

カリウムの摂取制限を受けている患者でのグルコサミン硫酸塩使用の安全性

朝比奈泰子,^a 堀 里子,^{b,c} 澤田康文^{*,c}

Safety Assessment regarding Use of Glucosamine Sulfate by Patients Whose Dietary Potassium Intake is Restricted

Yasuko ASAHINA,^a Satoko HORI,^{b,c} and Yasufumi SAWADA^{*,c}

^aGraduate School of Interdisciplinary Information Studies, ^bInterfaculty Initiative in Information Studies, and ^cGraduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

(Received August 26, 2009; Accepted October 5, 2009)

Hyperkalemia is common in patients with renal disease, and is sometimes caused by dietary potassium intake. We aimed to determine and compare the content of potassium in nine brands of glucosamine supplements sold in the Japanese market and *via* the Internet. The potassium content was 0.165–3 mg per daily dose in Japanese products, which contained glucosamine hydrochloride or *N*-acetylglucosamine, while the content in foreign products, in which glucosamine was sulfated, was 197–280 mg. Our results show that the potassium content in glucosamine sulfate supplements can correspond to 20% of the maximum daily intake of potassium by patients on hemodialysis, because the products sometimes contain glucosamine as glucosamine sulfate potassium chloride for stabilization. Although it is not permitted to sell glucosamine sulfate as food in Japan, consumers can easily buy foreign products that contain glucosamine sulfate *via* the Internet, and those products rarely indicate the potassium content. Health professionals should pay attention to patients' use of glucosamine supplements, especially when patients' dietary potassium intake needs to be restricted.

Key words—glucosamine; potassium; hyperkalemia; dietary supplement

緒 言

一般に、カリウムの経口摂取量は 1950–3900 mg/day (50–100 mmol/day) とされているが、¹⁾ 腎疾患を有する患者、腎機能に影響を与える可能性のある薬剤服用中の患者では、通常のカリウム摂取量の範囲内であっても高カリウム血症が発症する場合がある。^{2,3)} 近年、サプリメントや健康食品の使用が拡大しているが、これらの製品においては栄養成分表示を行う場合も、ナトリウム以外のミネラルの表示は必須ではない。したがって、サプリメントや健康食品に含有されるカリウム量は記載されていないことがほとんどであり、カリウム摂取が制限される患者において、そのリスクを評価することができない。

われわれはインターネットによる薬剤師間情報交換・研修システム (Internet-based Pharmacist's In-

formation-Sharing System: i-PHISS) (登録薬剤師数約 11000 名)⁴⁾ 内において、2008 年より健康食品に関する情報の提供、医療従事者が経験した健康食品に関する有用性・安全性情報の収集を行っている。^{5,6)} この情報収集の中で、われわれはグルコサミンサプリメントを摂取した透析患者で血清カリウム値の上昇が認められたとの事例を得た。⁶⁾ グルコサミンは軟骨組織に含まれるアミノ単糖類で、足腰の痛みを和らげる目的でサプリメントとして頻用されている。⁷⁻⁹⁾ これまでに、グルコサミン摂取の関与が疑われる血清カリウム値上昇の文献報告はない。収集された事例におけるグルコサミンサプリメントと血清カリウム値上昇の因果関係も明確にならなかったが、本システムを通じて全国の登録会員へ類似事例の遭遇経験について情報提供を呼びかけたところ、さらに 2 件の報告が寄せられた。

グルコサミン摂取では、これまでにタンパク尿、血清クレアチニン濃度 (SCr) と血中尿素窒素 (BUN) の上昇といった腎機能障害の誘発が疑われ

^a東京大学大学院学際情報学府, ^b同院情報学環, ^c同院薬学系研究科

*e-mail: sawada@mol.f.u-tokyo.ac.jp

る症例が報告されている。¹⁰⁾ また、グルコサミンサプリメントのうち、グルコサミン硫酸塩ではその安定化にカリウムやナトリウムが必要であり、¹¹⁾ グルコサミン硫酸塩-塩化カリウム複合体 (glucosamine sulfate potassium chloride) としてサプリメントに配合される場合がある。以上から、グルコサミンによる血清カリウム値上昇のメカニズムとして、グルコサミンによる腎機能障害がカリウムの排泄低下をもたらす可能性や、グルコサミン硫酸塩含有サプリメント中のカリウムが直接影響を与える可能性が考えられた。

