

## 追加関連論文

(酢酸 - トコフェロール)

## 総論

- 1 Traber MG. **Vitamin E**. *Modern nutrition in health and disease*, 9th edition. Baltimore, MD: Williams & Wilkins. (1999) : 347-362.

この章ではビタミン E に関連する構造機能（抗酸化作用、リポタンパク輸送、ヒトにおける役割）について述べられている。

- 2 Tomassi G, Silano V. **An assessment of the safety of tocopherols as food additives**. *Food and chemical toxicology*. (1986) 24(10-11): 1051-1061.

化学的・物理的性質、自然における存在、市販製品、食事からの摂取量、薬物動態と代謝、生物作用、*in vitro* の抗酸化活性、推奨一日摂取許容量、ビタミン D・K との相互作用、毒性試験（急性、亜慢性、慢性・発がん性、変異原性、繁殖・催奇形性、高用量摂取したヒトに関する知見）について記載。トコフェロール類は安全な食品添加物だと結論している。

- 3 Bendich A, Machlin L J. **Safety of oral intake of Vitamin E**. *Am J Clin Nutr*. (1988) 48 : 612-619.

動物実験ではビタミン E の毒性は低く、変異原性、発がん性、催奇形性がないことが分かっている。ヒトにおける二重盲検試験や他の大規模な経口投与実験でも 3,200 mg/日のような多量でも副作用はほとんどないことが確認されている。ビタミン E 投与が血清脂質やリポタンパク質濃度に影響するという報告もあるが、そのデータは信頼性が低い。ビタミン E の経口投与はビタミン K 欠乏による凝固障害を悪化させるのでそのような場合ビタミン E の多量投与は禁忌となる。ビタミン K 欠乏でないヒトにおいてはビタミン E は凝固障害は起こさない。

- 4 Kappus H, Diplock A T. **Tolerance and Safety of Vitamin E : A Toxicological Position Report**. *Free Radical Biology & Medicine* (1992) 13 : 55-74.

ビタミン E の毒性は極めて低いと考えられる。動物実験では変異原性、催奇形性、発がん性がないことが証明されており、臨床実験でも 100~300 mg/日程度の投与量

は無害であると考えられる。多数のヒトを対象にした二重盲検試験で、3200 IU/日以上の多量ビタミンEを経口投与しても有害作用は見られなかった。ただし、吸収不良や抗凝血薬療法によるビタミンE欠乏症ではビタミンEの多量経口投与は凝固障害を悪化させることがある。このような患者に対してはビタミンEの高用量摂取は禁忌である。

## 体内動態

〈吸収：酢酸 $\alpha$ -トコフェロール〉

- 5 Blomstrand R, Forsgren L. **Labelled tocopherols in man.** *Internat. Z. Vit. forschung* (1968) 38 : 328-344.

胸管にカニューレを挿入した患者にトコフェロール誘導体(酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロールを含む)を投与したところ、リンパ管におけるトコフェロール及びその誘導体の回収率は、24 時間に 21.3-90.9%であった(酢酸 *dl*- $\alpha$ -トコフェロールは 28.5%)。回収された放射能の大部分はカイロミクロンで認められ、リンパへの吸収は主に投与後 2~8 時間の間で生じた。また、クロマトグラフィーで分析したところ、酢酸トコフェロールを投与した場合には、トコフェロールとして回収されていたことが分かった。

これらの結果は、ヒトにおいて、トコフェロールはリンパ管経路を通して吸収されるが、その際、酢酸トコフェロールは分割され、トコフェロールとなって吸収されることを示している。

〈吸収：酢酸 $\alpha$ -トコフェロール〉

- 6 美濃 真、北川 真、玉井 浩、三木正之. 三種類のビタミン E 製剤のヒトにおける Bioavailability の比較. *現代医療* (1988) 20 : 3353 - 3359

健康成人 12 名に酢酸 *dl*- $\alpha$  トコフェロール、酢酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロール、*d*- $\alpha$ -トコフェロールを経口投与し、血漿および赤血球中のビタミン E 値を測定し、バイオアベイラビリティを検討したところ、いずれも *d*- $\alpha$ -トコフェロール群の濃度が最も高かった。

〈吸収：酢酸 $\alpha$ -トコフェロール〉

- 7 Kiyose C, Muramatsu R, Kameyama Y, Ueda T, Igarashi O. **Biodiscrimination of  $\alpha$ -tocopherol stereoisomers in humans after oral administration.** *Am J Clin Nutr.* (1997) 65 : 785-789.

