

1

相互作用について

複数の薬剤が同時に用いられるとき、効果が増強あるいは減弱したり、予期せぬ反応が出現することがある。このような現象は薬物相互作用によるものとされ、医薬品同士だけでなく、医薬品と食品においても同様の現象が認められることが知られている。

一般に、医薬品などの成分が複数存在して生じる相互作用のメカニズムには、大きく分けて2種類ある。すなわち、①薬物動態学的相互作用、②薬力学（薬理学）的相互作用である。

1. 薬物動態学的相互作用

複数の薬を用いたときに、作用が強まる、あるいは副作用が出現するのは、薬物血中濃度が高まったときにみられる現象である。逆に作用が弱まるのは、薬物血中濃度が低下していると考えられる。経口的に摂取した薬物は、「吸収 (absorption)」の過程を経て血中に入り、体内に「分布 (distribution/disposition)」し、臓器や組織で変化「代謝 (metabolism)」して、「排泄 (excretion/elimination)」の機能によって体外に捨てられる。このような薬物の体内での動きをそれぞれの頭文字をとって「ADME (アドメ)」と呼び習わしているのだが、薬物同士や薬物と食物の相互作用は、これらのどの過程においても生じ得る。健康食品と医薬品の相互作用による健康被害報告について表10にまとめた。

一般に、薬物相互作用は代謝過程での相互作用が最も多いとされている。食品成分でも、薬物代謝酵素、特にCYPで代謝されるものは、抗がん剤との相互作用が予測される。また、B細胞リンパ腫の化学療法を受けている患者が、コーラの飲み過ぎのため尿が酸性化して、使用した高用量メトトレキサートの排泄が遅延し、その毒性によって腎障害を発生したという報告がある¹⁾。悪性腫瘍の治療中、あるいは疼痛緩和のために複数の薬剤を使用している場合には、相互作用の可能性も高まるうえに、肝機能・腎機能が低下している可能性も高いので、より相互作用や有害作用が出現しやすくなることが予想される。

2. 薬力学（薬理学）的相互作用

薬物の血中濃度あるいは組織での濃度が変わらなくても、細胞の反応性が変化することで薬に対する反応が異なる現象を、薬力学（薬理学）的相互作用とよんでいる。よく知られている例として、抗凝固薬のワルファリンカリウムは、肝臓におけるビタミンK依存的な凝固因子の合成を阻害することによって抗凝固作用を示すのだが、緑黄色野菜や納豆を摂取するとそれらに含まれるビタミンKがワルファリンカリウムの作用を打ち消して凝固因子が減らなくなってしまう。

また、抗けいれん薬のカルバマゼピンは、メラトニンやアルコールによって副作用が増強し、一方、カフェインの存在によって抗けいれん作用が抑制される。中枢作用を示

す薬は、アルコールやカフェインと併用すべきでないことはよく知られているが、栄養ドリンク剤にはアルコール・カフェインを含むものがあり、薬の服用時には避けるように注意せねばならない。

がん化学療法に関していえば、実際に報告があるわけではないが、食品成分で女性ホルモン様の作用をもつ大豆イソフラボンなどは、乳がん治療に用いる抗エストロゲン作用を示す薬の効果を減弱させる可能性があり、ホルモン療法を行う場合には注意が必要となる。

3. その他の要因

1 環境要因によるもの

近年、腸内環境が身体に及ぼす影響について関心が高まっている。肥満や精神疾患、認知症などと腸内細菌の関連性についても議論されており、薬の服用や食事の変化によって疾患の症状が変化するなどの現象は十分予想できる。

健康食品のなかには腸内細菌叢に直接作用するプロバイオティクス（人体にとって有益な微生物）やプレバイオティクス（有益な微生物の増殖促進が期待される食品成分）が含まれており、それらと医薬品が直接相互作用することはなかったとしても、腸内細菌叢が変化することで医薬品の吸収や代謝が変化する可能性がある。腸内細菌が産生する酵素によって、医薬品あるいは食品成分が変化すると、吸収あるいは代謝に変化が生じ、想定外の事象が起こるかもしれない。腸内細菌叢が治療薬の体内動態や受容体作用に与える影響については今後も検討が必要であろう。

2 ポリファーマシーの危険性

ポリファーマシーとは、薬の種類が多い状態を意味する。では何剤からがポリファーマシーかといえば、厳密な定義はないものの、一般的に5剤を超える場合はその薬の必要性について見直すことが勧められている。ただ、処方薬の種類が多いものがすべて問題あり、というわけではなく、複雑な病態や多疾患が併存する場合には、エビデンスに基づいて適切な薬剤を選択した結果、薬の種類が多くなることはあり得る。

多剤併用は、がん化学療法では一般的であり、その理由はいくつかあるが、副作用を軽減するためであったり、耐性の出現を遅らせること、がん細胞の多様性に対応するための方策であったりと、利点は広く喧伝されている。しかし、高齢者の場合は基礎疾患をもつことが多く、それらの治療薬をあわせると薬の種類は膨大になる。そこに例えばハーブやサプリメントが加わった場合にどうなるか。葉酸サプリメントがメソトレキサートの作用を減弱させる、といった個別的な情報はあがるが、全体として致命的な相互作用が問題になった例は少ない。

