

道民カレッジほっかいどう学 大学インターネット講座

「嗜好品・サプリメントと薬の相性～気をつけたい飲み合わせを知る～」

北海道医療大学 薬学部 齊藤 浩司 教授

◇講座の内容◇

- ・サプリメントとは
- ・北海道の人たちの健康
- ・体内に存在する異物処理システム
- ・喫煙が及ぼす影響
- ・セント・ジョーンズワートと薬

街頭インタビュー (VTR)

- サプリメントとは
- 北海道の人たちの健康
- 体内に存在する異物処理システム
- 喫煙が及ぼす影響
- セント・ジョーンズ・ワートと薬

◆健康食品の位置づけ◆

- ・多くの方の間でサプリメントに対する認識の違いがある。
- ・病院で処方されるものから、薬局などで買う一般用医薬品と呼ばれるものまで、これは「医薬品」くすり。
- ・一方、サプリメントの明確な定義はないが、保健機能食品や健康食品を含め、これらを広く「サプリメント」と呼ぶことが多い。
- ・複数のアンケート調査では約40%の人がサプリメントを利用したことがあると答えている。
- ・病院でもらう薬と一緒に利用している人も少なくない。
- ・それぞれに、何らかの期待をもってサプリメントを利用している訳だが、期待通りに効果が出るものがある一方で、利用の仕方を間違えると弊害も出ることがある。
- ・嗜好品の中にも、常に飲んだり食べたりすることで薬の効果に弊害をもたらすものがある。



◆薬との飲み合わせに注意が必要なサプリメント◆

- ・ビタミン類
- ・セント・ジョーンズ・ワート
- ・イチョウ葉エキス
- ・青汁
- ・クロレラ
- ・ミネラル

薬との飲み合わせに注意が必要なサプリメント類

ビタミン A	ラクトペプチド	エキナセア
ビタミン B ₆	かつお節オリゴペプチド	ノコギリヤシ
ビタミン C	グアバ葉ポリフェノール	カモミール
ビタミン D	難消化性デキストリン	カンゾウ
ビタミン E	セント・ジョーンズ・ワート	キシリトール
ビタミン K	イチョウ葉エキス	各種オリゴ糖
葉酸	セイヨウカノコソウ	カルシウム
青汁	フィバーフュー	鉄
クロレラ	チョウセンニンジン	マグネシウム
	大豆タンパク質	

◆北海道の人たちの健康◆

- ・厚生労働省の「平成 26 年 国民健康・栄養調査」によると喫煙者の割合は全国平均で男女を合わせ 19.6%。
- ・3年に1度実施される国民健康基礎調査による都道府県別喫煙率では、北海道における平成 25 年の成人喫煙率は男性 39.2%で全国 3 位、女性 17.8%で全国 1 位。
- ・北海道は全国平均に比べて喫煙率が高い。

- ・健康意識の高まりや公共施設・公共交通機関の禁煙化、さらには「すこやか北海道 21 たばこ対策推進計画」などにより、男女とも成人喫煙率は低下傾向にある。
- ・しかし、女性ではずっと全国 1 位を維持している。
- ・喫煙は健康に重大な影響を及ぼし、高血圧症、狭心症、末しょう神経障害、脳血管障害、消化性潰瘍などの各種疾患との関連性が指摘されている。
- ・肺がんだけでなく、咽頭がん、胃がん、食道がんのリスクが高まることも知られている。
- ・医療機関で処方される薬の中に、喫煙習慣のある患者さんには、治療効果が弱まってしまうものがあり、臨床上市しばしば問題となる。

北海道における男女喫煙率の推移				
■男女全国平均 19.6%				
		平成 13 年 (2001 年)	平成 19 年 (2007 年)	平成 25 年 (2013 年)
男性	北海道 (%)	53.5 (全国 1 位)	43.9 (全国 2 位)	39.2 (全国 3 位)
	全国 (%)	48.4	39.7	33.7
女性	北海道 (%)	24.3 (全国 1 位)	20.6 (全国 1 位)	17.8 (全国 1 位)
	全国 (%)	14.0	12.7	10.4

