グレープフルーツと薬の飲み合わせ

東京大学医薬品情報学教授
澤　田　康　文
（聞き手　池脇克則）

グレープフルーツ愛好者は近頃だいぶ多いようですが、以前にグレープフルーツには肝細胞の機能を障害するような成分があるため、特にCa拮抗薬を常用している方は血圧が下がりすぎる危険があるため、注意するようにと解説する記事を読んだことを覚えております。

しかし最近の患者さんでは以前の通り食べてはいるが、何ら障害など起こらないという方が多いようです。グレープフルーツに対する見解は特に変わったということはありませんか。

新しい知見などご教示ください。

＜東京都開業医＞

池脇　澤田先生、日本では高血圧の治療薬としてCa拮抗薬は汎用されている薬の一つで、私自身もCa拮抗薬にグレープフルーツはよくないという話は聞いているのですけれども、そもそもどうしてグレープフルーツがこんなに注目されるようになったのか、何かエピソードがあるのでしょうか。

澤田　Ca拮抗薬でフェロジピンという薬があるのですけれども、その体内動態とか作用にエタノール、お酒との相互作用があるかどうかを臨床試験でやろうという海外の研究者がいたのです。そのときに、お酒を飲んでいる方、飲んでいない方をわからないようにするために、グレープフルーツジュースで味を消してしまおうという工夫をしたらしいのです。

実際に効果を見てみると、グレープフルーツジュースを飲んでいない方に比べて、飲んだ方の薬の血中濃度がすごく上がってしまう。副作用として血圧が下がりすぎるということが報告されたものですから、いろいろ原因を調べてみたら、どうもグレープフルーツジュースそのものに何か影響物質があ

るのではないかということで、細かく調べられてきたということです。

池脇　そのあたりのメカニズムやグレープフルーツのどの部分かなどをうかがいたいと思います。Ca拮抗薬とグレープフルーツの相互作用、これは単純に血中濃度が上がるという考えでよろしいのでしょうか。

澤田　薬の血中濃度が上がって、Ca拮抗薬であれば血圧が下がりすぎてしまう、場合によっては失神してしまうとか、心拍数が上がるとか、顔が赤くなってしまうというような副作用が知られています。

池脇　降圧薬はCa拮抗薬以外にも幾つかの種類が最近は使われていますけれども、こういったほかの降圧薬との相互作用に関してはどうなのでしょうか。

澤田　これに関しては、例えばARB、ACE阻害薬といったものが使われていますけれども、これは全く相互作用はありません。繁用の降圧薬に関しては、Ca拮抗薬特異的といってもいいかもわかりません。

池脇　それ以外の降圧薬は何かありますか。

澤田　βブロッカーも相互作用はありません。とにかくCa拮抗薬特異的であるということです。

池脇　相互作用のメカニズムはどうなのでしょうか。

澤田　Ca拮抗薬は消化管と肝臓で、いわゆるチトクロームP-450 3A4という解毒酵素で代謝されるのですけれども、それをグレープフルーツジュースの中に入っている成分が強く阻害するということになります。その酵素は実は肝臓だけではなくて、消化管にもあります。消化管に対する阻害がすごく強くてCa拮抗薬が代謝されなくなって、吸収量が上がって血中濃度が上がって、副作用が起こりやすくなる。そのようなプロセスをたどるのだと思います。

池脇　私自身、肝臓での最後の処理のところで何か影響するのかなと思ったのですけれども、吸収の入り口の小腸でのCYP、これをグレープフルーツが阻害するために薬がたくさん入ってくるという理解でよろしいですか。

澤田　そういうことです。従来は消化管にCYPがあるということはあまり知られていなかったのですけれども、実は3A4というCYPがすごくたくさんあって、それでCa拮抗薬が解毒代謝される。そこに阻害物質である、詳しく申し上げますと、フラノクマリンというものがあるのですけれども、それが強く、特異的に消化管の酵素を阻害することがわかっています。

池脇　以前、フラボノイドが悪さをしているのではないかと聞いたことがあるのですけれども、今はそれは否定されたのでしょうか。

澤田　代謝阻害に関してはフラボノイドの可能性はすごく少ないと思いま

す。ただ、量としては、フラノクマリンという阻害物質はすごく量は少ないのですけれども、先ほどのCYPに対して不可逆的に相互作用をしてしまうので、ダメージを起こしてしまうのです。フラノクマリンの濃度は低く、量は少ないのですけれども、相互作用はすごく強いということで、フラボノイド説は一応否定されているということになります。

池脇　グレープフルーツも、皮、実、種、様々なのですけれども、特にどこを気をつけたらよいでしょうか。

澤田　昔は白いぶよぶよのところに相互作用物質が入っているのではないかということが言われていたのです。しかし、実際には主に実のほうに入っています。したがって、ジュースは実からつくるわけなので、ジュースでは相互作用がよく起こるし、当然、実を食べても相互作用が起こるということで、両方とも注意しなければいけないということになります。

池脇　Ca拮抗薬も様々なCa拮抗薬がありますが、グレープフルーツとCa拮抗薬の相互作用というのは一律なのでしょうか。それとも、薬剤によってちょっと違うのでしょうか。

