

報 文

「健康食品」の安全性・有効性情報の収載データ分析から示される
健康食品と医薬品の併用における注目すべき有害事象

(平成29年10月4日受理)

小島彩子¹ 佐藤陽子¹ 千葉剛¹ 梅垣敬三^{1,2,*}Notable Adverse Events Associated with Concomitant Use of Health Foods and Drugs Derived
from the Analysis of HFNet Data on the Safety and Effectiveness of Health FoodsAyako KOJIMA¹, Yoko SATO¹, Tsuyoshi CHIBA¹ and Keizo UMEGAKI^{1,2,*}¹ National Institute of Health and Nutrition, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition,
1-23-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8636, Japan;² Department of Food Safety and Management, Showa Women's University,
1-7-57 Taishido, Setagaya-ku, Tokyo, 154-8533, Japan;

* Corresponding author

Health foods are commonly consumed at their own discretion by patients with various diseases who are also being treated with conventional drugs. Both health foods and drugs are diverse, and enormous numbers of possible combinations exist, so that it is very difficult to identify adverse events that may occur due to their interactions. Here, we analyzed the characteristics of adverse events related to the concomitant use of health foods and drugs using data from the "Information system on safety and effectiveness for health foods (HFNet)" website (<https://hfnet.nibiohn.go.jp/>) compiled by the Food Function and Labeling Department of the National Institute of Health and Nutrition of Japan. We identified 64 reports and 71 patients, and characterized them according to symptom severity and drug classification. The analysis revealed that symptoms of liver dysfunction were mainly reported in patients receiving high-risk drugs, such as antiepileptic, antineoplastic, antiarrhythmic, and antithrombotic drugs, concomitantly with health foods or drugs. However, journal articles describing health food and drug interactions generally did not provide sufficient information about the ingredients of the health foods.

(Received October 4, 2017)

Key words: 有害事象 adverse reaction; 健康食品 health food; ハイリスク医薬品 high-risk drug; 相互作用 Interaction

緒 言

近年の健康食品の利用の増加から、その安全性確保が重要な課題となっている。健康食品という用語には法令上の明確な定義がないことから、該当する製品は多種多様である。その中でサプリメント形状の製品は、健康に良いという認識から特定成分が毎日継続摂取される状況となるため、通常の食品では想定できない有害事象を起こす可能性が高い。サプリメント形状の健康食品の流通は、今後ますます増えることが予想され、それらの製品が関係した健康被害が懸念される。

健康食品が関係した重篤な有害事象としては、医薬品との併用による影響が注目される。その理由は、併用によって医薬品自身の薬理作用の増減による生体影響が大きく、また、医薬品を服用している病者は健康人よりも摂取した成分の影響を受けやすく、健康人では想定されない重篤な健康被害を受ける可能性があるからである。健康食品に含まれる素材・成分には、医薬品成分と類似あるいは拮抗する作用をもつものや、医薬品の薬物動態に影響するものがある。このため医薬品添付文書に併用禁忌/注意として食品や健康食品の素材・成分が記載されていることがあり、例としてジゴキシンとセイヨウオトギリソウ、シクロスポリンとグレープフルーツジュース、ワルファリンと納豆などの組み合わせが挙げられる。

健康食品は、健康人よりもむしろ体調に不安を抱いていて医薬品を服用している者に利用される可能性が高い。実

* 連絡先 k-umegaki@swu.ac.jp

¹ 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所: 〒162-8636 東京都新宿区戸山1-23-1² 昭和女子大学 食安全マネジメント学科: 〒154-8533 東京都世田谷区太子堂1-7-57

際、健康食品と医薬品を併用している病者は少なくない。外来患者の37%¹⁾、入院患者の18~49%^{1)~3)}が医薬品と健康食品を併用しており、しかもその患者の7割は健康食品の利用を医師に告げていない実態が示されている^{1)~4)}。患者による健康食品と医薬品の相互作用に対する認知率は28%³⁾と低く、60%は「相互作用について考えたことがないか、ほとんど影響しないと考えている」と報告されており⁴⁾、相互作用に関する問題意識の低さが示唆されている。

医薬品と健康食品の相互作用による有害事象リスクを検討した研究によると、患者が併用して摂取していた医薬品と食品の組み合わせのうち、高い危険性や致死の可能性が推定されたケースは0.1~3%で、対象者の病態或使用薬によってリスクレベルにばらつきが見られている^{5), 6)}。国内某病院の入院患者3,214名に対して薬剤師が面談を行ったところ、健康食品を利用していた患者197名の15%に摂取中止が必要と判断され、その内訳は医薬品との相互作用の可能性19%、手術または検査前の利用19%、健康食品による直接の副作用の可能性16%、注意が必要な病態での利用16%と判断されたという報告がある⁷⁾。実際の被害の発生状況については、健康食品を利用していた入院患者の4%が、医薬品との相互作用による有害事象を起こしていたという報告があり、健康食品または医薬品の摂取数が多い高齢の患者で有害事象を起こしやすいことが指摘されている⁸⁾。

健康食品と医薬品の併用による相互作用等の原因を明らかにすることは現実には容易でない。健康食品は消費者の自己判断で利用されているため、摂取頻度や摂取量などの利用実態の把握が非常に難しく、複数の健康食品が同時に摂取される事例などでは、何が有害事象に影響したかを判断することができない。一方、健康食品と医薬品の相互作用を検証した研究の多くは、試験管内実験や動物実験の結果から、理論的には相互作用を起こす可能性があるとした情報である。それらの情報は、種差の問題や健康食品に含まれる成分の摂取量と体内動態が不明で、ヒトでも同様の現象が起こるか否かが定かでない。健康食品によって薬物動態が影響を受けると医薬品の血中濃度-時間曲線下面積(AUC)が変化することから、AUCの変化は薬物動態学的相互作用の指標になるが、臨床試験で相互作用の影響が示された報告でも、それがAUCの変化のみでは、直ちに有害事象の発現に至ると判断することはできない。

以上、健康食品と医薬品の併用による影響は、医薬品および健康食品の双方の分野における安全性確保上の重要な課題であるが、現実的な対応が難しく、注目すべき事項を明らかにする必要がある。その1つとして現時点で報告されている有害事象の事例について、症状の「重症度」に焦点を絞り、有害事象を起こしやすい医薬品および症状を明らかにすることが有用と考えられる。それらの結果は、患者や医療関係者への注意喚起情報として活用することで、将来起こりうる事象を未然に防止し、有害事象の診断や原

