

カルシウムの吸収を高めるビタミンDは肝油，レバー，イワシ，カツオなどに多いが，強心配糖体ジゴキシンの治療中は注意が必要である．血中カルシウム濃度が高まるとジゴキシンの作用増強による中毒の危険性がある．

⑤ 牛乳，乳製品

牛乳はすぐれたカルシウム源となる食品であり，各種の乳製品が工夫されている．テトラサイクリン系の抗生物質やニューキノロン系抗菌剤を投与されている場合には，それらの薬物の作用も，カルシウムの補給効果も共に著しく低下する．消化管内で難溶性のキレートを形成して吸収が阻害されるからである．

参考文献

- 「薬物相互作用の考え方」(社) 兵庫県薬剤師会編 1996年
- 「薬物間相互作用と医薬品の適正使用」伊賀立二監修 薬業時報社 1996年
- 「薬の飲み合わせ」伊賀立二監修 澤田康文著 講談社 1996年
- 「薬の併用を考える」澤田康文著 文光堂 1998年

IV 参考文献以後の食品・薬物相互作用のいくつかの代表事例

① グレープフルーツジュース

ヒトにおけるグレープフルーツジュースとジアゼパムの相互作用

Ozdemir M, Aktan Y., et al., : Interaction between grapefruit juice and diazepam in humans: Eur J Drug Metabpharmacokinet 23,55(1998)

グレープフルーツジュースはトリアゾラム，ミダゾラム，テルフェナジン，シクロスポリンおよび，ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネルブロッカーであるフェロジピン，ニフェジピンなどの生物学的利用率を大きく改変すると報告されてきた．これらの薬物は肝臓チトクロム P450 のアイソザイム CYP3A4 で代謝されるので，グレープフルーツジュースの阻害効果は CYP3A4 の阻害に起因すると考えられている．著者らの今回の研究の目的，グレープフルーツジュースの血清中ジアゼパムに及ぼす影響を調べることである．8人の健康な男女を対象に，ジアゼパム経口 5mg を 250ml の水かグレープフルーツジュースで飲んだ後，24時間の血中ジアゼパム量をイムノアッセイで測定した．グレープフルーツジュースはジアゼパムの血中濃度，最高濃度，を増加させ，生物学的半減期も延長させた．

安定した腎臓移植ではシクロスポリンとグレープフルーツジュースの相互作用は長期間の摂取が必要である

Brunner L. J et al. :, Interaction between cyclosporine and grapefruit juice requires long-term ingestion in stable renal transplant: Pharmacotherapy, 18,23 (1998)

薬物代謝阻害物であるグレープフルーツジュースを増量しつつ併用すると，シクロスポリンの安定した薬物動態にどのように影響するかを調べた．16名の腎臓移植された後安定状態にある患者を対象に，シクロスポリンと 240ml の水，240ml のグレープフルーツジュース（あるいは，その何倍か）を投与し，連続的に採血してシクロスポリン量を測定した．水と一緒にの時に比べて，グレープフルーツジュースと一緒にの方が，24時

間を通して高いシクロスポリン血中濃度が維持された。この現象は臨床応用ができるかも知れない。

.....
グレープフルーツジュースの相互作用は最初の1杯で最大になる。

Lundahl J U., et al., : The interaction effect of grapefruit juice is maximal after the first glass: Eur J Clin Pharmacol 54, 75, (1998)

グレープフルーツジュース摂取がフェロジピン除放錠の薬物動態学的、血液力学的にどう影響するかを調べるために、2週間にわたって両者を併用した。12名の健康な男性志願者を対象とした。10mgのフェロジピンを水あるいはグレープフルーツジュースで14日間投与した。1回投与しただけの従来の研究結果と同じく、初日からグレープフルーツジュースは水に比べてフェロジピンの血中濃度を高めた。その程度は14日目でもほとんど同じであった。初日は心拍数の増加が見られたが、血圧は影響なかった。14日目では心拍数の増加と血圧の低下が見られた。期間を通して血管関連の有害作用の頻度は水の場合より高かった。グレープフルーツジュースの影響は最初の1杯ですでに全開しているようである。

.....
グレープフルーツジュースを繰り返し飲むとシサプリドの血清中濃度が上昇する

Kivisto K T, et al. : Repeated consumption of grapefruit juice considerably increases plasma concentration of cisapride: Clin Pharmacol Ther 66, 448 (1999)

初回通過の間にCYP3A4によって代謝される多くの薬物があるが、グレープフルーツジュースはそれらの生物学的利用率を増加させる。ここでは経口シサプリドの薬物動態に及ぼすグレープフルーツジュースの影響を調べた。10名の健康な志願者を対象にした。まず2日間1日3回、200mlのグレープフルーツジュースか水を飲み、3日目に10mgのシサプリドを200mlのグレープフルーツジュースあるいは水と一緒に飲む。そして更に、シサプリドを飲んだ30分後と5時間半後に200mlのグレープフルーツジュースか水を飲むというスケジュールが実施され、シサプリド摂取後32時間までの血液試料を解析した。シサプリドの血中濃度、半減期はグレープフルーツジュースにより有意の増加した。これは小腸内でのCYP3A4によるシサプリド初回通過代謝の阻害によって生じたものと思われる。少なくとも心臓の不整脈のリスク要因をもつ患者さんには両者の併用は避けるべきである。

.....
グレープフルーツジュースは禁忌？ 精神科におけるアプローチ

Vandel P et al. : Grapefruit as a contraindication? An approach in psychiatry: Encephale 25, 67 (1999)

これまでにグレープフルーツジュースと一緒に投与された多くの薬物については血中濃度の増加が観測されている。この作用は主にナリンギンによるCYP1A2および3A4酵素の阻害に基づくものとされている。精神科領域ではグレープフルーツジュース関連ではただ2つのベンゾジアゼピン系（ミダゾラム、トリアゾラム）の研究がなされているのみであるが、他の多くの薬物の代謝もこれらのアイソザイムが関与している。またこれまでの研究はどれも臨床状態とはかけ離れた健康人を対象としていた。そこで著者らはグレープフルーツジュースの2種の3員環系抗うつ薬に及ぼす影響についての予備的な研究を行った。

14名のうつ病人院患者のうち7名にはアミトリプチリン(100~150mg/d),他の7名にはクロミプラミン(112.5~225mg/d)を投与し,3員環抗うつ薬と脱メチル代謝体の血中濃度を測定した.4日間投与で4日目のみ250mlの新鮮なグレープフルーツジュースを併用した.アミトリプチリンとグレープフルーツジュースは代謝性の相互作用はなかったが,クロミプラミンはグレープフルーツジュースと一緒に飲むとその血中濃度も脱メチル体の血中濃度も増加した.