欧米諸国でのグルコサミンの有効性評価のための臨床試験では、グルコサミン硫酸塩が使用されることが多く、^{7,8)} したがって販売されている製品の多くもグルコサミン硫酸塩を含むものである。一方、本邦においてグルコサミンのうち食品として使用できるのは、「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質 (原材料) リスト」に掲載されているグルコサミン塩酸塩と *N*-アセチルグルコサミンのみである。¹²⁾ しかし、当該リストに掲載されていないグルコサミン硫酸塩を含む製品もインターネットで容易に購入が可能である。実際、インターネット上で販売されている米国製のグルコサミンサプリメントのうち、カリウム含有量が記載されている製品を探したところ、ある製品にはメーカーの1日推奨量あたり720 mgと無視できない量のカリウムが含まれていることがわかった。¹³⁾ これまでのところ、国内外ともにカリウムを含有するグルコサミン製品が透析を受けている患者や腎疾患を有する患者の病態に影響を与える危険性について注意喚起はなされていない。

われわれに寄せられた3事例は、いずれもグルコサミン含有製品の詳細や摂取期間等不明な点があり、血清カリウム値上昇との因果関係を明らかにできなかったが、複数の事例が報告されたことを鑑み、本研究では、国内外で製造されたグルコサミンを主成分とするサプリメント中のカリウム含有量を測定し、グルコサミンの化学形によるカリウム含有量の違いを検討するとともに、これらの製品が疾患患者の血清カリウム値に及ぼす影響を考察することを目的とした。

方 法

1. サンプル インターネット通信販売サイト「楽天市場」¹⁴⁾において、国外で製造されたグルコサミン硫酸塩含有と表示のあるサプリメントを4品目購入した (製品 A, B, C, D)。国内で製造された製品としては、健康関連商品のインターネット通信販売サイト「ケンコーコム」¹⁵⁾で売り上げ上位になっていた製品及び大手メーカーの製品を計5品目購入した (製品 E, F, G, H, I)。これらのうち製品 I は、i-PHISS で報告のあった事例の1つにおいて患者が摂取していた製品だった。国内製品のグルコサミンの化学形について、2品目 (製品 E, F) は塩酸塩、1品目 (製品 I) は *N*-アセチル体との表示があったが、そのほかの2品目については記載がなかったためメーカーへ問い合わせ、ともに塩酸塩であることが判明した。

2. 分析 誘導結合プラズマ発光分光分析法 (ICP 法) により各グルコサミン製品中のカリウム含有量を分析した。分析は㈱住化分析センター (大阪府中央区高麗橋4丁目6番17号) に依頼した。カプセル状のサンプルについては、カプセルの中身のみを分析した。

3. 一日摂取量あたりに含まれるカリウム量の算出 錠剤の製品については10錠あたりの重量を測定し、1錠あたりの重量を算出したのち、メーカーが推奨する一日摂取量 (最大量) に含まれるカリウム重量を算出した。

カプセルの製品については10カプセルの内容物のみの重量を測定し、1カプセルあたりの内容物重量を算出したのち、メーカーが推奨する一日摂取量 (最大量) に含まれるカリウム重量を算出した。

結 果

各製品中に含まれるグルコサミン量 (メーカーの表示による) 及び算出されたカリウム量を Table 1 に示した。グルコサミン硫酸塩を含む製品 (製品 A, B, C, D) の一日摂取量あたりのカリウム含有量は197–280 mg だった。一方、国内メーカーのグルコサミン製品 (製品 E, F, G, H, I) の一日摂取量あたりのカリウム含有量は0.165–3 mg だった。i-PHISS で報告のあった事例において患者が摂取していた製品 (製品 I) に含まれるカリウム量は、メー

