用している健康食品

利用している健康食品を表2に示した。受診ありに比較し、受診なしにおいて、マルチビタミンもしくはそれぞれのビタミン・ミネラルの利用が有意に高く、また、いずれかのビタミン・ミネラルの利用においても、有意に高かった。

ビタミン・ミネラル以外の成分では、ブルーベリー/ルテイン、魚油/n-3系不飽和脂肪酸、グルコサミン/コンドロイチンが上位を占め、これら3成分についてはいずれも、受診ありで有意に高値を示していた。全体的にも、受診ありの方が、ビタミン・ミネラル以外の成分を含む製品を好むが認められた。

また、セントジョーンズ・ワートの利用者が受診なしで5名認められた。

3. 利用目的

健康食品の利用目的を尋ねた結果(表3)、受診なしで「健康の維持」が有意に高く、反対に、受診ありで「病気の治療」が有意に高かった。それ以外の項目で、受診の有無による差は認められなかった。

また、年齢別で解析したところ(表4)、年齢が低いほど「体質改善」「美容・ダイエット」のために利用し、年齢が高いほど「健康維持」「疾病予防」のために利用していることが明らかとなった。しかしながら、「疾病治療」においては、年齢による差は認められなかった。

4. 医薬品との併用

本調査では、健康食品と医薬品を併用している人を対象に行っていることから、それぞれの製品数を表5に示した。健康食品 1 製品、医薬品 1 製品の組み合わせが最も多く、440名(20.9%)であった。健康食品、医薬品の製品数が増えるに従って、利用者は少なくなるが、健康食品、医薬品ともに5製品以上を併用している

人が82名(3.9%)いた。

5. 医師・薬剤師への相談

健康食品の利用を医師または薬剤師に相談しているか尋ねたところ、全体で 25.7% (受診なし: 16.0%、受診あり: 29.7%)が健康食品の利用を相談していると回答した。つまり、7割上が、健康食品の利用を相談していないという結果であった。相談しない理由として、「食品だから」「医薬品に影響ないから(自己判断)」「これまで使用していて問題ないから」という回答に加え、「医師・薬剤師に聞かれたことがないから」という回答もあった。さらに、入院患者2名においても、「医師・薬剤師に聞かれたことがない」と回答していた。

6. 体調不良

健康食品を利用して体調不良を感じたことがある利用者は、全体で8.4%(受診なし: 8.2%、受診あり: 8.6%)おり、具体的な症状として「下痢」「吐き気・嘔吐」「腹痛」「便秘」「倦怠感」「頭痛」などがあった(表7)。また、「薬の効果に影響した」「健康診断結果が悪化した」という回答もあった。受診の有無による差は認められなかった。

D. 考察

本調査において、健康食品と医薬品を併用している人を対象にその利用実態についてインターネットを介したアンケート調査を行ったところ、健康食品を疾病治療の目的に利用しており、さらにその利用により体調不良を感じている人がいることが明らかとなった。

近年、ビタミン・ミネラルなど、栄養補給を目的とした健康食品だけでなく、特定の機能を期待した成分を含む健康食品が増えてきている。なかには、その製品を摂るだけで健康になれたり、病気が治ったりするように思わせる宣伝広告で販売されている製品もある。これまでの調査および、本調査において、実際に、健康食品を病気の治療に用いている人が

一定の割合で存在することが明らかとなっている。これまでのアンケート調査では、年齢が上がるにつれ、健康食品を治療目的に利用する人の割合が増える事が明らかとなった。しかしながら、今回の調査では、年齢別に解析しても、差は認められなかった。この原因として、今回は医薬品を摂取している人に限定していることから、年齢を問わず、何かしらの疾病に罹患しているか、健康に不安を抱えている人が対象である為、その目的に差が出なかったことが考えられる。一方、症状の重い人ほど健康食品に治療効果を求めているという報告もあり、本調査においても、受診なしと比較し、受診ありで疾病治療目的に利用している人の割合が有意に高かった。

本調査において全体の 8.4%の人が体調不良を感じていた。この割合は、前回の調査(3.3%)よりも高くなっている。この理由として、今回は医薬品を併用している人を対象としていることがあげられる。そもそも、医薬品による副作用を健康食品が原因ととらえている可能性も否定できない。しかしながら、医薬品を利用していることから、なんらかの体調不良もしくは疾病を有する人が対象となっており、健康な人が摂取しても問題の無い成分・量を摂取した場合でも、体調不良を起こしてしまう可能性がある。また、医薬品と相互作用を起こし、薬効が減弱もしくは増強することで副作用を含めた体調不良が出てしまっている可能性もある。これまでに、厚生労働省から医薬品の代謝に影響を及ぼす素材として注意喚起が出されているのはセントジョーンズ・ワート(セイヨウオトギリソウ)だけである。しかしながら、論文レベルでは、さまざまな健康食品素材が医薬品の体内動態に影響することが報告されており、このような報告は今後、益々増えてくるであろう。

いずれの場合においても、このようなアンケート調査だけでは、健康食品の摂取と体調不良の因果関係を判断するのは

不可能であろう。健康食品の摂取により体調不良を起こした場合は、医療機関に行き、医師に診察してもらう必要がある。前例がない場合や、症例が少なければ、医師であっても因果関係を特定するのは難しいが、同じような報告が集まれば、因果関係ははっきりしてくるであろう。そのためには、健康食品による被害情報の収集は重要な課題となる。

その一方で、今後、一定の科学的根拠の下、食品に機能性を表示できる制度が施行される。食品に機能性が表示されることによって、消費者は、さらに健康食品を治療に用いたり、医薬品と併用したりする可能性は高くなるであろう。基本的には現在、治療中の人、医薬品を服用している人は健康食品の利用を避け、もし利用する場合は、医療関係者に相談して利用することが必要である。一方、本アンケートにおいても、「医師・薬剤師に聞かれたことが無い」と答えた人が見受けられたことから、医療関係者においても、健康食品に対する認識が十分とは言えない。患者だけでなく、医療関係者においても、健康食品に対する正しい認識を持つことが、健康被害の防止に重要になってくる。医療現場においては、患者と医療関係者のコミュニケーションが健康被害を防ぐ手段となるであろう。

E. 結論

健康食品の利用が広まっており、健康食品と医薬品との併用は医療現場でも問題となってきている。消費者は、健康食品を治療目的に使い、なおかつ、医薬品と併用している。それにもかかわらず、健康食品の利用を医療関係者に伝えていない人がほとんどである。このような状況では、いつ健康被害が起きてもおかしくはない。今後、食品に機能性表示が認められれば、健康食品の利用は益々増えてくることが予想される。健康食品の利用による健康被害を未然に防ぐには、正しい情報提供、消費者における健康食品の正しい認識、医療現場での健康食品

への関心、および、被害情報の収集が重要となる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Chiba T, Sato Y, Nakanishi T, Yokotani Y, Suzuki S, Umegaki K. Inappropriate usage of dietary supplements in patients by miscommunication with physicians in Japan. *Nutrients*. 6: 5392-5404, 2014.

2. 学会発表

- 1) 千葉剛、佐藤陽子、中西朋子、横谷馨倫、梅垣敬三．病者における健康食品の利用実態調査．第61回日本栄養改善学会学術総会、神奈川、2014.8.22.

3. その他

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

表1 対象者の属性

	受診なし (601)	受診あり (1508)	全体 (2109)	P 値
性別, n (%)				0.847
男性	302 (50.2)	749 (49.7)	1051 (49.8)	
女性	299 (49.8)	759 (50.3)	1058 (50.2)	
年齢, n (%)				< 0.001
20代	155 (25.8) ^a	188 (12.5)	343 (16.3)	
30代	182 (30.3) ^a	275 (18.2)	457 (21.7)	
40代	120 (20.0)	307 (20.4)	427 (20.2)	
50代	78 (13.0)	338 (22.4) ^a	416 (19.7)	
60代	66 (11.0)	400 (26.5) ^a	466 (22.1)	

P 値は χ^2 検定で解析した結果を示す。

^a 残差分析にて有意に多かった項目 ($p < 0.05$) .

