

PAとPL配合剤に軽～い依存性はあるか？

先日、ある薬局を訪問していた際に出た話題なのですが、高齢の患者さんで、いつも風邪薬を処方される**患者Aさん**がいて、話を聞くと『**風邪薬が切れると風邪症状(例えば鼻水)が出てくるのでまた処方してもらった**』と言われるそうなのです。薬は**PA配合錠[®]**を中心として、その時の症状に応じて微妙に変化があるそうです。「風邪薬が切れたらまた風邪症状がぶり返すなんてありえますか？」というのがその薬剤師さんの素朴な疑問です。確かに虚弱なお年寄りですと冬になるとすぐに風邪を引いてしまい毎回のよう**に風邪薬(当時はPL顆粒[®])を処方された患者さんがいた経験は私にもありますが、患者Aさん**のような例は初めて聞きました。

また、もう二十年近く前になりますが、毎回**PL顆粒[®]**を処方される患者さんの中で『**夜寝る前に飲むと気持ちよく眠れるんだよね**』という**患者Bさん**がいて、睡眠薬代わりにPL顆粒を利用している患者がいると知りびっくりした経験があります。確かに**プロメタジン**という抗ヒスタミン薬が入っているので睡眠効果はあるでしょうが。どうも通常のベンゾジアゼピン系睡眠導入薬に対して抵抗があったようなのです。医師への情報提供はしましたが、その後どうなったかは記憶に残っていません。

1) PA配合錠[®]やPL配合顆粒[®]を考える。

本ニュース277号で依存性薬物についてまとめましたが、今年9月には**一般用医薬品の風邪薬**での乱用ニュースがテレビや新聞で報道されていました。合法ドラッグの取り締まりが厳しくなったせいで近年、一般用医薬品風邪薬の乱用が急増しているというのです。実は風邪薬の乱用は1990年代から話題にはなっており、今さらとも思ったのですが、乱用で問題になっている成分は**ジヒドロコデインリン酸塩**や**メチルエフェドリン**などの**依存性のある成分**の入った風邪薬でした(登録販売者の試験問題テキストでも**依存性あり**との記載があります)。これらを大量に服用してしまうと**呼吸抑制**や**心臓停止**など生命に関わる危険性があるので心配です。また**無水カフェイン**も入っており、**連用による習慣性**への注意があり、大量に服用すると覚醒作用を引き起こします(機序の一つに脳内アデノシン受容体への阻害作用による興奮作用が知られています)。本題のPA配合錠の成分を以下に示します。

PA配合錠[®]の1回分(2錠分)の成分および含量 (PL配合顆粒[®]の1gと同じ)

サリチルアミド	270mg	NSAIDs系解熱鎮痛消炎剤
アセトアミノフェン	150mg	中枢性解熱鎮痛剤
無水カフェイン	60mg	眠気防止
プロメタジン/メチルエフェドリン酸塩	13.5mg	抗ヒスタミン作用、抗コリン作用

無水カフェインは風邪薬で利用される場合は、風邪の時に感じる**だるさ**や**頭がすっきりしない**症状を治したり、**解熱鎮痛剤の作用を補佐**するために配合されます(登録販売者テキストより)。また配合されている**抗ヒスタミン薬による眠気を解消するものではない**としており(同テキストより)、プロメタジンによる脳内におけるヒスタミン受容体拮抗作用が、カフェインによる脳内におけるアデノシン受容体拮抗作用に勝っていることが示唆されます。脳内で何か悪さするなら**プロメタジン**かなという感じです。ちなみに**一般用医薬品の眠気を防ぐ薬**のカフェイン量は**1回分200mg**、**1日摂取量は500mg**が

上限です。PA配合錠のカフェイン量で1回60mg、1日4回服用しても合計240mgで、一般用医薬品の上限量よりもかなり低用量になり覚醒作用はあまり期待できないと考えられます。

本ニュース277号作成時に調査した中でも、これら4成分の中で依存性を示す成分はなく、連用による習慣性について注意喚起がされているカフェインが要注意成分になるのでしょうか。いずれにしても、ここまでではPA配合錠は依存症が出ないと言えそうな感じです。