.....

② 食品の臨床的薬物動態への影響

Singh BN: Effects of food on clinical pharmacokinetics: Clin Pharmacokinet., 37,213(1999)

食品・薬物相互作用により種々の薬物が臨床的に意味を持つ薬物動態学および薬力学的様相を変動させる.併用した薬物に食品が相互作用するのは,(1)消化管での吸収前と吸収中,(2)分布中(3)代謝中(4)排泄中など多く場面がある.食品の最も影響しやすいところが吸収と代謝である.薬物の吸収に食品が影響する機構には,吸収の減少,遅延,増加,促進を引き起こす場合と,有意な影響を示さない場合がある.食品のもつ様々な効果と摂取後の生物学的利用率との間にまたがる主要な要因は(1)薬物の物理化学的性質と成分の光学異性体,(2)薬物投与の時間と食事のタイミングの関連性,(3)食事のサイズと組成(特に脂肪,タンパク質,繊維),(4)量である.しかしながら,食品の影響は薬物製品のデザインと関わる大きな問題である.さらに,食品が影響する機序には,消化管環境,胃からの消出速度,反射作用の変化などといった食品に対する生理学的,感覚的応答性と,薬物吸収の部位と経路(門脈かリンパか)が深く関わっている.薬物をグレープフルーツジュースやオレンジジュースなどのような果物ジュース,市販のソフトドリンクのような酸性野菜類で飲むと,これらは胃のpHを低下させて吸収に影響するが,これはHIV疾患や癌の患者など特定の臨床条件下では治療面で有利になることもある.グレープフルーツジュースと一緒に飲むことにより引き起こされる生物学的利用率の上昇は,小腸のCYP3A4の阻害によって起きるのであり,肝臓のCYP3A4や結腸のCYP3A5ではない.また,おそらくピオフラボノイドのナリングニンやフラノクマリン類が関与するのであろう.膨大な量の文献が存在するにも関わらず,治療薬の特定の化学的本質や化学的分類に対する食品の影響を予言し得る合理的で化学的な基盤というものはまだ一つもない.食品の影響を機械論的に理解することは,外来も入院もともに含めた広い年齢層にわたっている患者に対する薬力学的な適性治療を実施するための糸口にはなるだろう.

.....

③ βカロチンとビタミンAの長期投与が血清αトコフェロール濃度に及ぼす影響

Goodman GE, et al.: The effect of long-term beta-carotene and vitamin A administration on serum concentration of alpha-tocopherol: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., 3,429(1994)

近年多くの微量栄養素について癌の予防活性が調べられている.短期間の実験研究から最近,βカロチンとαトコフェロールという2つの微量栄養素の有害な相互作用が示唆された.すなわち,βカロチンの補給はαトコフェロールの血中濃度を著しく低下させるのである.著者らは,6年間にわたりβカロチンとビタミンAを摂取してきた“Carotene and

Retinol Efficacy Trial”に登録された 2319 名の参加者でβカロテンが血清αトコフェロール濃度に及ぼす影響を解析した。1035 名は年ごとの血清試料が 2 年連続して得られており、1284 名は 1 年おきの血清試料があった。標準 HPLC を用いてこれらの試料でβカロテンとαトコフェロールを定量した。βカロテン (30 mg/d) とビタミン A (25,000 IU/d) を 6 年間摂取すると、わずかではあるが有意な血清αトコフェロール濃度の上昇が見られた。減少の証拠は全く見られなかった。

.....

④ ハーブ薬草 その有害作用と薬物相互作用

Cupp MJ: Herbal remedies: adverse effects and drug interactions: Am Fam Physician 59, 1230 (1999)

予防と治療を目的としてハーブ製品を利用するアメリカ人は増加する一方である。これらの製品の製造業者は市場に出る前に安全性と有効性の証明書を FDA に提出する義務がない。この理由により、ハーブ薬草に関する有害作用や薬物との相互作用については知られていないところが大いにある。イチヨウ葉エキスは認識機能を改善されているが自然性出血を引き起こすと報告されており、抗凝固薬や抗血小板薬と相互作用するかもしれない。うつ病の治療にと勧められるセイヨウオトギリソウはモノアミンオキシダーゼ阻害作用がありセロトニンやドパミンやノルエピネフリンの濃度を上昇させるかも知れない。セイヨウオトギリソウはチラミンを含んだ食品とは相互作用しないようだが、処方薬の抗うつ薬と一緒に用いてはいけない。エフェドリンを含有するハーブ製品は心臓血管系への有害作用、発作さらには死亡さえ引き起こしている。肉体的及び精神的目的で広く用いられるニンジン一般的には安全であるが、ワルファリンの反応性を低下させる原因と考えられる場合もある。医師はハーブ薬に関する有害作用や薬物との相互作用について警戒しなければならないし、これらの製品の利用について全ての患者に問い合わせなければならない。

.....