表2 健康食品の種類

	受診なし (601)	受診あり (1508)	全体 (2109)	P 値
ビタミン/ミネラル, n (%)				
マルチビタミン&マルチミネラル	24 (4.0)	59 (3.9)	83 (3.9)	1.000
マルチビタミン	106 (17.6)	190 (12.6)	296 (14.0)	0.003
マルチミネラル	17 (2.8)	40 (2.7)	57 (2.7)	0.939
各ビタミン	161 (26.8)	322 (21.4)	483 (22.9)	0.009
各ミネラル	111 (18.5)	196 (13.0)	307 (14.6)	0.002
いずれかのビタミン/ミネラル	323 (53.7)	619 (41.0)	942 (44.7)	< 0.001
ビタミン/ミネラル以外 (上位10成分), n (%)				
ブルーベリー/ルテイン	60 (10.0)	205 (13.6)	265 (12.6)	0.029
魚油/n-3 系不飽和脂肪酸	37 (6.2)	174 (11.5)	211 (10.0)	< 0.001
グルコサミン/コンドロイチン	30 (5.0)	163 (10.8)	193 (9.2)	< 0.001
コラーゲン	31 (5.2)	79 (5.2)	110 (5.2)	1.000
黒酢	18 (3.0)	85 (5.6)	103 (4.9)	0.015
ニンニク	13 (2.2)	79 (5.2)	92 (4.4)	0.003
乳酸菌	16 (2.7)	70 (4.6)	86 (4.1)	0.051
セサミン	8 (1.3)	63 (4.2)	71 (3.4)	0.002
クルクミン	13 (2.2)	51 (3.4)	64 (3.0)	0.183
CoQ10	12 (2.0)	49 (3.2)	61 (2.9)	0.160
その他, n (%)				
セントジョーンズ・ワート	5 (0.8)	0 (0.0)	5 (0.2)	-

複数回答

P 値は χ^2 検定で解析した結果を示す。

表3 目的（受診別）

	はい	いいえ	P 値
健康維持（％）			
全体	54.1	45.9	
受診なし	57.6	42.4	0.047
受診あり	52.8	47.2	
体質改善（％）			
全体	11.9	88.1	
受診なし	13.3	86.7	0.206
受診あり	11.3	88.7	
美容、ダイエット（％）			
全体	13.4	86.6	
受診なし	15.0	85.0	0.203
受診あり	12.8	87.2	
疾病予防（％）			
全体	8.0	92.0	
受診なし	8.0	92.0	1.000
受診あり	8.0	92.0	
疾病治療（％）			
全体	9.7	91.3	
受診なし	4.0	96.0	< 0.001
受診あり	11.9	88.1	

P 値は χ^2 検定で解析した結果を示す。

表4 目的（年代別）

	はい	いいえ	P値
健康維持（％）			< 0.001
20代	41.7	58.3 ^a	
30代	50.1	49.9 ^a	
40代	55.0	45.0	
50代	59.6 ^a	40.4	
60代	61.6 ^a	38.4	
体質改善（％）			< 0.001
20代	18.4 ^a	81.6	
30代	13.6	86.4	
40代	12.4	87.6	
50代	9.1	90.9	
60代	7.5	92.5 ^a	
美容、ダイエット（％）			< 0.001
20代	21.0 ^a	79.0	
30代	20.4 ^a	79.6	
40代	13.6	86.4	
50代	8.7	91.3 ^a	
60代	5.2	94.8 ^a	
疾病予防（％）			< 0.001
20代	5.2	94.8 ^a	
30代	4.2	95.8 ^a	
40代	7.7	92.3	
50代	9.6	90.4	
60代	12.4 ^a	87.6	
疾病治療（％）			0.372
20代	12.0	88.0	
30代	9.2	90.8	
40代	8.2	91.8	
50代	10.8	89.2	
60代	8.8	91.2	

P値は χ^2 検定で解析した結果を示す。

^a 残差分析にて有意に多かった項目（ $p < 0.05$ ）。

表5 健康食品と医薬品の併用数

	医薬品				
	1	2	3	4	5≤
健康食品, n					
1	440	233	125	69	152
2	126	191	87	38	93
3	63	50	74	27	57
4	17	19	15	34	27
5≤	33	15	21	21	82

表6 健康食品の利用を医療関係者に伝えていない理由

理由	n
食品だから	653
医薬品に影響ないから（自己判断）	509
これまで使用していて問題ないから	369
医師・薬剤師に聞かれたことが無いから	360
必要な時しか利用していないから	74
医師・薬剤師に否定されるから	31
その他	12
複数回答	

表7 体調不良

	受診なし	受診あり	全体	P 値
全体, n (%)	49 (8.2)	129 (8.6)	178 (8.4)	0.795
下痢	16 (32.7)	39 (30.2)	55 (30.9)	0.856
吐き気・嘔吐	7 (14.3)	33 (25.6)	40 (22.5)	0.158
腹痛	11 (22.4)	16 (12.4)	27 (15.2)	0.106
便秘	6 (12.2)	20 (15.5)	26 (14.6)	0.644
倦怠感	3 (6.1)	20 (15.5)	23 (12.9)	0.133
頭痛	4 (8.2)	18 (14.0)	22 (12.4)	0.444
薬の効果に影響した	7 (14.3)	14 (10.9)	21 (11.8)	0.604
発疹・痒疹	3 (6.1)	13 (10.1)	16 (9.0)	0.562
動悸	1 (2.0)	11 (8.5)	12 (6.7)	0.184
健康診断結果が悪化した	1 (2.0)	6 (4.7)	7 (3.9)	0.675
その他	4 (8.2)	14 (10.9)	18 (10.1)	0.783

P 値は χ^2 検定で解析した結果を示す。

厚生科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）
（分担）研究報告書

ハイリスクグループの利用実態調査
～ 幼児のサプリメント利用に関するインターネット調査～

研究分担者	梅垣 敬三	（独）国立健康・栄養研究所情報センター
研究協力者	千葉 剛	（独）国立健康・栄養研究所情報センター
	佐藤 陽子	（独）国立健康・栄養研究所情報センター
	中西 朋子	（独）国立健康・栄養研究所情報センター
	狩野 照誉	（独）国立健康・栄養研究所情報センター
	鈴木 祥菜	（独）国立健康・栄養研究所情報センター
	小林 悦子	（独）国立健康・栄養研究所情報センター

研究要旨

健康食品やサプリメントの利用が普及する中、幼児期におけるサプリメントの安易な利用が懸念されている。特に近年、インターネットを含む通信販売市場における取扱商品はサプリメントを含む健康食品が最多となっており、インターネット利用者である母親による、幼児へのサプリメント提供の実態を明らかにする目的でアンケート調査を行った。

調査は、全国の社会調査会社の登録モニターであり、1～6歳の幼児をもつ20～40代の母親2,063人を対象として実施した。

その結果、幼児にサプリメントを与えたことがあると回答した母親は182人で、このうち17人は医薬品であったため、サプリメント利用経験者は165人（8%）であった。利用させ始めた年齢は2歳、利用のきっかけは「食事だけでは栄養が足りない気がした」が最も多く、タブレット状のビタミンD、カルシウムの利用が多かった。利用させた製品の81%は子ども用製品ではなく、製品のメーカー名、製品名、成分名などが不明であると回答した母親が32%いた。さらに、3歳以上の幼児のサプリメント利用者の食習慣の特徴について検討したところ、利用者は朝食欠食や外食頻度が高い傾向が示されたが、食品摂取頻度や食事への態度に非利用者との違いは認められなかった。

幼児におけるサプリメント利用率は欧米諸国ほど高くないものの、幼児に与えたサプリメント製品の詳細が不明であると回答した母親や、医薬品名を回答した母親がいたことから、幼児に対する適切なサプリメントの利用がなされていない実態が明らかとなった。また、幼児のサプリメント利用には欠食や外食の多さをサプリメントに頼ることで解消しようとしている可能性が示された。母親に対し、幼児のサプリメント利用時に注意すべき基本的事項を伝え、サプリメント利用に対する適切な判断を促す必要がある。

A. 研究目的

世界各国で、健康食品やサプリメントと呼ばれる食品（以下、サプリメント）が注目されている。日本においても、その利用は広く国民に普及しており、その

利用は幼児にまで拡大していると考えられる。しかし、その詳細な利用実態は正確には把握されていない。主任研究者らは、2007～2008年に幼児におけるサプリメントの利用実態に関する調査を行い、

幼児の約 10%にサプリメント利用経験があり、親自身がサプリメント利用者である場合や親の食に対する意識が高い場合に幼児のサプリメント利用率が高いという結果を得た。しかし、この調査研究には、居住地域等の偏りが大きい集団を対象とした結果であるという限界があった。

