

肺塞栓の既往を持つもの、他の既往を持つもの、

健常者の食品の利用歴の比較に関する研究

藤井 仁¹⁾、湯川慶子²⁾、児玉知子³⁾、新井一郎⁴⁾、木村尚史⁵⁾

1) 目白大学 看護学部

2) 国立保健医療科学院 政策技術評価研究部

3) 国立保健医療科学院 国際協力研究部

4) 日本薬科大学 薬学部

5) 北海道大学 医学研究院

研究要旨

目的：

肺塞栓とプエラリア・ミリフィカの利用に関係があるかを明らかにすることを目的とする。

方法：

肺塞栓の既往を持つ群（以下、肺塞栓群）、熱中症などの既往を持つ群（以下、熱中症等群）、健常群はすべて成人女性のみを対象とし、肺塞栓の既往を持つ群と年代別の人数を合わせるように募集した。これらの 3 群に対し、それぞれの疾病のリスク因子の有無やプエラリアを含めた女性向け健康食品の利用状況について質問をし、プエラリアが独立したリスクになっているかを確認した。

結果：

肺塞栓にかかわる要因で、病歴に関連するものについては、骨折、大やけど、肺がん、大腸がん、子宮体がん、乳がん、肝がんの既往を持つ者が、肺塞栓群で統計的に有意に多かった。

健康食品の利用状態については、コラーゲンを除くすべてで肺塞栓群の利用が多かった。

結論：

肺塞栓の既往歴を持つ者は女性ホルモンに関連した健康食品を利用していることが多く、これらの患者が効果の定かでない健康食品によって症状を緩和しようと試みる前に標準的な医療につなげるため、かかりつけ薬局などへの情報提供が必要だと考えられる。

A. 研究目的

令和 2 年 3 月 27 日に厚生労働省令第 50 号によって食品衛生法の一部が改正され、厚生労働大臣が指定する 4 つの指定成分を含む健康食品に関しては、健康被害についての報告等が義務付けられることになった。コレウスフォルスコリ、ドオウレン、プエラリア・ミリフィカ、ブラックコホシユが指定された 4 つの指定成分を含む健康食品である。これらの指定成分を含む商品の中でも特にプエラリア・ミリフィカは多数の健康被害を生じ

させ、厚生労働省¹⁾、日本医師会等²⁾によって何度も警告が出されている。

また、昨年当研究班が調査した結果、プエラリア・ミリフィカ利用者 267 名中 6 名に肺塞栓の既往歴が確認できた（一般的な健康食品の利用者では 147 人中 1 人）。プエラリア・ミリフィカ利用者の平均年齢が 30 歳前後であることを考えると、肺塞栓の既往歴を持つものの割合は非常に高い。既往歴を持つ者の割合と罹患率を単純に比較することはできないが、Kumasaka の報告によれば

1996年の日本における肺塞栓の罹患率は人口100万人当たり28人³、Sakumaの報告によれば2006年の罹患率は人口100万人当たり62人である⁴。プエラリア・ミリフィカの利用者の中に2%ほど患者が含まれているのは明らかに多い。

そこで本稿では、肺塞栓とプエラリア・ミリフィカの利用に関係があるかを明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

肺塞栓の既往を持つ者の割合はかなり低いと考えられるため、サンプル数の上限は設定せずに募集した。何人に募集をかけて、何人が応じたかの情報は非常に重要であるが、サンプルの募集を担当したマクロミル社からは企業秘密であるとして回答を拒否された。マクロミル社のHP上に公開されているモニター数は、自社のみで130万人、提携会社を併せて1000万人としている。

肺塞栓の前段階として血栓性静脈炎を罹患していることが多いと考えられるため、その既往がある者も募集した。

対照については思い出しバイアスがあることを考慮し、女性ホルモンによって症状が増悪するとは考えられていない疾病で、かつ肺塞栓のリスク因子にならない病気—熱中症、アナフィラキシーショックなどの既往歴を持つ者とした。

肺塞栓の既往歴を持つ者の数、熱中症やアナフィラキシーショックの既往を持つ者の数は少ないと考えられるため、健常な者も対照とした。一般的に症例対象研究において、対照群の数は症例群の4倍程度までは検出力が顕著に上昇し、それ以上の数を募集することはあまり効果が無いとされている。本稿ではそれを鑑み、健常群のサンプル数を肺塞栓の既往を持つ群の2倍程度とした。

肺塞栓の既往を持つ群（以下、肺塞栓群）、熱中症などの既往を持つ群（以下、熱中症等群）、

健常群はすべて成人女性のみを対象とし、肺塞栓の既往を持つ群と年代別の人数を合わせるように募集した。これらの3群に対し、それぞれの疾病のリスク因子の有無やプエラリアを含めた女性向け健康食品の利用状況について質問をし、プエラリアが独立したリスクになっているかを確認した。肺塞栓のリスク因子としては、肥満、骨折、熱傷、手術、ピルの使用、抗エストロゲン薬、座業などが挙げられる。