7 名の健康成人女性(21~37 歳)に RRR- $\alpha$ -トコフェロール又は all-rac-酢酸  $\alpha$ -トコフェロールを経口投与し、血清及びリポタンパク質中の  $\alpha$ -トコフェロール立体異性体の濃度変化を調査した。28 日間、3 期間で構成されておりそれぞれの実験の間に 3 ヶ月の脱退期間を設けた。第 1 期間：RRR- $\alpha$ -トコフェロール 100 mg/日、第 2 期間：all-rac-酢酸  $\alpha$ -トコフェロール 100 mg/日、第 3 期間：all-rac-酢酸  $\alpha$ -トコフェロール 300 mg/日投与された。血漿及びリポタンパク質中の  $\alpha$ -トコフェロール立体異性体濃度測定したところ、RRR- $\alpha$ -トコフェロールの生物学的利用率は、all-rac-酢酸

$\alpha$ -トコフェロールより大きいということがわかった。また、血漿中の RRR or all-rac- $\alpha$ -トコフェロール濃度の増加から、生物学的利用率が評価され、投与量 100 mg/日の RRR- $\alpha$  トコフェロールの生物学的利用率は投与量 300 mg/日の all-rac-酢酸  $\alpha$ -トコフェロールのものと差がないことがわかった。2 R 異性体と少量の 2 S 異性体は all-rac-酢酸  $\alpha$ -トコフェロールを投与された被験者の血漿リポタンパク質から検出された。

〈吸収：酢酸  $\alpha$ -トコフェロール〉

- 8 Burton GW, Traber MG, Acuff RV, Walters DN, Kayden H, Hughes L, Ingold KU. **Human plasma and tissue  $\alpha$ -tocopherol concentrations in response to supplementation with deuterated natural and synthetic vitamin E.** *Am J Clin Nutr* (1998) 67 : 669-684.

この研究では、ヒトにおける天然と合成ビタミン E の比較をおこなっている。重水素標識したビタミン E の混合物 (RRR-酢酸  $\alpha$ -トコフェロール及び all-rac-酢酸  $\alpha$ -トコフェロールの等モル量) を投与し、血漿及び組織中のビタミン E をそれぞれ計測した。

5 人の成人 2 グループに対し、一方はこの混合物 30 mg を単回投与、もう一方は同じ用量を 8 日間投与し、その 1 ヶ月後には投与量を 10 倍量 (300 mg) とし、それぞれ単回又は 8 日間投与した結果、どちらも血漿中の割合 (天然 : 合成比) は最終投与時以降、1.5-1.8 から 2 に増加した。

手術前 41 日間、150 mg/日投与された 22 人の患者に関する待機手術研究において、組織中の割合 (天然 : 合成比) は血漿中より低くなり、重水素標識された  $\alpha$ -トコフェロールの割合は、胆嚢と肝臓を除き全ての組織で低かった。

末期患者に 30 mg/日、361 日投与したところ、検死において血漿中、組織中の天然 - 合成比はそれぞれ 2.06、 $1.71 \pm 0.24$  であり、同様に 300 mg/日、615 日投与した場合には、それぞれ 2.11、 $2.01 \pm 0.17$  であった。これらの結果は、天然のビタミン E が合成の約 2 倍の活性があることを示唆し、この比は一般に認知されている比 (1.36 : 1.00) に比べ有意に高い。

〈分布：酢酸  $\alpha$ -トコフェロール〉

- 9 Traber MG, Burton GW, Ingold KU, Kayden HJ, **RRR- and SRR- $\alpha$ -tocopherols are secreted without discrimination in human chylomicrons, but RRR- $\alpha$ -tocopherol is preferentially secreted in very low density lipoproteins.** *J.Lipid.Res* (1990) 31 : 675-685.

5 人の被験者に 2 種類の酢酸トコフェロール ((酢酸  $d_6$ -RRR- $\alpha$ -トコフェロール、酢酸  $d_3$ -SRR- $\alpha$ -トコフェロール) を各 50 mg 投与し、血漿及びカイロミクロン中のそれぞれの濃度を測定した結果、初日、血漿中の  $d_6$  濃度は  $d_3$  濃度の 4 倍であり、4 日目以降は、 $d_3$  濃度が  $d_6$  濃度より早く減少したことにより  $d_6/d_3$  の割合が増加した。

赤血球中の濃度も  $d_6$  の方が高くなった。

これらの結果は、RRR- $\alpha$ -トコフェロールと SRR- $\alpha$ -トコフェロールは人の肝臓のカイロミクロンで区別されることなく分泌されるが、RRR- $\alpha$ -トコフェロールの方が SRR- $\alpha$ -トコフェロールに比べ、VLDL に優先的に組み込まれ、分泌されることが示唆された。

〈分布：酢酸  $\alpha$ -トコフェロール〉

- 1 0 Taraber MG, Burton GW, Hughes L, Ingold KU, Hidaka H, Malloy M, Kane J, Hyams J, Kayden HJ. **Discrimination between forms of vitamin E by humans with and without genetic abnormalities of lipoprotein metabolism.** *J.Lipid Res.* (1992) 33 : 1171-1182.