しかしながら、相互作用を全く気に留めずに、薬を増やしていけばよいというものではない。がんという疾患の性格上治療が優先されるのは必定で、また多くの治療計画は多種類の薬を使用してエビデンスを構築しており、多剤併用は今後もがん化学療法では一般的に行われるだろう。このような状況では、がん化学療法施行時には、ハーブやサプリメントの使用は控えたほうが安全である。

表 10 サプリメント・健康食品と医薬品の相互作用による副作用事例

No	相互作用による副作用発現機序	長期, 多量など	原因サプリメント, 健康食品	併用医薬品	副作用診断名	年齢	性別	原疾患
1	吸収阻害	1年	亜鉛含有サプリメント	経腸栄養剤	銅欠乏性贫血	3歳	女性	重症心身障害
2	代謝阻害	—	グレープフルーツジュース	シクロスポリン	医療薬の血中濃度上昇	11歳	女性	ネフローゼ症候群, 腎移植
3	代謝阻害	—	グレープフルーツジュース	シクロスポリン	医療薬の血中濃度上昇	29歳	男性	腎移植
4	代謝阻害	1カ月	グレープフルーツジュース	カルバマゼピン	医療薬の血中濃度上昇, 複視	58歳	男性	うつ病, てんかん
5	副作用の重複	多量摂取	カリウム含有健康食品	スピロノラクトン, ACE阻害剤	高カリウム血症, 心房停止, 徐脈性不整脈	68歳	男性	慢性心不全, 心房細動
6	副作用の重複	多量摂取	カルシウム含有サプリメント	利尿薬, 一般用医薬品の下剤	高カルシウム血症, 高リン酸血症	31歳	女性	尿路結石, 尿路感染症, 肛門脱
7	副作用の重複	長期摂取	クロロフィル含有健康食品, スルビリナ, 酵素, 玄米焙煎食品	漢方製剤	高カリウム血症	67歳	女性	肺がん

このリストでは、サプリメントや健康食品と医薬品を併用して起こった副作用事例の代表的な症例をまとめた。

重篤	転帰	概要
重篤	軽快	3歳女児。重症心身障害。半消化態栄養剤を摂取。皮膚炎に対し、亜鉛欠乏を疑い、硫酸亜鉛を含むサプリメントを投与。1年後に貧血と無顆粒球症が出現。急性白血病を疑い、精査の結果、セルロプラスミン2.3 mg/dLであり、銅欠乏による造血障害と判断した。亜鉛の投与により銅の吸収が競合阻害されて起こったと考えられる。
その他	軽快	11歳女児。原病先天性ネフローゼ症候群にて父親をドナーとした生体腎移植を施行した。術後経過は良好で5年目よりステロイドを中止した。シクロスポリン180 mg (7 mg/kg)の内服にてトラフレベルは130 ng/dLと安定していたが毎回100 mLのグレープフルーツジュースとともに服用したところ146 ng/dLと上昇した。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によりシクロスポリンの薬効が増加したと考えられる。
その他	軽快	29歳男性。生体腎移植施行後、シクロスポリン+メチルプレドニン+アザチオプリンによる免疫抑制療法を受けていた。シクロスポリンは2年半で300 mg (4.7 mg/kg)、トラフレベルは80~90 ng/mL台であった。低K血症にて果物摂取を勧められ、グレープフルーツジュースを毎日飲んだところ、シクロスポリンのトラフレベルは160 ng/mLまで上昇した。ジュースの飲用を中止し、シクロスポリンの減量にて血中濃度は安定した。
重篤	軽快	58歳男性。再発性の抑うつ状態とてんかんのため、カルバマゼピン(1,000 mg/日)、ミアンセリン(60 mg/日)、ノルジアセパム(15 mg/日)、リチウム(800 mg/日)による治療が5カ月間続いており、併用による問題もなく、良好な臨床的改善がみられていた。ところが、複視を伴った視覚障害が出現した。このとき、カルバマゼピンの血漿中濃度は11 µg/mLであり中毒領域と治療域の境界値であった(治療域は4~10 µg/mL)。これ以前のカルバマゼピンの血漿中濃度は治療域であった。血漿中リチウム濃度は0.8 nmol/Lであった。カルバマゼピンの投与量は800 mg/日に減量された。その結果、視覚障害は消失し、血漿中濃度は5.1 µg/mLに落ち着いた。この過程で、併用薬には変化はなかったが、食生活の変化として、ここ1カ月グレープフルーツジュースを摂取していたことが明らかとなった。グレープフルーツジュース飲用によるカルバマゼピンの代謝阻害が起こり、血中濃度上昇による複視出現と考えられた。
重篤	軽快	68歳男性。家族歴不明、既往歴は僧帽弁狭窄症・大動脈弁狭窄症術後、慢性心不全・慢性心房細動。利尿薬(フロセミド、スピロノラクトン)、ACE阻害薬を内服中であった。高度徐脈にて緊急搬送された。心電図にて心房停止、心拍数19回/分の心室固有調律を認め、一時ペーシングを留置した。K 7.2 mEq/L、Cr 2.1 mg/dLを認め、高K血症に対する治療を開始した。翌日にはK 4.9 mEq/Lに改善し心房細動の出現に伴い徐脈も改善した。Kを豊富に含んだ健康食品を多量に摂取していたことが判明。服用薬のスピロノラクトンおよびACE阻害剤の併用もあり、高K血症にて高度徐脈を来したと考えられる。
その他	軽快	31歳女性。尿路結石と尿路感染症にて近医受診した際、血清Ca 11.4 mg/dL、intact-PTH 100 pg/mLと高値を認め、原発性甲状腺機能亢進症を疑われて入院した。しかし、頸部エコーとMIBIシンチでは副甲状腺腫は検出されず、Ca 13.5 mg/dLと上昇時にはintact-PTH 10 pg/mLと低下し、P 6.4 mg/dLと高値であった。FECaは0.0059と低値。以上より、高Ca血症、高P血症と診断した。詳しい問診にて3,000~5,000/日のCaの大量摂取と利尿薬、下剤の内服を確認。Ca摂取量と利尿薬を適量とし、長年病んでいた脱肛手術後は下剤の濫用も止め、血清Ca値と尿中Ca排泄量は正常値となった。
その他	軽快	67歳女性。家族歴、既往歴不明。肺がん。入院時血清K 5.7 mEq/L、血清Cr 0.6 mg/dLであった。持参薬管理を行ったところ、クロロフィル、スピルリナ、ペースト状酵素、玄米焙煎食品を使用していることが判明。また、漢方製剤(田七、杜中、靈芝)も服用していた。入院後摂取を中止。プロコケルペラジン錠、マグネシウム製剤、ポリスチレンスルホン酸カルシウムゼリー、ステロイド製剤にて加療。入院8日目に血清Kは減少した。服用健康食品および漢方製剤には、Kが豊富に含まれており、この重なりにより、高K血症が起こったと考えられる。