Table 1. Contents of Potassium in Glucosamine Products

Products	Form	Country	Glucosamine chemical form (recommended dose per day)	Potassium (mg/day)	Other dietary ingredients
A	capsule	USA	Glucosamine sulfate (1500 mg)	197	chondroitin sulfate, methylsulfonylmethane
B	capsule	USA	Glucosamine sulfate (1500 mg)	280	not contained
C	tablet	USA	Glucosamine sulfate (2100 mg)	228	chondroitin sulfate
D	tablet	USA	Glucosamine sulfate (1500 mg)	210	chondroitin sulfate, methylsulfonylmethane, ascorbic acid
E	tablet	Japan	Glucosamine hydrochloride (1500 mg)	0.165	chondroitin, hyaluronan
F	tablet	Japan	Glucosamine hydrochloride (1500 mg)	2.3	chondroitin, hyaluronan, gelatin, ginger powder
G	tablet	Japan	Glucosamine hydrochloride (1500 mg)	0.25	not contained
H	capsule	Japan	Glucosamine hydrochloride (1200 mg)	3.0	chondroitin, gelatin, cat's claw extract
I	tablet	Japan	<i>N</i> -acetyl glucosamine (300 mg)	0.87	chondroitin, hyaluronan, gelatin

カーが推奨する一日摂取量あたり 0.87 mg とわずかなものだった。

考 察

今回分析対象としたグルコサミン硫酸塩を含む製品 A-D 中に含まれるカリウム量は 197–280 mg/day と、グルコサミン塩酸塩、*N*-アセチルグルコサミンを含む製品の 66–1700 倍だった。製品 A, C, D はグルコサミン硫酸塩以外にコンドロイチン硫酸やメチルスルフォニルメタンを含んでおり、カリウムはそれらに起因する可能性もあるが、同じくコンドロイチン硫酸を含む国内の製品中に含まれるカリウム量はわずかだったこと、メチルスルフォニルメタン中にカリウムは含まれないことから、グルコサミン硫酸塩に安定化のために含まれるカリウムの寄与が大きいと考えられた。¹¹⁾ これらのサプリメントの一日摂取量中に含まれるカリウム量は、カリウムが豊富に含まれるとされるキウイフルーツ 100 g (約 1 個)^{16,17)} と同程度であった。本邦において透析療法を受けている慢性腎臓病患者では、カリウム摂取量は 1500 mg/day 以下に制限されているが、¹⁸⁾ 今回分析したグルコサミン硫酸塩のサプリメントから 1 日の摂取上限量の約 20% のカリウムが摂取されることになる。このような患者では、カリウムを豊富に含む食品と同様に、グルコサミン硫酸塩を含むサプリメントの摂取も無視できず、十分に注意を払うべきであると考えられた。

腎疾患患者、腎機能に影響を与える薬剤服用中の患者において、トマト、トマトジュース、ノニジュース、バナナなどとの関連が疑われる高カリウム

血症の症例が報告されている。^{19–22)} これらの中には過剰摂取によるものもあるが、^{19,20)} 通常量の食品や健康食品摂取によるカリウム値の上昇を認めたケースもある。例えば、Muller ら (2000) は、カリウムの摂取制限を受けている慢性腎不全の患者が毎食前にショットグラス 1 杯分のノニジュースを摂取し、血清カリウム値の上昇、BUN の上昇、血清クレアチニンの上昇が起こった例を報告している。²¹⁾ ショットグラス 1 杯を 30 ml とすると、患者はジュースのみから約 180 mg/day のカリウムを摂取していたことになる。²³⁾ さらに、Hay ら (2002) は、COX-2 阻害剤 (ロフェコキシブ) と ACE 阻害剤 (エナラプリル) を服用し、毎日 1 本バナナを摂取していた患者における高カリウム血症による死亡例を報告している。²²⁾ 当該患者の食生活に関する詳細は不明であるが、標準的なバナナの可食部を約 100 g とすると、患者はバナナから 360 mg/day 程度のカリウムを摂取していたと考えられる。筆者らは、ロフェコキシブが患者の腎機能に影響を与え、エナラプリル及びバナナが複合的に患者の血清カリウム値上昇に寄与した可能性を指摘している。本研究において、グルコサミン硫酸塩を含むサプリメント中のカリウム量は、上記の 2 症例において因果関係が疑われる食品から患者が摂取していたカリウム量と同程度だった。血清カリウム値上昇のリスクの大きい患者においては、わずかなカリウム摂取量の増加であっても高カリウム血症を引き起こす可能性が示唆されるため、グルコサミン硫酸塩を含むサプリメントの標準的な量の摂取であっても無視できないと考えられる。

