

エフェドラアルカロイドを含む個人輸入健康食品の医薬品成分に関する検討

小島 尚*, 関田 節子**

医薬品研究 Vol. 35. No. 1 別刷 (2004年)

財団法人 日本公定書協会

エフェドラアルカロイドを含む個人輸入健康食品の医薬品成分に関する検討

小島 尚*, 関田 節子**

(受付:平成15年8月13日, 受理:平成15年11月25日)

Study on Medicinal Substances Included in Personally Imported Dietary Supplements Containing Ephedra Alkaloids.

Takashi KOJIMA* and Setsuko SEKITA**

Summary

This study investigated the contents of ephedra alkaloids and other substances (aspirin and caffeine) in personally imported dietary supplements containing ephedra alkaloids. These supplements were classified into three categories. In the first category, there were 8 samples of supplements labeled as aids to weight reduction. One sample mainly consisted of phenylpropanolamine, 4 samples consisted of Ma Huang and herbs containing caffeine, and in the other 3 samples, Ma Huang and herbs containing caffeine were the primary components with aspirin in addition. The amounts of ephedra alkaloids ranged from 10 to 21 mg/tablet or capsule, caffeine ranged from 7 to 110 mg/tablet or capsule, and aspirin ranged from 61 to 140 mg/capsule. In the second category, there were 2 samples of supplements labeled as aids for allergy sufferers; these contained 59 or 29 mg of pseudoephedrine/capsule. These samples did not contain aspirin or caffeine. In the third category, there were 2 samples called "ephedra supplements" in this paper. Ma Huang was the primary component of these samples; the amounts of ephedra alkaloids were 58 mg/capsule or 39 mg/tablet. Caffeine was included in one sample, but neither of the samples contained aspirin. The amounts of ephedra alkaloids in all samples of the second and third categories were higher than those in any of the samples of the first category.

It is reported that taking these dietary supplements has resulted in fatal accidents in the United States. As a matter of policy, we should distinguish personally imported dietary supplements containing medicinal substances or strong pharmacological substances from those containing only vitamins or minerals.

-
- * 神奈川県衛生研究所理化学部薬事毒性グループ 神奈川県茅ヶ崎市下町屋1-3-1 (〒253-0087)
Kanagawa Prefectural Institute of Public Health, Chemistry Division, Pharmaceutical and Toxicological Sciences Group, 1-3-1 Shimo-Machiya, Chigasaki, Kanagawa 253-0087 Japan
- ** 国立医薬品食品衛生研究所筑波薬用植物栽培試験場 茨城県つくば市八幡台1 (〒305-0843)
National Institute of Health Sciences, Tsukuba Medicinal Plant Research Station, 1 Hachimandai Tsukuba, Ibaragi 305-0843, Japan

Key words

Personally imported dietary supplement. Ma Huang, Ephedra alkaloid, Aspirin, Caffeine

結 言

海外の情報がリアルタイムで伝えられるようになり、更に、個人輸入で海外の医薬品や健康食品が入手することができるようになった。米国では生薬を含むダイエットサプリメントが認められ、マオウやセンナなどの生薬を含むサプリメントが流通するようになった¹⁾。しかし、これらダイエットサプリメントの成分には日本で医薬品成分となるものがある。また、塩酸フェニルプロパノールアミンを主成分とする痩身健康食品では重篤な副作用が報告された²⁾。マオウとカフェインの大量摂取により多数の死亡事故が発生したことから³⁾、米国ではマオウの摂取量を制限する方向にある。現在、各種の医薬品や健康食品などが海外から容易に入手できるようになったが、それに伴う様々な問題も同時に流入している。

これまで、我々は通信販売やインターネットを通じて購入可能な各種の健康食品などの問題点や健康被害の可能性を明らかにしてきた⁴⁻⁶⁾。今回の報告では、マオウを始めとするエフェドラアルカロイドを含む個人輸入した健康食品の問題点を明らかにしたい。

実験方法

1. 材 料

個人輸入代行業者のダイレクトメール又はインターネットのホームページに掲載された製品でマオウなどエフェドラアルカロイドを含有する可能性のある健康食品を個人輸入により購入した。

