

抗パーキンソン病薬プラミペキソール(ビ・シフロール®)投与により ADH 不適切分泌症候群(SIADH)を発症した 1 例

富田 益 臣* 大塚 泰 史 飯田里菜子 小林 政 司
栗 山 哲 細 谷 龍 男**

Syndrome of inappropriate ADH secretion(SIADH) induced by pramipexole in a patient with Parkinson's disease

Masuomi TOMITA*, Yasushi OTSUKA, Rinako IIDA, Seiji KOBAYASHI, Satoru KURIYAMA, and Tatsuo HOSOYA**

*Division of Nephrology, Saiseikai Central Hospital,

**Department of Kidney & Hypertension, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

An 85-year-old woman with Parkinson's disease was admitted to our hospital to conduct a further work-up for progressive gait disturbance. She had been on medications for the disease for more than a decade prior to admission. In order to improve her condition, she was newly administered pramipexole, a dopamine agonist, from day 3 in addition to the preceding anti-Parkinson's therapy. However, on day 10, her consciousness level was rapidly deteriorated into delirium(JCS II-10), which was not accompanied by neurological signs and symptoms. Laboratory tests showed severe hyponatremia with relatively increased urinary sodium excretion, and severe low serum osmolality with an increased urinary osmolality. Brain CT and brain MRI showed no specific abnormalities except for those related to aging. Blood concentration of ADH measured at the onset was substantially higher(39.5 pg/ml) than normal (0.3~3.5 pg/ml under normal osmolality). Diseases causing hyponatremia, such as liver cirrhosis, congestive heart failure, hypotonic dehydration, and malignancy-associated inappropriate ADH secretion (SIADH), were all excluded. Under the suspicion of SIADH due to pramipexole, the drug was discontinued and as a result, her consciousness level improved rapidly together with a prompt reduction in ADH level(9.2 pg/ml).

To the best of our knowledge, the present case is the first that demonstrates pramipexole-induced SIADH. Since pramipexole is classified as a dopaminergic receptor agonist, this case may provide new insight into a link between ADH and the dopaminergic receptor in the central nervous system.

Jpn J Nephrol 2005 ; 47 : 531-535.

Key words : SIADH, Parkinson's disease, dopamine, hyponatremia, pramipexole

緒 言

低 Na 血症は、日常臨床においてしばしば遭遇する病態である。その主因は、低張性脱水、心不全、肝硬変、不適切な補液による医原性要因などであるが、ときに抗利尿ホルモン(ADH)の異常による ADH 不適切分泌症候群(SIADH)がみられる。ADH は下垂体後葉から分泌され、

腎集合管で水透過性を亢進させることにより体内水分量を維持するホルモンである。ADH 分泌過剰は、体内水分量過剰をきたし、低浸透圧血症を伴う低 Na 血症を呈するが、SIADH はその代表的疾患である。SIADH の原因疾患としては、下垂体後葉疾患、悪性腫瘍(異所性 ADH 産生腫瘍、肺小細胞癌が多い)、脳血管疾患に続発する例、などがある。

* 東京都済生会中央病院腎臓内科, ** 東京慈恵会医科大学腎臓高血圧内科

(平成 17 年 3 月 15 日受理)

通常、生理的条件下での ADH の分泌刺激は、血漿浸透圧、循環血液量、血圧によるが、SIADH ではそれら以外の何らかの原因で ADH 過剰状態が惹起される。そのなかで、抗精神病薬など薬剤誘発性による ADH 過剰分泌をきたす病態がある¹⁾。薬剤による SIADH の発症機序は、それ自体が ADH 作用を有する、圧受容体に作用し ADH を亢進させる、腎髄質での ADH 作用を増強させるなど、いくつかの作用機序が想定されるが、中枢神経ドパミン受容体刺激を介した機序も想定されている。

今回われわれは、パーキンソン病に対するドパミン受容体アゴニスト、プラミベキソールの投与を契機に認められた低 Na 血症、意識レベルの低下を呈した SIADH 症例を経験した。本症例は、厚生労働省の研究班による SIADH の診断基準を満たし、さらに薬剤中止によって臨床症状と低 Na 血症の速やかな改善を認めた。現在までに同剤による SIADH の報告例はなく、ドパミン受容体を介した ADH 分泌機序に関しても若干の知見を示唆するものと考え報告する。

症 例

患 者：85 歳、女性

主 訴：歩行障害、動作緩慢の増悪

現病歴：平成 6 年パーキンソン病を発症、以降抗パーキンソン薬を内服していた。平成 16 年 3 月までは Yahr III 度で比較的安定していたが、4 月になり物忘れが増悪し、転倒する機会が増え、歩行状態(すくみ足突進様歩行)も悪化し 6 月上旬には歩行不可となった。そのため 6 月 12 日外来受診、同 15 日抗パーキンソン病薬の調節目的にて入院となった。