(つづく)

(表 10 つづき)

No	相互作用による副作用発現機序	長期, 多量など	原因サプリメント, 健康食品	併用医薬品	副作用診断名	年齢	性別	原疾患
8	副作用の重複	長期摂取	甘草含有漢方(OTC)	フロセミド	偽アルドステロン症	86歳	女性	咳
9	副作用の重複	大量摂取	果実濃縮エキス, アボガドオイル	ファドロゾール	膵炎, 脂質異常症, 高トリグリセライド血症, 脂肪肝	62歳	女性	脂質異常症
10	副作用の重複	—	鉄を含む健康食品	クロピドグレル	光線過敏症, 骨髄性プロトポルフィリン症疑い	72歳	男性	なし
11	副作用の重複	半年	ギムネマ茶	ゲファルナート	味覚異常	不明	不明	高血圧
12	免疫機序	2カ月	クロレラ	メフェナム酸	肝不全, ライ症候群	9歳	男性	上気道感染症, 発熱

重篤	転帰	概要
重篤	軽快	86歳女性。咳嗽に対し麦門冬湯 7.5 g (甘草 2 g) を開始。転倒後の腰痛と両下肢のしびれに対し芍薬甘草湯 2.5 g (甘草 2 g) を追加し、浮腫が出現。これに対しフロセミド 10 mg が投与された。浮腫はむしろ増悪し、徐々に筋力低下、歩行困難となり車椅子生活となった。画像所見にて腰部脊柱管狭窄症を指摘され入院。術前検査にて血清 K 1.9 mEq/L を認め、徐脈傾向であり受診。入院時現症では下肢に圧痕を伴う浮腫、手指振戦および膝蓋腱・アキレス腱反射の低下を認め、四肢脱力が著明。動脈血ガス分析では pH7.513, PCO 261.0 Torr, HCO 347.9 Torr と代謝性アルカローシスを呈していた。PRA<0.1 ng/mL/時, PAC 12.1 pg/mL といずれも抑制されており、心電図は T 波の減高と ST-T 下降および U 波を認めた。高度の低 K 血症にもかかわらず尿中 K 排泄の抑制を認めず PRA および PAC の低下を認めており、浮腫、脱力と筋力低下を来した 4 年以上前より 2 剤の漢方薬の服用歴があること、フロセミドの投与で悪化したことより偽アルドステロン症を考えた。漢方薬 2 剤とフロセミドを中止し、K 製剤とスピロラクトンを投与。数日で血清 K は正常化し、入院 8 日目には歩行可能となり、独歩で退院した。
その他	一部軽快	62歳女性。既往歴は胃潰瘍、高血圧、不整脈、左乳がん手術。57歳より脂質異常症を指摘されていたが未治療であった。左乳がん手術後、塩酸ファドロゾール (アフェマ) を服用していたが高脂血症の増悪は認めなかった。1年後、体調不良を理由に健康食品 (乾燥果実濃縮エキス、アボガドオイル食品、蛋白補助食品) 摂取。初期は常用量を摂取していたが、最終的に常用量の 3 倍程度 (1,033 kcal/日, 脂質 30.8 g/日) を摂取していた。1年後、脂質異常症増悪 (血中 TG 1,660 mg/dL) を指摘されたが健康食品は継続。さらに 1年後、上腹部痛、背部痛が出現し当科受診。体温 38.3℃, 白血球 11,400/μL, CRP 27.0 mg/dL, 血中総アミラーゼ 369 U/L, 膵アミラーゼ 369 U/L, リパーゼ 106 U/L, トリブシン 900 ng/mL, 尿酸窒素 24.0 mg/dL, LDH 469 U/L と上昇し, Ca は 8.5 mg/dL と低下した。血中総 Cho 779 mg/dL, TG 5,936 mg/dL と著明に上昇し、乳糜血清を呈していた。リポ蛋白電気泳動では、カイロミクロンによる原点残渣、テーリングを認めた。以上より V 型高脂血症と判定した。腹部 US, 腹部 CT の異常所見も含めて、高脂血症を伴った急性膵炎と診断した。ナファドロゾールにもコレステロール上昇の副作用があり、両者によると思われる。
