

(案)

## 重篤副作用疾患別対応マニュアル

アカシジア

平成22年3月

(令和2年 月改定)

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、一般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。

一般社団法人日本臨床精神神経薬理学会マニュアル作成委員会（改訂）

堀 輝	産業医科大学医学部精神医学教室 講師
嶽北 佳輝	関西医科大学精神神経科学教室 講師
高江洲義和	杏林大学医学部精神神経科学教室 講師
竹内 啓善	慶応義塾大学医学部精神・神経科学教室 助教
坪井 貴嗣	杏林大学医学部精神神経科学教室 講師
富田 哲	弘前大学医学部附属病院神経科精神科 講師
三浦 至	福島県立医科大学神経精神医学講座 准教授

（敬称略）

一般社団法人日本病院薬剤師会

林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役
新井 さやか	千葉大学医学部附属病院薬剤部
飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐
小原 拓	東北大学病院薬剤部准教授
萱野 勇一郎	大阪府済生会中津病院薬剤部長
後藤 伸之	福井大学医学部附属病院薬剤部教授・薬剤部長
谷藤 亜希子	神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
濱 敏弘	がん研有明病院院長補佐・薬剤部長
舟越 亮寛	医療法人鉄蕉会 亀田総合病院薬剤管理部長
矢野 良一	福井大学医学部附属病院薬剤部副薬剤部長
若林 進	杏林大学医学部附属病院薬剤部

（敬称略）

## 重篤副作用総合対策検討会

- |        |                                 |
|--------|---------------------------------|
| 飯島 正文  | 昭和大学名誉教授 新百合ヶ丘総合病院<br>皮膚疾患研究所所長 |
| 五十嵐 隆  | 国立成育医療研究センター理事長                 |
| 犬伏 由利子 | 一般財団法人消費科学センター理事                |
| 薄井 紀子  | 東京慈恵会医科大学教授                     |
| 笠原 忠   | 自治医科大学客員教授・慶應義塾大学名誉教授           |
| 川名 三知代 | 公益社団法人日本薬剤師会理事                  |
| 木村 健二郎 | 独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院<br>院長    |
| 城守 国斗  | 公益社団法人日本医師会 常任理事                |
| 黒岩 義之  | 財務省診療所健康管理医 / 横浜市大名誉教授          |
| 齋藤 嘉朗  | 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長           |
| 多賀谷 悦子 | 東京女子医科大学呼吸器内科学講座教授・講座主任         |
| 滝川 一   | 帝京大学医療技術学部学部長                   |
| 西谷 敏彦  | 日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PV 部会副部会長      |
| 林 昌洋   | 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役          |
| 森田 寛   | お茶の水女子大学名誉教授 / 堀野医院副院長          |

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、

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

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。今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

医薬品を適正に使用したにもかかわらず副作用が発生し、それによる疾病、障害等の健康被害を受けた方を迅速に救済することを目的として、医薬品副作用健康被害救済制度が創設されている。医療関係者におかれては、医薬品副作用被害救済制度を患者又は家族等に紹介していただくとともに、請求に必要な診断書等の作成に協力していただくようお願いする。制度の概要及び請求に必要な資料、その他の関連情報は、参考3、4を参照のこと。

## 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。

### 患者の皆様へ

- ・ 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。

### 医療関係者の皆様へ

#### 【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。

医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

# アカシジア

英語名 : akathisia

## A . 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、薬物によって起こりえるもので、副作用とは気づかずに放置していると、病状に深刻な影響を及ぼすことがありますので、早めに対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考にして、患者さんご自身、またはご家族にこのような副作用があることを知っていただき、以下のような症状に気づかれたら、早急に医師または薬剤師に連絡してください。

精神科のお薬（とりわけ抗精神病薬）の服用中に起こることのある副作用です。アカシジアは抗精神病薬だけではなく、抗うつ薬や、制吐薬・胃腸薬などによっても引き起こされることがあります。これらのお薬を服用していて、下に示したような症状がみられた場合には、自己判断で服用を中止したり放置したりせずに、早急に医師または薬剤師に連絡してください。自己判断での服用の中止によって、さらに重篤な症状が出現する可能性があることに注意して下さい。

- ・「体や足がソワソワしたりイライラして、じっと座っていたり、横になっていたりできず、動きたくなる」
- ・「じっとしていられず、歩きたくなる」
- ・「体や足を動かしたくなる」
- ・「足がむずむずする感じ」
- ・「じっと立っていられず、足踏みたくなる」など

また、ご家族の方も、患者さんに前に書いたような症状が見られたり、「貧乏揺すり」や「ベッド上での体動の繰り返し」、「理由なくイライラと歩き回る」などに気づいた場合には、薬の副作用の可能性があるので、すぐに医師または薬剤師に相談してください。

## 1 . アカシジアとは？

アカシジアは静座不能症と訳されていて、座ったままでじっとしていられず、ソワソワと動き回るといった特徴があります。アカシジアの原因薬では抗精神病薬によるものが多いのですが、抗うつ薬や制吐薬・胃腸薬などによっても引き起こされることがあります。多くの場合には、服用を始めて数日後に出現しますが、数カ月間以上同じ薬を飲み続けた後に出現する場合もあります。前述の症状が見られ、落ち着かず、ずっと歩き回ったりします。