C. 結果

表 1 基本属性

	肺塞栓群	熱中症等群	健常群	合計	p 値
年代					
20-29 歳	12	11	23	46	0.984
30-39 歳	13	12	28	53	
40-49 歳	29	28	59	116	
50-59 歳	40	33	91	164	
60-69 歳	16	14	33	63	
子の数					
0	56	52	230	338	† 0.000**
1	18	17	1	36	
2	21	21	2	44	
3	14	8	0	22	
4	1	0	1	2	
平均 BMI					
	23.103	21.149	19.675	22.067	0.009**

**p<0.05 †クラスカル・ワリス検定 無印は一元配置分散分析

表 2 肺塞栓と関連する要因(妊娠、出産など)

		肺塞栓群	熱中症等群	健常群	合計	p 値
妊娠	診断時該当	10	3	0	13	0.114
	診断時非該当	100	95	14	209	
出産	経験あり	54	46	4	104	0.350
	経験なし	56	52	10	118	
ピル	経験あり	26	4	0	30	0.000**
	経験なし	84	94	14	192	
抗エストロゲン	経験あり	24	6	7	37	0.000**
	経験なし	60	77	200	337	
	わからない	26	15	27	68	
合計		110	98	234	442	

**p<0.05 χ^2 二乗検定

表 3 肺塞栓と関連する要因(生活習慣など)

		肺塞栓群	熱中症等群	健常群	合計	p 値
座業	該当する	44	9	0	53	0.000**
	該当しない	66	89	14	169	
脱水症状	経験あり	42	17	0	59	0.000**
	経験なし	68	81	14	163	
手術	経験なし	74	90	13	177	0.000**
	1回	28	3	0	31	
	2回	4	2	0	6	
	3回以上	4	3	1	8	
喫煙	現在喫煙	30	17	36	83	0.002**
	以前喫煙	26	16	31	73	
	なし	54	65	167	286	
豊胸を目的とした健康食品の使用	経験あり	29	6	10	45	0.000**
	経験なし	81	92	224	397	

**p<0.05 χ^2 二乗検定

表 4 肺塞栓と関連する要因(病歴)

項目	既往	肺塞栓群	熱中症等群	健常群	合計	p 値
大きな外傷	既往無し	90	88	13	191	0.190
	既往あり	20	10	1	31	
骨折	既往無し	88	92	14	194	0.004**
	既往あり	22	6	0	28	
大やけど	既往無し	94	93	14	201	0.031**
	既往あり	16	5	0	21	
感染症	既往無し	95	86	14	195	0.339
	既往あり	15	12	0	27	
肺がん	既往無し	107	97	234	438	0.044**
	既往あり	3	1	0	4	
胃がん	既往無し	107	98	232	437	0.151
	既往あり	3	0	2	5	
大腸がん	既往無し	101	96	232	429	0.001**
	既往あり	9	2	2	13	
子宮体がん	既往無し	97	95	234	426	0.000**

	既往あり	13	3	0	16	
乳がん	既往無し	98	95	226	419	0.008**
	既往あり	12	3	8	23	
肝がん	既往無し	108	98	234	440	0.048**
	既往あり	2	0	0	2	

表 5 健康食品の利用

		肺塞栓群	熱中症等 群	健常群	合計	p 値
大豆イソフラボン	利用無し	65	72	195	332	0.000**
	利用あり	45	26	39	110	
エクオール	利用無し	87	94	221	402	0.000**
	利用あり	23	4	13	40	
プエラリア・ミリフィカ	利用無し	89	92	231	412	0.000**
	利用あり	21	6	3	30	
ブラックコホシュ	利用無し	98	98	232	428	0.000**
	利用あり	12	0	2	14	
コラーゲン	利用無し	72	63	173	308	0.118
	利用あり	38	35	61	134	

年代ごとの人数を肺塞栓群に合わせて募集したため、3群間の平均年齢に差異はない。子の数は調整しなかった。健常群の出産が少なかった(表1)。また、肺塞栓群の平均BMIが統計的に有意に高かった。

肺塞栓に関連する要因で、女性ホルモンへの暴露にかかわる要因について、妊娠、出産歴の有無に統計的に有意な差はなかった。統計的に有意な差があったのは、タモキシフェンなどの抗エストロゲン治療の経験とピルの利用歴で、いずれも肺塞栓群で統計的に有意に多かった(表2)。

肺塞栓にかかわる要因で、生活習慣に関連するものについては、座業、脱水症状、手術の経験、喫煙、豊胸を目的とした健康食品の利用がいずれも肺塞栓群で統計的に有意に多かった(表3)。

肺塞栓にかかわる要因で、病歴に関連するものについては、骨折、大やけど、肺がん、大腸がん、子宮体がん、乳がん、肝がんの既往を持つ者が、肺塞栓群で統計的に有意に多かった(表4)。

健康食品の利用状態については、コラーゲンを除くすべてで肺塞栓群の利用が多かった(表5) いずれも χ^2 乗検定後の調整済み標準化残差による分析)。

D. 考察

肺塞栓群に各種健康食品の利用歴が多かったことについては、もともと女性ホルモンに関連した体調不良などがあり、その症状の緩和のためにこれらの健康食品を利用していたのではないかと考えられる。本稿で取り上げた代表的な女性向けの

