

医薬品と食物繊維との相互作用 — *In Vitro* における医薬品の食物繊維への吸着 —

渡邊真一^{*1}, 井上直人¹, 今井公江¹, 末丸克矢²,
荒木博陽², 相本太刀夫¹
摂南大学薬学部¹
愛媛大学医学部附属病院薬剤部²

Interaction of Drugs with Dietary Fiber — Adsorption of Drugs onto Dietary Fiber in *in vitro* Study —

Shinichi Watanabe^{*1}, Naoto Inoue¹, Kimie Imai¹, Katsuya Suemaru²,
Hiroaki Araki² and Tachio Aimoto¹
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University¹
Division of Pharmacy, Ehime University Hospital²

{ Received August 12, 2005
Accepted December 29, 2005 }

Interest in dietary fiber has been growing due to the many benefits it has for health. It is well known that dietary fiber reduces the risk of developing health problems such as obesity, hypertension, constipation, type 2 diabetes and hyperlipidemia. However, dietary fiber is also known to reduce the bioavailability of minerals, nutrients and certain drugs, though the interaction between dietary fiber and drugs is still poorly understood. In this study, we examined the adsorption of drugs (theophylline, acetaminophen, metoprolol, chlorpromazine, imipramine, amitriptyline and diclofenac sodium) onto several types of dietary fiber (cellulose, chitosan, pectin, sodium alginate and glucomannan) at pH 3 and pH 7 in order to determine the *in vitro* adsorption characteristics of dietary fiber. Our findings indicated that adsorption of drugs onto dietary fiber ranged from 0 to 96%, varying with the types of dietary fiber and drugs, and pH. Chlorpromazine, imipramine and amitriptyline showed particularly marked adsorption onto sodium alginate and glucomannan. We considered that ionic bonding was one of the reasons for adsorption.

These findings indicate the possibility of the bioavailability of drugs being reduced when they are taken with dietary fiber due their adsorption onto dietary fiber.

Key words — dietary fiber, interaction, adsorption, bioavailability

緒 言

近年、健康志向の高まりから、健康維持や疾病の予防・改善を目的にサプリメントを利用する人が増加している。サプリメントにはさまざまな種類があるが、本来食物から摂取するべき食物繊維も、粉末や錠剤、あるいは、清涼飲料、ビスケット、ゼリー、即席めんなどに添加された形でも市販されている。

食物繊維は従来エネルギー源として利用されず、体の

構成成分となることもなく、単に生理的な価値の乏しい栄養素として位置づけられていた。しかし、一方で多様な生理作用や栄養機能をもつことが明らかになってきており、便秘改善作用¹⁻³⁾、血中脂質低下作用^{1,4,5)}、血糖上昇抑制作用^{1,6)}、血圧上昇抑制作用^{7,8)}などの生体機能調節作用が注目され、特定保健用食品として認可されているものもある。近年、生活習慣病の増加が社会問題となってきたが、その成因の一つとして食物繊維の摂取量の低下が挙げられている。

ところで、食物繊維はミネラルや栄養素の吸収を低下

¹ 大阪府枚方市長尾峠町45-1 ; 45-1, Nagaotoge-cho, Hirakata-shi, Osaka, 573-0101 Japan

² 愛媛県東温市志津川454 ; 454, Shitsukawa, Toon-shi, Ehime, 791-0295 Japan

させることが知られており^{1,9,10)}鉄やカルシウム等のミネラルについては食物繊維に吸着し、バイオアベイラビリティが低下するという報告がある。食物繊維をサプリメントとして摂取する場合には、食物から摂取するよりはるかに純度が高いので、併用する医薬品の種類によっては、血中濃度が変動し、薬効に影響を与えることも考えられる。事実、一部の医薬品についてはバイオアベイラビリティへの影響が報告されており¹¹⁻¹⁴⁾、これには食物繊維のゲル形成能による拡散阻害、胃内容排出時間の延長による吸収遅延、嵩増大効果による医薬品濃度の希釈、食物繊維への吸着による吸収阻害等が関与すると考えられている¹⁵⁻¹⁷⁾。しかし、医薬品と食物繊維との相互作用に着目して研究した詳細な報告は少ない。