因究明、相互作用の可能性や予兆の見逃しをなくすことに役立つと考えられる。

そこで本研究では、(国研)医薬基盤・健康・栄養研究所が運営する『「健康食品」の安全性・有効性情報』(通称HFNet)^{*1)}に記載されている文献情報から、医薬品との併用によって有害事象を発症した事例を抜粋し、それらを重篤度と医薬品の薬効等の視点で分類し、重篤な有害事象を起こしやすい状況を調べた。また、健康食品と医薬品の併用による影響を検討する際の問題点について考察した。

方 法

1. 有害事象論文の抽出

健康食品に該当する食品としては、通常の食品から錠剤・カプセル状のサプリメントまで多岐にわたる。HFNetには、そのような健康食品に関する論文情報が出典を明確にして記載されている。その記載情報から、ハイリスク薬の一般名で有害事象を検索し(検索期間2017年6月~8月)、ヒトが健康食品とハイリスク薬を併用して何らかの有害事象を発症した症例報告(学術論文および講演要旨集)を抽出した。検索に用いたハイリスク薬の名称は、厚生労働省保健局が運用する「診療報酬情報提供サービス」に掲載されている「特定薬剤管理指導加算等の算定対象となる薬剤一覧」^{*2)}より入手した。その結果、ハイリスク薬を処方され安全に服薬できていたにもかかわらず、健康食品の併用により何らかの有害事象を発症した患者71名の症例を論文64報から取得した。血液凝固阻止剤として長期間服用する場合のアスピリンはハイリスク薬に該当するが、今回の調査では解熱鎮痛の目的で内服されていた1症例も分析対象に含めた。

2. 有害事象の論文データの分析

抽出論文を精査し、報告された患者の事例ごとに、患者属性、原疾患、使用薬の種類および数、摂取された健康食品、有害事象の症状、薬物動態の測定状況、臨床検査値の測定状況、論文著者による医薬品との併用による影響の因果関係の判定状況等の情報を取得した。有害事象の症例数は、各論文で事例報告されていた患者数とした。患者が摂取していた健康食品については、論文著者による表記をそのまま取得した。健康食品の素材・成分の数や不純物を類推するため、論文中の記載内容から判断して製品のカテゴリを、「複数の製品」「複数の素材」「単一の製品」「単一の素材」「単一の成分」の5区分に分類した。有害事象の症状は、厚生省薬務局安全課長通知「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」^{*3)}(以後、副作用重篤度分類とする)

*1 国立健康・栄養研究所『「健康食品」の安全性・有効性情報』(<https://hfnet.nih.go.jp/>)

*2 厚生労働省保健局「診療報酬情報提供サービス」「特定薬剤管理指導加算等の算定対象となる薬剤一覧」(<http://www.iryohoken.go.jp/shinryohoshu/>)

*3 厚生省薬務局安全課長通知。「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について(平成4年 薬安第80号)」平成4年6月29日。

に照合して、発症部位等と重篤度（グレード1~3）を判別した。なお、重篤度分類におけるグレード1とは「軽微な副作用と考えられるもの」、グレード2とは「重篤な副作用ではないが、軽微な副作用でないもの」、グレード3とは「重篤な副作用と考えられるもの。すなわち、患者の体質や発現時の状態等によっては、死亡又は日常生活に支障をきたす程度の永続的な機能不全に陥るおそれのあるもの」とされている。なお、副作用重篤度分類において「メレナ」は消化器異常、「血尿」は腎障害の指標であるが、血液凝固阻止剤を使用中の患者において出血傾向を示す重要な指標でもあるため*4、今回はそれぞれ「メレナ」および「血尿」は血液凝固異常の消化管出血（グレード3）および粘膜出血（グレード2）として分類した。薬剤性肝障害の病型分類については、薬物性肝障害診断基準マニュアル*5を参照した。

結 果

1. 有害事象の全体像

健康食品と医薬品の併用による有害事象の判定と臨床検査との関連を調べると、論文著者が医薬品との相互作用と判断していた事例は42名、相互作用の判断がされていない事例（食品単独による有害事象の可能性もある）は29名であった（図1）。健康食品と医薬品の併用による有害事象の事例は、男性51%、女性49%であり、年齢では40から50代が多かった（図2）。医薬品との相互作用と判断されていた症例の79%は、相互作用を起こした薬物について、治療的薬物モニタリングか、薬効診断に関連する臨床検査のいずれかが実施されていた。それらの臨床検査は、血液凝固阻止薬では血液凝固時間、糖尿病薬ではHbA1c、抗HIV薬では血中HIV RNA量およびCD4陽性Tリンパ球数であった。

2. 有害事象の症状と重篤度

有害事象の報告71名のうち、64名（90%）がAUCの変動のほか何らかの症状を発症していた（図3）。このうち副作用重篤度分類における重篤度グレード3に該当したのは34名（53%）で、5名の死亡事例があった。一方、症状が重篤度分類基準の記載に該当しないケースが7名あり、それらはプロトロンビン時間（PT）または国際標準比（PT-INR）の短縮、前立腺がん化学療法における前立腺特異抗原の治療抵抗性、摂取した乳酸菌による菌血症などであった。使用薬のAUCの変動のみが観察された7名（10%）では、治療薬の増量・減量または変更、健康食品の摂取中断などの措置が取られていた。

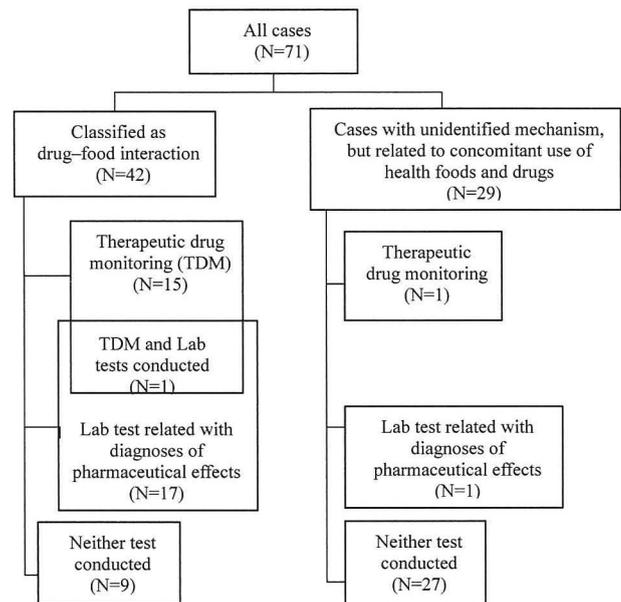


Fig. 1. Characterization of case reports analyzed in this study

Adverse events related to the concomitant use of health foods and drugs, compiled in the “Information system on safety and effectiveness for health foods” (HFNet), were extracted for analysis. “Lab test related with diagnoses of pharmaceutical effects” represents the blood coagulation time for anticoagulants, HbA1c for antihyperglycemics, and HIV viral load and CD4 count monitoring for anti-HIV agents.

