

柑橘類と医薬品

外来投薬窓口において患者からグレープフルーツと一緒に飲んではいけない薬はどんなものか、また、グレープフルーツ以外でもダメな柑橘類はあるのかという質問がありました。そこで、今回柑橘類と医薬品の相互作用についてまとめました。

錠剤やカプセル剤などは、腸溶錠や口腔内崩壊錠などを除き、胃の中で崩壊し、その後有効成分が溶け出し小腸から吸収されます。しかし、小腸の細胞内部に吸収された医薬品の一部は代謝酵素によって分解される場合があります。そのため、服用した医薬品のすべてが体内に吸収されるわけではなく、吸収される割合も医薬品によって異なっています。

グレープフルーツに含まれるフラノクマリン類は小腸上皮細胞に存在する CYP3A4 を不可逆的に阻害します。そのため、本来は分解されるはずの医薬品がそのまま体内に吸収されることにより、薬効の増大や副作用リスクの増加につながっています。この不可逆的に阻害されている CYP3A4 が新しくなるまでに 3~4 日かかるため、その間は医薬品の効果が強く出る可能性があります。CYP3A4 によって分解される医薬品は Ca 拮抗薬や HMG-CoA 阻害薬、免疫抑制薬など数多くありますが、その中で相互作用が比較的起こりにくいとされるアムロジピンでさえグレープフルーツの摂取による血中濃度の上昇が疑われる報告もあります。このように CYP3A4 の発現には大きな個人差があるとされ、また、グレープフルーツに含有されるフラノクマリン類も銘柄や産地などによってその含有量が大きく異なります。そのため医薬品の服用後、何時間を空ければ大丈夫であるとは一概には言うことはできず、グレープフルーツと相互作用を起こす医薬品を服用中はグレープフルーツの摂取は控えるべきだとされています。

・CYP3A4 で代謝される薬剤例

抗菌薬	クラリスロマイシン(クラリス)、エリスロマイシン(エリスロシン)
抗ウイルス薬	アタザナビル(レイアタツ)、エファビレンツ(ストックリン)、エトラビン(インテレンス)
抗真菌薬	イトラコナゾール(イトリゾール)、ホリコナゾール(グイフェント)、テルビナフィン(ラミシール)
免疫抑制薬	エベロリムス(サーティカン)、シクロスポリン(ネオオラル)、タクロリムス(プロgraf)
抗アレルギー薬	モンテルカスト(シングレア)、トラニラスト(リザベン)、ヒドロキシジン(アタラックス)
糖尿病薬	ピオグリタゾン(アクトス)、リナグリプチン(トラゼンタ)、シタグリプチン(ジャスビア)
高コレステロール薬	アトルバスタチン(リビトール)、シンバスタチン(リホバス)
ホルモン製剤	エストラジオール(エストラーナ)、エチニルエストラジオール(ヤーズ、ルナベル)、ジエノゲスト(ディナゲスト)、ダナゾール(ボンゾール)
抗血栓薬	クロピドグレル(プラビックス)、シロスタゾール(フレタール)、サルホグラレート(アンプラーグ)
降圧薬	アゼルニジピン(カルプロック)、シルチアゼム(ヘルベッサ)、アムロジピン(ノルバスク)、ニフェジピン(アダラート)、ベニジピン(コニール)、カルベジロール(アーチスト)、バルニジピン(ヒボカ)
抗不整脈薬	アプリンジン(アスペノン)、アミオダロン(アンカロン)、ジソピラミド(リスモダン)、シベンゾリン(シベンノール)、ベラパミル(ワソラン)
利尿薬	トルバプタン(サムスカ)、モサパブタン(フィスリン)
消化性潰瘍治療薬	オメプラゾール(オメプラール)、ランソプラゾール(タケプロン)、ラベプラゾール(ハリエット)
胃腸機能改善薬	ドンペリドン(ナウゼリン)、モサプリド(ガスマチン)
抗精神病薬	アリピプラゾール(エビリファイ)、ハロペリドール(セレネース)、クエチアピン(セロクエル)、ペロスピロン(ルーラン)
抗うつ薬	アミトリプチン(トリプタノール)、イミプラミン(トフラニール)、ミルタサピン(リフレックス)、セルトラリン(ジェイゾロフト)、クロミプラミン(アナフラニール)
抗不安薬	アルプラゾラム(コンスタン)、エチゾラム(デパス)、ロフラセパム(メイラックス)、タンドスピロン(セティール)
睡眠薬	クアゼパム(ドラーレ)、ゾルピデム(マイスリー)、ゾピクロン(アモバン)、エスゾピクロン(ルネスタ)、トリアゾラム(ハルシオン)、プロチゾラム(レンドルミン)

抗てんかん薬	エトスキシミド(エピレオプテン)、カルバマゼピン(テグレトール)、トピラマート(トピナ)
頻尿治療薬	ソリフェナシン(ベシケア)、イミダフェナシン(ウリトス)、プロピヘリン(ハップフォー)、ミラベグロン(ベタニス)
排尿障害治療	シロドシン(ユリーフ)、デュタステリド(アボルブ)

※赤字は当院採用薬

グレープフルーツの中でフラノクマリン誘導体の含有量が多いのはホワイトタイプであり、ルビータイプはその約半分しか含有されていません。したがって、ルビータイプの相互作用はホワイトタイプの半分程度であると考えられます。また、グレープフルーツ以外の柑橘類にもフラノクマリン類が含有されているものがあります。

下記に示す表は柑橘類に含有されるフラノクマリン類を定量した結果です。

・柑橘類に含まれるフラノクマリン類(DHB 換算量 $\mu\text{g/mL}$)

柑橘名	果汁	果皮
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
バンペイユ	12.5	75
レッドポメロ	6.4	240
ダイダイ	3.2	72
ブンタン	2.25	660
ハッサク	0.92	20
サワーポメロ	1.0	1000
メキシカンライム	0.96	35
甘夏ミカン	0.6	104
パール柑	0.9	20
サンボウカン	0.4	40
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
温州ミカン	検出せず	検出せず
ポンカン	検出せず	0.08
イヨカン	検出せず	0.2
デコポン	検出せず	検出せず
ユズ	0.01	0.4
カボス	0.01	1.44
スダチ	検出せず	0.14
キンカン	検出せず	0.02

表からわかるようにフラノクマリン類は果汁よりも果皮に多く含まれています。そのため、フラノクマリン類の含有量が多い柑橘類の果皮を含む加工食品についても避ける必要があると考えられています。含有量が1.44より小さいものについては少量であれば摂取してもよいと考えられています。

・摂取を控えるべき柑橘類

グレープフルーツ、スウィーティー、メロゴールド、バンペイユ、レッドポメロ、ダイダイ
ブタン、ハッサク、サワーポメロ、メキシカンライム、夏ミカン、パール柑、サンパウカン

・少量であれば摂取してもよいとされる柑橘類

レモン(果汁のみ)、日向夏(果汁のみ)、スウィートオレンジ(果汁のみ)、ネーブルオレンジ
ポンカン、イヨカン、ユズ、カボス、スタチ、キンカン

・フラノクマリン類が含まれないとされる柑橘類

温州ミカン、デコポン

参考文献

- ・ 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.
- ・公益社団法人日本薬学会ホームページ
- ・MediPress ホームページ