国民生活基礎調査より

◆もう 1 つの健康◆

- ・北海道ではうつ症状になる人が多い。
- ・平成 20 年には、うつ病患者数が全国一になった。

◆うつ病の原因◆

- ・北海道では特に、日照時間が短くなる冬に、体のだるさや疲れやすさ、気分の落ち込み、過食・過眠などを訴える人が多い。
- ・これは「冬期うつ病」または「季節性情動障害」とも言われる。
- ・この症状はアメリカ国内でも南に位置するフロリダよりも寒いアラスカで暮らす人に多く見られる。
- ・最近、日本国内では人々の間で「自分自身の健康に責任を持ち、軽度な身体の不調は自分で手当てする」という意識が高まり、軽度の症状に対しては医療機関を受診せず、一般医薬品やサプリメントなどを用いて症状の改善を図るケースが増えている。
- ・うつ症状の改善によく利用されているのが「セント・ジョーンズ・ワート」、日本名「セイヨウオトギリソウ」。
- ・気分がすっきりするというような謳い文句で市販されている。
- ・セント・ジョーンズ・ワートは、黄色い花を咲かせるハーブの一種で、主にヨーロッパに自生している。

◆セント・ジョーンズ・ワートのうつ症状の改善効果◆

- ・各国で相反する報告がなされている。
- ・ドイツでは軽度のうつ症状に対して一般的に処方されている。
- ・アメリカではサプリメントとして常にトップクラスの販売実績を挙げている。
- ・日本国内での市場規模は約 20 億円とされており、かなりの人が、国内でこれを利用していると推測できる。
- ・このセント・ジョーンズ・ワートは、先ほどの喫煙に比べ多くの医薬品の治療効果に、はるかに深刻な影響を及ぼすことが知られており、平成 12 年（2000 年）には厚生労働省から、全国の医療機関に薬との併用について注意喚起がなされた。
- ・喫煙やセント・ジョーンズ・ワートの飲み合わせの問題を中心に、無視できない嗜好品・サプリメントと薬の相性を考えてみたい。

◆異物処理システム◆

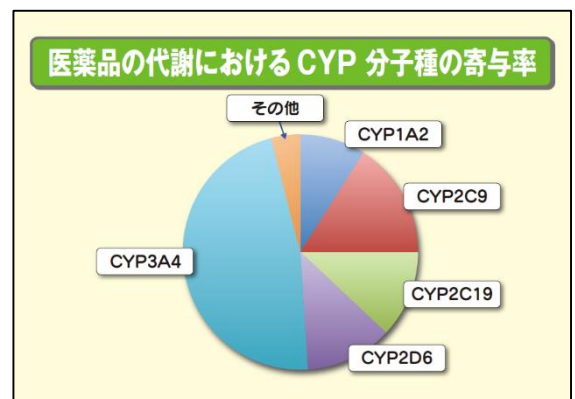
- ・長い進化の歴史の中で、私たちの体には自分の身を守るための極めて高度な機能が備わってきた。
- ・その筆頭は病原体などが体内に進入したときに発揮される免疫機能ですが、もう一つ重要なものとして、化学物質や異物が体内に侵入したときに、それを無害化する、そしてできるだけ速く体外に排出

するために働く「処理機能」が挙げられる。

- ・異物といっても、野菜などを食べたとき人間の体にとって必要な栄養分以外の成分は異物ととらえられる。
- ・薬はそれを服用することで病気の治療が可能になる患者さんに投与されるとき、文字通り「薬」になる。
- ・しかし、ほかの病気の患者さん、あるいは健康な人に投与された場合、薬は基本的に体に不要なもの「異物」に過ぎない。
- ・ほとんどすべての薬が基本的に私たちの体内では異物と認識される。
- ・薬は患者さんの体内で異物に対する処理機能によって様々な影響を受けながら、あるバランスの上で治療効果を発揮している。
- ・喫煙やセント・ジョーンズ・ワートはこの処理機能を変化させて薬の体内でのバランスを乱すことで、薬の作用に影響を及ぼす。