⑤ 補助食品と薬物の相互作用

Smolinske SC: Dietary supplement-drug interactions: J Am Med Womens Assoc., 54, 191 (1999)

最近の調査によるとアメリカ合衆国では成人の 18% がハーブ製品やビタミン製品と一緒に処方薬を飲んでいるという結果があり、これは 1500 万人の患者が強力な薬物と補助食品の相互作用の危険にさらされていることになる。薬品と代替薬の併用がこのように広く行われているにもかかわらず、報告された薬物・ハーブ相互作用は少ない。著者は、フィトエストロゲン—ホルモンおよび抗血小板—経口抗凝固薬療法で使用される薬物とハーブ薬草の相互作用に焦点を当てて概略を示している。フィトエストロゲンとの相互作用は、エストロゲン受容体結合の競合あるいは抗エストロゲン効果を基にした純然たる推測である。これに対して、多くの症例報告には、薬物との併用の有無に関わりなくイチヨウ葉による出血が述べられている。症例報告はまた、ワルファリンと dong quai やニンジンとの相互作用も述べている。相談に来る患者に対しては有害な相互作用の最悪の危険性を伝えるべきである。

V 人気「健康食品」の健康傷害および医薬品との相互作用に関する新情報.

警告, 有害作用, 禁忌, 薬物相互作用など

①ニンジン (Panax Ginseng)

アカニンジンとはカフェインや他の興奮剤を増強する.

妊婦, 2歳以下の子供には使用しない.

伝統的漢方薬としても, 次の人には使用を避けるように言われている.

血圧が非常に高い人, 鼻血ので易い人, 多月経の人, 熱り感のある人

McGruffin M. et al: American Herbal Products Associations Botanical Safety Handbook, CRC Press, 1997, ISBN 0-8493-1675-8

フェネルジン, エストロゲンや副腎皮質ホルモンとの相互作用

Miller LG: Herbal Medicinals: Selected Clinical Considerations Focusing on Known or Potential Drug-Herb Interactions., Arch Intern Med, 1998, Nov 9;158(20): 2200-11

Jones BD, Runikis AM: Interaction of Ginseng with Phenelzine, J. Clin Psychopharmacol, 1987, 7:201-2

Shader RI, Greenblatt DJ: Phenelzine and the Dream Machine 乏 amblings and Reflections, Clin Psychother, 1985, 5:65

ワルファリンと相互作用が懸念される

Janetzky K, Morreale AP, "Probable interaction between warfarin and ginseng.", Am J Health Syst Pharm, v54, n6, Mar 15 1997.

フロセミドとの相互作用の報告が1例あるが, 混在するゲルマニウムによるものであったかもしれない.

John K Chen, Ph.D. Pharm.D., O.D. L.Ac., 1998, Lotus Herbs, La Puente, CA

②エキナケア (Echinacea)

HIVの症例には使用しないこと.

その他免疫系の機能異常がある場合(自己免疫疾患, 多発性硬化症, 結核糖尿病) 使用しないこと.

長期間にわたって使用すべきでない. 2~3週間が限度.

他のハーブと一緒に飲むときは量を減らす.

2歳以下の小児には使用しないこと.

高齢者や2歳以上の子供に使用する場合は最小量で行うこと.

妊娠している場合使用しないこと. 妊娠に対する安全性が確認されていない.

アレルギー反応が起きる可能性があることを肝に銘じておくこと.

Mark Blumenthal et. al., : The Complete German Commission E Monographs, Therapeutic Guide to Herbal Medicines, American Botanical Council, 1998, ISBN

09655550X

US Pharmacopeia Press Release: USP Publishes Nine New Botanica

Monographs. The Standard of Quality in Promoting the Public Health, November 2, 1998

US Pharmacopeia Press Release: AMA Recognizes USP Role in Establishing Quality of Herbal Product, December 16, 1998

Murray, M: Echinacea: Pharmacology and Clinical Applications, The American Journal of Natural Medicine. 2(1):18-24 (1995).

Archives of Canedy D. Real Medicine or Medicine Show? Growth of Herbal Sales Raises Issues About Value. New York Times. July 23, 1998:C1.

Edited by Timothy R. Tomlinson and Olayiwola Akerele: Medicinal Plants, Their Role in Health and Biodiversity, Robert S. McCaleb :The Medicinal Plant Marketplace,

Akhtar Husain: Exploitation of Medicinal Plants, University of Pennsylvania Press, 1998, ISBN 0-8122-3431-6

Francis Brinker, N.D.: Herb Contraindication and Drug Interactions, Eclectic Institute. 1997 ISBN 0965913503

8週間を越える使用は肝臓毒性をきたす。したがって、既知の肝臓毒性薬物同化ステロイド、アミオダロン、メトトレキセート、ケトコナゾール)との併用は避けるべきである。

Miller LG: Arch Intern Med Herbal Medicinals: Selected Clinical Considerations Focusing on Known or Potential Drug-herb Interactions., 1998 Nov 9;158(20):2200-11

.....
③イチョウ葉 (Ginkgo biloba)

妊娠中及び授乳中は使用しないこと。

2歳以下の小児に使用しないこと。

血友病およびその他の血液凝固異常がある場合は医師の許可のある時のみ使用すること。イチョウには抗凝固作用があることが報告されている。

医師の許可なくアスピリンを含むいかなる血液溶解剤とともに用いてはならない。

毎日イチョウ葉エキスを飲み始めて1週間以内に、光彩からの自然出血した症例報告がある。その患者は心臓発作予防のためにアスピリンを飲んでいて、イチョウ葉エキス成分には血液溶解活性が証明されている。以前の症例報告には抗凝固薬が存在しない場合にも出血異常を来すことが示されている。

Rosenblatt M, and Mindel J: Spontaneous Hyphema Associated with Ingestion of Ginkgo biloba Extract NEJM (1997)336;15:1108

薬物無しでイチョウ葉摂取による光彩出血と、人工透析中の凝固問題に関する報告もあ

る。70歳の男性で、冠状動脈バイパス手術後3年間アスピリン(325mg錠剤/d)を飲んでいる。彼はイチョウ葉エキス(50倍希釈エキス)40mg錠を2錠ずつ飲み始めたところ、1週間後視野がかすみ、眼中に赤いすじが見えた。これまでに眼科異常はなく、最近目に外傷もなかった。イチョウ葉エキスは中止したがアスピリンは飲み続けた。その後3ヶ月以上全く出血はない。

