

(案)

令和3年10月15日
第13回重篤副作用総合対策検討会
資料2-7

重篤副作用疾患別対応マニュアル

ジスキネジア

平成21年5月
(令和3年〇月改定)
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。

○日本神経学会マニュアル作成委員会

服部 信孝	順天堂大学医学部附属順天堂医院
西岡 健弥	順天堂大学医学部附属順天堂医院
渡辺 宏久	藤田医科大学病院
前田 哲也	岩手医科大学病院
富山 誠彦	弘前大学病院

(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	大阪医科薬科大学薬学部臨床薬学教育研究センター教授
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 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 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	東京女子医科大学内科学呼吸器内科学分野 教授・基幹分野長
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、

- 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。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>

ジスキネジア

英語名： Dyskinesia, Tardive dyskinesia



A. 患者の皆様へ

ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ずしも起こるものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」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、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

自分の意思とは無関係に身体に異常な動きが起こることを不随意運動といいます。不随意運動にはジスキネジアというものがあり、これは医薬品の服用に関連して起こる場合があります。典型的なジスキネジアは口や舌、頬などに起こることが多いですが身体の他のところにも出る場合があります。さらに色々な不随意運動が複雑に混じって起こる場合もあるので、典型的ではない場合でもジスキネジアと判断されることがあります。抗精神病薬やパーキンソン病治療薬などの医薬品を服用していて、ジスキネジアなど不随意運動ではないかと思うような症状はみられた場合には、

自己判断で服薬を中止せずに速やかに医師・薬剤師に連絡してください。

「繰り返し唇をすぼめる」「舌を左右に動かす」「口をもぐもぐさせる」「口を突き出す」「歯を食いしばる」「目を閉じるとなかなか開かずしわを寄せている」「勝手に手が動いてしまう」「足が動いてしまっって歩きにくい」「手に力が入って抜けない」「足が突っ張って歩きにくい」

1. ジスキネジアとは？

ジスキネジアは、自分の意思とは無関係に身体が勝手に動いてしまう不随意運動の一種です。不随意運動には様々な種類があります。ジスキネジアはいろいろな医薬品の使用に関連して出現することがあり、二種類の頻度の高いものがあります。

一つは、遅発性ジスキネジアといわれる不随意運動です。これは抗精神病薬などを長期間使用していると出て来るものです。遅発性ジスキネジアの症状は、「繰り返し唇をすぼめる」「舌を左右に動かす」「口をもぐもぐさせる」「口を突き出す」「歯を食いしばっているような動作」「目を閉じるとなかなか開かずしわを寄せている」などの口周囲の症状が多いですが、「勝手に手が動いてしまう」「足が動いてしまっって歩きにくい」「手に力が入って抜けない」「足が突っ張って歩きにくい」「筋肉が突っ張って姿勢が変になってしまう」、など手足に起こることもあります。これらの症状の一部はジストニアといって筋肉の異常な突っ張りを起こし姿勢が変化してしまうような症状も含まれます。ジストニアがジスキネジアの症状の一部として起こる場合もありますし、ジストニアがむしろ目立って出てくることもあります。いずれにせよ薬剤の副作用として対処することが重要ですので注意が必

要です。さらに患者さんによっては、じっと坐っていられず絶えず足や手を動かし、足を組んだりはずしたり・手の回内回外（ドアノブを回すような動き）を繰り返したり・椅子から立ったり座ったり、など同じ動きを絶えず繰り返さずにはいられないという症状（アカシジア）が同時に出ていることがあります。このようにジスキネジアの診断は複雑である場合が多いので、不随意運動がジスキネジアかどうかを判定するには不随意運動の判定に熟練した医師の診察を要することもあります。

もう一つは、パーキンソン病の患者さんでパーキンソン病治療薬に関連して不随意運動が起こることがあります。L-ドパ誘発性ジスキネジアといわれ先に紹介した遅発性ジスキネジアとは異なるものです。この種類のジスキネジアでは舞踏運動といい、顔や頭、もしくは手足や胴体の色々なところにあたかも踊っているかのような不随意運動が多くみられます。「身体のどこかにグネグネとした動きが多くなった」ということも多いです。まれにジストニア症状が足の指に出ることがあります足の指が反り返り突っ張る症状が出ます。こちらはパーキンソン病診療に慣れている専門医の診察が必要となることが多いです。

2. 早期発見と早期対応のポイント

これらの症状は早期発見することと適切な対応をすることで重症になることを防ぐことができます。そのため、抗精神病薬やパーキンソン病治療薬を服用中の方はこのような動きが出現しないか日頃から注意しましょう。もしこのような不随意運動の症状に気がついたら、主治医に早めに相談することをお勧めします。すぐに重症化するものではありませんので、慌てることはありませんが早めに主治医に相談をしましょう。患者さん本人が気づかないうちに症状が出ていることもありますので、ご家族の方も注意深く様子を観察し不随意運動が起きていないかどうか注意しましょう。