そこで、本研究は、この点を補い、前回調査から約 5 年経過した現時点での、幼児のサプリメントの利用実態を明らかにすることを目的に、全国規模のアンケート調査を実施した。特に近年、インターネットを利用した通信販売市場において、多くのサプリメントを含む健康食品が取り扱われていることから、インターネット利用者である母親を対象とした。

B. 研究方法

1. 時期・対象・調査方法

2013 年 2 月に、既存の社会調査会社（マクロミル）の登録モニターのうち、1～6 歳の幼児をもつ 20～40 代の女性を対象としたインターネット調査を実施した。

マクロミル社は自社の登録モニターの中から、既婚の 20～49 歳女性を抽出し、1～6 歳の子どもをもっているか否かをたずねる事前調査を実施した後、事前調査に回答した幼児の母親に対し、本調査への協力依頼と回答 Web 画面のリンクが記された電子メールを送付した。対象者は居住地域ごとに 20～40 代女性の人口比率に合わせて抽出した。目標対象者数を 2,000 人と設定し、回答者数が目標に達した時点で回答を締め切った。その結果、2,063 人から回答が得られた。

マクロミル社のモニターは公募型で登録された調査専用モニターであり、総モニター数は 2013 年 1 月時点で約 100 万人である。また、6 ヶ月に 1 度、トラップ調査（モニター情報との一致度を測る調査）を、1 年に 1 度、モニター登録情報の更新を必須で行っている。

本研究は、（独）国立健康・栄養研究所研究倫理審査委員会の承認を得て実

施した。個人情報については、登録モニターとマクロミル社との間で契約されており、回答者のプライバシーは完全に保護されている。本研究への協力は、調査への参加意思の表明をもって同意を得たものとした。

2. 調査内容

調査項目は、親子の属性、幼児のサプリメント利用状況、生活習慣、食習慣、親の生活習慣、情報源について設定した。このうち、属性と幼児のサプリメント利用状況、幼児の食習慣に関する項目についてまとめた。尚、サプリメントとは、カプセル・錠剤・エキス・粉末・タブレット状の食品と定義した。

1) 属性

居住地域、世帯収入の他、母親の属性として、年齢、最終学歴、就業状態を、幼児の属性として、性、年齢、出生順位、所属（幼稚園か保育所）をたずねた。

2) 幼児のサプリメント利用状況

幼児のサプリメントの利用について、「ほぼ毎日利用している」、「たまに利用している」、「過去にしていた」、「利用したことがない」の 4 段階でたずねた。

このうち、「利用したことがない」以外の選択肢を選択した者について、利用した製品の製品名、メーカー名、利用し始めた年齢、初めて利用したきっかけ、購入先をたずねた。

3) 幼児の食習慣

幼児の食習慣については、厚生労働省が実施している乳幼児栄養調査（<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/06/h0629-1.html>）の項目を用いた。内容は、朝食喫食頻度、外食頻度、中食・冷凍・調理済み食品の利用頻度、野菜料理、肉料理、魚料理、乳・乳製品の摂取頻度、食事の楽しみに関する態度、食事の等に関する態度であった。食事の楽しみに関する態度としては、「食事を楽しみにしている」、「食事の前はお腹がすいていそう」、「楽しんで食べている」、「食事中は話はずむ」の 4 項目、食事のマナー等に関

する態度としては、「食事の前に手を洗う」、「いただきます、ごちそうさまの挨拶をする」、「よく噛んで食べている」、「食事中、テレビはついていない」、「食事の準備や片付けをする」の5項目とした。

3. 解析方法

結果は全問に不備なく回答した2,063人について、統計解析ソフト(PASW Statistics 18.0 for Windows)を用い、度数分布にてまとめた。%は欠損値を除いて算出した。

幼児に与えたサプリメントの成分、種類数、子ども用か否かについては、製品名、メーカー名の回答より、インターネット検索を用いて調査した。

食習慣については、発達段階において幼児期後期とされる3歳以上の幼児1,096人についてのみ、サプリメント利用の有無別にまとめた。

C. 研究結果

1. 対象者の属性

対象者の居住地域は、20~40代女性の人口比率に合わせて抽出した(図1)。世帯収入は400~600万円未満が34%であり、分からない/無回答が17%であった(図2)。母親の年齢は30代が7割を占めた(図3)。母親の最終学歴は、高等学校/専修学校/専門学校が42%で最も多かった(図4)。就業状態は主婦/学生/その他が73%であった(図5)。

幼児の性別は男女約半数ずつであり(図6)。第1子が46%であった(図7)。年齢は2歳が最も多く、1~3歳で約70%を占めた(図8)。幼稚園または保育所に通っている幼児は約半数であった(図9)。

2. 幼児のサプリメント利用状況

幼児のサプリメント利用経験は、「利用したことがない」が91%と大半を占め、利用経験のある幼児は、「ほぼ毎日利用している」51人(3%)、「たまに利用している」88人(4%)、「過去に利用していた」43人(2%)であった(図10)。ただし、このうち17人は、利用した製品として、

医薬品の製品名を回答したため、以降は、この17人を除く165人(8%)をサプリメント利用経験者とし、その利用の詳細をまとめた。サプリメント利用率は1~4歳の間で年齢とともに増加した(図11)。

幼児にサプリメントを与え始めた年齢は、2歳が最も多かった(図12)。与え始めたきっかけは、「食事だけでは栄養が足りない気がした」が最も多く、次いで「なんとなく健康によさそう」、「好き嫌いが目立ち始めた」を選択した母親が多かった(図13)。

幼児に与えたサプリメントの種類はほとんどが1種類であったが、数種類与えている母親も見受けられた(図14)。形態はタブレットが54%で最多であった(図15)。成分は、ビタミンDとカルシウムが最も多く、次いでビタミンC、ビタミンA、乳酸菌が多かった(図16)。少数ではあったが、ハーブや酵素、酵母などの利用もみられた。製品もしくはその販売広告に「子ども用」であることが表示されていた製品の利用は19%であり、多くは、大人と同じ製品を利用していた(図17)。また、幼児に与えた製品のメーカー名もしくは製品名を答えられない母親が32%いた(図18)。

購入先は、主に薬局・薬店・ドラッグストアであった(図19)。

3. 3~6歳の幼児における食習慣とサプリメントの利用

3~6歳の幼児のサプリメント利用率は11%であった。朝食を「ほぼ毎日摂取する」幼児は、サプリメント非利用者では96%であったのに対し、利用者では92%であった。また、「ほとんど食べない」幼児が非利用者で1.2%、利用者で1.7%いた(図20)。外食頻度が「週に4回以上」であった幼児は、非利用者では6%であったのに対し、利用者では15%だった(図21)。

食品摂取頻度には、サプリメント非利用者と利用者の違いは認められず、両群とも、野菜料理は80%、乳・乳製品は60%、

肉料理は 30%、魚料理は 10%の幼児がほぼ毎日摂取していた(図 22)。

食事の楽しみやマナーについても、サプリメント利用の有無による大きな違いは認められず、両群とも概ね良好な回答が得られたが、いつも食事中にテレビを見ている幼児が約 40%いた(図 23、24)。

D. 考察

本研究では、幼児におけるサプリメント利用の特徴を把握する目的で、インターネット調査登録モニターである幼児の母親を対象にアンケート調査を行った。

幼児によるサプリメントの利用は世界各国で広まっているが、欧米諸国と比較して日本国内においては、急激な拡大傾向は報告されていない。本研究結果においても、幼児のサプリメント利用経験者は 8%と多くなく、著者らが 5 年前に実施した先行研究における 10%よりも少ない結果となった。ただし、本研究の対象となった幼児は 1~3 歳が約 70%を占めていたのに対し、先行研究では 4~6 歳の幼稚園もしくは保育所に通う幼児を主たる対象者としていた。年齢別の利用率をみると、1~4 歳までは年齢とともに利用率が上がったことから、本研究における全体のサプリメント利用率が低く出たのは、対象者の年齢の違いが理由と考えられる。

また、本研究の結果より、0 歳から利用し始めた幼児も 11%いたことから、離乳の開始と同時期にサプリメント利用も開始されている可能性が考えられた。

幼児が利用したサプリメントの成分は、ビタミン・ミネラルが多く、利用のきっかけも「食事だけでは栄養が足りない気がした」を選択した母親が最も多かった点から、サプリメントが栄養補給の補完として利用されている実態が示された。しかし、一方で、ハーブや酵素、酵母なども利用され、「病気を治したい」を選択した母親もあり、栄養補給以外の目的で利用されている実態もあることが明らかとなった。食品として販売されているサ