このように落ち着きがなくなったり、興奮して歩き回ったりするアカシジアの症状を、元来の精神疾患による精神症状であると勘違いしてはいけません。病気が悪化したと勘違いして、自分で勝手に服用中のお薬をたくさん飲んでしまうと、一般的にはさらにアカシジアが悪化します。あまりに苦しくて衝動的に自分を傷つけたり、自殺したいとさえ感じ危険な行為に及ぶ場合さえもあります。

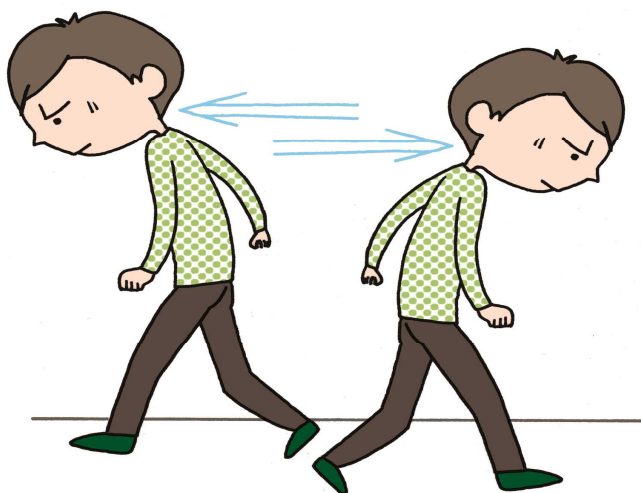
## 2 . 早期発見と早期対応のポイント

抗精神病薬などの医薬品を服用していて、前述のような症状、すなわち「座ったままでいられない」、「じっとしていられない」、「下肢のむずむず感」、「下肢の絶え間ない動き、足踏み」、「姿勢の頻繁な変更」などの症状がみられる場合には、自己判断で服用を中止したり放置したりせずに、早急に医師または薬剤師に連絡してください。自己判断での服用の中止で、さらに異なる重篤な副作用が出現する場合がありますので注意して下さい。

アカシジアの自覚症状は、たいていは歩行や運動によって軽減されることが大きな特徴の一つです。またアカシジアのために、夜間に寝付きにくいといった不眠症を伴うこともあります。アカシジアの状態がある人に、「気持ちと身体のどちらがソワソワしますか」と質問すると、多くは「身体がソワソワします」と答えます。これは大切なアカシジアの発見法のひとつです。アカシジアは、本人にとってはきわめて不快な症状であり、急いで対処しないと、元来の精神疾患に対する治療薬の服用が恐ろしくなり、服用を拒絶するようになってしまう場合すらあります。

アカシジアの症状は、薬物の投与開始や増量後、数日以内に出現することが多いのですが、数カ月間以上服用を続けた後に出現することもあります。症状は通常は可逆的なもので、薬物の投与中止や減量によって消失または軽減します。また、アカシジアを治療するためのいくつかのお薬があります。早急に医師または薬剤師に連絡してください。





医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。  
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。  
(お問い合わせ先)

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

[https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai\\_camp/index.html](https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai_camp/index.html)

電話：0120 - 149 - 931 (フリーダイヤル) [月～金] 9時～17時 (祝日・年末年始を除く)

## 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

アカシジアは、主に抗精神病薬による副作用の一つとして広く知られているが、一般診療で使用される制吐薬や胃腸薬などもその原因になりうることを念頭に置く必要がある。アカシジア自体は直接生命を脅かすものではないが、それが見逃され長期にわたって患者を悩ませていたり、時にはアカシジアによる症状の治療目的で入院となるケースもある。この苦痛を伴うアカシジアによる異常行動は、しばしば元来の精神疾患に伴う治療抵抗性の精神症状や不安発作と鑑別が困難であり、適切な処置がなされないまま不安・焦燥が悪化し、時に自傷行為や自殺に繋がる可能性も指摘されている<sup>1)</sup>。

そこで早期発見のポイントとしては、アカシジアを引き起こす可能性のある薬剤の使用にあたり、積極的な問診により現症を十分に評価し、薬剤投与後に発現した「投与前の精神症状とは異なる落ち着きのなさ」に注目することが肝要である。また、全身状態の悪い患者の診療においては、下肢や臀部の違和感、同一姿勢が保てない点などに注目した問診による症状の把握が求められる。特に、アカシジアを惹起する可能性のある薬剤の投与後に、「投与前の精神症状とは異なる落ち着きのなさ」が出現した際は、まずアカシジアを疑うことから鑑別診断を始める。

#### ( 1 ) 分類

精神障害の診断と統計マニュアル第5版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5) によると、アカシジアは、急性アカシジアと遅発性アカシジアに分類される。最も頻度の高い急性アカシジアは、原因薬剤の投与開始か増量後、薬剤性錐体外路症状に対して投与されていた抗コリン薬の減量ないし中止後、2-3 週間以内に症

状が発現すると言われている。一方、遅発性アカシジアは、原因薬剤を投与開始後、数カ月～数年以上経ってから発現するものをいう。また、原因薬剤の中断によってもアカシジアが発現することがあり、離脱性アカシジアと呼ばれる。

