



## 脂溶性ビタミンとの相互作用

藤野 知美 木苗 直秀 山田 静雄

静岡県立大学大学院薬学研究科・生活健康科学研究科・グローバルCOE

本連載では、機能性食品、特にビタミンとミネラルに注目し、これらと医薬品との相互作用について順次解説する。今回は、脂溶性ビタミン（A、D、E、K）と医薬品の相互作用について、代表的または危険度の高い組み合わせの症例を中心に紹介し、相互作用のメカニズムとそのマネジメントについてまとめた。ビタミンは動物体内では生成されず、外部から摂取しなければならない有機化合物であり、近年、予防医学がますます重要になっていることから、多くの消費者がビタミンを食品やサプリメントという形で積極的に摂取している。しかし、これらは容易に入手可能なため不適切に摂取した結果、医薬品との相互作用を起こし、それによる有害反応が報告されている。したがって、医薬品を有効かつ安全に使用するためには、ビタミンを含む機能性食品と医薬品との相互作用の存在を常に念頭に置く必要がある。

キーワード | ビタミンA・D・E・K, 医薬品, 相互作用

### はじめに

ビタミンは、生体の代謝回転を正常に保つために作用している有機化合物であり、炭水化物、蛋白質、脂質、ミネラルと合わせて5大栄養素と呼ばれている。ビタミンは、ほとんどの場合、生体内で合成することができないので、主に食物中から摂取される。近年、健康志向の高まりとともに、ビタミンを含むサプリメントや健康食品の

利用者が増えている。これらは容易に入手可能であり、また栄養素であることから食品中にも多く含まれている。しかし、これらを摂取している人の中には医薬品を服用している人も少なくない。したがって、医薬品との併用により薬物相互作用を生じて問題となることがある。

本稿では、脂溶性ビタミン（A、D、E、K）と医薬品との相互作用に関する臨床例を示し、相互作用のメカニズムとそのマネジメントについてまとめた。

## 1. 臨床試験に基づく相互作用のエビデンス

### 1) ビタミンAとの相互作用

症例1. テトラサイクリンとビタミンAの併用による良性頭蓋内圧亢進症<sup>1)</sup>：

18歳の女性。ニキビ治療のため1g/日のテトラサイクリンを服用した。1カ月後、1日おきに50,000単位のビタミンAの服用も始めた。その3週間後の早朝に両側性頭痛、嘔吐、複視が発症した。髄液圧は300mm water, 蛋白質濃度は0.15g/Lであった。テトラサイクリンとビタミンAを中断し、デキサメタゾンの2週間投与により患者の症状は改善した。

<作用メカニズム>

症例1. ビタミンAの過量投与は頭蓋内圧亢進症を引き起こすことが報告されているが、低用量によるケースは確認されていない。テトラサイクリンを服用した患者の薬用量は、本ケースを含め比較的低用量の摂取にもかかわらず頭蓋内圧亢進症が報告されている<sup>1)</sup>。したがって、テトラサイクリンとビタミンAを併用した患者は、単独の場合よりも頭蓋内圧亢進症のリスクの高まることが考えられる。この原因は不明であるが、患者の髄液中蛋白質濃度は基準値(0.15~0.45g/L)の最低限であったため、脈絡層の分泌あるいは濾過機能の障害により、脳内の細胞内水分過剰あるいは脳脊髄液の貯留を引き起こしている可能性がある。

