

特集：臨床におけるサプリメント

[Ⅱ]各 論：臨床におけるサプリメント；私はこのように指導する

15. プロポリス

Mizukami Osamu
水上 治



臨床におけるサプリメント



[Ⅱ]各論:

臨床におけるサプリメント；私はこのように指導する

15. プロポリス

Mizukami Osamu
水上 治*

*東京衛生病院健康増進部


このサプリメントの特徴

プロポリスの「プロ」は、ギリシア語で「の前に」という意味であり、ポリスは「城」であり、蜂の巣の防護のための物質という意味である。

プロポリスとは、蜂が様々な木の葉の新芽などから集める物質で、蜂の巣箱の入り口に土手のように築かれている茶色の固形物である。蜂の唾液・酵素なども混じっている。隙間ができないように、蜂の巣の内面に塗られ、殺された昆虫を殺菌する効果、防腐する効果が強く、プロポリスのために蜂の巣内は清潔に保たれている。

プロポリスほど長く広く使われてきたサプリメントは少ない。古代エジプトでは、既にプロポリスの防腐作用が知られ、ミイラに使われた。ヨーロッパでは、ギリシア、ローマの医師達によって、プロポリスが薬品として使用してきた。アリストテレスやガレヌスが使ったという記録が残っている。今日でも、世界中で広く民間療法的に使われており、ヨーロッパの一部では、病院で医師によって使用されている。

長く使われてきたのはアルコール抽出物で、プロポリスをエチルアルコールに漬けて溶かし、それをチンキ剤として、ジュースなどに混ぜて飲用してきた。最近は、それ以外の様々な抽出法、例えば水抽出、超臨海抽出、酵素抽出などが試みられている。カプセル、錠剤、パウダーなど様々な形が作られ、うがい薬、化粧品、塗布剤にも使われている。

産地によって多少違うが、プロポリスには300種類以上の化学物質が含まれている。それらの相乗効果によって、様々な薬理学的な効果が現される。主成分は、フラボノイド、フェノール酸とそのエステルであり、その他、揮発性の油などを含む。様々な栄養素に富み、Ca, Mg, Feなども多く含まれている。

蜂がどの木からプロポリスを採取したかによって、当然ながら薬効が違う。プロポリスといつても、どの国どの地方のどの木から取られるかによって、品質が全く異なったものとなることはいうまでもない。どのプロポリスがいいのか、議論されている。


どの患者にいかなる時期に勧めるのか

筆者の場合、プロポリス使用患者の9割は癌であり、その他は感染症、アレルギー、ウイルス性肝炎などである。

癌患者はおおむね免疫力が低下しているので、免疫力改善をねらって、プロポリスを勧めている。癌患者には、進行しているほど多量を勧める。筆者は、アルコール抽出製品の重量%が、20%程度のものを多用しており、毎日5~10mLを2~3回に分けての飲用を勧めている。初期癌では、毎日3~5mL程度でいいと考えている。癌患者が化学療法中にプロポリスを飲用すると、明らかに様々な副作用が軽減されることを経験する。放射線療法中も、同様な副作用軽減効果がある。そこで、これらの治療中に勧めている。

癌予防にどの程度の量が適切か不明であるが、経験的に毎日3~5mLを勧めている。

それ以外の病気の治療についても、毎日3～5mL程度を勧めている。風邪・インフルエンザ罹患患者については、できるだけ罹患直後に内服を勧める。インフルエンザ流行期には、予防的に内服することを勧める。

●効果が期待できるまでの期間は

癌に関しては、どのような効果を期待するかは様々であるが、腫瘍の進行遅延をまず期待したい。それには、飲用開始から3ヶ月程度かかるようである。抗癌剤などの副作用軽減効果は、飲用したその日から発現することが多い。

感染症については、即効性がある。すなわち、服用した直後から効果が発現する。例えば、喉が痛いと感じてただちにプロポリスを飲用すると、30分から1時間経てば痛みが消え、風邪そのものが治っていることが多い。

