

筋小胞体、細胞膜（T管）のCaチャネルと悪性症候群②

<https://l-hospitalier.github.io>

2017.1

《**Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS; 神経遮断薬悪性症候群**》はフランスの Delay (1960) が向精神薬の副作用としての概念を提出。わが国でも正式の「使用上の注意」には **Syndrome Malin (サンドローム・マラン)** が用いられる。麻酔時の悪性高熱症 (**Malignant Hyperthermia, MH**) と似るが別の疾患。内科領域では抗パーキンソン薬 L-DOPA やドパミン受容体アゴニストの急な中断により発生する。38℃以上の発熱と意識障害などの精神症状、筋強剛、振戦、嚥下障害などの錐体外路症状と、発汗や頻脈などの自律神経症状を特徴とする重篤な症候群（死亡率 50%以上 → 近年は 10%）。

錐体外路症状について：錐体外路というのは（解剖学的に）存在しない。随意運動は脳皮質運動野で発生し皮質脊髄路を通して脊髄前角細胞に伝達される。皮質脊髄路は延髄の錐体（腹側にある）を通過するので錐体路とも呼ぶ。錐体路症状は痙攣性麻痺。腕を水平に挙げるのには錐体路を通る運動神経の働きだが、震えないように水平に静止保持するには屈筋と伸筋の筋緊張バランスを微妙に調節する必要がある。これは小脳、線条体、淡蒼球、赤核、黒質などがネットワークを形成し、無意識に行われるので（存在すると予想された）錐体外路系の働きとされた。鳥類の頭の前後の動がぎこちないのは錐体外路系をもたないからと言われたが、木の枝の手前で落ちたり、行き過ぎたりしないのは筋緊張自動制御系が働いているのであろう。錐体外路症状は使わないようにと指導されるが便利なのでつい使ってしまう術語。

【原因】最も有力なのは **ドパミン D2 受容体の遮断** が関係するという説。強い神経遮断や長時間作用型向精神薬は全てリスクを増加させる（Li 等ドパミンと関係しないものでも発症）。内科では抗パ剤（ドパミン前駆体やドパミン・アゴニスト）の急な減量や肺炎合併などによる吸収障害に伴って発症する。血中の Ca レベルはカルシトニンや副甲状腺ホルモンでコントロールされている（ 10^{-3} M/L）。細胞内では Ca は筋小胞体 SR に貯蔵されており、刺激で放出されても SR が常に Ca の再吸収 reuptake をして細胞内 Ca 濃度は極めて低いレベル（ 10^{-7} M/L）に保たれる（これにより筋は弛緩状態に維持される（興奮時 10^{-5} M/L））。1960 以前はエーテル痙攣と呼ばれていたフロセンやカフェインで誘発される《**悪性高熱症 MH**》は、骨格筋 SR のリアノジン受容体 **RyR1 の異常** でセントラルコア病 CCD*¹ と 90% 重複する常染色体優性遺伝疾患。同様の遺伝子異常を持つブタ・ストレス症候群（RyR1 のカルシウム誘発カルシウム放出機序の暴走）により MH の動物疾患モデルが確立。SR のリアノジン受容体に作用し Ca 放出を抑制するダントロレンの MH の救命率は 75%（G. Harrison, 1975）*²。《**悪性症候群 NMS**》については ①MH の神経細胞原性型という説 ②MH と同一疾患説（NMS 症例の半数が骨格筋拘縮試験、CICR*³ で陽性）③ドパミン・セロトニン不均衡説 ④ドパミン・ノルアドレナリン不均衡説 ⑤**ドパミン受容体遮断仮説** などがあるが未決着。【診断】は ①**向精神薬の使用** ②**発熱** ③**筋硬直** に加え、精神症状、頻脈、血圧異常、低酸素、発汗、流涎、失禁、CK 上昇、白血球増加、ミオグロビン尿、代謝性アシドーシスのうち 5 つ示すもので他の疾患が除外できるもの。鑑別診断としては中枢神経疾患（脳炎、癲癇、アルコール中毒）、横紋筋融解症、SSRI や MAO インヒビターによるセロトニン症候群、致死性緊張病、甲状腺や褐色細胞腫クリーゼ、熱中症。セロトニン症候群にはダントロレンが有効という論文とそれを否定する論文がある。アカシジア（静座不能）が 20% にあり重要な前駆症状（CMDT）。【治療】①原因薬剤の中止、抗パ剤によるものでは減量前にもどすかネオドパストン等の注射薬に変更、②ダントロレン投与 ③麦角アルカロイドの D2 アゴニスト、プロモグリプチン（パロデル）は効果発現が速い。2.5~10mg/日 3x を開始、筋固縮消失後数日間投与（CMDT）。④ベンゾジアゼピン（ジアゼパム）5~10mg を必要に応じて数回静注。加えて強力な冷却。自験例では④は議論中との記載があったが、痙攣には有効であった（β遮断剤、Ca 拮抗剤についても議論中だが最近では記載が少ない）。MH や NMS は典型的な医原病（iatrogenic disease）で**生命と引き換えの医療**はそれ自体が矛盾概念。

*¹ 先天性ミオパチー、筋繊維の中心部に SR やミトコンドリアが無く果物の芯のように染色されないのがこの名がある。*² **ダントリウムは危険な薬物であるが、注射薬は MH, NMS に救命的に使用されるため、使用禁忌はない。** 経口薬にはある。*³ パイオプシーで筋束標本を採取し、欧米では全筋束を用いるカフェイン・ハロタン拘縮試験（CHCT）によってなされ、本邦ではスキンド・ファイバーを用いたカルシウム誘発性カルシウム遊離速度（CICR）を測定。