澤田　かなり違います。例えば、アムロジピンというCa拮抗薬ですと、飲み合わせの臨床試験をやっても、ほとんど血中濃度は上がらないのです。ところが、ニソルジピンというCa拮抗薬ですと、１杯250㎖程度のジュースを飲むと、５倍から、多い方は７倍ぐらいまで血中濃度が上がるということが知られています。ですから、Ca拮抗薬によって随分違います。

池脇　では、アムロジピンをのんでいる人はグレープフルーツは大丈夫、と考えていいのでしょうか。

澤田　なかなか言いきれないのです。最近、アムロジピンでも副作用が起こる。血圧が下がりすぎて、失神まで起こしたという症例が報告されています。ただ、おもしろいことに、ニソルジピンで今５倍、７倍に上がると申し上げましたけれども、ニソルジピンをジュースで飲んでも何ら影響がないという方も見つかっています。

池脇　そうすると、これは個人差というのでしょうか。CYPの遺伝子多型ですとか、小腸上皮の発現量、そういったものに個人差があるということなのでしょうか。

澤田　そういうことです。海外の試験でわかっていることは、先ほど申し上げましたCYPの3A4の量は、消化管の中の量が重要なのですけれども、その個人差が10倍程度もあります。そうしますと、相互作用部位が消化管ですから、そこの酵素の量が多い方は相互作用をすごく受けやすいわけです。酵素量の少ない方は相互作用を受けにくいということなので、一つのメカニズムとしては消化管の解毒酵素の量の個

人差が原因しているのかもわかりません。

池脇　グレープフルーツも幾つかの種類のグレープフルーツ、あるいはジュースの中に入ったものもあると思うのですけれども、そういう意味で個体側の個人差とはまたちょっと違う面で、グレープフルーツのほうは、産地を含めて差があるのでしょうか。

澤田　これは調べている方がいまして、産地の差とか、同じメーカーでも、いわゆるロットというのは変ですけれども、その差といいますか、季節の差もあると思うのです。もう一つはグレープフルーツの種類、白いタイプのものと赤色のルビータイプのものがあります。白いほうがフラノクマリンの量が多いということで、相互作用も強く出る。ルビータイプのものは相互作用が少ないということがいわれています。ないわけではありませんけれども。

池脇　ただ、少ないタイプは大丈夫とまでは言いきれないわけですね。

澤田　言いきれないですね。先ほどの相互作用のメカニズムが不可逆的なので、量が少なくても持続的に阻害作用が起こってくるということになるので、注意していただきたいなと思います。

池脇　今までの説明で質問の大部分は答えていただいたと思います。ただ、そうはいうけれども、今、特に問題ないという方も多くて、どうなのですかということですけれども、どうでしょう。

澤田　先ほど申し上げましたように、相互作用には個人差がすごくあるので、たまたまこの臨床医の先生が相互作用のないタイプに出くわしていたのかもしれません。でも、相互作用があることは科学的に証明されていることなので、臨床試験で結果が出ているものに関しては飲み合わせには注意する。場合によっては、その飲料は禁止するということも必要なのではないかと思います。

池脇　臨床実地の先生方あるいは患者さんは、例えばこのぐらいまでだったら大丈夫だろうとか、あるいはいったん飲んでしまったらどれくらい影響があるか知りたいところかもしれません。そのあたりはどうでしょう。

澤田　量を少なくすると相互作用は少なくなりますけれども、先ほど申し上げましたように、量は少なくても、不可逆的な阻害作用を起こすので、作用がけっこう強く出てしまうということがあります。どうしてもジュースを飲みたい、果物を食べたいというならば、薬を飲んでいるときは、オレンジジュースとかオレンジとか、Ca拮抗薬に関しては安全な食べ物もありますので、それに変えていただくとかすればよろしいかなと思います。

池脇　不可逆的ということは、いったんくっついてしまうと、しばらくは

影響が残るというふうに考えてよろしいですね。

澤田　そうですね。例えば、1杯250㎖飲んだ場合に、その相互作用はどれぐらい続くかという臨床試験もありまして、安全を見越して3日間は注意したほうがいいということで、3日過ぎれば通常の量の薬を飲んでもよろしいかなと思います。

池脇　降圧薬は毎日のむ薬ですので、基本的にのまないというのが原則でしょうか。

澤田　そうですね。

池脇　せっかくですから、グレープフルーツとそれ以外の薬剤、留意すべきものがありましたら簡単に教えてください。

澤田　有名なのが、免疫抑制剤のシクロスポリン、タクロリムス、抗血小板薬のシロスタゾール、あるいはスタチン系の薬ですと、シンバスタチンとかアトロバスタチンといったものが血液中濃度が上がる。メカニズムも同じようなメカニズムで相互作用することが知られています。

池脇　基本的にはCYP 3A4を共有するというか、そういう薬に関しては注意ということでよろしいですか。

澤田　そうです。それはチェックのポイントです。その薬がどのような代謝酵素によって解毒されるかということがわかれば大方予測できるということになります。

池脇　最後に、細かい質問になりますけれども、グレープフルーツはだめだけれども、ほかのものはいいというふうに考えてよろしいですか。

澤田　Ca拮抗薬に関しては、やはり注意しなければいけない柑橘系のものですと、グレープフルーツジュースの類縁のザボンとか、そのあたりは注意したほうがいいかもわかりません。

池脇　どうもありがとうございました。