2. 標準品及び試薬

エフェドラアルカロイドの標準品は、フェニルプロパノールアミンはSigma社の塩酸フェニルプロパノールアミン (P-7876) を、プソイドエフェドリンはアルプス薬品工業の*d*-塩酸プソイドエフェドリンを、エフェドリンは大日本製薬の塩酸エフェドリンを、また、メチルエフェドリンは立石製薬の*dl*-塩酸メチルエフェドリンを用いた。アスピリン

は日本新薬の日局品を、また、カフェインは和光純薬の特級試薬を用いた。その他の試薬及び溶媒は市販の高速液体クロマトグラフ (HPLC) 用又は特級品を用いた。

3. エフェドラアルカロイドの定量

相楽らの方法⁷⁾に基づきエフェドラアルカロイドの測定を行った。

3.1 試料溶液の調製法

各検体1錠又は1カプセルを粉末とし、50%メタノール 30 mLを加え、超音波発信器 (エスエヌメーイー、US-1, 38 KHz) 中で10分間超音波処理することにより抽出を行い、これを3回繰り返す。集めた上清に50%メタノールを加え全量を100 mLとした。必要に応じ50%メタノールで希釈し、孔径0.45 μm のフィルターを通した溶液を試料溶液とした。

3.2 標準溶液の調製法

各標準品約0.01 gを50%メタノールに溶解し標準溶液を調製し、50%メタノールで希釈し検量線を作成した。エフェドラアルカロイドの定量限界は以下のHPLC測定条件により行った各標準溶液のS/N比が5以上である0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となった。

3.3 HPLC条件

検 出：紫外可視吸光度計 (測定波長：210 nm)

カ ラ ム：Inertsil ODS (内径4×100mm, 3 μm) (ジーエルサイエンス)

カラム温度：40℃

移 動 相：ラウリル硫酸ナトリウム溶液 (1→128)/アセトニトリル/リン酸混液 (660 : 340 : 1)

流 量：1.2 mL/分

注 入 量：10 μL

4. アスピリンの定量

エフェドラアルカロイドの測定条件でアスピリンの測定を行った。

5. カフェインの定量

守安らの方法⁹⁾を参考に以下のように測定した。

5.1 試料溶液の調製法

各検体1錠又は1カプセルを粉末とし、0.02 mol/L リン酸緩衝液 (pH 3.0) 15 mL を加え、超音波発信器中で10分間超音波処理することにより抽出を行い、これを3回繰り返す。集めた上清に0.02 mol/L リン酸緩衝液 (pH 3.0) を加え、全量を50 mL とした。必要に応じ0.02 mol/L リン酸緩衝液 (pH 3.0) で希釈し、孔径0.45 μm のフィルターを通した溶液を試料溶液とした。

5.2 標準溶液の調製法

カフェイン約0.025 g に水100 mL を加え標準溶液とし、検量線を作成した。カフェインの定量限界はHPLC測定条件により行ったカフェイン標準溶液のS/N比が5以上となる0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となった。

5.3 HPLC 条件

検出：紫外可視吸光度計 (275 nm)

カラム：Mightysil RP-18 (内径4.6 \times 150 mm, 5 μm) (関東化学)

カラム温度：40 $^{\circ}\text{C}$

移動相：0.02 mol/L リン酸 (pH 3.0)/アセトニトリル混液 (95 : 5)

流量：1 mL/min

注入量：10 μL

結 果

1. 検体の性状及び表示

今回、検体の性質や表示内容を Table 1 及び 2 に示す。いずれも成分の表示や注意事項は英語で製品にあった。しかし、日本語による製品名や成分などの表示はなく、6検体に輸入代行業者による注意書が入っていたが、その内容はエフェドリンの効果を標榜したもので、有害作用や摂取限度などの記載はなかった。

効果や使用目的から、検体は3種類に分けられ、第1に体重減少を謳った痩身健康食品が8検体、第2にアレルギー対策健康食品が2検体、また、第3にマオウを含有することのみが記載された製品が2検体で、以下では便宜上“エフェドラサプリメント”と分類した。

痩身健康食品では、Table 2 に示すように、検体 No. 1 は塩酸フェニルプロパノールアミンのみを主成分と表示され、外箱の使用方法は1日1回1錠、最大でも1錠であり、それ以上摂取しても効果は期待できないと書かれていた。

