

薬物の副作用・相互作用

グレープフルーツジュースによる薬物相互作用

北村 正樹¹⁾ 景山 茂²⁾
きた むら まさ き かげ やま しげる

1. はじめに

われわれが日常摂取している飲食物と薬物との相互作用については、従来から主にアルコールと薬物に関する研究報告が多く見受けられる。現在でもこのアルコールと薬物の相互作用は、薬物の作用に影響することから臨床上もっとも注意しなくてはならない重要な事項である。

1989年 Bailey らは、エタノールと薬物の相互作用に関する試験研究において、エタノールの味を隠蔽する目的で使用したある種の柑橘類ジュースが一部薬物の生体内利用率を大きく増強させる可能性があることを偶然に発見した¹⁾。以後柑橘類ジュースは朝食時に摂取されることが欧米では多いことからにわかに薬物との相互作用について注目され、話題を呼んだ。

この柑橘類ジュースはグレープフルーツジュース (grapefruit juice; GFJ) であり、従来欧米ではオレンジジュース同様に広く飲用されてきたものである。

近年我が国においても食生活の欧米化などから、GFJ の消費量は年々増加してきている。

2. GFJ の薬物干渉

今まで GFJ と実際に相互作用を起こす薬物としてはジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬、ミダゾラム、トリアゾラム、シクロスボリンなどで報告されている。

今回は、このうちジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬のフェロジピン、シクロスボリン、トリアゾラムについての報告を一部紹介する。

●フェロジピン (ムノバール®, スプレンジール®)

1) 東京慈恵会医科大学附属病院薬剤部

2) 東京慈恵会医科大学薬物治療学研究室

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬であるフェロジピンは、現在広く世界中で使用されている高血圧治療薬である。従来のカルシウム拮抗薬と比較して本薬は臓器特異性が高く、血管平滑筋弛緩作用に基づく降圧効果を発揮する一方で、心筋細胞内におけるカルシウム流入阻害は臨床用量ではほとんど認められず、カルシウム拮抗薬の一つの欠点である心抑制を改善した特徴を有している。

フェロジピンと GFJ との相互作用に関する報告は、今まで前述の Bailey らを始めとして数多く報告されている。この中で 1997 年 Lown KS らは、下記の研究報告を行っている²⁾。

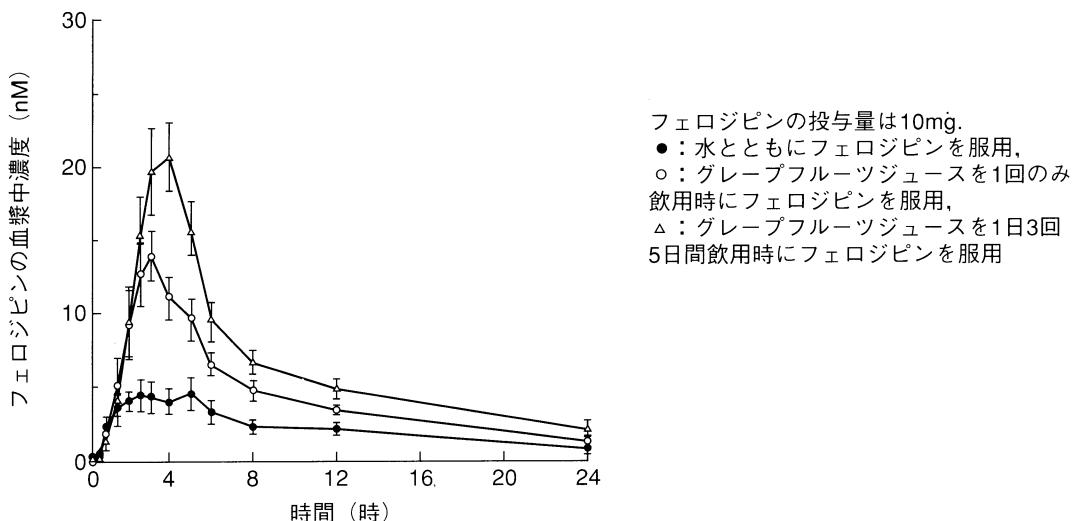
10 名の健常人に対して、フェロジピン 10 mg を① 水で服用した場合、② 1 日 GFJ 約 240 ml を服用した場合、③ GFJ を 1 日 3 回、5 日間約 240 ml の GFJ を服用した場合についてそれぞれ血漿中薬物濃度推移を測定した。結果として、1 回のみの単回 GFJ 服用では、水での服用時に比較して最高血中濃度 C_{max} は 3.3 倍、血中濃度一時間曲線下面積 AUC は 2.2 倍に増加し、1 日 3 回、5 日間連続服用時では C_{max} は 4.3 倍、AUC は 3.1 倍に増加した (図 1)。

●シクロスボリン (サンディミュン®)

免疫抑制薬であるシクロスボリンは、その適応範囲の広さから各種診療科で頻繁に使用されている薬剤の一つである。

このシクロスボリンと GFJ との相互作用について 1995 年 Ducharma らは下記の報告を行っている⁴⁾。

10 名の健常人にシクロスボリン 7.5 mg/kg を経口投与、2.5 mg/kg を静脈内投与の場合において、① 投与前と投与 2 時間後に水、② 同様に GFJ を 250 ml 服用した状態でシクロスボリンの血漿中薬物濃度推移を測定した。結果として静脈内投与にお



