グレープフルーツジュースとの併用による amezinium metilsulfate (リズミック®) の血圧低下防止効果の増大

林 郁 江 小 島 清 子 福 重 敦 子 榊 原 靖 久^{*1}
服 部 剛^{*2} 並 木 祥 代^{*3} 並 木 勉^{*3}
並木会並木病院透析室看護部 同技術部^{*1} 並木会並木病院栄養科^{*2} 同内科^{*3}

key words : 透析低血圧, amezinium metilsulfate, flavonoids

〈要旨〉

背景と目的 : Flavonoids は一部の肝排泄の薬剤の血中濃度を上昇させると報告されている。Amezinium metilsulfate (AM) も肝臓で代謝, 排泄されることから, flavonoids が AM の血中濃度も上昇させる可能性があると考え, flavonoids を大量に含むグレープフルーツジュース (GF ジュース) と AM を同時投与し, これに伴う血液透析中の血圧変化を観察した。

方法 : 10 人の慢性維持透析患者に対して透析開始時に, AM 10 mg を 100% GF ジュース 100 ml あるいは水 100 ml で服用させた。そして, それぞれの場合について, 透析開始時の平均血圧に対する透析中のそれぞれの時点における平均血圧の百分率を比較した。

結果 : 透析開始 3 時間目までは, AM を GF ジュースで服用させた場合とこれを水で服用させた場合との間で透析開始時の平均血圧に対する透析中のそれぞれの時点における平均血圧の百分率に有意な差を認めなかった。これに対し, 透析開始時の平均血圧に対する透析開始 4 時間目の平均血圧の百分率は, AM を GF ジュースで服用させた場合のほうが, 水で服用させた場合よりも有意に高かった ($p < 0.005$)。

結論 : GF ジュースは AM の作用を増強させる。

Enhancement of amezinium metilsulfate action to prevent blood pressure drop during hemodialysis by grapefruit juice intake

Fumie Hayashi, Kiyoko Kojima, Atsuko Fukushige, Yasuhisa Sakakibara^{*1}, Tsuyoshi Hattori^{*2}, Sachiyo Namiki^{*3}, Tsutomu Namiki^{*3}

Hemodialysis Center Nurse Division, Technical Division^{*1}, Dietetics Division^{*2}, Doctor's Division^{*3}, Namiki-kai Namiki Hospital

Background and objectives : Flavonoids have been reported to increase the blood level of some drugs excreted by the liver. Since amezinium metilsulfate (AM) is metabolized and excreted by the liver, there is a possibility that flavonoids would increase or maintain AM levels in patients' blood. Thus, the authors administered to patients AM with grapefruit juice (GF juice), which contains a large amount of flavonoids, or AM with water, to compare blood pressure between the two forms of administration during hemodialysis (HD).

Methods : Ten chronic HD patients were given 10 mg of AM together with 100 ml of 100% GF juice at the beginning of HD, and in the next week, the same patients were also given 10 mg of AM together with 100 ml of water at the beginning of HD. At every hour during HD, the percentage of the mean blood pressure relative to that at the start (% mean blood pressure) was compared between both types of administration of AM.

Results : By the 3rd hour of HD treatment, no significant differences were found between the AM/GF juice form of administration and the AM/water form of administration. However, at the 4th hour of HD, the % mean blood pressure was significantly higher ($p < 0.005$) with the AM/GF juice form of administration than with the

AM/water form of administration.

Conclusion : GF juice enhances the AM action to prevent blood pressure drop during HD.