プリメントに、このような医薬品的な効果を過剰に期待して利用することや、安全性の不確かな天然成分を、影響を受けやすい幼児が利用することは、健康被害の防止の観点から勧められない。

また、幼児が利用したサプリメント製品の多くは、特に子ども用に設計されたものではなく、成人と同じ製品を利用していた。利用した製品の形態はタブレットが約半数を占めていたことや、利用のきっかけに「家族の利用をみて欲しかった」との回答が見受けられたことから、お菓子のよう感覚で、サプリメント製品を手軽な栄養補給源として利用していると考えられたが、ビタミンやミネラルであっても、過剰に摂取した場合には、健康への悪影響が懸念されるため、含有量および摂取量への注意が必要である。

本研究は、インターネット利用者を対象としたため、幼児に与えたサプリメントの購入先は、インターネットショッピングが最多となることを予想したが、薬局・薬店・ドラッグストアが最多であった。幼児に与えたサプリメント製品として、医薬品の製品名を回答した母親がいたことから、サプリメントと薬の区別が徹底されておらず、混同しやすい環境で販売されていることがうかがえる。食品として販売されているサプリメントは、その規格、品質等が様々であり、医薬品とは明確に区別すべきであること、また、サプリメントは栄養成分の補給・補完に用いるものであり、医薬品の様に毎日摂取すべきものではないことを注意喚起する必要である。

また、「なんとなく健康に良さそう」という漠然とした理由で幼児にサプリメントを与え始めた母親や、幼児に与えた製品の詳細を回答できない母親が見受けられた。摂取した製品の影響を受けやすい幼児においては、特定成分を簡単に過剰摂取できてしまうサプリメントの利用は推奨できないが、利用させるのであれば、何を、何のために与えるのか、という目的意識を持ち、その必要性を熟考したう

えで利用させるべきである。さらに、購入先に幼稚園・保育所を挙げた母親がいたが、こうした機関での販売斡旋においても、母親への十分な説明が求められる。

サプリメントを利用している幼児の食習慣は乱れている、もしくは、反対に理想的である、などの特徴が認められるか否かを検討するため、サプリメント利用の有無別の食習慣を比較した。この際、2歳以下では発達段階の違いにより、食事の楽しみやマナー等に関する態度についての項目における回答が3歳以上の幼児と大きく異なることが予想されたため、解析対象は3歳以上の幼児に限定した。その結果、3歳以上の幼児のサプリメント利用者は朝食の欠食や外食の頻度が高い傾向が示され、欠食や外食が多いために不足しがちな栄養素をサプリメントに頼ることで解消しようとしている可能性が考えられた。しかし、食品摂取頻度や食事に対する態度に、サプリメント利用者と非利用者の違いは認められず、サプリメント利用者である幼児において、特に食事バランスが乱れていたり、食事を軽視しているというようなことは見受けられなかった。幼児期は将来の食習慣を含めた生活習慣を形成するうえで重要な時期であるため、安易にサプリメントに頼らない習慣を身につけるよう、心がけることが求められる。また、サプリメントを利用する場合には、実際の食事内容を考慮し、その必要性を冷静に判断すべきである。

本研究はインターネット調査会社の登録モニターを対象者としているため、対象者が高学歴、情報収集に積極的などの特徴が指摘されており、今回の結果に影響している可能性を考慮しなければならない。しかしながら、全国規模でのデータ収集は大きな利点であり、幼児のサプリメント利用実態を明らかにした研究として一定の意義を有し、今後の幼児のサプリメント利用に対する対策を検討するうえで有益な資料となり得る。

E. 結論

幼児の母親を対象として、幼児のサプリメント利用の特徴を把握するためのアンケート調査を行った。その結果、子どものサプリメント利用経験者は8%と欧米諸国ほど多くなかったが、利用させた製品の81%は子ども用製品ではなく、製品のメーカー名、製品名、成分名などが不明であると回答した母親が32%いた。また、医薬品との混同も見受けられた。さらに、3歳以上の幼児のサプリメント利用者は朝食欠食や外食頻度が高い傾向が示されたが、実際には、サプリメント利用者の食事バランスが特に乱れているといった特徴は認められなかった。母親に対し、幼児のサプリメント利用時に注意すべき基本的事項を伝え、サプリメント利用に対する適切な判断を促す必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 佐藤陽子、中西朋子、千葉剛、横谷馨倫、梅垣敬三．幼児のサプリメント利用に関するインターネット調査．第60回日本栄養改善学会学術総会、兵庫、2013.9.14.
- 2) 佐藤陽子、中西朋子、千葉剛、横谷馨倫、梅垣敬三．幼児のサプリメント利用と生活習慣の関連．第61回日本栄養改善学会学術総会、神奈川、2014.8.22.

3. その他

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

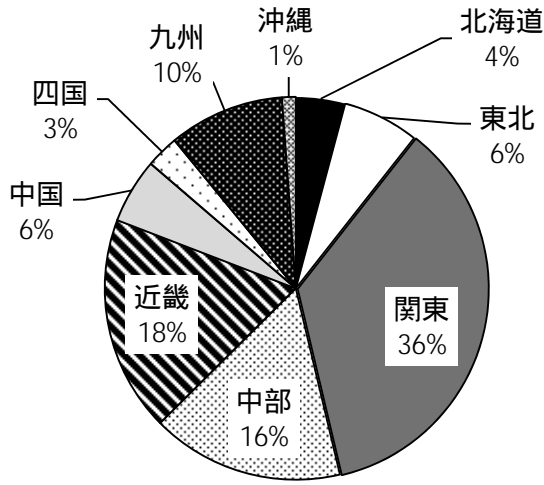


図 1. 居住地域 (n=2,063)

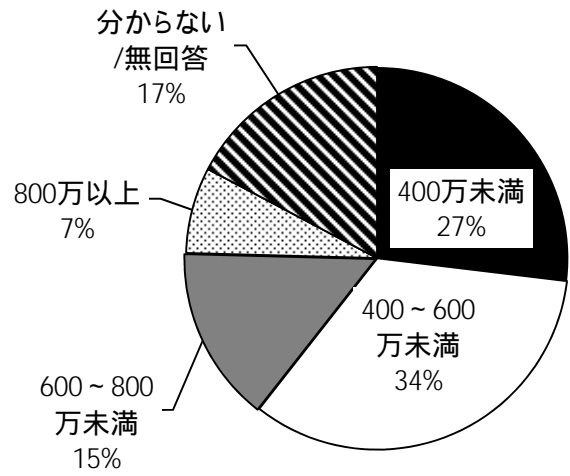


図 2. 世帯収入 (n=2,063)

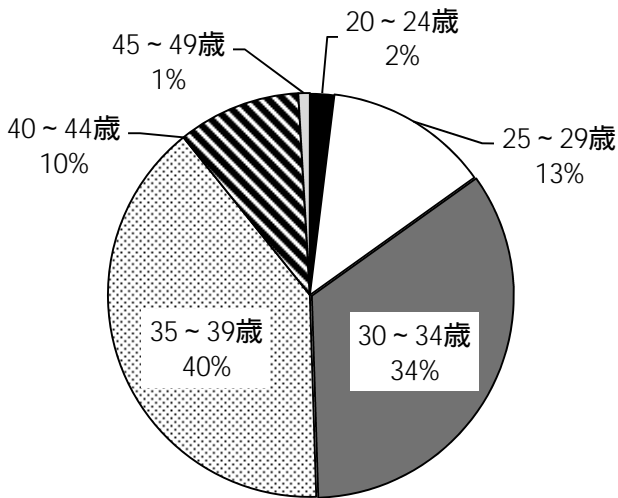


図 3. 母親の年齢 (n=2,063)

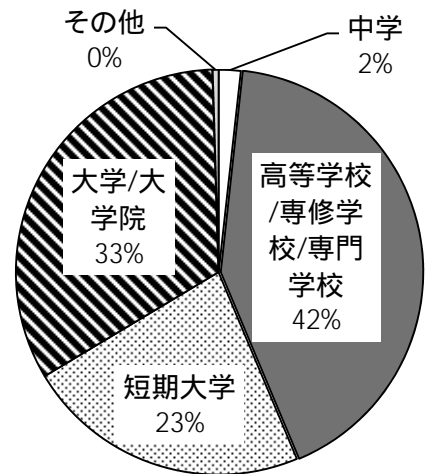


図 4. 母親の最終学歴 (n=2,063)