<マネジメント>

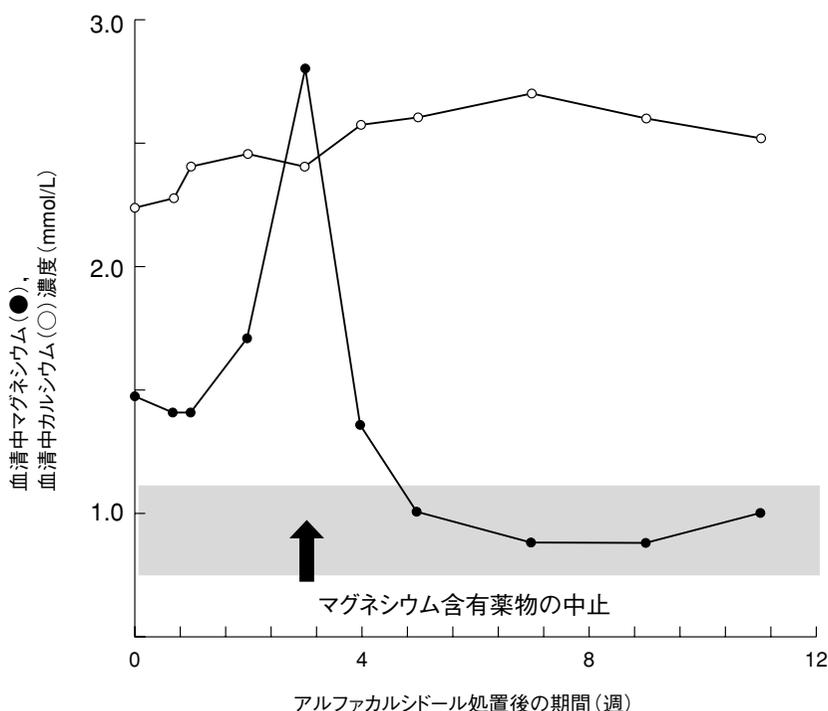
ニキビ治療のためビタミンAとテトラサイクリンを併用している患者(多くは若い女性)においては、低用量のテトラサイクリンあるいはビタミンAであっても併用により頭蓋内圧亢進症を発症する可能性がある。しかし、テトラサイクリンの曝露と頭

蓋内圧亢進症の発症には数日から数カ月の遅れが見られ、明らかに回復してから数カ月後に再発するケースが10人中1人の割合で生じるとの報告もあり、時間的關係はかなり多様である。また、ビタミンA過剰症(ほとんどが動物性ビタミンによる)による中毒症状においても、頭蓋内圧亢進による頭痛、めまい、食欲不振、嘔吐などが認められるため、厳重に注意する必要がある。

### 2) ビタミンDとの相互作用

症例1. 抗てんかん薬の長期使用によるビタミンD代謝亢進<sup>2)</sup>：

14歳の少年。痙攣発作性疾患のため、過去7年間大量の抗てんかん薬治療を受けていた。この間、比較的正常量のビタミンD(約1,600IU/週)を摂取していたが、最低限しか日光を浴びておらず寝たきりだった。入院前の3年間、些細な外傷の後に多発性骨折を起こしていた。その後、てんかん重積状態で入院した。入院前1年間は、フェノバルビタール(150mg/日)、フェニトインナトリウム(400mg/日)、メフェニトイン(750mg/日)を服用していた。診察により、全身性筋萎縮症、広汎性肋骨圧痛、全身性骨減少症、変形骨折および多発性骨折が認められた。血清カルシウム濃度は5.4mg/100mL(正常：8.2~10.5mg/100mL)、ALP(アルカリホスファターゼ)値は540mIU/mL(正常：<100mIU/mL)、血清25-ヒドロキシビタミンD濃度は0.3ng/mL(正常：10~30ng/mL)であった。強力な抗てんかん薬療法にもかかわらず、発作はほとんどコントロールされていなかった。入院4日目、ビタミンD 400,000IUを非経口的に投与した。6日後、血清カルシウム濃度は9.0mg/100mL、血清25-ヒドロキシビタミンD濃度は23ng/mLに上昇し、発作もコントロールされた。その後、抗てんかん薬



● 図1 アルファカルシドールで治療中の患者の血清中マグネシウムとカルシウム濃度推移

アルファカルシドール（1 μg/日）治療中に血清カルシウム値は徐々に上昇し、8週間後に最高値に達した。一方、血清マグネシウム値は投与前からやや高値であった。投与2週間後、患者は消耗し、意識錯乱状態、筋力低下、ふるえを惹起し、急激な血清マグネシウム値の上昇が認められた。すべてのマグネシウム含有薬物を中止したところ、血清マグネシウム値は翌週には正常値（■部分）に回復し、中毒症状も消失した。

