

中国産健康食品「聖首牌莽芪胶囊(Qiao Qi Jiao Nang)」と グリメピリドの併用による低血糖

神村英利^{*1,2}, 吉田 都², 富永博之³, 宮崎 悟⁴,
藤岡稔大², 佐々木 悠³, 加留部善晴²
福岡大学筑紫病院薬剤部¹, 福岡大学薬学部²,
福岡大学筑紫病院内科³, (株)ミズ調剤事業本部⁴

Hypoglycemia Caused by Combination of Chinese Healthfood and Glimepiride

Hidetoshi Kamimura^{*1,2}, Miyako Yoshida², Hiroyuki Tominaga³, Satoru Miyazaki⁴,
Toshihiro Fujioka², Haruka Sasaki³ and Yoshiharu Karube²

Department of Pharmacy, Fukuoka University Chikushi Hospital¹

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Fukuoka University²

Department of Internal Medicine, Fukuoka University Chikushi Hospital³

Headquarters of Preparation Business, MIZ Co., Ltd.⁴

[Received December 12, 2005]
[Accepted February 6, 2006]

Recently, interest in healthfoods has been growing but as their use has increased many problems have arisen, one of them potential interactions between health foods and pharmaceuticals, and there have been reports of health foods containing pharmaceutical substances from time to time.

In April 2005, a 72-year-old man with diabetes mellitus was hospitalized at Fukuoka University Chikushi Hospital for hypoglycemia. The patient had been taking glimepiride, an antidiabetic sulfonylurea, as well as a Chinese health food product ("Qiao Qi Jiao Nang") before being hospitalized. No health hazards had ever been reported for this health food. However, during our investigation of the cause of hypoglycemia in the patient, we detected an unknown compound in a methanol extract of the healthfood and it was identified as glibenclamide, another sulfonylurea drug, in thin layer chromatography, high performance liquid chromatography (HPLC), ¹H-nuclear magnetic resonance (¹H-NMR) and ¹³C-NMR. As measured by HPLC, the glibenclamide content of each capsule of the healthfood was about 2.6 mg. Since the patient had taken 6 capsules per day, the glibenclamide intake was assumed to be about 15.6 mg/day, which exceeds the maximal dose of glibenclamide in Japan. We therefore speculated that the hypoglycemia in the patient was due to the combination of glimepiride and the high dose of glibenclamide in the capsules.

As many patients assume that health foods are not harmful in any way, it is necessary for pharmacists to clearly inform them of risks of taking health foods together with drugs as well as the benefits.

Key words — glibenclamide, glimepiride chinese healthfood, hypoglycemia

緒 言

近年、健康に対する意識が高まっている。また、若年者向けにはダイエット効果、中高年者向けには生活習慣病への効果を暗示した商品が出回っており、これらのいわゆる健康食品(以下、健康食品と略す)が積極的に摂取

されるようになっていく。ある医療機関では年齢や性別に関係なく、約半数の入院患者に健康食品の使用経験があり、しかも入院中も使用を継続している患者は約30%に上ると報告されている¹⁾。しかし、健康食品が医薬品との相互作用により、治療に影響を与える可能性があることを認識している患者は少なく、また医療従事者からは健康食品に関する問診がほとんどない状況である。

* 福岡県筑紫野市俗明院 1-1-1 ; 1-1-1, Zokumyoin, Chikushino-shi, Fukuoka-shi, 818-8502 Japan

セント・ジョーンズ・ワートとジゴキシシ²⁾等のように認識されている例もあるが、ほとんどの健康食品において医薬品との相互作用に関する情報は乏しく、予見が難しい。また最近では、医薬品成分や未承認薬物が配合された健康食品を摂取したことによる健康被害が多発している³⁻⁵⁾。

今回、筆者らは中国産健康食品「聖首牌莽芪胶囊(Qiao Qi Jiao Nang)」を摂取した糖尿病患者の低血糖発作を経験した。症例は経口糖尿病薬等を服用していたが、血糖(BS)値は高めであった。そして、「聖首牌莽芪胶囊」の摂取後に低血糖が生じたことから、本健康食品には処方薬の血糖降下作用を増強する物質が含まれていると推察された。「聖首牌莽芪胶囊」による健康被害については報告がないため、本症例で生じた低血糖発作の原因を究明することとした。