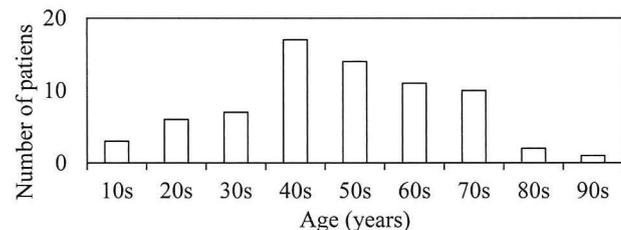


Fig. 2. Age distribution of patients

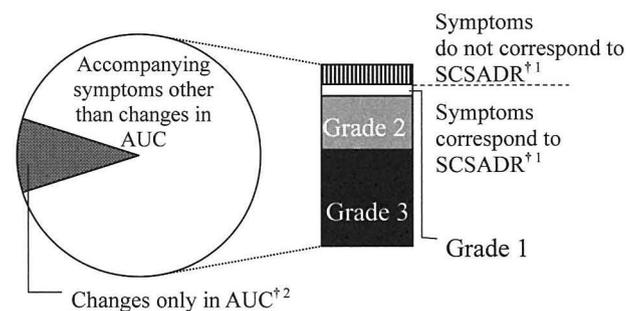


Fig. 3. Onset of adverse reactions and severity of patient condition

Grades 1 to 3 refer to the severity of patient condition with respect to the SCSADR†1

†1 SCSADR: Standards for Classification of Serious Adverse Drug Reactions (Notification No. 80 of the Safety Division, Pharmaceutical Affairs Bureau, dated June 29, 1992).

†2 AUC: Area under the curve.

*4 厚生労働省重篤副作用疾患別対応マニュアル「出血傾向」（平成19年6月27日）（<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1f.html>）

*5 厚生労働省重篤副作用疾患別対応マニュアル「薬物性肝障害」（平成20年4月30日）（<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1i.html>）

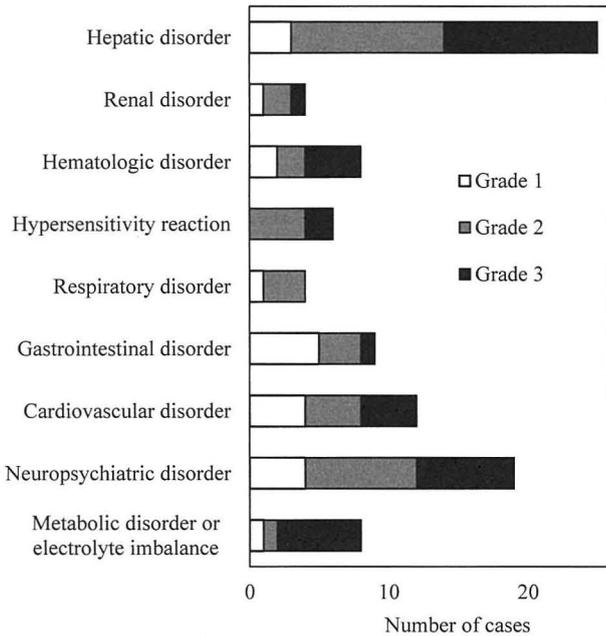


Fig. 4. Classification of adverse event cases in various dysfunction regions and severity

Each data set includes plural regions. Grades 1 to 3 refer to the severity of patient condition with reference to the Standards for Classification of Serious Adverse Drug Reactions (Notification No. 80 of the Safety Division, Pharmaceutical Affairs Bureau, dated June 29, 1992).

3. 有害事象の発症部位等と重篤度

有害事象の発症部位等としては、1人の患者が複数の部位に異常を示した事例が多く、重複を含む件数となった(図4)。重篤度グレード3の症状を呈した事例で最も多いのは「肝障害(アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, アルカリホスファターゼ(ALP)およびビリルビンの上昇, 劇症肝炎)」、次いで「精神神経系障害(てんかんや統合失調症の治療抵抗性および悪化)」、「代謝・電解質異常(高あるいは低カリウム血症, 高カルシウム血症, 低血糖)」であった。有害事象報告71名のうち、14名(20%)に肝障害の症状が認められた。薬物性肝障害診断基準マニュアル^{*5}に基づきALT値およびALP値から肝障害の病型を分類したところ、12名(肝障害症例の86%)が「肝細胞障害型」に、1名(同各7%)がそれぞれ「胆汁うっ滞型」および「混合型」に該当した。重篤度グレード3に該当する肝障害は、すべて肝細胞障害型であった。

4. 健康食品の組成および使用薬の数と重症度

健康食品の素材・成分の数が、有害事象の発生件数や重篤度に関連していたか否かを調べる目的で、論文の記載内容から製品を「複数の製品」「複数の素材」「単一の製品」「単一の素材」「単一の成分」の5区分に分類した(図5)。単一の素材に分類されるものが多かったが、実際には論文中に主要な素材・成分だけが記載されており、他の素材・成分、製品名や製造者は不明であった。したがって、論文

