

(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
 資 料
 22(4) 364 — 368 (1996)

Cisapride により発現した錐体外路症状の 1 症例[†]

太田 伸*, 伊藤 充, 跡部 治, 全田 浩
 信州大学医学部附属病院薬剤部[‡]

Case Study of Extrapramidal Syndrome Apparently Due to Cisapride[†]

SHIN OHTA*, MITSURU ITOH, OSAMU ATOBE and HIROSHI ZENDA
 Department of Pharmacy, Shinshu University Hospital[‡]

(Received September 7, 1996)
 (Accepted February 22, 1996)

Cisapride is a widely used drug which stimulates gastrointestinal motility. We report a case of extrapyramidal syndrome apparently caused by cisapride. In November, 1993, a 77-year-old female patient had symptoms of tremor, stiffness and numbness. She had been receiving 15 mg/day of cisapride since June 1993. Additionally, the patient was receiving 10 kinds of medications. Cisapride was discontinued in December 1994. Two months later, the above-noted symptoms disappeared.

Cisapride acts selectively on the myenteric plexus of the digestive tract, and enhances the release of acetylcholine. It has been reported that cisapride has neither an antidopaminergic nor a non-specific cholinergic property. For these reason, it is believed that cisapride did not induce these side effects. However, the above case of extrapyramidal syndrome apparently caused by cisapride shows that cisapride should be used carefully especially with regards to the potential neurological side effects.

Key words — cisapride, extrapyramidal syndrome, tremor, stiffness, numbness

はじめに

Cisapride (アセナリン[®]) は, benzamide 系の構造を有している消化管運動賦活調整剤である。化学構造の一部は metoclopramide と共通しているが, 抗 dopamine 作用はほとんど認められないとされている^{1,2)}。このため錐体外路症状や proractine

上昇などの副作用も少ないと考えられている。事実, 強い抗 dopamine 作用を有する metoclopramide³⁾ や domperidone⁴⁾ に比べ, 錐体外路症状に関する副作用報告は少ない。今回我々は, cisapride 単独によると思われる錐体外路症状を呈した 1 症例を経験したので報告する。

症 例

- 1) 患者: 77歳, 女性
- 2) 主訴: 頭痛, 筋硬直, 振戦, 手足のしびれ, 発疹

[†] 本報は第 5 回日本病院薬学会 (1995年 7 月, 東京) で一部を発表。

[‡] 長野県松本市旭 3-1-1; 3-1-1, Asahi, Matsumoto-shi, Nagano, 390 Japan

3) 病名：胃潰瘍，高血圧，両膝関節症，両肩関節周囲炎，腰椎症，片頭痛，三叉神経痛，白内症，慢性副鼻腔炎，全身汎発性皮膚炎

4) 経過：患者は当院の整形外科，眼科，内科に継続受診していたが，1993年11月頃から筋硬直，振戦，手足のしびれを訴えた。

表1. 受診歴

受診歴	初診時期	継続受診の有無	初診時疾病名
整形外科	1986年11月	有	両手根管症候群
眼科	1990年8月	有	両眼精疲労
第一内科	1991年4月	無	横隔膜弛緩症
第二内科	1993年5月	有	高血圧症，胃潰瘍
耳鼻咽喉科	1993年10月	有	慢性副鼻腔炎
歯科口腔外科	1994年1月	有	三叉神経痛
脳神経外科	1994年1月	有	片頭痛
皮膚科	1994年3月	有	全身汎発性皮膚炎

表2. 投薬歴 (症例：77歳 女性 主訴：頭痛，筋硬直，振戦，手足のしびれ，発疹)

	1993年5月	6月	7月~10月	11月	12月	1994年1月	2月	3月	5月~6月	7月~9月	10月~12月
眼科	1. カタリン 2. コンドロン 3. マイティア	1. 2. 3.	1. 2. 3.	1. 1. 2. 2. 3. 3.	1. 2. 3.		25. ニフラン点眼液 2. 3.	2. 3.			
耳鼻咽喉科			12. ムコダイン	12.							
第二内科	4. セタプリル 5. ロヒプノール	4. 5.	4. 5.	4. 4. 5. 5.	4. 4. 5. 5.	4. 4. 5. 5.	4. 4. 5. 5.	4. 4. 5. 5.		4. 5. 11.	4. 5. 11.
		11. アセナリン	11.	11. 11. 11. 11.	11. 11. 11. 11.	11. 11. 11. 11.	11. 11. 11. 11.	11. 11. 18. ニトロベン		11. 18.	11. 18.
整形外科	6. カトレップ 7. ロキソニン 8. ダーゼン 9. マーズレン 10. メチコバル	6. 7. 8. 9. 10.	6. 7. 8. 9. 10.	6. 6. 7. 7. 8. 8. 9. 9. 10. 10.	16. モムホット 7. 8. 9. 10.	16. 16. 7. 7. 8. 8. 9. 9. 10. 10.	16. 28. モビラート 8. 9. 10.	16. 16. 16. 16. 16.			
歯科口腔外科						13. ビタメジン 14. シナル 15. テグレート	13. 14. 15.	13. 14. 15.			
皮膚科							17. セルテクト	17. 17.			19. 21.
									19. マイザー軟膏 20. マイコスボール液 21. アンダーム軟膏 22. リンデロンVG軟膏 23. ネリゾナ軟膏 24. オイラックス軟膏		21.
脳神経外科										26. ムスカルムS 27. デバス	
副作用発現時期 症 状							▲筋硬直 振 戦 手足のしびれ				