アレルギー疾患は、効果がある場合は数日後に効果が現れる。慢性肝炎の場合は、癌と同程度に効果発現まで時間がかかるようである。

●このサプリメントの実際のデータ

筆者は多数の癌の患者にプロポリスを使ってきたが、基本的に既に癌の西洋医学的治療を終えたにもかかわらず、再発転移し、あるいは発見当初から進行癌で、西洋医学的治療が不適応の患者である。全体としては、服用後にQOLが高くなる傾向があるとともに、延命効果を感じている。手術後の再発・転移防止をねらって服用を勧めることも多いが、明らかに再発・転移しにくい傾向がある。

風邪、インフルエンザなどのウイルス疾患については、内服していれば明らかに罹患しにくい。罹っても軽くて済み、早く治る傾向を認めている。インフルエンザに対しては抗ウイルス薬が使われているが、耐性獲得などの問題も生じはじめており、また風邪に対してはまだ有効な抗ウイルス薬がないので、プロポリスの使用が期待される。

細菌感染に対しても有効であり、MRSAなどの問題でわかるように、抗菌薬耐性の問題は解決される見通しがないどころか、将来が危ぶまれる。その点、もつとも細菌感染にもプロポリスが用いられていいと考える。

感染症については、風邪・インフルエンザの予防効果は明らかであり、大半の患者に効果を認める。筆者

自身、毎日プロポリスを服用しはじめて10年、全くこれらに罹患しなくなった(それ以前は年に数回は罹患していた)。また、罹患後も内服によって軽症化、罹患期間の短縮効果を感じる。細菌性肺炎に関しても、プロポリス飲用により、より早く治る傾向を感じる。

アトピー性皮膚炎、花粉症、気管支喘息などについては、軽く内服することで症状が軽快する患者が多いが、症例が少なく、有効率についてはまだはっきり把握していない。

慢性B型・C型肝炎についても、内服によって進行しにくくなったり、AST, ALTが正常値に近づく傾向を認める。

ヨーロッパ・南米では、咽頭炎、扁桃炎、口内炎などの耳鼻科疾患に使用されており、熱傷には塗布剤として直接患部に塗られ、良い効果を上げている。

世界的にプロポリスの研究データは多い。執筆時点のMedlineでは、625の文献がある。以下に簡単にまとめる。

1. 抗癌効果

プロポリスの抗癌効果については多数の論文がある。プロポリスはマウスの化学発癌を抑制する¹⁾。プロポリスには、多種類の抗癌物質が含まれている(図1)。プロポリスの重要成分であるカフェイン酸フェニチルエステル(CAPE)が、マウスにおいてCD4(+) T cell subsetを増やし、IL-2, IL-4, IFN-gammaが著明に増加した²⁾。CAPEがマウス乳癌の肺への転移を抑制し、腫瘍の増殖を緩やかにする³⁾。プロポリスは、ヒトmelanoma細胞を強力にapoptosisに誘導する働きがある⁴⁾。In vitro, in vivoでangiogenesis(腫瘍血管新生)抑制作用がある⁵⁾。Ehrlich腹水癌マウスの実験で、抗癌剤との併用で抗癌剤単独よりも効果がある⁶⁾。

2. 免疫賦活効果

プロポリスには、in vitroでのマクロファージ強化作用がある⁷⁾。プロポリスはリンパ球の賦活化をもたらし、マウスでCD4/CD8を改善する⁸⁾。マウスでリンパ球強化作用を認めている⁹⁾。

3. 殺菌効果

プロポリスは殺菌効果が強く、培地で細菌が死滅し、臨床的にも殺菌効果が証明されている。In vitroで、グラム陽性菌、グラム陰性菌、真菌に効果があり¹⁰⁾、ピロリ菌に対する殺菌効果がある¹¹⁾。