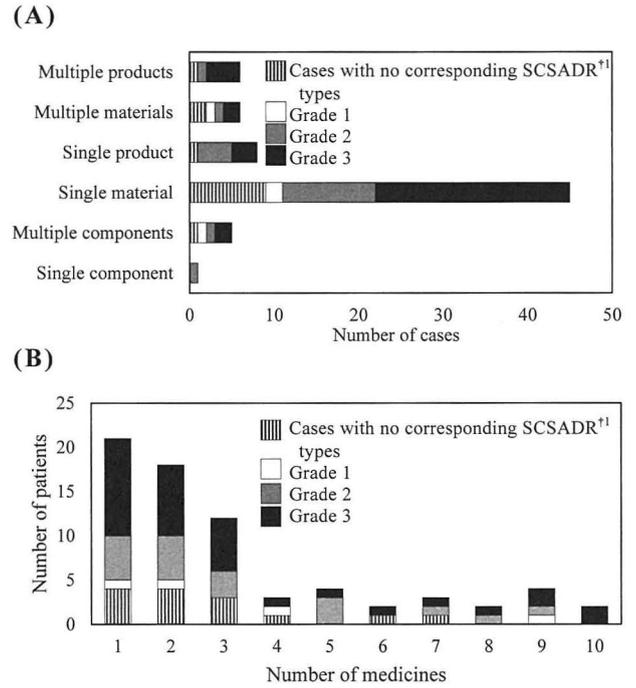


Fig. 5. Classification of adverse events in composition of dietary supplements (Graph A), number of drugs (Graph B), and severity of patient condition

Grades 1 to 3 indicate the severity of the patient's condition with reference to the SCSADR.^{†1}

^{†1} SCSADR: Standards for Classification of Serious Adverse Drug Reactions (Notification No. 80 of the Safety Division, Pharmaceutical Affairs Bureau, dated June 29, 1992).

の記載から素材・成分の数や品質を正確に把握することは難しく、健康被害との関連についても明確な傾向は得られなかった。また、併用薬の数と有害事象の発生件数や重症度にも明確な関連はなかった。

5. 医薬品の薬効分類別に見た有害事象の発生状況

使用薬の薬効分類では、1人の患者が複数の薬を併用している事例が多くあり、重複を含んだ件数となった(図6)。有害事象の発生件数が多いのは、「血液凝固阻止剤(18件)」「抗悪性腫瘍剤(13件)」「免疫抑制剤, 抗不整脈用剤, 精神神経用剤(各12件)」の順であった。重篤度グレード3の事例は、「抗てんかん剤(10件)」「抗悪性腫瘍剤(9件)」「不整脈用剤(8件)」「血液凝固阻止剤(7件)」の順であった(図6)。

6. ハイリスク薬と健康食品の相互作用による有害事象の詳細

ハイリスク薬と健康食品の相互作用による重篤度グレード3の有害事象として、抗てんかん剤ではバルプロ酸とキトサンの併用事例(3件)、フェニトインやバルプロ酸とイチヨウ葉エキスやノニの併用事例で、てんかん症状の悪化が認められていた(表1)。抗悪性腫瘍剤ではカペシタビンとアロエベラ、エトポシドとエキナセア、イマチニブと朝鮮ニンジンの併用が、いずれも抗悪性腫瘍剤の副作用を増強し、症状の出現部位はさまざまであった。血液凝固阻止

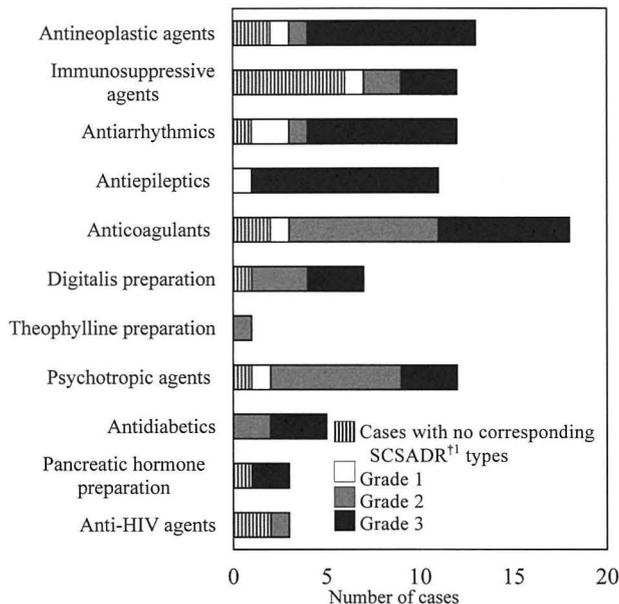


Fig. 6. Classification of adverse events in therapeutic categories of drug and severity of patient condition

Each of the data set includes a plurality of the therapeutic categories.

Grades 1 to 3 mean the severity of the patient's condition with reference to the SCSADR.^{†1}

^{†1} SCSADR: Standards for Classification of Serious Adverse Drug Reactions (Notification No. 80 of the Safety Division, Pharmaceutical Affairs Bureau, dated June 29, 1992).

剤では、ワルファリンとクランベリーまたはタンジンの併用が過度の血液凝固抑制と出血を呈した事例があった。ワルファリンとビタミンKを含むクマザサ・海藻の併用では、抗血液凝固療法にもかかわらず動脈血栓症を発症していた。また、アスピリンとウメの併用では、アスピリンが食物アレルギーを増強していた。

血液凝固に関する指標 (PT, PT-INR 等) は参照した副作用重篤度分類に記載はないが、抗血液凝固療法中にPT-INRの変動が観察された事例や、論文著者が出血傾向と判断した事例も併せて調査した。その結果、相互作用に血液凝固阻止剤が関与していた症例のうち、重篤度グレード3の症例を除いた事例では、ワルファリンとノニあるいは朝鮮ニンジン併用してPT-INRが治療域を外れて短縮した2事例、ワルファリンとタンジンの併用で出血はみられないがPT-INRが治療域を外れて延長した2事例、アスピリン単独かアスピリンとクロピドグレルの組み合わせにニンニク、ノコギリヤシ、ビタミンE+魚油を併用して出血が見られた3事例があった。医薬品と食品の併用期間については長短あるものの、数週間で発症したケースが最も多かった。1年以上の併用期間がある場合でも、症状のコントロールが長期にわたり困難であったと報告されていた。

7. 医薬品と健康食品の相互作用と判定されていない有害事例の詳細

医薬品と健康食品の相互作用と判定されていない29事例では、12事例 (41%) で肝障害、7事例 (24%) に何らかのアレルギー症状が見られた。重篤度グレード3の有害事象に該当するものを表2に示した。これらは健康食品単独による健康被害の可能性が否定できないが、相互作用成分の対応が不明確なことから、併用薬はハイリスク薬以外もすべて示した。複数の抗悪性腫瘍剤とアガリクスを併用して発症した肝障害は、表に示さなかった重篤度グレード2の事例を含めると合計3事例であり、劇症肝炎による死亡が2事例報告されていた。抗不整脈薬とカンゾウを併用していた事例では、高カリウム血症が起こりやすい状況 (カリウム補給および高カリウム血症の副作用のある薬の併用) であったにもかかわらず、低カリウム血症または高血圧症を発症していた。抗不整脈薬とカンゾウの併用による低カリウム血症の事例は、重篤度グレード2の事例などを含めると計4事例であった。医薬品と食品の併用期間については、特に肝障害を発症したケースにおいて、数日から5週間程度で急激な肝酵素の上昇が報告されていた。