そこで、著者らは医薬品のバイオアベイラビリティに及ぼす食物繊維の影響を検討するために、まずその吸着作用に注目し、*in vitro*における医薬品の食物繊維への吸着について、不溶性食物繊維および水溶性食物繊維を用いて検討した。医薬品は、バイオアベイラビリティが低下したとの報告¹⁴⁾がある三環系抗うつ薬を中心に、汎用される医薬品を選択した。

方 法

1. 試薬および試料

1) 試薬

テオフィリン、塩酸クロロプロマジン、塩酸イミプラミン、塩酸アミトリプチリンおよびジクロフェナクナトリウムは和光純薬工業(株)製、酒石酸メトプロロールはSigma製、アセトアミノフェンはナカライテスク(株)製のものを購入して使用した。アセトニトリルはHPLC用規格品(和光純薬工業(株))、その他の試薬はすべて特級規格品を用いた。

2) 食物繊維

セルロースはSigma製、キトサン、ペクチン、アルギン酸ナトリウムおよびグルコマンナンは和光純薬工業(株)製のものを購入して使用した。

2. 吸着率の測定

今回は胃内、腸内を想定してそれぞれpH 3、pH 7という2つのpH条件下で実験を行った。医薬品および食物繊維をpH 7またはpH 3の緩衝液に別々に溶解し、最終濃度として、医薬品についてはテオフィリン0.40mg/mL、アセトアミノフェン0.60mg/mL、メトプロロール0.08mg/mL、クロロプロマジン0.10mg/mL、イミプラミン0.05mg/mL、アミトリプチリン0.05mg/mL、ジクロフェナクナトリウム0.05mg/mLとなるように、食物繊維についてはセルロース20mg/mL、キトサン3mg/mL、ペクチン2mg/mL、アルギン酸ナトリウム8mg/mL、

グルコマンナン5mg/mLとなるように1:1で混合し、試験液を調製した。これらの溶液の濃度は、食物繊維がサプリメントとして用いられる場合の推奨使用量および医薬品の一回服用量から消化管内濃度を想定し、設定した。なお、pH 7は0.1Mリン酸緩衝液、pH 3は0.05Mグリシン/塩酸緩衝液を用いた。

試験液を、37℃の恒温水槽中で30分間振とう後、限外ろ過器〔セントリカットミニV-50、(倉敷紡績(株))〕を用い3,000×g、15分間遠心ろ過した。得られた非吸着型薬物を含むろ液を試料溶液とし、その10μLを用いてHPLC法により医薬品の定量を行った。クロロプロマジンは限外ろ過器に3~5%吸着されたが、事前にクロロプロマジン0.1mg/mL溶液を限外ろ過器に注入し、3,000×g、15分間遠心ろ過することで限外ろ過器への吸着率は0.1%以下となり、無視できる程度となった。その他の医薬品の限外ろ過器への吸着は無視できるものであった。なお、ジクロフェナクナトリウムについてはpH 3の緩衝液中では十分に溶解しないため、pH 7の条件下のみで検討した。

3. HPLC 装置および条件

HPLC装置は、(株)島津製作所製のシステムコントローラ(SCL-10Avp)、送液ポンプ(LC-10ATvp)、UV検出器(SPD-10Avp)、カラムオープン(CTO-10ASvp)およびクロマトパック(C-R6A)を用いた。分析カラムはInertsil ODS-2(粒径5μm、4.6mmφ×150mm、ジーエルサイエンス(株))を用いた。

移動相は0.05%酢酸:アセトニトリル(90:10, v/v)(テオフィリン)、0.5%リン酸二水素カリウム(pH 4.5):アセトニトリル(40:60, v/v)(アセトアミノフェン、メトプロロール、クロロプロマジンおよびジクロフェナクナトリウム)、または0.1%トリエチルアミン(pH 3.0):アセトニトリル(40:60, v/v)(イミプラミンおよびアミトリプチリン)とした。測定波長は225nm(メトプロロール)、254nm(イミプラミンおよびアミトリプチリン)、256nm(クロロプロマジン)、260nm(アセトアミノフェン)、280nm(テオフィリンおよびジクロフェナクナトリウム)とした。いずれもカラム温度は40℃、流速は1.0mL/minで行った。