Table 1 Summary of labeling, Characters in Dietary Supplements

No.	Name	Preparations	Weights (g)	Labeling	Recommended Doages
1	D	Tablets	0.13	Weight Reduction, Energy Enhancement	1tablet/day
2	TGQ	Capsules	0.65	Weight Reduction, Energy Enhancement	once 2capsules, max. 6capsules/day
3	TGO	Capsules	0.60	Weight Reduction, Energy Enhancement	once 2capsules, max. 4capsules/day
4	CL	Capsules	0.72	Weight Reduction, Energy Enhancement	once 2capsules, max. 6capsules/day
5	UDP	Tablets	1.17	Weight Reduction, Energy Enhancement	once 1tablet, max. 6tablets/day
6	SQT	Capsules	0.55	Weight Reduction, Energy Enhancement	2capsules/day
7	ODM	Capsules	0.58	Weight Reduction, Energy Enhancement	once 1tablet, max. 2tablets/day
8	MB	Capsules	0.76	Weight Reduction, Energy Enhancement	once 2capsules, max. 6capsules/day
9	AC	Capsules	0.42	Allergy Care	once 1capsule, max. 4capsules/day
10	HAS	Capsules	0.40	Allergy Care	once 2capsules, max. 8capsules/day
11	ENS	Capsules	0.78		
12	ENW	Tablets	0.60		once 1tablet, max. 3tablets/day

Table 2 Expression on Contents of Medicinal Drugs and Caffeine in Dietary Supplements

No.	Ephedra alkaloids			Aspirin	Caffeine	
	Raw Materials	Content			Raw Materials	Content
1	Phenylpropanolamine HCl	Phenylpropanolamine HCl	75mg		---	---
2	Ma Huang	Total Ephedra alkaloids	10mg	162mg	Caffeine	100mg
3	Ma Huang	Total Ephedra alkaloids	12.5mg	55mg	Caffeine	25mg
4	Ma Huang	Total Ephedra alkaloids	10mg	162mg	Caffeine(bissey nut)	106mg
5	Ma Huang	Total Ephedra alkaloids	18mg		Guarana(seed extract), Green Tea(leaf extract)	48mg
6	Ma Huang	Total Ephedra alkaloids	10mg		Gurana Seed Extract	33mg
7	Ma Huang	Total Ephedra alkaloids	8mg		Kola Nut extract	50mg
8	Ma Huang	Total Ephedra alkaloids	10mg		Gurana seed extract	100mg
9	Pseudoephedrine HCl	Pseudoephedrine HCl	60mg		---	---
10	Pseudoephedrine HCl	Pseudoephedrine HCl	30mg		---	---
11	Ma Huang	---	---		---	---
12	---	Total Ephedra alkaloids	24mg		---	---

units: mg/tablet or capsule

他の痩身健康食品7検体にはマオウ抽出物が主成分と表示され、エフェドリン量又はエフェドラアルカロイド量が示されていた。また、ガラナなどのカフェインを主成分とする植物が原料にあり、カフェインの1回摂取量は33から212mgであった。更に、その中3検体にアスピリンが55から162mg/カプセル含有することが表示されていた。

容器などに示された使用法はTable 1に示すように、1回1~2カプセル又は錠を服用するようになっていた。Table 2の表示量から求めるエフェドラアルカロイドの1回摂取量は8mgから25mgであった。摂取回数は2回(朝と昼)又は3回(朝、昼と夕)が示されていた。多くの検体にエフェドラアルカロイドの最大1日摂取量が100mgで、使用期間は12週間を限度と記載されていた。

アレルギー対策健康食品の2検体ではいずれも塩酸プソイドエフェドリンが主成分として表示されていた。また、記載や代行業者が標榜する効果は、花粉症やアレルギーによる鼻つまりなどの緩和であった。塩酸プソイドエフェドリンの表示量は30又は60mg/カプセルであった。しかし、塩酸プソイドエフェドリン以外の医薬品成分やカフェインの表示

はなかった。

痩身やアレルギー対策の健康食品はそれぞれの効果や使用目的などが記載事項から判断できたが、検体No. 11及び12はいかなる効果を期待しているか不明であった。また、検体No. 11では1カプセルに含まれるエフェドラアルカロイドの含有量は表示されていなかった。いずれの検体でもカフェインに関する表示はなかった。