Bergner, P: Drug-herb Interactions, Medical Herbalism 1997;9(2):1

薬物とハーブの相互作用に関する最近の研究は、イチョウ葉エキスは、ヘパリン、ワルファリンあるいはクマリン誘導体のような血栓溶解剤を投与されている時に使用すべきではない。

Rowin J, Lewis SL: Spontaneous Bilateral Subdural Hematomas Associated with Chronic Ginkgo biloba Ingestion. Neurology 1996;46:1775-6

④セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort)

光過敏反応 エイズ皮膚炎悪化

McAuliffe V, et al: A Phase I Dose Escalation Study of Synthetic Hypericin in HIV Infected Patients (ACTG 150)., Natl Conf Hum Retroviruses Relat Infect (1st), 1993, Dec 12-16, 159

Gullick R. et.al, Annals of Internal Medicine 1999;130:510-514.

胃腸傷害など

Hippius H: St John's Wort (Hypericum perforatum)--A Herbal Antidepressant., Curr Med Res Opin 1998, 14(3):171-84

Bove GM: Acute Neuropathy After Exposure to Sun in a Patient Treated with St John's Wort [letter], Lancet, Oct 3, 352 (9134):1121-2

Woelk H, Burkard G, Grunwald J: Benefits and Risks of the Hypericum Extract LI 160: Drug Monitoring Study with 3250 Patients., J Geriatr Psychiatry Neurol, 1994, Oct, 7 Suppl 1, S34-8

抗うつ薬併用傷害

Brinker F: Herb Contraindications and Drug Interactions., 1997, Eclectic Press, ISBN 0-9659135-0-3

モノアミンオキシダーゼがおやく阻害薬と相互作用

Brinker F: Herb Contraindications and Drug Interactions., 1997, Eclectic Press, ISBN 0-9659135-0-3

以上の相互作用は <http://www.rxlist.com/interact.htm> より抜粋した。

VI 人気健康食品の医薬品との相互作用に関する最新情報

(1) USA TODAY 1999年10月14日号を以下に翻訳する。

「ハーブ類は麻酔と競合するらしい」

ダラス発 人気ハーブ製品の多くは手術の前に飲むと危険性ありと医師達は警告。

研究者達は、最もありふれたハーブ製品のいくつかが、手術中の麻酔の鎮静効果を延長したり、出血を増加したり血圧の変動を引き起こすと信じている。

患者さん達は、危険な相互作用の発生を避けるために、処方薬やOTC薬だけでなく、使用している全てのハーブ製品について外科医に伝えるべきですと、テンプル市にあるスコットアンドホワイト記念病院の麻酔医チャールズ・マクレスキー医師は述べている。

今週ダラスで開かれたアメリカ麻酔学会で、マクレスキー医師は、979名の手術前の患者さんの調査結果について発表した。患者さんの17%が1種類以上のハーブ製品を摂取していると答えている。

そこに示された最もありふれたハーブ類にはイチヨウ葉、ニンニク、ショウガ、ニンジン…これらはみな、血液凝固を阻害し、手術中に過剰出血をきたすもの。その他2つのハーブ、1つは抗うつ作用のあるセイヨウオトギリソウ、もう一つは弛緩作用のあるカバカバで、これらはともに、麻酔の鎮静効果を延長するようであるとマクレスキー医師は語った。

米国麻酔学会は、患者さんたちは手術の少なくとも2週間前にはハーブの摂取を中止し、主事医との連絡をたもつようと薦めている。

栄養補助食品メーカー評議会のスポークスマンは、「患者さんは医院や病院へ行くときはいつでもその容器を持参するよう心がけるべきである」と述べている。

栄養補助食品を摂取するときどんな時でも、医師にそのことを告げるべきである。それらの補助食品は食品とも、別の補助食品とも、さらには他の処方薬と相互作用を起こし得る。とキャシーホームスは述べている。

(2) セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort 以下 SJW と略す)

SJW は、規制緩和推進計画の一環として、平成10年3月31日付の薬務局長通知「無承認無許可医薬品の指導取り締まりについて」の見直し中に特に指定された7種のハーブ類の一つであり、1997年度の米国ハーブランキング17位にあり、抗うつ作用等で脚光を浴びている人気ハーブである。若年層にストレス緩和や精神安定剤として利用されている。

同類植物の日本のオトギリソウ (*Hypericum erectum*) は、漢名を弟切草と呼び、生薬は全草を小連ぎようとして、古くから止血、月経不順、鎮痛に効果があるとされている。成分はアントラキノン類のヒペリシン、タンニンが知られている。ヒペリシンを含む植物は牛に日光皮膚炎を起こすという報告もある。

この SJW が、目下英国で医薬品との相互作用問題で重大関心事となっている。

英国医薬品管制局 2000年2月29日発 以下に翻訳する。

医薬品安全性委員会会長 A ブレッケンリッジ教授からのメッセージ

本メッセージは種類の機構を通して伝えられているので各位は同じ情報が1度ならず伝わっているかも知れない。

医師／薬剤師各位

セイヨウオトギリソウ製品と処方箋薬との重大な相互作用

本書はS J W製品といくつかの処方箋薬との重要な相互作用で、処方箋薬の治療効果を消失させるという新たな証拠を知らせるためのものである。S J W製品は無認可の薬用ハーブである。その活性成分量は製品毎に異なっている。薬局、健康食品ショップやハーブ療法者から入手できる。S J W製品はこのように広く入手できるので、各位の知らないうちに患者さんたちは摂取しているかもしれない。本書および添付した実例報告書は、当委員会の助言を要約し、患者さんの管理の指針を提供するものである。