## ( 2 ) 患者側のリスク因子

統合失調症や気分障害患者では、抗精神病薬を投与されることがあり、常に注意を要する。また、化学療法や緩和ケア医療においては、制吐薬、抗潰瘍薬、向精神薬などが併用療法されている場合があり、注意すべきである。特に、メトクロプラミドなどの制吐薬は、その通常用量や1回の注射による使用の際にもアカシジアが出現する場合があります<sup>2,3)</sup>、アカシジアの発現が見逃されている場合もあり得るので注意を喚起したい。さらに、鉄欠乏や糖尿病がアカシジア発現の危険因子であることも指摘されており、身体面の評価も忘れてはならない<sup>4)</sup>。

## ( 3 ) 投薬上のリスク因子

アカシジアは、古くはハロペリドールなどの定型抗精神病薬によって発現する副作用である錐体外路症状の一型として、パーキンソニズムと同様に良く知られていた副作用である。錐体外路系の副作用の発現が少ないとされる非定型抗精神病薬によってもアカシジアは発現しうるため、注意が必要である。また、制吐薬等も含むドパミン受容体遮断薬はすべてアカシジアを引き起こす可能性がある。DSM-5では、医薬品誘発性急性アカシジアの項で「(神経遮断薬などの)医薬品」と抗精神病薬ではなくあえて「神経遮断薬」という用語を採用している。

## ( 4 ) 患者が早期に自覚しうる症状

典型的な自覚症状は、強い不安焦燥感や内的不隠と、上下肢や体全体を揺り動かしたくなる、駆り立てられるような強い衝動である。患者は足をじっとしていられず、静止を強いられると内的不隠が増強する。

アカシジアの評価は、患者の主観的な訴えが強く反映されるため、客観的な評価が難しいとされてきた。診断や観察の参考のために、日本語版の Barnes によるアカシジア評価尺度<sup>5,6)</sup>を紹介する(表1)。これは客観症状、主観症状、主観症状に対する苦痛の3項目に、6段階評価の総括評価1項目を加えた計4項目で構成されており、各アンカーポイントの記述は、アカシジアの発現から重症化の病像を理解する上でも参考になる。臨床医は、その発現を低く認知していることが各研究から指摘されており、各評点の合計点数とその推移は、経時的な病状変化の把握を可能とする。

表1 Barnes アカシジア評価尺度

患者氏名：	3:患者は絶えず特徴的な不穏運動をしている。
患者調査番号：	また観察期間中に歩かないでじっと立った
病院番号：	ままや座ったままでいることができない。
病棟：	
評価者：	主観症状
-----	内的不隠の自覚の程度
まず座位で、その後何気ない会話をしながら	0: 内的不穏感は存在しない。
立位で評価する(どちらの状態でも最低2	1: 非特異的な内的不穏感。
分間は観察すること)。他の状態で観察された	2: 患者は足をじっとしていられなかったり、
症状(例えば病棟で何等かの活動をしている	足を動かしたいという欲求に気づいている。
ときなど)も評価の対象にいてよい。続いて、	また、じっと立っているように言われた時
直接質問することによって、患者が持つ	に、内的不穏に対する不満が特に悪化する。
主観的症候を引き出す。	3: ほとんどいつでも動いているという強烈な
	強迫感を持ったり、ほとんどいつでも歩い
	ていたいという強い欲求を訴える。
客観症状	
0: 正常。時に下肢のそわそわした動きがある。	内的不隠に関連した苦痛
1: 特徴的なそわそわした動きがみられる。下	0: 苦痛なし
肢ののろのろ歩きやとぼとぼ歩き、座位で	1: 軽度
の片足の振り回し; また立位での足の揺り	2: 中等度
動かしや足踏み; ただしこうした運動がみ	3: 重度
られるのは観察時間の半分以下である。	
2: 上の1で記載されたような現象が観察時間	アカシジアの包括的臨床評価
の半分以上で認められる。	

0：なし

内的不穩に対する自覚の事実がない。内的不穩の主観的な訴えや下肢を動かしたいという強迫的な欲求がない場合に、アカシジアの特徴的な運動不穩が観察された場合、仮性アカシジアに分類する。

1：疑わしい

非特異的な内的緊張とそわそわした運動

2：軽度のアカシジア

下肢の不穩に気づいており、じっと立っているように言われたときに内的不穩が悪化する。そわそわした運動が存在するが、特徴的なアカシジアの運動不穩は必ずしも観察されない。こうした状態はほとんどあるいは全く苦痛の原因にはなっていない。

3：中等度のアカシジア

上の軽度のアカシジアで記載した不穩に気づいている。これにあわせて、立位時における足の揺り動かしのような特徴的な運動不穩が観察される。患者はその状態を苦痛に感じる。

4：顕著なアカシジア

内的不穩の主観的症狀の中に、歩いていたという強迫的な欲求があるが、患者は少なくとも5分間以上は座っていることができる。その状態は明らかに苦痛である。

5：重度のアカシジア

患者はほとんどいつも、あちこち歩き回りたいという強い強迫感を訴える。2-3分以上座っていたり横になっていることができない。強烈な苦痛と不眠を伴う持続的な不穩状態。

---

原著者である London 大学 Charing Cross and Westminster 医学部精神科の Barnes 博士と評価尺度原版の著作権を持つ Royal College of Psychiatrists の承諾のもとに Inada ら (1996) によって翻訳および信頼性検討がなされた。Barnes アカシジア評価尺度原版著作権者および日本語版著作権者の許可を得て掲載。日本語版 (C) 稲田俊也