さまざまな形態のビタミン E の代謝について研究するために、4 人の一般人、1 人のリポタンパクリパーゼ（脂質分解酵素）欠損症の患者、3 名のアポリポタンパク質 B-100 産生異常の患者に対して、3 種（酢酸  $d_6$ -RRR- $\alpha$  トコフェロール、酢酸  $d_3$ -SRR- $\alpha$  トコフェロール、 $d_2$ -RRR- $\gamma$  トコフェロール）の異なる量のラベルされたトコフェロールを経口投与した。一般人において、3 種すべてのトコフェロールは吸収されカイロミクロン中に同じ率で分泌される。 $d_2$ -RRR- $\gamma$  トコフェロール及び酢酸  $d_3$ -SRR- $\alpha$  トコフェロール濃度は、他のリポタンパク分画と同様にピークに達し、減少していくが、それらは酢酸  $d_6$ -RRR- $\alpha$  トコフェロールの 2~4 倍の速さである。両患者群においては、吸収される際のそれぞれのトコフェロールの識別能が欠けていた。

これらの結果より吸収時、カイロミクロン中への分泌において 3 種のトコフェロール間の区別はないが、後に RRR- $\alpha$  トコフェロールは“VLDL”に選択的に取り込まれることを示した。この“VLDL”の異化作用は、血漿中の RRR- $\alpha$  トコフェロール濃度を調整する。

〈分布：酢酸  $\alpha$ -トコフェロール〉

- 1 1 Cheesman KH, Holley AE, Kelly FJ, Wasil M, Hughes L, Burton G. **Biokinetics in human of RRR-alpha-tocopherol: the free phenol, acetate ester, and succinate ester forms of vitaminE.** *Free Radical Biology & Medicine.* (1995) 19(5) : 591-598.

健常者に RRR- $\alpha$  トコフェロールとその酢酸エステルを経口投与し、投与後 51 時間に静脈血を採取した。RRR- $\alpha$  トコフェロールは酢酸エステルと遊離型フェノールから同様の割合で吸収され、12 時間で血漿濃度が最大となった。RRR- $\alpha$  トコフェロールの吸収の程度は、絶対的には変化しているが、相対的にはどちらの形態もよく一致しており、血漿中における相対的バイオアベイラビリティは 1.0 であった。赤血球中における RRR- $\alpha$  トコフェロール濃度は、両化合物とも約 27 時間で最大となった。

〈吸収： $\alpha$ -トコフェロール〉

- 1 2 Kelleher J, Losowsky MS. **The absorption of  $\alpha$ -tocopherol in man.** *Br J Nutr.* (1970) 24 : 1033-1047.

絶食させた患者に dl- $\alpha$ -トコフェロールを経口投与したところ、糞便中の放射能の 70%以上が未変化体であった。 $\alpha$ -トコフェロールの吸収は、脂肪便がみられない患者に比べ、脂肪便がみられる患者で有意に低く、脂肪便症の程度と  $\alpha$ -トコフェロールの吸収との間に意義深い相関関係がみられた。また、血漿中放射能は投与後 6～12 時間に最大に達した。投与量の 6%未満は尿中に排泄された。

〈分布： $\alpha$ -トコフェロール〉

- 1 3 Macmahon MT, Neale G. **The absorption of  $\alpha$ -tocopherol in control subjects and in patients with intestinal malabsorption.** *Clinical Science.* (1970) 38 : 197-210.

ラベルした  $\alpha$ -トコフェロールをコントロール群 7 名と吸収不良患者 23 名に投与した結果、コントロール群では 1～3 時間で血漿中に放射能が検出され、5～9 時間に最高濃度に達した後、半減期 53 時間で急激に減少した。吸収率は 55.0～78.6%であった。また、胆道閉塞の患者では  $\alpha$ -トコフェロールの吸収は低く、膵外分泌機能不全の患者よりもいくらか低かった。小腸粘膜に異常のある患者の吸収不良は、脂肪便の程度と関連していた。3 日間で尿から回収された放射能は、投与量の 0.0～21.4%であり、吸収の程度と関連があった。

〈分布： $\alpha$ -トコフェロール〉

- 1 4 Traber MG, Ramakrishnan R, Kayden HJ. **Human plasma vitamin E kinetics demonstrate rapid recycling of plasma RRR- $\alpha$ -tocopherol.** *Proc Nat Acad Sci USA* (1994) 91 : 10005-10008.

