

嚔下障害にシロスタゾール



1月の症例検討の時に、パーキンソン病による嚔下障害で適応外だがシロスタゾール(プレタール®)が処方される場合があるという話ができました。誤嚔性肺炎防止のために、よくACE阻害薬が利用されるという話を聞きますが、今回は嚔下障害への対応薬についての話題です。

1) 嚔下障害を引き起こす機序

脳内のドパミンとサブスタンスPが嚔下反射や咳反射を調節するとされており、これらの量不足や作用不足によって各反射が低下して誤嚔につながるとされています。

■本ニュース171号(2016年)では「しゃっくりの治療薬」の話題を取り上げましたが、そこではドパミンの延髄への興奮作用がしゃっくりに関係するので抗ドパミン作用のある抗精神病薬クロルプロマジン(コントミン®)が唯一しゃっくりに適応症をもち、さらに抗ドパミン作用のあるメトクロプラミド(プリンペラン®)の適応外処方があると紹介しました。今回はその作用の逆でドパミンの効果を高めてやると延髄にある嚔下に関与する部分が興奮して嚔下障害が改善されるという話になります。

2) 嚔下困難、誤嚔性肺炎防止に利用される薬剤

根拠がどれだけあるか疑問もあるので、安易にインターネット検索したくないのですが、適応外使用については仕方ないと思い、検索結果の推定機序や効果と別途にエビデンスを載せてみます。

①ACE阻害薬

ACE(アンギオテンシン変換酵素)はアンギオテンシンIやブラジキニンの分解ばかりでなく、サブスタンスPも分解するとされます。従って全てのACE阻害薬はサブスタンスPを温存させて嚔下機能を保持する方向に働きます。エビデンスも豊富で高血圧患者、糖尿病患者、脳卒中患者など様々な背景のある患者の誤嚔性肺炎発症を抑制するという報告があります。ただパーキンソン病による誤嚔性肺炎抑制については書かれていなかったため、PubMed検索(pneumonia angiotensin-converting enzyme inhibitors parkinson)すると、高血圧治療薬利用のパーキンソン病患者2310名を対象とした比較研究の結果、ACE阻害薬利用で肺炎発症のリスクが低下し、その効果は用量依存的だったという報告(PMID:25641619)が1例だけですがありました。ACE阻害薬の嚔下障害改善効果はほぼ確立された感があります。

②シロスタゾール(プレタール®)

抗血小板作用や脳血管拡張作用があり、効能・効果は「慢性動脈閉塞症に基づく諸症状の改善」と「脳梗塞発症後の再発抑制」があります。さらに本剤を投与することにより脳内の血流環境をよくしてドパミン神経系障害の改善ならびにサブスタンスP合成低下を抑制するとされています。この二つの効果により嚔下障害改善に働くと思われれます。

今回学習会のテーマのパーキンソン病ではもともとドパミン神経系が進行性に変性する病気なので、ドパミン神経系の改善は考えにくく、どこまでサブスタンスPの合成が復活するかでパーキンソン病に伴う嚔下障害が改善するかが決まると思われれました。エビデンスとしては脳梗塞患者を対象とした比較試験でシロスタゾール投与群の誤嚔性肺炎発症が少なかったとの複数の報告があります。

一方でパーキンソン病患者での記載が見当たらなかったのでPubMed検索(pneumonia cilostazol parkinson)をしたところヒットゼロでした。ちなみに pneumonia cilostazol の検索では多数ヒットしてきます。つまりパーキンソン病患者の嚥下障害でシロスタゾールが有用だったというエビデンスは、まだ乏しいようです。

③アマンタジン(シンメトレル®)

パーキンソン病でもともと利用されている薬ですが、ドパミン神経終末からのドパミン遊離促進作用とサブスタンスPの合成促進作用が知られています。明確なエビデンスは示されず、PubMed検索でも肺炎に期待できるかもしれない程度で、今一つヒットしてきませんでした。

④ニセルゴリン(サアミオン®)

効能・効果は「脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環器障害による意欲低下の改善」で、サブスタンスPの増加作用があるとされています。添付文書を見るとラットでドパミン代謝回転の促進が見られるとありますから、シロスタゾールに似た作用で嚥下困難に応用できているのかもしれませんが。60例でACE阻害薬(イミダプリル)と比較し、肺炎発生抑制効果はあったが両者間での差は見られなかった。しかしニセルゴリンはサブスタンスP量をより増加させた(PMID: 21694649)。50例の脳卒中患者にニセルゴリンの有り無しで経過を見たところサブスタンスPが増加した(PMID: 20029189)。

⑤半夏厚朴湯

効能・効果は「気分がふさいで、喉付近に異物感があり、動悸やめまい、嘔気などを伴う次の諸症の改善：不安神経症、神経性胃炎、せき、しわがれ声」になります。サブスタンスPの増加作用が知られています。PubMed検索したところ、**23名のパーキンソン病患者**に投与したところ、嚥下反射改善、サブスタンスP増加が確認された(PMID: 10969718)。

⑥葉酸

葉酸の欠乏が誤嚥性肺炎のリスク因子とされているため、葉酸補給が嚥下障害を改善するというものですが、PubMed検索をしましたが明確なエビデンスは不明でした。

3) まとめ

- ・嚥下反射に影響をあたえそうな因子は脳内の**ドパミン**と**サブスタンスP**の不足のようです。
- ・パーキンソン病患者さんではもともとドパミン神経が進行性に変性しているため、**ドパミン神経回復**による嚥下障害改善は難しいでしょう。
- ・パーキンソン病患者さんの非運動症状の合併症の一つ、嚥下障害・誤嚥性肺炎に予防効果のありそうな薬は、**サブスタンスPを増加させる薬**になりそうです。
- ・あくまで上記の知見から見える**パーキンソン病患者さんの嚥下障害予防の推奨薬**は
 - ACE阻害薬**：高血圧が背景にあるのが前提になるでしょうが、最もエビデンスがありそうです。
 - シロスタゾール**：ACE阻害薬に次いでエビデンスは高そうですが、パーキンソン病患者さんでも有効かは不明でした。しかしサブスタンスPを増加する作用から効果が期待できるかもしれません。
 - 半夏厚朴湯**：例数が少なくエビデンスレベルは低いもののパーキンソン病患者での報告例がある。
 - ニセルゴリン**：例数が少なくエビデンスレベルは低くパーキンソン病患者の報告はない。しかしサブスタンスPを増加する作用から効果が期待できるかもしれない。
 - アマンタジンと葉酸**：少なくともパーキンソン病患者での有用性は分からない。上記の薬を差し置いておいてまでの推奨はできないだろう。

(終わり)