症例

72歳、男性、無職。

既往歴 2型糖尿病、高血圧、頸肩腕症候群および逆流性食道炎で近医に通院中であった。入院時におけるかかりつけ医からの処方薬を表1に示す。スルホニル尿素系血糖降下剤(SU剤)のグリメピリド(2mg, 分2)、インスリン抵抗性改善作用を有するカンデサルタンシレキセチル(4mg, 分1)およびSU剤の作用を増強するロキソプロフェンNa(120mg, 分2)が処方されていたが、食後のBS値は140-220mg/dLおよびヘモグロビンA1c値は6.1-6.9%であった。2005年4月、妻の知合いから「聖首牌莽芪胶囊」を勧められて摂取を始めた。本健康食品はカプセルに充填されており、患者は知人の勧めにより、初日に1回4capを1日3回食したところ、気分不良となった。このため知人の助言で2日目から1回3cap, 1日2回(朝・夕)に減量した。以後は食欲不振でありながら、処方薬と本健康食品の摂取を続けた。

摂取開始後8日目の夕方、入浴中に転倒し、自力で寝室に戻った。その後、夕食を摂り、処方薬と本健康食品を摂取した。19時頃、帰宅した家族が患者の閉眼および意識低下の状態を発見し、救急車で福岡大学筑紫病院に搬送した。搬入時のBS値が15mg/dLであったた

め、20%ブドウ糖液20mLを静脈内投与したところ、意識は回復し、経過観察のため入院となった。

入院時現症 体温37.9℃。呼吸数22回/分。血圧130/60mmHg。呼名反応はわずかにあり。瞳孔は2mm(両)。右下方視および対光反射はほとんどなし。四肢は拘縮様。

入院時検査所見 頭部CT上、脳出血の所見なし。主な入院時検査値を表2に示す。

入院時経過 低張電解質輸液500mLに50%ブドウ糖液40mLを加えて点滴を開始し、BS値をモニターしながら、必要に応じて20%または50%ブドウ糖液20-40mLを追加投与した。入院2日目の早朝までは不穏状態であったので、ハロペリドール5mgおよびジアゼパム5mgの筋肉内投与を行った。不穏の消失後、日常生活動作は自立した状態であった。入院2日目の夕食時から前医処方薬を再開して、その翌日に退院した。入院中のBS値の推移を図1に示す。

方 法

1. 原料および試薬

「聖首牌莽芪胶囊」(聖首 Sheng Shou 製)は個人輸入により購入した。試薬として入手可能な血糖降下性物質(トルブタミド、アセトヘキサミド、クロルプロパミド、グリクラジド、グルベンクラミド、ナテグリニド、メトホルミン、ブホルミン、ボグリボース、アカルボースおよびビオグリタゾン)は和光純薬工業(株)から購入した。その他の試薬は市販の特級品を用いた。

2. 血糖降下性成分の探索

「聖首牌莽芪胶囊」1capを開封し、その内容物(粉末)にメタノール10mLを加えて攪拌し、1夜放置後に綿栓ろ過した。濾液を減圧乾燥後、残渣をメタノールに溶解して順相と逆相の薄層クロマトグラフィー(TLC)および高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を行い、血糖降下性物質標準品のRf値および保持時間と比較した。

順相系TLCの固定相にはシリカゲルプレートおよび

表1. 入院時におけるかかりつけ医からの処方

Rp. 1) グリメピリド	2 mg, 分2, 朝・夕
2) カンデサルタンシレキセチル	4 mg
ベシル酸アムロジピン	5 mg
アスピリン	100 mg, 分1, 朝
3) ロキソプロフェン Na	120 mg
塩酸エペリゾン	100 mg, 分2, 朝・夕
4) オメプラゾール	20 mg, 分1, 就寝前