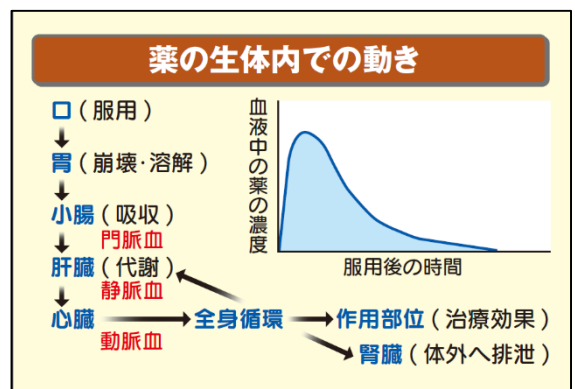
◆異物処理システムとしての代謝機能◆

- ・最も重要な処理機能に位置付けられるのは代謝機能。
- ・薬は代謝酵素によってその化学構造が変化することで多くの場合、薬としての効果を失い、同時に体外に排泄されやすくなる。
- ・私たちの体には異物処理を担う様々な代謝酵素が存在しているが、特に重要なのはシトクロム P450 という「酵素群」で、通常 CYP (シップ) とよんでいる。
- ・この CYP は細菌から植物、哺乳動物に至るまでほとんどすべての生物に存在している。
- ・現在ヒトでは約 50 種類の CYP の存在が知られているが、そのうち薬の代謝、効き目に大きく関わるのは、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 と呼ばれる 5 つ。
- ・これらは主に肝臓に存在し、それぞれ役割分担をしながら効率よく異物を処理する。
- ・このうちの 1 つが欠けただけでも、薬の代謝に様々な影響が出る。
- ・この 5 種の CYP のうち薬の代謝における寄与率が最も大きいのは CYP3A4 で、現在治療に使われている薬の約 50%がこの酵素によって処理されている。



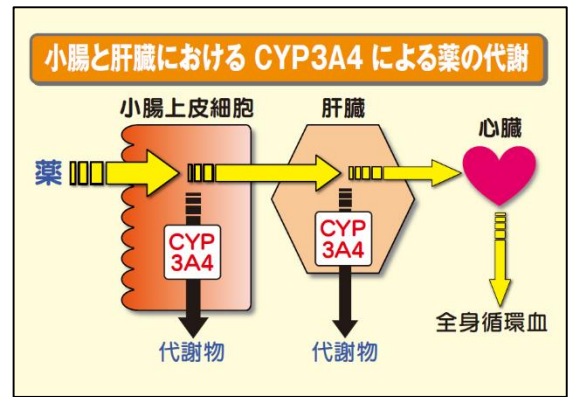
◆薬の生体内での動き◆

- ・一般的には、口からのんだ薬は胃で溶けて小腸へ送られそこで吸収され、門脈を通過して一度肝臓に運ばれる。
- ・肝静脈を通過して心臓に至り全身を巡る血液の流れに乗って体内に広がっていく。
- ・そのうちのごく一部が作用部位に到達して治療効果を発揮することになる。
- ・治療効果は多くの場合、血液中に存在する薬の濃度で決まる。
- ・時間の経過に伴い肝臓で CYP による代謝が進み腎臓から尿と一緒に体外に排泄されて消えていく。
- ・特に CYP3A4 の機能が何らかの要因で変化すると、多くの薬にその影響が及ぶ。
- ・CYP は主に肝臓ですが、同等のレベルで小腸にも存在することが分かっている。
- ・小腸は輪切りにすると円筒状だが、その内腔絨毛が発達し、極めて複雑な構造を呈している。
- ・これにより、小腸内腔には成人でテニスコート一面分約 200 m²に相当する表面積が存在し、飲食物とともに口から入り込んだ異物は、この広い面積部分を通り抜けて体内に侵入しようとする。