その他	軽快	72歳男性。頭部に水疱出現、抗アレルギー薬で定量を行うも、手背、体幹に痒疹を伴う紅斑が出現した。光線過敏症を疑い、光パッチテストを行ったところ、健康食品とクロピドグレルに陽性となった。同時にプロトボルフィリン値が高く、鉄剤が骨髄性プロトボルフィリン症発症の契機になった可能性もある。
その他	軽快	年齢、性別不明。既往歴は緑内障、高血圧、ペニシリン過敏症、近医よりジルチアゼム内服中。ギムネマ茶を 6 杯/日で飲用していた。半年後、他医にてゲファルナートの投与を受けたところ、翌日から、何を食べても苦く感じることに気づく。味覚異常が改善しないため受診。電気味覚計にて右鼓索神経領域スケールアウト。右舌咽神経領域は 10 db だが、他の領域は 20 db と域値上昇を認めた。右スケールアウト。左で甘味 3, 塩味 2, 酸味 3, 苦味 3 であった。ギムネマ茶の飲用を禁止したところ、1 週間で味覚障害 (苦み) は改善した。ギムネマ茶の主成分のギムネマ酸は、急性に味蕾の味細胞のレセプターを特異的にブロックする物質として有名であり、ゲファルナートも味覚障害の副作用がある。本症例は、習慣的飲用で味覚異常が起こっていたところにゲファルナートの併用で、発現した可能性がある。
重篤	軽快	9歳男児。既往歴に熱性けいれんがある。グロスマン 9錠/日を急性肝不全を発症する 2 カ月前から常用していた。上気道感染と考えられる 38℃ の発熱があり、解熱薬であるメフェナム酸 200 mg を 1 回のみ内服した。その 2 時間後に全身けいれんがみられ、1 分ほど続き、入院し、ジアゼパム坐薬 6 mg が投与された。第 3 病日 (発熱を 1 病日とする) には AST 6,400 IU/L, ALT 5,500 IU/L となり、急性肝炎を疑われ当科へ転院した。意識混濁によるせん妄状態であったが、黄疸や肝萎縮はなかった。しかし HPT は 40.4% と低下し、脳波でも徐波・低電位がみられた。以上から急性肝不全と診断した。血漿交換とメチル酸ガベキサート、プロスタグランジン E1 などの投与により第 6 病日には意識レベル、肝機能検査値は軽快した。第 4 病日の肝生検では、小葉中心の壊死・炎症、細胞核分裂や再生像、肝細胞に小脂肪滴が認められ、臨床的ライ症候群と診断した。クロレラは非特異的にリンパ球幼若化作用があることが明らかとなった。

(つづく)

(表 10 つづき)

No	相互作用による副作用発現機序	長期, 多量など	原因サプリメント, 健康食品	併用医薬品	副作用診断名	年齢	性別	原疾患
13	免疫機序	長期摂取	ウコン	結合型エストロゲン	アレルギー性肝炎, 自己免疫性肝炎誘発	18歳	女性	自己免疫性肝炎, 子宮出血
14	免疫機序	長期摂取	クロレラ	プロピルチオウラシル	糸球体腎炎, 貧血, 急性腎不全(腎性), 性間質性腎炎	39歳	女性	バセドウ病
15	薬理作用の重複	2年	エゾウコギ	ドキシフルリジン	完全房室ブロック	61歳	女性	乳がん
16	薬理拮抗	数週間	クロレラ	ワルファリン	医療薬の効果減弱	75歳	男性	脳梗塞後遺症
17	薬理拮抗	2.5週間	マルチビタミン(ビタミンK含有)	ワルファリン	医療薬の効果減弱	77歳	男性	末梢血管障害
18	薬理拮抗	15日	クマザサ	ワルファリン	医療薬の効果減弱	55歳	女性	僧帽弁狭窄, 心房細動