考 察

健康食品と医薬品の併用による有害事象の推定は、流通している健康食品と医薬品の数が膨大であることから、症状の重篤度に着目して検討することが効率的と考えられる。そこで本研究では、過去に発生した事例について、医薬品の薬効、臨床検査、症状の発症部位や重症度等の観点から相互作用の影響を分析した。その結果、注目すべきポイントがいくつか明らかとなった。それらは、発症していた有害事象の大部分でハイリスク医薬品の薬理作用の増減が関連していたこと、重篤な症状の出現は「肝障害」「精神神経系障害」に多いこと、重篤な有害事象が「抗てんかん剤」「抗悪性腫瘍剤」「不整脈用剤」「血液凝固阻止剤」で多いことであった。

健康食品による有害事象の重症度の鑑別に副作用重篤度分類を活用することは、重篤な症状をスクリーニングできる点で有用と考えられた。しかし、抗血液凝固療法中のPT-INRの治療域外への変動については、参照した副作用重篤度分類に規定は見当たらなかった。血液凝固作用の増減は出血や血栓により重篤な症状につながる。今回調査した事象の中に、ノニや朝鮮ニンジンによりワルファリンの薬効が減弱する事例、ニンニク、ノコギリヤシ、ビタミンE+魚油の併用によりアスピリン単独かアスピリンとクロピドグレルの組み合わせで出血をみた事例があった。既存の副作用重篤度分類を活用するうえでは、上記の血液凝固の有害事象の取り扱いに関して、留意する必要があると考えられる。

今回の調査で収集した事例中にナットウキナーゼとアスピリンの相互作用に関する報告があった。論文著者は、患者が発症した小脳出血は摂取したナットウキナーゼのフィ

Table 1. Case reports of adverse events categorized as Grade 3 drug–health food interaction

Therapeutic category	Medications	Health foods and duration of concomitant use	Number of patients	Diagnosis and outcomes	Estimated interaction mechanism according to authors of original articles
Antiepileptics	Valproic acid ^{†1}	Chitosan, a few days ¹³⁾ , one week ¹³⁾ , 2 months ^{*6}	3	Epileptic seizure	Prevention of valproate absorption in gastrointestinal tract
	Valproic acid ^{†1} , Phenytoin ^{†1}	Ginkgo leaf (<i>Ginkgo biloba</i>), one year ¹⁴⁾	1	Epileptic seizure (Dead)	Induction of CYP2C9 and 2C19
	Phenytoin ^{†1}	Noni (<i>Morinda citrifolia</i>), 10 years, ingested 1.5 times quantity in debilitated conditions ¹⁵⁾	1	Poor seizure control, ataxia, pleural effusion	Induction of CYP2C9
	Phenobarbital ^{†1}	Noni (<i>Morinda citrifolia</i>), 1 week ¹⁶⁾	1	Liver injury	Drug–herb synergistic idiosyncratic reaction
	Lamotrigine ^{†1}	Ginseng (<i>Panax ginseng</i>), 49 days ¹⁷⁾	1	Eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome	Inhibition of uridine diphosphate glucuronosyltransferase enzyme
Antineoplastics	Capecitabine ^{†1}	Aloe vera (<i>Aloe barbadensis</i>), 2 weeks ¹⁸⁾	1	Hypokalemia	Increased intestinal transit time due to cathartic effect
	Etoposide ^{†1}	Echinacea (<i>Echinacea purpurea</i>), unknown duration ¹⁹⁾	1	Seizure-like activity, neutropenic fever, thrombocytopenia	Inhibition of CYP3A4
	Imatinib ^{†1}	Ginseng (<i>Panax ginseng</i>), 3 months ²⁰⁾	1	Imatinib-induced hepatotoxicity	Inhibition of CYP3A4
Antithrombotics	Aspirin ^{†2}	Nattokinase, 7 days ²¹⁾	1	Vertigo, unsteady gait, hypertension, acute hemorrhage in the left cerebellar hemisphere	Pharmacodynamic interaction between aspirin and nattokinase on inhibition of hemostasis ^{†5}
	Aspirin ^{†3}	Japanese apricot fruit (<i>Prunus mume</i>), single ingestion ^{*7}	1	Anaphylaxis	Exacerbation of food allergy by aspirin
	Warfarin ^{†1}	Cranberry (<i>Vaccinium spp.</i>), 6 weeks ²²⁾	1	Gastrointestinal and pericardial hemorrhages, PT-INR ^{†6} >50 (Dead)	Inhibition of CYP2C9
	Warfarin ^{†1}	Danshen (<i>Salvia miltiorrhiza</i>), 3–5 days ²³⁾	1	Prolonged PT-INR ^{†6} , with melena	Exact mechanisms unclear. (Danshen has an inhibitory effect on platelet aggregation <i>in vitro</i> .)
	Warfarin ^{†1}	Vitamin K (Seaweed and <i>Sasa veitchii</i>), 15 days ²⁴⁾	1	Femoral artery embolism, increase of thrombotest value	Pharmacodynamic interaction between warfarin and vitamin K on hemostasis
Psychotropics	Clozapine ^{†1}	St John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>), unknown duration (Shortly before the onset) ²⁵⁾	1	Increased disorganization and tension (signs of psychiatric deterioration of the schizophrenia patient)	Induction of P450-enzymes (mainly CYP3A4, and even of CYP1A2, CYP2C19 and 2C9) and P-glycoprotein
Antiarrhythmics	Disopyramide ^{†1} , garenoxacin	Licorice (<i>Glycyrrhiza glabra</i>), 12 months ²⁶⁾	1	Torsades de Pointes (TdP) ventricular tachycardia, hypokalemia	Considered to be influenced by multiple factors; (1) Garenoxacin, disopyramide and licorice themselves are risk factors for TdP. Licorice can cause hypokalemia, hypertension and Pseudohyperaldosteronism. (2) Garenoxacin can induce TdP in a patient administered with drugs that influence CYP3A4 such as disopyramide.
Anti hyperglycemics	Metformin ^{†1} , glipizide ^{†4}	Prickly pear cactus (<i>Opuntia spp.</i>), 2 months ²⁷⁾	1	Hypoglycemic events (4 times for one month)	Exact mechanisms unclear. (Prickly pear cactus is assumed to have a hypoglycemic effect.)