ヒトにおけるビタミン E 輸送の動態モデルについて、ラベルした  $\alpha$ -トコフェロールの異性体 (RRR-, SRR-) による研究データを用いて論じている。

一般人において、どちらの  $\alpha$ -トコフェロールもカイロミクロン中に似通った濃度で存在しているが、24 時間までに RRR-はより高い濃度となる。これは、RRR-は選択的に VLDL と結合し、血漿中へ分泌されることによる。

家族性のビタミン E 欠損患者 3 人における、RRR-及び SRR- $\alpha$ -トコフェロールの血漿中濃度は、対照群の SRR- $\alpha$ -トコフェロールと同様に減少した。対照群 6 人において、標識 RRR- $\alpha$ -トコフェロール ( $0.4 \pm 0.1$  pool/day) の消失割合は、SRR- $\alpha$ -トコフェロール ( $1.2 \pm 0.6$  pool/day) に比べ有意に遅かった。対照群におけるこれら 2 種の割合の差 ( $0.8 \pm 0.6$ ) は、血漿から去った RRR- $\alpha$ -トコフェロールが再び戻ってくる割合と推定される。

対照群の血漿における標識 RRR- $\alpha$ -トコフェロールの濃度はゆっくりと変化したが、これらのデータは RRR- $\alpha$ -トコフェロール、SRR- $\alpha$ -トコフェロール両方の速やかに血漿中からなくなったが、新生する VLDL のように、RRR- $\alpha$ -トコフェロールのみが再び血漿中へ戻ってくるということを示している。この RRR- $\alpha$ -トコフェロールの再生利用が一日に  $\alpha$ -トコフェロール 1 pool の理由となっている。

〈代謝、排泄：酢酸  $\alpha$ -トコフェロール〉

- 1 5 Traber MG, Elsner A, Brigelius-Flohe R. **Synthetic as compared with natural vitamin E is preferentially excreted as  $\alpha$ -CEHC in human urine: studies using deuterated  $\alpha$ -tocopheryl acetates.** *FEBS letter* (1998).

$\alpha$ -CEHC (2,5,7,8-tetramethyl-2(2'-carboxyethyl)-6-hydroxychroman) は、フィチル基が切断されたビタミン E の尿中排泄物である。天然と合成のビタミン E が同じように  $\alpha$ -CEHC に転換されるかどうかを調べるため、6 人の被験者に対しそれぞれ 150 mg の RRR- 及び all-rac- 酢酸  $\alpha$ -トコフェロールを摂取させた。その結果、服用量に従って、血漿中には  $d_3$ RRR- $\alpha$ -トコフェロールが高濃度に検出され、尿中には  $d_6$ all-rac- $\alpha$  トコフェロール由来の  $\alpha$ -CEHC が高濃度に検出された。このため、天然に比べ合成ビタミン E は、優先的に  $\alpha$ -CEHC に代謝され排泄される。

〈代謝、排泄：酢酸  $\alpha$ -トコフェロール〉

- 1 6 Eichhorn J, Lee R, Dunster C, Basu S, Kelly FJ. **Alpha- and gamma-tocopherol plasma and urinary biokinetics following alpha-tocopherol supplementation.** *Annals of the New York Academy of Science* (2004)1031: 339-340.

$\alpha$ -及び  $\gamma$ -トコフェロールの血漿中濃度及び尿中のトコフェロール代謝物濃度を調査することを目的とし、38 人に酢酸  $\alpha$ -トコフェロール (15, 100, 200, 400 mg) を 21 日間経口投与した。血漿中では  $\alpha$ -トコフェロール濃度は増加し、 $\gamma$ -トコフェロール濃度は減少した。尿中では  $\alpha$ -CEHC 及び  $\alpha$ -QL 濃度が投与量に依存して増加したが、 $\gamma$ -CEHC 濃度は、投与量の変化によらず変わらなかった。

投与量が増加 ( $\geq 15$  mg) するのに伴ってみられる血漿中の  $\alpha$ -トコフェロール濃度の上昇及び  $\gamma$ -トコフェロール濃度の減少は、最近発見された *in vivo* で唯一見られる活性、すなわち  $\alpha$ -トコフェロールの  $\gamma$ -トコフェロールへの置換を示唆している。 $\gamma$ -トコフェロールの減少は  $\gamma$ -CEHC の排泄を増加させないが、このことは  $\gamma$ -トコフェロールの  $\gamma$ -CEHC 以外の物質への分解や他の排泄経路の存在をほのめかしている。一方、尿中の  $\alpha$ -CEHC の排泄量は血漿中の  $\alpha$ -トコフェロール濃度と互いに関連しているため、体の要求量や蓄積能力を超える  $\alpha$ -トコフェロール量を反映する。

〈代謝、排泄： $\alpha$ -トコフェロール〉

- 17 Schultz M, Leist M, Petrzika M, Gassmann B, Brigelius-Flohe R. **Novel urinary metabolite of  $\alpha$ -tocopherol, 2,5,7,8-tetramethyl-2(2'carboxyethyl)-6-hydroxychroman, as an indicator of an adequate vitamin E supply?** *Am J Clin Nutr* (1995) 62 : 1527-1534.