処置	C_{max}	AUC
水	nM 5.5±3.4	nM・時 35.3±21.6
1回グレープフルーツ飲用	17.9±3.2*	76.4±15.6*
連続的にグレープフルーツ飲用	23.9±8.53§	109.8±35.3‡

平均値±SD, C_{max} ：最高血中濃度, *p=0.0001 (水と比較して有意差あり)

p=0.0023 (グレープフルーツジュース1回飲用時と比較して有意差あり)

§ p=0.044 (グレープフルーツジュース1回飲用時と比較して有意差あり)

図 1 グレープフルーツジュースとフェロジピンの血漿中薬物濃度推移と薬物動態 (文献 3 を一部改変)

いてはシクロスボリンの体内動態で水とGFJとの差はほとんど認められなかつたが、経口投与においては C_{max} , AUC, および T_{max} はいずれも約1.5倍に上昇した (図2)。

●トリアゾラム (ハルシオン®)

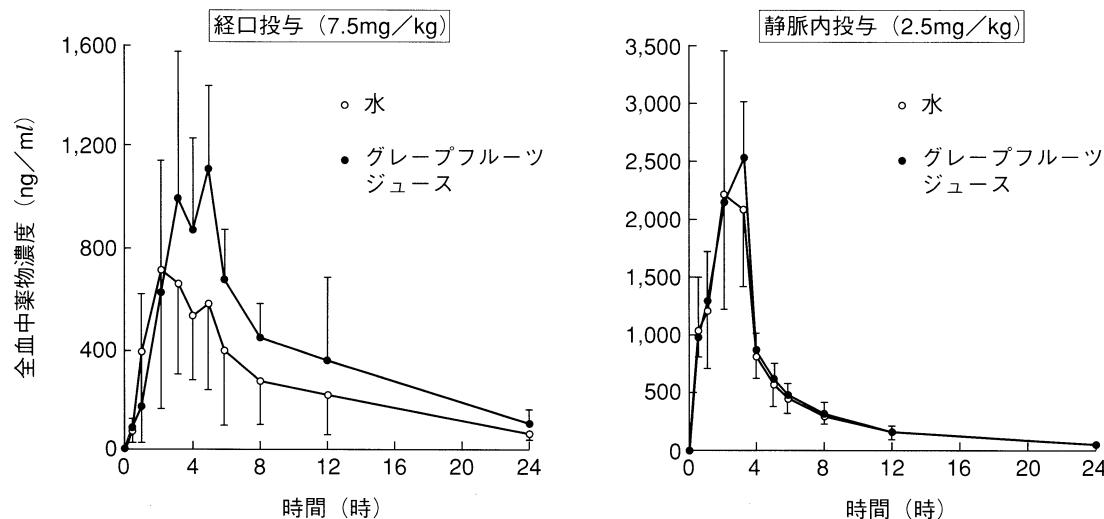
ベンゾジアゼピン系睡眠導入薬であるトリアゾラムに関して、1995年 Hukkanen らは10名の健常人にトリアゾラム 0.25 mg を 250 ml の GFJ で服用させた結果、 C_{max} は約1.3倍、AUC は約1.5倍に上昇したと報告している⁶⁾。

3. 相互作用の機序について⁷⁾

一般的に薬物は、消化管から吸収され、肝臓などで代謝をうけ水溶性になり尿中あるいは糞中に排泄される。また、臨床的に重要な薬物相互作用の原因として肝臓の薬物代謝に関係するものは全体の約4割といわれ、そのうち薬物代謝酵素であるチトクロム P 450 (CYP) を介する相互作用はきわめて高頻度であると報告されている。最近までに人の代謝に関与する CYP として CYP 1 A 2, CYP 2

A 6, CYP 2 C 9, CYP 2 C 19, CYP 2 D 6, CYP 2 E 1, CYP 3 A 4 の7種類のアイソザイムが報告されている。

今回取り上げた GFJ との相互作用を起こす薬物は、CYP アイソザイムのうちもっとも含量が多い CYP 3 A 4 によって代謝されるものである。したがって、GFJ が CYP 3 A 4 に対して何らかの影響を及ぼし、薬物の生体内利用率が増し、結果として薬効が増強、または副作用が発現するのではないかと推測されている。このことに関して当初の研究報告では、GFJ の苦みの成分であるケルセチン、ナリングエニンなどのフラボノイド類およびリモニンなどのトリテルペン誘導体が CYP 3 A 4 活性を阻害するのではないかと考えられていた。しかし、近年の研究ではこれらの物質は CYP 3 A 4 活性を阻害するものの主要な活性阻害物質ではなく、別の 6',7'-デヒドロキシベルガモチン、ベルガモチンおよびそれらのダイマーである GF-I-1, GF-I-4 の四つのフラノクマリン誘導体であることが相次いで確認報告されている³⁾。この阻害物質は同じ柑橘類である