授乳中の抗菌薬使用が乳児に絶対安全とは言い難いが、プロポリスが授乳中の乳腺炎に効果があるという研究がある¹²⁾。

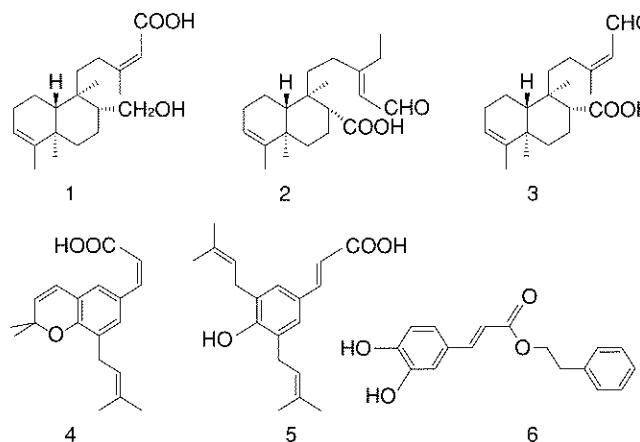


図1 プロポリスの抗癌物質

1 : PMS-1, 2 : 13Z-symphyoreticulic acid, 3 : 13E-symphyoreticulic acid,
 4 : (Z)-2,2-dimethyl-8-prenylbenzopyrin-6-propaneoic acid, 5 : Artepilin C,
 6 : Caffeic acid phenethyl ester(CAPE)

4. 抗ウイルス効果

単純ヘルペスに効果がある。*In vitro* でも *in vivo* でも(ラットとウサギで)¹³⁾、感染させた動物で有効であった。性器ヘルペスの患者には、randomized, single-blind, masked investigator, controlled multi-center studyが試みられている。プロポリスの外用が、acyclovirとplacebo外用群に比べて、より早く高い確率で治癒をもたらした¹⁴⁾。

インフルエンザの予防効果についての研究がある。これは小児における randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter studyであり、プロポリス単独ではなくエキナシア、ビタミンCとの合剤であるが、罹患頻度、罹患期間とも有意に(50%以下)低下していた¹⁵⁾。

5. 抗アレルギー効果

抗アレルギー効果がある。気管支喘息患者にプロポリスが与えられ、placebo群に比較し、発作回数の減少、著明な肺機能の改善、さらにpre-inflammationの指標である TNF-alpha, ICAM-1, IL-6, IL-8が著明に減少し、予防的 cytokine IL-10が3倍に増えた。また、prostaglandin E₂, F₂ alpha, leukotriene D₄は、最初の値よりそれぞれ36, 39, 28%と著明に減少した¹⁶⁾。

プロポリスは、*in vitro*でマウスの気道平滑筋の収縮を阻止する¹⁷⁾。

6. 肝庇護効果

プロポリスは、マウスの化学物質による肝障害を庇護する¹⁸⁾。アルコール性の肝障害にも庇護的に働く¹⁹⁾。

7. 熱傷治癒効果

プロポリスを用いた塗布剤で、人工的熱傷を早く治

すと報告されている²⁰⁾。

8. 抗酸化作用

プロポリスは様々な抗酸化物質を含んでいる。主成分のカフェイン酸フェネチルエステルに強力な抗酸化作用がある²¹⁾が、artepilin Cにも同様の作用がある²²⁾。プロポリスは脂質の過酸化を防ぐ働きがある²³⁾。脳梗塞時、梗塞後の虚血-再灌流によりfree radicalが増え、病状が悪化しやすいが、プロポリスが実験的脳梗塞ラットにおいて、ビタミンEより優れた抗酸化作用を示した²⁴⁾。