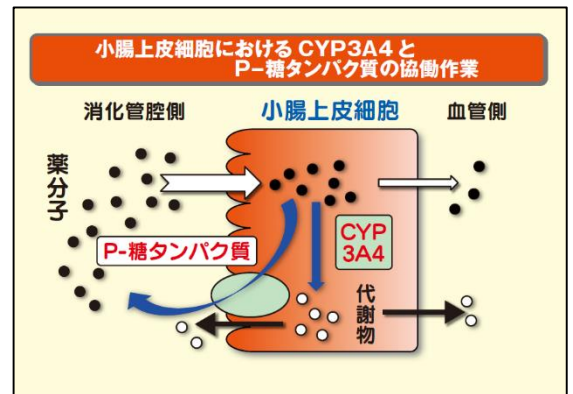
◆小腸と肝臓の CYP の図◆

- ・小腸の細胞に肝臓と同じく CYP3A4 を発現させ、小腸と肝臓で CYP3A4 が二段構えで待ち受けていることで、多くの異物が全身を巡る血液に達する前に処理することが可能になる。



◆CYP3A4 と P-糖タンパク質による水際作戦◆

- ・今日では、飲食物の衛生管理が徹底されているため、有害物質が飲食物とともに体内に取り込まれることは稀だが、衛生という概念もなく、生き抜くために手に入るものを手当たり次第に口に運んでいた…と想像される遠い祖先の時代には、様々な有害物質が飲食物と共に多量に摂取され、小腸と肝臓に張り巡らした CYP3A4 のみでは命を守るのが困難だったと想像できる。
- ・異物処理に関連して、20 年ほど前に小腸に異物の吸収を抑制してくれる膜タンパク質が存在することが見出された。
- ・一般に P-糖タンパク質と呼ばれている。
- ・その後の研究で、小腸と肝臓で CYP3A4 によって代謝される薬の吸収を、この膜タンパク質が抑制していることが明らかになった。
- ・現在は CYP3A4 と P-糖タンパク質が協働して異物の侵入に対して強力なバリアーを構築し、私たちの体を守っていると考えられている。



◆喫煙が異物処理システムに及ぼす影響◆

- ・たばこの煙には 4,000 種類を超える化学物質が含まれており、そのうち発がん物質などの有害物質は 200 種類以上といわれている。
- ・たばこの煙に含まれる有害物質としてよく知られているのはニコチン、タール、ベンゾピレン。
- ・ニコチンは血管収縮作用と興奮作用により高血圧、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、不整脈を引き起こす。
- ・タールは肺がん、気管支炎、肺気腫の誘因物質。
- ・ベンゾピレンは強力な発がん物質で、男性喫煙者では肺がんによる死亡率が非喫煙者の 4.5 倍、喉頭がんによる死亡率が非喫煙者の 32.5 倍に上昇するとされている。
- ・受動喫煙もよく問題になる。
- ・受動喫煙でもこれら有害物質の影響が現れるので、喫煙マナーは遵守していかねばならない。

たばこの煙に含まれる代表的な有害物質		
ニコチン	タール	ベンゾピレン
高血圧症 狭心症 心筋梗塞 脳梗塞 不整脈	肺がん 気管支炎 肺気腫	発がん作用 肺がん 咽頭がん 胃がん 食道がん