はじめに

血液透析中に発生する低血圧症（透析低血圧）は、維持透析患者の ADL を低下させる最も重要な合併症のひとつである。透析低血圧は、amezinium metilsulfate の 10 mg (1 錠) を血液透析開始時あるいは血液透析中に投与することにより予防することができることが知られている^{1,2)}。しかし、一部の患者においては、amezinium metilsulfate の 10 mg の投与では、必ずしも透析低血圧を有効に予防することができない。

最近 flavonoids が一部の薬剤の血中濃度を上昇させると報告されている^{3,4)}。その機序として、肝臓における薬物代謝酵素、とくに CYP 3A4 などの阻害作用があげられているが、現時点では科学的に証明されたものではない。著者らは、amezinium metilsulfate が肝臓で代謝、排泄されることから^{5,6)}、flavonoids と amezinium metilsulfate を同時に投与した場合、amezinium metilsulfate の代謝が遅れ、透析低血圧を防ぐことができるのではないかと考えた。

そこで著者らは、flavonoids を大量に含むグレープフルーツジュース (GF ジュース) と amezinium metilsulfate を同時に投与し、血液透析中の血圧の変化を観察し、その結果新規の知見を得たので報告する。

I. 方 法

GF ジュース中の flavonoids 量

本研究では、GF ジュースとして、キリンビバレッジ株式会社（東京）製のトロピカーナ®を用いた。文献によると、250 ml のトロピカーナ®には flavonoids のうち naringin の 139 mg ないし 168 mg が含まれている⁷⁾。

研究 1

a. 目的

研究 1 の目的は、amezinium metilsulfate (リズミック®；大日本製薬株式会社；大阪) を GF ジュースで服用させたときに、透析中の血圧低下を防げるか否か明らかにすることである。

b. 対象患者 (表 1)

研究 1 は、10 人の慢性維持透析患者を対象にして行った。これらの患者は男性 4 人、女性 6 人であった。またこれらの患者の年齢は 65.3 ± 10.6 歳、透析歴は

34.5 ± 19.7 か月であった。これらの患者の原疾患は、4 人で糖尿病性腎症、4 人で慢性腎炎、1 人で多発性結節性血管炎、そして残りの 1 人で腎硬化症であった。

研究 1 に参加したすべての患者に対して、研究の意義と内容を口頭で説明したうえで許可をとった。

c. 実験計画

すべての患者において、まず、週の最初の透析の開始時に、amezinium metilsulfate 10 mg を 100% GF ジュース 100 ml で服用させた。そして、透析中には平均血圧を 60 分おきに測定し、それぞれの時点で測定した平均血圧を透析開始時の平均血圧に対する百分率として表した。次にコントロール・データを得るために、10 人の対象患者の中 8 人の患者において、1 週間後の週の最初の透析の開始時に amezinium metilsulfate 10 mg を 100 ml の水で服用させた。残る 2 人については、1 週間後の週の最初の透析の開始時における体重が、amezinium metilsulfate を 100% GF ジュースで服用させた透析の開始時の体重よりも 0.5% 以上大きいか、あるいは 0.5% 以上小さかったので、コントロール・データを得るための透析を、amezinium metilsulfate を 100% GF ジュースで服用させた透析の開始時における体重との差の絶対値が、0.5% 以下となるまで 1 週間延期した。

Amezinium metilsulfate と GF ジュースの併用が透析中の血圧低下を防ぐのに有効か否かを明らかにするためには、amezinium metilsulfate 10 mg を 100% GF ジュース 100 ml で服用させた場合と、amezinium metilsulfate 10 mg を 100 ml の水で服用させた場合との間で、透析開始時の平均血圧に対する透析中のそれぞれの時点における平均血圧の百分率を対応のある Student *t* 検定により比較した。

なお、平均血圧は、blood access の反対側の上腕で測定した収縮期血圧と拡張期血圧から以下の式により算出した。

$$\text{平均血圧} = (\text{収縮期血圧} - \text{拡張期血圧}) / 3 + \text{拡張期血圧}$$

研究 2

a. 目的

研究 2 の目的は、amezinium metilsulfate を GF ジュースで服用させたときに認められた血圧低下阻止効果が、GF ジュースが amezinium metilsulfate の代謝を遅らせたことによるものなのか、あるいは GF ジュースそのもののもつ作用によるものなのか明らか