※ 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

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. 医薬品による不随意運動

遅発性症候群 (tardive syndromes) は、3 か月以上にわたる精神病薬の使用に関連しておこる不随意運動で、身体の複数の部位に起こり得る不随意運動であり、かつ薬剤以外に不随意運動を起こす可能性のある原因がない状態である (Schooler NR, et al. 1982)。この遅発性症候群に含まれる遅発性ジスキネジアは顔面や舌に常同的な比較的素早い動きが反復するものであり (oral-lingual-buccal dyskinesia)、口をもぐもぐさせて舌を出す動きが典型的である。そして、体幹部や四肢にも比較的はやい不随意運動が出ることもあり、さらに舞踏運動、ジストニア、振戦、バリズム、アテトーゼ、チック、ミオクローヌスなど症候的に多様な不随意運動が複合してみとめられる。遅発性ジスキネジアのタイプは、72%が口・頬・舌のジスキネジア (古典的遅発性ジスキネジア) が72%で最も多く、他に遅発性振戦 (30%)、遅発性アカシジア (22%)、遅発性ジストニア (16%)、遅発性チック (4%)、遅発性ミオクローヌス (1%) がみられ、35%は2 つ以上の遅発性不随意運動の組み合わせであった (Ortí-Pareja M, et al. 1999)。以下に様々な種類の不随意運動を紹介するが、判定には専門的知識や熟練を要する場合も多い。

振戦

身体の一部または全身に生じる素早く常同的かつ律動的な反復運動である。

舞踏運動

顔面、四肢、体幹に及ぶ全身性のリズムの一定しない振幅の大きな不随意運動である。

バリズム

上肢あるいは下肢を投げ出すように、あるいは放り出すように動く不随意運動である。多くの場合、視床下核の病変を原因とし病変の対側の半身に症状が出る (ヘミバリズム)。

ジストニア

身体の一部あるいは全身の持続的に筋収縮が起こり、捻転や反復を伴

う身体の異常な姿勢を来すことがある。

チック

単一の筋または複数の筋に起こる短時間で素早く反復する、無目的に見える常道的な運動である。ミオクローヌスや舞踏症と判別が困難なことがある。

ミオクローヌス

素早くピクツとするような電撃的な動きで時間的にも出現する部位も不規則である。

アテトーゼ

アテトーゼは四肢遠位部にみられるゆっくりとした筋緊張の変動と定義される。典型例では手指をばらばらにくねらせるような運動で回転性のよじるような動きとして観察される。

アカシジア(静坐不能)

厳密には不随意運動ではないが抗精神病薬の副作用として合併することが多い。じっとしていられず、いつも動きたくなる。動くときと安心する。落ち着きがないという心理状況である。

ここでは臨床的に頻度の高いジスキネジアとして、抗精神病薬(ドパミン受容体をブロックする作用)の使用に関連する遅発性ジスキネジア(tardive dyskinesia)とパーキンソン病治療薬に関連したジスキネジアの二種類を紹介する。

2. 遅発性ジスキネジア(tardive dyskinesia)

1) 早期発見と早期対応のポイント

遅発性ジスキネジアは予防が重要であるが症状の早期発見も重要である。症状の寛解率は遅発性ジスキネジアの重症度と回復までの時間に反比例するといわれており、難治化を防ぐには早期に察知し対応を開始する必要がある(Mathews M, et al. 2005, Bhidayasiri R, et al. 2011, Aia PG, et al. 2011)。患者自身にこの副作用のことを投薬開始時に説明しておくことも早期発見に重要である。軽度の場合、患者本人はジスキネジアに気づいていな

い場合があり、「変な癖」だと思い見過ごされることもあるので家族にも説明をしておくことが望ましい。

2) 患者・患者の家族指導の注意点

[患者指導の実際]

投薬を開始する時点で出現し得るジスキネジアの症状を説明し、もし出現した場合にはすみやかに相談するように指導する。患者が理解しにくい・応答が信頼性に欠ける場合などは家族によく説明をしておく。副作用は誰にでも起こるものではないがすぐに主治医に相談してもらうように指導する。類似の症状は正常な加齢でも出現し得るものであり必ずしも薬の副作用とは限らないこともあるが、副作用である場合には早めに対処をする必要があることを説明しておく。

