

相反する副作用

いくつかの薬の副作用を見ていると「便秘」と「下痢」と言ったように相反する副作用が出てきます。なぜなのか？と不思議に思った人も多いと思います。その機序も明確にはなっておらず個人差として片付けられているケースもあるかと思いますが、なんとなく機序が分かりそうな薬のお話です。

1) 便秘と下痢

ここではCa拮抗薬のアムロジピン(ノルバスク®)とニフェジピン(アダラートCR®)を例にとりましょう。

アムロジピン: 添付文書; 便秘(0.1~1%未満)、下痢(0.1%未満)

インタビューフォーム; 便秘 12例(0.1%)、下痢 2例(0.02%)

ニフェジピン: 添付文書; 便秘(0.1~5%未満)、下痢(0.1~5%未満)

インタビューフォーム; 便秘 12例(0.21%)、下痢 3例(0.05%)

これら両薬の添付文書の「その他の副作用」を見ると具体的な頻度は良く分かりませんが、しれっと「便秘」と「下痢」という相反する副作用が記載されています。インタビューフォームでは承認時までの調査と使用成績調査の累計結果が記載されており頻度の傾向が分かります。インタビューフォームからみると両薬とも便秘の方が下痢よりも起こりやすそうだと解釈できます。

両薬ともジヒドロピリジン系のCa拮抗薬で作用機序は平滑筋のCa²⁺イオンの流入を抑制することで平滑筋収縮、つまり血管平滑筋の収縮を選択的に抑え拡張に作用して血圧を下げる薬になります。カッツング薬理学(原著9版)によると「ジヒドロピリジン系のCa拮抗薬の平滑筋への作用は血管平滑筋への作用が最も感受性が高いが弛緩反応は気管支、消化管、子宮でも見られる」とあります。この中で消化管の拡張作用に着目するとこれらのCa拮抗薬は腸管を拡張して腸管の蠕動運動を抑制して便秘を引き起こしても不思議では無いと考えられます。つまり過剰な薬理学的副作用と考えると頻度も高い可能性が考えられます。では一方の下痢はどのように考えれば良いのでしょうか？

これもどこかのニュースで触れたかもしれませんが腸管は多くの経口薬が吸収される部位でその濃度が最も高い部位であると解釈できます。それらの薬が腸管から吸収されるとなると微小な通過傷害が消化器で起こっても不思議ではありません。ほとんどの薬で消化器の副作用が見られるのはそのせいではないかと思ってしまう。つまり薬物毒性的な副作用との位置づけになります。一時的にせよ傷害を受けた消化管が本来の作用を発揮できなくなって下痢になると考えられなくもないのですが、さらにその刺激が腸管神経系の刺激につながり、そこにあるアセチルコリン神経系を刺激して分泌したアセチルコリンが腸管に作用して腸管運動が活発になり下痢になるとも考えられます。こうなると薬物毒性的というより薬理学的副作用の過剰発現とも言えそうです。いずれにせよ便秘と下痢という相反する副作用は前者が直接的薬理学的副作用、後者が間接的薬理学的副作用と言えるのではないかと想像できます。

2) 傾眠と不眠症

この二つも真逆な副作用になります。ここでは抗てんかん薬のレベチラセタム(イケブテラ®)とバルプロ酸ナトリウム(デパケンR®)を取り上げます。

レベチラセタム: 添付文書; 傾眠(27.9%)、不眠症(3%以上)

インタビューフォーム; 傾眠 193例(35.5%)、不眠症 29例(5.3%)

バルプロ酸ナトリウム：添付文書；傾眠(0.1~5%未満)、不眠(0.1%未満)

インタビューフォーム；傾眠・眠気 34 例(0.9%)、不眠 1 例(0.03%)