重篤	転帰	概要
重篤	軽快せず	18歳女性。既往歴なし。生来健康だったが、家族の勧めでウコンを1日通常量の小さじ（詳細不明）1杯を内服。不正出血のため近医産婦人科にて約3週間、結合型エストロゲン0.625mg（プレマリン）/日とノルゲステル0.5mg/エチニルエストラジオール0.05mg（プラノバル）/日を内服。その後、6月からウコンを小さじ3杯程度、通常量の3倍に増量して内服。8月下旬より眼球黄染を指摘されるが、ウコン内服は継続。9月上旬に不正出血のためプレマリン、プラノバルを1週間のみ内服した。9月中旬より全身倦怠感、微熱が出現。近医受診したところ、黄疸、トランスアミナーゼ高値のため入院。入院時、体温36.9℃、意識清明。眼球結膜に黄染確認。検査所見では、総ビリルビン16.5mg/dL、直接ビリルビン12.2mg/dL、TTT17.4M、ZTT35.9K、AST367IU/L、ALT434IU/Lであり、IgG2,962mg/dLと高IgG血症かつ抗核抗体は高力価を示した。HLA-DRはDR9、DR15（2）を示した。腹部CT、内視鏡検査、肝生検より、慢性肝障害と診断。精査したところ、背景として自己免疫性肝炎（AIH）を疑った。ステロイドにて沈静化された。急性肝障害の原因としては、ウコンのアレルギー性肝障害とホルモン剤によるAIHの急性増悪の可能性が考えられた。
その他	一部軽快	39歳女性。バセドウ病の診断でPTU内服開始。3年後頃よりクロレラ常用。2年後、貧血（Hb8.2g/dL減少）の精査目的で受診。腎機能障害（Cr1.9mg/dL上昇）を認め、入院。ANA上昇（2,560倍）、RF上昇（64IU/mL）、AMA上昇（320倍以上）（M2抗体陰性）、MPO-ANCA上昇（542EU）と多彩な自己抗体を認め、腎生検では半月体形成性腎炎と間質性腎炎の所見であった。PTU、クロレラを中止しPSL、ワルファリンで治療開始。ANA低下（20倍）したが、MPO-ANCA高値（389EU）が続いている。
重篤	軽快	61歳女性。乳がんにて左乳房部分摘出術施行。術後の化学療法としてドキシフルリジン内服していた。汎血球減少症のため中止。その後、自己判断でエゾウコギの抽出物を服用。血球数が回復したため、ドキシフルリジンが再開された。2カ月して動悸、胸部苦を感じたため受診。完全房室ブロックと診断された。エゾウコギ、ドキシフルリジンのいずれにも、陰性の変力作用があり、両者の併用で起こった可能性がある。
その他	軽快	75歳男性。既往歴は心房細動、肥大型心筋症。1986年11月に右中大脳脈領域の脳塞栓症が発症し、ワルファリン治療を受けていた。ワルファリンのコントロール後の再発はなく、月1回の外来診察を受けていた。ワルファリン3mg/日でトロンボテスト（TT）値は10~20%と安定していた。しかし、急にTT値が58%と急上昇した。食餌内容の問診では、数週間前よりクロレラ（6g/日）を飲んでいるとのこと、ワルファリンを3.5~4mg/日に増量することでTT値20%前後で安定した。その後、クロレラを摂取するとTT値が上昇したため、ワルファリン2.5mg/日でクロレラを中止したところ、TT値は7月9日には15%と治療域内に入った。ワルファリンの内服し忘れやビタミンK製剤、納豆の摂取はなく、フェニトイン（225mg/日）の投与を受けていたが用量の変更はなかったため、クロレラのワルファリン拮抗作用であると考えた。
その他	軽快	77歳男性。9年間ワルファリン治療を受けていた。重篤な末梢血管疾患のため動脈-両大腿バイパス術が施行された。35~37.5mg/週のワルファリン投与により安定したINR値（平均2.81；2.34~3.30）が維持された。その後、ビタミンK ₁ 25μg含有マルチビタミン剤の連日摂取により、2.5週間以内にINR値は1.7に低下した。マルチビタミン剤の摂取中止後、37.5mg/週のワルファリン投与により安定したINR値を維持できた。しかし、その後無断で再びマルチビタミン剤の連日摂取を始めたため、4週間後に動脈-両大腿バイパスグラフトの急性塞栓を起こし（INR値は1.1）、緊急手術が行われた。その後、マルチビタミン剤を中止し、37.5mg/週のワルファリン治療を再開したところ、INR値は安定した。
その他	軽快	55歳女性。既往歴は混合性結合組織病。僧帽弁狭窄症と診断され、手術を受けた。その後、心房細動となり、ワルファリン4mgとジゴキシン0.125mgの投与を開始し、TT値は25%前後で安定していた。感冒に罹患し感冒薬を使用し、また食事摂取も不十分となった。その後、突然右下肢の冷感、疼痛を訴えて救急受診した。血栓除去術を行い、術後管理でワルファリン3mg、ブコローム300mgの投与によりTTは速やかに10~25%と改善した。その後、ワルファリンの服用はきちんと続けていたが、発症15日前から食欲増進の目的でクマザサの抽出成分を含有する「ササロン」と海藻含有健康食品「アルカロン」を毎日4gずつ摂取していたことが判明した。ササロンには大量のビタミンK（15.6μg/g）、アルカロンにもその1/4量が含まれている。

(つづく)

(表 10 つづき)

No	相互作用による副作用発現機序	長期, 多量など	原因サプリメント, 健康食品	併用医薬品	副作用診断名	年齢	性別	原疾患
19	薬理拮抗	1カ月	青汁	ワルファリン	医療薬の効果減弱	61歳	男性	心房細動
20	薬理作用増強	長期摂取	栄養剤常用(ビタミンD含有)	カルシウム	高カルシウム血症 辜丸萎縮 陰莖萎縮, 臭覚異常	61歳	男性	性機能不全