9. 抗潰瘍作用

プロポリスは、乳児の口腔潰瘍を早く治したと報告されている²⁵⁾。プロポリスの臨床データを表1にまとめた。

注意事項

プロポリスは製品によってかなりの相違はあるが、広範に流布しているアルコール抽出の製品でいえば、特有の臭いのある癖のある物質である。

まれではあるが、アレルギー反応は起こる。私の臨床例から推察すると、飲用者の約1%に、皮膚に発疹、時に下痢、吐き気などが出現する。最近診察した患者で、服用直後に吐き気、下痢、筋肉痛などが起き、数カ月持続したと主張している70歳代女性がいる。この患者は以前、diclofenacで似た症状が起きており、また様々な薬剤に過敏であり、このような患者には使用しない方がいいと考える。

空腹時に濃い溶液を内服すると、胃粘膜に対する直

表1 プロポリスの臨床データ

対象	結果
10名のボランティア	プロポリスの溶液は、唾液の細菌数を1時間で減少させた ²⁶⁾ 。
30名の性器ヘルペスの患者	プロポリスの外用群が、acyclovirとplacebo外用群に比べて、より早く高い確率で治癒した ¹⁴⁾ 。
430名の小児	インフルエンザの予防効果に関し、プロポリス、エキナシア、ビタミンCとの合剤服用群が、罹患頻度、罹患期間とも有意に(50%以下)低下していた ¹⁵⁾ 。
12名の健康なボランティア	プロポリスとエキナシアの合剤を服用し、IL-1 beta, TNF alpha, IL-6, IL-8, IL-10の著明な上昇が確認された ²⁷⁾ 。
2群に分けた46名の気管支喘息患者	プロポリスが与えられた22名は、placebo群に比較し、発作回数の減少、著明な肺機能の改善、さらにはpre-inflammationの指標であるcytokineが著明に減少し、予防的cytokineが増えた ¹⁶⁾ 。
13ヶ月の乳児	プロポリスは難治性口腔潰瘍を早く治した ²⁵⁾ 。
口腔粘膜の手術を受けた27人	プロポリスを含有するうがい液でうがいした群の傷の回復が早く、いくぶんの鎮痛効果・抗炎症効果が認められた ²⁸⁾ 。

接作用で胸焼け感や鈍痛、吐き気を感じる人がいるので、服用は食後を勧めている。

最近プロポリスが*in vitro, in vivo*で、乳腺のエストロゲンレセプターに弱く働く可能性を示唆する論文が出され²⁹⁾、乳癌患者に使用しない方がいいのではないかという意見が出されている。ただ同時に、乳癌細胞にも強力な抗癌作用があり³⁰⁾、必ずしも乳癌にプロポリスが禁忌であるとはいえないが、抗エストロゲン薬tamoxifen使用時には使用しない方がいいかもしれない。筆者は今までに多数の乳癌患者にプロポリスを使ってきており、プロポリスが乳癌の増殖を早めているという印象をもった症例はない。

●その他の

いうまでもなく、プロポリスが万能薬ではないのであるから、効果が乏しければ飲用の停止を勧めるなり、他の治療を勧めるなりすべきである。効くのではないかと期待し過ぎて、効果がないのに続けるべきではない。特に他に良い対応があるわけではない。

●患者の満足率、医師の手応え度は

癌に関しては、患者が何を期待するかによって患者の満足度は違ってくる。癌の消失を期待しているのであれば、たいていの患者は満足できないであろうが、QOLの向上や延命により満足するということであるならば、半数以上の患者は満足しているように思われ

る。医師の満足度でも同様であり、医師は癌の消失を期待していないので、QOLや延命に関し、50%程度は満足できている。

化学療法・放射線療法の副作用軽減効果は、70%以上の患者が効果を感じているようである。医師も同様の手応えを感じる。

感染症に関しては、患者・医師とも高い満足度を示しており、風邪やインフルエンザの予防効果は高く、罹患の確率をおそらく数分の1に減らしている。罹患後も、通常の半分以下の期間で治癒するようである。そういう意味では、両者の満足度は90%はあると考える。