2. 健康食品のエフェドラアルカロイド、カフェイン並びにアスピリンの測定結果

検体No. 1, 9, 10では成分が塩酸フェニルプロパノールアミン又は塩酸プソイドエフェドリンと表示されていたが、他の検体ではマオウ抽出物中のエフェドラアルカロイド量又はエフェドリン量として表示されていた。今回、それぞれ標準品に用い、それぞれのエフェドラアルカロイドの成分は塩酸塩としてTable 3に測定結果を示した。

痩身健康食品では、検体No. 1は塩酸フェニルプロパノールアミンのみが表示され、塩酸フェニルプロパノールアミンとして求めた含有量は測定値と表示値がほぼ一致した。それ以外の痩身健康食品では

Table 3 Amounts of Ephedra Alkaloids, Aspirin and Caffeine in Dietary Supplements

No.	Ephedra Alkaloids (mg/tablet or capsule)					Aspirin (mg/tablet or capsule)	Caffeine (mg/tablet or capsule)
	PPA	P-EPH	EPH	Me-EPH	Total		
1	75.84	—	0.13	—	75.97		—
2	—	4.24	6.14	0.87	11.25	137	93.6
3	0.06	3.65	9.71	0.32	13.74	61	27.7
4	0.05	0.94	8.30	0.23	9.52	140	105.1
5	0.12	5.39	15.67	0.14	21.32		51.1
6	0.10	1.68	7.96	0.69	10.43		34.6
7	0.11	5.72	2.59	2.30	10.72		7.2
8	0.14	1.98	10.04	0.64	12.80		109.7
9	—	58.89	0.12	—	59.01		—
10	—	28.55	0.30	0.37	29.22		—
11	0.51	6.17	49.31	1.76	57.75		40.4
12	—	4.71	32.47	1.65	38.83		—

PPA: PhenylpropanolamineHCl
P-EPH: PseudoephedrineHCl

EPH: EphedrineHCl
Me-EPH: MethylephedrineHCl

フェニルプロパノールアミン、プソイドエフェドリン、エフェドリン及びメチルエフェドリンが検出された。検体の表示ではエフェドラアルカロイドの総量として表示されていることから、今回の測定ではこれらの合計を含有量とした。それぞれ表示は遊離のエフェドラアルカロイド量と考え、表示量と測定値を比較した。その結果、遊離のエフェドラアルカロイド量として約80から115%を含む計算となり、ほぼ表示に一致していた。

検体 No.1 を除き、痩身を標榜した健康食品7検体にはエフェドラアルカロイドとともにカフェインが検出された。Table 3 に示すように、含有量は7から110 mg の幅があった。測定値から計算される1日摂取量は3検体 (No. 2, 4, 8) では550 mg を越えていた。

エフェドラアルカロイド及びカフェイン含有量が表示量と測定量が異なるのはこれらを主成分とする生薬や植物を原料とすることから生じたものと考えられた。

また、No. 2, 3 及び4 の3検体にアスピリンの表示があり、測定量も表示量の85から110%を含むことが明らかになり、表示量と測定量がほぼ一致

した。

アレルギー対策健康食品の2検体では、いずれも塩酸プソイドエフェドリンと表示され、塩酸塩として測定値と表示値がほぼ一致した (Table 3)。しかし、カフェインやアスピリンは検出されなかった。

エフェドラサプリメントにおいて、検体 No. 11 では含有量の表示はなかったが、塩酸エフェドラアルカロイドとして約58 mg/カプセルを含んでいた。更に、表示のないカフェインが約40 mg/カプセルが検出された。検体 No. 12 では塩酸エフェドラアルカロイドとして約39 mg/錠を含有し、表示量の約1.4倍であったが、カフェインは検出されなかった。また、いずれの検体からもアスピリンは検出されなかった。

考 察

1. 痩身健康食品による健康被害の可能性

Table 1 の使用方法で利用した場合、測定結果からエフェドラアルカロイドの1回当たり摂取量は11から27 mg となり、1日最大摂取量は最も多い No. 5 では128 mg となった。

米国ではエフェドラアルカロイドを含む OTC が

健康被害を起こすことが報告され⁹⁾、1983年には塩酸フェニルプロパノールアミンとカフェインを含むOTCや健康食品が血圧への有害作用から販売が中止された。その後、塩酸フェニルプロパノールアミンが食欲抑制薬や感冒薬に用いられてきたが、血圧の上昇作用、アンフェタミン様の有害作用、不安、精神障害、精神病様症状などの副作用が知られていた¹⁰⁾。更に、米国で出血性脳卒中を引き起こす可能性が報告され²⁾、日本でも医薬品・医療用具等安全性情報により塩酸フェニルプロパノールアミンを含む医薬品への注意が喚起された¹¹⁾。現在、No.1のような塩酸フェニルプロパノールアミン単一成分の製品はホームページ上でもみられなくなった。

痩身健康食品では、検体 No.1を除き、エフェドラアルカロイドとともにカフェインが検出された。カフェインを食品に添加することに法的な問題はない。しかし、治療量は1日0.1~0.3gで、中枢興奮薬やMAO阻害薬などとの相互作用が報告されている¹²⁾。表示の最大使用により、3検体では1日摂取量が550mgを越え、カフェイン単独でも有害作用を引き起こすことが懸念された。

これらの健康食品における痩身メカニズムは、エフェドリンによる基礎代謝の上昇が体重を減少させ、カフェインがその作用を増強すると報告されている¹³⁾。しかし、エフェドリンとカフェインを含む健康食品はヒトにおいて有効性が確認されていない^{14,15)}。また、米国では約2年間で140件の有害報告がFDAに寄せられ、死亡例が10件、重篤な障害が残ったものが13件あったことが報告されている³⁾。したがって、標榜される効果よりも健康被害の危険性が高い食品と考えられた。

Table 3に示す測定結果から、マオウを原料とする検体ではエフェドリンとプソイドエフェドリンを主成分であったが、検体によりエフェドリンがプソイドエフェドリンより多いものがあった。これは原料とするマオウの起源が異なることが原因と考えられた。しかし、エフェドリンとプソイドエフェドリンでは薬理作用が異なり、エフェドリンは血圧上昇作用や中枢神経刺激作用も強いことが報告され、有害作用に高血圧や心不整脈の危険性が指摘されている¹⁶⁾。一方、プソイドエフェドリンは気管支拡張作用がエフェドリンよりも強く、エフェドリンより血管系への作用が小さいといわれている。このことか

ら、痩身を標榜する健康食品でも検体により有害作用の頻度や血管系への作用などが異なり、エフェドリン含有量の多い検体で有害作用が高い可能性が考えられた。

2. 痩身健康食品に含まれるアスピリンの問題点

アスピリンがエフェドリンの基礎代謝上昇作用を増強し、体重の減少を促進すると報告されたことから¹⁷⁾、カフェインとともにアスピリンが添加されたものと考えられた。一方、アスピリンは胃腸障害や喘息を起こすことが知られている。国内販売の場合、アスピリンが添加された製品は薬事法違反になるが、個人輸入では違反にならない。しかし、エフェドラアルカロイドとカフェインの共存による健康被害の可能性に加え、アスピリンが健康被害を増大する可能性がある。今回の結果はエフェドラアルカロイド以外にも医薬品成分を含有する健康食品が存在し、それらの使用は健康被害の危険性が増幅されることを周知する必要がある。

3. アレルギー対策健康食品による健康被害の可能性

塩酸プソイドエフェドリンの摂取量は、記載の使用法で利用した場合、2検体とも1回量が60mg、一日最大摂取量が240mgとなった。プソイドエフェドリンの薬理作用からアレルギーの対処療法の内服薬改善や気管支拡張などに利用でき、プソイドエフェドリンはエフェドリンよりも安全といわれているが、治療量での血圧上昇、また、中枢神経系への中程度の刺激作用が報告されている¹⁷⁾。一週間服用しても改善が見られない場合は使用を中止するように記載されていたが、その指示にしたがって摂取した場合でも、血圧上昇や不整脈など循環器系の重篤な有害作用を起こす可能性はエフェドリンより小さいが同様にあり、更に、運用による中枢興奮の有害作用を考慮する必要がある。本来、医師の指示の下に使用されるべき作用の強い医薬品成分が個人輸入の健康食品に含まれることには問題がある。

4. “エフェドラサプリメント”による健康被害の可能性

“エフェドラサプリメント”は痩身健康食品の最大含有検体に比べ、約2倍以上を含有し、2ないし

3錠を利用した場合は100から200mgのエフェドラアルカロイドを摂取することになる。

“エフェドラサプリメント”は他の健康食品にある使用目的がなく、他の健康食品にみられた使用に関する指示もなかった。この健康食品は興奮や幻覚などの精神作用を期待して使用される可能性が高く、その含有量から短期間での循環器のみならず、長期運用により薬物依存性の形成が懸念される検体であった。米国の報告事例では、“ハーバルエクスタシー”と呼ばれるマオウとカフェインを成分とする健康食品を服用した男性が血圧上昇や不整脈を訴え、救急処置を受けたことが報告されている¹⁸⁾。今回“エフェドラサプリメント”は非合法ドラッグの代用品に米国では用いられるといわれている¹⁹⁾。しかし、我国では覚せい剤の乱用が社会問題となっているが、これらの健康食品に親しむことにより、逆に覚せい剤や大麻などの非合法ドラッグへのゲートウエードラッグとなる可能性が考えられた。

結 論

個人輸入で購入できるマオウなどを含む健康食品を調査したが、それらの健康食品はエフェドラアルカロイド又はカフェイン単独でも健康への影響が考えられ、米国で危険が指摘されているマオウとカフェインを含む健康食品による健康被害が日本でも発生する可能性が示唆された。今回、医薬品成分としてマオウ以外にアスピリンを検出した。今後、医薬品成分や薬理作用を有する成分を含有する健康食品が存在することを広く周知し、更に、これらの健康食品はミネラルやビタミンなどの栄養補給などを目的とした健康食品とは異なった販売や広告などの基準を設ける必要がある。

謝 辞

本検討は厚生科学研究「乱用薬物の不正流通防止に関する研究」により行われたものの一部である。また、各種情報を提供いただいた元国立医薬品食品衛生研究所生薬部部長佐竹元吉博士及び神奈川県衛生部薬務課の方々に深謝申し上げます。

文 献

- 1) 佐竹元吉：国立衛研研究報告, 116, 13-29 (1998).
- 2) Kerman, W. N., Viscoli, C. M., Brass, L., Broderick, J. P., Brott, T., Feldmann, E., Morgenstern, L. B., Wilterdink, J. L., Horwitz, R. I.: *N. Engl. J. Med.*, 343, 1826-32 (2000).
- 3) Haller, C. A., Benowitz, N. L.: *N. Engl. J. Med.*, 343, 1833-38 (2000).
- 4) 小島 尚, 上村 仁, 節田節子, 土井佳代, 岸美智子, 関田節子, 佐竹元吉：中毒研究, 13, 85-86 (2000).
- 5) 小島 尚, 岸美智子, 関田節子, 佐竹元吉：中毒研究, 15, 115-118 (2002).
- 6) 小島 尚, 土井佳代, 岸美智子, 関田節子, 佐竹元吉：医薬品研究, 32, 111-117 (2001).
- 7) 相楽和彦, 須藤桂一, 伊藤裕二, 永井吉澄, 鈴木英世, 佐竹元吉：医薬品研究, 27, 255-261 (1996).
- 8) 守安貴子, 齋藤和夫, 中里光男, 石川ふさ子, 藤沼賢司, 二島太一郎, 田村行弘：食衛誌, 37, 14-19 (1996).
- 9) Pentel P: *JAMA*, 252, 1898-1903 (1984).
- 10) 医療用日本医薬品集 2002 (第25版), 東京, じほう, 2001, p. 412-413.
- 11) 厚生省医薬安全局：医薬品・医療用具等安全性情報 No. 163, 平成12年11月
- 12) 医療用日本医薬品集 2002 (第25版), 東京, じほう, 2001, p. 509-510. メイヤー副作用 (第12版), 東京, 西村書店, 1998, p. 1271.
- 13) Dullo, A., G. Miller, D. S., *Br. J. Nutr.* 52, 179-196 (1984).
- 14) Boozer, C. N., Nasser, J. A., Heymsfiel, S. B., Wang, V., Chen, G., Solomon, J. L.: *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 25, 316-24 (2001).
- 15) Greenway, F. L., Raum, W. J., DeLany, J. P.: *J. Altern. Complement Med.*, 6, 553-555 (2000).
- 16) グッドマン・ギルマン薬理書 (第8版), 東京, 広川書店, 1992, p. 250-254.
- 17) Dullo, A. G., Miller, D. S.: *Am. J. Clin. Nutr.*, 45, 564-569 (1987).
- 18) Zahn, K. A., Li R. L., Pursell, R. A.: *J. Emergency Med.*, 17, 289-291 (1991).
- 19) Nightingale, S. L.: *JAMA*, 275, 1534 (1996).