ここでは、ビタミンE摂取後のヒトの尿中に現われる $\alpha$ -トコフェロールの主な尿代謝物である $\alpha$ -CEHCについて述べられている。ヒトにおける $\alpha$ -トコフェロール摂取、 $\alpha$ -トコフェロールの血漿中濃度、 $\alpha$ -CEHCの尿中排泄の相互関係をみるため、ヒトにRRR- $\alpha$ -トコフェロールを0~800 mg/日投与した。

その結果を HPMC、GC-MS で分析したところ、 $\alpha$ -トコフェロールの血漿域濃度が7~9  $\mu$  mol/gを超えたときに $\alpha$ -CEHCのみが排泄された。この濃度は $\alpha$ -トコフェロールを一日50~150 mg摂取した際に現われる。

また、 $\alpha$ -CEHCの排泄は血漿中のビタミンEの飽和結合能の指標となり、最適なビタミンE摂取量の指標になるであろう。



## ヒトにおける知見

〈CRN(米国)が UL 設定の根拠としている論文〉

- 1 8 Gillilan RE, Mondell B, Warbasse JR. **Quantitative evaluation of vitamin E in the treatment of angina pectoris.** *Am Heart J.* (1977) 93 : 444-449.

安定狭心症患者 48 名に二重盲検・クロスオーバー試験を 6 ヶ月間行った。患者にはコハク酸 *d*- $\alpha$ -トコフェロールを 1,600 IU/日投与した。その結果、運動能力の増大、左室機能の改善はみられず、胸痛頻度も減少しなかった。一方、ビタミン E 治療による副作用は認められなかった。

〈SCF(EU)が UL 設定の根拠とした文献〉

- 1 9 Meydani SN, Meydani M, Blumberg JB, Leka LS, Pedrosa M, Diamond R, Schaefer EJ. **Assessment of the safety of supplementation with different amounts of vitamin E in healthy older adults.** *Am J Clin Nutr.* (1998) 68 : 311-318.

65 歳以上の老人 88 人に all-rac- $\alpha$ -トコフェロールを 60、200、800 IU/日 (55、182、727 mg/日) を 4 ヶ月間投与して、健康状態、栄養状態、肝臓酵素機能、甲状腺ホルモン、クレアチニン濃度、血清自己抗体、好中球による *Candida albicans* の殺作用、出血時間を観察した。その結果、ビタミン E 投与による影響や副作用は見られなかった。上記条件でのビタミン E の安全性が確認できた。

〈EVM(英国)が UL 設定の根拠とした文献〉

- 2 0 Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. **Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS).** *Lancet.* (1996) Mar 23;347(9004) : 781-786.

ビタミン E はその LDL の抗酸化作用により、閉塞性動脈硬化症の予防の役割があると考えられている。高用量の  $\alpha$ -トコフェロールの投与が虚血性心臓疾患を持つ患者の心筋梗塞等のリスクを軽減するという仮説を検証した。

CHAOS は冠動脈硬化症患者 2002 名に対し、プラセボ又は  $\alpha$ -トコフェロールを 510 日間 (中央値)、400 又は 800 IU/日投与を行い、心筋梗塞発生のリスクを調べたところ、心筋梗塞発症のリスクの低下が見られた。また、ビタミン E 摂取による悪影響は報告されていない。

〈厚生労働省(日本)のUL設定の根拠となった論文〉

- 2 1 Morinobu T, Ban R, Yoshikawa S, Murata T and Tamai H. **The safety of high-dose vitamin E supplementation in healthy Japanese male adults.** *J Nutr Sci Vitaminol.* (2002)

48: 6-9.

健康成人男性に対してビタミンEを大量に投与し、その安全性について検討した。対象は、*d-α*-トコフェロール1200 IU (800 mg *d-α*-トコフェロール) を28日間連日経口投与した成人男性14名およびコントロール8名である。*α*-トコフェロールを摂取された人は投与期間中異常はみられなかったが、服用中は血漿中および血小板中の*α*-トコフェロールは著明な増加を認めた。血液凝固能および血小板凝集能には影響を与えず、また臨床的な副作用および一般血液検査上の異常も認められなかった。健康成人男性に対する28日間の*d-α*-トコフェロール1200 IUの大量投与は安全であることが示唆された。

〈健康人に対する影響〉

2 2 Cohen HM. **Fatigue caused by vitamin E?** *Calif. Med.* (1973) 119 : 72.

