

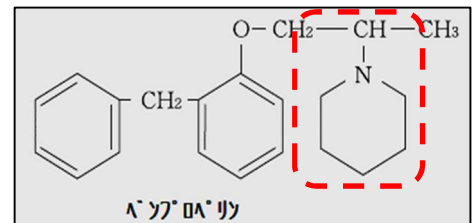
ベンプロペリンで音が高く聞こえた

先日、ある薬局さんを訪ねた時に、鎮咳薬**ベンプロペリン**(フラベリック錠®)を服用して「音が1オクターブ高く聞こえる」と言ってきた患者さんがいたという話を聞きました。薬を止めると元に戻ったという話でしたがメーカーに同じような副作用があるかを確認した所、現在までに**2例報告**があり、1例は薬中止で回復、1例は中止しても未回復(現在は分かりません)。症状も**半音低く聞こえる**という副作用で、今回の例とは逆に聞こえた例だったそうです。今回はこの周辺のお話。

1) ベンプロペリンとは

本ニュースの213号でも取り上げた**中枢鎮咳剤**の一つで**非麻薬性、非モルヒナン構造系**の薬です。モルヒネやデキストロメトルファンと同じく**延髄の咳中枢**に抑制的に作用して鎮咳作用を示すとされていますが、モルヒネなどの麻薬性鎮咳剤とは咳中枢の別部位に作用するとされています。

構造は右図になり、赤枠で囲んだ部分がリン酸コデインやデキストロメトルファンと良く似た構造をしていると213号では記載しました。そして似た構造を持つ薬は他にチペピジン、ノスカピンがあり、クロフェダノールは上記構造の開裂型で、ペントキシフェリンは構造的に関連性が不明でした。



2) ベンプロペリンの添付文書での表現

その他の副作用欄を見ますと、確かに頻度不明のところに聴覚異常の記載があります。

種類 \ 頻度	0.1～5%未満	頻度不明*1
精神・神経系	眠気、めまい	*1：自発報告のため頻度不明。
消化器	口内乾燥、腹痛、食欲不振、胸やけ	
過敏症*2	発疹	
その他	倦怠感	

3) その他の中枢性鎮咳剤の聴覚異常関連の副作用は

次に、その他の中枢性鎮咳剤でも同様の副作用が報告されているかが気になるところです。本213号で取り上げた以下の中枢性鎮咳剤のいずれも**聴覚異常関連副作用はありません**でした(2019/11)。

①麻薬性鎮咳剤：モルヒネ、リン酸コデイン

②非麻薬性鎮咳剤

a. モルヒナン構造系：デキストロメトルファン(マジコン®)、ジメモルファン(アストシ®)

b. 非モルヒナン構造系：ノスカピン(アストマ®の1成分)、チペピジン(アスパリン®)、クロフェダノール(コルトリン®)、ペントキシフェリン(トクス®)