- 1) 松田信作, 青木 剛, 大塚友美. 経管栄養管理中に亜鉛サプリメントの長期摂取が誘因となり, 銅欠乏性貧血をきたした1
- 2) 波多野智己, 長谷川昭, 本山 治. ビタミンCドロップ等にてCYAトラフレベルが影響された腎移植2症例. 移植1996; 31: 468
- 3) 犬塚 周, 錦戸雅春, 古賀成彦, 他. 飲食物にてシクロスポリン血中濃度が変動した腎移植症例. 臨床と研究1999; 76: 792
- 4) 澤田康文, 大谷壽一, 山田安彦, 他. 臨床医のための薬の相互作用とそのマネージメント. 治療2002; 84: 2061-3
- 5) 平井雅之, 井川 修, 足立正光, 他. 健康食品によるKの多量摂取が高度の徐脈を誘発した1例. Circ J(suppl 2) 2008;
- 6) 加藤佳幸, 佐藤幹二, 佐田 晶, 他. 大量のCaサプリメント(リン酸Ca)摂取により高Ca血症を生じ, 原発性副甲状腺
- 7) 岩田佳之, 渡邊美佳, 田中方士. 健康食品により高カリウム血症が疑われた1症例. 日本緩和医療学会総会プログラム・抄
- 8) 鳥本桂一, 岡田洋右, 西田啓子, 他. 高度の低カリウム血症により歩行困難となった高齢者の1例. 内科2011; 107: 743-5
- 9) 中江康之, 井本正巳, 濱島英司, 他. 健康食品過剰摂取による高脂血症肺炎の1例. 膵臓2004; 19: 63-7
- 10) 西田絵美, 金子夏美, 森田明理. 鉄剤を含む健康食品摂取を契機に骨髄性プロトポルフィリン症が疑われた一例. 日本光医
- 11) 石丸 正, 高柳春実, 三輪高喜, 他. ギムネマ茶習慣的飲用者に見られた味覚異常の1例. 耳鼻咽喉科臨床(補冊)1996;
- 12) 藤澤知雄, 堀内勝行, 乾あやの, 他. クロレラによるリンパ球刺激試験の反応-クロレラが起因薬剤として疑われた急性肝
- 13) 銭谷 平, 高木 優, 荒木 崇, 他. ウコンの内服を契機に発見された若年女性肝硬変の1症例. 肝臓2006; 47: 310-5
- 14) 浜井啓子, 小松田啓子, 大谷 浩. PTU内服中に発症したMPO-ANCA陽性半月体形成性腎炎の一例. 日本腎臓会誌1997; 39: 644
- 15) 木島 基, 本田 肇, 早川拓治, 他. ドキシフルリジンと健康食品リンパザイム®の併用で完全房室ブロックをきたした1
- 16) 大川慎吾, 米田行宏, 大角幸雄, 他. ワルファリン療法と健康食品クロレラ. 臨床神経学(第59回日本神経学会近畿地方
- 17) 藤野知美, 木苗直秀, 山田静雄. 健康食品・サプリメントと医薬品との相互作用(2)一脂溶性ビタミンとの相互作用.
- 18) 松井健一, 五艘有紀子, 中川圭子, 他. 症例: 健康食品摂取後にwarfarinの作用が弱まり大腿動脈血栓症を発生した僧帽弁狭
- 19) 中東真紀, 石倉紀男. 「大麦若葉」と「ワルファリン」の併用により高度の生化学異常を来たした1例. 名古屋経済大学自然
- 20) 中園 誠, 工藤幹彦. ビタミンD中毒により高Ca血症を呈したと考えられるKallmann症候群の1例. 日本内分泌会誌(第

重 篤	転 帰	概 要
その他	軽快	61 歳男性。心房細動のため、脳梗塞予防の目的でワルファリン 2.5 mg/日を服用し、TT 値 40% 前後にコントロールされていた。また、心房細動の薬のジゴキシン 0.25 mg/日、安定剤のプロマゼパム 5 mg×3 回/日、トフィンバム 50 mg×3 回/日を服用中であった。ビタミン補充目的でサプリメント「大麦若葉」の服用を開始。定期検査時、TT 値 150%以上と著明な上昇と AST 52 IU/L、LDH 258 IU/L、CPK 1,042 IU/L と筋肉由来酵素の上昇を認めた。心エコーなどで急性心筋梗塞を除外、大麦若葉の副作用と考え服用を中止、1 週間後の検査では TT 値 35%と復帰し、酵素も正常化した。患者は大麦若葉にビタミン K が含まれていると全く知らず服用していた。大麦若葉粉末 3 g にはビタミン K が 99.6 μg 含まれている。
その他	軽快	61 歳男性。若いときから栄養剤を常用。この 5 年間でビタミン D ₂ 服用量は 75 万単位に達する。最近では Ca 製剤も服用。悪心、胃部不快、体重減少を訴え受診し、高 Ca 血症を認めたため入院。類宦官様の体形で、皮膚の乾燥、粗ぞうあり。腋毛、恥毛を欠き、辜丸・陰茎は萎縮。嗅覚試験で軽度障害あり。血中 Ca 値 12.8 mg/dL、P 値 2.5 mg/dL、尿中 Ca 値 0.3 g/日で、intact-PTH 値 10 pg/mL 以下、1,25 (OH) ₂ -VD 値 74 pg/mL であった。血中 ACE は軽度増加。血中テストステロン、LH、FSH の低下と、LH-RH の連続負荷で LH、FSH の反応を認めた。血中 Ca 値は入院後約 2 カ月高値を持続。プレドニゾロン 30 mg/日の投与により Ca 値は速やかに低下。高 Ca 血症の原因として、ビタミン D ₂ 中毒が考えられた。hypogonadism 患者が栄養剤を常用することはあり得る。