4. 吸着率の算出

得られたピーク面積から絶対検量線法により各医薬品濃度を算出し、食物繊維を用いない対照液中の濃度(C_0)と試料溶液中の濃度(C)との比から次式に従って吸着率(%)を求めた。

$$\text{吸着率}(\%) = (1 - C/C_0) \times 100$$

結 果

pH7における各医薬品の食物繊維への吸着を検討した結果を Fig. 1 に示す。アルギン酸ナトリウムとグルコマンナンではクロルプロマジン、イミプラミン、アミトリプチリンの吸着性が高く、50%以上の吸着率を示した。なかでも、クロルプロマジンとグルコマンナンの組み合わせは最も吸着率が高く95.9%の吸着が観察され

た。キトサンではいずれの医薬品においても吸着性が低く、最も高いクロルプロマジンでも20.5%であった。セルロースではクロルプロマジンで36.0%の吸着率が認められたが、他の医薬品では15%に満たなかった。

pH3における結果を Fig. 2 に示す。セルロースおよびペクチンでは検討したすべての医薬品について吸着率は20%以下であった。また、キトサンでもメトプロロールの29.6%を除いては20%以下の吸着率であった。アル

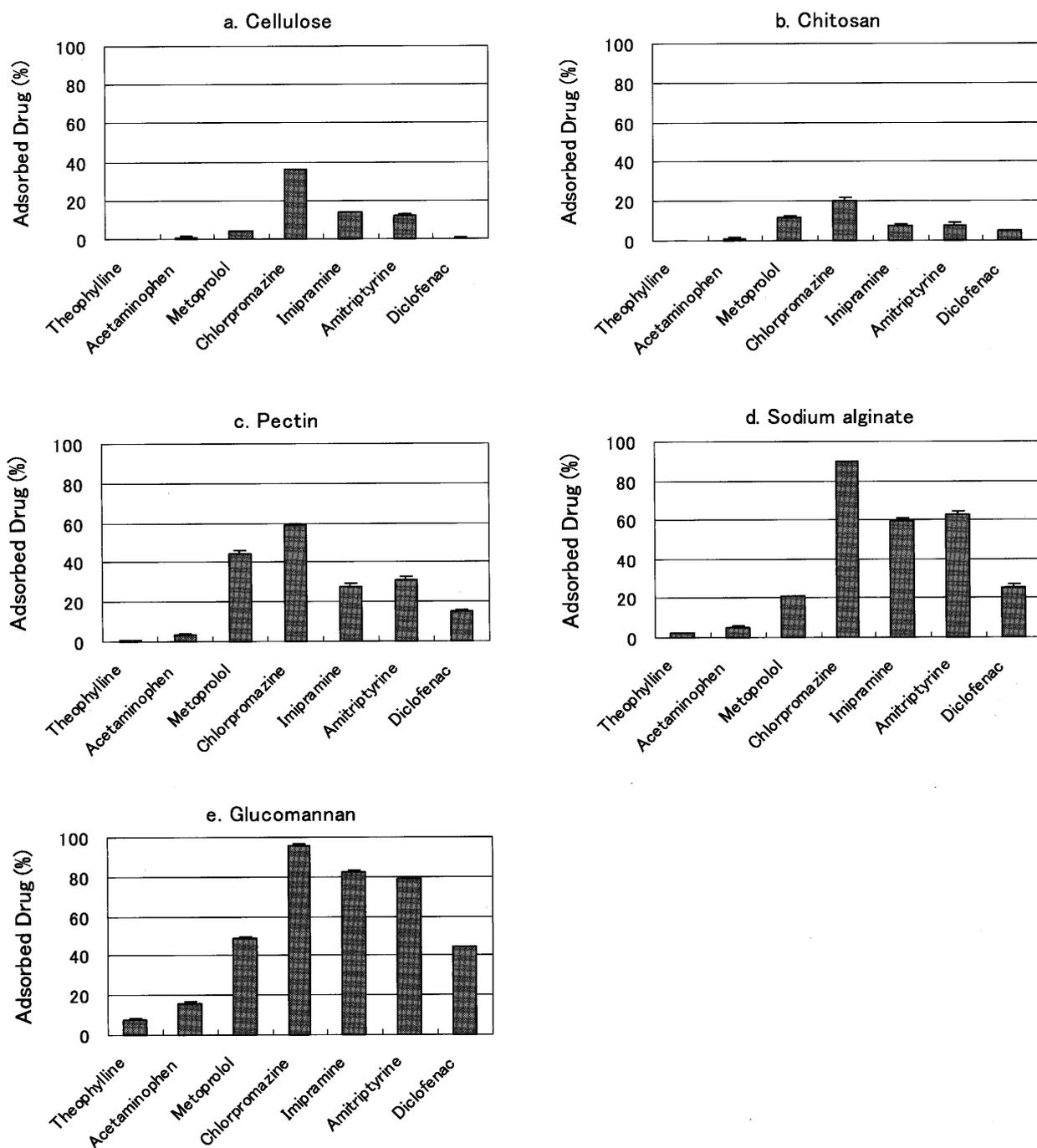


Fig. 1. Adsorption of Drugs to Several Dietary Fibers at pH 7. Data represent the mean \pm S.D. of 4 experiments.

