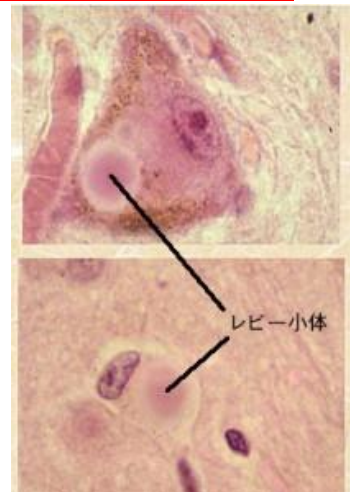


レビー小体病と薬物性パーキンソニズム そして花粉症薬

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

2018.3

【パーキンソン病とレビー小体病】 Parkinson 病 (PD) で大脳基底核にみられる Lewy 小体は細胞内蛋白封入体で主に α シヌクレイン蛋白。この点で PD とレビー小体病 (DLB: dementia with Lewy body, 小坂 1976, 1984 の「びまん性レビー小体病」を基本とする) は近縁疾患と考えられる。PD では黒質のドパミン神経の変性、線条体ドパミンの減少が特徴的病理像だが、DLB では前脳基底核や脚橋核のコリン作動性ニューロンの高度な脱落が特徴的^{*1}。両疾患は代謝異常に敏感で ①感染、②新たな処方薬、③全身疾患、が誘因となり譫妄や幻覚を発症するなどの共通点を持ち「認知症を伴うパーキンソン病」と「レビー小体型認知症」は同一の疾患スペクトラム (DLB) に属すると考えられる^{*2}。レビー小体病では特徴的な視覚的かつ奇異な幻覚 (動物または架空の生物) が良く起きる^{*3}。DLB では幻覚の治療のための神経遮断療法 (鎮静剤や非定定向精神薬) に過敏に反応するので、幻覚や鬱症状の治療は錐体外路症状を著しく悪化させる。特に (非) 定定向精神薬は低用量でも錐体外路症状を悪化させ死亡のリスクを高める^{*1}。またパーキンソン症状に対する L-DOPA でも幻覚や譫妄が誘発されやすい。DLB ではコリン作動性ニューロンの脱落に対して、アセチルコリンの分解を抑制するコリンエステラーゼ阻害剤が有効で日本でもアルツハイマー型認知症の治療薬であるアリセプトが 2014 年承認された。【薬物性パーキンソン症候群】抗コリン剤、抗ヒスタミン剤には錐体外路症状が知られており^{*4}、抗ドパミン薬 (プリンペラン、ナウゼリン)、リスペリドン、ベンズアミド、フェノチアジン、ベンゾジアゼピン、バルプロ酸、抗鬱剤、胃酸分泌抑制薬 (ファモチジン、スルピリド)、カルシウム拮抗剤 (アムロジウムも添付文書に錐体外路症状を記載)、(非) 定定向精神薬、頻尿治療薬 (ムスカリン受容体遮断薬が多い) など強い錐体外路症状を起こし投与中止後数か月間持続、あるいはパーキンソン病発病の転帰をとる (発症前の軽度パーキンソン病に投与されたので症状が誘発されたという説も)。【抗コリン薬と認知症】ドパミン減少が基盤にある PD では自律神経のバランスが副交感神経優位に傾き、それによる症状緩和に抗コリン薬 (トリヘキシフェニジル塩酸塩; アーテン) が手指のふるえ筋肉のこわばりなどの症状に用いられたことがある。また頻尿も副交感神経緊張による過活動膀胱 (over active bladder; OAB) としてムスカリン受容体拮抗薬 (ベシケアなど) が使われる。これら抗コリン薬は副交感神経遮断が目的で、アセチルコリン (Ach) 受容体 (薬理ではイオンチャネルのニコチン受容体と代謝調節型のムスカリン受容体に分け Ach は両方に作用すると考える) の遮断を目的とするので当然認知機能障害を起こす可能性が大。【花粉症、抗ヒスタミン剤】抗コリン作用のある抗ヒスタミン剤が眠気やインペアード・パフォーマンス Impaired Performance と呼ぶ軽度認知機能障害を起こすことは知られていた。気管支喘息の気管支拡張薬 (スピロベント)、胃酸分泌抑制薬 (H2 ブロッカー) や花粉症、皮膚の痒みに使われる抗ヒスタミン剤も平滑筋収縮抑制や分泌抑制のため副交感神経を遮断する抗コリン剤から誘導開発され、多かれ少なかれ抗コリン作用を持つ。第 2 世代抗ヒスタミン剤は脳血液関門を通過しにくく改良され 1983 年に市場投入されたが 2006 年フランスで認知症と抗コリン薬の関連^{*5}について言及があった。2015 年には JAMA 誌に「65 歳以上の 3434 名を 7 年以上観察。抗コリン作用を持つ薬剤群 (65%は抗ヒスタミン剤、残りはブスコパン、抗眩暈薬) では 3 年後の認知症が対照群の 1.5 倍以上多く、薬剤の違いによる差は認められなかった」という論文^{*6}が発表された。



α シヌクレイン細胞内封入体。
上図の褐色の顆粒はメラニン含有ドパミン

^{*1}ハリソン 5, 2668p ^{*2}日本神経学会ガイドライン DLB(パーキンソン病も含む) 301p, ^{*3} CMTD 51p. ^{*4} 重篤副作用疾患別対応マニュアル「薬剤性パーキンソニズム」厚労省 H18.11. ^{*5}Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs, British Medical Journal 2006/2/1. ^{*6}Cumulative Use of Strong Anticholinergics and Incident Dementia JAMA 175:401-407, 2015.