入院時身体所見：身長 145 cm、体重 38.9 kg、体温 36.2 °C、血圧 110/58 mmHg、脈拍 72 回/分整、意識清明、眼瞼結膜貧血あり、眼球結膜黄染なし

口腔内舌咽頭や扁桃に異常なし、表在リンパ節触知せず、甲状腺腫なし

心音純、肺野清。腹部平坦かつ軟、圧痛なし、腸音正常、肝脾触知せず、腫瘤触知せず。皮膚所見で色素沈着、白斑を認めず。下腿浮腫あり

神経学的所見で巣症状なし、四肢筋拘縮あり、パーキンソン様顔貌、歩行不可

胸部 X 線所見：特に異常を認めず

既往歴：60 歳 老人性うつ病、66 歳 尿路感染症、71 歳 変形性膝関節症と骨粗鬆症

家族歴：特になし

嗜好歴：喫煙なし、飲酒なし

入院時の内服薬：アマンタジン 150 mg、ドロキシドパ 300 mg、レボドパ 300 mg、プラバスタチンナトリウム 10 mg、インダパミド 1 mg、カルビドパ 32.4 mg、プロピペリン 20 mg

入院時検査所見：〔血算〕WBC 6,200/ μ l、RBC 340 万/ μ l、Hb 10.8 g/dl、Ht 31.8 %、(MCV 93.4, MCH 31.8, MCHC 34.0)、PLT 19.1 万/ μ l、PT 11.0 秒(98 %)、INR 0.97、APTT 26.0 秒

〔生化学〕TP 6.5 g/dl、Alb 4.0 g/dl、T-Bil 0.5 mg/dl、GOT 14 IU/l、GPT 6 IU/l、LDH 417 IU/l、ALP 172 IU/l、 γ -GTP 15 IU/l、CK 69 IU/l、T-Cho 182 mg/dl、TG 67 mg/dl、BUN 18 g/dl、Cr 0.5 mg/dl、UA 2.4 mg/dl、Na 136 mEq/l、K 3.3 mEq/l、Cl 98 mEq/l、CRP 2.7 mg/dl、Free T3 1.77 pg/ml、Free T4 1.02 ng/dl、TSH 1.63 μ U/ml

〔血液型〕A 型(+)、不規則抗体(-)

〔感染症〕ガラス定性(-)、抗 TP 抗体(-)、HBs-Ag (-)、HCV-Ab(-)

〔検尿〕比重 1.017、pH 7.0、Prot(-)、Glu(-)、occult(1+)、keton(-)、Bil(-)

〔尿沈渣〕RBC 10~19/HPF、WBC 10~19/HPF、上皮細胞<1/HPF、硝子円柱 2/WF、尿中 NAG 25.4 U/l(7.0 以下が正常)

〔便潜血〕陰性

入院後経過：Fig. 1 に本症例の臨床経過を要約した。神経学的所見としては、パーキンソン病増悪に伴うと思われる四肢の筋拘縮を認め歩行は不可であった。入院時検査所見は、軽度貧血と軽度の低 K 血症、軽度 CRP 上昇、尿沈渣で赤血球、白血球を認める以外に顕著な異常はなかった。頭部 CT や頭部 MRI などの画像診断上、慢性硬膜下血腫、脳血管疾患、腫瘍などを示唆する所見は認められなかったことから、入院時の主訴はパーキンソン病の増悪と加齢性変化と判断し、第 3 病日より抗パーキンソン病薬、プラミベキソール 0.25 mg の内服を開始した。しかし、数日経過をみるも副作用はないため、第 9 病日よりプラミベキソール 0.5 mg へ増量した。その後、第 10 病日より意識レベルの低下(JCS II-10)とともに発語減少の増強がみられた。なお、入院時の意識レベルは JCS I-1 であった。血清 Na 濃度は入院時 136 mEq/l と正常範囲内であったが、第 10 病日では 119 mEq/l と著明に低下しており、同日測定した尿中 Na 排泄量は 182 mEq/日と低 Na 血症にしては減少がみられなかった。一方、血清 UN 濃度は 11