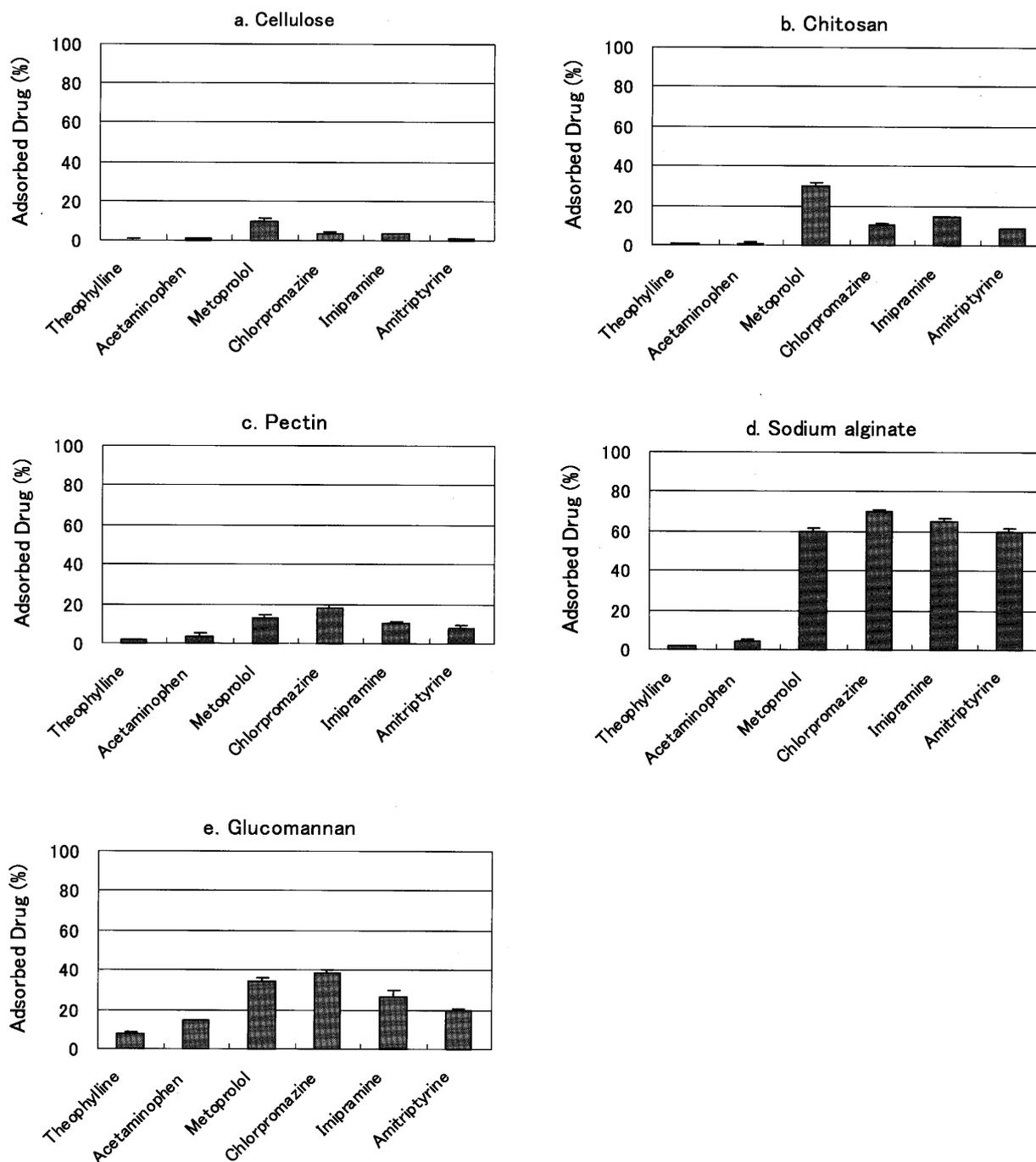


Fig. 2. Adsorption of Drugs to Several Dietary Fibers at pH 3.
Data represent the mean \pm S.D. of 4 experiments.

ギン酸ナトリウムではメトプロロール、クロルプロマジン、イミプラミン、アミトリプチリンは60~70%の高い吸着率を示した。

異なる pH での吸着率を比較すると、ペクチンおよびグルコマンナンでは、pH の低下とともに吸着率の低下がみられた。グルコマンナンとクロルプロマジンの組み合わせでは最も変化が大きく、約57%の吸着率の低下がみられた。キトサンについては、pH の低下によりクロ

ルプロマジンで約10%吸着率が低下したものの、メトプロロールでは約18%の上昇がみられた。アルギン酸ナトリウムについても、クロルプロマジンでは約20%吸着率が低下したものの、メトプロロールでは約40%上昇した。また、セルロースについては pH の低下によりメトプロロールで約5%吸着率が上昇した。医薬品と食物繊維の組み合わせにより、pH の変化に伴う吸着率の変化は異なっていた。テオフィリンとアセトアミノフェンは、検

討した5種類すべての食物繊維にほとんど吸着されなかった。薬物によって変動はあるものの、pH 7, pH 3 いずれの条件下でも不溶性食物繊維であるセルロース、キトサンに比べて、水溶性食物繊維であるペクチン、アルギン酸ナトリウム、グルコマンナンは高い吸着率を示す傾向にあった。