表1の受診歴に示すように上記診療料に加え耳鼻咽喉科，歯科口腔外科，皮膚科の合計8診療科を受診し，第一内科を除く7診療科を継続受診していた。1993年5月よりかかりつけ薬局がないまま院外薬局で薬をもらっていたが，1993年10月からは継続して自宅近くの薬局で調剤を依頼していた。

1994年12月になっても筋硬直，振戦，手足のしびれの改善は認められず，当薬剤部に開局薬剤師

からの照会と同時に相談があった。この症状は整形外科初診時の両手，両肩の痛みを伴った症状と異なるとの患者の訴えから薬剤の副作用の可能性が考えられた。そこで全受診料の処方薬剤（投薬歴：表2）について副作用予測表⁵⁾を用いチェックを行った結果，表2に示す投薬歴から上記の症状を示すと考えられる副作用を有する薬剤が表3に示すように幾つか挙げられた。

特にしびれ，振戦，痙攣等の錐体外路症状を引

表3. 主訴に相当する副作用を引き起こすと考えられた薬剤*)

副作用 薬剤	し び れ	振 戦	筋 痙 攣	そ う 痒	発 疹 発 赤	頭 痛 頭 重	錐 体 状 外 路
セタプリル	+			++	++	++	
ロヒプノール	++				++	++	
アセナリン	++	+	+	++	++	++	+
ニトロペン						+++	
セルテクト	+	+			++	++	+
デバス		+		+	++	++	
ムスカラムS				+	++	+	
ロキソニン					++	+	
ダーゼン					++		
メチコパール					+		

*：医薬品の添付文書に記載された副作用項目の発生頻度を示す
+：まれに ++：ときに +++：副詞なし

表4. 臨床検査値

平成6年6月

総タンパク	7.3	無機リン	3.3	WBC	4.89
アルブミン	4.7	アルブミン・グロブリン比	1.8	RBC	4.32
尿素窒素	17	尿素窒素・クレアチニン比	24.3	HGB	13.4
クレアチニン	0.7	GOT/GPT	1.5	HCT	42.0
総コレステロール	209	ナトリウム・クロール比	1.4	PLT	16.6
総中性脂肪	231	直接型ビリルビン	0.1	MCV	97.0
総ビリルビン	0.7	間接型ビリルビン	0.6	MCH	31.0
ALP	189	GLU	173	MCHC	31.9
LDH	212	ZTT	6.5	リウマチテスト	±
GOT	20	TTT	7.4	抗核抗体	20
GPT	13	AMY	55	抗核抗体パターン	SP
γ-GTP	14	CRP	0.17		
CK	69	IgA	185		
ナトリウム	145	IgM	244		
カリウム	4.3	IgG	1340		
クロール	106	セルロプラスミン	1.0		
カルシウム	9.3	糖鎖抗原19-9	28.7		

き起こす薬剤として、アセナリン、セルテクトが注目された。しかし、セルテクトは症状の発生した1993年11月以降の1994年2月に投与されている(表2参照)ことから1993年6月から処方されたアセナリンが原因薬である可能性が示唆された。アセナリンは第二内科より慢性胃炎のために15 mg/day が投与されていた。

なお、副作用の症状が現れている期間中の1994年6月の臨床検査値を表4に示した。中性脂肪、GLUが高値を示したもののその他は特に異常は認められず、筋萎縮性側索硬化症やKugelberg-Welander病などの神経疾患、筋ジストロフィーや四肢麻痺などの筋疾患にかかわるCKの値は正常範囲内であった。またリウマチテストも異常はないことにより上記の症状は患者自身の原疾患でない可能性が考えられた。

主治医と相談し、アセナリンの投与を1994年12月末に中止し、症状の経過観察をした結果、副作用の症状は約2カ月後の1995年2月頃よりすべて改善された。以上の結果より、最終的にアセナリンが副作用の原因薬剤であったと判断された。