◆喫煙が引き起こす薬物相互作用◆

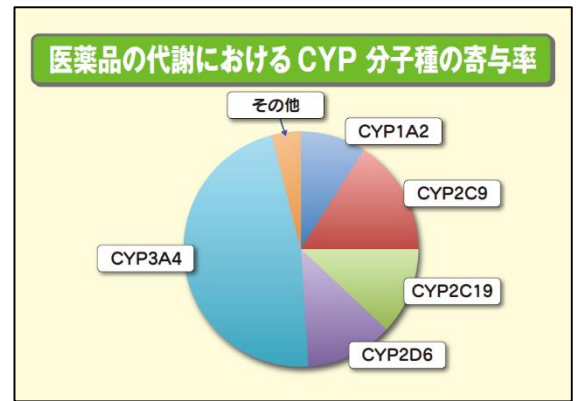
- ・喫煙を続けると、煙の含有成分である多環芳香族炭化水素という化学物質によって、5 つの CYP 分子種のうち CYP1A2 が特異的に誘導される。
- ・たばこの煙とともに吸い込まれた多環芳香族炭化水素から全身循環血中に入って肝臓に達するというプロセスが繰り返されることで、さらに数が増えていく。
- ・他の CYP に対しては誘導効果をほとんど発揮しない。
- ・肝臓中の CYP1A2 含量が増えるということは、この酵素によって代謝される薬では代謝が促進され、同じ量の薬を服用しても効果が得られにくくなるという問題が起こる。(薬を飲んでも効き目が無く

なる。)

- ・薬の治療効果に対する喫煙の影響は、以前からテオフィリンやプロプラノロールという薬で特に問題視されてきた。
- ・CYP1A2 の薬の代謝の寄与率は 9%程度なので、喫煙の影響を受ける薬の種類はそれ程多くないとみることができる。

◆喫煙と薬の飲み合わせの問題◆

- ・臨床上重要なこれらの薬の治療効果が喫煙患者では低下することが明らかになっている。
- ・場合によっては薬の変更や投与量の増量などの対応が必要になる。
- ・医療機関を受診する場合あるいは薬局に処方箋を持参する場合は、喫煙歴や喫煙量を医師や薬剤師に正確に伝えることが重要。
- ・一般用医薬品として販売されている咳止めの薬にテオフィリンが主成分として配合されているものがあるが、喫煙者がこの薬を服用しても効果があまり得られない可能性があることにも注意が必要。
- ・経口避妊薬を服用している女性では、年齢及び喫煙量により、血の固まりができやすくなるリスクが高まるため、「35 歳以上で 1 日 15 本以上の女性喫煙者」は経口避妊薬を飲むことは慎まなければならない。



喫煙と薬の飲み合わせの問題		
一般名	適応症	問題点
テオフィリン	気管支喘息	喫煙により CYP1A2 が増え、代謝が進む
プロプラノロール	高血圧症 / 狭心症	
オランザピン	統合失調症	
クロザピン	統合失調症	
フレカイド	不整脈	
メキシレチン	不整脈	
イミプラミン	うつ病	
フルボキサミン	うつ病	
エルロチニブ	肺がん	
チザニジン	腰痛症	
ベンタゾリン	鎮痛	喫煙者で効果が減弱
経口避妊薬	避妊	重篤な心血管系の副作用が発現
インスリン	糖尿病	血糖コントロールが不良になる

◆セント・ジョーンズ・ワートが異物処理システムに及ぼす影響◆

- ・うつ症状の改善に期待が持たれているサプリメント。
- ・薬との飲み合わせに最も注意が必要なサプリメントの一つ。
- ・CYP3A4 を強く、誘導する作用を有することが挙げられる。
- ・CYP3A4 は小腸と肝臓で多くの薬の代謝に関与しているので、セント・ジョーンズ・ワートによって CYP3A4 が増えると薬の代謝効率が上昇する。
- ・患者さんが医師や薬剤師の指示に従って薬をきちんと服用しても十分な効果が得られず、症状がむしろ悪化してしまうおそれがある。

◆セント・ジョーンズ・ワートによって影響を受ける薬の代表例◆

- ・最近次々に開発される抗がん剤の中にも、CYP3A4 によって代謝されるものが多いので注意が必要。
- ・不整脈を例にすると、患者さんはこれらの薬を飲むことで不整脈が起こるのを防いでいるが、セント・ジョーンズ・ワートを飲むと、これらの薬の代謝が促進され、血液の中の薬が少なくなり、不整脈をコントロールするのが困難になる。
- ・薬は 1 日の投与量の上限が決まっているので、もし CYP3A4 によって代謝される薬を服用する際は、セント・ジョーンズ・ワートの摂取を中止する必要がある。
- ・喫煙の場合もそうだが、セント・ジョーンズ・ワートの CYP3A4 に対する誘導作用は、今日服用を中止すれば明日には解消されるというものではない。
- ・CYP の機能が元に戻るには少なくとも 1 週間程度かかるとされている。