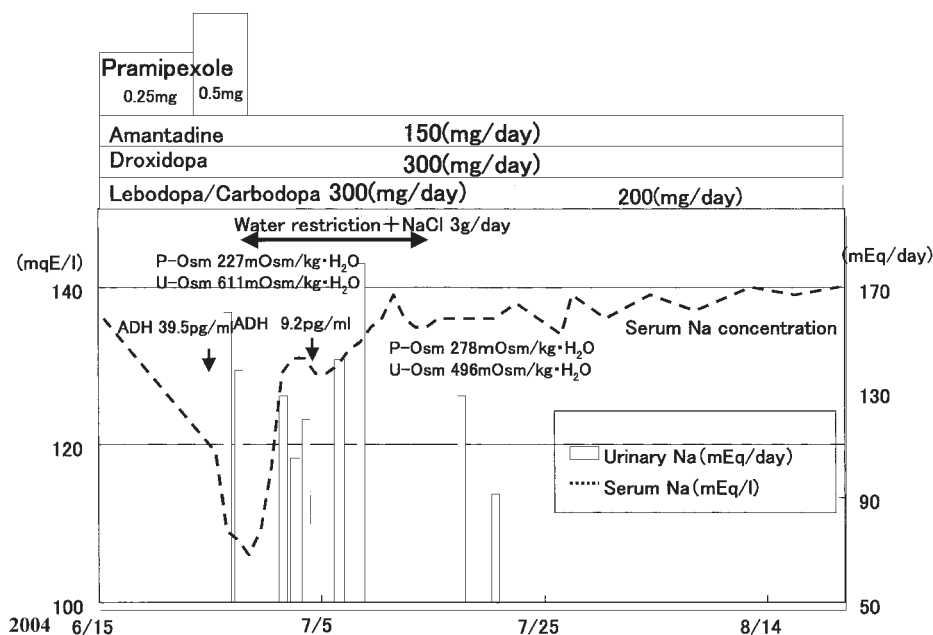


Fig. 1. Clinical course of a patient with pramipexole-induced SIADH

Pramipexole was given on day 3 and the dosage was doubled on day 9.

Patient developed worsening of consciousness level on day 10.

mg/dl, 血清 Cr 濃度は 0.3 mg/dl と腎機能正常, 甲状腺機能・副腎機能(コルチゾール 39.8 μ g/dl, アルドステロン 220 pg/dl)も正常であった(Table 1)。第 11 病日に測定した抗利尿ホルモン(ADH)は 39.5 pg/ml(正常浸透圧下では 0.3~3.5 pg/ml が正常値)と高値であり, SIADH を強く疑った。SIADH の原因としては, プラミペキソール投与開始直後に低 Na 血症と意識障害が出現している経過から, 同剤によって引き起こされた SIADH と判断した。そのため, 第 11 病日よりプラミペキソール中止とした。治療は第 10 病日は生理食塩水(500 ml)投与, 第 14 病日より胃経管チューブにより NaCl 6 g 投与を行ったが, 第 13 病日には血清 Na は 109 mEq/l と増悪したため, 第 16 病日より, 水制限(500 ml/日)と胃経管チューブより NaCl 3 g 投与などの電解質補正を行ったところ, 速やかな臨床症状の改善がみられた。なお, 電解質補正は尿中 Na 排泄量を測定し適宜増減した。薬剤中止後 10 日目で測定した ADH は 9.2 pg/ml と著減し, 血清 Na 濃度も 138 mEq/l と正常化, 意識レベルも JCS I-2 程度まで改善した(Fig. 2)。なお, 経過中に頭部 MRI を再度施行したが, 低 Na 血症の急激な是正に伴う橋中心性脱髄症はみられなかった。

パーキンソン病に加え, 高齢であることによる全身骨格筋の廃用萎縮に伴う筋力低下, 嚥下困難などが進行し, 最終的には経口摂取も困難になった。これに対し, 第 36 病

日には胃瘻造設術を施行して経管栄養を開始し, その後療養目的で他院へ転院した。

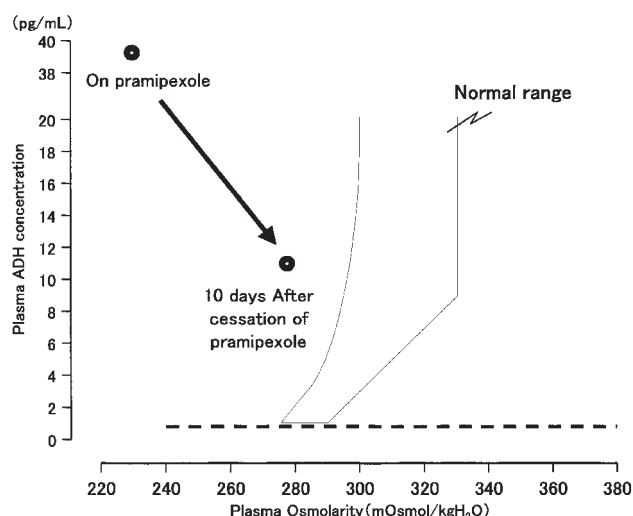
考 察

低 Na 血症の原因疾患は様々であるため, 心不全, 肝硬変, 慢性消耗性疾患, 水中毒, SIADH, 低張性脱水などの鑑別診断を要する¹⁾。本症例ではこれらの疾患は認められず, 水中毒をきたす多飲も認めなかった。厚生労働省の調査研究班の SIADH 診断基準によると, 低浸透圧血症を伴う低 Na 血症, 低 Na 血症にもかかわらず尿中 Na 排泄の持続, 血症浸透圧に比較して尿浸透圧高値, 脱水がないこと, 腎機能, 副腎機能, 甲状腺機能が正常, ADH 値検出可であることがあげられている(Table 2)²⁾。本症例の入院時血清 Na 濃度は正常であったが, プラミペキソール投与後数日で著明な低 Na 血症の発現をみた。一方, 尿中 Na 排泄量は重篤な低 Na 血症の存在に関わらず高値を維持していた。また, 血漿浸透圧もきわめて低値にも関わらず, 尿中浸透圧は比較的高値であった。さらに腎機能, 甲状腺機能, 副腎機能とも正常であり, この時点で SIADH を強く疑った。一方 SIADH の原因は, 特発性以外に悪性腫瘍, 中枢性疾患, 肺疾患, 薬剤などが報告されているが, 諸種の検査から悪性腫瘍, 中枢性疾患, 肺疾患は否定し得た。確定診断のためプラミペキソール投与後 8 日目で

Table 1. Laboratory test on the onset of pramipexole-induced SIADH

CBC		Chemistry		Urinalysis	
WBC	9,300/ μ l	TP	6.6 g/dl	S. G.	1.016
RBC	375 $\times$ 10 ⁴ / μ l	Alb	3.8 g/dl	pH	6.5
Hb	11.5 g/dl	Na	119 mEq/l	Prot	($\pm$)
Ht	35.6%	K	3.3 mEq/l	sug.	($\pm$)
PLT	29.8 $\times$ 10 ⁴ / μ l	Cl	82 mEq/l	Keton	(-)
Endocrine		BUN	11 mg/dl	Bil	(-)
Cortisol	39.8 μ g/dl	Cr	0.3 mg/dl	Urine electrolyte	
Aldosterone	220 pg/dl	UA	0.7 mg/dl	Na	182 mEq/l
ADH	39.1 pg/ml	AST	18 IU/l	K	68 mEq/l
Plasma osmo	227 mOsm	ALT	5 IU/l	Cl	187 mEq/l
		LDH	404 IU/l	Osmolarity	611 mOsm
		ALP	272 IU/l		
		γ -GTP	16 IU/l		
		CRP	0.8 mg/dl		

Note that serum Na concentration and serum osmolality are extremely low. However, renal, adrenal, liver and thyroid functions are all within the normal limits.

**Fig. 2. ADH levels in the presence and absence of pramipexole**

ADH levels were measured on day 2 of admission (before the treatment with pramipexole) and on day 20 (10 days after the cessation of pramipexole). The level of ADH was substantially reduced in response to discontinuation of the drug.

測定した血漿 ADH 濃度は 39.5 pg/dl と著増しており、一方、投与中止後 10 日目で 9.2 pg/ml と正常範囲近傍に著減している経過から (Fig. 2)、本症例がプラミペキソールで誘発された SIADH として矛盾はないものと考えた。

薬剤による SIADH に関しては、近年、抗うつ薬、抗精神病薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)、抗てんかん薬などの薬剤誘発性 SIADH の報告がある⁹⁾。一方、われわれの知る限り、ドパミン作動薬であるプラミペ

Table 2. Diagnostic criteria for SIADH

1. Hyponatremia : serum Na conc 135 mEq/l ↓
2. ADH : detectable
3. Plasma osmolality : 270 mOsm/kg $\cdot$ H₂O ↓
4. Hyperosmolar urine : 300 mOsm/kg $\cdot$ H₂O ↑
5. Natriuresis : urinary Na conc 20 mEq/l ↑
6. Normal renal function : serum creatinine conc 1.2 mg/dl ↓
7. Normal adrenal function : cortisol conc 6 μ g/dl

The diagnostic criteria were based on the practical guidelines for SIADH reported by the research group of the Japanese Ministry of Welfare & Labor in 2002. (文献 1 より引用)

キソールで誘発された SIADH の報告はない。プラミペキソールで誘発される SIADH の機序の解明は興味深い、現時点では不明であると言わざるを得ない。本剤がドパミン受容体作動薬であることから、プラミペキソールの作用を介したドパミンと ADH 分泌の関連性が示唆される。現在までの報告で、中脳被殻腹側にはドパミン D2 および D3 受容体が存在し、その活性化によりドパミンの分泌が起こる可能性が考えられている。ドパミンが ADH の分泌を促進するか抑制するかの検討は、1980 年代初期に始まり、初期の研究ではドパミンが ADH 分泌に拮抗性との報告が散見された³⁻⁶⁾。一方、1990 年代から最近にかけての報告は、ドパミン受容体作動薬は ADH 分泌に促進的であるとの報告が主流となった⁷⁻¹⁰⁾。本症例の成績のみからはドパミンと ADH 分泌機序に関する詳細な関連性には言及できないが、少なくともドパミン D2 あるいは D3 受容体の ADH 分泌促進作用を想定させるものである。

パーキンソン病は、黒質のドパミン神経細胞の変性・脱落に伴い、神経終末部の線条体でドパミン不足をきたし、運動障害が緩徐に進行する神経変性疾患である。パーキンソン病の治療には L-DOPA 製剤、ドパミン作動薬、抗コリン剤、アマンタジン、ドロキシドパ、MAO-B 阻害薬、COMT 阻害薬などが使用される。ドパミン作動薬であるプラミペキソールは、黒質、線条体ドパミンニューロンの変性を主病変とするパーキンソン病において線条体シナプス後膜の D2 受容体を選択的に刺激することによりパーキンソン病症状を改善するとされている¹¹⁾。現在までにプラミペキソールの投与を契機に SIADH を発症したとする報告例はみられない。プラミペキソールをはじめとするドパミン作動薬は、今後パーキンソン病の治療において重要な役割を担うと考えられるが、これらの患者の治療に際しては、本剤の副作用として SIADH も念頭に入れ、水・電解質代謝異常に注意し、慎重な経過観察が必要と思われる。

結 語

抗パーキンソン病薬、プラミペキソール(ビ・シフロール®)投与により SIADH を発症した 1 例を経験した。プラミペキソールはドパミン受容体刺激作用があることから、ドパミン作動薬の ADH 分泌促進作用が示唆された。同剤は、今後のパーキンソン病の治療において重要な役割を担うと思われるが、副作用として SIADH にも注意を要すると思われた。

本論文の要旨は第 523 会内科学会関東地方会(2004 年 12 月 12 日、東京)で発表した。

文 献

1. 和田健太郎, 飯野靖彦. SIADH. 腎と透析 2003; 55(2): 357-361.
2. 厚生労働省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班: 平成 13 年度総括研究事業報告書 2002; 30-31.
3. Cornish JL, van den Buuse M. Stimulation of the rat mesolimbic dopaminergic system produces a pressor response which is mediated by dopamine D1 and D2 receptor activation and the release of vasopressin. Brain Res 1995; 701: 28-38.
4. Hatzinkolaou P, Gavras H, North WG, Kohlmann O, Gavras I. Evidence for dopaminergic regulation of vasopressin release in the anephric rat. J Hypertens 1984; 2: 311-315.
5. Lightman S, Forsling M, Todd K. Hypothalamic integration of dopaminergic and opiate pathways controlling vasopressin secretion. Endocrinology 1983; 113: 77-80.
6. Lightman S, Forsling M, Todd K. Evidence for dopamine as an inhibitor of vasopressin release in man. Endocrinology 1980; 12: 39-46.
7. Morton JJ, Connel JM, Hughes MJ, Ingils GC. The role of plasma osmolality, angiotensin II and dopamine in vasopressin release in man. Endocrinology 1981; 129: 39-49.
8. Cornish JL, Wilks DP, van den Buuse M. A functional interaction between the mesolimbic dopamine system and vasopressin release in the regulation of blood pressure in conscious rats. Neuroscience 1997; 81: 69-78.
9. Yamaguchi K, Hama H, Watanabe K, Adachi C. Effect of dopamine injection into the anteroventral third ventricular region and the paraventricular nucleus on vasopressin secretion in conscious rats. Acta Endocrinol 1992; 127: 420-424.
10. Forsling ML, Williams H. Central effects of dopamine on vasopressin release in the normally hydrated and water loaded rat. J Physiol 1984; 346: 49-59.
11. 河野康子, 武内正吾. パーキンソン病治療薬, 塩酸プラミペキソール(ビ・シフロール錠)の薬理作用と臨床成績. 日薬理誌 2004; 123: 429-440.