表 1

【患者背景】

患者	性別	年齢 (歳)	原疾患	透析歴 (か月)
A	M	68	多発性結節性血管炎	12
B	M	76	糖尿病性腎症	43
C	F	77	慢性腎炎	22
D	F	53	糖尿病性腎症	11
E	F	57	腎硬化症	49
F	M	60	糖尿病性腎症	24
G	M	76	慢性腎炎	43
H	F	53	糖尿病性腎症	11
I	F	77	慢性腎炎	22
J	F	51	慢性腎炎	45

【血液透析開始時平均血圧と総除水量】

(患者 A)

	血液透析開始時平均血圧 (mmHg)	血液透析開始時脈拍 (回)	総除水量 (ml)
水+MA	112	96	2800
GF ジュース+MA	112	95	2900

(患者 B)

	血液透析開始時平均血圧 (mmHg)	血液透析開始時脈拍 (回)	総除水量 (ml)
水+MA	108	116	3500
GF ジュース+MA	110	120	3500

(患者 C)

	血液透析開始時平均血圧 (mmHg)	血液透析開始時脈拍 (回)	総除水量 (ml)
水+MA	110	114	1400
GF ジュース+MA	108	117	1400

(患者 D)

	血液透析開始時平均血圧 (mmHg)	血液透析開始時脈拍 (回)	総除水量 (ml)
水+MA	110	91	1400
GF ジュース+MA	110	98	1400

(患者 E)

	血液透析開始時平均血圧 (mmHg)	血液透析開始時脈拍 (回)	総除水量 (ml)
水+MA	100	112	2300
GF ジュース+MA	98	95	2250

(患者 F)

	血液透析開始時平均血圧 (mmHg)	血液透析開始時脈拍 (回)	総除水量 (ml)
水+MA	96	112	2500
GF ジュース+MA	94	110	2500

(患者 G)

	血液透析開始時平均血圧 (mmHg)	血液透析開始時脈拍 (回)	総除水量 (ml)
水+MA	102	98	3700
GF ジュース+MA	100	110	3680

(患者 H)

	血液透析開始時平均血圧 (mmHg)	血液透析開始時脈拍 (回)	総除水量 (ml)
水+MA	98	102	3100
GF ジュース+MA	102	98	3100

(患者 I)

	血液透析開始時平均血圧 (mmHg)	血液透析開始時脈拍 (回)	総除水量 (ml)
水+MA	100	113	2480
GF ジュース+MA	98	109	2500

(患者 J)

	血液透析開始時平均血圧 (mmHg)	血液透析開始時脈拍 (回)	総除水量 (ml)
水+MA	112	78	2900
GF ジュース+MA	112	80	2900

表 2

【患者背景】				
患者	性別	年齢 (歳)	原疾患	透析歴 (か月)
A	M	68	多発性結節性血管炎	12
B	M	76	糖尿病性腎症	43
C	F	77	慢性腎炎	22
D	F	53	糖尿病性腎症	11
E	F	57	腎硬化症	49
F	M	60	糖尿病性腎症	24

【血液透析開始時平均血圧と総除水量】			
(患者 A)			
	血液透析開始時平均血圧 (mmHg)	血液透析開始時脈拍 (回)	総除水量 (ml)
水のみ	124	110	2600
GF ジュースのみ	113	110	2700

(患者 B)			
	血液透析開始時平均血圧 (mmHg)	血液透析開始時脈拍 (回)	総除水量 (ml)
水のみ	109	113	3100
GF ジュースのみ	100	118	3100

(患者 C)			
	血液透析開始時平均血圧 (mmHg)	血液透析開始時脈拍 (回)	総除水量 (ml)
水のみ	96	100	2650
GF ジュースのみ	113	101	2700

(患者 D)			
	血液透析開始時平均血圧 (mmHg)	血液透析開始時脈拍 (回)	総除水量 (ml)
水のみ	101	80	2300
GF ジュースのみ	106	75	2280

(患者 E)			
	血液透析開始時平均血圧 (mmHg)	血液透析開始時脈拍 (回)	総除水量 (ml)
水のみ	98	102	2000
GF ジュースのみ	92	98	2000

