サプリメントの臨床医学への応用

鈴木 信孝

要約: 欧米の先進諸国において、補完代替医療(CAM)の利用頻度は近年急速な増加傾向にある。また、わが国でも、患者自身の治療選択における自己決定意識の高まりに加え、インターネットの普及などから、実際の医療現場でも CAM の利用者が急速に増加していることが指摘されている。このような背景のもとに、2001 年に厚生労働省がん研究助成金による研究班が組織され、わが国におけるがんの補完代替医療の利用実態調査が全国規模で行われた。そして、がん患者の 44.6%(1382/3100 名)が、1 種類以上の代替療法を利用していることが明らかになった。さらに、利用されている CAM の種類としては、健康食品・サプリメント(漢方・ビタミンを含む)が 96.2%と群を抜いて多いことや、使用頻度の高いものとしてアガリクス(60.6%)、プロポリス(28.8%)、AHCC(7.4%)、漢方薬: OTC(7.1%) などがあることもわかった。また、半数以上の患者が、十分な情報を得ずに CAM を利用していることや、患者と医師の間に CAM の利用に関して十分なコミュニケーションがとれていないことも判明した。たしかに、サプリメントが薬理的に高い効果を示すかどうかは懐疑的である。しかし、患者側の立

場としては、たとえわずかであっても効果が認められるものがあれば取り入れたいと思うのは当然であろう。今後、氾濫するサプリメントの情報の中で、科学的に的確なものを見極め、総合的な医療としてサプリメントなども利用した健康管理も必要となろう。本稿では、まず CAM を概説し、わが国における食品の分類、サプリメントの安全性や米国で進む植物性医薬品(Botanical Drug)の研究・開発についても解説する。

はじめに

補完代替医療は、アメリカのみならずわが国でも近年急速に脚光をあびている医学分野であり、Complementary and Alternative Medicine (CAM) という用語が使われている(1)。そもそも CAM とは西洋現代医学領域において、科学的未検証、臨床未応用の医療体系の総称であり(2)、あくまで西洋現代医学を機軸としている。

1. CAM の種類

CAM とは具体的には、ビタミン・微量元素、サプリメント(健康食品)、ハーブ療法、アロマセラピー、鍼灸、気功、インド医学、食事療法、磁気治療、免疫療法、温泉療法、芸術療法、音楽療法等々すべてを包含している。なお、米国国立衛生研究所(NIH)の国立補完代替医療センター(National Center for Complementary and Alternative Medicine: NCCAM)の分類を表 1 に示したので参考にされたい。

2. CAM の利用率と種類

ハーバード大学の Eisenberg 博士らは、アメリカ成人の 42.1% もの人達が CAM を用いていることを JAMA に発表した(3)。また、日本ではその利用率は

表 1 補完代替医療の分類

1. 代替医学システム (Alternative Medical Systems)
中国伝統医学, アーユルベータ, ユナニ医学, 自然医学など
2. 心身の作用 (Mind-Body Interventions)
メンタルヒーリング, 芸術療法, ダンス療法, 音楽療法, カラー療法など
3. 生物学的療法 (Biologically Based Therapies)
食品・食物による栄養療法, ハーブ, ビタミン, サプリメント, アロマセラピーなど
4. 手技・身体療法 (Manipulative and Body-Based Methods)
オステオパシー, マッサージ療法など
5. エネルギー療法 (Energy Therapies)
セラピューティックタッチ, 温熱療法, 磁気治療など

キーワード: 補完代替医療, サプリメント, 植物性医薬品, 臨床試験, 特定保健用食品
 金沢大学大学院医学系研究科 臨床研究開発補完代替医療学講座 (〒920-8640 金沢市宝町 13-1)
 e-mail: pcam@med.kanazawa-u.ac.jp 原稿受領日: 2007 年 12 月 21 日, 依頼原稿
 Title: Clinical application of dietary supplements. Author: Nobutaka Suzuki

65.6%にも及んでいることもわかっている(4)。

実際に使用されている CAM の種類は、アメリカと日本ではかなり異なっている。複数回答調査によると、アメリカではリラクセーション 16.3%、ハーブ 12.1%、マッサージ 11.1%、カイロプラクティック 11.0%である(3)。一方、わが国ではサプリメント 42.0%、マッサージ 31.2%、リフレクソロジー 20.2%、アロマセラピー 14.6%であり(4)、サプリメント（健康食品）使用者が圧倒的に多いことが特徴となっている。したがって本邦の CAM においてはサプリメント領域が最も重要であるとされている。