（文献4より）

処方にビタミンD<sub>2</sub>のエルゴカルシフェロール（10,000IU/日）が追加され、退院した。

症例2. ビタミンDと利尿薬の併用による高カルシウム血症<sup>3)</sup>：

78歳の女性。高血圧治療のため4年以上にわたりヒドロクロロチアジド（25mg/日）とトリアムテレン（50mg/日）を服用していた。半年前から、骨粗鬆症のためビタミンD<sub>2</sub>（50,000IU/日）とカルシウム（1.5g/日）も併用していた。その後、食欲不振、嘔吐および倦怠感のため入院した。血中カルシウム濃度が13.9mg/dLであったので薬剤性高カルシウム血症を疑い内服薬をすべて中止した。その後、症状は消失し血中カ

ルシウム濃度は正常範囲内になった。

症例3. ビタミンD関連製剤とマグネシウム含有制酸剤の併用による高マグネシウム血症<sup>4)</sup>：

長年にわたる重度の慢性腎盂腎炎の43歳女性。アルファカルシドール治療中の糸球体濾過量（GFR）は5mL/minであった。図1には、治療中の血清中マグネシウムおよびカルシウム値の推移を示す。アルファカルシドール（1 μg/日）治療中に血清カルシウム値は徐々に上昇し、8週間後に最高値に達した。一方、血清マグネシウム値は投与前からやや高値であった。これは、医師の薦めによりマグネシウム含有制酸剤を長期間定期的に服用していたためであっ

た。投与2週間後、患者は消耗し、意識錯乱状態、筋力低下、ふるえを惹起し、急激な血清マグネシウム値の上昇が認められた。マグネシウム含有薬物を中止したところ、血清マグネシウム値は翌週には正常値に回復し、中毒症状も消失した。この間、アルファカルシドールの投与は継続されていた。

#### <作用メカニズム>

症例1. 抗てんかん薬と関連した骨代謝変化について考えられているメカニズムは、①不活性型ビタミンDへの代謝の増大、②腸管からのカルシウム吸収過程の阻害、などである。患者の血清カルシウムと25-ヒドロキシビタミンD濃度の低下は、抗てんかん薬の長期投与による肝薬物代謝酵素の誘導を示すものである。ビタミンDは通常、肝で25-ヒドロキシビタミンDに代謝され、次いで腎で活性型ビタミンDとなり、血球のカルシウムレベルを正常に保つための重要な働きをしている。一方、肝ミクロソーム酵素によって不活性型に代謝されるビタミンDは少量に過ぎない。しかし、抗てんかん薬の長期投与により肝ミクロソーム酵素が誘導されると、不活性型へ代謝されるビタミンDの割合が増大する。したがって、血中ビタミンD濃度の低下→腸管でのカルシウム吸収の低下→血漿中カルシウム濃度の低下→骨代謝回転の増大（骨軟化症）および血清ALPの上昇が生じたと考えられる。

症例2. サイアザイド系利尿薬は、腎尿細管におけるカルシウムの再吸収を亢進させ、血中カルシウム濃度を上昇させる。したがって、サイアザイド系利尿薬、ビタミンDおよびカルシウムを併用することにより、重篤な高カルシウム血症を来したのと考えられる。

症例3. 長年にわたり低GFRを示していたが、マグネシウム含有薬物を定期的に服用していても中毒症状は認められていなかった。

したがって、アルファカルシドールの服用開始によりマグネシウムの中毒症状が生じたと考えられる。この血清マグネシウム値が上昇したメカニズムとして、生体内で生成した活性型ビタミンDにより、腸管からのカルシウム吸収の促進と同時にマグネシウムの吸収も促進したためであると考えられる。

#### <マネジメント>

抗てんかん薬多剤療法、食事によるビタミンD摂取量が最低状態、運動不足、ほとんど日光を浴びないなどの危険因子が、抗てんかん薬の治療を受けていた患者における骨代謝異常の原因である可能性が考えられる。上記のような背景を有する患者は、カルシウムおよびビタミンDの補充療法を行うとともに、血清カルシウムならびにビタミンD濃度を定期的にモニターすべきである。また、食物やビタミンD含有医薬品、健康食品から過剰に摂取されたビタミンDは脂肪に蓄積して過剰症を起こす恐れがあるので、3,000IU/日以上連続摂取は避ける方がよい。さらに、ビタミンDに加えマグネシウムやカルシウムを多く含有する食品や医薬品を摂取する場合は、高マグネシウム血症や高カルシウム血症にも十分注意する必要がある。