新しい証拠は、S J W製品は種々の薬物代謝酵素の誘導剤であることを示している。これらの酵素で代謝される多くの薬物の血中濃度と治療効果を低下させるということである。活性成分の濃度はS J W製品ごとに異なり、患者さんは製品を切替えるので、誘導の程度も変動する。患者さんがS J Wを含む製品の摂取を中止すると、相互作用相手の薬物の血中濃度が上昇し毒性をもたらすことを明記すべきである。当委員会は、S J Wを下記の薬物と併用すべきではないと助言する。

- インジナビル
- ワルファリン
- シクロスポリン
- 経口避妊薬
- ジゴキシン
- テオフィリン

直接的証拠はないが、やはり次の医薬品と臨床的に重大な相互作用が考えられる。

他の HIV プロテアーゼ阻害剤（サキナビル、リトナビル、ネルフィナビル）

HIV 非ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤（エファビレンツ、ネビラピン）

抗てんかん薬（フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール）

さらに、S J W製品は脳内の神経伝達物質に影響し、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）を含む向精神病薬と薬力学的相互作用をする。S J Wはまた、偏頭痛の治療に用いられるトリプタン類とも薬力学的相互作用する。これらの相互作用の結果、重篤な副作用が現れる。

すでにこれらの処方箋薬を投与されている患者さんはS J Wを摂取してはならない。各位は、患者さんに薬用ハーブを含めた非処方箋薬を摂取していないか尋ねられたい。上に並べた相互作用に対処する特定の助言については添付の事例報告書の表1に記されている。他の多くの医薬品の作用はそれらの代謝速度に依存しており、したがって、他の医薬品もS J W製品と相互作用するかもしれないと銘記されたい。S J W製品が全身的吸収が限定されている局所薬や、腎臓から排泄される非精神病薬と相互作用することは考えにくい。

S J Wとの相互作用が疑われる場合は医薬品監視局／医薬品安全委員会へ必ず報告されたい。

敬具

.....

事例報告書

S J W製品は無認可の薬用ハーブである。その活性分量は製品毎に異なっている。薬局、健康食品ショップやハーブ療法者から入手できるので英国では広く使用されている。

S J W製品がなぜ他の医薬品と相互作用するか

新たな証拠が示すところは、S J W製品は薬物代謝に、あるいは神経伝達物質濃度に影響して医薬品と相互作用する。薬物代謝は S J W製品により肝臓における特定のシトクロム P450 アイソザイム (CYP 3A4, 1A2, 2C9) や P-糖タンパクの誘導に影響を受ける。薬力学 (相加, 相乗) 相互作用は、S J W製品の脳内神経伝達物質に及ぼす影響にみられる (弱い S J W はそのモノアミン酸化酵素阻害 (MAOI) 活性とセロトニン再取り込み阻害によりセロトニン濃度を増加させる)

これらの相互作用の臨床的意義は何か?

薬物代謝の誘導は薬物の分解を促進することにより、それらの血中濃度と治療効果を低下させる。S J Wの活性成分含量は製品により異なるので、患者は製品を変えるため、誘導の程度も一定ではない。患者が S J W含有の製品の摂取を停止したとき、相互作用していた医薬品の血中濃度が毒性発現レベルに上昇する。

薬力学的相互作用 (相加的あるいは促進的) は S S R I を含む精神病薬との間で生じる。S J W製品はまた、偏頭痛の治療に使用されるトリプタン類とも薬力学的相互作用をする。これらの相互作用は重篤な有害作用をもたらす。

どの薬物が S J Wと相互作用するか

下記の表 1 に *in vitro* 研究、薬物動態学的研究あるいは臨床的に重要な相互作用を証明する疑わしい有害作用として自発的に報告された薬物を載せている。さらに、証拠はないが、臨床的に重要な相互作用がありそうな他の薬物も含まれている。他の多くの薬物の作用はそれらの代謝速度に依存しており、したがって、他の薬物もまた S J W製品と相互作用するかもしれないと銘記すべきである。一般に次の薬物は S J Wとは相互作用しそうにない。

全身的な吸収が限定されている局所薬 (吸入, クリーム, 軟膏, 点眼・点耳薬, 浣腸など)

腎臓で排泄される非精神病薬

詳細な情報については、医薬品監視局のウェブサイト www.open.gov.uk-mca/mcahome.htm をチェックすること。

相互作用を含む有害作用が疑われる報告

あなたの患者さんに、認可されたあるいは S J Wを含む無認可薬用ハーブと関連した有害反応が疑われる場合、そのことを報告されたし。

I 医療従事者向けの事例書

表 1 臨床的に重要な S J Wの相互作用

(以下の a, b, c はそれぞれ a : 医薬品, b : 医薬品に及ぼす相互作用の影響, c : SJW 製品をすでに使用している患者への指示を示すことにする)

1. a HIV プロテアーゼ阻害剤 (インジナビル, ネルフィナビル, リトナビル, サキナビル)
b 血中濃度の低下により HIV 抑制効果の消失
c HIV RNA ウイルス負荷検査, SJW 中止
2. a HIV 非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤 (エファビレンツ, ネビラピン)
b 血中濃度の低下により HIV 抑制効果の消失
c HIV RNA ウイルス負荷検査, SJW 中止
3. a ワルファリン
b 抗凝固作用の減弱, ワルファリンの増量が必要
c INR(International Normalized Ratio)のチェック, SJW 中止. SJW 中止により上昇する INR の綿密な観察. ワルファリンの服用量は調節が必要.
4. a シクロスポリン
b 血中濃度の減少で, 移植臓器の拒絶反応の危険
c シクロスポリンの血中濃度をチェックして SJW を中止する. SJW 中止によりシクロスポリンレベルが上昇する. シクロスポリン用量は調節が必要.
5. a 経口避妊薬
b 血中濃度の低下で意図せぬ妊娠. 突発的出血
c SJW の中止
6. a 抗てんかん薬 (カルバマゼピン, フェノバルビタール, フェニトイン)
b 血中濃度の低下による発作
c 抗てんかん薬の血中濃度をチェックして SJW を中止する. SJW 中止により抗てんかん薬の血中濃度が上昇する. 抗てんかん薬用量は調節が必要.
7. a ジギトキシン
b 血中濃度の低下と心臓リズムの制御消失あるいは心不全
c ジギトキシンの血中濃度のチェックと SJW の中止. SJW 中止によりジギトキシンの血中濃度が上昇する. ジギトキシンの用量は調節が必要.
8. a テオフィリン
b 血中濃度の低下と喘息の制御消失あるいは慢性的空気不足
c テオフィリンの血中濃度のチェック. SJW 中止によりテオフィリンの血中濃度が上昇する. テオフィリンの用量は調節が必要.
9. a トリプタン剤 (スマトリプタン, ナラトリプタン, リザトリプタン, ゴルミトリプタン)
b セロトニン作動性作用の増強により逆作用の頻度が高まる.
c SJW の中止
10. a SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor シタロプラム, フロキセチン, フルボキサミン, パロキセチン, セルトラリン)
b セロトニン作動性作用の増強により逆作用の頻度が高まる.
c SJW の中止