## (5) 早期発見に必要な検査と実施時期

現時点では、日常臨床で利用できる早期発見のための特別な検査法はない。したがって、表1の評価尺度等を参考に、日常診療中での詳細な問診や観察を注意深く行う必要がある。その際には、躯幹、上肢、下肢の3つの身体領域と、臥位、座位、立位のそれぞれの姿勢で評価することが望ましい。一方、アカシジアの原因薬剤の同定は重要であるので、原因として考えられた場合には、薬剤の添付文書を確認する必要がある。

## 2. 副作用の概要

急性アカシジアとは、静座不能症とも呼ばれ、強い不安焦燥感や内的不穩を伴う「じっとしてられない、じっと座ってられない」状態を示す。20世紀前半には、アカシジアはパーキンソン病や脳炎後のパーキンソニズムの

患者に稀に発現する脳器質性の神経症状と考えられていた。しかし、1950年代のドパミン遮断を薬理作用とする抗精神病薬の開発以降は、アカシジアは医薬品誘発性の錐体外路系の副作用として広く知られるようになった。したがって、一般にアカシジアは主にドパミン遮断薬により発現し、その中止ないし減量、あるいは中枢性抗コリン薬の併用などにより症状は軽減ないし消失する。アカシジアの発生機序はドパミン遮断作用が一因と考えられているが、十分に解明されているわけではなく、アカシジアを起こしうる薬剤は抗精神病薬以外にも多岐にわたる。

## (1) 自覚的症状と他覚的症状

表1に示したように、アカシジアの症状は客観症状と主観症状の二つの側面から評価する必要がある。主観症状は内的不隠と上下肢や体全体を動かしたいという強い衝動に駆られるものである。具体的には、下肢や臀部がむずむずして落ち着かずイライラするが、歩き回ったり、足を組みかえたり、貧乏揺すりのような運動をしたりすることで、この症状は軽減する。このため、症状悪化に伴い自制が困難となると、明確な運動亢進症状が客観症状として観察されることとなる。また、苦痛が耐えられないものとなると、自傷行為や自殺企図に至ることもあり注意を要する。

一方、軽症例では他覚的な症状に乏しく、自覚症状も「もともとじっとしていることが苦手」という患者の返答によって見逃されてしまう場合もあり、最近の状態に焦点を当てた詳細な問診により初めて明らかにされることもある。

## (2) 臨床検査値

アカシジアを直接支持する検査所見はないが、血清鉄の低下や糖尿病がアカシジアの促進因子として指摘<sup>4)</sup>されている。

### ( 3 ) 発生機序と病態<sup>7)</sup>

急性アカシジアは他の錐体外路症状とは異なり、運動亢進症状という運動過多に加え、強い不安焦燥感や内的不穏という精神症状を有していることが特徴である。その発生機序も黒質線条体系と関連する他の錐体外路症状とは異なり、中脳辺縁系や中脳皮質系のドパミン遮断作用が原因のひとつとして想定されている。選択的セロトニン再取り込み阻害薬 ( Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: SSRI ) のような薬剤もアカシジアを誘発するが、セロトニン神経系の亢進は、腹側被蓋野から中脳辺縁系と中脳皮質系のドパミン神経系に対して、抑制的に働くことが原因と考えられている。

また、アカシジアに効果がある薬剤の作用機序から、アカシジアの病態を説明しようとする考え方もあり、各種の仮説が提唱されている。ベンゾジアゼピン系薬剤の有用性からは  $\gamma$ -アミノ酪酸 (  $\gamma$ -aminobutyric acid: GABA)系機能の低下説が、プロプラノロールなどの  $\beta$ 遮断薬等が有効なことからノルアドレナリン系機能の亢進説などが提唱されている。また血清鉄の低下、糖尿病との関連や、その他の神経伝達系の相互作用が関与していると考えられる。

なお遅発性アカシジアは、抗精神病薬の長期投与による後シナプスの感受性亢進が原因と考えられている。

### ( 4 ) 医薬品ごとの特徴

抗精神病薬のアカシジア発現のリスクについて、最新のメタアナリシスによると、相対リスクが中等度のものは、すべて定型抗精神病薬であった。わが国で上市されている非定型抗精神病薬のうち、相対リスクが低いものはリスペリドン、アセナピン、アリピプラゾール、ブレクスピプラゾール、

非常に低いものはクロザピン、オランザピン、クエチアピン、パリペリドンであった<sup>8)</sup>。一方、慢性期の統合失調症を対象とした大規模な二重盲検無作為化比較試験である CATIE 試験では、アカシジアの発現リスクについて、定型抗精神病薬のペルフェナジンと非定型抗精神病薬のリスペリドン、オランザピン、クエチアピンの間に有意な差は認められなかった<sup>9)</sup>。

よって、定型抗精神病薬でも非定型抗精神病薬であってもアカシジア発現のリスクがあり、使用には十分な注意が必要である。

### ( 5 ) 副作用の発現頻度

アカシジアの発現頻度については、文献により差がある。

慢性期の統合失調症を対象とした大規模な二重盲検無作為化比較試験である CATIE 試験におけるアカシジア出現率は、ペルフェナジンが 7%、リスペリドンが 7%、オランザピンが 5%、クエチアピンが 5%であった<sup>10)</sup>。また、初回エピソード統合失調症を対象としたオープンラベル無作為化比較試験である EUFEST 試験におけるアカシジア出現率は、ハロペリドールが 15%、オランザピンが 8%、クエチアピンが 10%であった<sup>11)</sup>。