^{†1}: High-risk medications. ^{†2}: High-risk medications with prolonged administration for antithrombotic therapy. ^{†3}: Used as analgesics. ^{†4}: Unauthorized drugs in Japan. ^{†5}: The interactional mechanism proposed by the authors appears to be speculative. ^{†6}: Prothrombin time international normalized ratio

Table 2. Case reports of adverse events categorized as Grade 3 but not evaluated as drug-health food interactions^{†1}

Medications	Health foods and duration of concomitant use	Number of patients	Diagnosis and outcome
Cyclophosphamide ^{†2} , doxorubicin ^{†2} , 5-fluorouracil ^{†2}	Agaricus Mushroom (<i>Agaricus blazei</i>), for a few days (both cases) ²⁸⁾	1	Fulminant hepatic failure (Dead)
Cyclophosphamide ^{†2} , doxorubicin ^{†2}		1	
Lithium ^{†2} , pherphenazine ^{†2} , trihexyphenidil	Reishi Mushroom (<i>Ganoderma lucidum</i>), 2 months ⁴¹⁾	1	Fulminant hepatic failure (Dead)
Interferon β 1b ^{†2}	Melilot (<i>Melilotus officinalis</i>), 2 weeks ³⁹⁾	1	Severe liver dysfunction
Rituximab ^{†2} , prednisolone ^{†2} , cotrimoxazole, alendronic acid, calcium carbonate, vitamin D, potassium chloride	Rooibos (<i>Aspalathus linearis</i>), 2 weeks ⁴⁰⁾	1	Liver injury
Acarbose ^{†2} , amlodipine besilate, simvastatin	Spirulina (<i>Spirulina platensis</i>), 5 weeks ³⁴⁾	1	Drug-induced liver injury
Levetiracetam ^{†2}	Noni (<i>Morinda citrifolia</i>), 2 weeks ³⁶⁾	1	Drug-induced liver injury
Verapamil ^{†2} , potassium chloride, spironolactone ³¹⁾	Licorice (<i>Glycyrrhiza glabra</i>), one week (rechallenge test) ³¹⁾ , or long term ³²⁾	1	Hypertension and hypokalemia
Metoprolol ^{†2} , Enalapril, Potassium ³²⁾		1	
Metoprolol ^{†2} , alendronate, meloxicam, atorvastatin, citalopram, famotidine, docusate, oxycodone (as needed), multivitamin, vitamin D, calcium	Calcium, 3 months ³⁰⁾	1	Milk-alkali syndrome (non-ST-elevation myocardial infarction)
Atenolol ^{†2} , calcium, alendronate, hydrochlorothiazide, lisinopril and ibuprofen	Vitamin D, 2 weeks ³⁸⁾	1	Hypercalcemia
Insulin ^{†2} , metformin ^{†2}	Butcher's Broom (<i>Ruscus aculeatus</i>), 5 days ³⁵⁾	1	Diabetic ketoacidosis
Prednisone ^{†2} , atenolol ^{†2} , metlazon, furosemide, nifedipine	Cat's claw (<i>Uncaria tomentosa</i>), unknown duration ³³⁾	1	Acute allergic interstitial nephritis
Prednisolone ^{†2} and bronchodilators (unknown)	Honeybee-collected pollen, single ingestion ³⁷⁾	1	Anaphylaxis

^{†1}: The adverse events may have been caused by health foods rather than the synergistic effects of high-risk drugs and health foods.

^{†2}: High-risk medications

プリン分解活性に起因すると判断していたが、ナットウキナーゼが消化酵素の影響を受けずに消化管からそのまま吸収されて血液に入り、線溶効果を示すことは考えにくい。例えば、血栓溶解薬ウロキナーゼはナットウキナーゼと同様に酵素タンパク質であるが、経口投与でなく静注で利用される。当該患者における脳内出血の家族歴と、アスピリン以外の併用薬を考慮すると、この事例は「ナットウキナーゼを含む製品」による影響と解釈され、「ナットウキナーゼ」が直接の原因物質とは考えにくい。健康食品では有効性のみならず安全性についても、科学的根拠に基づく情報が少なく、製品がさまざまな品質の原材料を用いて製造されているため、その有害事象の原因究明において不適切な解釈が行われている可能性が考えられる。

今回検討した報告では、健康食品の組成が単一の素材からなる報告が多かった。このことは、製品に含まれる素材・成分が少ないほど有害事象との因果関係が証明しやすいことに関連している可能性がある。食品と医薬品の相互作用については、原因物質の摂取量も注目すべき重要なポイントであり、医薬品と相互作用を起こすことが明確になっている物質でも、摂取量が少なれば医薬品の体内動態に影響しないことが報告されている⁹⁾。多種類の素材・成分が添加された製品、また複数の製品が同時に摂取された条件では、有害事象の原因物質の特定が困難になる。それゆえ、複数の製品の利用や多種類の成分が添加されている製

品の利用では、有害事象の特定が困難で報告されにくい状況が想定される。一方、重篤な症状は報告されやすく、軽微な症状は報告されにくい状況も想定される。健康食品と医薬品の併用による有害事象の取り扱いについては、健康食品に複数の原材料が含まれていて品質が不明確であり、食品表示や論文中の情報が曖昧で不十分な点に留意する必要がある。

今回の調査から、相互作用と判定されていない有害事象の事例では、肝障害および何らかのアレルギーが多く発生していることが明らかとなった。国内施設を対象とした調査において、健康食品が起因の肝障害が薬剤性肝障害全体に占める割合は1989~1998年の0.7%から、1997~2006年の10%と、その数は大きく増加している¹⁰⁾。健康食品による薬剤性肝障害の75%は肝細胞障害型^{11), 12)}であったと報告されており、今回の調査はこれに準じるものであった。健康食品による肝障害はリンパ球刺激テストの陽性率が高い^{11), 12)}ことから、アレルギー性機序による発症が多

^{*6} 林隆, 門屋亮, 大淵典子, 寺地真一, 西郷謙二郎, 山村泰一, 木戸久美子, 健康食品(キトサン)の使用によりバルブロ酸の血中濃度が低下し, 発作再発した若年女性例. てんかん研究, 25(3) 320 (2007).