考 察

7種の医薬品について5種類の食物繊維への吸着を検討したが、その吸着率は医薬品・食物繊維の種類により大きく異なっていた。

テオフィリンとアセトアミノフェンを除く医薬品の吸着率は、pH 7と3とで差がみられたことから、その吸着機構にはイオン性の吸着が関与していると推測される。ペクチンとアルギン酸ナトリウムは化学構造にウロン酸残基を有しており、また、アルギン酸ナトリウムはそのイオン交換能により血圧上昇抑制作用や血清コレステロール低下作用が報告¹⁸⁾されていることから、これらの食物繊維ではカチオン交換能による吸着が起こることが考えられる。一方、塩基性薬物であるテオフィリン(pKa8.3, 8.8), アセトアミノフェン(pKa9.5), メトプロロール(pKa9.7), クロルプロマジン(pKa9.2), イミプラミン(pKa9.7), アミトリプチリン(pKa9.4)は、今回検討したpHでは分子型よりもイオン型の方が多く存在すると考えられる。また、キトサンは化学構造内にアミノ基を有するために、アニオン交換能を有すると考えられる。

酸性薬物であるジクロフェナクナトリウム(pKa4.0)は、検討したpH 7ではイオン型が多く、アニオン交換反応により吸着が起こることが考えられたが、結果的には吸着率は低かった。