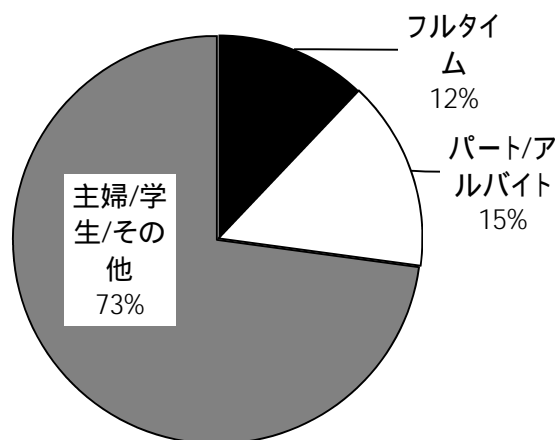


図 5. 母親の就業状態 (n=2,063)

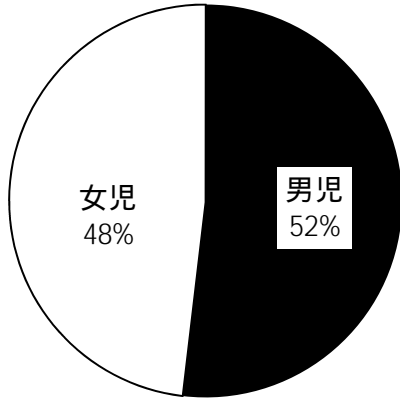


図 6. 幼児の性別 (n=2,063)

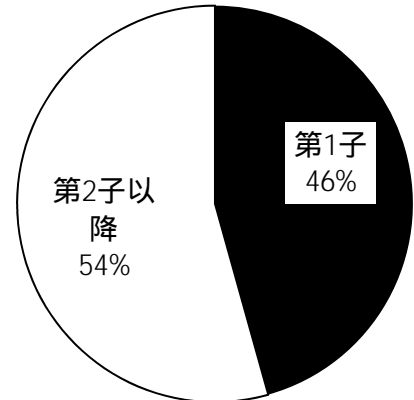


図 7. 幼児の出生順位 (n=2,063)

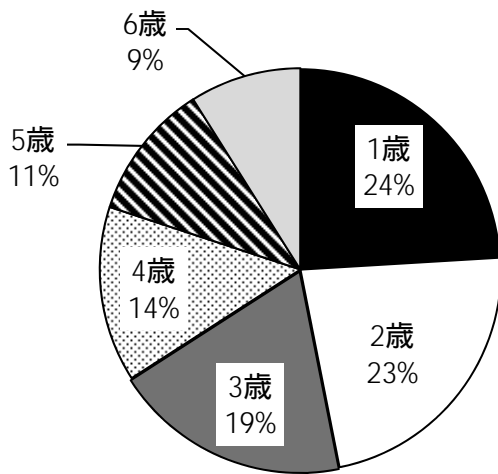


図 8. 幼児の年齢 (n=2,063)

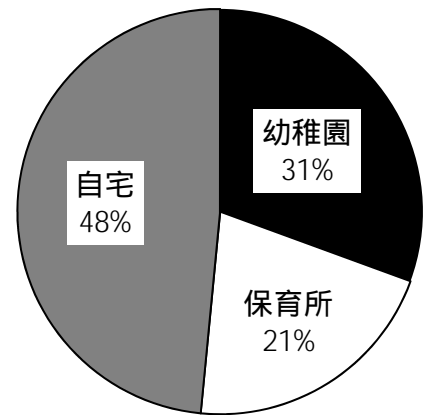


図 9. 幼児の所属 (n=2,063)

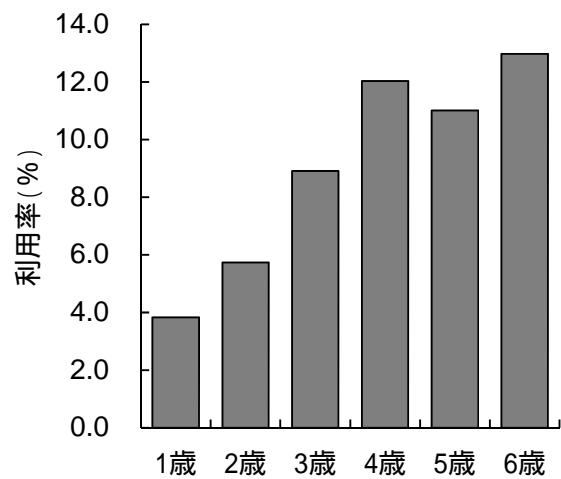
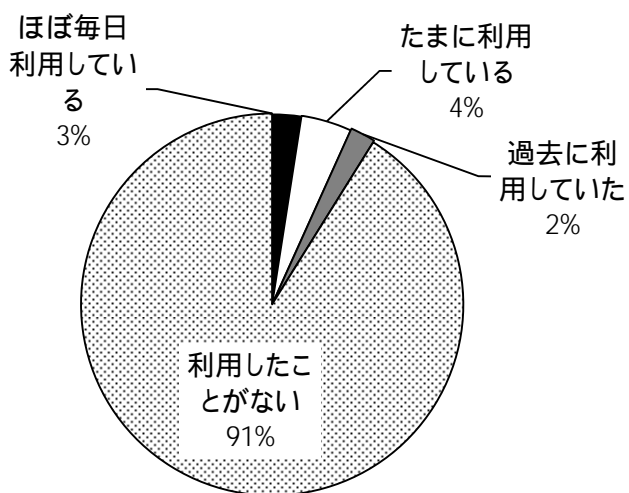


図 10. 幼児のサプリメント利用経験 (n=2,063)

図 11. 年齢別、幼児のサプリメント利用率

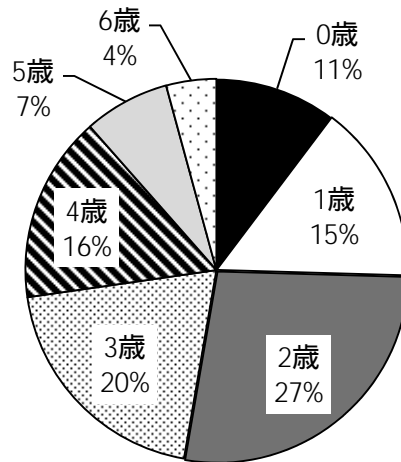


図 12. 幼児にサプリメントを与え始めた年齢 (n=165)