^{*7} 前田修子, 猪又直子, 磯田祐士, 高野藍子, 藤田浩之, 板垣康治, 池澤善郎, NSAIDSによる増強効果でアナフィラキシーに発展した梅干アレルギーの1例. アレルギー, 58(3-4) 408 (2009).

いと考えられる。アレルギー性機序による肝障害は用量依存性でないため発症の予測は困難であるとされている*5。健康食品の摂取から診断までの期間は医薬品に比べて長期であり、摂取開始から数か月から数年を経て発現することも多く、短期間使用して安全であっても安心できないことが示されている¹¹⁾。

本研究の限界として、取り扱った情報が限られていることがあげられる。HFNetでは、主に学術論文として報告されている有害事象だけを収集しており、学術論文で報告されていない有害事象や、同ウェブサイトが情報を収集していない食品素材についての情報は把握できていない。したがって、本研究は調査対象が医薬品と健康食品の有害事象全体を反映していない可能性がある。しかし、本研究において医薬品と健康食品の併用による影響について、重篤な相互作用に着目し、医薬品と症状の関連で何に注目すべきかが示されたことは、今後の医薬品と食品の組み合わせに関する研究や臨床現場における対応に役立つと考えられる。

謝 辞

本研究は、厚生労働科学研究（食品の安全確保推進研究事業H27-食品-指定-014）により実施したものであり、関係各位に感謝いたします。

文 献

- Chiba, T., Sato, Y., Nakanishi, T., Yokotani, K., Suzuki, S., Umegaki, K. Inappropriate usage of dietary supplements in patients by miscommunication with physicians in Japan. *Nutrients*, **6**, 5392–5404 (2014).
- Chiba, T., Sato, Y., Suzuki, S., Umegaki, K. Concomitant use of dietary supplements and medicines in patients due to miscommunication with physicians in Japan. *Nutrients*, **7**, 2947–2960 (2015).
- Kokuryo, T., Yamamoto, Y., Nakata, M., Haraguchi, H., Yamakawa, M. A Survey of the Intake of Supplements and the Risk Assessment of the Interaction between Medicines and Supplements in Hospitalized Patients. *Journal of Japanese Society of Hospital Pharmacists*, **52**, 418–422 (2016).
- Wada, A., Aoki, K., Sasase, N., Doi, K., Muramoto, Y., Kim, K. I., Akamatsu, M., Hyodo, I., Yagi, K., Hirai, M. Investigation of healthfoods used among hospital inpatients and related information provided by pharmacies and websites. *Iryo Yakugaku (Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences)*, **29**, 237–246 (2003).
- Peng, C. C., Glassman, P. A., Trilli, L. E., Hayes-Hunter, J., Good, C. B. Incidence and severity of potential drug-dietary supplement interactions in primary care patients: an exploratory study of 2 outpatient practices. *Arch. Intern. Med.*, **164**, 630–636 (2004).
- Alsanad, S. M., Howard, R. L., Williamson, E. M. An assessment of the impact of herb-drug combinations used by cancer patients. *BMC Complement Altern Med.*, **16**, 393 (2016).
- Adachi, M., Takane, H., Shinozuka, K., Moriki, K., Ogawa, K., Kaneda, T., Shiinoki, Y., Shimada, M. Analysis of pharmaceutical interventions administered to inpatients who were taking dietary supplements and establishment of a management algorithm. *Iryo Yakugaku (Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences)*, **42**, 217–227 (2016).
- Levy, I., Attias, S., Ben-Arye, E., Goldstein, L., Schiff, E. Adverse events associated with interactions with dietary and herbal supplements among inpatients. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **83**, 836–845 (2017).
- Will-Shahab, L., Bauer, S., Kunter, U., Roots, I., Brattstrom, A. St John's wort extract (Ze 117) does not alter the pharmacokinetics of a low-dose oral contraceptive. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **65**, 287–294 (2009).
- Takigawa, H. Diagnosis and Treatment of drug-induced liver injury. *The Journal of the Japanese Society of Internal Medicine*, **104**, 991–997 (2015).
- Onji, M., Takikawa, H., Murata, Y., Kojima, Y., Hashimoto, N., Hisamochi, A., Sumida, T., Omori, S., Murata, H., Watanabe, M., Taniguchi, H., Maeda, N., Kumaji, T., Kang, J.-H., Ito, T., Aono, R., Ayada, M. Surveillance of folk medicine-induced hepatitis. *Kanzo*, **46**, 142–148 (2005).
- Takikawa, H., Sakisaka, S., Aiso, M., Ayada, M., Hisamochi, A., Murata, Y., Tsuji, K., Yasuda, H., Deguchi, A. Recent status of drug-induced liver injury: an analysis of 366 cases between 2002 and 2006. *Kanzo*, **48**, 517–521 (2007).
- Striano, P., Zara, F., Minetti, C., Striano, S. Chitosan may decrease serum valproate and increase the risk of seizure reappearance. *BMJ*, **339**, b3751 (2009).
- Kupiec, T., Raj, V. Fatal seizures due to potential herb-drug interactions with *Ginkgo biloba*. *J. Anal. Toxicol.*, **29**, 755–758 (2005).
- Kang, Y. C., Chen, M. H., Lai, S. L. Potentially unsafe herb-drug interactions between a commercial product of noni juice and phenytoin—A case report. *Acta Neurol. Taiwan*, **24**, 43–46 (2015).
- Mrzljak, A., Kosuta, I., Skrtic, A., Kanizaj, T. F., Vrhovac, R. Drug-induced liver injury associated with noni (*Morinda citrifolia*) juice and phenobarbital. *Case Rep. Gastroenterol.*, **7**, 19–24 (2013).
- Myers, A. P., Watson, T. A., Strock, S. B. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome probably induced by a lamotrigine-ginseng drug interaction. *Pharmacotherapy*, **35**, e9–e12 (2015).
- Baretta, Z., Ghiotto, C., Marino, D., Jirillo, A. Aloe-induced hypokalemia in a patient with breast cancer during chemotherapy. *Ann. Oncol.*, **20**, 1445–1446 (2009).
- Bossaer, J. B., Odle, B. L. Probable etoposide interaction with Echinacea. *J. Diet. Suppl.*, **9**, 90–95 (2012).
- Bilgi, N., Bell, K., Ananthakrishnan, A. N., Atallah, E. Imatinib and *Panax ginseng*: a potential interaction resulting in liver toxicity. *Ann. Pharmacother.*, **44**, 926–928 (2010).
- Chang, Y. Y., Liu, J. S., Lai, S. L., Wu, H. S., Lan, M. Y.