毎日 800 IU のビタミン E の治療を始めて一週間後、驚くほどの虚弱と疲労感を感じた。ビタミン E の投与を中止するとその症状はおさまった。このことから、すべての患者に同様にビタミン治療を行うことはやめなければならないと考えた。また、ビタミン許容量を減らせば疲労感も減ると考えた。ビタミンを多量に摂取することへの価値観に警鐘を示した。

〈健康人に対する影響〉

2 3 Briggs MH, Briggs M. **Are vitamin E supplements beneficial?** *Med J Aust.* (1974) 1: 434-437.

ヒトの健康と病気におけるビタミンEの働きをまとめた。1)トコフェロールの生化学、2)組織及び食品中のトコフェロール、3)ヒトの病気におけるトコフェロール、4)考えられる危険、の項目で解説した。ビタミンE投与により症状が悪くなることはまずない。トコフェロールが組織の生化学や心血管疾患発症に良い影響を与えるという事実も確認されていない。副作用はほとんど報告されていないが、評価が困難な危険性はいくつか考えられる。今後ビタミンEサプリメントの利点が明確にされなければ、トコフェロール剤の摂取は薦められない。

〈健康人に対する影響〉

2 4 **Vitamin E supplements and fatigue.** *N Engl J Med.* (1974) 290 : 579-580.

(Cohen HM の Letter (Fatigue caused by vitamin E? *Calif. Med.* (1973) 119 : 72. (追加関連論文 2 2) に関する報告)

(1) Briggs M.

健康な若年男性 8 人に酢酸 *d-α*-トコフェロール 800 IU/日を投与した結果、3 週

間後、酢酸トコフェロールを投与した2人に重度の疲労と衰弱が認められた。いずれも投与後7、14日の血清クレアチンキナーゼが上昇していたが、これらはクレアチン尿症に伴うものであった。本所見は、骨格筋にある程度の損傷を引き起こす可能性を示唆するものである。

(2) Ayres S, Mihan R.

10年間にわたり、皮膚病のあるヒトに対するビタミンEの臨床効果を調査した。一日400~800 IU又はそれ以上のビタミンEを摂取すると、何人かは数年間悩まされ続けてきた激しい夜間の下肢痙攣が消え、ビタミンEの摂取を止めると再発する傾向がみられた。これまで何百もの患者に400~1,600 IU/日のビタミンEを投与しているが、筋肉の衰弱や疲労は一例もみられていない。

〈健全人に対する影響〉

2 5 Farrell PM, Bieri JG. **Megavitamin E supplementation in man.** *American Journal of Clinical Nutrition.* (1975) 28 : 1381-1386.

ビタミンEの毒性や効果を評価するため、28人の成人ボランティアに100-800 IU/日のトコフェロールを平均3年間投与した。その結果、被験者の半分は体調が良くなったとしているが、一貫して特別な効果はみられておらず、もう半分は、変化はみられなかった。また、有害な副作用に関しては、認められなかった。

〈健全人に対する影響〉

2 6 Tsai AC, Kelley JJ, Peng B, Cook N. **Study on the effect of megavitamin E supplementation in man.** *The American Journal of clinical Nutrition.* (1978) 31 : 831-837.

健康な大学生202名に酢酸dl- $\alpha$ -トコフェロール600 mg/日(600 IU/日)を4週間経口投与した結果、男女ともに血清甲状腺ホルモンの低下、女性に血清トリグリセリド値の上昇がみられた。ただし、経口避妊薬を服用している女性には血清甲状腺ホルモンの低下はみられなかった。

〈健全人に対する影響〉

2 7 Stampher MJ, Willett W, Castelli WP, Taylor JO, Fine J, Hennekens CH. **Effect of vitamin E on lipids.** *Am J Clin Pathol.* (1983) 79 : 714-716.

最近の臨床報告では、ビタミンE投与により高濃度脂質タンパクコレステロール(HDL-C)が上昇するとされている。HDL-Cと冠状動脈性心臓病の効果を検証するため、健康者30名にビタミンE 800 IU/日を16週間投与した。その結果、健康成人において、ビタミンEは血清脂質を変化させないことが示された。

〈健常人に対する影響〉

2 8 Ernst E, Matrai A. **Einflub von alpha-tocopherol (Vitamin E) auf die fliebeeigenschaften des blutes.** *Therapiewoche* (1985) 35 : 5701-5702.

