

## 継続使用で消失する副作用とは

日経ドラッグインフォメーション(PE版)2月号(以下、日経D I)に「抗うつ薬の副作用をどこまで話す?」という記事が載っていました。そっくりその記事を掲載すると著作権問題にもなりますから、ほんの少しだけの引用にしますが、今回の話題は今も昔も、そして将来も変わらないと思われる「副作用をどこまで患者さんに伝えるか」の問題です。1990年代に入り国の政策誘導で本格的に医薬分業が始まった当初はおそらく医師も嫌々医薬分業に従っていたと思われる時期で医師と患者さん間に薬剤師という第三者が介入して特に副作用での関与が医師と患者さんとの関係にひびを与えかねないというので門前薬局に薬剤情報提供文書(以下、薬情)には副作用の記載をしないようにと要求してきた医師の話もよく聞きました。医薬分業の主旨は医師と患者さんの間に第三者である薬剤師が介入することでより良い医療の提供にあったはずなのですが。また背後には国が関与する医療費の抑制政策の目的もあり医師との早い時期での認識共有化は難しかったと思われます。とは言え薬剤師という第三者が絡んできた以上、副作用や相互作用は医師、患者、薬剤師の間で避けては通れない問題となりました。

### 1) 初回の説明で副作用をどこまで説明すべきか

薬の効能・効果については表現の仕方をどうするかの問題はありますが患者さんに知ってもらうのは当然として、副作用の数は効能・効果より遙かに多いのが現状です。従って服薬指導の現場や薬情でどこまで副作用を伝えるかは苦慮するところです。

日経D Iでは発現頻度が高いものを中心として患者さんが極度に心配しない程度に話すのが良いと記されています。一般に薬理作用の延長線上にある副作用は発症頻度が高いとされていますから添付文書の中の「その他の副作用」の項目の中で薬理作用によると思われる、かつ頻度の高い副作用をまずは伝えれば良いと思います。また薬情や電子薬歴に示されるメーカーがまとめた副作用を参考にしてチョイスしても良いでしょう(当然、次回来局時にチェックすべき内容にもなります)。

ただし、どの副作用が薬理作用に基づくのかの判断は薬理学の知識の裏付けが必要になりますから最新の薬理学の知識を身につける必要があります。つまり学生時代に学んだ薬理学の内容は常に充進されていると考えるべきで薬理関連雑誌や冊子を読んだり、インターネット情報を利用したり、薬剤師会等が主催する講演会に出席して自分なりにブラッシュアップする努力も必要になります。また薬局内の症例検討会などを通じてスタッフ間の知識共有も必要だと思います。さらに日経D Iでは副作用が起こっても服薬を継続する内に副作用症状が消失(薬効の耐性化)するような一過性の副作用を示す薬では、その旨を伝えて自己判断による服薬中断で逆に症状の悪化につながらない指導が必要だとしています。

副作用の聞き取りでは、それが本人の我慢できるレベルかどうか、日常生活への支障が出ているかどうか重要なポイントになり自己判断で服薬を止めている現状があるようなら治療のために処方されている薬が意味をなさなくなるため医師への適切な情報提供が求められるとしています。

●数ある副作用の中でいくつかを取捨選択した結果、眠気等の発症により本来なら**自動車運転を中止すべき薬**をその注意を伝えずに患者さんが自動車事故を起こした場合には薬剤師が訴訟の対象になる場合もありえます。たとえば風邪症状の改善に処方される**PL配合顆粒も自動車運転には禁止薬**になりますが、皆さんはどのようにその旨を患者さんに伝えていきますか?