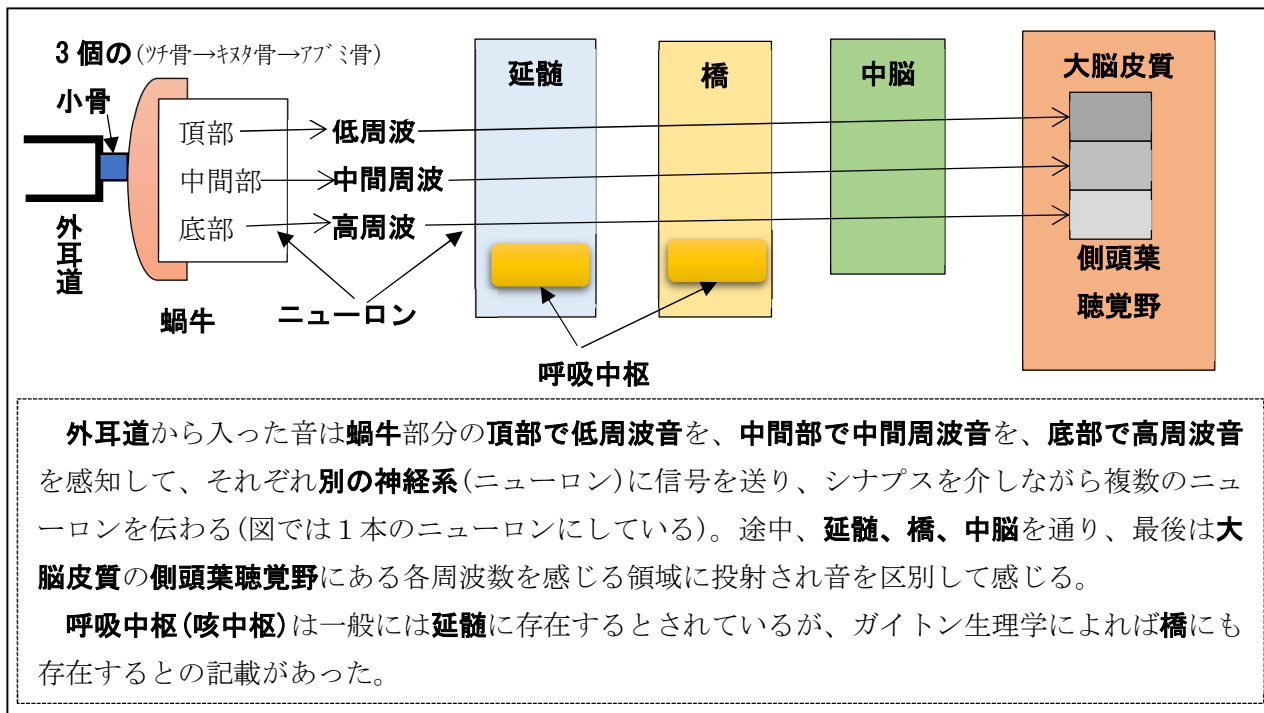
どうやら**聴覚異常**は**ベンプロペリン特有の副作用**になるようです。他の要因もあるかもしれませんが、薬を止めると回復した例が**3例中2例**あることから、ベンプロペリンの可能性を否定できませんから、

本成分がどのような形で聴覚異常を起こすかを考えてみました。

以下、私特有の推論になるので、毎度不快になるようでしたら、読むのはここまでとして下さい。

4) 聴覚に関わる神経系

今回の副作用は音が高く聞こえたり、低く聞こえたりすることなので、人間のもつ**音の周波数の聞こえ方**に関連すると考えられます。ガイトン生理学によれば周波数の違いを感じるのは次の様な過程になるそうです(図は私が理解しやすいように作成しました)。



5) ベンプロペリンの作用点は?

音が高く聞こえるのはどこかで高周波神経系に切り替わったとも考えられますが、例えば中間周波神経系路が途中で高周波神経系につながるというのは**不可逆的な要因**を伴う気がします。薬を止めると治まるのですから**可逆的な作用**と思われます。従って、切り替わるというよりは**低周波系路や中間周波系路の機能が抑制され、高周波神経系路の機能は維持**されていると考えると、周りの音がより高周波に聞こえる、つまり1オクターブ高く聞こえる場合もありうるのではないのでしょうか(これは全ての音が高周波に聞こえるのではなく高周波音が特に強調されて聞こえる場合の説明にしかありません)。

聴覚神経経路は蝸牛部の最初から区別されているので、ベンプロペリンが聴覚神経系のどこで悪さをしているのかは分かりませんが、**鎮咳作用がらみ**で考えますと、**咳中枢**が存在している**延髄での作用**が有力かもしれません。**延髄**にある**低周波聴覚神経と中間周波聴覚神経のシナプス間隙**に作用して、**神経伝達物質と受容体での競合反応**を引き起こしているかもしれません。そして**高周波聴覚神経シナプスには何らかの違いで影響を与えないため高い音が鮮明化**されてくるのでしょうか。逆に低音に聞こえるのは高周波聴覚神経シナプスに悪影響を与えている可能性があります。聴覚障害の発症やその障害のパターンの違いは滅多に起こらない**聴覚神経の構造上の個人差**かもしれません。それゆえにベンプロペリンでもほとんど聴覚神経障害の報告がなく、他の中枢性鎮咳薬は元々その当該部位に作用しにくい構造なのかもしれません。副作用の機序別分類で言えば、**薬理作用型の副次的反応型に特異体質の併存型**と言えるのでしょうか。また薬を中止しても回復しない例は、どのような使い方をしていたかは不明ですが、シナプスにある受容体の不可逆的な障害(ある一定時間あれば受容体新生で回復するはず・・・)、聴覚神経自体が変性した**薬物毒性型**と言えるような副作用でしょうか(機序不明の分類かな)。 ~終わり~