2) 薬物依存症の一般的な話

ここで薬物依存症についておさらいをしておきたいと思います(ラング・デール薬理学第8版より)。

- ①薬の継続的な使用の結果、薬の効果を再び経験したいという欲求が強迫的になる時に依存が生じる。
- ②依存は精神依存と身体依存に細分できる。
- ③精神依存では薬使用時の経験の記憶が非常に強く長期間続き、ストレスや以前の薬物摂取を連想する周囲の状況、薬物投与器具を見る等で、非常に強い渴望を引き起こし、薬を再使用する。
- ④精神依存を誘発する共通の特徴は、報酬回路と呼ばれる中脳辺縁系のドパミン作動性経路(おそらくD1とD3受容体が関与)の活性化による。この活性化により得られる報酬は気分の上昇、多幸感、平穏感となって現れる。
- ⑤身体依存は禁断症候群によって特徴づけられ、薬の種類によって症状と強度が異なる。

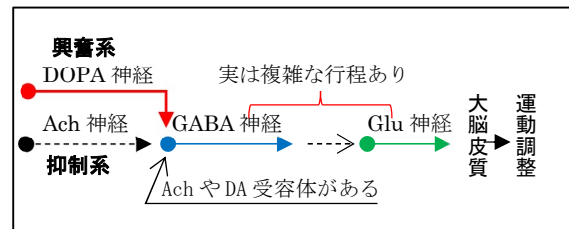
3) 再びPA配合錠やPL配合顆粒を連用している患者さんを考える(以下、想像・・・)

患者Aさんのケース

⑤の身体依存説：PA配合錠服用終了後にでる症状を鼻水と限定するならば、プロメタジンの連用は鼻粘膜付近の血管にあるヒスタミン受容体を遮断し続けます。すると次第にヒスタミン受容体の感受性が高まり、微量のヒスタミンでも反応しやすくなってしまい、その時にプロメタジンを急に中止すると周辺にある微量のヒスタミンが血管のヒスタミン受容体を過剰に反応させ鼻水を垂らすという一種の禁断症候がでるのではないのでしょうか。この受容体感受性亢進の機序はドパミン受容体遮断作用をもつ統合失調症治療薬の副作用の遅発性ジスキネジアでも言われています。

患者Bさんのケース

④の精神依存説：プロメタジンのもつ抗ヒスタミン作用が脳内のヒスタミン作用である覚醒作用を抑制して眠気を引き起こすのは一般に知られていますが、ここからは『気持ちよく眠れる』という患者の言葉に依存性の匂いを感じるとすればの話になります。プロメタジンは脳内移行性がよく抗コリン作用も強いのでパーキンソニスムにも利用されます。単一製品としてピレチア®がありますが、パーキンソニスムには塩酸塩として1日25~200mg利用します。PL配合顆粒の1日量の塩酸塩換算量は40mgになるのでパーキンソニスムに応用しうる用量になります。錐体外路系はドパミン(DOPA)神経⇒GABA神経⇒グルタミン(Glu)神経を通じて運動調整が行われますが、その一部に抑制系のアセチルコリン(Ach)神経が介在しています。パーキンソン病ではドパミン神経の変性があり、すると抑制系のアセチルコリン作用が上回るため運動機能が障害されます。そこで抗コリン薬を投与すると症状改善につながります。健常状態の人がPL配合顆粒を服用すると脳内ドパミンの作用が相対的に強くなり、報酬回路にあるドパミン受容体も刺激され快感を得ながら眠れる



説です。これは中脳辺縁系にもアセチルコリン介在ニューロンが有ればの話ですが、複雑な脳内ネットワークですから多分あるのではないかと思うわけです。PA配合錠やPL配合顆粒には、人によって依存性が発症しても全く不思議ではないという大変な結論になってしまいました。(終わり)

ここで抗コリン薬を投与すると症状改善につながります。健常状態の人がPL配合顆粒を服用すると脳内ドパミンの作用が相対的に強くなり、報酬回路にあるドパミン受容体も刺激され快感を得ながら眠れる