

抗パーキンソン病薬の重大な副作用

今回の症例検討会のテーマはパーキンソン病の患者さんでしたが、以前実施した**重大な副作用から何か特徴が見えないか**(NEWS158;抗不整脈薬、NEWS168;NSAIDs)をパーキンソン病治療薬でも実施してみました。身近にありそうな薬剤を選択しての検討になります(3ページ以降の表参照)。

一表から見たまとめ

「当り前の内容をさも最もらしく書いている」と批判されそうですが、以下のようにまとめてみました。

1) 悪性症候群

機序の詳細は不明とされていますが、**脳内ドパミン作用の急激な減少**によるとされています。いずれの薬剤もドパミン作用を示しますから急激な減量・中断により起こりえます。また中断がなくとも**脱水、便秘、発熱、感染症**などを機に発症するとされています。唯一記載のない**イストラディフィリン**は**非ドパミン作用**を持つ薬のため他の**ドパミン系薬の副作用を回避**するのに有用とされており、悪性症候群の報告が上がっていないと思われませんが、レボドパ製剤との併用が原則の薬ですからレボドパがらみでの発症には注意が必要と思われま

2) 突発的睡眠

非麦角系ドパミンアゴニストでは**警告**となっており(但し列ペキール「トミン®」は警告ではなく重大な副作用のみに記載)、麦角系と比べて頻度が高いと考えられます。資料1によればレボドパ製剤より発症率は高いものの、**ドパミンアゴニスト間での差異は明らかでない**としています。セレギリン、アマンタジン、ゾニサミドとも「**その他の副作用**」に**眠気**の記載はありますが、レボドパとの併用時には注意が必要でしょう。

突発的睡眠に対する有効な治療のエビデンスはなく、経験的にドパミンアゴニストの減量および変更が試みられます。

ちなみに突発的睡眠や日中過眠などの睡眠障害は薬剤性ばかりでなく**パーキンソン病の非運動症状の1つ**ともされています。

3) 幻覚、錯乱、せん妄など

これらの精神症状はすべての薬剤で出現しうる副作用と思われま

す。**脳内ドパミンの過剰**は統合失調症の**陽性症状発症機序**ですから理解しやすい副作用になります。**イストラディフィリン**は脳内で抑制的に作用する**GABA神経系を抑制**するため、作用としては**脳内神経を興奮**させるための副作用と思われま

すし、併用されるレボドパの副作用の可能性もあるかもしれません。

これらの精神症状もパーキンソン病の**非運動症状の1つ**でもあります。

4) 衝動制御障害(重要な基本的注意)

セレギリン、アマンタジン、ゾニサミドを除くすべての薬剤で記載があります。これらの3つの薬剤は単独利用であれば問題は無いかもしれませんが、本作用がドパミンが原因とすれば起こりうる作用として考えた方良いので、レボドパ併用時は注意した方が良い副作用でしょう。これらの行動障害もパーキンソン病の**非運動症状の1つ**でもあります。

5) 起立性低血圧(重要な基本的注意)

血圧低下に絡む副作用が11薬中7種類で見られています。話はわき道にそれますが、**ドパミンの注射薬**(例えばイノバン注射)は用量により薬理作用が異なり、**低用量では腎血管拡張作用をもつため乏尿や無尿に対する利尿効果**が期待できますが、臨床的有用性のエビデンスが無くその目的での利用は少ないようです。パーキンソン治療薬の末梢性ドパミン受容体への作用は少ないと考えられるので**腎血管拡張から血圧低下に結びつけるのも妥当ではないでしょうか?**本表では記載のないレボドパ製剤では「**その他の副作用**」に**起立性低血圧と低血圧**が記載されています。**起立性低血圧もパーキンソン病の非運動症状の1つ**とされており、発病初期から見られる場合も多く収縮期血圧 20mmHg、拡張期血圧 10mmHg 以上の低下を認め、メタ解析によると頻度は約30%とされています。