処方日: 2005年3月

表 2. 主な入院時検査値

検査項目		測定値	正常値
1. 血液学的検査			
WBC	[μ L]	12700	3900~9800
RBC	[$\times 104/\mu$ L]	385	425~571
Hb	[g/dL]	11.1	13.4~17.6
Ht	[%]	33.2	39.6~52.0
Plt	[$\times 104/\mu$ L]	18.6	12.7~35.6
CRP	[mg/dL]	検出限界以下	検出限界以下
2. 免疫血清検査			
HBs 抗原		陰性	陰性
HCV 抗体		陰性	陰性
3. 血液生化学的検査			
TP	[g/dL]	5.5	6.7~8.3
Alb	[g/dL]	3.0	4.0~5.0
T-Bil	[mg/dL]	0.7	0.3~1.2
AST	[IU/L]	40	13~33
ALT	[IU/L]	26	6~30
LDH	[IU/L]	329	119~229
ALP	[IU/L]	200	115~359
γ -GTP	[IU/L]	28	10~47
インスリン	[μ U/mL]	4.7	10 以下
HbA1c	[%]	6.5	4.3~5.8
BUN	[mg/dL]	37	8~22
Scr	[mg/dL]	1.6	0.6~1.1
Na	[mmon/L]	137	138~146
K	[mmon/L]	4.8	3.6~4.9
CL	[mmon/L]	100	99~109
T-CHOL	[mg/dL]	180	128~219
LDL-CHOL	[mg/dL]	107	70~139
TG	[mg/dL]	92	35~149
TSH	[μ IU/mL]	0.13	0.35~4.94
Free T4	[ng/dL]	0.98	0.70~1.48
Free T3	[pg/mL]	1.16	1.71~3.71
アドレナリン	[ng/mL]	0.16	0.17 以下
ノルアドレナリン	[ng/mL]	0.54	0.15~0.57
ドーパミン	[ng/mL]	0.04	0.03 以下
コルチゾール	[μ g/dL]	19.4	4.0~18.3

移動相にはクロロホルム/メタノール混液(10:1)を使用し、逆相系ではそれぞれ C18 プレートおよびメタノール/水/酢酸混液(80:20:1)を用いた。血糖降下性成分の検出は紫外線(254nm)照射ならびにニンヒドリン試薬または10%硫酸を噴霧して加熱することで行った。

HPLC の固定相には Develosil NOMURA CHEMICAL C-30-UG-5 カラム(内径4.6mm×長さ250mm, 野村化学(株)製)を室温で使用した。移動相にはメタノール/水/

酢酸混液(75:25:1)を0.7mL/min の流速で用いた。検出器は UV-8020TOSOH(東ソー(株)製)を用い、254nm における吸光度を測定した。試料の注入量は10 μ L とした。