## 3 . 副作用の判別基準 ( 判別方法 )

アカシジアの診断基準を表 3 と表 4 に示す。典型例のアカシジアは、抗精神病薬などの原因薬の投与後に患者が静座不能の苦痛を訴えるので、判別は比較的容易であるが、他の薬剤によるアカシジアでは、当初は症状が軽微なために判別に苦慮する場合もある。また、急性ジストニア、パーキンソニズムなど、他の錐体外路症状を併発していると、運動亢進症状が目立たないこともある。したがって、運動亢進症状の原因が内的不穏感によるものかを充分問診したり、急性ジストニアやパーキンソニズムなど他の錐体外路症状の



併存や、むずむず脚症候群（restless legs 症候群<sup>15)</sup>）の併存などを参考にして総合的に判断する。判断が難しい場合は、積極的に疑わしい薬剤の減量や中止を試みることも大切である。

**表3 DSM-5 の 333.99 医薬品誘発性急性アカシジア**

主観的な落ち着きのなさが（神経遮断薬などの）医薬品投与を開始後または増量後、または錐体外路症状を治療する医薬品の減量後 2～3 週以内に発現する。しばしば他覚的に観察される過剰な運動（例：そわそわした足の動き、片足ずつ体重をかけて体を揺らす、足踏み、じっと座っていたり立っていたりすることができない）を伴う。

「DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル」, 医学書院, 2014 .

**表4 DSM-5 の 333.99 遅発性アカシジア**

ジストニアやアカシジアのような他の運動症を含む遅発性の症候群は、治療経過における遅発性の発現や、神経遮断薬の中止または減量に際して発現する。数カ月～数年間の潜在的な症状の持続により鑑別される。

「DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル」, 医学書院, 2014 .

## 4 . 判別が必要な疾患と判別方法

不安・焦燥、精神運動興奮、感覚障害、運動亢進症状を示す全ての疾患や薬物による副作用が鑑別の対象となる。具体的にはうつ状態、躁状態、不安・焦燥状態、パニック発作、精神病状態、精神運動興奮、心気状態などの精神症状および抗うつ薬による activation syndrome や、運動亢進や異常感覚などにおいてアカシジアと類似した症状を呈する遅発性ジスキネジア、また restless legs 症候群、およびごくまれに見られる非薬剤性のアカシジアとの鑑別を考慮する必要がある。低血糖状態との鑑別の必要性も指摘されている<sup>12)</sup>。

### （1）精神症状との鑑別

薬剤の投与後に焦燥感、衝動性、興奮といった症状が出現したときには、アカシジアを少しでも疑ってみることがなによりも重要であり、その症状

がアカシジアなのか不安・焦燥なのかを確認する。アカシジアでは症状が歩行や運動によって軽減されることが特徴だが、アカシジア以外の精神症状では歩行ではあまり軽減されない。アカシジアでは下肢等に異常感覚(むずむず感など)を伴うことが多く、さらにそうした症状に対する対処行動として診察室場面でも足踏みをしたり、そわそわと動かしたりすることも多く、こうした症状の存在はアカシジアであることを示唆する<sup>13)</sup>。しかし、精神症状等のために意志の疎通が困難な場合には、精神症状とアカシジアとの鑑別は困難であり、急性アカシジアに対する治療を行ってみて、改善の有無で事後的に判断せざるを得ない場合もある。

また、鑑別上考慮すべきものに activation syndrome がある。これは、特に抗うつ薬による中枢神経刺激様症状全般を指し、抗うつ薬による自殺関連事象との関連が指摘されている。一般に activation syndrome とされている症状としては、不安、易刺激性、軽躁、焦燥、敵意、躁、パニック発作、衝動性、不眠、アカシジアがあり<sup>14)</sup>、その意味では医薬品誘発性のアカシジアも activation syndrome の一症状と捉えることも可能である。Activation syndrome の中でもアカシジア以外の症状群では、歩き回らずにはいられないといった運動亢進への傾向はそれほど強くなく、またアカシジアと異なり 遮断薬は有効ではない<sup>1)</sup>といった点が鑑別点になる。

## (2) むずむず脚症候群との鑑別

restless legs 症候群は特に夕方から夜間にかけて、多くは下肢の深部に「むずむずする」「虫が這うような」などと表現されるような不快感が生じるものであり、このため入眠困難をきたすことを特徴とする病態である。異常感覚は下肢を動かすと消失するため、患者は下肢をばたばたと動かしたり、屈伸を繰り返したり、締め付けたりこすったりする。症状が強い場合には一晩に何度も起き上がって歩き回ることがある。すなわち、両者と

も体を動かさないではいられないといった運動亢進への傾向を有することなど類似点が多いために、その両者の異同が古くから問題とされてきた。さらに、医薬品誘発性アカシジアの患者が restless legs 症候群を併せ持つ場合も多いが、restless legs 症候群では下肢の異常感覚が一次症状としてあり、症状は夜間就床時の眠気が訪れてくる時期に発現し、入眠困難をきたすといった特徴があるのに対して<sup>4)</sup>、アカシジアでは眠気と関係なく、日中でも座位や臥位などじっとしていると症状が増強し、運動への強い衝動が一次症状となる。睡眠に対する影響も両者で異なっており、restless legs 症候群では、終夜睡眠ポリグラフ検査で下肢の不随意運動を生じる周期性四肢運動障害が高頻度で合併するために診断の一助となる。また、薬剤性のアカシジアと restless legs 症候群ではともに原因薬剤の減量・中止が原則となるが、治療薬については、アカシジアでは中枢性抗コリン薬や遮断薬、restless legs 症候群ではドパミン受容体作動薬と有効な薬剤が異なるため、鑑別が重要である<sup>16)</sup>。