例. ヒューマンニュートリション 2011; 3: 9-13

72: 955

機能亢進症が疑われた一症例. 日本内分泌学会誌 2004; 80: 160
録集 2012; 17: 517

学・光生物学会 2010; 32: 47

89: 79

不全の 1 例の経験から. 医学のあゆみ 1997; 183: 295-6

例. 心臓 2011; 43: 1096-101

会) 1995; 35: 806-7

Functional Food 2008; 2: 203-8

窄症の 1 例. 心臓 (第 178 回日本内科学会北陸地方会) 2001; 33: 525-8

科学研究会誌 2006; 40: 1-6

64 回日本内分泌学会秋季学術大会) 1991; 67: 1015

表 11 サプリメント・健康食品の副作用ががん治療に影響を及ぼしたと考えられる事例

No	機序	がん治療への影響	原因サプリメント、健康食品	副作用診断名	年齢	性別	原疾患	重篤
1	薬理作用（エストロゲン作用）	がんの再発に關与した可能性	ローヤルゼリー、プロポリス	がん再発	60歳	女性	子宮体がん	その他
2	アレルギー性肝障害惹起	がん治療遅延→死亡	アガリクス	薬剤性肝炎	29歳	女性	乳がん	死亡
3	アレルギー性肝障害惹起	がん治療遅延	アガリクス	薬剤性肝炎	52歳	男性	胃がん	その他
4	アレルギー性肺障害惹起	がん治療遅延	メンマコブ	間質性肺炎	70歳	男性	胃がん	その他
5	アレルギー性肺障害惹起	不明	アガリクス	間質性肺炎	68歳	男性	肝がん	その他

- 1) 田部 宏, 清川貴子, 高倉 聡, 他. 骨盤子宮内臓症より発生した明細胞腺癌の1例. 日本産科婦人科学会東京地方部会会
- 2) 谷口正益, 水野聡朗, 北野滋久, 他. 代替治療が原因と考えられる肝障害のため化学療法導入が困難となった再発乳癌の1
- 3) 春日照彦, 生方英幸, 本橋 行, 他. 健康食品アガリクスによると思われる肝機能障害を呈した胃癌術後患者の1例. 日本
- 4) 高橋 剛, 堤 謙二, 宇田川晴司, 他. 切除不能の進行胃癌に対する化学療法中の健康食品による間質性肺炎が疑われた1
- 5) 本多宣裕, 沖本二郎, 桜井 恵, 他. アガリクスによる薬剤性肺炎の1例. 日本胸部臨床 2003; 62: 1027-31