こちらの薬効群は脳神経に直接作用して脳神経の興奮を抑えるのが主たる作用になるため傾眠や眠気の頻度が圧倒的に高くなっています。これらは薬理作用の過剰発現型の副作用として理解できます。では不眠症の例数は少ないとは言え何故発生するのでしょうか？さらにレベチラセタムでは易刺激性、激越、怒りと言った興奮性の副作用も報告されています。本ニュース 111 号では第 1 世代抗精神病薬(ドパミン受容体拮抗薬)が本来示すはずのないドパミン過剰状態を反映する副作用「遅発性ジスキネジア」を示す機序とは何かを検討しました。その時は抗ドパミン薬で長期間ブロックされていたドパミン受容体が活性化され短時間でも抗ドパミン薬の効果が切れた時に体内にあるドパミンの通常量でも受容体が過剰な反応を示し遅発性ジスキネジアを起こしうるとい説を紹介しました。レベチラセタムもバルプロ酸ナトリウムも作用する部位は異なりますが長期間ブロックされていた受容体部分の感受性が高まっており何らかの原因(例えば服薬忘れや服薬遅れ)によって興奮性の神経伝達物質が過敏になった受容体を刺激して興奮性の反応を示すのかもしれない。

脳神経は多様なネットワークを形成しており何がどのように作用しているのかを類推するのも不可能だと思われ、副作用が現われたからと言って安易に服薬を止めれば良いなどと言うと本来のてんかん発作が起こる可能性もあるので、そのような指導をする薬剤師を患者は信頼しなくなるでしょう。医師とよく相談して対応を検討するように指導するのが薬剤師としてはベストの服薬指導だと思います。

3) 房室ブロックと心室細動

抗不整脈薬の I a 群 **シベンゾリン**(シバノール®)等や I c 群 **ピルシカイニド**(サリズム®)等で本来ならば副作用として心臓への過剰反応である**房室ブロック**を起こすのですが逆に**心室細動**など相反する副作用が生じます。いわゆる催不整脈と呼ばれる副作用になります。シベンゾリンでは房室ブロックが 0.1%未満、心室細動が頻度不明で、ピルシカイニドでは房室ブロックが 0.1~5%未満、心室細動が頻度不明となっています。I a 群による催不整脈の機序についてはPMDA「重篤副作用疾患別対応マニュアル-心室頻拍-」に詳細が記されているのでそちらを参照してもらいたいです。心臓の拍動にはNa⁺チャネル、K⁺チャネル、Ca²⁺チャネルが関与しています。心室ではK⁺チャネルの中でもK⁺を遅めに流出させる亜型のHERGチャネルが多く存在しており I a 群の抗不整脈薬はHERGチャネルを阻害してK⁺を細胞外へ出て行きにくくしており再分極化が遅れます。この効果は頻脈性の不整脈を治す効果につながるのですが、過度に延長すると再分極化の途中から脱分極を起こす場合も出てきて頻拍化つまり催不整脈につながる可能性が出るというわけです。I c 群による催不整脈の機序についてはPMDAの記事には言及されていませんが、I 群(Na⁺チャネル阻害薬)の中でも I c 群が最もNa⁺チャネルの抑制効果が強いとされています。またK⁺チャネルには影響を及ぼさないタイプとしても知られています。前項に似た話を展開しますが、強力に阻害されたNa⁺チャネルの感受性が上がっており I c 群薬の作用が何らかの原因で緩んだ時に感受性の増したNa⁺チャネルを介する活動電位が急速に活発化して催不整脈につながっていくのではないかと想像できます。

いずれせよ催不整脈作用は重大な副作用ですから服用中にめまい、動悸、胸痛、胸部不快感、体のだるさ、食欲不振、ぼーとする等の症状がある場合は医師にすぐ相談させるようにした方が良いでしょう。

4) 排尿困難・尿閉と頻尿

抗ヒスタミン薬や過活動膀胱治療薬で見られる相反する副作用ですが、これらは恐らく同じ蓄尿作用からくる本来の作用の裏返し副作用だと思われ。抗コリン作用やβ₃受容体刺激による膀胱平滑筋弛緩作用が過剰になると排尿困難・尿閉を起こし、さらに膀胱に蓄尿された尿がチョロチョロと漏れだそうとして頻尿につながると考えれば説明がつきそうです。

(終わり)