(患者 F)			
	血液透析開始時平均血圧 (mmHg)	血液透析開始時脈拍 (回)	総除水量 (ml)
水のみ	105	110	2500
GF ジュースのみ	112	114	2500

にすることである。

b. 対象患者 (表 2)

研究 2 は、研究 1 に参加した 10 人の患者のうちの 6 人の慢性維持透析患者 (表 1 における患者 A, B, C, D, E および F) を対象として行われた。これらの患者の原疾患は、3 人で糖尿病性腎症、1 人で慢性腎炎、1 人で多発性結節性血管炎、そして残りの 1 人で腎硬化症であった。

研究 2 に参加したすべての患者に対しても、研究の意義と内容を口頭で説明したうえで許可をとった。

c. 実験計画

すべての患者において、まず、週の最初の透析の開始時に 100% GF ジュース 100 ml を服用させ、血液透析中に平均血圧を 60 分おきに測定、それぞれの時点で測定した平均血圧を透析開始時の平均血圧に対する百分率として表した。次にコントロール・データを得るために、1 週間後の週の最初の透析の開始時に水 100 ml を服用させ、同様に透析開始時の平均血圧に対す

る透析中のそれぞれの時点における平均血圧の百分率を求めた。そして、100 ml の 100% GF ジュースを服用させた場合と 100 ml の水を服用させた場合との間で対応のある Student *t* 検定により平均血圧の百分率を比較した。

II. 結 果

研究 1

それぞれの患者の透析前平均血圧、脈拍、総除水量を患者背景とともに表 1 に示す。

Amezinium metilsulfate を 100% GF ジュースで服用させた透析の開始時の体重 (51.0 ± 6.6 kg) と amezinium metilsulfate を水で服用させた透析の開始時の体重 (51.0 ± 6.6 kg) との間には対応のある Student *t* 検定で有意差が認められず、また両透析中の総除水量についても有意差が認められなかった (GF ジュースで服用させた場合には 2613.0 ± 776.5 ml/treat-

図1 GFジュースのAM作用に対する増強効果. 透析開始時にAMを100%GFジュースで服用させた場合とこれを水で服用させた場合の、透析開始時の平均血圧に対する透析開始1, 2, 3および4時間目における平均血圧の百分率を比較する. 白丸はAMをGFジュースで服用させた場合, 黒丸はAMを水で服用させた場合を示す.

図2 GFジュース単独の透析中の血圧に対する影響. 透析開始時に100%GFジュース100mlを服用させた場合と水100mlを服用させた場合の、透析開始時の平均血圧に対する透析開始1, 2, 3および4時間目における平均血圧の百分率を比較する. 白丸はGFジュースを服用させた場合, 黒丸は水を服用させた場合を示す.

ment, 水で服用させた場合には 2608.0 ± 774.1 ml/treatment). さらに、両透析の開始時の平均血圧についても有意差が認められなかった (GFジュースで服用させた場合には 104.4 ± 6.7 mmHg, 水で服用させた場合には 104.8 ± 6.2 mmHg).

図1に示すように、amezinium metilsulfateを100% GFジュースで服用させた場合の透析開始時の平均血圧に対する透析開始後1, 2, 3および4時間目における平均血圧の百分率は、それぞれ $98.9 \pm 12.4\%$, $99.9 \pm 6.7\%$, $97.3 \pm 12.2\%$ および $102.0 \pm 10.1\%$ であり、一方、amezinium metilsulfateを水で服用させた場合の透析開始時の平均血圧に対する透析開始後1, 2, 3および4時間目における平均血圧の百分率は、 $109.9 \pm 10.5\%$, $103.3 \pm 13.5\%$, $101.0 \pm 13.2\%$ および $82.3 \pm 19.2\%$ であった.

