

薬剤性パーキンソニズム

パーキンソン病と同じような症状を示す病態をパーキンソニズム（パーキンソン症候群）と呼び、そのうち医薬品の副作用としてパーキンソン症状が現れるものを薬剤性パーキンソニズムといいます。パーキンソン病とは体内のドーパミンが不足して起きる病気で、一部の胃腸薬や抗精神病薬などの中にはこのドーパミンの作用を弱めるものがあり、パーキンソン病と同じ症状を引き起こすことがあります。また、パーキンソン病の方の症状を悪化させる場合もあります。以下に概要を示します。

【主な原因薬剤と症状の発生機序】

- ① ドーパミン拮抗作用がある医薬品：精神神経用薬、消化性潰瘍用薬、胃腸運動調整薬などがある。精神症状は中脳・皮質あるいは中脳・辺縁系の機能過剰状態であり、これをブロックするドーパミン拮抗薬が使用されているため必然的に脳でのドーパミン機能を障害し、パーキンソン症状を出すと考えられる。約80%のドーパミン受容体がブロックされるとパーキンソン症状が出現、またこれらの抗精神病薬で黒質細胞の脱分極性ブロックが起こりパーキンソン症状を作り出すという報告がある。
多くの抗精神病薬は本来の精神疾患に対する効果を発揮するために受容体の90%程度をブロックするためパーキンソニズムを生じてしまうが、抗精神病薬のうちクロザピン、クエチアピンは60%程度のブロックで本来の効果を発揮し、パーキンソニズムが出る程まで薬物濃度を上げなくて良いため、症状が出にくいとされる。
- ② カルシウム拮抗薬：線条体でのシナプス後で受容体を医薬品がブロックする、シナプス前でドーパミン再取り込みを障害する等の機序が提唱されている。
- ③ 抗がん剤：テガフル等による白質脳症（抗がん剤の代謝産物が第3脳室壁脳弓柱に選択的に沈着・蓄積した結果、慢性神経毒性により髄鞘が障害されて起こる大脳白質の障害）の結果パーキンソニズムが発症するとされる。
- ④ 血圧降下剤：シナプスでのドーパミンを枯渇させる作用のあるレセルピン等で見られる。
- ⑤ 頻尿治療薬：塩酸プロピペリン等の構造式が抗精神病薬などと類似しているため、同様な作用が出現する可能性がある。本剤は脳血管障害のある患者などに使用されることが多く、副作用が出現しやすい状況がしばしばある。
- ⑥ 認知症薬：塩酸ドネペジルが、元来アセチルコリン作動薬のためパーキンソニズムを悪化させる可能性が理論的にはあるが、報告は少ない。

【身体症状、特徴】

無動、固縮、振戦、突進現象、姿勢反射障害、仮面様顔貌など、パーキンソン病と区別がつかない症状を呈する。動作が遅くなった、手が震える、方向転換がしにくい、走り出して止まれない(突進現象)、声が小さくなった、表情が少なくなった、歩き方がふらふらする、歩幅が狭くなった(小刻み歩行)、一歩目が出ない等と訴える事が多い。

薬剤性パーキンソン病の方が特発性よりも・進行が早い・突進現象が少ない・左右差は少なく、対称性の事が多い・姿勢時、動作時振戦が生じやすい・ジスキネジア・アカシジアを伴う事が多い・抗パーキンソン剤の効果が少ないなどの差が上げられるが、この区別は絶対的なものではない。

投与数日から数週間のうちに発症する事が多い。90%の症例が20日以内で発症しているとされる。ブチロフェノン系、フェノチアジン系、ベンザミド誘導体といった抗精神病薬では数日から数週間が多い。ベンザミド誘導体、カルシウム拮抗薬の場合、数週から数ヶ月と長い事が多い。抗精神病薬での発症頻度は、15～60%。高齢者・女性・薬物の量が多いことが薬剤性パーキンソニズムと有意に相関するとの報告がある。

【治療法】

治療の基本は、原因となった治療薬の中止である。多くの場合、投与中止により症状は可逆的に改善する。ほとんどが中止から2、3ヵ月で症状が消失するが、時に半年程度かかることもある。症状の改善を待つ間、抗コリン薬やアマンタジンを使用して対症療法を行なうのが一般的である。抗精神病薬などをどうしても中止出来ないときは、薬剤性パーキンソニズムを起しにくい非定型抗精神病薬を使用することが推奨される。特に高齢者では使用する医薬品の量を小限にとどめることも考慮すべきである。

【パーキンソニズムの主な原因医薬品（当院採用薬）】

薬効分類	一般名	商品名	
全身麻酔薬	ドロペリドール	ドロレプタン	
催眠鎮静剤、抗不安剤	タンドスピロン	セディール	
抗てんかん薬	バルプロ酸ナトリウム	デパケン、バレリン	
抗パーキンソニズム薬	フェノチアジン系	プロクロルペラジン	ノバミン
	ブチロフェノン系	ハロペリドール	セレネース
	ベンザミド系	スルピリド	ドグマチール
		チアプリド	グラマリール
	非定型	リスペリドン	リスパダール
		クエチアピン	セロクエル
	三環系抗うつ薬	アミトリプチリン	トリプタノール
		イミプラミン	トフラニール
	四環系抗うつ薬	マプロチリン	ルジオミール
	その他の抗うつ薬	トラゾドン	レスリン
		ミルナシプラン	トレドミン
		パロキセチン	パキシル
		フルボキサミン	ルボックス
	その他の中枢神経用薬	ドネペジル	アリセプト
血圧降下薬	メチルドパ	アルドメット	
	ジルチアゼム	ヘルベッサー	
消化性潰瘍用薬	ラニチジン	ザンタック	
	スルピリド	ドグマチール	
その他の消化器官用薬	ドンペリドン	ノウゼリン	
	メトクロプラミド	テルペラン	
	オンダンセトロン	ゾフラン	
その他の泌尿器用薬	プロピペリン	バップフォー	
免疫抑制剤	シクロスポリン	ネオーラル	
代謝拮抗薬	カペシタビン	ゼローダ	
	テガフル・ウラシル	ユーエフティ	
	テガフル・ギメラシル・オテラシル配合剤	ティーエスワン	
	フルオロウラシル	5-FU	
抗真菌薬	ポリコナゾール	ブイフェンド	
合成麻薬	フェンタニル	フェンタニル、デュロテップ	

参考文献：厚生労働省重篤副作用疾患別対応マニュアル、添付文書