( $\alpha$ -トコフェロール (ビタミン E) の血流への影響)

健常人 10 名に  $\alpha$ -トコフェロール 800 mg/日を 4 週間経口投与した結果、投与中及び投与後赤血球変形能及び  $\alpha$ -トコフェロール値の有意な上昇が認められた。

〈健常人に対する影響〉

2 9 Hale WE, Perkins LL, May FE, Marks RG, Stewart RB. **Vitamin E effect on symptoms and laboratory values in the elderly.** *J Am Diet Assoc.* (1986) 86 : 625-629.

歩行可能な高齢者にアンケート調査を実施し、ビタミン E の使用と内科的疾患の関係を調査した。ビタミン E 服用者 369 名、非服用者 1,861 名の情報から、両グループ間で臨床的疾患に違いはみられなかったが、ビタミン E 服用者の男性何人かが息切れ及び狭心症を訴えた。また、生化学的パラメータについて年齢・性別を調整すると、男性のビタミン E 服用者と非服用者で血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (SGOT) に有意差が認められた。

〈健常人に対する影響〉

3 0 Kitagawa K, Mino M. **Effect of Elevated d-Alpha(RRR)-Tocopherol Dosage in Man.** *J Nutr Sci Vitaminol* (1989) 35 : 133-142.

健康な学生被験者 19 名のうち 14 名に 1 日あたり 600mg (900IU) の RRR- $\alpha$ -トコフェロールを、5 名にプラセボカプセルを 12 週間投与した。

血漿、赤血球 (RBC)、白血球の  $\alpha$ -トコフェロールは投与開始後 4 週間で最高値に達し、普通の 2.5~3 倍となり、以後、一定した。

甲状腺、肝臓、腎臓機能、凝固能、免疫グロブリンレベルは変化がなく、健康状態も維持した。この間、 $\gamma$ -トコフェロールは血漿と RBC で減少していた。対照群においてもまた、変化は起きなかった。

〈健常人に対する影響〉

3 1 Taylor HR, Tikellis G, Robman LD, MaCarty CA, McNeil JJ. **Vitamin E supplementation and macular degeneration: randomized controlled trial.** *BMJ* (2002) 325 : 11-14.

この研究はビタミン E 摂取が AMD (年齢性の黄斑) の進行を抑えるかどうか判定をするためにおこなった。55~80 歳の健常人 1193 名に対し、500 IU/日 (335 mg/

日  $d\text{-}\alpha$ -トコフェロール) 又はプラセボ投与を4年間行ったところ、日常のビタミンE摂取は、初期及び後期のAMD予防効果はない。また、2群間における有害事象に有意差は生じなかった。

〈健常人に対する影響〉

3 2 Moharana S, Moharana DN. **Letter to Editor:Hypervitaminosis E.** *Indian journal of physiology and pharmacology.* (1999) 43 (3) : 407-409.

3名の成人男女(32~47歳、男性1名、女性2名)がビタミンEを一日摂取許容量(25~50 mg/kg/日)を超えた過剰量(400~600 mg/kg/日)を3ヶ月~1年間摂取した後に、非対応的じん麻疹、軽度の発作や間歇的頭痛等になった臨床症例を紹介している。その3例は、ビタミンEの摂取を止めることにより症状が回避できた。

〈大規模研究〉

3 3 GISSI Prevention Investigators. **Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico.** *Lancet* (1999) Aug 7 ; 354 (9177) : 447-55.

GISSIは、心筋梗塞患者2,830名にビタミンE(300 mg/日)を3年半投与した結果、心筋梗塞再発リスクに影響を及ぼさなかった。

〈大規模研究〉

3 4 Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. **Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.** *N Engl J Med.* (2000) Jan 20 ; 342(3) : 154-60.

ビタミンEの摂取が、心疾患などのリスクを低減するかどうかの研究がおこなわれている。心筋梗塞、糖尿病などに一度かかり、それに加えて危険因子が一つ以上あるような心臓血管のハイリスク集団で55歳以上の男女9297人を2つのグループに分け、一方に天然ビタミンEを400 IU/日、4.5年間与えた。

2群間でそれぞれの病気の発生率に差はなく、問題となるような副作用も生じなかった。

〈高用量投与実験〉

3 5 Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, Woodbury P, Growdon J, Cotman CW, Pfeiffer E, Schneider LS, Thal LJ. **A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study.** *N Engl J Med.* (1997) Apr 24 ; 336(17) : 1216-22.