これまで健康成人における高カリウム血症発症との関連が疑われる食品として、オレンジジュースについて報告がある。²⁴⁾ 患者は 2.5 l/day と過剰量のオレンジジュースを摂取しており、オレンジジュースのみから 4500 mg/day のカリウムを摂取していたと考えられる。¹⁷⁾ 健康成人の場合、腎臓のカリウム排出能はおよそ 500 mEq/day (19500 mg/day) であるため、一般的に過剰なカリウムを摂取しなければ高カリウム血症には至らない。また、「日本人の食事摂取基準」(2010 年度版)によると、日本人(成人)のカリウム摂取目安量は男性が 2500 mg/day、女性が 2000 mg/day、目標量は 2700-3000 mg/day とされている。²⁵⁾ 今回分析したグルコサミンのサプリメントに含まれるカリウム量は最大 280 mg/day と上記の症例における摂取量や日本人の摂取目安量と比較するとわずかなものであり、健康成人においてはグルコサミンの摂取により高カリウム血症が起こる可能性は極めて低いと考えられる。

本研究において示されたように、国内メーカーから販売されているグルコサミン塩酸塩又は *N*-アセチルグルコサミンを含む製品に含まれるカリウムはわずかであり、患者が厳しいカリウム摂取制限を受けていた場合でも患者の病態に影響を与えることは少ないと考えられた。一方、グルコサミン硫酸塩を含む製品には比較的高用量のカリウムが含まれていたが、グルコサミン硫酸塩は「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質(原材料)リスト」に掲載されていないため、現在は国内で食品として販売することはできない。しかし、一般の消費者・患者でも国内でもインターネットサイトなどから容易にこれらの製品を入手可能であり、患者が使用する可能性も十分にあるだろう。実際、今回サンプルとした製品はいずれも国内のインターネットサイトで購入が可能であった。

本研究の発端となった i-PHISS で収集された事例のうち 1 事例で患者が摂取していた製品が特定されたが、これは *N*-アセチルグルコサミンを含むものでありカリウム含有量は微量だった。当該製品が血清カリウム値上昇に関与した可能性は低く、当該事例における患者の血清カリウム値上昇はグルコサミンサプリメント以外の原因によるものと思われた。

本研究で分析対象としたグルコサミン硫酸塩を含む製品の中でカリウム含有量の表示があったのは製

品 A のみであり、カリウムが含まれる製品であってもその含有量が表示されていない場合が多いと考えられた。また、今回測定した製品よりも多くのカリウムを含む製品が存在する可能性も否定できない。したがって、カリウム摂取制限が必要な患者におけるグルコサミンサプリメントの摂取には注意が必要だろう。さらに、患者において予期せぬ有害事象を回避するためにも、健康食品やサプリメントを製造・販売する企業は、カリウム等のミネラルについても含有量を積極的に表示することが望まれる。

謝辞 本研究は、日本学術振興会特別研究員奨励費(課題番号 21・8567)及び平成 20 年度科学研究費補助金・萌芽研究(課題番号 20650124)の研究助成を受けて実施した研究成果の一部であり、ここに謝意を表します。