警告 表 1 に掲げた医薬品を服用している患者さんは、SJW 製品を飲み始めないこと。
注意：

1. 他の多くの医薬品の作用は、それぞれの医薬品の代謝速度に依存しているので、他の医薬品も SJW 製品と相互作用するかもしれない。
2. SJW は、限られた量しか体内に吸収されない塗布薬、腎臓から排泄されやすい非向精神薬とは相互作用はしない。

.....

II 一般向け事例書

S J W を飲んでいられる人々向けの受容安全情報

SJW 製品は無認可のハーブ剤です。製品中の有効成分は製品毎に異なっています。英国では薬局、健康食品店、ハーブ治療家などから入手できるため広く使用されています。SJW 製品は医薬品を妨害（相互作用）して、適切に働かなくしてしまうかも知れません。もしあなたが薬を飲んでいられるなら、SJW 製品を飲むことはあなたに安全では無いかも知れません。以下に掲げた助言は、これがどのようにあなたに影響するかを理解するお役に立つでしょう。

Q：今 SJW 製品を飲んでいますが、薬は何も飲んでいません。

助言：もしあなたが薬局で薬を買ったり、主治医に薬を処方してもらう時、薬剤師や医師に SJW のことを告げなければいけません。

Q：薬を飲んでいますが、SJW 製品を飲み始めたいと思っていますのですが。

助言：薬剤師か主治医に安全を確認した後でない限り SJW 製品を飲んではいけません。

Q：てんかん／ひきつけの錠剤を飲んでいますが、SJW 製品も飲んでいますが。

Q：臓器移植後の錠剤を飲んでいますが、S J W も飲んでいますが。

Q：ぜん息／慢性気管支炎のためにテオフィリン錠剤を飲んでいますが、SJW 製品も飲んでいますが。

Q：心臓状態のためジゴキシンを飲んでいますが、SJW 製品も飲んでいますが。

Q：血液を薄めるためにワルファリンを飲んでいますが、SJW 製品も飲んでいますが。

これらのどの状態の患者さんにも言える助言： SJW 製品は、あなたが飲んでいられる薬を正しく働かなくしますから、S J W 製品を飲むのをやめる必要があるでしょう。しかしながら、SJW 製品を中止する前にかかりつけ薬剤師や医師によく相談するべきです。というのは、副作用を防止するために薬の用量を変えないといけないことがあるからです。

Q：経口避妊薬ピルを飲んでいますが、SJW 製品も飲んでいますが。

助言：ピルの働きを抑えてしまうかも知れませんから、SJW 製品を飲むのを中止しないといけません。ピルはそのまま飲みつづけてください。直ちに薬剤師や意思に相談することはありますが、次に医師に診てもらうときあるいは調剤してもらう時そのことを伝えてください。

Q：偏頭痛の治療を受けています。SJW 製品も飲んでいますが。

Q：うつ病治療を受けています。SJW 製品も飲んでいますが。

助言：治療薬の働きを抑えてしまうかも知れませんから、SJW 製品を飲むのを中止しないといけません。直ちに薬剤師や意思に相談することはありますが、次に医師に診てもらうときあるいは調剤してもらう時そのことを伝えてください。

Q：私は HIV 陽性で治療を受けています。SJW 製品も飲んでます。

助言：SJW 製品を中止しないとはいけません。HIV ウイルスをチェックした医師にみてもらいましょう。

Q：私は現在 SJW と、上記には無い医薬品を両方飲んでます

助言：次に調剤してもらったり、医師に診てもらったとき薬剤師や医師に SJW 製品を飲んでいることを教えてください。

* かかりつけの薬剤師や医師にいつでも、あなたが飲んでいるハーブや OTC 薬はどれでも告げることが重要です。

(3) The Lancet Vol.355 2000 年 2 月 12 日号に掲載された 2 論文を以下に翻訳する。

① P547

インジナビル濃度とセイヨウオトギリソウ (SJW)

Indinavir concentration and St John's wort: S.C.Piscitelli, A.H.Burstein, D.Chaitt, R.M.Alfaro, J Faloan

薬用ハーブや補助薬品はそれらの薬理学的、薬物動態学的あるいは強力な医薬品相互作用に関する情報がないまま広く使用されている。SJW (*Hypericum perforatum*) は最も人気のあるハーブ補助食品の一つである。予備的なデータの示すところによれば、SJW はチトクロム P450 (CYP) 酵素系の 3A4 アイソフォームを誘導する。HIV-1 プロテアーゼインヒビター類は CYP 3A4 の基質であるから、SJW による誘導は臨床的に重大な意味を持つ。著者らは、HIV-1 プロテアーゼインヒビターであるインジナビルの血中濃度に及ぼす SJW の影響を評価した。