- Cerebellar hemorrhage provoked by combined use of nattokinase and aspirin in a patient with cerebral microbleeds. *Intern. Med.*, **47**, 467–469 (2008).
- 22) Suvarna, R., Pirmohamed, M., Henderson, L. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *Bmj*, **327**, 1454 (2003).
 - 23) Tam, L. S., Chan, T. Y., Leung, W. K., Critchley, J. A. Warfarin interactions with Chinese traditional medicines: danshen and methyl salicylate medicated oil. *Aust. NZ J. Med.*, **25**, 258 (1995).
 - 24) Matsui, K., Goso, Y., Nakagawa, K., Hirai, T., Kameyama, T., Nozawa, T., Asanoi, H., Inoue, H. A case of mitral stenosis complicated with embolism of femoral artery induced with an adverse effect of dietary supplementation on warfarin. *Shinzo*, **33**, 525–528 (2001).
 - 25) Van Strater, A. C., Bogers, J. P. Interaction of St John's wort (*Hypericum perforatum*) with clozapine. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, **27**, 121–124 (2012).
 - 26) Miyamoto, K., Kawai, H., Aoyama, R., Watanabe, H., Suzuki, K., Suga, N., Kitagawa, W., Miura, N., Nishikawa, K., Imai, H. Torsades de Pointes induced by a combination of garenoxacin and disopyramide and other cytochrome P450, family 3, subfamily A polypeptide-4-influencing drugs during hypokalemia due to licorice. *Clin. Exp. Nephrol.*, **14**, 164–167 (2010).
 - 27) Sobieraj, D. M., Freyer, C. W. Probable hypoglycemic adverse drug reaction associated with prickly pear cactus, glipizide, and metformin in a patient with type 2 diabetes mellitus. *Ann. Pharmacother.*, **44**, 1334–1337 (2010).
 - 28) Mukai, H., Watanabe, T., Ando, M., Katsumata, N. An alternative medicine, *Agaricus blazei*, may have induced severe hepatic dysfunction in cancer patients. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **36**, 808–810 (2006).
 - 29) Kijima, M., Honda, H., Hayakawa, T., Suzuki, T., Matuda, K., Shimooka, Y. A case of complete atrioventricular block induced by doxifluridine and dietary supplement. *Shinzo*, **43**, 1096–1101 (2011).
 - 30) Machado, M. C., Rizvi, A. A. The “calcium supplement syndrome” : modern-day reemergence of a bygone disorder. *JSC Med. Assoc.*, **109**, 88–91 (2013).
 - 31) Farese, R. V., Jr., Biglieri, E. G., Shackleton, C. H., Irony, I., Gomez-Fontes, R. Licorice-induced hypermineralocorticoidism. *N. Engl. J. Med.*, **325**, 1223–1227 (1991).
 - 32) Leitolf, H., Dixit, K. C., Higham, C. E., Brabant, G. Licorice- or more? *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, **118**, 250–253 (2010).
 - 33) Hilepo, J. N., Bellucci, A. G., Mossey, R. T. Acute renal failure caused by ‘cat’s claw’ herbal remedy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Nephron*, **77**, 361 (1997).
 - 34) Iwasa, M., Yamamoto, M., Tanaka, Y., Kaito, M., Adachi, Y. Spirulina-associated hepatotoxicity. *Am. J. Gastroenterol.*, **97**, 3212–3213 (2002).
 - 35) Sadarmin, P. P., Timperley, J. An unusual case of Butcher’s Broom precipitating diabetic ketoacidosis. *J. Emerg. Med.*, **45**, e63–e65 (2013).
 - 36) Stadlbauer, V., Weiss, S., Payer, F., Stauber, R. E. Herbal does not at all mean innocuous: the sixth case of hepatotoxicity associated with morinda citrifolia (noni). *Am. J. Gastroenterol.*, **103**, 2406–2407 (2008).
 - 37) Prichard, M., Turner, K. J. Acute hypersensitivity to ingested processed pollen. *Aust. NZ J. Med.*, **15**, 346–347 (1985).
 - 38) Lowe, H., Cusano, N. E., Binkley, N., Blaner, W. S., Bilezikian, J. P. Vitamin D toxicity due to a commonly available “over the counter” remedy from the Dominican Republic. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **96**, 291–295 (2011).
 - 39) Tamura, S., Warabi, Y., Matsubara, S. Severe liver dysfunction possibly caused by the combination of interferon beta-1b therapy and melilot (sweet clover) supplement. *J. Clin. Pharm. Ther.*, **37**, 724–725 (2012).
 - 40) Sinisalo, M., Enkovaara, A. L., Kivisto, K. T. Possible hepatotoxic effect of rooibos tea: a case report. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **66**, 427–428 (2010).
 - 41) Wanmuang, H., Leopairut, J., Kositchaiwat, C., Wananukul, W., Bunyaratvej, S. Fatal fulminant hepatitis associated with *Ganoderma lucidum* (Lingzhi) mushroom powder. *J. Med. Assoc. Thai*, **90**, 179–181 (2007).

「健康食品」の安全性・有効性情報の収載データ分析から示される健康食品と医薬品の併用における注目すべき有害事象（報文）

小島彩子 千葉 剛 佐藤陽子 梅垣敬三*

食衛誌 59(2), 80~88(2018)

病者が健康食品を摂取している状況から、健康食品と医薬品の併用による有害事象の発生が懸念されている。そこで過去の有害事象を症状の重篤度と医薬品の薬効の視点で分析し、注目すべき事項を検討した。事例は、『健康食品』の安全性・有効性情報（HFNet）の収載論文 64 報、その中の患者 71 名を対象とした。その結果、症状としては肝障害、医薬品としては抗てんかん剤、抗悪性腫瘍剤、不整脈用剤、血液凝固阻止剤等のハイリスク薬が、健康食品と医薬品の相互作用において注目すべき事項であることが明らかとなった。また、論文中の健康食品の素材・成分に関する情報が曖昧で不十分な点が、相互作用の影響を検討する際の障害となることが示唆された。

*(国研)医薬基盤・健康・栄養研