そもそも食品は特別用途食品、保健機能食品といわゆるサプリメント（健康食品）に分類することができる。以下、各食品について解説する。

3. 特別用途食品

特別用途食品とは、高血圧症、腎臓疾患、乳児、妊産婦、高齢者用など特別の用途に適するという表示を厚生労働大臣が許可した食品をいう。具体的には、低ナトリウム食品、低カロリー食品、低たんぱく質食品、アレルギー除去食品、乳児用調製粉乳、妊産婦・授乳婦用粉乳、そしゃく困難者用食品等がある。

4. 保健機能食品(特定保健用食品・栄養機能食品)

保健機能食品には特定保健用食品と栄養機能食品がある。

特定保健用食品は、生活習慣病の『危険要因の低減・除去』に役立つように工夫された食品で、機能表示することを個別許可した食品である。平成 19 年 12 月現在「特定保健用食品」は 752 品目を数える(表 2)。

一方、栄養機能食品にはビタミン類 12 種類、ミネラル類 5 種類がある。ビタミンとしては、ナイアシン、パントテン酸、ビオチン、ビタミン A、ビタミン B1、ビタミン B2、ビタミン B6、ビタミン B12、ビタミン C、ビタミン D、ビタミン E、葉酸が、ミネラルとしてはカルシウム、鉄、亜鉛、銅、マグネシウムがある。

著者は産婦人科医であるが、たとえば、産科臨床では葉酸が最も重要となろう。葉酸の先天性神経管欠損症に対する予防効果は大規模介入試験によってすでに証明されており、平成 12 年 12 月に厚生労働省も葉酸の積極的な摂取を呼びかけ、1 日 0.4 mg 以上の葉酸を摂取すれば予防効果があるとし、特に妊娠を計画中の女性については、葉酸を確実に摂取できるサプリメント（栄養補助食品）の利用も勧めた（児母第 72 号・健医地生発第 78 号）。薬理学上、葉酸を減少させる薬物としては、経口避妊薬、H₂ ブロッカー（抗潰瘍薬）、フェノバルビタール等があるので、これらの薬剤を投与されている患者には葉酸が必要であろう。

5. サプリメント（健康食品）とは

いわゆるサプリメントとは便宜上の用語なため、健康食品、健康補助食品、栄養補助食品、サプリメント、

表 2 特定保健用食品

1. おなかの調子を整える食品

オリゴ糖類（キシロオリゴ糖・フラクトオリゴ糖・ラクチュロースなど）、乳酸菌類（ラクトバチルス GG 株・カゼイン菌など）、食物繊維類（サイリウム種皮由来の食物繊維・難消化性デキストリン・低分子化アルギン酸ナトリウム・難消化性デンプンなど）、その他の成分（プロビオン酸菌による乳清発酵物）

2. コレステロールが高めの方の食品

大豆たんぱく質・キトサン・低分子アルギン酸ナトリウム・サイリウム種皮由来の食物繊維・リン脂質結合大豆ペプチド・植物ステロールエステル・植物スタノールエステル・植物ステロールなど

3. コレステロールが高めの方の食品、おなかの調子を整える食品

低分子化アルギン酸ナトリウム・サイリウム種皮由来の食物繊維

4. 血圧が高めの方の食品

杜仲葉配糖体・サーデンペプチド・かつお節オリゴペプチド・ラクトトリペプチドなど

5. ミネラルの吸収を助ける食品

クエン酸リンゴ酸カルシウム・カゼインホスホペプチド・ヘム鉄・フラクトオリゴ糖

6. ミネラルの吸収を助け、おなかの調子を整える食品

フラクトオリゴ糖

7. 骨の健康が気になる方の食品

大豆イソフラボン・フラクトオリゴ糖・MBP・ビタミン K₂

8. むし歯の原因になりにくい食品と歯を丈夫で健康にする食品

歯の再石灰化を促進する成分（CPP-ACP・リン酸・水素カルシウム・フクロノリ抽出物・酸オリゴ糖カルシウム）
むし歯の栄養素にならない成分（キシリトール・還元パラチノース・マルチトール）

