

悪性症候群 (仏:Syndrome Malin)

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

2017.1

《サンドローム・マラン: 英: Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS 神経遮断薬悪性症候群》はハロペリドールやクロルプロマジンなどの副作用として発見された。麻酔時の悪性高熱症と似るが別の疾患。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、嚥下障害などの神経症状(錐体外路症状)、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である(以前は死亡率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介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を微妙なバランスで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。鳥類の頭頸部の前後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。

【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)に保たれている(これにより筋は弛緩状態に維持される)。(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、SR のリアノジン受容体 RyR1 の異常でセントラルコア病(CCD)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で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している。SR のリアノジン受容体に働き Ca 放出を抑制するダントロレンの MH の75%救命率も確立(G. Harrison, 1975)*1。《悪性症候群 NMS》については①MHの神経細胞原性説 ②MHと同一疾患とする説(NMS症例の半数が骨格筋拘縮試験*2、CICR*2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。セロトニン症候群ではダントロレン使用で悪化するので特に注意が必要。成書に記載はないがアカシジアも前駆症状の一つと思われる。【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は無意味との記載があったが、痙攣には有効であった。β遮断剤、Ca拮抗剤は当時試みる価値あるとされていたが、今は記載が無い)。MHやNMSは典型的な医原病(iatrogenic disease)で生命と引き換えの医療行為はそれ自体が矛盾概念。昔の「病気になるのは医者のせいじゃないが治せないのは医者責任」という教えを思い出しても、医原病は「病気になるのも医者責任、治せないのも医者責任」。

*1 ダントロレンは危険な薬物であるが、注射薬はMH、NMSに対し救命的に使用されるため使用禁忌は設定されていない。経口剤は別。*2 バイオブ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