3. 血糖降下性成分の同定

「聖首牌莽莖膠囊」60cap の内容物にメタノール500mL を加えて混和し、1 夜放置後に綿栓ろ過した。減圧乾燥

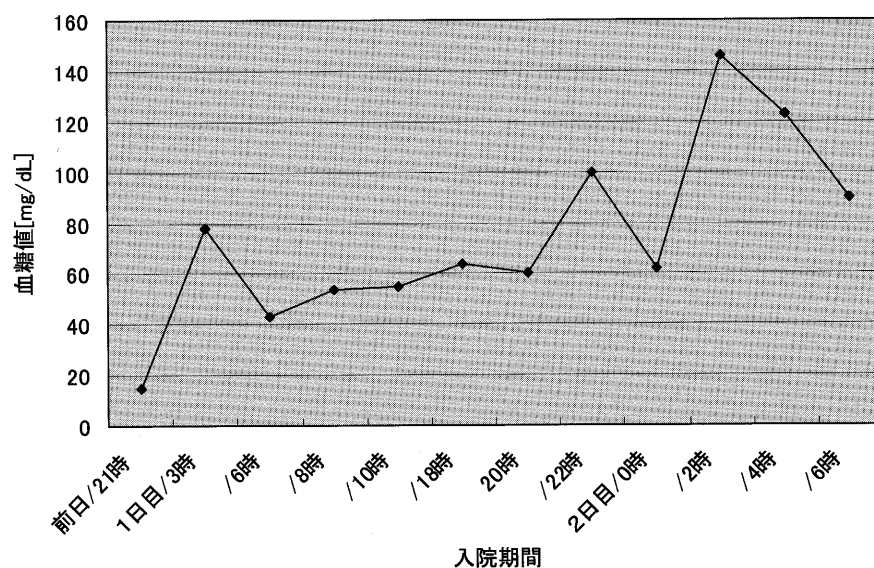


図 1. 症例の血糖値の推移

後、残渣をクロロホルムに溶解し、シリカゲルカラムに付した。移動相にはクロロホルム/メタノールを20:1 溶液 1 L および 10:1 溶液 1 L の順に用いた。カラムからの流出液を15mL ずつに分取し、各フラクションについて TLC を行い、未知物質が検出された画分(39~49 本目)を回収した。これを減圧乾燥し、核磁気共鳴(NMR)スペクトル測定用試料とした。試料から得られた¹H-NMR(500MHz)および¹³C-NMR(125MHz)スペクトルを血糖降下性物質標準品と比較した。

NMR は JEOL JNM-A5000 スペクトロメーター(日本電子(株)製)を用い、試料を重クロロホルムに溶解し、tetramethylsilane を内標準物質として測定した。

4. 血糖降下性成分の定量

「聖首牌莽莛胶囊」を任意に 3 cap 選び、それぞれについて上述した方法でメタノール抽出を行い、HPLC を用いて絶対検量線法で血糖降下性成分の定量を行った。

結 果

1. 「聖首牌莽莛胶囊」製品説明書の記載事項

「聖首牌莽莛胶囊」の製品説明書を図 2 に示す。本健康食品の主要原料は莽莛、黄莛、五味子等で、有効成分は rutin 等のフラボン類および人参サポニン等のサポニン類と記載されている。「保健機能」は血糖調節、食用方法は「1 回 2 粒、1 日 3 回」、本品は医薬品の代替品になり得ないと記載されている。また、製品説明書は、中国語と英語で書かれている。

2. 血糖降下性成分の探索と同定

「聖首牌莽莛胶囊」のメタノール抽出液とグリベンクラミド標準溶液の HPLC クロマトグラムを図 3 に示す。グリベンクラミドの構造式および「聖首牌莽莛胶囊」メタノール抽出物の NMR 主要シグナルを、それぞれ図 4 および表 3 に示す。

メタノール抽出液から検出された未知物質は順相ならびに逆相 TLC の R_f 値がともに約 0.5、HPLC の保持時間が 13.9 分であった。これらのデータはグリベンクラミド標準品の値と一致した。また、未知物質の¹H-NMR および¹³C-NMR スペクトルもグリベンクラミド標準品と一致した。これらのことからメタノール抽出液中の未知物質はグリベンクラミドと同定された。

3. 血糖降下性成分の定量

グリベンクラミド標準溶液を 1.25~5 mg/mL の濃度範囲で 3 段階に希釈調製し、検量線を作成した。その結果、回帰直線は $y = 4.9 \times 10^6 - 1.1 \times 10^4$ (相関係数 0.999, x: グリベンクラミド濃度, y: グリベンクラミドのピーク面積) となり、ほぼ原点を通る直線を示した。この検量線を用いた「聖首牌莽莛胶囊」中グリベンクラミドの定量結果を表 4 に示す。本健康食品 1 cap 当たりのグリベンクラミド含量は約 2.6 mg であった。

考 察

中国では医薬品と健康食品の区別が曖昧で、健康食品でも薬効を明示できるようである。「聖首牌莽莛胶囊」の製品説明書にも血糖調節を保健機能とすることが記載

圣首牌荞芪胶囊产品说明书

本品是以荞麦、黄芪、山楂、葛根、女贞子、五味子为主要原料制成的保健食品，经功能试验证明，具有调节血糖的保健功能。

【主要原料】荞麦、黄芪、山楂、葛根、女贞子、五味子

【功效成份及含量】每100g含：总黄酮（以芦丁计）880mg、总皂甙（以人参皂甙Re计）1020mg

【保健功能】调节血糖

【适宜人群】血糖偏高者

【不适宜人群】低血糖者及少年儿童

【食用方法及食用量】每日3次，每次2粒

【规格】0.4g/粒

【保质期】24个月

【贮藏方法】置阴凉干燥处

【注意事项】本品不能代替药物

[Key Ingredient] Buckwheat, astragalus root (Radix Astragali seu Hedysari), hawthorn fruit (Fructus Crataegi), pueraria root (Radix Puerariae), glossy privet fruit (Fructus Ligustri Lucidi) and schisandra fruit (Fructus Schisandrae).