9. 血糖値が気になり始めた方の食品

難消化性デキストリン・ゲアバ葉ポリフェノール・小麦アルブミン・L アラビノース・豆鼓エキス

10. 血中中性脂肪、体脂肪が気になる方の食品

ジアシルグリセロール・グロビン蛋白分解物・中鎖脂肪酸・茶カテキン・EPA・DHA

11. 血中中性脂肪、体脂肪が気になる方、コレステロールが高めの方の食品

ジアシルグリセロール・植物ステロール

ヘルスフード等さまざまな名称で呼ばれているのが現状であり、米国では Dietary Supplement と称されている。健康食品は一般に通常の食品の形態をとることはなく、粉末、顆粒、錠剤あるいはカプセルなどの形状をした食品である。したがって、外観上は医薬品とほとんど見分けがつかないものが多い。健康食品は食品衛生法により規制されているだけであり、効果・効能を謳うことはできない。一般の人や患者が最も使っているのはこれら健康食品である。

6. がんの補完代替医療

がんの患者がサプリメントを使用している例が急増しているので、2001年に厚生労働省はがん研究助成金を交付し、「がんの代替療法の科学的検証と臨床応用に関する研究」班を結成した。そして「がんの補完代替医療ガイドブック」が最近完成した(5)。

研究班の報告によると、がんの医療現場におけるCAMの利用頻度に関しては、がん患者の44.6%(1382名/3100名)が1種類以上利用していることが明らかとなった(6)。

さらに、特徴的な点として、サプリメントの利用頻度が際立って高く96.2%にも達している。内訳としてはアガリクス60.6%、プロポリス28.8%、AHCC7.4%と続いている(5)。

7. 食品の安全性試験は個別に行うことが原則

患者はすでに様々なサプリメントを自己判断で服用しているわけであるが、これらの医学的検証はようやく始まったばかりである。まだまだエビデンス不足の状態と言えるので、実際の臨床に応用するには、さらなる臨床試験が必要となる。ただ、臨床医にとっては、効果・効能より、まずは使用していて安全か否かの方が重要である。

食品は複合化合物のため、産地や加工方法に大きく左右され、単一物質である一般の医薬品と大きく異なる。このことはたとえば食品の安全性や副作用を考える上でも重要である。ずいぶん以前に、某企業のアガリクスの安全性に問題が生じ、厚生労働省の指示に従って自主回収する事件があった。この件は新聞報道で大きく取り上げられ、風評被害が広がり、アガリクス全体の売り上げが一時激減したが、その後厚生労働省によって行われた詳細な安全性試験の結果、主要大手2社のアガリクス製品は逆に安全だと証明されることになった。このように、食品の安全性試験は個別の食品ごとに行うのが原則であることは知っておくべきであろう。

8. 食品の安全性証明に必要な企業努力

前述したようにたった1社のアガリクスの安全性の欠如が、同種食材全体の不信感を招くことになったことに危機感を募らせた各食品企業は、つい最近、安全性のガイドラインを作成した。ガイドラインには原材料の安全性基準、個別商品の安全性基準が設定されている。わが国には1万種類以上の食品が上市しているが業界でこのような安全性基準を作成しているところはほとんどないのが現状である。下記に20社以上で組織されているアガリクス・ブラゼイ協議会が提唱しているアガリクスの安全性に関する自主ガイドラインを記載しておく。

- a. 原材料の安全性基準については、1. 使用部位（基原）の確認、2. 一般成分において、食品衛生法で定められた基準を満たしている事 3. 残留農薬についてポジティブリスト制で定められた基準を満たしている事 4. 原材料における重金属規定値を満たしている事 5. 動物を用いた単回並びに反復経口投与試験(90日間以上) 6. 遺伝毒性試験（復帰突然変異試験 染色体異常試験 小核試験）以上を必須試験とする。※ヒトでの安全性試験(4週間の過剰摂取試験、3ヶ月以上の長期摂取試験等)は実施目標として掲げるが必須ではない。
- b. 個別商品の安全性基準については、1. 原材料で1～6を満たし、且つ副原料（賦形剤を除く）が含まれていない場合はヒトでの過剰摂取試験が免除される。安全性試験が行われていない、または副原料が含まれている場合はヒトでの過剰摂取試験を行う必要がある 2. ヒトでの過剰摂取試験 ヒト(10名程度)による4週間の過剰摂取試験(3倍量以上) 3. 相互作用を引き起こす副原料が配合されていないか確認を行う 4. 一般成分において食品衛生法で定められた基準を満たしている事 5. 残留農薬についてポジティブリストで定められた基準を満たしている事 6. 個別商品における重金属規定値を満たしている事

