

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

《Syndrome Malin（仏）；**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「使用上の注意」には**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）を通るので錐体路とも呼ぶ。錐体路症状は痙性麻痺。腕を水平に上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ー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***4。【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。セロトニン症候群ではダントロレンで悪化するので特に注意が必要。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（パーロデル）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でこの名がある。*2 **ダントリウムは危険な薬物だが、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 バイオプシーで筋束標本を採取、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・ファイバーでCa誘発性Ca遊離速度（CICR）を測定。*4 NMSでは細胞内ATPの枯渇が特徴的でSRでCaの再吸収を行う**SERCA（SR Ca ATPase）のATP欠乏による機能不全説**もあった。