[Efficiency Ingredient and content] Each 100g contains; 880mg of total flavone (based on rutin) and 1.020mg of total saponin (based on ginseng saponin Re)

[Healthcare function] Regulation of blood sugar

[Intended population] Those whose blood sugar is on the high side

[Unintended population] Those whose blood sugar is low and children

[Direction and dose] Three times daily and two capsules each time

[Specification] 0.4g/capsule

[Shelf life] 24 months

[Storage] Place in a dry and cool place out of reach of sunlight

[Precaution] This produce cannot replace medicines.

Address: Beijing Jichuntang Medical and Health Product Factory

図2. 「圣首牌荞芪胶囊」製品説明書

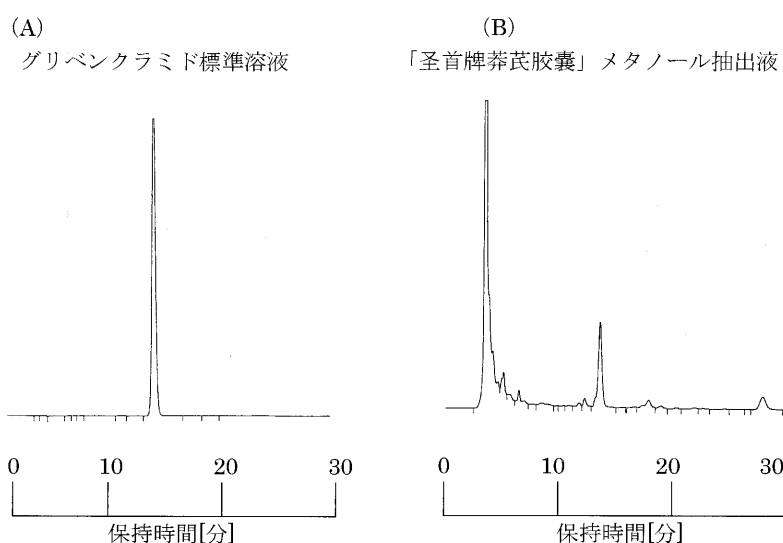


図3. グリベンクラミド標準溶液および「圣首牌荞芪胶囊」メタノール抽出液のHPLCクロマトグラム

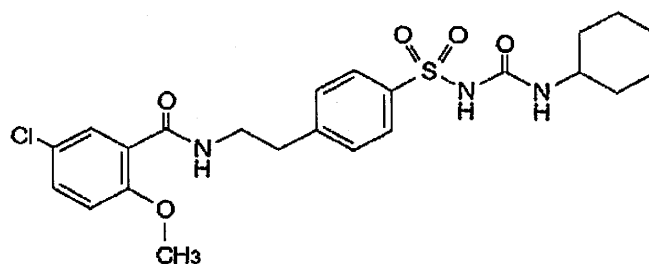


図4. グリベンクラミド構造式

表3. 「聖首牌莽芪胶囊」メタノール抽出物のNMR 主要シグナル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm	$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) ppm
1.10~1.90 (cyclohexyl)	24.5(2C), 25.4, 32.9(2C), 49.3 (cyclohexyl)
3.02 (2H, t, $J=7$ Hz)	35.6, 40.6 ($-\text{CH}_2-$)
3.60 (1H, m)	56.3 ($-\text{OCH}_3$)
3.75 (2H, dt, $J=5, 7$ Hz)	112.9, 122.7, 127.0, 127.2(2C), 129.9(2C), 132.0, 132.5, 137.9,
3.77 (3H, s, $-\text{OCH}_3$)	146.2, 150.0 (phenyl)
6.87 (1H, d, $J=9$ Hz)	155.9, 164.2 (C=O)
7.36 (1H, dd, $J=3, 9$ Hz)	
7.83 (1H, br t, $J=5$ Hz)	
8.14 (1H, d, $J=3$ Hz)	
7.41 (2H, br d, $J=8$ Hz)	
7.86 (2H, br d, $J=8$ Hz)	
8.14 (1H, d, $J=3$ Hz)	