### (3) 遅発性ジスキネジアとの鑑別

遅発性ジスキネジアは抗精神病薬の慢性投与、すなわち通常は数カ月以上継続投与した後に生じる不随意運動である。主に口、頬、舌、下顎など顔面周囲に生じ、時に四肢、躯幹に舞踏病様の不随意運動として発現する場合もある。同様に、通常は抗精神病薬を数カ月以上継続投与した後に生じる遅発性アカシジアはこの遅発性ジスキネジアを合併しやすく、またアカシジア自体が遅発性ジスキネジアの前駆症状として出現することもある<sup>17)</sup>。下肢や躯幹に生じる遅発性ジスキネジアではアカシジアにみられる静座不能との鑑別が必要だが、患者はこの不随意運動に対する苦痛をアカシジアほどには訴えず、苦痛の軽減のために歩き回ることもない。また、遅発性ジスキネジアで生じる運動は不随意運動であるが、アカシジアの運動亢進は苦痛の軽減の

ための歩き回るなどの随意運動である<sup>18)</sup>。

#### (4) 非薬剤性のアカシジア

アカシジアは薬剤の投与によるものだけではなく、脳炎、脳炎後パーキンソン症候群、パーキンソン病、両側前頭部の外傷といった中枢神経系の疾患でも発現する。これらによるアカシジアと薬剤性のアカシジアとの鑑別は、アカシジアの出現前に抗精神病薬やアカシジアを発現させうる薬剤が投与されていることや、投与と発症時期や臨床経過に時間的な関連が認められることで区別できる。薬剤の投与時期が不明瞭な患者や多種類の薬剤が併用投与されている患者、あるいは他の身体疾患を有している患者で慢性アカシジアがみられる場合には、アカシジアの原因が判別困難となる症例もある。

### 5. 治療方法

医薬品誘発性アカシジアは、薬剤による副作用であるので、その発現予防が最善の対策である。2015年に公表された統合失調症薬物治療ガイドライン<sup>19)</sup>によると、その予防には、高力価かつ高用量の定型抗精神病薬は避け、非定型抗精神病薬を選択するよう記載している。非定型抗精神病薬内での選択については、上記ガイドラインでは特定の薬剤の推奨はなしとしているが、副作用の発現頻度の章を参照し、用いるべき抗精神病薬を検討するのが現実的であろう。

医薬品誘発性の急性アカシジアが発症した場合、上記ガイドラインではアカシジアの症状が軽度であれば、患者と十分に話し合った上で、内服している抗精神病薬の減量を行うことを推奨している。また、高力価高用量の定型抗精神病薬が処方されている場合には、非定型抗精神病薬への変更を推奨している。

モーズレー処方ガイドライン第 13 版<sup>20)</sup>によると、抗精神病薬の減量が無効または適切でない場合には、クエチアピンやオランザピンに切り替えることを推奨している。この場合も可能な限り低用量とすることが望ましいとしている。ただし、アカシジアはときに強い不安焦燥を認め、緊急で対応しなければならない場面にしばしば遭遇する。精神科救急医療ガイドライン 2015 年版<sup>21)</sup>では、エビデンスが乏しいとしながらもビペリデンの筋注を診断的治療目的で用いるのが望ましいとしている。そして抗精神病薬の減量や変更がその精神症状から困難、あるいは減量や変更を行ってもアカシジアの改善がみられない場合には、対症的な薬物療法を行わざるをえない。ビペリデンやトリヘキシフェニジルといった中枢性抗コリン薬は本邦では一般にアカシジアの治療に用いることの多い薬剤であり、その有効性については報告があるが、排尿障害、便秘、口渇などの身体症状、せん妄、記憶障害、認知障害などの精神症状の発現のリスクがあるため、益と害の観点から安易に慢性的に用いるべきではない。

モーズレー処方ガイドライン第 13 版<sup>20)</sup>では、対症的な薬物療法として、遮断薬であるプロプラノロールを推奨している。遮断薬の中でもプロプラノロールは、脂溶性でかつ非選択的であり中枢移行性に優れており、有効性が認められると考えられる<sup>22,23)</sup>。ただし、プロプラノロールを用いる際、喘息は禁忌であり徐脈や低血圧にも十分に注意する必要がある。プロプラノロールはアカシジアに対して適応外使用であるため、使用の際は患者に十分な説明と同意を得る必要がある。

プロプラノロールが無効あるいは使用できない場合、モーズレー処方ガイドライン第 13 版<sup>20)</sup>では、ミルタザピンやミアンセリンの使用を治療選択肢としてあげている。いずれの薬剤も 5-HT<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を持つが、それらは医薬品誘発性のアカシジアに対し有効であるとの系統的レビューが報告されており<sup>24)</sup>、治療選択肢となりえるだろう。しかし、上記のプロプラノロールと同様にアカシジアに対して適応外使用となるため、注意しなければならな

い。

その他、医薬品誘発性の急性アカシジアの対症薬として、クロナゼパム、シプロヘプタジン、ビタミン B6 などがいずれも小規模な二重盲検プラセボ比較試験にて効果的である可能性が示唆されている<sup>19)</sup>。しかし、エビデンスレベルとしては十分ではなく、また、これらも本邦ではアカシジアに対し適応外使用であるため、使用する場合は患者と治療意思決定の共有を行うべきであろう。特にクロナゼパム<sup>25)</sup>などのベンゾジアゼピン受容体作動薬は、アカシジアと精神運動興奮とを区別しがたい場合や極度の不安を伴う場合には臨床的に有用である。ただし、ベンゾジアゼピン受容体作動薬は中枢性抗コリン薬と同様に、慢性投与による副作用や依存の問題が発生する可能性があり、長期連用は避けるべきである。

次に遅発性アカシジアの治療についてであるが、これは急性アカシジアの治療と比較して難渋する点が多い。治療の原則は急性アカシジアの場合と同様であり、可能であれば原因薬物の減量や中止を検討する。また、定型抗精神病薬が使用されている場合には、非定型抗精神病薬に変更を検討する。ただし、急性アカシジアと異なり、中枢性抗コリン薬は無効あるいは悪化する場合があり<sup>26)</sup>、注意が必要である。

## 6. 典型的症例概要

### 【症例 1】40 代女性

20 歳時に幻聴と被害妄想を主訴に A 病院を受診し、統合失調症と診断された。抗精神病薬内服による外来通院加療をしており、10 年前からはリスペリドン 2 mg/日のみで陽性症状は概ね安定していた。1 年ほど前から内服が不定期となり、幻聴や被害妄想などの陽性症状が再燃し、A 病院に医療保護入院となった。入院時にリスペリドン 4 mg/日に増量し、幻覚・妄想は徐々に改善を

認めていた。

入院 2 週間後より夜間を中心に落ち着かない様子が見られるようになり、看護師に安静を指示されるも病棟内を歩き回り、易怒的な態度が見られるようになった。担当医が統合失調症の症状が悪化したと判断し、リスペリドンを 6 mg/日に増量したところ、翌日からさらに興奮が激しくなり、「そわそわして気が狂いそうになる。死にたい」と強く訴えるようになり、夜間に病棟で大声を上げるようになった。当直医が診察したところアカシジアが疑われ、同日よりリスペリドンを 4 mg/日に減量し、ビペリデン 2 mg/日を内服投与したところ、興奮等の症状は軽減した。翌日以降も、「そわそわしてじっとしてられない」「足がむずむずして辛い」とアカシジアが残存したため、リスペリドン 4 mg/日を中止し、オランザピン 10 mg/日に切り替えたところ、アカシジア症状は著明に改善した。その後ビペリデンは中止とし、オランザピンを 5 mg/日まで減量したが、幻覚妄想の悪化を認めず、1 ヶ月後に自宅退院となった。

## 7 . 引用文献・参考資料

- 1) Iqbal N, Lambert T, Masand P: Akathisia: Problem of History or Concern of Today. *CNS Spectr* 12(9 Suppl 14):1-16 (2007)
- 2) Moos DD, Hansen DJ: Metoclopramide and extrapyramidal symptoms: a case report. *J Perianesth Nurs* 23(5):292-299 (2008)
- 3) 辻陽子, 弥山秀芳, 上村祐子, 北中直子, 米田篤司, 三箇山宏樹, 太田由子, 寺村重郎, 榎木晋, 堀越順彦, 山田正法, 松浦節, 北出浩章, 森毅, 奥野雅史, 小倉徳裕, 高田秀穂: 癌の緩和ケアで使用した制吐剤によって惹起された薬原性アカシジアの3例. *癌と化学療法* 33(2): 267-269 (2006)
- 4) 堀口淳, 山下英尚, 倉本恭成, 水野創一: アカシジアの最近の動向. *日本神経薬理学雑誌* 19:1-19 (1999)
- 5) Barnes TR: A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 154:672-676 (1989)
- 6) 稲田俊也, 野崎昭子: BAS 日本語版【薬原性錐体外路症状(EPS)の軽減に向けて その病態と治療】薬原性錐体外路症状の適正な評価. *臨床精神薬理* 5(1):31-38 (2002)
- 7) 上村誠: 薬原性急性アカシジアの病態 薬原性錐体外路症状 (EPS) と病態的に同根か *臨床精神薬理* 5(1):39-45 (2002)
- 8) Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt T, Bäckers L, Rothe P, Cipriani A, Davis J, Salanti G, Leucht S: Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* (2019)
- 9) Miller del D, Caroff SN, Davis SM, Rosenheck RA, McEvoy JP, Saltz BL, Riggio S, Chakos MH, Swartz MS, Keefe RS, Stroup TS, Lieberman JA: Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry* 193(4):279-288 (2008)
- 10) Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 353(12):1209-23 (2005)
- 11) Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, Gheorghe MD, Rybakowski JK, Galderisi S, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, López-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindfors N, Riecher-Rössler A, Grobbee DE; EUFEST study group: Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 29;371(9618):1085-97 (2008)
- 12) Suzuki Y, Watanabe J, Fukui N, Ozdemir V, Someya T: Hypoglycemia induced by second generation antipsychotic agents in non-diabetic schizophrenic patients. *BMJ* 338:a1792 (2009).
- 13) 八木剛平, 稲田俊也, 神庭重信: アカシジアの診断と治療 - とくに精神症状との関連について - . *精神科治療学* 6:13-26 (1991)
- 14) 田中輝明, 井上猛, 鈴木克治, 北市雄士, 増井拓哉, 傳田健三, 小山司: 抗うつ薬による activation syndrome の臨床的意義 - 双極スペクトラム障害の観点から - . *精神神経学雑誌* 109:730-742 (2007) ?