## 2) 初回の説明で重大な副作用の詳細な説明は避けた方がよい

添付文書の「重大な副作用」の説明ですが、一般に頻度が極めて低いもしくは頻度不明になっている場合も多く、そのような重大な副作用を詳細に説明することは患者さんに薬への恐怖感を与えて服薬拒否につながり、治療のための薬投与が意味をなさなくなり日経D Iの担当医師は重大な副作用には「**変わったことがあれば連絡してください**」と伝えるだけで良いとしています。

●薬局の現場では「**いつもと違う症状**がでたら連絡してください」という指導もよくされていると思いますが患者さんから「変わったこととは何か?」とか「いつもと違う症状とは何か?」と突っ込まれて聞かれた場合はどのように患者さんに伝えますか? 私は若い派遣医師に受診した時、彼らは一通り診察が済んだ後に「**他に何か気になることはありますか?**」と毎回抽象的ですが患者さんの疑問を引き出すような質問をされています。恐らく医師の間でも症状や副作用を患者さんから自主的に引き出す工夫がルーティン化されているのでしょう。「**変わったことがあれば**」や「**いつもと症状がでたら**」という指導や質問よりも「**何か気になることがあれば**」の方が、同じような表現ですがより患者さん側に立った指導や質問のような気がします、これは私の勝手な思い過ごしでしょうか?

## 3) 一過性で服用を続けていると副作用症状が消失する薬とは

私が現役の時は前立腺肥大に伴う排尿障害治療薬の $\alpha_1$ 受容体遮断薬「タムスロシン」には「一時的な血圧低下によるめまいやふらつきが出る場合がありますが服用を続けていると次第に無くなっていくので心配しないでください」と説明したものです。そのタムスロシンですが医薬分業が始まったばかりの頃に薬袋に「ふらつきが現われる場合があります」と機械的に印刷していたため、恐らく患者さんから薬袋の情報を聞いたのでしようが門前医療機関の医師から「しばらくすれば治るから書き過ぎだ」とクレームがついたことを思い出します。すでに本ニュース578号でも触れましたがタムスロシンは $\alpha_1$ 受容体のサブタイプのうち血管に多く存在する $\alpha_{1B}$ よりも前立腺に多く存在する $\alpha_{1A}$ を選択に阻害するため血圧への影響が少ない薬になります。それでも相対的に阻害作用が弱いだけなので血管拡張作用による降圧効果が出ます。では何故その降圧効果が次第に無くなっていくのでしょうか?

生体には**恒常性を維持**しようとする機構(ホメオスタシス)があります。ここではタムスロシンによる少しの降圧に対して血圧を上げようとする恒常性維持機構が働きます。 $\alpha_{1B}$ へのわずかな遮断作用による血管拡張でわずかに血圧が下がったという情報が頸動脈洞や大動脈弓に存在する**圧受容器**に伝わり、さらにその情報が脳の延髄に伝わり**わずかに血圧を上げる**ように作用します(ガイトン生理学より)。具体的には交感神経を少し亢進させて心拍数を増加させたり、レニン・アンジオテンシン系を少し亢進して循環血液量をやや増やしたり等の生体反応につながります。つまり主作用である $\alpha_{1A}$ 遮断による**前立腺**への影響はほぼ無く、副作用の $\alpha_{1B}$ 遮断による**血圧低下の影響が相殺**されます。この相殺される迄の期間は数日から数週間程度と言われており、これが「服用を続けていると副作用が無くなってきますよ(耐性化)」という服薬指導の根拠になっています。

さらに下記の薬なども服用を続けていると投与初期に見られていた副作用が軽減されていきます。

- ・抗うつ薬のSSRI(パロキセチン、セルトラリン等)による吐き気、下痢、眠気。
- ・降圧薬のACE阻害薬(エナラプリル、リシノプリル等)によるふらつき(空咳は持続しやすい)。
- ・抗ヒスタミン薬(特に第一世代)による強い眠気、口渇。
- ・麻薬性鎮痛薬のオピオイド(モルヒネ、オキシコドン等)の吐き気や眠気(便秘は耐性がつきにくい)。

各副作用の継続的使用による消失には該当する受容体の感受性低下、受容体の内部化、反応の閾値上昇などが知られています。ただ全ての副作用が軽減される訳ではないのでそれを区別する注意が必要です。また基本的には主作用が耐性化しないような薬が臨床で利用されているはずですが薬によってはオピオイドのように用量をどんどん増加しないと疼痛軽減が得られないような薬もあります。(終わり)