

遅延性ジスキネジー

最近の学習会の話題で「パーキンソン病」がありました。現場の薬剤師さん相手の仕事なので、様々な質問や処方例が出てきて、私も大変勉強になっていますが、それが冷や汗ものであったりもします。今回の話題の中で質問があったのは、

「パーキンソン病で使用されるレボドパ製剤の血中濃度が必要以上に高くなると、不随意運動のジスキネジーが生じる」という部分。これがどういう質問につながるかというと・・・

レボドパ製剤は脳内でドパミンに変換されて線条体のドパミン受容体を刺激して、パーキンソン病で弱まっていた運動機能を亢進する方向に作用します。逆に、ドパミン受容体を遮断する抗ドパミン剤はパーキンソン病様の症状をきたすこととなります。

レドパ製剤で引き起こされやすい悪心や嘔吐の副作用は腸のドパミン受容体や延髄の嘔吐中枢にあるドパミン受容体の刺激作用によって生じるとされていますが、抗嘔吐剤を用いる場合はプリンペラン®のように血液脳関門を通過しやすい薬剤より、ナウゼリン®のような血液脳関門を通過しにくい抗ドパミン剤が適するとされています。これは嘔吐中枢には血液脳関門が存在せず、血液脳関門を通過しにくい薬剤でも十分に効果がでるため、プリンペランでは脳内に抗ドパミン剤を投入することになり、ただでさえ脳内でドパミン不足状態になっているパーキンソン病患者には悪影響を与えてしまいます。

したがって、プリンペランでは脳内でのドパミンの作用が抑えられる副作用で、パーキンソン病様症状である錐体外路症状(手指振戦、筋硬直、頸・顔部の攣縮など)がでてきます。ただし、ナウゼリンでも稀ですが錐体外路症状(0.03%)が現れることがあります。

また抗ドパミン作用薬として代表的なものに抗精神病薬があります。統合失調症の陽性症状(幻覚・妄想など)はドパミン受容体への刺激過多によるとされ、また陰性症状(意欲低下等)はセロトニン受容体への刺激過多によるとされています。したがって、統合失調症の治療薬では抗ドパミン作用、抗セロトニン作用を持つ薬剤が利用されています。

ハロペリドール等の定型精神病薬の副作用には錐体外路症状(振戦、筋強剛、流涎、寡動、歩行障害、仮面様顔貌、嚥下障害等)があり、その頻度は5%以上となっています。ドパミンの作用が減るとパーキンソン病と同様の症状が出るというのは、パーキンソン病の病態の機序からみて理解しやすいところです。いわゆる薬剤性パーキンソン症候群と呼ばれているものです。

「ちょっと待ってください。ハロペリドールには重大な副作用で『遅発性ジスキネジア』というのがありますよね。ジスキネジアは脳内のドパミンが過剰な状態を反映してでる症状でしたよね。ドパミンの作用を抑制するはずのハロペリドールではジスキネジアは起きないのではないのでしょうか?」という質問が飛んできました。それも重大な副作用の扱いになっています。

ちなみにジスキネジーとジスキネジアは日本語読みの違いだけで同じ症状を現わします。

いい加減なこととも言えないので、即答は避けて、早速調査開始。何を調べるか?今回は重大な副作用という項目であったことから、医薬品医療機器総合機構(PMDA:通称、パンダ?)がWEB公開している「重篤副作用疾患別対応マニュアル(医療関係者向け)」の「ジスキネジア」を見てみました。

【遅発性ジスキネジア】

①原因薬剤

ほとんど抗精神病薬使用後に出現しますが、制吐剤や抗てんかん薬、抗うつ薬でもこの状況を引き起こすことがあります。

②症状

顎・顔の筋肉に始まり、繰り返し唇をすぼめる、舌を左右に動かす、口をもぐもぐさせる、口を突き出す、歯を食いしばる等の症状で始まり、これらの運動は自分では制御できません。さらに上下肢に症状が拡がることもあれば、拡がらない場合もあるようです。