ただし、当初1年間については下記の試験を必須試験として実施することを義務付ける。原材料では小核試験の実施および90日の反復投与試験もしくはヒトでの過剰摂取試験の実施、個別製品では原料において必須試験を実施し副原料を含まないことを実証もしくはヒトでの過剰摂取試験を実施。なお、細菌類についての規定は、大腸菌群は陰性で、一般細菌数（生菌数）は 3.0×10^3 の3乗以下とする。飲料タイプの個別製品は清涼飲料水の基準を満たすこと、それ以外の製品

化された個別製品は食品衛生法の基準を満たすこと。また、トレースアビリティについては、原材料きのこ栽培地を事務局へ報告すること。消費者に対し開示できる情報は全て開示すること。重金属基準については、水銀 [Hg] 0.5 ppm 以下、カドミウム [Cd] 3 ppm 以下、鉛 [Pb] 3 ppm 以下、砒素 [As] 2 ppm 以下（無機砒素として）としている。

9. 米国 GRAS 基準

米国 FDA (Food and Drug Administration: 食品医薬品局) では GRAS 認証を行っている。GRAS とは、Generally Recognized As Safe の略で、米国の食品安全性に関する審査制度が定めた「一般に安全と認められる食品素材または食品添加物」に与えられる安全性の証明であり、国際的に大変権威がある認証である。ただ、残念ながらわが国には GRAS に相当する安全性の基準が定まっていない。日本製品で、最近 GRAS を取得したものには、アサヒビールグループが開発したリンゴポリフェノール（アップルフェノン）があるが、まだまだ GRAS 基準を獲得したものは少ない。GRAS 申請の際に必要な提出データとしては以下のものがあげられる。

- 1) 有効成分と夾雑成分の詳細解析データ（クロマトグラフィー、類似物質のファイル）
 - 2) 製造法
 - 3) 医薬品に準ずる安全性試験
 - ・変異原性試験（AMES 試験、染色体異常試験、ラット小核試験）…GLP 基準
 - ・動物毒性試験（急性毒性試験、亜急性毒性試験）………GLP 基準
 - ・ヒト過剰量摂取試験 (2.5 g/day, 28 日間) ……臨床試験
 - 4) 工業生産品複数ロットについて農薬分析
 - 5) 審査付き論文誌である Food Chem Toxicol への掲載が必須
- GRAS 取得のための各種試験についての詳細はリンゴポリフェノールの論文(7) を参照されたい。

10. サプリメントアドバイザー制度が人気

医療従事者のほとんどはサプリメントの知識は全く持ち合わせていない状況にある。たしかに、サプリメントが薬理学的に高い効果を示すかどうかは懐疑的である。しかし、患者側の立場としては、たとえわずかであっても効果が認められるものがあれば取り入れたいと思うのは当然であろう。今後、氾濫するサプリメントの情報の中で正確なものを見極める力を養い、総

合的な医療として、サプリメントも利用した健康管理を臨床系の医療従事者がリードして行っていくことも必要となろう。

このような背景のもとに、最近、サプリメントアドバイザーの資格を取得する医療従事者が急増している。資格制度にはさまざまなものがあり、日本サプリメントアドバイザー認定機構（日本臨床栄養協会内）のサプリメントアドバイザー、国立健康・栄養研究所の栄養情報担当者 (NR)、日本ニュートリション協会のサプリメントアドバイザー、新生活普及協会のサプリメント管理士・サプリメント管理士マスター、日本チェーンドラッグストア協会のヘルスケアアドバイザー、全日本健康自然食品協会の食養士・管理食養士等々がある。

本稿では、例としてメディカル・サプリメント・アドバイザー認定講座 (MSA 認定講座) をとりあげ、簡略に述べる。MSA 認定講座は、医師・薬剤師といった医療従事者（有資格者）を対象として、サプリメント知識を習得させるための上級講座である。この講座の一番の特徴は、世界の臨床試験の結果から、すなわち Evidence Based Medicine (EBM) に基づいて、サプリメントの安全性、有効性、作用メカニズム、副作用、禁忌等の情報を学ぶことができることである。利用者の利便性を考慮し、受講は e ラーニングシステム、資格認定試験は CBT システムを導入している(8)。この講座の開発者であるカナダのアルバータ大学のヘンリック教授は、カナダ政府のサプリメントリサーチチームの第一人者として活躍されている方である。ヘンリック教授のサプリメント教育は臨床試験の結果やケーススタディなどを中心としたものであり、カナダの全大学の医学部と薬学部におけるサプリメント教育カリキュラムの制作にも携わっている(8)。

