

ジフェニドールとベタヒスチン



今月の登録販売者学習会では乗物酔い止め薬の第2類医薬品「トラベルミン[®]」を取り上げるのですが、そのラインナップの中で**ジフェニドール**(医療用ではセファドール[®])を含む製品があります。登録販売者用テキストでは「**抗めまい成分**」として紹介され、内耳と脳を結ぶ神経を調節し内耳への血流を改善する作用があると説明されています。また「**抗ヒスタミン成分**」と共通する構造や薬理作用を持ち、抗ヒスタミン成分や抗コリン成分と同様の副作用が現れると記されています。他方、本ニュース247号でも取り上げた「めまい」に利用される薬で**ベタヒスチン**(メリスロン[®])もありますが、こちらの作用は**ヒスタミン様作用**でした。同じ「めまい」という症状に利用されるのに、なぜ二つの薬は正反対の機序をもつのでしょうか?古くからある薬ですから今さらのような疑問提示になります。

1) ジフェニドールとベタヒスチンの違い(作用と副作用等の比較)

添付文書とインタビューフォームから2薬を次表のように比較してみました。また3冊調べた教科書的な薬理学の書籍では1冊だけにベタヒスチンの作用が掲載されていました。

一般名	ジフェニドール	ベタヒスチン
先発薬名	セファドール	メリスロン
発売年	1974年	1969年
適応症	内耳障害にもとづく めまい	メニエール症、メニエール症候群、眩暈症に伴う めまい、めまい感
作用機序 薬理作用	<ul style="list-style-type: none"> ・椎骨動脈攣縮緩解(血流増加) ・前庭神経からの異常な信号を遮断 ・視床下部の活動電位誘発抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・作用機序不明との記載あり ・内耳微小循環の血流増加 ・蝸牛管血流量増加(血管平滑筋弛緩) ・大脳、小脳の血流増加 <p>【ラング・デール薬理学より】 複雑なヒスタミン効果をもち、H3受容体に拮抗、H1受容体に弱い刺激作用をもつ。</p>
慎重・注意	<ul style="list-style-type: none"> ・眼圧上昇(抗コリン) ・排尿困難(抗コリン) ・胃腸管閉塞(抗コリン) 	<ul style="list-style-type: none"> ・胃酸分泌亢進(H2受容体刺激) ・気道収縮(H1受容体刺激)
副作用	散瞳、口渇、排尿困難、悪心・嘔吐 傾眠	悪心・嘔吐

- ・2薬とも1970年前後に発売された50年近い歴史をもつ古い薬ですから、それなりの効果があり安全性にも大きな問題が無い薬と言えるかもしれません。ジフェニドールは一般用薬ではトラベルミンR[®]の配合成分の一つとして販売されているのみで、ベタヒスチンの一般用薬はありません。
- ・適応症からみて、2剤とも内耳(三半規管)の機能異常に伴う「めまい」とみなせるでしょう。
- ・作用機序としては明確に記載されていませんが、慎重・注意の項目の理由を見るとジフェニドールは

抗ヒスタミン薬が併せ持つ抗コリン作用による症状があり、副作用では抗ヒスタミン作用による傾眠が見られます。一方のベタヒスチンでも注意の理由として H2 ならびに H1 受容体を刺激することが明記され、ラング・デール薬理学にも弱い H1 受容体刺激作用を有するとあり、両剤は明らかに正反対の薬理作用を持っていることが分かります。

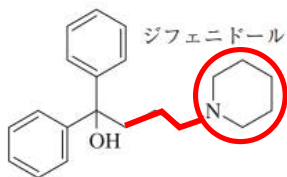
2) ジフェニドールとベタヒスチンの違い(構造の比較)

本ニュース 203 号と 319 号ではヒスタミンと抗ヒスタミン薬の構造上の共通点を見つけるゲーム(?)をしましたが、その時はヒスタミンの N を持つ複素環を頭にして 3 つの原子のつながりを尾っぽに見立てたオタマジャクシ探しをしました。ヒスタミンも含め構造式とオタマジャクシを以下に示します。ジフェニドールはヒスタミンに似て非なるいかにも抗ヒスタミン薬(H1 拮抗)っぽい形をしています。ベタヒスチンはかなりヒスタミンに似ていますのでヒスタミン作用を持っているっぽい形です。構造上からも両薬が正反対の薬理作用を示しそうだと分ります。しかし、なぜ適応症が同じになるのでしょうか？

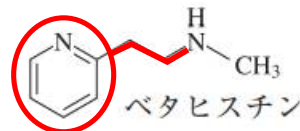
ヒスタミン



ジフェニドール



ベタヒスチン



3) ヒスタミンの作用(カッツグ薬理学、グットマンギルマン薬理書、ラング・デール薬理学から)

ヒスタミンは多くの組織に存在して主に 3 つの役割に分かれ複雑多様な作用を体にもたらしめます。

- ①**アレルギーに関する役割**：肥満細胞や好塩基球に貯蔵され、免疫反応や組織損傷などで肥満細胞からヒスタミンが遊離してアレルギー性の炎症反応を起こす。
- ②**神経伝達物質としての役割**：脳内にはヒスタミン性ニューロンが存在しており、多くは視床下部に細胞体があり軸索は脳内すべての場所に伸びている。脳内には H1、H2、H3 受容体があり、そこへの刺激により覚醒、体温調節、心血管系調整、嘔吐などの作用を示す。
 - 大脳皮質**には H1 受容体が多く存在し不快な光景や臭い、感情刺激でヒスタミンが遊離し H1 受容体を刺激すると嘔吐中枢を刺激して嘔吐につながる。乗物酔いもこのニューロンが関与している可能性がある。
- 追記**：アセチルコリンの作用：平衡感覚を司る三半規管からの前庭神経は脳幹の前庭神経核に投影される。前庭神経の興奮性刺激はアセチルコリンを遊離し、M1 受容体が刺激されると CTZ(化学受容体引金帯)が刺激され嘔吐を引き起こす。乗物酔いにおける嘔吐はこの神経も関与する。
- ③**上記以外の役割**：胃への副交感神経系亢進によりヒスタミンが遊離し胃酸分泌促進に作用する。血管の内皮細胞に作用し**血管を拡張**する(H1 受容体刺激は血管内皮 NO 依存の拡張で早く発現し、持続は短い。H2 受容体刺激は G 蛋白質を活性化してゆっくりだが持続的に血管拡張する)などなど。

4) まとめ：ジフェニドールとベタヒスチンは作用の違うのになぜ同じ効果なのか

前表のジフェニドールの薬理作用を見てみますと脳内のヒスタミンによる神経活動を抑制している傾向が強いようにみえます。椎骨動脈痙攣緩解もヒスタミン神経活動抑制の一連の流れではないかと思えてきます。一方のベタヒスチンは血流量増加のみで血管拡張作用が主作用にみえます。

以上から大胆な空想論を展開すると、**ジフェニドール**は大脳皮質の神経細胞 H1 受容体への拮抗作用を中心とした**脳内ヒスタミン神経系活動抑制作用**と併せ持つ**抗コリン作用**により平衡感覚の乱れの是正作用をもち、**ベタヒスチン**は内耳周辺を中心とする脳内血管のヒスタミン受容体を刺激し主に**血管拡張作用**による平衡感覚の乱れの是正作用をもつ。つまり**主たる作用と作用部位への選択性**が 2 薬間で異なるため、相反する機序であっても結果的に同じ効果を示すのではないのでしょうか？ (終わり)