

免疫抑制剤の相互作用

相互作用とは：

免疫抑制剤など、微妙な効き具合の差が重要な薬で治療中の方が、他の薬を内服・注射したり、特定の食べ物を摂取することで、その免疫抑制剤などの薬が効き過ぎたり、効きが弱くなることをいいます。

薬の効き具合は、通常その薬の血液中の濃度（血中濃度）で決まります。

免疫抑制剤においては：

- 血中濃度が高すぎると — 感染症などの副作用を生じます
- 血中濃度が低すぎると — 拒絶反応が起きる可能性があります

薬のたどる道

薬を内服すると：

- 1) 小腸から「吸収」されます。このとき、小腸粘膜である程度「分解・代謝」されます。
- 2) 小腸を通過した薬剤が血液を介して全身に広がります。
- 3) 更に肝臓で「分解・代謝」されます。
- 4) 肝臓から「胆汁」中に排泄され、腸から便に排泄されます。
- 5) 分解されずに腸に排泄された薬は一部再度腸から「吸収」されます。
- 6) 腎臓から「尿中にも排泄」されます。

小腸粘膜や肝臓での「分解・代謝」

チトクロムP450という酵素があります。CYPと略します。
CYPにもいくつも種類があります。

グラセプター・プログラフ・ネオーラル

これらの薬剤は主にCYP3A4という酵素で主に代謝されます。もともと治療域（薬の効果がでる濃度から副作用がでるまでの範囲）が狭い薬剤なので、相互作用が問題になります。

相互作用が起きるしくみ

グレープフルーツなどに含まれる「フラノクマリン類」という物質はCYP3A4の作用を妨害します。したがって、「フラノクマリン類」を摂取すると、通常より免疫抑制剤が多く吸収されて、血中濃度が通常より上昇してしまいます。

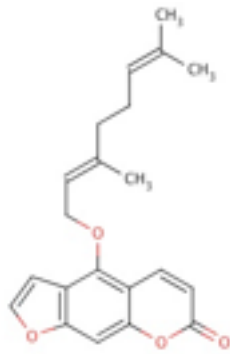
相互作用はどれくらい続くか？

摂取したもの、量、個人差によりますが、数日から1週間続くこともあるようです。

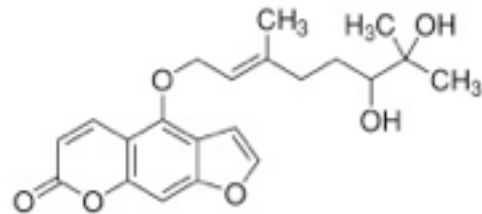
摂取と内服の前後関係は？

グレープフルーツなどを摂取するより前に内服した薬剤はすでに小腸を通過しているので影響は小さいです。

参考までに、もっともCYP3A4への影響が強いベルガモチンと類似物質のDHBの構造式



ベルガモチン



6',7'-ジヒドロキシベルガモチン(DHB)

フラノクマリン類の一種のDHB (6',7'-ジヒドロキシベルガモチン) の含有量について
(文献1より抜粋)

柑橘類	果汁DHB (ug/ml)	皮 (ug/ml)
グレープフルーツ	13.0	3600
スウィーティー	17.5	2400
メロゴールド	12.5	3400
晩白柚 (ばんぺいゆ)	12.5	75.0
レッドポメロ	6.4	240
橙 (だいたい)	3.2	72.0
文旦 (ぶんたん)	2.25	660
八朔 (はっさく)	0.92	20.0
サワーポメロ	1.0	1000
メキシカンライム	0.96	35.0
甘夏ミカン	0.6	1040
パール柑	0.9	20.0
三宝柑 (さんぼうかん)	0.4	40.0
レモン	0.05	180
日向夏	0.12	28.5
ネーブルオレンジ	0.05	0.24
スウィートオレンジ	0.01	16.0
温州ミカン	検出せず	検出せず
椪柑 (ぼんかん)	検出せず	0.08
伊予柑	検出せず	0.2
デコポン	検出せず	検出せず
柚	0.01	0.04
臭橙 (かぼす)	0.01	1.44
酢橘 (すだち)	検出せず	0.14
金柑 (きんかん)	検出せず	0.02
セリ科野菜		
パセリ	0.38	
イタリアンパセリ	0.1	
セロリ	0.02	
芹	検出せず	
三つ葉	0.003	
人参	検出せず	
コリアンダー	検出せず	

摂取をさけるべき柑橘類

グレープフルーツジュースはコップ1杯飲むと、免疫抑制剤血中濃度に大きな変化をもたらすことは分かっています（シクロスポリン：文献2、ステロイド：文献3）。それより濃度の低い柑橘類でどこまで影響がでるかは不明だが、当然摂取が多ければ低濃度のものでも影響を及ぼすと考えられます。したがって、常識的な摂取量の範囲で考えれば、上の表の赤で示したものは摂取を避けるべきと思われます（摂取しなければならない切迫した理由はないでしょうから）。

「皮」に注意！

表に示されるように、果実より高濃度のフラノクマリンが含まれます。したがって、オレンジピールのような砂糖漬けや、皮ごと煮込んだもの、マーマレードのような皮を含む加工品は摂取を避けるべきでしょう。

*レモンは果実、果汁は問題ないですが、皮は注意が必要です。

セリ科野菜

セリ科もフラノクマリンが含まれることが知られていますが、これらの通常の摂取量を考えても非常に少ないので、摂取は問題ないと考えられます。

生薬

トウヒ、キジツ（これらはミカン科）、ビャクシ（セリ科）はフラノクマリンが高濃度に含まれます。トウヒ1gでグレープフルーツジュース25ml相当、ビャクシ1gでグレープフルーツジュース60ml相当となります。五積散（ごしゃくさん）、清上防風湯、疎経活血湯にはビャクシが1日量0.4-0.8g処方されますので相互作用が起きる可能性があります。また、トウヒは健胃薬に1日3g相当含まれることもあります。注意が必要です。

まとめ

* 果実・果汁・果皮ともに摂取を控えるべき柑橘類（分かっている範囲で）

グレープフルーツ、スウィーティー、メロゴールド、ばんぺいゆ、レッドポメロ、だいたい、ぶんたん、はっさく、サワーポメロ、メキシカンライム、夏みかん、パール柑、三宝柑

* 果皮のみ、摂取を控えるべき柑橘類（分かっている範囲で）

レモン、日向夏、スウィートオレンジ

* 摂取を控えるべき生薬成分

トウヒ、キジツ、ビャクシ

* すべて摂取してもよい柑橘類

温州ミカン（いわゆる冬みかん）、ぽんかん、いよかん、デコポン、ゆず、かぼす、すだち、きんかん、ネーブルオレンジ

* 果実のみなら摂取してよい柑橘類

レモン、日向夏、スウィートオレンジ

* 摂取してはいけないとされたものを摂取してしまった場合

摂取後の免疫抑制剤内服をする前に、すぐに病院に連絡をとりましょう。
状況により、血中濃度を測定しつつ、薬の量を調節します。

* 上記に情報のない柑橘類はどうするか

これを書いた時点ではわからないので、問い合わせてください。

参考文献

- 1) Saita T et al. Screening of furanocoumarin derivatives in foods and crude drugs by enzyme-linked immunosorbent assay. *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.* 2006; 32: 693-699.
- 2) Yee GC et al. Effect of grapefruit juice on blood cyclosporin concentration. *Lancet.* 1995 15;345:955-6.
- 3) Varis T et al. Grapefruit juice can increase the plasma concentrations of oral methylprednisolone. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000 ;56:489-93.