

抗ヒスタミン薬の口渇、排尿困難、便秘



登録販売者用学習会で取り上げる睡眠改善薬「ドリエル®」を調べていた時の話になります。ドリエルの本体は抗ヒスタミン薬のジフェンヒドラミンで、抗ヒスタミン薬の副作用の「眠気」を逆手にとって主作用に転換した医薬品になります。抗ヒスタミン薬は、一般に抗コリン作用も合わせもっていますから、その副作用が出る場合があります。抗コリン薬の典型的で身近な副作用としては「**口渇、排尿困難、便秘**」が挙げられるでしょう。また散瞳効果もあるため閉塞隅角緑内障には禁忌となっています。典型的な抗コリン薬と比べると抗ヒスタミン薬の抗コリン作用は強くはないと思われそうですが、いくつかは副作用として上がってきています。

1) ドリエルの添付文書からみる副作用

「相談すること」の3番目に「次の症状が持続、悪化が見られた場合は医師、薬剤師、登録販売者に相談。**口のかわき、下痢**」の記載があります。よく見られる副作用を反映した項目と解釈できるのですが、ジフェンヒドラミンが併せもつ抗コリン作用が副作用に反映しているとすれば、「口のかわき」は理解できますが、「下痢」がすぐに理解できない部分になります。前述のように抗コリン作用では「便秘」を引き起こすからです。そこで医療用医薬品のジフェンヒドラミン「レスタミンコーワ錠」の添付文書を見ます。頻度は不明ですが消化器の項目に「下痢」はありますが、「便秘」はありませんでした。一般用薬の注意はおそらく医療用薬の記載を参考にしているようです。相互作用の項目を見ると「抗コリン作用のある薬剤との併用で抗コリン作用が増強する」として併用注意扱いになっていますので、記載こそありませんが抗コリン作用による「便秘」は潜在的に起こりうると思った方が良さそうです。

では何故、今回「下痢」が前面に出されているか？薬理作用だけでは説明ができないようです。内服薬の場合、吸収される消化管部位での薬物量は吸収された後のどの臓器での存在量よりも多いはずですから、吸収時に消化管を通過する際の物理的な刺激はかなり大きいと考えられます。その物理的な通過刺激に消化管が過敏に反応して下痢を起こすと考えても間違いはないと思えます。腸管の周囲には第二の脳とも呼ばれる腸神経系の存在があるのですから何らかの反応をしても不思議ではありません。

抗ヒスタミン薬であるジフェンヒドラミンの場合は消化管に対する抗コリン作用(薬理作用型副作用)は元々弱く、消化管に対する物理的な刺激(薬物毒性型副作用)が大きく影響していると考えるのが妥当ではないでしょうか？医薬品集を無作為に開いてみても多くの内服薬で「食欲不振、悪心・嘔吐、下痢」等の消化器症状の副作用が記載されているのは物理的刺激の存在を示唆していると思われます。

2) 抗ヒスタミン薬のもつ抗コリン作用の副作用はどれだけ添付文書に反映しているか

現在、様々な抗ヒスタミン薬(H1受容体拮抗薬)が利用されていますが、それらの中で抗コリン作用の典型的な副作用「**口渇**」、「**排尿困難/尿閉**」、「**便秘**」はどれだけの頻度で起こりうるものなのでしょう？代表的な20種類の抗ヒスタミン薬の先発医薬品の添付文書から上記の副作用に限定して調べてみました(次頁表参照)。該当する副作用記載の無い場合は「無し」とし塗りつぶしていますが、その時でも「禁忌」や「注意記載」のあるものは項目内に記載しました。排尿困難は尿閉と同じ項目に含ませ、頻尿の欄も設定しましたが、排尿困難があるからこそ頻尿もあると考え、この2列は同義として考察しています。「目への注意」欄は緑内障に対する注意や禁忌の記載があるかを示します。

一般名	代表商品名	口渇	排尿困難/尿閉	頻尿	便秘	下痢	目への注意
アゼラスチン	アゼプロチン	0.1～5%未満	頻度不明	0.1%未満	0.1%未満	0.1%未満	無し
エバスタチン	エバステル	1%以上	頻度不明	頻度不明	無し	無し	無し
エピナスタチン	アレジオン	0.1～5%未満	0.1%未満	0.1%未満	0.1%未満	0.1%未満	無し
エメダスチン	レミカット	0.1～5%未満	無し	0.1%未満	0.1%未満	0.1%未満	無し
オロパタジン	アレロック	0.1～5%未満	0.1%未満	0.1%未満	0.1%未満	0.1～5%未満	無し
クレマスチン	タバシール	0.1～5%未満	排尿障害禁忌	無し	消化器運動抑制禁忌	0.1%未満	閉塞隅角緑内障禁忌
クロルフェニラミン	ホララミン	5%以上/不明	5%以上/不明	5%以上/不明	5%以上/不明	5%以上/不明	閉塞隅角緑内障禁忌
ケトチフェン	ザジテン	0.1～5%未満	無し	頻度不明	0.1%未満	0.1%未満	無し
ジフェンヒドラミン	レスタミン	頻度不明	排尿障害禁忌	無し	無し	頻度不明	閉塞隅角緑内障禁忌
シプロヘプタジン	ペリアクチン	0.1～5%未満	排尿障害禁忌	0.1～5%未満	消化管運動抑制禁忌	0.1～5%未満	閉塞隅角緑内障禁忌
セチリジン	ジルテック	0.1～5%未満	頻度不明	0.1%未満	0.1%未満	0.1%未満	無し
デスロタラジン	デザレックス	頻度不明	無し	無し	無し	無し	無し
ヒドロキシジン	アタラックス	1%未満	頻度不明	無し	頻度不明	無し	緑内障注意
ビラスチン	ビラリア	1%未満	無し	無し	無し	1%未満	無し
フェキソフェナジン	アレグラ	0.1～5%未満	頻度不明	0.1%未満	0.1%未満	0.1～5%未満	無し
ベポスタチン	タリオン	0.1～5%未満	頻度不明	無し	頻度不明	0.1～5%未満	無し
メキタジン	ニホラジン	0.1～5%未満	0.1%未満	無し	0.1%未満	0.1%未満	閉塞隅角緑内障禁忌
ルパタジン	ルパフィン	0.1～5%未満	無し	無し	0.1～5%未満	0.1%未満	無し
レボセチリジン	ザイザル	0.1～5%未満	頻度不明	0.1%未満	0.1%未満	0.1%未満	無し
ロラタジン	クラリチン	0.1～1%未満	頻度不明	無し	0.1～1%未満	0.1～1%未満	無し

- ・ **口渇**：すべての薬剤(100%)で見られていますから、抗ヒスタミン薬の抗コリン作用は「口渇」(唾液腺への作用)として出やすいようです。
- ・ **排尿困難**：頻尿と合わせて考えると、排尿困難系に関する副作用は20成分中15成分(75%)に出ています。
- ・ **便秘**：20成分中14成分(70%)にあるものの、**下痢**は20成分中17成分(85%)と下痢の報告が多い結果となりました。口渇は全ての抗ヒスタミン成分でみられたことから抗ヒスタミン薬には抗コリン作用があるのは確実に便秘の記載がない抗ヒスタミン薬も便秘を起こしうると考えて対応すべきでしょう。
- ・ **緑内障への注意**：いわゆる第一世代と呼ばれる古い時代の抗ヒスタミン薬に特徴的に見られるようです。(終わり)