③発症時期

薬剤を投与してから、一般的には3ヶ月以上たってから症状が出現します。これが「遅発性」の由来です。長く内服しているほど発症頻度があがるので、個人でみると投与後5年や10年で症状が出ることもあるそうです。

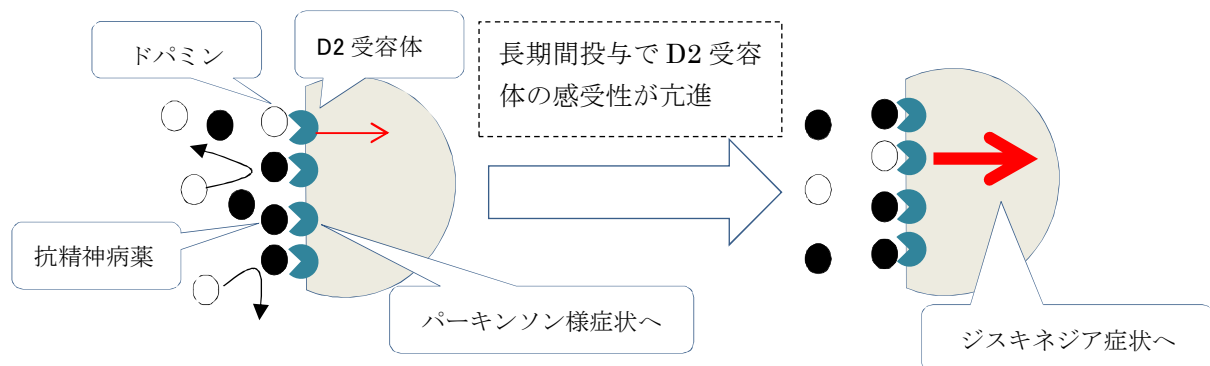
④発症機序

結論的には、機序は十分に解明されていませんが、いくつかの説があります。ここでは(私が)理解しやすそうなものだけを紹介してみます。

ドパミン受容体拮抗薬によって、長期間ブロックされていたドパミン受容体(D1、D2)は、薬剤を投与される以前の状態と比べると、ドパミンに対する感受性が次第に増してくるという説です。

抗精神病薬を投与していても、四六時中ドパミン受容体を占有しているとは考えられず、外れる時間帯も当然あるはずですが、抗精神病薬から解放された感受性の高まったドパミン受容体にドパミンが結合するとドパミンの作用が強力に作用して、ジスキネジアが起こりやすくなるという機序です。

ともかく脳内の神経システムは複雑なので、一言では語り尽くせないでしょう。とりあえずの理解としては、この程度で勘弁して頂きたいと思う次第です。



⑤定型精神病治療薬と非定型精神病治療薬との違い

精神病治療薬はドパミン D2 受容体への占有率が60%を超えたあたりから急性例に対して薬効を示しだすと言われており、80%を超えると錐体外路症状(パーキンソン病様症状)の副作用を起こしやすいと言われています。理想的な治療域は占有率70~80%程度ということになります。従来からある定型精神病治療薬であるハロペリドールなどは、この占有率が高くなりがちです。90%を超えるような占有率が継続されると遅延性ジスキネジアの副作用も起こりやすくなるとも言われています。一方で、非定型治療薬であるクロザピン(クロザリル®)やクエチアピン(セロクエル®)など多受容体作動薬に分類される薬剤は占有率が低い傾向があり、これらは定型治療薬より遅発性ジスキネジアを発症しにくいとされています。この結果は④の発症機序で紹介したドパミン受容体感受性亢進説を支持しています。

【参考資料】

- ・医薬品医療機器総合機構. 重篤副作用疾患別対応マニュアル「ジスキネジア」(平成21年)
- ・上島国利監修. 統合失調症と類縁疾患、メディカルビュー(2005年)