



2012年2月22日放送

薬剤師のための漢方服薬指導⑦ 実例から学ぶ服薬指導のポイント II

済生会横浜市東部病院 薬剤部マネージャー
(現・日本経済大学大学院 教授)

赤瀬 朋秀

実際の処方箋を見ながら、どのように服薬指導をしたらよいか、一緒に考えてみたいと思います。

今回の症例は、48歳の女性で2年前より高血圧で近医に定期的に受診しています。処方ではフェロジピン錠5mgを朝夕食後に1錠ずつ服用しています。最近、足腰の関節痛がひどくなり整形外科を受診しましたが、定期的に湿布薬を処方されるだけです。痛みがなかなか取れないので、大学病院の東洋医学科に受診したところソケイカッケツトウが処方され処方箋を薬局に持参しました。さて、薬歴を見たところ、フェロジピンを服用中ですが、ソケイカッケツトウと同時に服用してもいいのでしょうか。

もちろん、添付文書には両者の併用については何の記載もありませんが、前回同様理論的に併用可能か考えてみましょう。ポイントは生薬成分による薬物代謝酵素の阻害や誘導があるか否かです。

本症例の場合、見落としとしてはいけないポイントがあります。それは、天然物の中には薬物代謝酵素を阻害または誘導するものもありますが、今回処方されたソケイカッケツトウの中に該当するものがあるかどうかという点です。生薬成分による薬物代謝酵素阻害作用に関しては、実験的、文献的には多数報告されていますが、それが臨床的に問題になるかどうかについてはほとんど報告がありません。また、漢方薬そのものは複数の

生薬のコンビネーションであり、それに西洋薬を併用するとすると、その組み合わせは無限にあります。

それでは、この問題に先立ち、まずは医薬品の体内動態に影響を与える天然物由来の薬物代謝酵素阻害成分について考えて見ましょう。

まず、薬物代謝酵素に影響を与える天然物成分のおさらいをしましょう。いまさら改めて説明をする必要はないと思いますが、グレープフルーツジュースが一部の医薬品の体内動態に影響を与えることはよく知られていると思います。このような現象が明らかになった背景は、1989年、カナダのオンタリオ州にあるビクトリア病院のベイリー博士らが行った「飲酒がカルシウム拮抗薬のフェロジピンの体内動態にどのような影響を及ぼすか」を検討する臨床実験から偶然に見いだされました。博士らは、被験者にフェロジピンとアルコールとを摂取してもらう際に、アルコールの存在をマスクし口当たりを良くするためにグレープフルーツジュースで割ったものを用意し試験に臨みました。しかし、奇妙なことにアルコールの有無に関わらず、フェロジピンの血中濃度が過去の報告と比較して通常値より3倍も高いことを見出したのでした。他の要因を排除したら、最後にグレープフルーツジュースに原因があることを見出したわけです。その後、この現象は、わが国においても広く認識されだされたわけですが、新聞紙上においても、医薬品とグレープフルーツジュースとの併用について警鐘が鳴らされております。

次いで、ベイリー博士らは、カルシウム拮抗薬の体内動態に影響を与える成分について検討を行いました。当初は、その原因物質としてフラボノイド類が考えられており、水で服用した場合、フラボノイドのナリンジンと同時摂取した場合、グレープフルーツジュースで摂取した場合の3通りの体内動態の変化を比較検討しております。その結果、ナリンジンの単独投与はニソルジピンの体内動態に影響を与えなかったことが報告されました。グレープフルーツに含まれるフラボノイド類は *in vitro* の試験においてヒトのチトクロームP450 (CYP3A4) の強力な阻害物質であることが既に報告されていましたが、*in vivo* の実験系では異なる結果がでたというわけです。

一方で、別の阻害成分として注目されたのがフラノクマリンで、CYP3A4を不可逆的に不活性化する強力な阻害作用を有しており、実はグレープフルーツジュースのヒト薬物代謝酵素阻害活性のほとんどが説明できると考えられています。特に、グレープフルーツジュース飲用の4時間以内に小腸内のCYP3A4含量が47%低下することが報告されています。フラノクマリンの中で、ジヒドロベルガモチンとGF-I-2は、阻害作用は弱いもののグレープフルーツ中の含有量が多いと言われています。いずれもグレープフルーツの果肉にその大部分が存在するという報告もあります。

一方、他の柑橘類はどうでしょうか。特に、グレープフルーツと近縁のザボンやハッサクなどは注意を要するものと考えべきでしょう。実際に文献検索をしてみると、ザボンの摂取によりタクロリムスの血中濃度が上昇した症例なども報告されています。したがっ