健康な志願者によるオープンラベル研究を行った。国立アレルギーおよび感染症研究所 (NIAID) 評議会の承認のもと、全志願者には文書によるインフォームドコインセントが与えられた。参加者は HIV-1 テスト陰性、年齢 18 歳以上、NIAID 基準内の実験値と通常の体力試験を満たす人であった。志願者の中で前年に煙草を吸ったことのあるもの、30 日以内に SJW を摂取したもの、インジナビルでアレルギー歴や副作用歴のあるもの、妊娠中または授乳中のもの、CYP450 経路で代謝される薬物を併用しているものは除外された。

登録された 8 人の参加者 (6 人は男性) が全員実験を完了した。7 人は白人で 1 人がヒスパニック。年齢は 29 歳から 50 歳であった。

1 日目の朝、空腹の参加者は 800 mg のインジナビルを経口摂取した。2 日目の朝には、診療所で空っぽの胃に 800 mg 与えられた。インジナビルの薬物動態検査用の血液を、投与前と投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 5 時間後に採取した、これで血中濃度曲線下面積 (AUC) が全量の約 90% になる。

3 日目には参加者は SJW (試薬グレードの錠剤 300 mg) による外来治療を開始した。この製品はヘパリン 0.3% に標準化されており、それは著者らの研究室において、USP/NF 法に基づき確認した。各参加者は 1 日 3 回食事とともに 300 mg 摂取を 14 日間摂取した。16 日目 (SJW の 14 日目) に参加者は再び、空っぽに胃に 8 時間ごとに 800 mg のインジナビルを経口摂取した。17 日目に参加者は診療所で上記の採血計画のもと 800 mg のインジナビルを飲んだ。参加者はインジナビル摂取の 90 分後に SJW の最

後の量を朝食とともに摂取した。血清中のインジナビル濃度は、既法を改良した HPLC で定量した。定量下限は 25 ng/mL で、検量線は 25 ~ 10000 ng/mL であった。日内および日間の変動係数は 2 ~ 11 % であった。

インジナビル単独投与と SJW との併用時のインジナビルの平均血中濃度の経時変化を図 13 に示した。

報告された最も一般的な副作用はインジナビルによるもので味覚の変調 (50%)、吐き気 (25%)、口囲知覚異常 (25%) であった。1 人は最初の投与中に発疹をみたが、その後は生じなかった。これらの副作用の強さと持続性はインジナビルの 2 度目の時期には低減した。

本研究は SJW が介在することによりインジナビル濃度が顕著に減少することを示した。この結果は、これら 2 つを投与されている HIV 感染患者にとって重大な臨床意味を持つ。プロテアーゼインヒビターの血中濃度が低いと抗レトロウイルス剤耐性と治療失敗の原因になるからである。著者らは SJW による CYP3A4 誘導を予想したので、HIV 感染患者に適正でないインジナビル濃度をもたらす危険性を避けて健康な志願者を選んで研究したのである。

多くの臨床家達はハーブなどの補助薬品は無毒であると考えている。これらの製品は副作用や治療の失敗の原因になるとはほとんど考えられることはなく、薬歴に含まれることもないのがしばしばである。本研究はこれらの製品によりまさに相互作用が生じ、特に適正用量以下の抗ウイルス剤の下では急速に耐性ができてしまう HIV 感染患者には重大な臨床結果をもたらす得ることを示した。

インジナビルを唯一のプロテアーゼインヒビターとして投与されている患者には SJW は中止すべきである。他のプロテアーゼインヒビターや非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤もやはり CYP3A4 で代謝されるので、それらの薬剤には SJW は避けるべきである。

② P548

セイヨウオトギリソウによる移植心臓の急性拒絶反応

Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort: F.Ruschizka, P.J.Meier, M.Turina, T.F.Luscher, G.Noll

SJW は民間療法として皮膚炎、やけど、神経痛などの治療にしばしば使用されている。近年、うつ病の治療に有効ということによって有名になってきたが、言われている抗うつ作用のメカニズムは不明である。

11ヶ月前に心臓移植を受けた 61 歳の患者が選択的心筋内膜炎の検査のために入院してきた。それまで特記することなく標準的免疫抑制剤療法 (シクロスポリン 125 mg 2 回/日, アザチオプリン 100 mg/日, コルチコステロイド 7.5 mg/日) を受け、一定のシクロスポリンの血中濃度が維持されていた。入院の 3 週間前、患者は軽度のうつ状態になったので自己処方でも SJW を飲み始めた。SJW の抽出物の標準製品 (900 μg のヒペリシンを含有) を 1 日 3 回 300 mg ずつ摂取した。入院時漠然とした疲労感があったがそれ以外に異常はなかった。体力テストも正常で感染の兆候もなかった。血液検査で血清中のシクロスポリン濃度が 95 μg/L に低下していることが分かったが、その他の異常はなく、特にサイトメガロウイルスの感染も認められなかった。心臓の細胞検査