塩基性薬物であるテオフィリンやアセトアミノフェンはペクチンやアルギン酸ナトリウムにほとんど吸着せず、メトプロロールやクロルプロマジンはキトサンにも吸着した。Torreらは、リグニンとセルロースへの吸着を検討した研究で、Ca²⁺はリグニンのカルボキシル基、メトキシル基、ヒドロキシル基と結合するが、セルロースにはほとんど吸着しなかったと報告¹⁵⁾している。しかし、本研究ではセルロースとグルコマンナンはウロン酸残基やアミノ基を有さないにもかかわらず吸着を示し、特にグルコマンナンでは高い吸着率を示した。これらのことから、医薬品の食物繊維への吸着は単なるイオン交換能反応のみではなく、他の因子も関与していると考えられる。

pH 3における結果から、胃内のような酸性条件下でもアルギン酸ナトリウムやグルコマンナンはある程度薬物吸着能を有していることが予測され、セルロースやペ

クチンでは中性付近より薬物の吸着率が低いと考えられる。逆に、キトサンでは、薬物によっては酸性側で吸着率の増加が起こることが予想される。今回はpHによる差を中心に検討したが、消化管内では消化酵素などの影響も受けることが考えられる。酸性条件下で多くの組み合わせで吸着率が低下したという結果は、各種ミネラルの食物繊維への吸着¹⁵⁻¹⁷⁾で説明できる。このことから医薬品においても化学的な結合による吸着以外に、食物繊維の絡まりにより構築されるゲル・マトリックス中に取り込まれるような物理的吸着も関与していると考えられる。

本研究に用いた医薬品および食物繊維の濃度は、ヒトに常用量を経口投与した場合を想定して設定した。Fernandezらは鉄イオンの食物繊維への吸着と、イヌの小腸での吸収についての実験で、*in vivo*と*in vitro*の結果には相関があると報告している¹⁹⁾。本研究において医薬品と食物繊維の組み合わせによっては90%以上の吸着率を示す場合もあったことは、生体内においても食物繊維が医薬品を吸着し、吸収率が低下する可能性があることを示唆している。また、用いた食物繊維のなかでグルコマンナンとアルギン酸ナトリウムは溶解すると高い粘性が得られた。このようなゲル化は消化管内でも起こると思われ⁶⁾、医薬品の吸収に影響を及ぼすことも考えられる。

本研究で用いた医薬品のうち、向精神薬であるクロルプロマジン、イミプラミン、アミトリプチリンで特に高い吸着性が認められた。これらの医薬品は、分配係数が大きく脂溶性が高いこと、類似した三環構造であり、3級アミンを有していることが共通している。このような化学構造・性質を持った他の医薬品についても食物繊維に吸着されやすいことが示唆された。事実、三環系抗うつ薬により治療中の患者で、食物繊維を多く含む食事を開始したところ血中濃度が低下し、高食物繊維食をやめると再び正常範囲まで回復したという報告¹⁴⁾がある。本研究の結果から、その相互作用の機序として三環系抗うつ薬が食物繊維に吸着したことによると推察される。うつと過食・肥満には相関があるとの報告²⁰⁾もあり、抗うつ薬服用中の患者が食物繊維を多く摂取する可能性があることから、これらを同時服用する場合には注意が必要であろう。

金属カチオンとニューキノロン系抗菌薬の組み合わせに代表されるキレート形成や、クレメジンへの吸着などにより医薬品の吸収が低下するような組み合わせの場合には、服用間隔を2~3時間空けることで消化管内での相互作用を回避できることが多い²¹⁾。具体的な服用間隔については今後さらなる検討が必要だが、今回のような食物繊維への吸着の場合にも、服用時期をずらすことで対処できるものと思われる。しかし、3環系抗うつ薬の

ように抗コリン作用を併せ持つ薬剤の場合には、消化管運動も低下することから、通常の消化管内での相互作用を回避する間隔よりも長く空けることが必要となる可能性もある。

食物繊維が生活習慣病の予防や健康の維持に重要な食事成分であることは広く認識されているが、過剰摂取による好ましくない影響にも注意を払う必要がある。食物繊維の摂取不足を補うために積極的にサプリメントを利用することは健康の維持に有効であるが、医薬品を服用している場合の食物繊維の種類や摂取量および摂り方には、さらに検討が必要である。