このように、透析開始後1, 2および3時間目までは、amezinium metilsulfateを100% GFジュースで服用させた場合と水で服用させた場合との間に、透析開始時の平均血圧に対する透析中のそれぞれの時点における平均血圧の百分率に関して有意な差は認められなかった. これに対し、透析開始後4時間目においては、amezinium metilsulfateを100% GFジュースで服用させた場合のほうが、これを水で服用させた場合よりも透析開始時の平均血圧に対する透析中のそれぞれの時点における平均血圧の百分率は有意に高かった ($p < 0.005$).

研究2

研究2の実施直前におけるそれぞれの患者の透析前平均血圧、脈拍、総除水量を患者背景とともに表2に示す.

100% GFジュースを単独で服用させた透析の開始時の体重 (50.0 ± 7.3 kg) と水を単独で服用させた透析の開始時の体重 (49.9 ± 7.3 kg) との間には対応のある Student *t* 検定で有意差が認められず、また両透析中の総除水量についても有意な差が認められなかった (GFジュースを服用させた場合には 2546.7 ± 380.9 ml/treatment, 水を服用させた場合には 2525 ± 368.4 ml/treatment). さらに、両透析の開始時の平均血圧についても有意の差が認められなかった (GFジュースを服用させた場合には 106.0 ± 8.6 mmHg, 水を服用させた場合には 105.5 ± 10.2 mmHg).

図2に示すように、GFジュースのみを単独で服用させた場合の、透析開始時の平均血圧に対する透析中のそれぞれの時点における平均血圧の百分率と、水のみを単独で服用させた場合のそれぞれの時点における平均血圧の百分率との間には有意差は認められなかった. すなわち、GFジュースを単独で服用させた場合の透析開始時の平均血圧に対する透析開始後1, 2, 3および4時間目における平均血圧の百分率は、 $108.6 \pm 13.3\%$, $101.7 \pm 11.9\%$, $84.2 \pm 12.7\%$, および $80.1 \pm 14.2\%$ であり、一方、水のみを単独で服用させた場合の透析開始時の平均血圧に対する透析開始後1, 2, 3お

表 3 研究 1 と研究 2 のまとめ

時間	AM+GF	AM+water 血圧 (mmHg)	GF	water
1	98.9	109.9	108.6	98.4
2	99.9	103.3	101.7	89.6
3	97.3	101.0	84.2	85.3
4	102.0	82.3	80.1	79.9

よび 4 時間目における平均血圧の百分率は、 $98.4 \pm 10.6\%$ 、 $89.6 \pm 10.3\%$ 、 $85.3 \pm 5.8\%$ および $79.9 \pm 21.5\%$ であった。

研究 1 と研究 2 の結果をまとめて表 3 に示した。

ここで表 3 に示したとおり amezinium metilsulfate を水で服用させた場合 (研究 1) と、100% GF ジュースを単独で服用させた場合 (研究 2)、あるいは amezinium metilsulfate を水で服用させた場合 (研究 1) と水を単独で服用させた場合 (研究 2) のそれぞれの間に、対応のある Student *t* 検定において透析開始時の平均血圧に対する透析開始後 1, 2, 3 および 4 時間目の平均血圧の百分率に、それぞれ有意な差は認められなかった。

III. 考 察

Amezinium metilsulfate を GF ジュースで服用させると、透析開始後 4 時間目における血圧の低下を防ぐことができた。しかし、amezinium metilsulfate を水で服用させた場合には同じ時点における血圧の低下を防ぐことはできなかった (研究 1)。これは、GF ジュースが amezinium metilsulfate の作用を増強したためか、あるいは GF ジュースに血圧低下抑制作用があるためのいずれか、あるいは両方の作用機序の可能性が考えられる。研究 2 で、GF ジュースを単独で服用させた場合にも、水を単独で服用させた場合にも、透析開始 4 時間目における血圧の低下を防ぐことはできなかった。これらの結果は、amezinium metilsulfate を GF ジュースで服用させた場合の透析開始 4 時間目における血圧低下抑制効果は、GF ジュースが amezinium metilsulfate の作用を増強した可能性がより強いと考えられる。