m: 多重線, s: 単一線, d: 二重線, t: 三重線, br: ブロード

 J : 結合定数

表4. 「聖首牌莽芪胶囊」中のグリベンクラミド含量

試料 No.	グリベンクラミド含量[mg/Cap]
1	2.31
2	3.03
3	2.38
平均値±標準偏差	2.57±0.40

されている。また、本健康食品には血糖低下作用のある莽麦、黄芪、五味子および人参が配合されている。一方、本健康食品から検出されたグリベンクラミドは完全化学合成品であり、配合生薬の作用増強のために添加されたと考えられる。これまでに報告されている中国産健康食品へのグリベンクラミドの配合量は0.25~0.3mg/粒であり^{4,5)}、「聖首牌莽芪胶囊」中の含量はこれらの約10倍に相当する。

福岡大学筑紫病院に搬送された時点で、症例は「聖首牌莽芪胶囊」を1日当たり6cap食していたことから、グリベンクラミドの1日摂取量は約15.6mgと推定される。これはわが国のグリベンクラミドの保険承認用量の上限(10mg/日)を超えている。一方、かかりつけ医から処方されたカンデサルタンシレキセチルおよびロキソブ

ロフェンNaは血糖降下剤の作用を増強する。これらのことから本症例の低血糖は、併用薬により作用が増強されたグリメピリドに加えて、血糖降下作用を有する生薬と高用量のグリベンクラミドが配合された健康食品を摂取したことによると考えられる。

本症例は摂取開始日に「聖首牌莽芪胶囊」を12cap食したことから、約31mgのグリベンクラミドを摂取したことになる。症例は摂取開始日に気分不良となり、減量した2日目以降も食欲不振が生じていたことから、「聖首牌莽芪胶囊」による健康被害は早期から発生していたと考えられる。しかしながら、症例は体調不良を健康被害と気づかずに「聖首牌莽芪胶囊」の摂取を続けたと思われる。このように健康食品にも有害作用があることを認識している患者は少ないようである。一方、症例の「聖首牌莽芪胶囊」食用方法は、摂取開始日および2日目以降のいずれにおいても製品説明書の記載内容から逸脱している。この健康食品の製品説明書は中国語および英語で書かれており、症例は食用方法についての理解が不十分であったと思われる。外国製健康食品の製品説明書を読解できない消費者において健康被害のリスクはさらに高まると予想される。これらのことから薬剤師は今後、より一層の注意を払って、薬学的管理を行う必要がある。

と考えられる。すなわち患者面談の際には、健康食品の摂取の有無についても聞き取りを行い、食用方法を確認し、健康被害や併用薬の作用増強が予測される場合には、これらの初期症状について情報提供を行い、障害が軽度なうちに患者が自ら異変に気づき、受診できるように指導しておくことが重要である。

引用文献

- 1) 和田敦, 青木佳世子, 笹瀬典子, 土井啓子, 村本裕子, 金啓二, 赤松路子, 兵藤一之介, 八木敬子, 平井みどり, 入院患者における健康食品使用実態と薬局およびインターネットにおける健康食品情報提供に関する調査, 医療薬学, **29**, 237-246 (2003).
- 2) A. Johne, J. Brockmoller, S. Bauer, A. Maurer, M. Langheinrich and I. Roots, Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St. John's wort (*Hypericum perforatum*), *Clin. Pharmacol. Ther.*, **66**, 338-345 (1999).
- 3) 八重恵美子, 八重徹司, 嘉村基樹, 木下志保里, 石塚由紀, 長島不二夫, 村尾哲哉, 荒木博陽, 中国産ダイエット用健康食品による薬剤性肝障害, 日本病院薬剤師会雑誌, **39**, 599-602 (2003).
- 4) 井上博文, 大倉輝明, 麻沼奈穂子, 血糖コントロールに中国製の未承認医薬品が影響を及ぼした1症例, 日本病院薬剤師会雑誌, **40**, 835-837 (2004).
- 5) 真野泰成, 金田学, 西上潤, 打和壽子, 古川裕之, 井野秀一, 岡田俊英, 馬淵宏, 宮本謙一, 行政への第一報告が販売・製造中止に至った健康食品「糖滋源」の低血糖障害症例, 日本病院薬剤師会雑誌, **41**, 37-41 (2005).