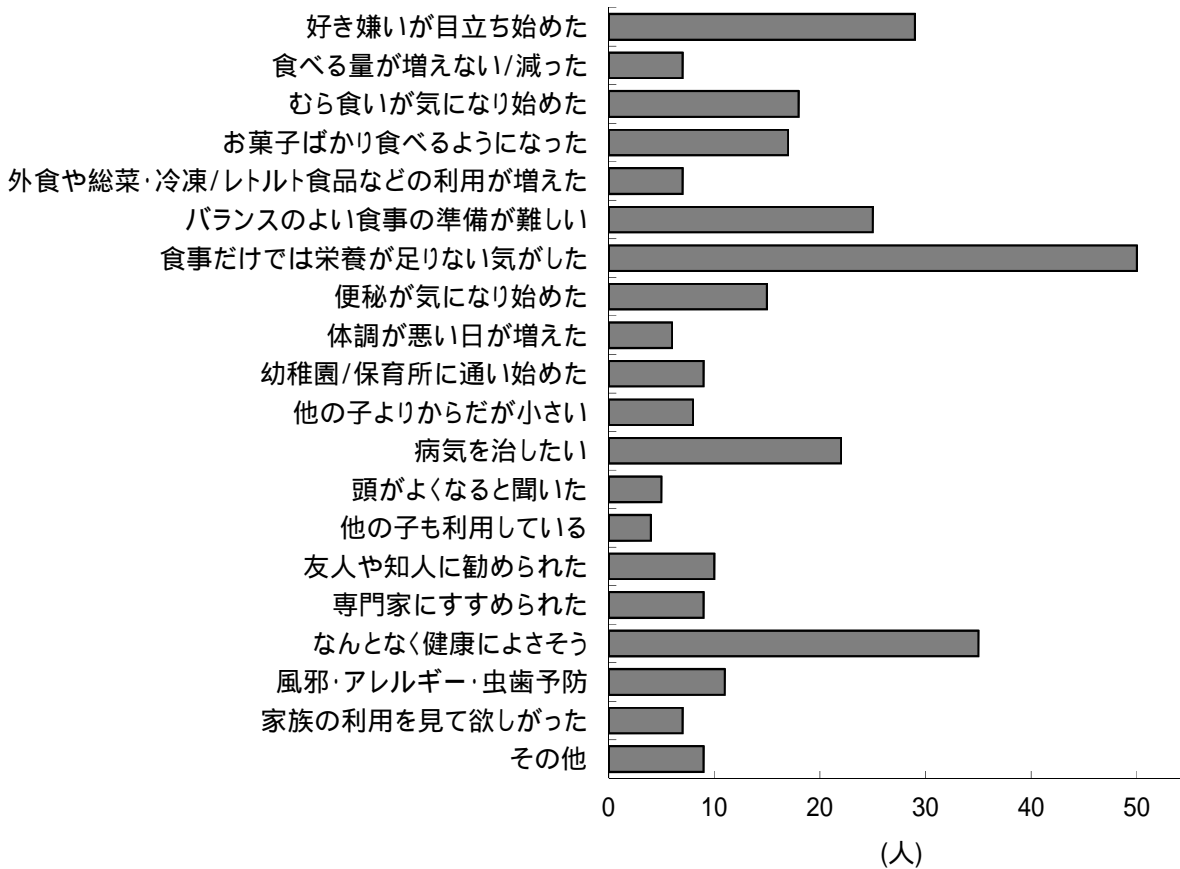


図 13. 幼児にサプリメントを与え始めたきっかけ (n=165)

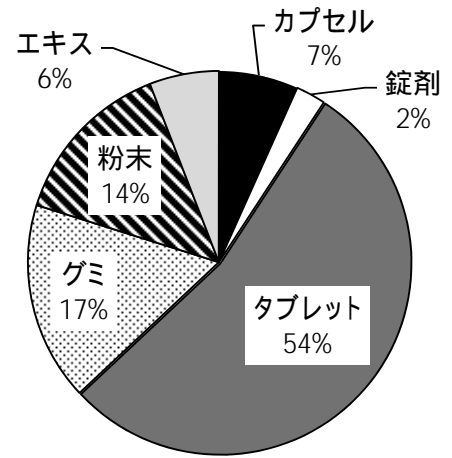
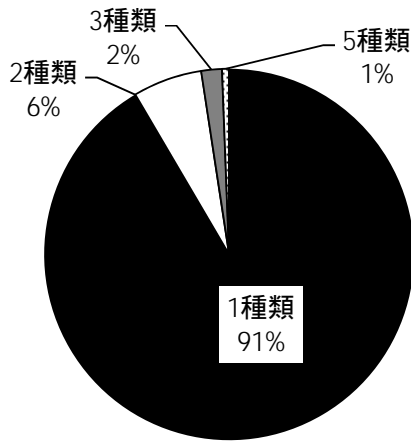


図 14. 幼児に与えたサプリメントの数 (n=165) 図 15. 幼児に与えたサプリメントの形態 (n=165)

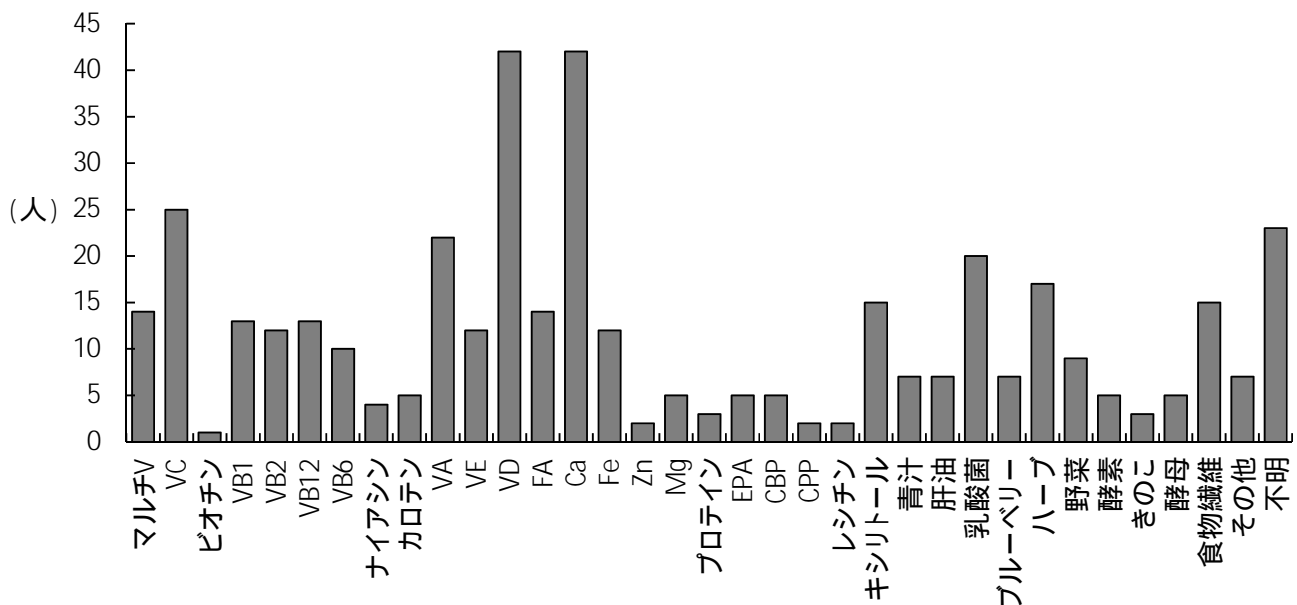


図 16. 幼児に与えたサプリメントの成分 (n=165)

マルチV：マルチビタミン、VC：ビタミンC、VB1：ビタミンB1、VB2：ビタミンB12、VB6：ビタミンB6、VA：ビタミンA、VE：ビタミンE、VD：ビタミンD、FA：葉酸、Ca：カルシウム、Fe：鉄、Zn：亜鉛、Mg：マグネシウム、EPA：エイコサペンタエン酸、CBP：Concentrated Bovine-milk whey active Protein、CPP：カゼインホスホペプチド

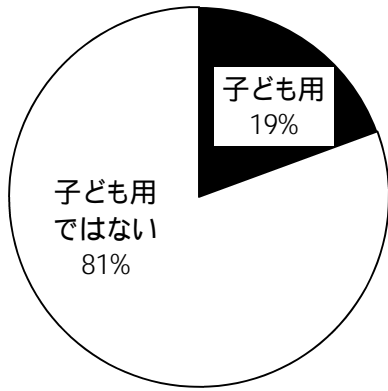


図 17. 幼児に与えたサプリメントの子ども用表示 (n=165)

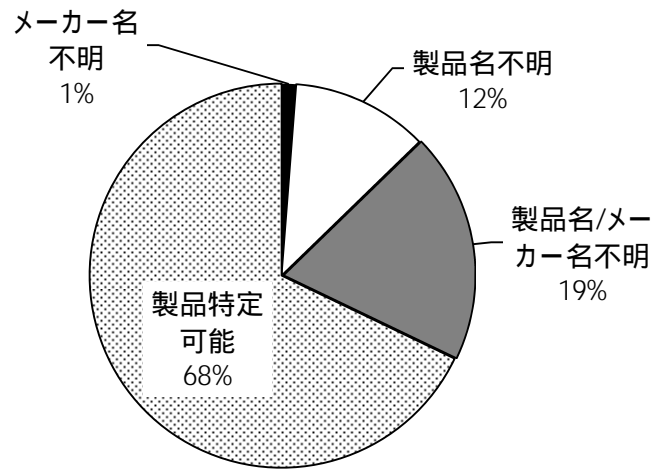


図 18. 幼児に与えた製品に対する母親の認識 (n=165)