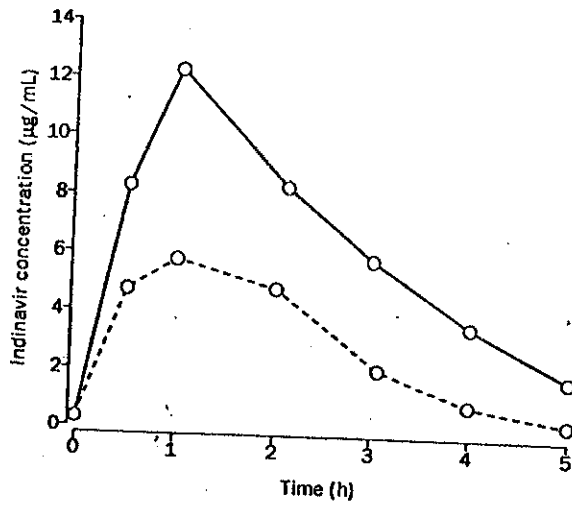


図13 インジナビル単独(実線)およびSJWと併用(破線)の平均濃度—時間曲線

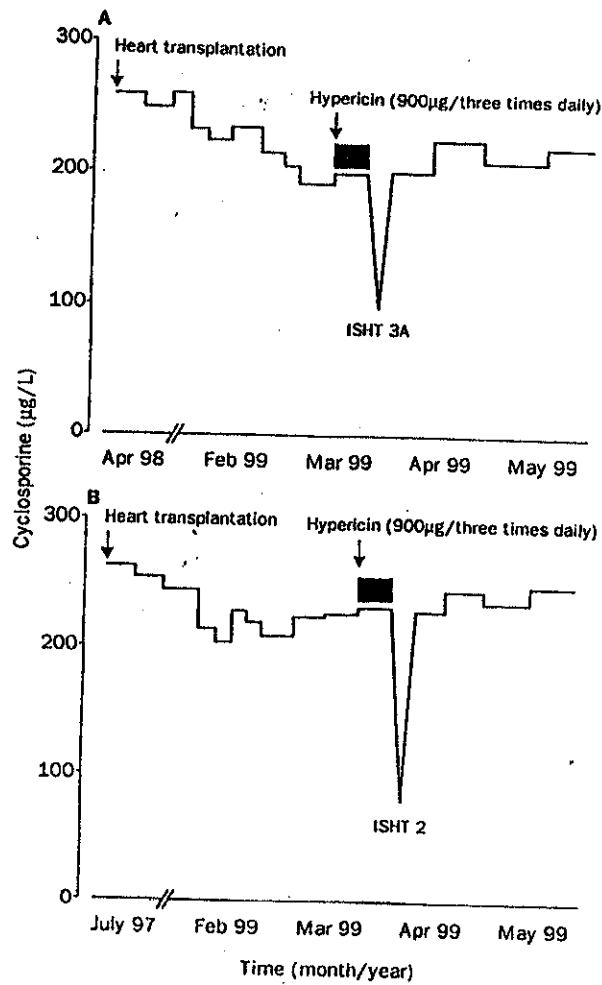


図14 2名の患者における心臓移植後のシクロスポリン濃度
 SJW 処置はシクロスポリン値の治療域以下への急落と急性移植拒絶反応と関連している。
 (ISHT 2や3Aは International Society of Heart and Lung Transplantation による拒絶反応の程度を示すものである)

で移植拒絶反応が証明された。S J Wとシクロスポリンとの相互作用が疑われたので、自己処方をやめさせ、シクロスポリン量を1日2回150mgずつに増加した。S J Wを中止した後は血清シクロスポリン量は治療範囲に回復し、拒絶反応も消失した。

同様に20ヶ月前に心臓移植を受けた63歳の患者が選択的心筋内膜炎の検査で入院してきた、標準的免疫抑制剤療法（シクロスポリン125mg2回/日、アザチオプリン125mg/日、コルチコステロイド7.5mg/日）を受け、一定のシクロスポリンの血中濃度が維持されていた。検査入院に来る3週間前に不安とうつ状態のために精神科医がS J Wを開始した。入院時のシクロスポリン血清濃度は治療域より低下していた（87μg/L）。細胞検査で急性心臓拒絶反応が示された。体力テストや検査値からは拒絶反応へのそれ以外の理由を見出せなかった。S J Wによる治療を中止すると、血清シクロスポリン濃度が治療域にまで回復した。このような緊密な一過性の相関関係はS J W療法が血清シクロスポリンの減少を強く示唆するものである（図14）。

S J W抽出物は薬理作用を担う少なくとも10種の異なる成分または成分群を含有している。それらの中にはフラボノイド類、キサントン類、ビオフラボノイド類、ナフトジアントロン類がある。特に、ナフトジアントロン類はシクロスポリンを代謝するミクロソームチトクロムP450複合体のCYP3Aアイソザイムを誘導する。さらに、S J Wは腸管で薬物輸送・排泄を担うP-糖タンパク質を誘導することが示唆されている。P-糖タンパク質は経口摂取されたシクロスポリンの利用率を減少させることができる。

S J Wの利用が着実に進んでいる現在、ここに報告するような重大な有害作用は、以前は安全で、害がないとみなされていた民間薬でさえ、特に重要な併用薬がチトクロムP450複合体で代謝されるときには、強いリスクがあるということを警告するものである。

【 考察 】

これまで見てきたように、食品（成分）が医薬品と相互作用することにより、医薬品の副作用が発現する場合と、医薬品の薬効が減弱する場合がある。特に後者では患者に苦痛や不快感などの自覚症状がないので見過ごされることが多い。しかし、そこに潜在していた特定の食品成分の影響に気付かないまま、減弱した薬効を克服するために薬物の用量だけが增加されて治療が続くとき、何らかの理由で食事状態が変化して、薬効阻害成分が消失すると、突然予期せぬ副作用が発現する危険性があることを認識すべきである。

従来から報告されてきた食品素材の健康傷害事例は、食品素材そのものによるものであったか、同じ時期に摂取していた別の食品や医薬品などとの相互作用に一因があったのかは不明である。特に厳重な食事制限や食事管理を受けない一般消費者の訴えには多くの曖昧さが入らざるを得ない。

医薬品においては、薬物単独で起きる副作用情報のみならず、併用する薬物との相互作用による副作用情報は厚生省、製薬企業、医師、薬剤師、医薬品研究者等で可能な限り公開、提供される方向にある。その中で、特定の薬物と飲食物の相互作用による生体傷害作用の危険性についても次第に言及されるようになってきた。「健康食品」の中には医薬品の補助効果を期待して大量に利用されているものが少なくない。同時にまた医薬品も国際化しさらに大衆化して自由に入手できるものも増えつつある。それらの間で起こる相互作用による有害作用は今後ますます問題化するであろう。このような相互作用による危険を警

告する情報は、医薬品の側からのみならず、「健康食品」の側からも提供されない限り予防は十分とは言えないであろう。

今回のような食品および食品素材（成分）と医薬品との相互作用に関する文献調査の必要性が認識できたが、それらに関する研究もまだまだ少ないことも確認できた。今後様々な分野・レベルのけんきゅうが期待される。物質レベルで考えると医食同源という言葉にはそれが内包する時空を超えた自然の摂理が感じられる。