パラメータ	経口投与		静脈内投与	
	水	ジュース	水	ジュース
C_{max} (ng/ml)	936±350	1,340±246*	2,569±1,139	2,643±700
t_{max} (時間)	3.2±1.4	4.2±1.0*	—	—
$t_{1/2}$ (時間)	6.3±3.3	8.1±2.8	6.1±2.1	5.7±2.3
AUC(ng・時間/ml)	6,722±2,623	10,730±3,387*	10,242±2,329	10,975±1,820
全身クリアランス(ml/分)	—	—	317±51	294±55
定常状態分布容積(l)	—	—	82±26	76±22

*p<0.05 (ジュースと水で比較したとき有意差あり)

図2 グレープフルーツジュースとシクロスボリンの血漿中薬物濃度推移と薬物動態 (文献5から引用)

オレンジ、ミカン、レモン、ザボン、ポンタン、夏ミカンには含まれておらずグレープフルーツと近縁果実であるフルーティには含まれている。このことはオレンジジュースではGFJと同様の薬物相互作用の報告が現在までないことにも裏付けられている。

また、薬物代謝酵素CYP3A4は主に肝臓および小腸に存在すること、前述されたHukkanenらがGFJとシクロスボリンとの相互作用報告の中で静脈内投与時には相互作用が認められなかったことから、GFJによるCYP3A4活性阻害は、肝臓内でのCYP3A4よりもむしろ小腸壁にあるCYP3A4で生じることが考えられる。また、今までのGFJとの相互作用を起こす薬物の薬物動態の変動幅が個々に異なることから、活性阻害の割合は薬物の生体内利用率にも影響される可能性などが示唆された。

小腸壁におけるCYP3A4活性の阻害に関しては、小腸のCYP3A4のmRNAの発現には変化

を認められないがCYP3A4およびCYP3A5の蛋白量は平均62%低下していた。一方、肝臓のCYP3A4活性や結腸のCYP3A5の蛋白量は変化せず、腸のCYP2D6やCYP1A1の蛋白量にも影響はなかった。このことから、GFJは小腸のCYP3A4の蛋白質翻訳過程の阻害あるいは蛋白質分解過程の促進を起こさせ、CYP3A4活性を選択的に阻害し、フェロジピンの生体内利用率を高めたと結論づけている²⁾。

4. おわりに

以上、薬物と相互作用を起こす飲食物のGFJについて解説した。

今までGFJが相互作用を起こすと報告されている薬物は、20種類以上にも及び、これらはほとんどがCYP3A4の基質である。また、表1はCYP3A4で代謝される薬物の生体内利用率に対するGFJの影響を調べたものである。この表からは生体内利用率が低い(初回通過効果が大きい)薬

表 1 CYP 3 A 4 で代謝される薬物に対するグレープフルーツジュースの影響（文献 7 から引用）

生体利用率	医薬品	薬物 AUC	薬物 C _{max}
<5%	ニソルジピン	198	406
	テルフェナジン	249	343
	サキナビル	150~220	—
	シンバスタチン	1,614	942
15~20%	フェロジピン	145~345	170~538
	ニカルジピン	134~196	125~153
	ニトレジピン	140~206	140~199
	プロパフェノン	133	123
30~40%	17 β-エストラジオール	116	131
	シクロスボリン	108~162	104~132
	ジルチアゼム	110	102
	エチニルエストラジオール	128	137
60%	ミダゾラム	152	156
	トリアゾラム	148	130
	ベラパミル	143	161
	ニフェジピン	134~203	104~194
70%	キニジン	108	93
>80%	アムロジピン	108~116	115

数値（%）は対照値に対するグレープフルーツの影響を表す。下線は有意な増加があることを示す。

物ほど GFJ の影響を受けやすいことが確認されている。

以上のことから、CYP 3 A 4 で代謝される薬物、特に生体内利用率が低い薬物を服用するときには GFJ を避けることが望ましいと言えよう。

参考文献

- Bailey DG, Arnold JMO, Spence JD, et al : Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine. Clin Invest Med 12 : 357~362, 1989.
- Lown KS, Bailey DG, Fontana RJ, et al : Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP 3 A 4 protein expression. J Clin Invest 99 : 2545~2553, 1997.
- 澤田康文, 高長ひとみ, 山田安彦, 他 : Drug Interaction Information 9. 薬局 49 : 761~777, 1998.
- Ducharma MP, Warbasse LH, Edwards DJ : Disposition of intravenous and oral cyclospoline after administration with grapefruit juice. Clin Pharmacol Ther 57 : 485~491, 1995.
- 高長ひとみ, 大西綾子, 澤田康文 : 薬物間相互作用の臨床 9 果物—特にグレープフルーツジュース. 治療学 32 : 365~378, 1998.
- Hukkanen SK, Varhe A, Olkkola KT, et al : Plasma concentrations of triazolam are increased by concomitant ingestion of grapefruit juice. Clin Pharmacol Ther 58 : 127~131, 1995.
- 東 純一, 大野雅子 : 常用薬の副作用「グレープフルーツジュースの薬剤干渉」. 総合臨床 48 : 1456~1459, 1999.