中程度のアルツハイマー病患者 341 名に二重盲検・プラセボ投与方法を用い、セレギリン (10 mg/日)、 $\alpha$ -トコフェロール (2,000 IU/日) を 2 年間投与 (セレギリン、トコフェロール、セレギリン+トコフェロール、プラセボ) した。

それぞれの群間で心臓病、胃腸、皮膚および精神症状、血圧、心拍数、体重変化等を含む有害事象について統計学的な有意差はみらず、死亡率、死亡原因についても同様に差はみられなかった。

〈高用量投与実験〉

3 6 **Mortality in DATATOP: a multicenter trial in early Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Ann Neurol.* (1998) Mar;43(3) : 318-25.**

米国とカナダの 28 施設の 800 名の無処置の初期パーキンソン病患者について二重盲検・プラセボ投与方法を用い、患者に *dl*- $\alpha$ -トコフェロールを 2,000 IU/日投与した。その後の死亡率の観察を行ったところ、トコフェロールの投与群と非投与群の間に統計学的有意差は見られなかった。

〈最近の論文〉

3 7 Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. **Meta-Analysis: High-Dosage Vitamin E Supplementation May Increase All-Cause Mortality. *Annals of Internal Medicine* 142(1): 37-46. (Epub 2004 Nov 10.)**

ビタミン E 摂取は心疾患、がんの予防になると言われているが、ビタミン E の高用量摂取のいくつかの試験では、死亡率の増加について統計学的な有意差を示さなかったことから、無作為抽出した対象臨床試験で得られたデータを基に、ビタミン E 摂取と死亡率との用量相関性について調査した。調査概要は、Pub Med から 1966 ~2004 年の範囲で検索を行い、臨床試験 19 件 (ビタミン E 単独試験 (9 件)、他のビタミンやミネラルとの複合試験 (10 件))、参加者数 135,967 人、ビタミン E 投与量 16.5~2,000 IU (平均 400 IU) について分析を行った。

調査の結果、11 件中 9 件における高用量 ( $\geq 400$  IU/日) のビタミン E 投与で、死亡率が増加していた。また、150 IU/日以上以上の投与量で、用量依存的にリスクが増加することが示された。高用量投与の試験は、多くの場合、小規模で、慢性病を持った患者に対し行なわれたものである。また、健康人に対する所見は不確かで、危険増加の閾値の正確な評価は難しい。したがって、高用量 ( $\geq 400$  IU/日) のビタミン E 摂取は死亡率を引き上げるので、避けるべきである。

〈最近の論文〉

3 8 **Effect of Long-term Vitamin E Supplementation on Cardiovascular Events and Cancer. *Journal of the American Medical Association* (2005) 293(11): 1338-1347.**

本試験（Heart Outcome Prevention Evaluation-The Ongoing Outcomes [HOPE-TOO] 試験）は、血管疾患や糖尿病の 55 歳以上の約 9,541 名の患者を対象に、1993 年 12 月から 1999 年 4 月まで行われた HOPE 試験を、2003 年 5 月まで継続して行ったものである。対象者にビタミン E（400 IU/日）又はプラセボを摂取させ、長期のビタミン E の摂取によるがんや心疾患のリスク軽減について評価を行った。

その結果、血管疾患や糖尿病の患者にビタミン E を摂取させても、がんや心臓血管系疾病の予防にはならず、心不全のリスクが増加することがわかった。

〈最近の論文〉

- 3 9 Bairati I, Meyer F, Gelinas M, Fortin A, Nabid A, Brochet F, Mercier JP, Tetu B, Harel F, Masse B, Vigneault E, Vass S, del Vecchio P, Roy J. **A Randomized Trial of Antioxidant Vitamins to Prevent Second Primary Cancers in Head and Neck Cancer patients.** *Journal of the National Cancer Institute* (2005) 97(7): 481-488.

放射線治療を受けるステージ I 又は II の頭部又は頸部癌患者 540 人を対象に、 $\alpha$ -トコフェロール、 $\beta$ -カロテン又はプラセボ摂取群に分け、治療中（First phase）及び治療後（Second phase）、二重盲検・無作為化試験を行った。ベータカロテンについては、大規模臨床試験の途中で有害影響が報告されたため 1 年で中止した。

その結果、52 ヶ月間の期間で 113 名の被験者で新たながんが、119 名で再発が認められた。また、各群のがんのリスクは、試験の phase により異なった。つまり、First phase においてビタミン E を摂取した群はプラセボ群に比べ高い発症率であったが、摂取を中止した後の Second phase において、この群はプラセボ群に比べ低い発症率であった。

$\alpha$ -トコフェロールの摂取は頭部又は頸部に癌のある患者の二次原発癌の発症と生存期間に悪影響を及ぼす。