セント・ジョーンズ・ワートの影響を受けやすい薬の代表例		
一般名	適応症	問題点
アミオダロン	不整脈	セント・ジョーンズ・ワートにより CYP3A4 が増え、代謝が促進される
キニジン		
ジソピラミド		
リドカイン		
カルバマセピン	てんかん	
シクロスポリン	臓器移植	
タクロリムス		
インジナベル	HIV	
リトナビル		
サキナビル	高血圧	
フェロジピン		
経口避妊薬	避妊	
オメガ3脂肪酸	胃潰瘍	
イマチニブ	白血病	
エベロリムス	腎細胞がん	
ジゴキシン	心不全	

- ・セント・ジョーンズ・ワートと真逆の作用、すなわち小腸で CYP3A4 を同時に阻害するものとしてグレープフルーツジュースが知られている。
- ・グレープフルーツ中の含有成分であるフラノクマリン誘導体というものが、その原因物質で、小腸でのバリアー機能が損なわれるので、薬は予想を超えて多くの量が全身循環血中に到達し、これにより薬の作用が増強されて重大な副作用を引き起こすおそれが高まる。
- ・これはグレープフルーツに限ったことで、他のフルーツジュースではこのような問題は起こりにくいと考えられてきたが、最近ぶんたんやスウィーティでも類似の作用が報告されているので、注意が必要。
- ・グレープフルーツジュースによる阻害作用は、摂取中止後も 1 週間程度持続する。
- ・一緒に飲まなければ大丈夫ということではない。
- ・現在、数多くのサプリメント類が市販され、ドラッグストアやコンビニエンスストア、あるいは通信販売などで誰でも気軽に購入できるようになった。
- ・その剤形も薬と同様に錠剤、カプセル剤など様々。
- ・サプリメントも人体に投与されるものなので、製品の品質が確保されていることは、安全性だけでなく有効性を保証する上で極めて重要。
- ・しかしながら、サプリメントは薬のような厳しい法的規制を受けないため、極端に言えばメーカーには安全性や有効性を担保する義務がない。
- ・サプリメントの中には含有成分は表記されていても含有量が具体的に記載されていないものがあり、表示含有量と実質含有量に大きな乖離がある例なども報告されている。

実験 (VTR)

- ・薬と同様に、サプリメントの場合も有効成分が溶け出さないと効果が期待できない。
- ・様々なサプリメントを実験した結果、疑わしい製品がいくつもみられ、中には 1 時間経っても全く変化の見られない物もあった。

◆おわりに◆

- ・喫煙やセント・ジョーンズ・ワートの摂取は薬の効果に負の影響を与えることがあり、ある薬の服用を開始する際には喫煙やセント・ジョーンズ・ワートの影響の有無を確認することが重要。
- ・薬が作用するためには胃までしっかりと薬を流し込み、成分を溶かすために、コップ 1 杯程度の水またはお湯と一緒にのむことが大切。
- ・ある程度の水分がないと薬はしっかりと溶けません。うまくのみ込めずのどにひっかかり、溶け出してしまうとその部分が刺激となって炎症を起こす場合もあるので注意が必要。
- ・北海道ではタバコの愛好家が多いこと、冬期にうつ症状を呈する人が多いことを踏まえて、今回は喫煙やセントジョーンズ・ワートを中心にした内容となったが、薬の効果に好ましくない影響を及ぼす飲食物やサプリメントが、これ以外にも数多く知られている。
- ・増え続けるサプリメントと薬の相互作用についての仕組みが解明されていないものが多いのも事実で、情報の収集・整理が遅れている。
- ・したがって、嗜好品やサプリメントが予期せぬ形で薬の効果を増強したり減弱したりする可能性が存在することを常に認識しておく必要がある。