REFERENCES

- 1) Ohta K., Tohma H., Usui A., "Korega Tousekino Shokuseikatu desu," 4th ed., Nankodo, Tokyo, 1995.
- 2) Ahmed J., Weisberg L. S., *Semin. Dial.*, **14**, 348-356 (2001).
- 3) Pal B., Hutchinson A., Bhattacharya A., Ralston A., *Br. Med. J.*, **311**, 1486-1487 (1995).
- 4) Ohtani H., Matsuda M., Kakehi M., Mori C., Masaoka T., Sawada Y., *Yakugaku Zasshi*, **122**, 185-192 (2002).
- 5) Asahina Y., Hori S., Ohtani H., Sawada Y., *Yakugaku Zasshi*, **129**, 773-780 (2009).
- 6) Asahina Y., Hori S., Sawada Y., *Yakugaku Zasshi*. (in press)
- 7) Towheed T., Maxwell L., Anastassiades T. P., Shea B., Houpt J., Welch V., Hochberg M. C., Wells G. A., *Cochrane Database Sys. Rev.*, Issue 4. Art. No.: CD002946. (2008).
- 8) Reginster J. Y., Deroisy R., Rovati L. C., Lee R. L., Lejeune E., Bruyere O., Giacovelli G., Henrotin Y., Dacre J. E., Gossett C., *Lancet*, **357**, 251-256 (2001).
- 9) Clegg D. O., Reda D. J., Harris C. L., Klein M. A., O'Dell J. R., Hooper M. M., Bradley J. D., Bingham C. O. 3rd., Weisman M. H., Jackson C. G., Lane N. E., Cush J. J., Moreland L. W., Schumacher H. R. Jr., Oddis C. V., Wolfe F., Molitor J. A., Yocum D.

- E., Schnitzer T. J., Furst D. E., Sawitzke A. D., Shi H., Brandt K. D., Moskowitz R. W., Williams H. J., *N. Engl. J. Med.*, **354**, 795–808 (2006).
- 10) Guillaume M. P., Peretz A., *Arthritis Rheum.*, **44**, 2943–2944 (2001).
- 11) Hout J. B., McMillan R., Wein C., Paget-Dellio S. D., *J. Rheumatol.*, **26**, 2423–2430 (1999).
- 12) Ministry of Health, Labour and Welfare: <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syokuten/040601/index.html>, cited 24 July 2009.
- 13) Glucosamine Sulfate (Extra Strength): <http://www.worldsuppli.jp/3750.html>, 25 August 2009.
- 14) Rakuten ichiba: <http://www.rakuten.co.jp/>, cited 24 July 2009.
- 15) Kenko.com: <http://www.kenko.com/index.html>, cited 24 July 2009.
- 16) Iida N., Akizawa T., Tsubakihara Y., “Shin Hyoujyun Touseki Ryouhou,” Chugai Igakusha, Tokyo, 2001.
- 17) “Shokuhin Seibunhyo 2008,” 5th ed., ed. by Kagawa Y., Kagawa Nutrition University Publishing Division, Saitama, 2008.
- 18) Japanese Society of Nephrology, *Jpn. J. Nephrol.*, **49**, 871–878 (2007).
- 19) Ejima A., Ito R., Sawaki H., Tanimoto K., Sasaki I., Hiraiwa T., Teramae J., Imagawa A., Hanafusa T., Nagatoya K., Inoue T., *Nippon Naibunpitsu Gakkai Zasshi*, **84**, 908, (2008).
- 20) Jones J. S., *J. Urol.*, **171**, 353 (2004).
- 21) Mueller B. A., Scott M. K., Sowinski K. M., Prag K. A., *Am. J. Kidney Dis.*, **35**, 310–312 (2000).
- 22) Hay E., Derazon H., Bukish N., Katz L., Kruglyakov I., Armoni M., *J. Emerg. Med.*, **22**, 349–352 (2002).
- 23) West B. J., Tolson C. B., Vest R. G., Jensen S., Lundell T. G., *Int. J. Food Sci. Nutr.*, **57**, 556–558 (2006).
- 24) Javed R. A., Marrero K., Rafique M., Khan M. U., Jamarai D., Vieira J., *Singapore Med. J.*, **48**, e293–e295 (2007).
- 25) Ministry of Health, Labour and Welfare: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/s0529-4.html>, cited 28 September 2009.