考 察

Cisaprideの作用機序は、消化管壁内の筋層間神経叢に選択的に作用して、acetylcholineの放出を促進することにより消化管運動を亢進するとされており^{6,7)}、同効薬の中でも抗dopamine作用を有するmetoclopramide³⁾やdomperidone⁴⁾とは異なった作用機序を持つ薬剤である⁸⁾。このため錐体外路症状が少ないとされ、消化管運動機能の低下のみみられる下部食道括約筋の機能低下、消化管の通過時間の延長などにより起こりうる悪心、嘔吐、食欲不振、腹部膨満感、便秘などに有効とされ⁹⁻¹¹⁾、広く処方されている薬剤である。しかし、cisaprideには副作用として錐体外路症状の報告があり、Sempereら¹²⁾はParkinsonismの振戦の悪化した症例を報告しており、またわが国では、内山ら¹³⁾が、sulpirideやmetoclopramideとの併用によってParkinsonismが生じた症例を、葛原ら

は^{14,15)}、今回我々が経験したと同様にcisapride単独でParkinsonismを生じた症例を報告している。

本症例の患者は7診療科に受診し、投与された薬剤は28品目であった。またこの患者は、体質的に薬物アレルギーを起こしやすいことが患者の相談ではじめてわかった。これらの薬剤の中で患者の訴える症状が、副作用に該当する症状として報告されている薬剤は10品目であったが、我々が先に報告した副作用予測表により考察した結果、錐体外路症状を示す可能性がある薬剤としてはアセナリンとセルテクトの2品目にしぼられた。さらに服薬時期と症状の発現からアセナリンが原因薬と推定されたので、投与を中止した。約2カ月後には、しびれ、振戦、痙攣は消失したことからこれらの症状がアセナリンによるものと判断した。

内山らは、薬剤性Parkinsonismの発症について症例を分析したところ高齢者にこの症状が多くみられ、特に女性に目立つことを指摘している¹³⁾。その理由として高齢者の薬物動態の変化などが考えられるが明らかではない。Cisaprideは中枢性の副作用が少ないとされていることより消化管運動賦活調整剤として広く使用されているが、今回我々はcisapride単独によると考えられる副作用を経験した。以上の事実から、今後cisaprideを処方された患者には、投与後の症状の変化についての注意深い観察が必要であろう。

最後に、このような副作用を早期に見出だせなかった理由として、当初は定まった院外薬局で薬をもらっていなかったことや薬剤師が患者自身の症状について十分に聞き出せなかったことなどが反省点として考えられ、医療の一端を担う薬剤師は今以上に薬の安全性および有効性の確保に努めるべきであると再認識させられた症例であった。

引用文献

- 1) A. Reyntjens, M. Verlinden and H. Verhaegen, *Curr. Ther. Res.*, 36, 1045-1052 (1984).
- 2) A. A. H. P. Megens, L. L. J. Canters, K. S. K. Artois, F. Smeyers, R. C. A., Keersmaekers and F. Awouters, *Drug Develop. Res.*, 8, 243-250

- (1986).
- 3) T. Indo and K. Ando, *Arch. Neurol.*, 39, 498-496 (1982).
 - 4) P. M. Laduron and J. E. Leysen, *Biochem. Pharmacol.*, 28, 2161-2165 (1979).
 - 5) 跡部 治, 神田博仁, 武井あや, 坪田ひとみ, 勝山善彦, 小川由則, 多田昭博, 太田伸, 全田浩, 一志和幸, 第3回日本病院薬学会年会講演要旨集, p.110 (1993).
 - 6) J. A. J. Schuurkes and J. M. Van Nueten, *Scand. Gastroenterol.*, 19, (suppl.92), 8-12 (1984).
 - 7) A. Reyntjens, M. Verlinden and T. Aerts, *Drug Develop. Res.*, 8, 251-265 (1986).
 - 8) 原澤茂, 現代医療, 22, 213-218 (1990).
 - 9) A. J. P. M. Smout, J. W. Bogaard, A. C. Grade, O. J. Ten Thije, L. M. A. Akkermans and P. Wittebol, *Gut*, 26, 246-251 (1985).
 - 10) M. Horowitz, G. J. Maddern, A. Meddow, J. Wishart, B. E. Chatterton and D. J. C. Shearman, *Gastroenterol.*, 93, 311-315 (1987).
 - 11) 小原勝敏, 粕川禮司, 基礎と臨床, 26, 675-681 (1992).
 - 12) A. P. Sempere, J. Duarte, C. Cabezas, L. E. Claveria and F. Coria, *Clin. Neuropharmacol.*, 18, 76-78 (1995).
 - 13) 内山伸治, 島崎英樹, 神経内科, 33, 210-211 (1990).
 - 14) 葛原茂樹, 神経内科, 36, 217-218 (1992).
 - 15) 内藤寛, 葛原茂樹, 日本老年医学会雑誌, 31, 899-902 (1994).