引用文献

- 1) R.M. Kay, Dietary fiber, *J. Lipid. Res.*, **23**, 221-242 (1982).
- 2) M. Marzio, R.D. Bianco, M.D. Donne, O. Pieramico, F. Cuccurullo, Mouth-to-cecum transit time in patients affected by chronic constipation: effect of glucomannan, *Am. J. Gastroenterol.*, **84**, 888-891 (1989).
- 3) 太田昌徳, 村上秀樹, 田村研, 石黒昌生, 岩根覚, 中路重之, 棟方昭博, 吉田豊, 慢性便秘に対する食物繊維含有ウエハースの使用経験, 基礎と臨床, **22**, 2227-2233 (1988).
- 4) A. Keys, F. Grande, J.T. Anderson, Fiber and pectin in the diet and serum cholesterol concentration in man, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **106**, 555-558 (1961).
- 5) B. Lewis, F. Hammett, M. Katan, R.M. Kay, I. Merx, A. Nobels, N.E. Miller, A.V. Swan, Towards an improved lipid-lowering diet: additive effects of changes in nutrient intake, *Lancet.*, **2**, 1310-1313 (1981).
- 6) D.J. Jenkins, T.M. Wolever, A.R. Leeds, M.A. Gassull, P. Haisman, J. Dilawari, D.V. Goff, G.L. Metz, K.G. Alberti, Dietary fibres, fibre analogues, and glucose tolerance: importance of viscosity, *Br. Med. J.*, **1**, 1392-1394 (1978).
- 7) J. He, R.H. Streiffer, P. Muntner, M.A. Krousel-Wood, P.K. Whelton, Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *J. Hypertens.*, **22**, 73-80 (2004).
- 8) A. Wright, P.G. Burstyn, M.J. Gibney, Dietary fibre and blood pressure, *Br. Med. J.*, **15**, 1541-1543 (1979).
- 9) E. Carnavale, C. Lintas, Dietary fibre: effect of processing and nutrient interactions, *Eur. J. Clin. Nutr.*, **49**, S 307-S 311 (1995).
- 10) J. Riedl, J. Linseisen, J. Hoffmann, G. Wolfram, Some dietary fibers reduce the absorption of carotenoids in women, *J. Nutr.*, **129**, 2170-2176 (1999).
- 11) E. Chiesara, R. Borghini, L. Marabini, Dietary fibre and drug interactions, *Eur. J. Clin. Nutr.*, **49**, S 123-S 128 (1995).
- 12) R.C. Brown, J. Kelleher, B.E. Walker, M.S. Losowsky, The effect of wheat bran and pectin on paracetamol absorption in the rat, *Br. J. Nutr.*, **41**, 455-464 (1979).
- 13) K. Shima, A. Tanaka, H. Ikegami, M. Tabata, N. Sawazaki, Y. Kumahara, Effect of dietary fiber, glucomannan, on absorption of sulfonylurea in man, *Horm. Metab. Res.*, **15**, 1-3 (1983).
- 14) D.E. Stewart, High-fiber diet and serum tricyclic antidepressant levels, *J. Clin. Psychopharmacol.*, **12**, 438-440 (1992).
- 15) M. Torre, A.R. Rodriguez, F. Saura-Calixto, Study of the interactions of calcium ions with lignin, cellulose, and pectin, *J. Agric. Food. Chem.*, **40**, 1762-1766 (1992).
- 16) J.G. Reinhold, J.S. Garcia, P. Garzon, Binding of iron by fiber of wheat and maize, *Am. J. Clin. Nutr.*, **34**, 1384-1391 (1981).
- 17) D. Gorecka, J. Stachowiak, Sorption of copper, zinc and cobalt by oat and oat products, *Nahrung.*, **46**, 96-99 (2002).
- 18) 辻悦子, 生活習慣病-肥満・高脂血症を中心に-, 薬局, **55**, 1839-1847 (2004).
- 19) R. Fernandez, S.F. Phillips, Components of fiber impair iron absorption in the dog, *Am. J. Clin. Nutr.*, **35**, 107-112 (1982).
- 20) E. Johnston, S. Johnson, P. McLeod, M. Johnston, The relation of body mass index to depressive symptoms, *Can J. Public Health.*, **95**, 179-183 (2004).
- 21) 澤田康文, 処方せんチェック 消化管吸収と相互作用, 薬局別冊, **55**, 176-262 (2004).