本研究では、研究 1 において amezinium metilsulfate を水で服用させた場合と、研究 2 において 100% GF ジュースあるいは水を単独で服用させた場合との間に、それぞれ血圧低下の程度に関する有意な差が認められなかった。これは、amezinium metilsulfate の本来の血圧上昇作用がはっきりしない症例において

も、amezinium metilsulfate とグレープフルーツとを同時に摂取すれば、amezinium metilsulfate の血圧上昇作用が明らかになることを示唆している。

ところで、GF ジュースに多く含まれる flavonoids には naringenin, quercetin, kaempferol などがある。それぞれの物質が肝薬物代謝を阻害することがヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* の実験で確認されている。例えば、naringenin, quercetin, kaempferol は、*in vitro* において CYP 3A4 によるジヒドロピリジン環からピリジン環への酸化 (脱水素、デヒドロゲナーゼ活性) を阻害すると報告されている⁵⁾。一方、amezinium metilsulfate の胆汁中の主な代謝物は、ベンゼン環の水酸基がグルクロン酸抱合された化合物である⁶⁾。グルクロン酸抱合に CYP が関与する可能性があることから、GF ジュースによる amezinium metilsulfate の作用の増強が、肝臓における amezinium metilsulfate 代謝の阻害によるという可能性も考えられる。しかし、本研究では、血中の amezinium metilsulfate 濃度を測定しなかったため、以上の記述は推察の域をでない。血中濃度測定によって推察は立証されるかあるいは否定されるかいずれかと考える。

いずれにしても、GF ジュースが amezinium metilsulfate の作用を増強させるという結果は、透析開始時に amezinium metilsulfate を GF ジュースで服用させることの臨床的な利点とともに、透析患者が amezinium metilsulfate とグレープフルーツを同時に摂取することに伴う潜在的な危険性もあること、つまり amezinium metilsulfate の代謝阻害も同時に考慮する必要があることを本研究から学ぶ必要がある。

文献

- 1) 下山博身, 佐野元規, 諏訪多順二, 斎藤 博, 小口健一, 小林 寛, 河田幸道: 透析患者の低血圧に対する新しい薬剤 Amezinium Metilsulfate の効果. 腎と透析 25: 501-506, 1988
- 2) 斎藤 博, 下山博身, 稲田俊雄, 中村一賀, 白井哲夫, 木村英和, 森 忠三, 竹内正気, 嶋津良一, 諏訪多順二, 佐野元規, 中島光好: 透析低血圧に対する Amezinium Metilsulfate (LU-1631) の臨床評価. 臨床医薬 6: 973-994, 1990
- 3) Bailey DG, Spence JD, Munoz C, Arnold JMO: Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine. Lancet 337: 268-269, 1991
- 4) Merkel U, Sigusch H, Hoffmann A: Grapefruit juice inhibits 7-hydroxylation of coumarin in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol 46: 175-177, 1994
- 5) Miniscalco A, Lundahl J, Regårdh CG, Edgar B,

- Eriksson UG : Inhibition of dihydropyridine metabolism in rat and human liver microsomes by flavonoids found in grapefruit juice. *J Pharmacol Exper Ther* 261 : 1195-1199, 1992
- 6) Nambu K, Yoshida K, Kagemoto A, Matsumoto K, Miyazaki H, Hashimoto M, Esumi Y, Jin Y, Gunji S, Iwabuchi M, Ninomiya S, Hayashi K, Tsutsumi S, Kashiwazaki K, Shimazaki J : Disposition and Metabolism of (14 C)-Amezinium Metilsulfate in Rats. *Arzneim-Forsch Drug Res* 38 : 909-916, 1988
- 7) 東 純一, 山本 勇, 渡瀬貴博, 瀬戸米蔵, 田中利明, 加藤昌功, 折井義光, 谷河賞彦, 吉川健一, 寺嶋さなえ, 松木孝道 : Ca 拮抗薬ニフェジピンおよびニソルジピンの薬物動態に及ぼすグレープフルーツジュースの影響. *薬理と治療* 24 : 461-470, 1996