この講座のもっとも象徴的でかつ有意義なものは、臨床試験結果の紹介であり、各疾患のランダム化された臨床試験結果からのレビューやメタアナリシス解析された論文も数多く参照できる。さらに全体的結論では、そのサプリメントについて、研究デザインも含めた臨床試験の信頼性や、医学的に有効性が認められるのかどうかといった点についてのコメントもある。短時間でそのサプリメントの信頼性を判断するためにはこの部分を参照するだけでも非常に有益であろう。

さらに、この講座のもう一つの特徴的な内容は、実際に臨床の場を想定したシミュレーションである。一般的な状況を想定し、症例提示として患者の主訴や治療内容等が説明されており、これに加えて CAM をいかに利用していくかを考えさせるようなパターンとな

っている。

11. 米国で急速に進む植物性医薬品 (Botanical Drug) の研究・開発

日本補完代替医療学会は平成 19 年 7 月に東京で、「がんの補完代替医療に関するサテライトシンポジウム」を開催した。シンポジウムでは、厚生労働省がん研究助成金研究班の主任研究者である住吉義光（四国がんセンター）が「サプリメントの科学的検証と安全性の評価」について講演した。住吉は「サプリメントに関する情報はあふれているが、利用者が信頼できるものはそう多くない」と話した。これまでたとえ有効性を主張するデータが示されていたとしても、ほとんどが試験管の中などで行われた基礎実験や動物実験によるものである。結果は人にそのまま通用するものではなく、「人間を対象にした臨床で検証してはじめて信頼できるものになる」とし、「がんが治るというなら、サプリメントでも部分寛解がどのくらい得られるか示すことが必要。米国では公的資金を使ってその研究が行われているが、日本ではほとんどそうした検証が行われていないのが実情」と述べた。現在、住吉らは進行が遅いため経過観察を行っている前立腺がん患者に協力を得て、あるサプリメントに抗がん作用があるかどうかを検討する臨床研究を進めている。

また同シンポジウムでは、米国国立がん研究所 (NCI) ががん予防部の Izet M. Kapetanovic 博士が「ラピッドプログラムによるがん予防剤研究開発」について講演した。冒頭で、「17 世紀のイギリス牧師トーマス・アダムスは、『治療より予防を』という言葉を残している」と語り、がんの化学予防の重要さを訴えた。同博士は、NCI が 2000 年にスタートさせた「ラピッドプログラム」のディレクターを務めている。このプログラムは、世界の様々な素材の中からがんの化学予防剤として有望なものを見出し、安全性や有効性を確認した上で迅速な臨床応用に持っていこうという計画であり、NCI の予算のもとで実施される。もちろん NCI の厳しいチェックを通して、がん予防効果という点で信頼性の高い素材や提案のみが研究テーマとして選ばれる。世界中から毎年数百以上の提案書が寄せられるが、採択される数は年間ゼロから最高でも 6 テーマ。現段階では計 33 テーマが取り上げられている。

「現在はがんの症状がなくても、家族因子、遺伝因子、環境因子で将来発がんのリスクが高い人たちがいる。がんを発症してしまうと侵襲を伴う治療はやむを得ない、がんにかかっていない人たちが利用する予防目的の素材はむしろ安全性の検証を十分に行い、ハードル

を高くする必要がある」とがん予防剤開発の基本姿勢をこう話した。

ラピッドプログラムに採択されているものの中には日本から採用された素材も含まれており、たとえば、金沢大学薬学部の太田富久教授と臨床研究開発補完代替医療学講座 Lee 博士らが開発したアガリクス茸から抽出した低分子成分 1SY16 などがある。

ラピッドプログラムは、必ずしも化学成分がわかっていなくとも、安全で有効なものはボタニカルドラッグ（植物性医薬品）として積極的に利用していくという計画である。キャベタノビック博士はボタニカルドラッグの候補として、とくに有望な三つの素材の例を紹介した。