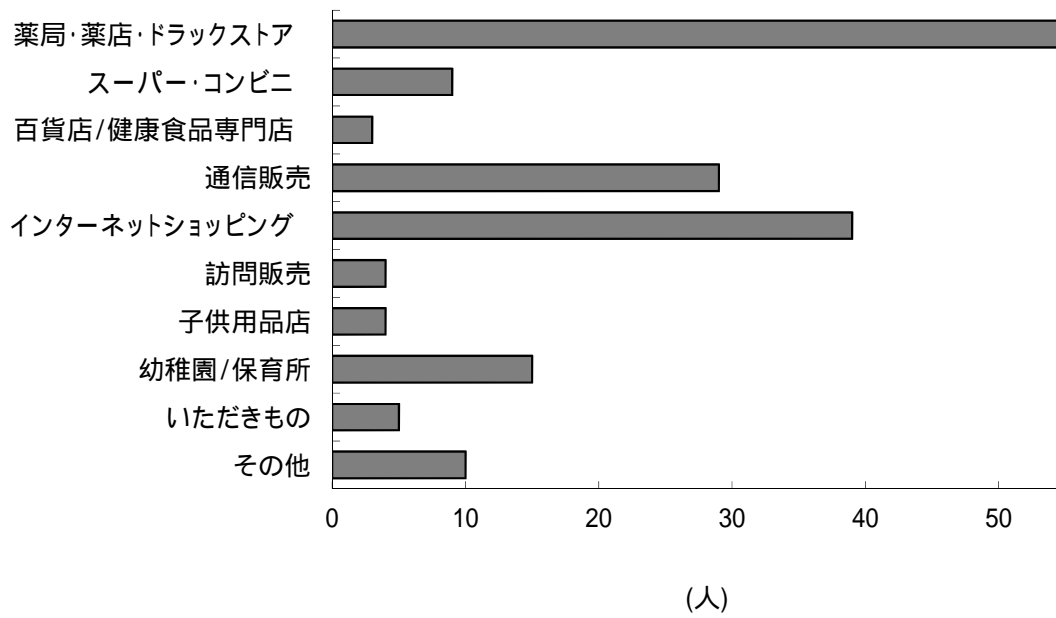


図 19. 幼児に与えたサプリメントの購入先 (n=165)

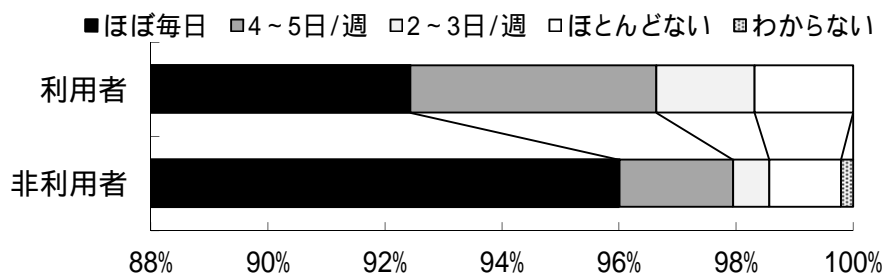
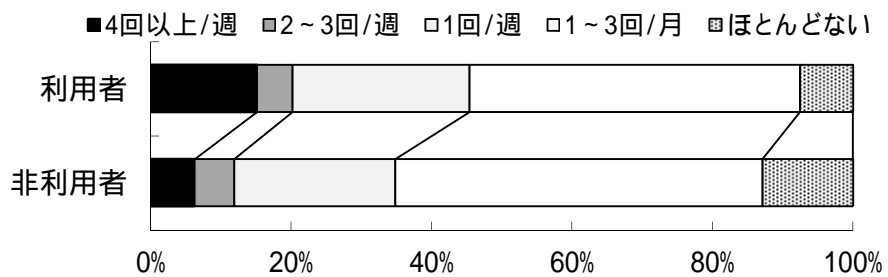


図 20. 3~6歳の幼児のサプリメント利用と朝食喫食頻度 (n=1,096)

【外食】



【中食・冷凍・インスタント食品】

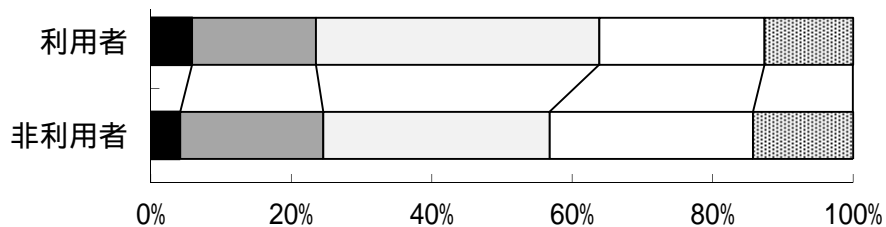
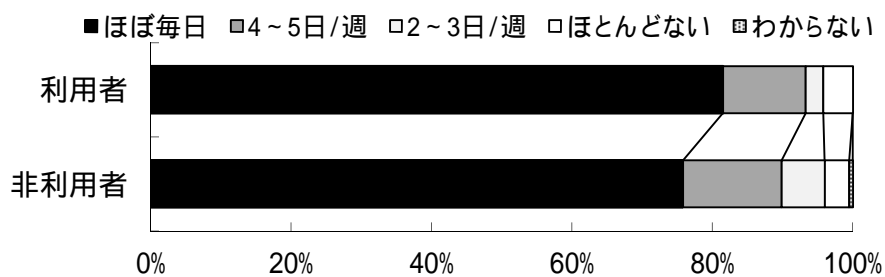
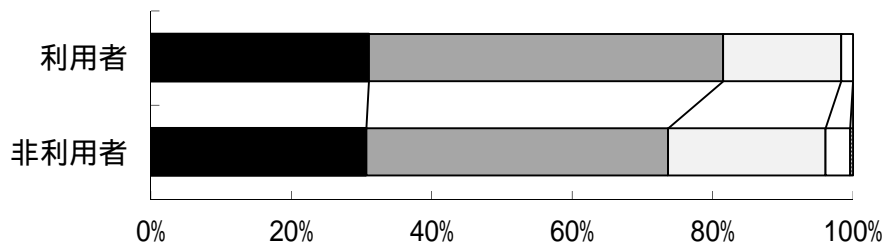


図 21. 3~6歳の幼児のサプリメント利用と外食、中食・冷凍・インスタント食品摂取頻度 (n=1,096)

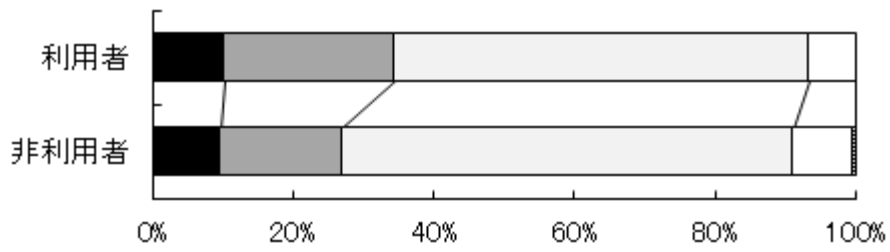
【野菜料理】



【肉料理】



【魚料理】



【乳・乳製品】

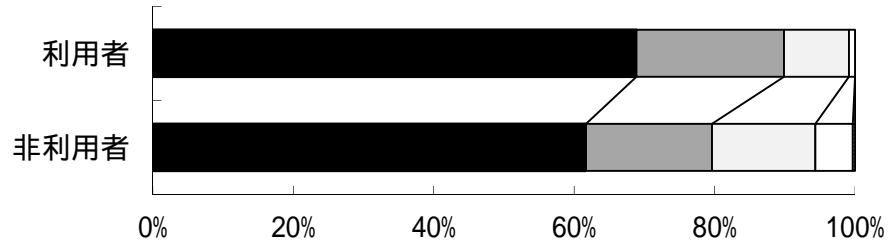
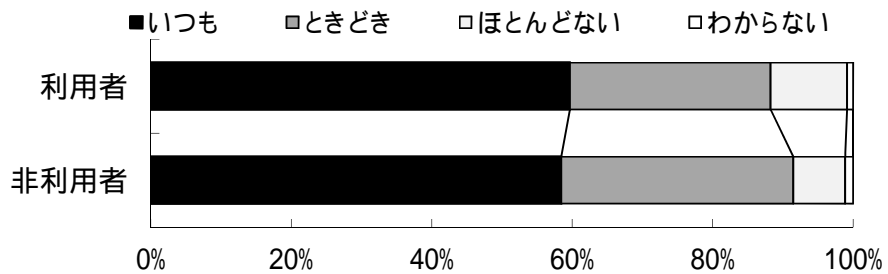
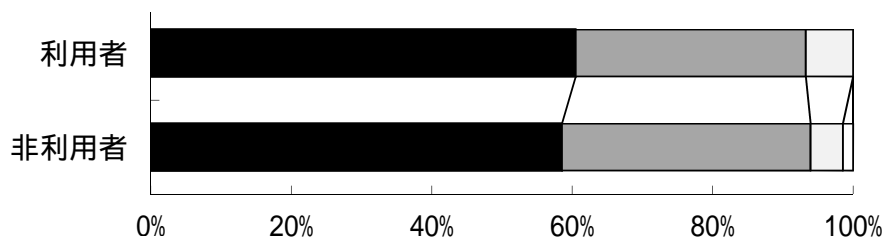