6) 心臓弁膜症などの心疾患

麦角系ドパミンアゴニストの特徴的な副作用として知られているように、他の薬剤では副作用に上がってきていません。発症機序の詳細は不明ですが、米国では**麦角系ドパミンアゴニストのカベルゴリンは心臓弁膜症発症率の高さから発売中止**になっています。ただ**カベルゴリン**は少量で**高プロラクチン血症のみ**の適応で利用されています。麦角系ドパミンアゴニストの中でもカベルゴリンの発症率が最も高いとされており、危険な薬が今もなお日本では販売され続けているのは問題ではないかと思うのですが、資料1によると「**第1選択薬としてはならず、他剤での治療を優先すべきである**」としています。

処方する場合も**定期的な心エコー検査**が必要とされ、薬局での服薬指導時には『**定期的な心エコー検査の実施をしていますか?**』と確認するべきとされています。

7) 間質性肺炎、肺線維症など

ゾニサミドで見られるものの、心臓弁膜症と同様に**麦角系ドパミンアゴニストに特徴的な副作用**となっています。その他にも胸膜線維症、後腹膜線維症と**線維症**関連の副作用を惹起している様子がうかがえます。**線維症**とは**細胞外蛋白質のコラーゲン**が**必要以上に貯まり**近隣の組織と置き換わる症状で**臓器の機能障害**につながります。前号273号(歯肉肥厚)の検討内容を応用すると、コラーゲンを分解するべき酵素(マトリックスメタロプロテアーゼ; MMP)の生合成を麦角系ドパミンアゴニストが直接的、間接的に阻害してコラーゲンが分解されずに貯まっていくのかもしれませんが。

麦角系と非麦角系の重大な副作用の表を見ても、非麦角系の空欄部分の多さが眼に着きます。**非麦角系ドパミンアゴニストが第一選択薬**とされているのもうなずけるところです。

8) TEN、皮膚粘膜眼症候群、過敏性症候群～血小板減少

これらはいずれも**アレルギー型副作用**と考えられており、**ゾニサミドで特徴的に**現れています。ゾニサミドが処方された際には**アレルギー型副作用の発症**に使用当初(菅野彊先生流では**使用開始半年間**)は注意する必要があるでしょう。

9) 閉塞隅角緑内障

若干の余白が空いたので記載してみます。**レボドパ製剤にのみ**見られる副作用です。これは末梢血で酵素阻害薬の影響を免れた脱炭酸酵素により**レボドパがドパミンへ変化し**、さらに**ノルアドレナリン**へと代謝された結果、ノルアドレナリンが**瞳孔散大筋に散瞳**(つまり**隅角を狭める**)する方向に作用して**閉塞隅角緑内障**を引き起こしたと考えてよいでしょう。

他にも色々と検討すべき点もあろうとは思いますが今回はここまでとします。

(終わり)

成分名	レボドパ	ペルゴリド	カベルゴリン	Pramipexole	ロピニロール	ロコチン	セギリン	エンタカボン®	アマンタジン	ゾニサミド®	イストラテフィリン®
先発薬品名	メシット	ヘルマックス	カハサル	ピ・シフロール	レキップ	ニュープロ	エフビ-	コムタン	シシメレル	トレリーフ	ノリアスト
薬効分類(欄外参照)	①	②		③			④	⑤	⑥	⑦	⑧
悪性症候群	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
突発的睡眠	●	●	●	●(警)	●(警)	●(警)		●			●!
極度の傾眠					●						
傾眠								●			
幻覚	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
錯乱	●		●	●	●	●	●	●	●	●	
せん妄		●	●	●	●	●	●		●	●	●
妄想		●	●	●	●	●	●		●		●
幻視・幻聴								●			●
被害妄想											●
体感幻覚											●
激越				●						●	●
興奮					●						
躁病											●
異常行動									●		
衝動制御障害#1	●	●	●	●	●	●		●			●(重副)
痙攣									●		
ミオクロヌス									●		
抑うつ	●										●
うつが悪化											●
不安障害											●
起立性低血圧#2		●	●	●	●	●		●			●
失神(血圧低下)		●	●(原因?)								