一つは、アブラナ科野菜から抽出した「インドール 3」という物質である。げっ歯類を使った実験で、乳がんを予防したり、子宮頸がんの原因となるヒトパピローマウイルスの増殖を抑える効果が認められている。ただし、安全性に問題があることがわかったため、コンピュータ上で分子設計を変えて、安全な薬剤を作り出そうとしているという。また、緑茶から抽出したカテキン類の一種は、動物モデルで抗がん効果が示された。前立腺がんや乳がんなどの予防薬・治療薬として有望であるとして、臨床試験の申請が行われているという。前述のアガリクス茸の 1SY-16 は、動物実験から免疫調節や細胞増殖を抑えるなど、がん予防効果があることが示され、また毒性がなく安全であることがわかってきており、現在、NCI のラピッドプログラムのもとに新薬治験許可が申請される見通しである。また、「米国政府はこれまでのダイエッターリーサプリメントよりも、ボタニカルドラッグを推奨する方向にある。通常は薬から食品は作れないが、食品から薬は作ることができる。我々の周りにある食品が秘めている抗がん物質の発掘を期待したい」と述べた。

12. サプリメントの臨床研究を推し進める NIH

米国メリーランド州にある NIH には CAM を統括する NCCAM がある。NCCAM の年間予算は急速に増加し、2005 年度は 1 億 2110 万ドル（約 136 億円）と多額の予算が計上されている。さらに、NIH 全体で見ると、CAM に関する総予算は 2005 年度で 3 億ドル（約 336 億円）を超えている (9)。なぜ、米国政府はこれほどの資金を CAM に投入するのかについては、将来の医療費削減に繋がるということで、先行投資の意味合いがあると考えられているが、天然物から植物性医薬品を開発する意図も見え隠れしている。NC-CAM のスタンスとしては当初、通常の医療に置き換

わる代替医療 (alternative medicine) が主流であったが、最近では、通常の医療を補完する医療 (complementary medicine) の色合いが濃く、ここ5カ年(2001-2005)の戦略計画では、CAM と通常の医療とを包括した「統合医療 (integrated medicine)」の推進をうたっている(9)。

さらに、NCI では、がんの特化した CAM を行う Office of Cancer CAM (OCCAM) が1998年に設立された。ディレクターの Jeffrey D. White 博士によれば、NCCAM と連携する形で、2005年9月現在、94のがんのCAMに関する無作為化対照比較臨床試験(RCT: randomized controlled trial)を主とした臨床試験が行われている(9)。対象となる癌種別では、がん一般が20件、脳腫瘍が15件、乳がんが10件、血液腫瘍が7件、前立腺がんが7件と上位を占める。試験の進行状況は第II相が54件と最も多く、第III相が13件、第I相が10件である(9)。また、用いられているCAMの種類では機能性食品が大半を占めている。今後は逐次、結果が公表されていくと思われる。

おわりに

現在アメリカ医師会のみならず、わが国の医療従事者の間にも食品の効能をきちんと科学的に検証すべきであるという考え方が広まりつつある。すなわち、各

種サプリメントを頭から否定したり、無視したり、強い規制をかけたりするよりも、むしろ、患者の立場に立ってこれら未確認のものを基礎的さらには臨床医学的に厳密に科学検証した上で、取舍選択するという地道な努力が必要であると思われる。一方、米国では巨額の国家予算をつけて食品などの天然物の臨床試験を開始している。また、たとえ夾雑成分が混合していても安全性と有効性が証明されれば植物性医薬品として認めていこうという薬事政策の転換が行われている。最後に、以前お会いした NCCAM の所長 Straus 博士が語った言葉を記載しておく。「われわれ米国は、日本の薬理学に大いに期待している。日本は、米国よりも歴史が古く、漢方をはじめとする天然物の宝庫である。臨床試験は私たちに任せて、どしどし有望な天然物を紹介してほしい。天然物もそのまま医薬品になる時代が来たんだ」

文 献

- 1) Suzuki N. Evid Based Complement Alternat Med. 2004;1:113-118.
- 2) 鈴木信孝. 医学のあゆみ. 1999;191:293-297.
- 3) Eisenberg DM, et al. JAMA. 1998;280:569-1575.
- 4) 蒲原聖可. 代替医療. 中公新書; 2002. p. 30-35.
- 5) 住吉義光. 日本補完代替医療学会誌. 2006;3:23-26.
- 6) Hyodo I, et al. J Clin Oncol. 2005;23:2645-2654.
- 7) Shoji T, et al. Food Chem Toxicol. 2004;42:959-967.
- 8) 谷川啓司. 日本補完代替医療学会誌. 2007;3:137-145.
- 9) 伊藤壽記, 他. 日本補完代替医療学会誌. 2006;3:27-31.