図 22. 3～6歳の幼児のサプリメント利用と食品摂取頻度 (n=1,096)

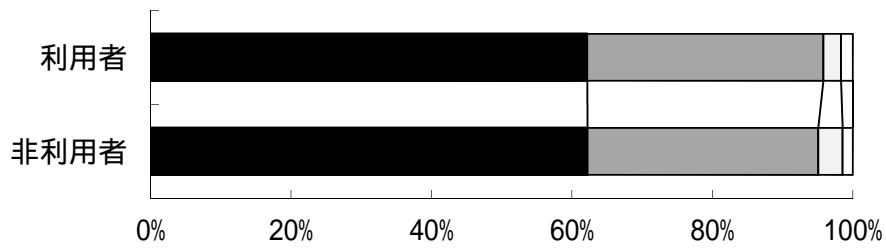
【食事が待ち遠しそう】



【食事の前はおなかがすいていそう】



【楽しんで食べている】



【食事のときは話がはずむ】

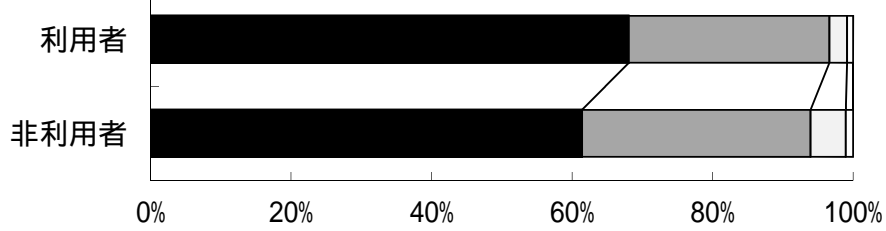
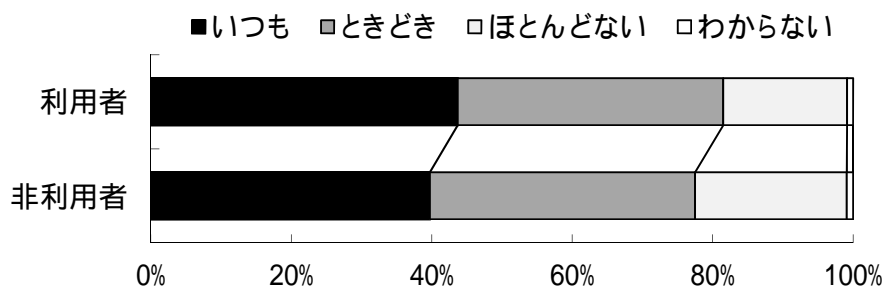
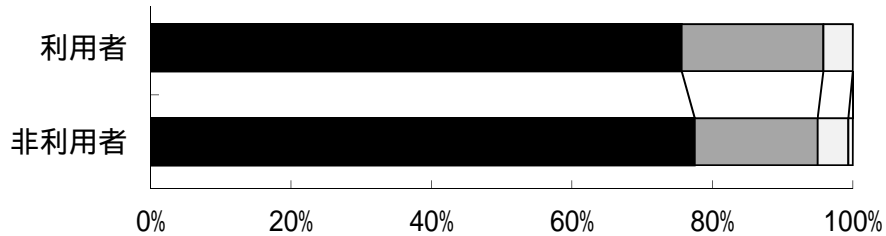


図 23. 3～6歳の幼児のサプリメント利用と食事の楽しみに関する態度 (n=1,096)

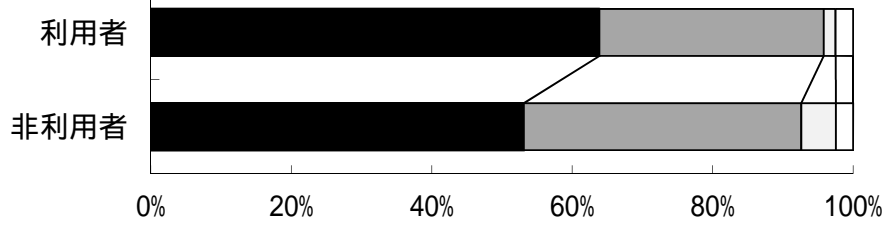
【いただきます、ごちそうさまの挨拶をする】



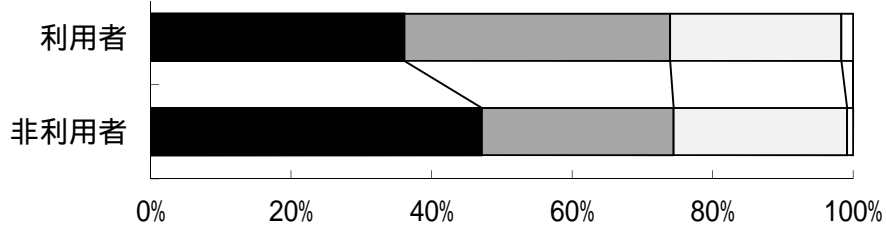
【いただきます、ごちそうさまの挨拶をする】



【よく噛んで食べている】



【食事中、テレビがついている】



【食事の準備や片付けのお手伝いをする】

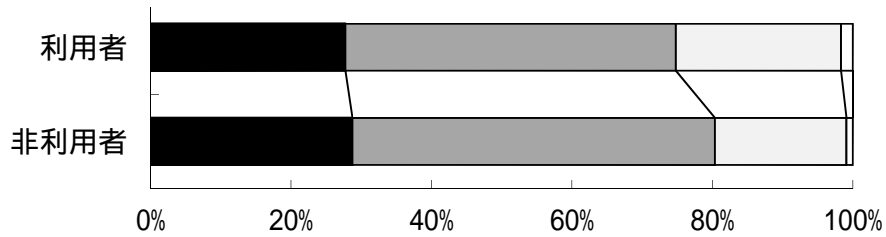


図 24. 3～6歳の幼児のサプリメント利用と食事のマナー等に関する態度 (n=1,096)

別紙 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
北川護、井出和希、成島大智、 <u>山田浩</u> .	健康食品の安全性をめぐる最近の話題 .	Functional Food	8	52-57	2014
横谷馨倫、 <u>千葉剛</u> 、佐藤陽子、 <u>梅垣敬三</u> .	Coleus forshohlii Extract Attenuates the Hypoglycemic Effect of Tolbutamide in vivo via a Hepatic Cytochrome P450-Mediated Mechanism.	食品衛生学雑誌	55	73-78	2014
<u>千葉剛</u> 、佐藤陽子、中西朋子、横谷馨倫、狩野照誉、鈴木祥菜、 <u>梅垣敬三</u> .	特定保健用食品の利用実態調査 .	日本栄養・食糧学会誌	67	177-184	2014
佐藤陽子、中西朋子、 <u>千葉剛</u> 、 <u>梅垣敬三</u> .	妊婦における神経管閉鎖障害リスク低減のための folic acid 摂取行動に関する全国インターネット調査 .	日本公衆衛生雑誌	61	321-332	2014
<u>Umegaki K</u> , Yamazaki Y, Yokotani K, <u>Chiba T</u> , Sato Y, <u>Shimura F</u> .	Induction of fatty liver by Coleus forskohlii extract through enhancement of de novo triglyceride synthesis in mice.	Toxicology Reports	1	787-794	2014
<u>Chiba T</u> , Sato Y, Nakanishi T, Yokotani Y, Suzuki S, <u>Umegaki K</u> .	Inappropriate usage of dietary supplements in patients by miscommunication with physicians in Japan.	Nutrients.	6	5392-5404	2014

平成26年度総括分担研究報告書

いわゆる健康食品による健康被害情報の因果関係解析法と報告手法に関する調査研究

主任研究者 梅垣 敬三