て、柑橘類の中でもグレープフルーツに含まれる阻害成分と、同じような成分を含む柑橘類には注意が必要になります。

ところで、漢方薬原料の中にも柑橘類由来の生薬もありますが、グレープフルーツによって影響を受ける薬剤との併用について心配はないのでしょうか？ 例えば、キジツという生薬がありますが、ミカン科のダイダイ、ナツミカン、または近縁植物の未熟果実をそのままか半分に横切りしたものをさします。その主成分を見てみると、フラボノイドやクマリン類が中心になるようです。

では、その化学構造を見てみましょう。キジツに含まれるフラノクマリン類であるイソインペラトリンは、グレープフルーツに含まれるジヒドロキシベルガモチンに化学構造が類似しているのがわかると思います。では、キジツはグレープフルーツと同様にジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗薬の体内動態に影響を与えるのか調べてみましょう。

まず、キジツを含む漢方エキス製剤として、14種類の方剤が薬価収載されていますが、この中でカルシウム拮抗薬と併用される可能性の高い高血圧症の適応を有する大柴胡湯を被験薬として選択しました。

研究のデザインですが、対象は、事前に本研究について十分な説明を行い同意が取得できた健常成人男子 6 名としました。被験者を、ニフェジピンのみを服用した群と大柴胡湯の 1 日常用量で前処置した後にニフェジピンを服用した群の 2 群に分けて、クロスオーバー法で試験を行いました。採血のポイントは服用前および、服用後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間、12 時間のそれぞれ 8 ポイントとしました。

結果を見てみましょう。大方の予想と反して、大柴胡湯エキス製剤の 1 日量で前処置した場合のニフェジピン血中濃度と、ニフェジピンを単独で投与した場合も血中濃度については、各ポイントにおいて差はありませんでした。

また、これは我々の仕事ではありませんが、同様の結果を示した研究報告もあります。健常成人男子 4 名を対象としたクロスオーバー試験ですが、我々と同様にキジツを 1 日量 2.0 g 含む四逆散で処置した場合のニカルジピン濃度をモニタリングしたところ C_{max} に若干の差異があるのみで、血中濃度を示す曲線には差異が認められておりません。

したがって、実験的にも文献的にもキジツを含む漢方エキス製剤の 1 日常用量にはジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗薬の体内動態に影響は与えないことがわかりました。

では、本症例の処方内容をよく見て、具体的な服薬指導方法を導き出しましょう。

クリニックから処方されているフェロジピンは、主に肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、添付文書上にはグレープフルーツと併用注意となっています。一方、病院から発行された処方箋にはソケイカクツトウが処方されていますが、ソケイカクツトウには薬物代謝酵素に対する影響があるのか、考えてみたいと思います。

まず、いつもどおりソケイカクツトウを生薬単位に分解して考えて見ましょう。ソケ

イカケツトウは 17 種類の生薬から構成されています。このうち、ヒトの薬物代謝酵素に影響を及ぼすことが報告されている、あるいは影響を及ぼす可能性があるものについて考えてみましょう。

まず、柑橘類の生薬としてチンピが配合されておりますし、セリ科植物には薬物代謝酵素の発現誘導に関する報告があります。また、カンゾウには P 糖タンパク阻害に関する報告もあり、さらにキョウカツには CYP 3A を強力に阻害するといった報告もあります。しかしながら、いずれも臨床における報告はほとんどありません。さて、それではどのように考えればよいのでしょうか。

キョウカツについて、もう少し突っ込んで考えてみましょう。キョウカツに含まれるノトプテロールの化学構造は、グレープフルーツに含まれる酵素阻害成分のジヒドロベルガモチンや GF-I-2 と類似した構造を有しています。したがって、酵素阻害活性に関連する可能性もありますが、一方でエキス製剤の成人常用量ではカルシウム拮抗薬の体内動態に影響しないというデータもご紹介しました。

では、どのように考えるかという点になりますが、薬剤師が調剤する際には、あらゆる有害作用発現の可能性も考えながら、処方箋を読み解く必要があるわけです。したがって、ソケイカケツトウによるフェロジピンの血中濃度上昇の可能性も考えながら、一方で患者さんが不安に思うような説明は避けるべきです。

本症例の場合は、血圧の管理を従来どおりに行いながら、下がりすぎを自覚したら一旦服薬を中断して直ちに連絡していただき、その上で処方医を交えて減量などの対策を検討しましょう。