このリストでは、サプリメントや健康食品の副作用ががん治療に影響をおよぼしたと考えられる代表的な症例をまとめた。

転 帰	概 要
軽快	60歳女性。子宮体がんにて広汎性子宮全摘術、骨盤および傍大動脈リンパ節郭清術を施行、術後病理診断では類内膜腺がん FIGO Ia 期 G1 であったため、外来にてメドロキシプロゲステロンアセテート 200 mg/日、連日 5 年間投与のうえ、経過観察をしていた。術後 5 年目の定期検査の際に腔断端右側の腫瘤を認めたため精査となった。精査の結果、クラス V 類内膜腺がんであったため子宮体がんの再発を疑い手術となる。術後経過は順調であり補助化学療法として、シスプラチン 80 mg/回、イリノテカン塩酸塩 80 mg×3/回の併用化学療法を開始した。現在、化学療法 4 コールを終了したところで再発所見は認めず、CA125 も 8 U/mL と正常範囲内である。本症例はエストロゲン投与は行っていないが、再手術後のエストロゲン値が 15 と軽度上昇していた。問診にて健康食品として市販されているロイヤルゼリーとプロボリスを初回術後より飲用していたことが判明した。その後、中止としたところ 1 カ月後にはエストロゲン値は 10 以下となった。
軽快せず	29歳女性。近医で右乳がんにて非定型乳房切除術を施行。予後因子はステージⅢB(T4N2M0), scirrhous carcinoma, ER(-), PgR(-), HER2 1+。当科へ紹介入院し、4月17日よりアドリマイシン/エンドキサン併用療法(ADM 60 mg/m ² , CPA 600 mg/m ²) 4 コース実施後、局所放射線治療を 50 Gy 実施。その後、血液検査で肝障害(AST158, ALT154)を認め精査入院。画像上、肺、皮下に転移を認めたが肝には認めなかった。肝障害の原因として1月中旬から飲み始めた青汁、アガリクスが疑われた。肝障害が改善しない2月中旬骨髄浸潤を認めたため、Weekly パクリタキセル 40 mg/m ² を開始したが奏効せず、脳転移、がん性髄膜炎を併発し死亡された。代替療法が原因と考えられる肝障害のため、化学療法導入が困難となり急速に病状が進行した1例である。
軽快	52歳男性。嗜好は毎日ビール1L飲酒。胃がんの診断にて当科で幽門側胃切除術施行。胃体中部後壁の2C型早期胃がん、T1, N0, P0, H0, M0, Stage 1, D2 郭清、根治度 A, 深部度 M であった。HBsAg (-), HCVAb (-) であった。退院後、外来にて経過観察中、AST 341, ALT 554 となった。3週間前よりアガリクスを服用していたとのことで中止させたところ AST 78, ALT 91 まで改善した。しかし再び AST 290, ALT 408 まで悪化した。2週間前に再び1週間アガリクスを服用したとのことであった。他検査では異常なく、アガリクスによる肝機能障害であると考え、厳重に服用中止を指示した。
軽快	70歳男性。既往歴はなし。喫煙歴は63歳まで20本/日。腹膜転移、肺転移、4型進行胃がんと診断された。S-1(100 mg/日、2週投薬1週休薬を1クールとする)を投与開始し、S-1投与開始1週間後よりメシマコブの投与開始。3クール施行後12月9日CTにて腫瘍はPRであったが、右肺上葉に間質性陰影が出現。S-1を中止し、プレドニゾロン(PSL)30 mg/日開始、間質性陰影は速やかに消失した。S-1による間質性肺炎(IP)と考えた。タキソテール80 mg/body投与。このときPSL10 mg内服中。1週間後CTにて左肺優位の両下肺野に間質性陰影が出現。発熱、低酸素血症を認め、PSL30 mgに増量にて速やかに改善。ここでメシマコブによる影響を考え、服用中止。その後外来にてCPT-11を3回投与するも腫瘍はNC。メシマコブ併用によるIPを疑い、PSL内服下S-1単独投与を開始したところCT上間質性陰影の出現はない。
軽快	68歳男性。既往歴は慢性C型肝炎(60歳)、肝臓がん(68歳)、慢性甲状腺炎(60歳)。喫煙歴は40本/日×50年。肝臓がんの治療中、家人に勧められたアガリクスを内服したところ、内服約2週間後呼吸困難が出現した。近医の胸部単純X線写真で肺炎と診断され抗菌薬を投与されたが改善なく当科入院となった。胸部聴診で両側に fine crackles を聴取、胸部単純X線で浸潤影、胸部CTですりガラス影、小葉内網状影を認める。ESR 41 mm/hr, CRP 1.44 mg/dL と軽度の炎症所見、AST 64 U/L, LDH 271 U/L, HLA-DR (+), CD3(+) 18.6%, KL-6 3,040 U/L とそれぞれ高値を示した。肺機能検査では拘束性喚起障害は認められなかったが、%DLco は 40.2% と低値を示した。以上の所見と、TBLBにて肺胞上皮の腫大、肺胞壁の肥厚より薬剤性肺炎と診断した。DLSTの結果、アガリクスが409%と陽性を示し、原因薬剤はアガリクスと考えられた。アガリクスを中止しても改善は認められなかったがメチルプレドニゾロンによるパルス療法を行ったところ速やかに軽快した。

誌(第302回日本産科婦人科学会東京地方部会)1997;46:308-11

例. 日本癌治療学会誌(第41回日本癌治療学会総会)2003;38:683

臨床外科医学誌(第788回外科集談会)2003;64:1802

例. 日本臨床外科医学誌(第67回日本臨床外科医学会総会)2005;66(suppl):735

3 ハーブ、サプリメント、健康食品

抗がん剤とハーブやサプリメントの相互作用については、実際に健康被害の報告はないが、ハーブやサプリメント、健康食品ががんの治療中に健康被害を生じた報告はある(表 11)。例えば、間質性肺炎を生じたメシマコブの例が挙げられているが、分子標的治療薬で間質性肺炎を高頻度に起こすものがあり、そのような薬剤とメシマコブを併用した場合に、呼吸器に対する有害作用が増強する可能性は高まるであろう。そういった意味では、有害作用の報告があるハーブやサプリメント、健康食品と抗がん剤の使用は慎重にならざるを得ないと考えられる。

4. 参考となる情報

1 Web サイト

① 国立健康・栄養研究所：「健康食品」の安全性・有効性情報

各健康食品成分の有効性・安全性情報とともに、医薬品との相互作用情報の報告の要約が閲覧可能。

<https://hfnet.nih.go.jp/>

② 一般社団法人愛知県薬剤師会：医薬品との併用に注意のいる健康食品

健康食品素材と主な医薬品の相互作用の一覧などが閲覧可能。

http://www.apha.jp/medicine_room/entry-3755.html

2 書籍

① 一般社団法人日本健康食品・サプリメント情報センター：ナチュラルメディスン・データベース—健康食品・サプリメント（成分）のすべて（同文書院，2015）

各成分の概要、効き目、安全性とともに、医薬品との相互作用について解説あり。

② 澤田康文：薬と食の相互作用，上・下巻（医薬ジャーナル社，2005）

各医薬品と食事との関連で研究報告のあるものを中心に紹介している。

(大津史子，平井みどり)

【文献】

- 1) Santucci R, Levêque D, Herbrecht R. Cola beverage and delayed elimination of methotrexate. Br J Clin Pharmacol 2010; 70: 762-4