### 3) ビタミンEとの相互作用

症例1. ビタミンE含有物とワルファリンの併用による抗凝固作用の増強<sup>5)</sup>：

61歳の男性。長期にわたりワルファリンとシンバスタチンを服用しており、INR (international normalized ratio) 値は2.4程度で安定していた。排尿障害の治療のため、5錠/日のクルビシンを併用し始めたところ、6日後のINR値は3.4まで増加した。クルビシンの服用を中止したところ、1週間後にINR値は前値に復した。



謝にも関与するため、治療の際には推奨量の厳守を心がけるべきであろう。食品のビタミンK含量に関する報告は、情報源によってかなり異なるが、茹でる、蒸す、凍結するまたは電子レンジ処理などの調理方法はほとんど影響を与えない。納豆やクロレラ、ビタミンK<sub>1</sub>含有総合ビタミン剤は、栄養上、特に欠かせない食物や薬剤ではないので、抗凝固薬治療中の患者は禁止すべきである。一方、緑葉植物などを禁止することは食生活上、栄養学的にも困難なので、1日の摂取量が過剰にならない範囲で一定にし、一時的な大量摂取は避ける（ほうれん草やブロッコリーのような緑色野菜を350～500g/日と大量に摂取すると、ワルファリンによる抗凝固作用の減弱することが報告されている）。したがって、ビタミン剤等の摂取は医療従事者に報告すること、有害反応が発症したときは直ちに受診すること、特に症状を認めなくても定期的に血液検査を受けるように指導する。

### おわりに

ビタミンを多量に含有する食品や同一の食品を多量に摂取する場合は、ビタミンと医薬品の相互作用の生じる可能性がある。特に脂溶性ビタミン（A、D、E、K）は、水溶性ビタミンのように尿から排出されないため、過剰に蓄積することにより人体に影響を及ぼしやすい。また、食品だけでなく医薬品にもビタミンを含むものがあり、薬との併用により薬物相互作用を伴う有害反応が惹起されるため、注意を要する。したがって、医療従事者はビタミン摂取の有無を聴取するとともに、併用薬の薬力学的および薬物動態学的モニタリングを定期的に行うことにより、医薬品とのリスクを有する相互作用を未然に防ぐことが重要である。

### ■ 文献

- 1) Walters BN, Gubbay SS: Tetracycline and benign intracranial hypertension: report of five cases. Br Med J (Clin Res Ed) 282: 19-20, 1981
- 2) Hahn TJ et al: Anticonvulsant osteomalacia. Arch Intern Med 135: 997-1000, 1975
- 3) Drinka PJ, Nolten WE: Hazards of treating osteoporosis and hypertension concurrently with calcium, vitamin D, and distal diuretics. J Am Geriatr Soc 32: 405-407, 1984
- 4) Sørensen E et al: Iatrogenic magnesium intoxication during 1-alpha-hydroxycholecalciferol treatment. Br Med J 2: 215, 1976
- 5) Yue QY, Jansson K: Herbal drug curbicin and anticoagulant effect with and without warfarin: possibly related to the vitamin E component. J Am Geriatr Soc 49: 838, 2001
- 6) Kudo T: Warfarin antagonism of natto and increase in serum vitamin K by intake of natto. Artery 17: 189-201, 1990
- 7) Kurnik D et al: Multivitamin supplements may affect warfarin anticoagulation in susceptible patients. Ann Pharmacother 37: 1603-1606, 2003

### プロフィール

藤野 知美 (ふじの ともみ)

2000年静岡県立大学薬学部卒業。2002年同大学大学院薬学研究科・博士前期課程修了。2005年同大学大学院薬学研究科・博士後期課程修了。博士（薬学）。修了後、同大学に助手として2年間勤務。2008年1月より同大学・グローバルCOE博士研究員として現在に至る。