- 15) Ekblom KA: Restless legs syndrome. *Neurology* 10:868-873 (1945)
- 16) Walter AS, Hening W, Rubinstein M, Chokroverty S: A clinical and polysomnographic comparison of neuroleptic-induced akathisia and the idiopathic restless leg syndrome. *Sleep* 14:339-345 (1991)
- 17) Kahn EM, Munetz MR, Davis MA, Schulz SC: Akathisia: Clinical phenomenology and relationship to tardive dyskinesia. *Compr Psychiatry* 33:233-236 (1992)
- 18) Chung WSD, Chiu HFK: Drug-induced akathisia revisited. *Br J Clin Pract* 50:270-278 (1996)
- 19) 日本神経精神薬理学会: 統合失調症薬物治療ガイドライン . 第5章 その他の臨床的な問題 . 医学書院 , 東京 , 117-132 (2016)
- 20) Taylor DM, Barnes TR, Young AH: The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry 13<sup>TH</sup> EDITION. Chapter 1 Schizophrenia and related psychoses. Akathisia. Wiley-Blackwell, London, 94-97(2018)
- 21) 杉山直也 , 平田豊明: 精神科救急医療ガイドライン 2015 年版 . 第4章 薬物療法 . へるす出版 , 東京 , 102-103 (2016)
- 22) Dupuis B, Catteau J, Dumon J-P, Libert C, Petit H: Comparison of propranolol, sotalol, and betaxolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Am J Psychiatry* 144:802-805 (1989)
- 23) Zubenco GS, Lipinski JF, Cohen M, Barreria PJ: Comparison of metoprolol and propranolol in the treatment of akathisia. *Psychiatry Res* 11:143-149 (1984)
- 24) Laoutidis ZG, Luckhaus C: 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonists for the treatment of neuroleptic-induced akathisia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 17:823-832 (2014)
- 25) Horiguchi J, Nishimatsu O: Usefulness of antiparkinsonian drugs during neuroleptic treatment and the effect of clonazepam on akathisia and parkinsonism occurred after-antiparkinsonian drug withdrawal: A double-blind study. *Jpn J Psychiatr Neurol* 46:733-739 (1992)
- 26) Burke RE, Kang UJ, Jankovic J, Miller LG, Fahn S: Tardive akathisia: an analysis of clinical features and response to open therapeutic trials. *Mov Disord*. 4(2):157-75 (1989)

**参考 1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、  
医薬品医療機器等法）第 68 条の 10 に基づく副作用報告件数（医薬品別）**

**注意事項**

- 1) 医薬品医療機器等法 第 68 条の 10 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を列記したもの。  
注)「件数」とは、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) 医薬品医療機器等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. 22.1 に記載されている用語（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 29 年度	アカシジア	タペンタドール塩酸塩	3
		アリピプラゾール	2
		パリペリドン	2
		プレガバリン	2
		アセナピンマレイン酸塩	1
		オランザピン	1
		スルピリド	1
		トラマドール塩酸塩	1
		ハロペリドール	1
		フェンタニル	1
		プロナンセリン	1
		ペロスピロン塩酸塩水和物	1
		メサドン塩酸塩	1
		合計	
平成 30 年度	アカシジア	アセナピンマレイン酸塩	5
		リスペリドン	5
		ハロペリドール	3
		エチゾラム	2
		オランザピン	2
		アミトリプチリン塩酸塩	1
		アリピプラゾール	1
		エリプリンメシル酸塩	1
		クエチアピンフマル酸塩	1
		クロチアゼパム	1
		クロルプロマジン塩酸塩	1
		コデインリン酸塩水和物（1%以下）	1
		スピロラクトン	1
		スルピリド	1

	セレコキシブ	1
	トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤	1
	プラミペキソール塩酸塩水和物	1
	プレガバリン	1
	プロクロルペラジンマレイン酸塩	1
	プロナンセリン	1
	プロマゼパム	1
	プロメタジン塩酸塩	1
	マプロチリン塩酸塩	1
	ロキソプロフェンナトリウム水和物	1
	塩酸メトクロプラミド	1
	合計	37

## 参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.22.1 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16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・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、薬機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。

下記にMedDRAのPT (基本語) である「アカシジア」とそれにリンクするLLT (下層語) を示す。

また、MedDRA でコーディングされたデータを検索するために開発された MedDRA 標準検索式 (SMQ) には、「アカシジア (SMQ)」が「錐体外路症候群 (SMQ)」の下位のサブ SMQ としてあるので、これを利用すれば MedDRA でコーディングされたデータから包括的な症例検索が実施することができる。

名称	英語名
PT : 基本語 (Preferred Term) アカシジア	Akathisia
LLT : 下層語 (Lowest Level Term) アカシジア増悪 運動不穏 強迫性運動過多	Akathisia aggravated Motor restlessness Motor unrest compulsive