アレルギーや慢性肝炎に関しては、症例が少ないので本稿で報告できない。

●結語

プロポリスは、近年日本においても一般に使用されるようになってきたが、西欧においては長く使用され、科学的研究も豊富にされており、対象疾患によつては有効であると考える。ただし、十分な臨床研究がなされていないことが今後の課題である。

●文献

- 1) Sugimoto, Y., Iba, Y., Kayasuga, R. et al.: Inhibitory effects of propolis granular APC on 4-(methyl-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis in A/J mice. Cancer Lett. 193:

- 155–159, 2003
- 2) Park, J. H., Lee, J. K., Kim, H. S. et al. : Immunomodulatory effect of caffeic acid phenethyl ester in Balb/c mice. *Int. Immunopharmacol.* **4** : 429–436, 2004
 - 3) Orsolic, N., Sver, L., Terzic, S. et al. : Inhibitory effect of water-soluble derivative of propolis and its polyphenolic compounds on tumor growth and metastasizing ability : a possible mode of antitumor action. *Nutr. Cancer.* **47** : 156–163, 2003
 - 4) Chen, C. N., Wu, C. L. and Lin, J. K. : Propolin C from propolis induces apoptosis through activating caspases, Bid and cytochrome c release in human melanoma cells. *Biochem. Pharmacol.* **67** : 53–66, 2004
 - 5) Song, Y. S., Park, E. H., Jung, K. J. et al. : Inhibition of angiogenesis by propolis. *Arch. Pharm. Res.* **25** : 500–504, 2002
 - 6) Suzuki, I., Hayashi, I., Takaki, T. et al. : Antitumor and anticytopenic effects of aqueous extracts of propolis in combination with chemotherapeutic agents. *Cancer Biother. Radiopharm.* **17** : 553–562, 2002
 - 7) Han, S., Sung, K. H., Yim, D. et al. : Activation of murine macrophage cell line RAW 264.7 by Korean propolis. *Arch. Pharm. Res.* **25** : 895–902, 2002
 - 8) Kimoto, T., Arai, S., Kohguchi, M. et al. : Apoptosis and suppression of tumor growth by artepillin C extracted from Brazilian propolis. *Cancer Detect. Prev.* **22** : 506–515, 1998
 - 9) Sa-Nunes, A., Faccioli, L. H. and Sforzin, J. M. : Propolis : lymphocyte proliferation and IFN-gamma production. *J. Ethnopharmacol.* **87** : 93–97, 2003
 - 10) Kartal, M., Yildiz, S., Kaya, S. et al. : Antimicrobial activity of propolis samples from two different regions of Anatolia. *J. Ethnopharmacol.* **86** : 69–73, 2003
 - 11) Boyanova, L., Derejian, S., Koumanova, R. et al. : Inhibition of *Helicobacter pylori* growth *in vitro* by Bulgarian propolis : preliminary report. *J. Med. Microbiol.* **52** : 417–419, 2003
 - 12) Malinowski, E. : The use of some immunomodulators and non-antibiotic drugs in a prophylaxis and treatment of mastitis. *Pol. J. Vet. Sci.* **5** : 197–202, 2002
 - 13) Huleihel, M. and Isanu, V. : Anti-herpes simplex virus effect of an aqueous extract of propolis. *Isr. Med. Assoc. J.* **4** : 923–937, 2002
 - 14) Vynograd, N., Vynograd, I. and Sosnowski, Z. : A comparative multi-centre study of the efficacy of propolis, acyclovir and placebo in the treatment of genital herpes (HSV). *Phytomedicine* **7** : 1–6, 2000
 - 15) Cohen, H. A., Varsano, I., Kahan, E. et al. : Effectiveness of an herbal preparation containing echinacea, propolis, and vitamin C in preventing respiratory tract infections in children : a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* **158** : 217–221, 2004