成分名	レボドパ	ペルゴリド	カベルゴリン	Pramipexole	ロピニロール	ロコチン	セキギリン	エンタカボン®	アマンタジン	ゾニサミド®	イストラテフィリン®
先発薬品名	メネット	ヘルマックス	カバサル	ピ・シフロール	レキップ	ニュープロ	エフビ-	コムタン	シンメレル	トレリーフ	ノリアスト
意識障害(血圧低下)		●									
意識障害(昏睡含む)									●		
肢端紅痛症(血管拡張)			●								
心臓弁膜症		●	●								
心膜炎		●	●								
心膜滲出液		●									
心嚢液貯留			●								
狭心症			●				●				
心不全									●		
間質性肺炎		●	●							●	
肺線維症		●	●								
胸膜線維症		●	●								
胸膜炎		●	●								
胸水		●	●								
後腹膜線維症		●	●								
消化性潰瘍悪化\$	●						●(胃)				
腸閉塞		●									
肝機能障害・黄疸		●	●	●*		●*	●*		●*	●	
腎障害									●	●(急性)	
腎尿路結石										●	
閉塞隅角緑内障	●										
SIADH&				●							
横紋筋融解症				●				●	●	●	
低血糖							●				

成分名	レドパ	ペルゴリド	カペルゴリン	Pramipexolol	ロピニロール	ロコチン	セギリン	エンタカボン®	アマンタジン	ゾニサミド®	イストラデフィリン®
先発薬品名	メソット	ヘルマックス	カハサル	ピシフロール	レキップ	ニュープロ	エフビ-	コムタン	シメトレル	トレリーフ	ノリアスト
TEN%									●	●	
皮膚粘膜眼症候群%									●	●	
紅皮症										●	
過敏症症候群										●	
溶血性貧血	●										
再生不良性貧血										●	
無顆粒球症										●	
赤芽球癆										●	
血小板減少		●								●	
発汗減少・熱中症										●	
視力低下\$									●		
排泄型	肝消失	肝腎両?	肝消失	腎排泄	肝消失	肝消失	肝腎両	肝消失	腎排泄	肝腎両	肝消失

薬効分類：①ドパミン前駆体、②麦角系ドパミンアゴニスト、③非麦角系ドパミンアゴニスト、④MAOB阻害薬、⑤COMT阻害薬、⑥ドパミン放出促進薬、⑦抗てんかん薬、⑧アデノシンA_{2A}受容体阻害薬

\$：消化性潰瘍悪化は胃潰瘍もしくは十二指腸潰瘍を含む表現。

#1：衝動制御障害は重大な副作用に分類されていないが**重要な基本的注意**に記載があり患者のQOLを大きく損なうため併記した。

#2：投与開始に起こりやすい**起立性低血圧**は重大な副作用に分類されていないが**重要な基本的注意**に記載がある薬のみ併記した。

！：イストラデフィリンの突発睡眠は**重要な基本的注意**に記載はあるが副作用欄に記載はない。

*：黄疸の記載は無い。

&：SIADHとは抗利尿ホルモン不適合分泌症候群の略称。

%：TENは中毒性表皮壊死融解症の略。皮膚粘膜眼症候群の別名はStevens-Johnson症候群。

\$：視力低下の具体的な表現は「視力低下を伴うびまん性表在性角膜炎、角膜浮腫様症状」。

資料1：日本神経学会監修「パーキンソン病診療ガイドライン2018」医学書院。

その他の参考資料：グッドマンギルマン薬理学第11版2009年、ラングデール薬理学第8版2018年、U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE等