

(案)

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

(錐体外路障害、錐体外路症状)

平成18年10月

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○日本神経学会マニュアル作成委員会

水澤 英洋	東京医科歯科大学脳神経病態学（神経内科学）教授
宇川 義一	東京大学神経内科助教授
水谷 智彦	日本大学医学部内科学講座神経内科部門教授
大越 教夫	筑波技術大学保健科学科教授
中瀬 浩史	国家公務員共済連合会虎の門病院神経内科部長

（敬称略）

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部室長
井尻 好雄	大阪薬科大学・臨床薬剤学教室助教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学教室助教授
小川 雅史	大阪市立大学医学部附属病院薬剤部副部長
大浜 修	医療法人医誠会都志見病院副薬局長
笠原 英城	日本橋ファーマ(株)柳屋ビル薬局
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
鈴木 義彦	国立国際医療センター薬剤部副薬剤部長
高柳 和伸	京都大学医学部附属病院薬剤部
濱 敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林 昌洋	国家公務員共済連合会虎の門病院薬剤部長

（敬称略）

○重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文	昭和大学病院院長・医学部皮膚科教授
池田 康夫	慶應義塾大学医学部長
市川 高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会 運営幹事
犬伏 由利子	消費科学連合会副会長

	岩田 誠	東京女子医科大学病院神経内科主任教授・医学部長
	上田 志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
	笠原 忠	共立薬科大学薬学部生化学講座教授
	栗山 喬之	千葉大学医学研究院加齢呼吸器病態制御学教授
	田島 知行	社団法人日本医師会常任理事
	戸田 剛太郎	財団法人船員保険会せんぽ東京高輪病院院長
	山地 正克	財団法人日本医薬情報センター理事
	林 昌洋	国家公務員共済連合会虎ノ門病院薬剤部長
※	松本 和則	国際医療福祉大学教授
	森田 寛	お茶の水女子大学健康管理センター所長

※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

薬剤性パーキンソニズム

英語名 : Drug induced Parkinsonism

同義語 : 錐体外路障害、錐体外路症状

A. 患者の皆様へ



体内のドーパミンが不足して起きるパーキンソン病と同じ症状を示す「パーキンソニズム」は、医薬品によって引き起こされる場合もあります。

主にドーパミンの作用を弱める抗精神病薬など精神科領域の医薬品で見られることがあるので、何らかのお薬を服用していて、次のような症状がみられた場合には、放置せずに医師・薬剤師に連絡してください。

「動作が遅くなった」、「声が小さくなった」、「表情が少なくなった」、「歩き方がふらふらする」、「歩幅がせまくなった（小刻み歩行）」、「一歩目が出ない」、「手が震える」、「止まれず走り出すことがある」、「手足が固い」

患者さんご自身、またはご家族による「気づき」が副作用の早期発見・早期対応（治療）につながることをご理解いただき、本マニュアルを参考に、副作用が疑われる場合には、医師・薬剤師に連絡してください。

1. ^{やくざいせい}薬剤性パーキンソニズムとは？

パーキンソン病^{*}と同じような症状を示す病態をパーキンソニズム（パーキンソン症候群）と呼び、そのうち、医薬品の副作用としてパーキンソン症状が現れるものを薬剤性パーキンソニズムといいます。

パーキンソン病とは、体内のドーパミンという物質が不足して起きる病気で、抗精神病薬など精神科領域の医薬品の中には、このドーパミンの作用を弱めるものがあり、パーキンソン病と同じ症状を引き起こすことがあります。

※パーキンソンという医師が発見したので、その名前が病名となっています。

2. 早期発見と早期対応のポイント

「動作が遅くなった」、「声が小さくなった」、「表情が少なくなった」、「歩き方がふらふらする」、「歩幅がせまくなった（小刻み歩行）」、「一歩目が出ない」、「手が震える」、「止まれず走り出すことがある」、「手足が固い」などの症状がみられた場合で、医薬品を服用している場合には、いったん中止して、医師・薬剤師に連絡してください。

この症状を比較的簡単に判定するために、患者さんの経過を観察する方法が、介護施設などで使用されています。この方法は、患者さん自身が自分で評価するためにも使われているものです。

以下の表は、パーキンソニズムに関係する評価項目を抜き出したもので、症状の程度で0点（全くない）、1点（ほとんどない）、2点（時々ある）、3点（良くある）、4点（頻繁にある）で評価し、合計点が6点を超えたら、薬剤性パーキンソニズムが疑われます。ただし、この表による評価は絶対的なものではないので、患者さん、または患者さんの家族の方が異常を感じ

た時には、医師・薬剤師に連絡してください。

	0点	1点	2点	3点	4点
	全くない	ほとんどない	時々ある	よくある	頻繁にある
筋肉がつる					
筋肉が固い					
運動がゆっくりになった					
体の一部が勝手に動く					
揺れる感じがある					
落ち着きがない					
よだれが出る					

参考資料：「Liverpool University Neuroleptic Side-Effect Rating Scale (LUMSERS)」



B. 医療関係者の皆様へ

1. 早期発見と早期対応のポイント

この副作用が重篤副作用の中に入っている理由は、必ずしも重篤になり生命に危険を及ぼすからではなく、非常に頻度の高い病態であり、神経疾患以外の治療過程にも出現して、長期間にわたり症状が持続してしまうことがあるためである。症状の主体はまさにパーキンソン病と同じであり、パーキンソン病の初期症状の発見が早期発見のポイントとなる。

そこで、一般の方を含め神経内科医でなくても、その初期症状を比較的簡単に判定するために、介護施設などで使用され、患者の経過フォローに有用であったと実証されている Liverpool University Neuroleptic Side-Effect Rating Scale (LUMSERS)を紹介する。自己評価にも使われ、自己評価の程度は医師が評価した客観的指標とも有意に相関すると報告されている (Day et al, 1995; Jung et al, 2005)。そして、この評価の値が薬剤性パーキンソニズム出現の予測に役立つとされている。全体で 51 の項目からなるが、41 項目が副作用に関するもので、10 項目が皮膚症状に関するものである。41 の項目を、症状の程度で 0 から 4 点で評価し、合計点を算出する。従って、合計点は 0 から 164 点までであるが、合計 20 点を超えた時は副作用を充分考慮する必要がある。その中で錐体外路症状に関する項目だけを評価すれば、早期発見のポイントになると思われる。以下にパーキンソニズムに関連ある項目を示す。

	0 点	1 点	2 点	3 点	4 点
	全くない	ほとんどない	時々ある	よくある	頻繁にある
Muscle spasms 筋肉がつる					
Muscle stiffness 筋肉が固い					
Slowing of movements 動きが遅くなった					

Part of the body moving of their own accord 体の一部が勝手に動く					
Shakiness 揺れる感じがある					
Restlessness 落ち着きがない					
Drooling mouth よだれが出る					

この表の項目の合計点が6点を超えたら、薬剤性パーキンソニズムを考慮したほうが良いと考える。この表を使用した報告によると、ケアマネジャーの方など一般の方でも病態を評価することができ、良い方法であるということである。ただし、この表は絶対的なものではなく、いつも一緒に暮らしている家族の持つ印象が重要である。家族がおかしいなと思った時に、この表を当てはめてみると、おそらく6点を超えていることが多いと考えられる。

家族が気づく症状は、すべてパーキンソン病と同じである。動作が遅くなった・声が小さくなった・表情が少なくなった・歩き方がふらふらする・歩幅が狭くなった（小刻み歩行）・一歩目が出ない・手が振える・止まれず走り出すことがある等である。また、便秘がひどくなった・手足が固い等と訴えることもある。多くの神経疾患と同様に、この病態も血液などの検査で診断が決定するという特異的な所見はなく、症状からこの病態を判断することが多い。疑った場合には、原因になると報告のある医薬品の投薬を受けているかが、重要である。原因になる可能性がある主な医薬品のリストを本マニュアルの最後に掲載した。疑った時に、その表を参考に原因となる医薬品を服用していないかを確認すべきである。

副作用の発現時期は、投与開始数日から数週間のことが多く、全患者の90%以上が20日以内に発症しているとされる。ただし、多くの医薬品があり、個々に関する詳細な点は後述する。薬剤性パーキンソニズムでは、ジスキネジア・アカシジアを伴うことが多い。また、副作用が発生しやすい

条件として、高齢者・女性・使用薬剤の量が多いなどが挙げられる。

(参考) 患者・患者の家族指導の注意点

上述した表の項目以外に、患者さんと患者さんの家族の方が判断しやすい指針を以下にまとめた。

[患者指導の実際]

「手がふるえる」、「動きが鈍くなる」、「顔がひきつる」、「手足がこわばる」、「表情が固くなったといわれる」などの症状に気づいた場合にはすぐに医師に相談して下さい。

[患者家族等への指導]

今から説明する副作用は、誰にでも起こるというものではありませんが、服用中の患者さんの「表情が固くなる」、「今までに普通にできた日常生活の動作（着替え、階段の昇り降り、食事など）ができなくなる、またはとても遅くなる」などの変化に気づいた場合は、薬の副作用の可能性もあるので、すぐに医師に相談してもらうように指導する。

2. 副作用の概要

パーキンソニズムとは、パーキンソン症候群とも言われ、パーキンソン病の時に見られる症状あるいはそれらを呈する疾患の総称であり、その詳細は以下で説明する。関連するものとして薬剤性の不随意運動には様々なものがあるが、ここではパーキンソニズムに関してのみ述べる。不随意運動一般に関しては、6) その他の項で簡潔に説明してあるが、詳細は別マニュアルとして記載される予定である。

○症状

パーキンソン病と区別がつかない症状を呈する。従って、無動・固縮・振戦・突進現象・姿勢反射障害・仮面様顔貌などの症状を呈する。

症状の軽い時点で、家族・本人が気づく場合は、動作が遅くなった・手が振える・方向転換がしにくい・走り出して止まらない（突進現象）・声が小さくなった・表情が少なくなった・歩き方がふらふらする・歩幅

が狭くなった（小刻み歩行）・一歩目が出ない等と訴える事が多い。

特発性パーキンソン病と薬物性パーキンソニズムの差という点、以下の事が上げられるが、後述のように薬物により特発性パーキンソン病の発症時期が早くなることもあると考えられており、この区別は絶対的なものではない。

薬剤性パーキンソン病の方が

- ・進行がはやい
- ・突進現象が少ない
- ・左右差は少なく、対称性の事が多い
- ・姿勢時・動作時振戦が出現しやすい
- ・ジスキネジア・アカシジアを伴う事が多い
- ・抗パーキンソン剤の効果が少ない

このほか、もともと精神疾患患者に使用する薬剤によりパーキンソニズムが生じる事が多いため、統合失調症のカタトニアと副作用での無動の極端な状態を区別しにくい場合もある。

○発症までの経過

投与数日から数週間のうちに発症する事が多い。90%の症例が20日以内で発症している。ブチロフェノン系、フェノチアジン系、ベンザミド誘導体では、数日から数週間が多い。ベンザミド誘導体、カルシウム拮抗薬の場合、数週から数ヶ月と長い事が多い。まれに一年以上のこともあり得る。

○発症頻度・リスクファクター

抗精神病薬での発生頻度は、15～60%と幅のある報告がある。それぞれの薬で発症頻度のデータが論文という形で報告されているものもある。これに関してはそれぞれの医薬品の特徴という項目で述べる。ドーパミン拮抗薬では、軽い症状まで入れると発症頻度は50%を超えるかもしれないが、臨床的に問題になる頻度は15%くらいである（Hubbille JP

et al, 1997)。

高齢者・女性・薬物の量が多い事が、薬剤性パーキンソニズムと有意に相関した。以上の情報をふまえ、高齢の女性に大量の抗精神病薬を投与するときは、パーキンソン症状をよく観察し、副作用を早めに把握する事が必要である。

○発生機序と薬剤ごとの特徴

薬剤性パーキンソニズムの機序は、単純に説明出来るものでなく、それぞれの医薬品によっても少しずつ違った要素があると考えられる。また、多くの場合パーキンソニズムの原因になるとともに、遅発性ジスキネジアをはじめとする不随意運動の原因ともなりうる。そして、その発生機序もお互いに関連している。

・ドーパミン拮抗作用がある薬剤

本マニュアルの最後の表で、抗精神病薬・抗うつ薬・制吐薬・胃腸調整薬などとして分類されているものの中に、ドーパミン拮抗薬が含まれている。精神症状を起こす機序が、中脳-皮質あるいは中脳-辺縁系の機能過剰状態であるという仮説に基づき、治療薬としてはこれをブロックするドーパミン拮抗薬が使用されている。そこで必然的に、脳でのドーパミン機能を障害し、パーキンソン症状を出すと考えられる。約 80% のドーパミン受容体 (D2 受容体) がブロックされるとパーキンソン症状が出現すると言われる (Farde L et al, 1988)。またこれらの抗精神病薬で黒質細胞の脱分極性ブロックが起こり、パーキンソン症状を作り出すという報告もある (Bunney BS, 1984)。同じ医薬品がパーキンソニズム以外に、アカシジア、遅発性ジスキネジア、などの原因ともなる。パーキンソニズム以外の副作用の発生機序としては、長期にブロックされていると、受容体の感受性などが変化し、単にブロックされたと言う以外の変化が生じ、D1, D2 等での抑制・促進のバランスに狂いを生じ、そのために上記のような症状を呈するとされている。抗精神病薬のなかで、clozapine, quetiapine は症状を出しにくい。その理由は、多くの抗精神病薬は本来の精神疾患に対する効果を発揮するのに、受容体の

90%位をブロックする必要があり、パーキンソニズムを生じてしまうが、これらの医薬品は、60%くらいのブロックで本来の効果を発揮でき、パーキンソニズムがでる程まで薬物濃度を上げなくて良いからである。

・カルシウム拮抗薬

脳代謝改善薬としてカルシウム拮抗剤が広く使われた時には、それらによるパーキンソニズムの頻度は非常に高かった（葛原ら、1997, 2000, 2004）。その一つの例として、薬剤性パーキンソニズムの患者 172 例中、74 例が cinnarizine による薬剤性パーキンソニズムであった（Marti Maso et al, 1991）という報告がある。ただし、日本ではかなり前に発売中止になり、その頻度は減少した。

この医薬品のパーキンソニズム発生機序としては、線条体でのシナプス後で受容体を医薬品がブロックする（Takada et al, 1999）、シナプス前でドーパミンの再取り込みを障害する（Terand et al, 1999）等の機序が提唱されている。これら両者の機序が合わさっているのかもしれない。

・発症前パーキンソニズムの関与

薬剤性パーキンソニズムの時にかならず問題になるのは、発症前の軽症のパーキンソン病患者に医薬品を投与した事が、症状の発現に関与していないかという事である。言い換えると、元々パーキンソン病になる傾向があった人に症状が出たと言う仮説である。これを支持する報告として、医薬品を中止し、薬剤性パーキンソニズムになった患者の経過を長期に追った所、48 例中 5 例（Stephen PJ, Williamson J, 1984）、72 例中 6 例（Marti Maso et al, 1991）で、パーキンソン病になり治療を受けているという結果がある。この頻度は一般人口がパーキンソン病になる確率より有意に高く、パーキンソン病になる傾向があった方が、薬剤性パーキンソニズムになりやすいと結論している。さらに、PET 検査を薬剤性パーキンソニズムの患者で施行すると、13 例中 4 例で F-DOPA 検査で異常が認められた（Burn DJ, Brooks DJ, 1993）。この結果も、上述の仮説を支持するものである。更に、パーキンソン病のリスクファクターとして高齢が挙げられている。高齢者ほどパーキンソンニズムの発症し

易さを有していると考え、発症前パーキンソニズムが、何らかの関与をしているという仮説と矛盾しない。

・抗がん剤

テガフルをはじめとする抗がん剤が、薬剤性パーキンソニズムの原因医薬品として列挙されている。この機序は、これらの医薬品による白質脳症の結果として、パーキンソニズムが発症するわけで、白質脳症としての他の多くの症状とともにパーキンソニズムを呈するという事になる。この副作用に関しては、「白質脳症」のマニュアルを参照頂きたい。

・血圧降下剤

レセルピンもパーキンソニズムを起こす医薬品である。この機序は、シナプスでのドーパミンを枯渇させるという、レセルピンの持つ本来の作用による。

・頻尿治療薬

尿失禁などに頻回に使われる塩酸プロピベリン等が、パーキンソン症状の原因になると報告されている（杉山、1997）。構造式が、向精神薬などと類似しているため、同様な作用が出現する可能性が考えられている。本剤は、脳血管障害のある患者などに使用されることが多く、副作用が出現しやすい状況がしばしばある。副作用発現時には、服用を中止する事を念頭において使用すべきである。

・免疫抑制剤

神経ベーチェット病患者に免疫抑制剤を投与すると、ベーチェット病の症状の一部として、パーキンソニズムを呈することがある。この場合、その他のベーチェット病の症状を呈する事から、判別は難しくない。

・認知症薬

認知症の治療薬として使用されている塩酸ドネペジルは、元来がアセ

チルコリン作動薬のため、パーキンソニズムを悪化させる可能性が理論的にはある。予測どおり、副作用として発現したという報告もあるが、1例のみの報告であり、結論は得られていない。

・抗てんかん薬

抗てんかん薬は、てんかん発作を抑制するという本来の目的以外に、様々な不随意運動の治療薬としても使われている一方、副作用としても不随意運動を誘発するという性質を持っている。中毒性脳症の症状としての不随意運動から、てんかん自体の症状の一部としての不随意運動、更に医薬品へのアナフィラキシー的な反応としての生じる不随意運動まで様々である。その中で、抗てんかん薬でパーキンソニズムが出現するのは、非常に珍しい。

大量のジアゼパムでパーキンソニズムが発症したという報告がある (Suranyi-Cadotte BE. et al, 1985; Sandyk R, 2003)。フェニトイン (Presnsky AL et al, 1971; Goni M et al, 1985; Harrison et al, 1993)、カルバマゼピン (Critchley et al, 1988) 等でも一例報告がいくつかある程度で、基本的に珍しい状況と考えて良い。バルプロ酸でも、問題となる報告がある。一報告だけであるが (Armon et al, 1996)、12ヶ月以上、バルプロ酸を投与されていた患者36例中33例でパーキンソニズムが出現したと言っている。ただ、中止とともに3ヵ月から12ヶ月で消失し、経過は良性であるとしている。これ以外に (文献参照)、これほどの頻度の報告はなく、まれな病態と考えられている。抗てんかん薬による副作用の機序としては、元々小さい病変を持っている患者で、しかもある医薬品に特異的な反応を示すという機序で出現する場合と、いわゆる薬物中毒という機序で出現する場合、さらに両者の機序が合わさって起こっている場合があると言われる。バルプロ酸での頻度の高い報告をした著者らは、バルプロ酸がミトコンドリアの機能障害を誘発したためと推測している (Armon et al, 1996)。

○臨床検査、画像所見、病理所見

白質脳症、ベーチェット病などの一部の症状として出現した場合は、

それぞれの疾患に特異的所見があるが、一般的薬剤性パーキンソニズムに特異的検査所見はない。従って、臨床症状から判断する事が重要となる。

3. 副作用の判別基準・判別方法

パーキンソニズムを呈するあらゆる疾患が判別（鑑別）として挙げられる。多くの疾患はパーキンソン症状以外の所見も伴っているため、容易に鑑別出来る。それぞれの疾患に特異的な画像検査、生化学検査、遺伝子検査などがあり、それらにより診断を確定出来る疾患も多く含まれている。これらの個々の疾患に関する鑑別点はここでは述べない。

薬剤性パーキンソニズムとの鑑別で一番問題となるのは、やはりパーキンソン病である。従って、パーキンソニズムを見た事があるか、パーキンソニズムを容易に判断出来るかが問題となる。神経内科医でない方がこれを判断するには、前述した Liverpool University Neuroleptic Side-effect Rating Scale (LUMSERS) が有用である。この基準で疑わしい時に、神経内科医に相談するのも一つの方法である。薬剤性パーキンソニズムは頻度の非常に高い疾患であるため、日常診療において常に頭に置いて診療を進めることが診断に至る第一歩である。

パーキンソン病と薬剤性パーキンソニズムとの判別では、常に以下の3つのうちのどれかを考えながら、診療に当たる必要がある。

すなわち、

- (1) 純粹に薬剤性パーキンソニズムだけの患者
- (2) 偶然純粹にパーキンソン病が発症した患者
- (3) 今回薬剤により元々あった軽いパーキンソン病が明白となった患者

のどれかである。

(1) の場合、投与中止だけで症状は消失するはずである。(2) の場合は、投与を中止しても全く症状は影響を受けない。(3) の場合は、投与の中止により症状のある程度の改善は見られるが、臨床的にコントロールするのに、抗パーキンソン病薬が必要となる。理論的には、この3種類の可能性が考えられるが、実際にはこれほど明確でない事が多い。

特に長期間投与した場合、本来（1）の状況であった患者でも、長期投与による二次的変化のため、投与中止をしても一部のパーキンソニズムの症状を残す事もよくある。先にも述べたように、（3）の可能性が頻度としては多いと考えられる（発症前パーキンソニズム）。

これらを判別する客観的手法はほとんどないが、近年注目を浴びている MIBG 心筋シンチ検査が判別に役立つと思われる。すなわち、〈1〉の可能性の時だけ、検査が正常となる。ただし、これは決定的な鑑別法ではなく、パーキンソン症状がある患者で、後述の表に出てくる医薬品を投与されているか調べる事が大切である。そして、医薬品の投与が確認されたら、その投与をまず中止してみて、その後の経過から上述のどのパターンの患者かを判断するのが、オーソドックスなやり方であり、唯一の方法であろう。もちろんこの過程で、パーキンソニズムを呈する多くの疾患の鑑別のために、電気生理学的検査・画像検査・生化学検査などを行っておく必要がある。

以上より、とにかく疑わしい医薬品を中止してみる事が大切である。

4. 治療法

治療の基本は、原因となった治療薬の中止である。多くの場合、投与中止により症状は可逆的に改善する。ほとんどが中止から 2、3 ヶ月で症状が消失するが、時に半年くらいかかることもある。症状の改善を待つ間には、抗コリン剤やアマンタジンを使用して、対症療法を行なうのが一般的である。抗精神病薬などをどうしても中止出来ないときは、薬剤性パーキンソニズムを起こしにくい非定型精神病薬を使用することを勧める（Casey et al, 1989; Saltz et al, 2000）。特に高齢者では、この投与薬の選択とともに、使用する医薬品の量を最小限にとどめることも考慮すべきである。

以下の 3 段階の治療方針が考えられるが、この方針が主として対象としているのは、抗精神病薬の投与に関してである。

① 投与開始から併用する予防的治療

抗精神病薬・整腸薬であるドーパミン拮抗作用のある医薬品以外では、この治療を考える必要はほとんどないであろう。予防的治療とは、医薬品を開始するときに予防薬と一緒に投与することである。この治療法の効果・有用性に関しては、まだ結論が出ていない。予防的治療によりかえって精神症状を悪化させることもあり、誰にでもこの治療が推奨される訳ではない。パーキンソン病の家族歴が有り・高齢者で・女性の患者では、抗コリン剤またはアマンタジンを使用して予防をはかるのが一般的である。

② 急性期治療

急性期治療とは、医薬品投与により急激にパーキンソン症状が出現した時に行う治療である。抗コリン剤や抗ヒスタミン薬で急性期は対処する。この場合、ドーパミンやドーパミンアゴニストは有効でないことが多い。また、アマンタジンは有効であるという報告がある（Casey 1993）。かなり重症の場合は、それでもドーパミンを点滴で使用するという方法もあるが、その有効性に関しては結論が出ていない。なお、いわゆる悪性症候群では特別な救急処置が必要であり、「悪性症候群」のマニュアルの該当項目を参照されたい。

③ 長期間向精神薬を使用する場合の予防治療

3ヶ月以上抗精神病薬を使用するときは、長期的に予防をする必要がある。ここでは、投与開始から併用する予防的治療と異なり、年齢・男女の限らず、全員の患者で本治療を考慮する。この場合、抗コリン剤を使用する。

ドーパミン拮抗作用のある医薬品による薬剤性パーキンソニズムでは、ほとんどの場合、投与の中止で症状の改善を見るが、改善しないときは非定型的抗精神病薬に変更する。前述したように、非定型的薬剤は薬剤性パーキンソニズムを誘発しにくいからである。

ドーパミン拮抗薬剤以外の薬剤性パーキンソニズムは、投与の中止だ

けで治療可能であるが、時に症状が中止後も持続することがある。この場合、特発性パーキンソニズムを医薬品が顕在化させただけなのかもしれない。このことに関しては結論を出せないが、治療としては医薬品の投与を中止して様子を見ることになる。

5. 典型的症例

【症例 1】70 歳代、男性

脳梗塞後遺症

使用薬剤：塩酸フルナリジン 10 mg

※現在は、販売されていない。

使用期間：88 日間

脳梗塞により左片側麻痺となったが、歩行器で歩行が可能であった。

投与 67 日目 ヨチヨチ歩きとなり、歩行器の使用が困難との訴えがあった。パーキンソン症候群と考え、メシル酸ブロモクリプチン、レポドパ・塩酸ベンセラジドを投与したが症状は改善せず上記のいずれの薬剤も投与中止とした。

投与 81 日目 歩行が全く不可能となった。塩酸フルナリジンの投与中止。投与中止により症状は改善。

投与中止 70 日間 投与前の状態に回復した。

参考文献：厚生省医薬品副作用情報 No. 96、1989 年 5 月

日本病院薬剤師会編：「重大な副作用回避のための服薬指導情報集」（第 1 集）、
薬業時報社（1997）

【症例 2】10 歳代、男性

十二指腸潰瘍

使用薬剤：リンゴ酸クレボプリド 1.5 mg/日

使用期間：3 日間

併用薬：塩酸ラニチジン、塩酸ピレンゼピン

投与開始 3 日目 片側の顎筋・三角筋の攣縮、強直が出現した。錐体外路症状と診断。

塩酸ジフェニルピラリン注射液及びリン酸ベタメサゾンナトリウム注射液を投与。

投与後、約 1 時間で回復。

※ この患者は以前にメトプロクロプラミドで類似の副作用を経験。

参考文献：厚生省医薬品副作用情報 No. 79、「リンゴ酸クレボプリドによる錐体外路症状」、
1986 年 6 月
日本病院薬剤師会編：「重大な副作用回避のための服薬指導情報集」（第 1 集）、
薬業時報社（1997）

【症例 3】 60 歳代、男性

虚血性心疾患

使用薬剤：塩酸チアプリド 25 mg

使用期間：7 日間

虚血性心疾患があり、バイパス手術を施行した。術後創部の痛みが強く、不眠が続いていた。不眠に対して、塩酸チアプリド 25 mg を 1 日 1 回投与した。

投与開始 2 日目 小刻み歩行の傾向が出現した。

投与開始 5 日目 さらに不眠が増強したため、塩酸チアプリド 75 mg を 1 日 3 回に分けて投与を開始した。

投与開始 6 日 振戦、固縮、無動、突進現象、転倒傾向、仮面様顔貌、姿勢反射障害などのパーキンソン症状を認めた。

投与開始 8 日 症状が薬剤性パーキンソン病によると考え、塩酸チアプリドを中止し、フマル酸クエチアピン 4 mg を一

日 3 錠、3 回に分けて投与を開始した。
投与開始 15 日（投薬中止して、約一週間）
パーキンソン病の症状は、消失した。

典型例の姿勢



Richer P, Meige H. Étude morphologique sur la maladie de Parkinson. Nouv Iconogr Salpêtrière 8: 361-371, 1895 より引用

6. その他

パーキンソン病は大脳基底核疾患の一つであり、大脳基底核疾患では様々な不随意運動を呈する事が多い。しかし、不随意運動を呈する疾患がすべてパーキンソニズムではない。不随意運動一般に関して言うと、その診断は、良い生物学的マーカーがなく、臨床観察・診察に頼る所が大きい。また薬剤性を疑った時には、薬物投与に関する問診が重要な診断の情報になる。不随意運動の中には、バリスム・舞踏運動・ジストニア・チック・ミオクローヌス・振戦・restless leg syndrome, paroxysmal dyskinesia、アカシジア等がある。このほか遅発性ジスキネジアと呼ばれる病態がある。この場合、ジスキネジアの本態は、ジストニアだったり、舞踏運動だったり、ミオクローヌスの要素がはいっていたりするが、どの病態かを詳細に調べることができない場合も多いので、便宜的にジスキネジアと総称することが多い。薬剤性の不随意運動については、別途マニュアルとしてまとめられる予定である。

7. 引用文献

○薬物性パーキンソニズム全般

- 1) Sachdev PS Neuroleptic-induced movement disorders: An overview. *Psychiatr Clin N Am* 28: 255-274(2005)
- 2) Kuzuhara S. Drug-induced psychotic symptoms in Parkinson's disease. Problems, management and dilemma. *J Neurol* 248 (suppl 3): 28-31(2001)
- 3) Trosch RM. Neuroleptic-induced movement disorders: Deconstructing extrapyramidal symptoms. *J Am Geriatr Soc* 52: S266-S271(2004)
- 4) Zaccara G, Cincotta M, Borgheresi A, Balestrieri F. Adverse motor effects induced by antiepileptic drugs. *Epileptic Disord* 6: 153-168(2004)
- 5) 葛原茂樹：薬剤性 Parkinsonism. *日本臨床* 55: 112-117(1997)
- 6) 葛原茂樹：薬剤性パーキンソニズム *脳の科学* (2004 年創刊号) 214-218 (2004)
- 7) 葛原茂樹：Parkinsonism.の鑑別の要点 *日本臨床* 58: 2049-2053(2000)
- 8) 葛原茂樹：薬剤誘発性不随意運動 *日本内科学会雑誌* 89: 698-701(1997)
- 9) Drug – induced movement disorders. Ed by Sethi KD. Marccel Dekker, New York (2004)
- 10) Jung H, Kim J, Ahn Y, Kim S, Hwang SS, Kim Y. Livepol university side-effect

- rating scale (LUNSERS) as a subjective measure of drug-induced parkinsonism and akathisia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 20: 41-45(2005)
- 11) Day J, Bentall R, Wood G, Dewey M. A self-rating scale for measuring neuroleptic side-effects: Validation in a group of schizophrenia in a group of schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 166: 650-653(1995)
 - 12) Morrison P, , Gaskill D, Meehan T, Lunney P, Lawrence G, Collins P. The use of the Liverpool university neuroleptic side-effect rating scale (LUNSERS) in clinical practice. *Aus Nz J Ment Health Nurs*: 166-176(2000)
 - 13) Tieve HAG, Troiano AR, Germiniani FMB, Werneck LC. Flunarizine and cinnarizine – induced parkinsonism: a historical and clinical analysis. *Parkinsonism and related disorders* 10: 243-245(2004)
 - 14) Levy E, Margolese HC, Annable L, Chouinard G. Diabetes, Tardive dyskinesia, parkinsonism, and akathisia in schizophrenia: a retrospective study applying 1998 diabetes health care guidelines to antipsychotic use. *Can J Psychiatry* 49: 398-402(2004)
 - 15) Farde L, Wiessel FA, Halldin C, Sedvall G. Central D2 dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 45: 71-76(1988)
 - 16) Bunney BS. Antipsychotic drug effects on the electrical activity of dopaminergic neurons. *Trends Neurosci* 7: 212-215(1984)
 - 17) Stephen PJ, Williamson J. Drug-induced parkinsonism in the elderly. *Lancet* 2: 1082-1083(1984)
 - 18) Marti Maso JF, Cerrera N, Urtasun M. Drug inducing parkinsonism in our environment *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54;1025(1991)
 - 19) Burn DJ, Brooks DJ. Nigral dysfunction in drug-induced parkinsonism: A F-dopa study. *Neurology* 43: 552-556(1993)
 - 20) Marti-Marsso JF, Pozza JJ. Cinnarizine-induced parkinsonism: Ten years later. *Mov Disord* 13: 453-456(1998)
 - 21) Takada M, Kono T, Kitai ST. Flunarizine induces a transient loss of tyrosine hydroxylase immunoreactivity in nigrostriatal neurons. *Brain Res* 590: 311-315 (1992)
 - 22) Terand O, Flatmark T. Drug-induced parkinsonism; Cinnarizine and flunarizine are potent uncouplers of the vacuolar H⁺ - ATPase in catecholamine storage vesicles. *Neuropharmacology* 38: 879-882 (1999)
 - 23) Armon C, Shin C, Miller P, Carwile RN, Brown E, Edinger JD, Paul RG. Reversible parkinsonism and cognitive impairment with chronic valproate use. *Neurology* 47:

626-635(1996)

- 24) Casey DE. Clozapine: Neuroleptic induced EPS and tardive dyskinesia. *Psychopharmacology* 99; S47-S53 (1989)
- 25) Casey DE. Neuroleptic induced acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Psychiatry Clin N Am* 16: 589-610 (1993)
- 26) Saltz BL, Woerner MG, Robinson DG, Kane JM. Side effects of antipsychotic drugs. *Postgrad Med* 107: 169-172(2000)
- 27) Weiner DJI. The connections of the primate subthalamic nucleus: Indirect pathways and the open-interconnected scheme of basal ganglia-thalamocortical circuitry. *Brain Res Rev* 1007, 23: 62-78
- 28) Bedard PJ, Blanchet PJ, Levesque D et al, Pathophysiology of L-Dopa-induced dyskinesias. *Mov Disord* 14(suppl 1): 4-8 (1999)
- 29) Bedard PJ, Di Paolo T, Falardeau P et al, Chronic treatment with L-dopa, but not bromocriptin induces dyskinesias in MPTP-parkinsonian monkeys: Correlation with [3H] spiperone binding. *Brain Res* 379: 294-299 (1986)
- 30) Hubble JP. Drug induced parkinsonism. In Watt RL, Koller WC, eds. *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice*. New York, *MacGraw-Hill*, 1007, 325-330.
- 31) Weiner WJ, Lang AE. *Movement disorders: A comprehensive Survey*. Mount Kisco. NY, Futura, 599-644 (1989)
- 32) Goetz CG. Tardive dyskinesias. In Watt RL, Koller WC, eds. *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice*. New York, MacGraw-Hill, 1007, 519-526
- 33) Silvestri S, Seeman MV, et al, Increased dopamine D2 receptor binding after long term treatment with antipsychotics in humans: A clinical PET study. *Psychopharmacology (Berl)* 152: 174-180 (2000)
- 34) Blin O, Durup M, Pailhons J, Serratie G. Akathisia, motility and locomotion in healthy volunteers. *Clin Neuropharmacol* 13: 426-435 (1990)
- 35) 杉山有 : 塩酸プロピペリンにより発症もしくは増悪したパーキンソニズムの3例 臨床神経学 37: 873-875. (1997)
- 36) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA)、医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>)

○抗てんかん薬剤

バルプロ酸

- 1) Van der Zwan A. Transient Parkinson syndrome and tremor caused by the use of

- sodium valporate. *Ned Tijdschr Geneesk* 133: 1230-1232(1989)
- 2) Armon C, Brown E, Carvile S, Miller P, Shin C. Sensorineural hearing loss: a reversible effect of valproic acid. *Neurology* 40 ; 1896-1898(1990)
 - 3) Power C, Blume W, Young G. Reversible parkinsonism associated with valporate therapy. *Neurology* 40 (suppl 1) 139 (1990)
 - 4) Aguglia U. Parkinsonism induced by sodium valporate. *Boll Lega Ital Epilepsia* 79-80: 299-300 (1992)
 - 5) Alvarez-Gomez MJ et al. Parkinsonian syndrome ub childhood aftger sodium valporate. *Clon Pharmacol* 16: 451-455 (1993)
 - 6) Froomes PR, Stewart MR. A reversible parkinsonian syndrome and hepatotoxicity following of arbamazepine to sodium valporate. *Austral N Z J Med* 24: 413-414 (1994)
 - 7) Sassao E, Delsoldato S, Negrotti A, Mancina D. Reversible valporate-induced extrapyramidal disorders. *Epilepsia* 35: 391-393 (1994)
 - 8) Armon C, Shin C, Miller P, Carwile S et al, Reversible parkinsonism and cognitive impairment with chronic valporate use. *Neurology* 47: 626-635 (1996)

フェニトイン

- 9) Presnsky AL, DeVivo DC, Palkes H. Severe bradykinesia as a menifestation of toxicity to antiepileptic medications. *J Pediatr* 78: 700-704(1971)
- 10) Goni M, Jimenez M, Feijoo M. Parkinsonism induced by phenytoin. *Clin Neuropharmacol* 8: 383-384(1985)
- 11) Harrison MB, Lyons GR, Landeow ER. Phenytoin and dyskinesia: a report of two cases and review of the literature. *Mov Disord* 8) 19-27 (1993)

ジアゼパム

- 12) Suranyi-Cadotte BE. Parkinsonism induced by high doses of diazepam. *Biol Psychiatry* 20: 455-457 (1985)
- 13) Sandyk R. Parkinsonism induced by diazepam. *Biol Psychiatry* 21: 1232-1233 (1986)

カルバマゼピン

- 14) Critchley EM, Phillips M. Unusual idiosyncratic reactions to carbamazepine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 1238 (1988)

ガバペンチン

- 15) Reeves AL, So EL, Sharbrough FW, Krahn LE. Movement disorders associated with the use of gabapentin. *Epilepsia* 37: 988-990 (1996)

別表 添付文書に錐体外路症状, 錐体外路障害あるいはパーキンソニズムが記載されている主な医薬品

薬効分類		一般名
全身麻酔剤		ドロペリドール
催眠鎮静剤, 抗不安剤		タンドスピロン
抗てんかん剤		バルプロ酸ナトリウム
精神神経用剤	フェノチアジン系	フルフェナジン
		クロルプロマジン
		チオリダジン
		レボメプロマジン
		クロルプロマジン・プロメタジン配合剤
		ペルフェナジン
		プロクロルペラジン
		プロペリシアジン
		トリフロペラジン
	ブチロフェノン系	ハロペリドール
		フロロピパミド
		モペロン
		スピペロン
		チミペロン
		ブロムペリドール
	ベンザミド系	スルトプリド
		スルピリド
		ネモナプリド
		チアプリド
	非定型	ペロスピロン
		オランザピン
		リスペリドン
		クエチアピン
	その他	カルピプラミン

薬効分類		一般名
		クロカプラミン
		モサプラミン
		オキシペルチン
		ゾテピン
		ピモジド
	三環系抗うつ剤	アモキサピン
		アミトリプチリン
		イミプラミン
		クロミプラミン
		ノルトリプチリン
		ロフェプラミン
		トリミプラミン
	四環系抗うつ剤	マプロチリン
		ミアンセリン
	その他の抗うつ剤	トラゾドン
		ミルナシプラン
		パロキセチン
		フルボキサミン
	その他の中枢神経系用薬	ドネペジル
	眼科用剤	ベルテポルフィン
血圧降下剤	マニジピン	
	メチルドパ	
	レセルピン・ベンチルヒドロクロロチアジド配合剤	
	レシナミン	
	レセルピン	
	レセルピン・ヒドララジン配合剤	
	ジルチアゼム	
消化性潰瘍用剤	ラニチジン	
	クレボプリド	

薬効分類		一般名
		スルピリド
その他の消化器官用薬		ドンペリドン
		メトクロプラミド
		イトプリド
		オンダンセトロン
その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬		プロピベリン
ビタミン A 及び D 剤		ファレカルシトリオール
無機質製剤		塩化マンガン・硫酸亜鉛配合剤
他に分類されない代謝性医薬品		シクロスポリン
抗悪性腫瘍剤	アルキル化剤	イホスファミド
	代謝拮抗剤	カペシタビン
		カルモフル
		テガフル
		テガフル・ウラシル
		テガフル・ギメラシル・オテラシル配合剤
		ドキシフルリジン
		フルオロウラシル
その他のアレルギー用薬		オキサトミド
主としてカビに作用するもの		ボリコナゾール
その他の生物学的製剤		インターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)
		インターフェロンアルファ(BALL-1)
		インターフェロンアルファ(NAMALWA)
合成麻薬		フェンタニル
		フェンタニル・ドロペリドール配合剤

参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

- 1) 薬事法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位5位）を列記したものの。
注）「件数」とは、症例数ではなく、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。
- 2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。
- 3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。
- 4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 9.0 に収録されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成16年度（平成17年7月集計）	錐体外路障害	ドンペリドン	5
		塩酸イミプラミン	4
		メトクロプラミド	4
		塩酸ドネペジル	2
		アジスロマイシン水和物	2
		その他	11
		合計	28
	パーキンソニズム	塩酸ドネペジル	4
		塩酸マプロチリン	2
		スルピリド	2
		リスペリドン	2
		ラフチジン	2
		その他	13
		合計	25

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 9.0における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集（MedDRA）」は、医薬品規制等に使用される医学用語（副作用、効能・使用目的、医学的状态等）についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成11年12月28日付け医薬安第164号、医薬審第1843号厚生省医薬安全局安全対策課長、審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

名称	英語名
<p>○PT：基本語(Preferred Term) 錐体外路障害</p> <p>○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 薬剤性錐体外路系副作用 錐体外路障害 錐体外路障害NEC 錐体外路症状 錐体外路症候群 錐体外路症候群 錐体外路障害増悪 錐体外路障害増悪</p>	<p>Extrapyramidal disorder</p> <p>Drug-induced extrapyramidal side effects</p> <p>Extrapyramidal disorder</p> <p>Extrapyramidal disorder NEC</p> <p>Extrapyramidal symptoms</p> <p>Extrapyramidal syndrome</p> <p>Syndrome extrapyramidal</p> <p>Extrapyramidal disorder aggravate</p> <p>Extrapyramidal disorder aggravated</p>
<p>○PT：基本語(Preferred Term) パーキンソニズム</p> <hr/> <p>○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 薬剤誘発性パーキンソニズム パーキンソン症候群 パーキンソニズム パーキンソニズムの増悪 偽性パーキンソン症候群 続発性パーキンソン症候群 パーキンソン症候群</p>	<p>Parkinsonism</p> <hr/> <p>Drug-induced Parkinsonism</p> <p>Parkinson's syndrome</p> <p>Parkinsonism</p> <p>Parkinsonism aggravated</p> <p>Pseudoparkinsonism</p> <p>Secondary parkinsonism</p> <p>Syndrome Parkinson's</p>