 - 16) Khayyal, M. T., el-Ghazaly, M. A., el-Khatib, A. S. et al. : A clinical pharmacological study of the potential beneficial effects of a propolis food product as an adjuvant in asthmatic patients. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **17** : 93–102, 2003
 - 17) Paulino, N., Dantas, A. P., Bankova, V. et al. : Bulgarian propolis induces analgesic and anti-inflammatory effects in mice and inhibits *in vitro* contraction of airway smooth muscle. *J. Pharmacol. Sci.* **93** : 307–313, 2003
 - 18) Seo, K. W., Park, M., Song, Y. J. et al. : The protective effects of Propolis on hepatic injury and its mechanism. *Phytother. Res.* **17** : 250–253, 2003
 - 19) Lin, S. C., Chung, C. Y., Chiang, C. L. et al. : The influence of propolis ethanol extract on liver microsomal enzymes and glutathione after chronic alcohol administration. *Am. J. Chin. Med.* **27** : 83–93, 1997
 - 20) Hosnute, M., Gurel, A., Babuccu, O. et al. : The effect of CAPE on lipid peroxidation and nitric oxide levels in the plasma of rats following thermal injury. *Burns* **30** : 121–125, 2004
 - 21) Russo, A., Longo, R. and Vanella, A. : Antioxidant activity of propolis : role of caffeic acid phenethyl ester and galangin. *Fitoterapia* **73**(Suppl.1) : S21–29, 2002
 - 22) Nakanishi, I., Uto, Y., Ohkubo, K. et al. : Efficient radical scavenging ability of artepillin C, a major component of Brazilian propolis, and the mechanism. *Org. Biomol. Chem.* **1** : 1452–1454, 2003
 - 23) Shinohara, R., Ohta, Y., Hayashi, T. et al. : Evaluation of antilipid peroxidative action of propolis ethanol extract. *Phytother. Res.* **16** : 340–347, 2002
 - 24) Irmak, M. K., Fadillioglu, E., Sogut, S. et al. : Effects of caffeic acid phenethyl ester and alpha-tocopherol on reperfusion injury in rat brain. *Cell. Biochem. Funct.* **21** : 283–289, 2003
 - 25) Kiderman, A., Torten, R., Furst, A. L. et al. : Bi-lateral eosinophilic ulcers in an infant treated with propolis. *J. Dermatolog. Treat.* **12** : 29–31, 2001
 - 26) Steinberg, D., Kaine, G. and Gedalia, I. : Antibacterial effect of propolis and honey on oral bacteria. *Am. J. Dent.* **9** : 236–239, 1996
 - 27) Barak, V., Birkenfeld, S., Halperin, T. et al. : The effect of herbal remedies on the production of human inflammatory and anti-inflammatory cytokines. *Isr. Med. Assoc. J.* **4**(11 Suppl) : 944–966, 2002
 - 28) Magro-Filho, O. and de Carvalho, A. C. : Topical effect of propolis in the repair of sulcoplasties by the modified Kazanjian technique. Cytological and clinical evaluation. *J. Nihon Univ. Sch. Dent.* **36**(2) : 102–111, 1994
 - 29) Song, Y. S., Jin, C., Jung, K. J. et al. : Estrogenic effects of ethanol and ether extracts of propolis. *J. Ethnopharmacol.* **82** : 89–95, 2002
 - 30) Luo, J., Soh, J. W., Xing, W. Q. et al. : PM-3, a benzogamma-pyran derivative isolated from propolis, inhibits growth of MCF-7 human breast cancer cells. *Anticancer Res.* **21** : 1665–1671, 2001

Propolis

Osamu Mizukami*

*Health Promotion Department, Tokyo Adventist Hospital

Propolis obtained from honey bee hives has numerous biologic activities including antibiotic, antifungal, antiviral, and anticancer properties. In my experiences, propolis is effective in cancer, infection, and allergy treatments.