健康食品の中で、女性ホルモンと直接関係がないコラーゲンだけは利用歴を持つ者の割合に大きな差が無いことから、そのことが伺える。

肺塞栓群において抗エストロゲン治療が多かった理由は、乳がんの既往を持つ者が多かったためだと考えられる。乳がん、子宮体がんは女性ホルモン感受性を持つがんであり、肺塞栓群の女性ホルモン暴露が多かったことに起因すると考えられる。

Ying らの研究によると肺がんも女性ホルモンの暴露によって増加するがんであり、これらの既往を持つ者が多かったのも同じ理由だと考えられる⁵。

肝がんは女性ホルモンが予防的に働くがんだとされているが、本研究ではどちらも肺塞栓群が多かった。肝がんについては、イソフラボン濃度が高いものに発生率が高くなるという研究結果があり、肺塞栓群で大豆イソフラボンの利用頻度が高かったことが影響している可能性がある⁶。ただし、この研究ではイソフラボンの血中濃度の高さが女性ホルモンの働きを阻害していると推察しているが、本稿の研究結果より、女性ホルモン関連の体調不良があるものはエクオールやイソフラボンなどを利用する頻度が高いことが明らかになった。肝がんはイソフラボンが誘発しているのではなく、女性ホルモン由来の体調不良がイソフラボンの利用頻度を高めると同時に肝がんの原因にもなっている可能性がある。

大腸がんについても女性ホルモンが予防的に働く癌だとされているが、本研究では肺塞栓群に統計的に有意に多かった。本研究の結果では肺塞栓群に肥満が多いことが分かっており、肥満やそれに関連する食習慣が女性ホルモンの影響を打ち消している可能性がある。

座業や脱水症状、骨折や熱傷などはすべて肺塞栓群に統計的に有意に多かった。これらはすべて

肺塞栓の危険因子として知られており、妥当な結果だと考えられる。

女性ホルモン様物質を含むプエラリア・ミリフィカの利用と肺塞栓との関係については明白にならなかった。プエラリア・ミリフィカだけでなくほかの健康食品の利用も統計的に有意に多かったため、仮にプエラリア・ミリフィカが肺塞栓の一因になっていたとしても、他の健康食品が原因である可能性を否定できない。本稿で挙げた5つの健康食品の利用者は、52%が1つの健康食品だけを利用しているため、プエラリア・ミリフィカだけ、エクオールだけを利用しているもので再度計算をしたとしても、同じ結果になると考えられる。ただ、肺塞栓群で豊胸を目的とした健康食品の利用者が多いことから、豊胸に関する行動が肺塞栓に影響している可能性は残ると考えられる。

本稿の分析結果からは、プエラリア・ミリフィカと肺塞栓の関係について明示的に言えることは無いが、肺塞栓の前駆症状に悩む患者が、健康食品によって症状を緩和しようとしていることは推測できた。これらの患者が効果の定かでないプエラリア・ミリフィカのような健康食品によって症状を緩和しようと試みる前に、標準的な医療につなげるため、かかりつけ薬局などへの情報提供が必要だと考えられる。

本稿の分析結果について、死亡が生じうる疾病の症例対象研究と比較すると、新規症例のみを集めていないため、死亡したものがデータから除かれていることによるバイアスがあると考えられる。

E. 結論

肺塞栓の既往歴を持つ者は女性ホルモンに関連した健康食品を利用していることが多く、これらの患者が効果の定かでない健康食品によって症状を緩和しようと試みる前に標準的な医療につなげ

るため、かかりつけ薬局などへの情報提供が必要だと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

¹ プエラリア・ミリフィカを含む健康食品について (厚生労働省)

<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0824siryou1.pdf>

² プエラリア・ミリフィカを含む健康食品の使用にご注意を (日本医師会)

<https://www.med.or.jp/people/knkshoku/pueraria/index.html>

³ . Kumasaka N, Sakuma M, Shirato K. Incidence of pulmonary thromboembolism in Japan. *Jpn Circ J* 1999; 63: 439-441. PMID: 10406582

⁴ . Sakuma M, Nakamura M, Yamada N, et al. Venous thromboembolism: deep vein thrombosis with pulmonary embolism, deep vein thrombosis alone, and pulmonary embolism

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

参考文献

alone. *Circ J* 2009; 73: 305-309. PMID: 19096193

⁵ Ying Liu 1, Manami Inoue, Tomotaka Sobue, Shoichiro Tsugane. Reproductive factors, hormone use and the risk of lung cancer among middle-aged never-smoking Japanese women: a large-scale population-based cohort study. *Int J Cancer*. 2005 Nov 20;117(4):662-6. doi: 10.1002/ijc.21229.

⁶ Norie Kurahashi 1, Manami Inoue, Motoki Iwasaki, Yasuhito Tanaka, Masashi Mizokami, Shoichiro Tsugane, JPHC Study Group. Isoflavone consumption and subsequent risk of hepatocellular carcinoma in a population-based prospective cohort of Japanese men and women. *Int J Cancer*. 2009 Apr 1;124(7):1644-9. doi: 10.1002/ijc.24121.