

グレープフルーツの果肉部分には CYP3A4 を阻害する成分があるのか？

とある薬剤師から出た質問でした。当然あるというのが今の常識かと思っていたのですが、インターネットで見ると果肉にはその成分がないと記載してある記事もあって迷っているとのこと。

その真偽はともかく薬学雑誌 112 (5)323-329 (2002) の論文の記事を紹介させていただきます。

CYP3A4 を阻害する成分として右表中の左側に化合物の名前が書いてあります。特に阻害の主体となっていると言われている DHB (ジヒドロベルガモッチン) はグレープフルーツ 1 個分 223g の果肉 (GFpulp) で 4.32mg、市販のグレープフルーツジュース 250ml 当り 0.3~3.0mg 含まれていることが分かります。

ジュースの 200mL でも CYP3A4 への影響が出るといわれているので、果肉を半分量食べたとしてもジュースで注意をするのと同様の注意が必要だということがわかります。

Table 3. Indirect Quantitative Comparison of Chemical Constituents in Grapefruit (GF) Juice and GF Pulp

	GF pulp (mg/223.1 g*)	GF juice (mg/250 ml) ¹⁵⁾
Naringin	164.92	74.6~226.0
Narirutin	53.19	26.4~58.7
DHB	4.32	0.3~3.0
Bergamottin	3.95	1.2~4.2
Compound A	15.67	1.1~2.1
Compound B	1.08	0.0~0.6

* 223.1 g : pulp weight of a whole of GF.

- ◆ちなみに阻害作用は小腸にある CYP3A4 を不可逆的に阻害するだけでなく、CYP3A4 を分解してしまうとも言われており、回復までには約 5 日間を要するといわれています。
- ◆また、最近では P 糖蛋白質 (薬物を消化管内へ戻すトランスポーター) をも阻害するとも言われており、両者への阻害によって、基質 (ニフェジピンなど) の血液中への移行量を上げるといわれています。
- ◆さらに、グレープフルーツの果皮 (黄色い皮の下についている白いモコモコの部分) については根拠となる文献や具体的な数値は明示できませんが、DHB が高濃度に含まれるとされています。

ハルナール D 錠の投与時間の問題

前回、ハルナール D 錠と抗コリン薬の投与時間設定について記載しました。

- | | | |
|----------------|-----|-------|
| ①ハルナール D 錠 | 1 錠 | 朝食後 |
| ステープラ錠 (抗コリン剤) | 1 錠 | 夕食後 |
| ②ハルナール D 錠 | 1 錠 | } 夕食後 |
| ポラキス錠 (抗コリン剤) | 1 錠 | |

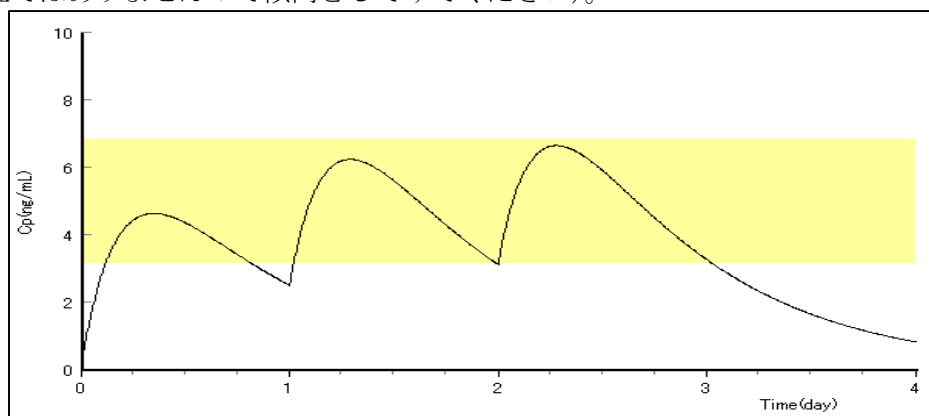
上の二処方の違いに意味があるかということです。

- ① だと夕の抗コリン剤によって蓄尿効果が高まり夜間頻尿が抑えられ、ハルナールを朝飲むこ

とによって膀胱出口付近の筋肉が緩み日中の排尿をしやすくする。

- ② だと夕に抗コリン剤を投与するので蓄尿効果が高まり夜間頻尿が抑えられるが、ハルナールも一緒に飲むので尿が出やすい方向に行き夜間頻尿につながるかもしれない・・・

実は本ニュースの5号でも紹介しましたが、ハルナールは半減期が11.7時間のお薬ですから、1日1回(24時間)飲んでいきますと段々と血中濃度が上がっていき、ある時期になると定常状態となつてある一定の血中濃度の間を上下するようになります(下図の網掛け部分;白黒印刷では表示できないかも)。今回は手書きではなく Qflex というソフトを使ってシミュレーションをしたのが下記の図です(数値は正確ではありませんので傾向としてみてください)。



つまり1日中、ある一定以上のハルナールの血中濃度が保障されているわけですから、ハルナールの効果は1日中持続していると考えてもよいわけです。むしろ個人差がありますので定常状態での低い濃度の時に効果が弱くなる人も当然います。しかし、基本的には1日中、膀胱の出口付近は開きっぱなし状態(又は、開きやすい状態)になっていると考えてよさそうです。

ですから

『①②の考え方は共通しており、前立腺肥大で常に閉じた状態にある膀胱付近の出口をハルナールで常に開きやすい状態にしておく。

だから、排尿しようという意志が働いた時には抵抗感無くすっきり出せる。

また、抗コリン剤は膀胱容積を増すことで夜間の尿の充満具合を和らげて夜間頻尿を減らす。膀胱の出口付近は開きやすい状態ではあるが抗コリン剤の効果によって夜間の尿漏れを誘うまでには行かない。

さらに外尿道括約筋により閉じているのかもしれない。もし夜間に起きて排尿しようとした時はハルナールが効いているのですっきりと出せる。

①と②の区別は定常状態における血中濃度の下がった部分でハルナールの効果があまり出ない人の場合にはハルナールを朝飲ませた方がよいから用法を区別しておく』

というのが正しい考えかどうかを前回の研修会の時に聞いてみたかったのでした。

皆さんはどう思われますか？

次に、抗コリン剤側からみるとどうでしょうか？

これらの血中濃度半減期はボラキスでは0.94~1.4時間とステーブラでは約2.9時間と添付文書に記載があります。夕食後に飲めばボラキスは約8時間後、ステーブラは約1.5時間後には血中濃度が薄くなりすぎて効果がなくなるので、日中の排尿には困らないという計算上の理解はできることとなります。

※しつこいようですが・・・

薬効の無くなる目安(血中から薬物がほぼ無くなる時間)≒最高血中濃度到達時間+5×血中濃度半減期となります。