典型的なジスキネジアの症状である繰り返し唇をすぼめる・舌を左右に動かす・口をもぐもぐさせる・舌を突き出す、などの症状に気がいたら、すみやかに主治医に知らせるように指導する。また、一部の患者で、勝手に手が動いてしまう・足が動いてしまったり歩きにくい等の症状を呈する事もある。さらに、患者によっては、じっとしていられず同じ動きをくりかえしていることがある（アカシジア）。足を組んだりはずしたり・手の回内回外（ドアノブを回すような動き）を繰り返したり・椅子から立ったり座ったり等と同じ動きを繰り返さずにはいられないという状態になったら、主治医に連絡することを指導する。ジスキネジアは興奮しているときやストレスが強くかかっている状況では症状が強く出たりするので心理状況などで増悪がないかどうかも確認する。一方、睡眠中には消失することも特徴である。遅発性ジストニアの場合は、全身に及ぶこともあるが顔面や頸部に起こることが多く、頸部後屈をみとめることがある。

[患者家族等への指導]

患者とほぼ同じ内容の説明を行う。患者自身がジスキネジアにより生活に支障を感じていない場合症状を気に留めないことがあるので、家族にもよく観察して頂き、もしジスキネジアのような症状があった場合には早め

に主治医に相談するように指導する。また、ジスキネジアの治療経過で、もともと内服している抗精神病薬などの薬剤を減量・中止することがあり、精神科疾患の悪化が起きないかをやはり家族が注意深く観察する必要性についても指導する。

3) 副作用の概要

抗精神病薬の関連する遅発性ジスキネジア (tardive dyskinesia) は、2-3 か月以上の抗精神病薬の使用で出現する。制吐剤などの消化器官用薬や抗てんかん薬・抗うつ薬等によっても起こることがある。

○ 症状

抗精神病薬などを投与中の患者において典型例ではジスキネジア症状 (舌を突き出す、なめずり、舌鼓、口唇をすぼめる、口をもぐもぐとさせる、しかみ面、瞬目を繰り返す、額のしわ寄せ、チック運動など) を呈する。

精神疾患による症状である習慣性の動き (habits) ・常同症 (stereotypy) ・強制行動 (compulsion) ・無動 (akinesia) ・うつ症状としての無気力・カタトニア・カタプレキシーなどジスキネジアと区別が一見すると困難な場合もある。患者の経過を知り診療している医師にはそれほど困難ではない場合が多いが、まれに精神疾患の専門医にコンサルトを要する場合がある。

遅発性ジスキネジアの症状部位は舌・口唇・下顎が多い。従って、繰り返し唇をすぼめる・舌を左右に動かす・口をもぐもぐさせる・口を突き出す等という症状で始まる。頸部体幹および四肢に症状が拡がり、ジストニア様運動や舞踏様運動がみられることもある。アカシジアを伴っていることがあり、自覚的にじっとしてられないという感覚で動くことでそのストレスから解放されるといふ精神的特色および同じ動きを何度も繰り返さずにはられないという運動的特色を併せ持つ症状 (アカシジア) を伴う。アカシジアは薬剤の副作用が原因であることがほとんどであるため、アカシジアを伴う場合は遅発性ジスキネジア (つまり薬剤性) の可能性を支持することになる。

○発症までの経過

米国精神医学会の作成による診断基準「精神障害の診断と統計マニュアル」(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) 第5版(DSM-5)では「抗精神病薬の少なくとも2-3か月以上の使用に関連して発現する」とされる。発症のリスクには抗精神病薬の総投与量が関与しているとされており、投与開始後5-10年など長期使用例でも注意が必要である。ドパミン受容体遮断薬 dopamine receptor blocking agents (DRBA)を開始してすぐ(5日以内)で起こる急性の病態とは区別されている。

○発症頻度・リスクファクター

抗精神病薬による遅発性ジスキネジアの頻度は20-50%と報告されている(Waln, O, et al. 2013)。第一世代および第二世代抗精神病薬、あるいは制吐剤であるメトクロプラミドが遅発性ジスキネジアを引き起こす。第一世代抗精神病薬の継続的な曝露による遅発性ジスキネジアの推定年間発生率は、全体で5-6%(Glazer WM, 2000, Tarsy D, et al. 2006)、高齢者では10-25%(Woerner MG, et al. 1998, Jeste DV, et al. 1995)とされる。第二世代抗精神病薬(非定型抗精神病薬)の継続的投与による遅発性ジスキネジアの推定年間リスクは、全体で約4%(Correll CU, et al. 2008)、高齢者で5-7%という報告がある(Woerner MG, et al. 2011, O'Brien A, et al. 2016, Correll CU, et al. 2004)。第二世代抗精神病薬は第一世代抗精神病薬に比べて遅発性ジスキネジアのリスクを低減させると考えられていたが、最近の報告では必ずしも差はみられない。実際にオランザピンでも16.4%の遅発性ジスキネジアの頻度であったという報告もある。

リスク因子として、高齢、アルコール歴、女性、気分障害、てんかん、頭部外傷などの器質的な脳病変、糖尿病、抗精神病薬の総投与量、抗精神病薬の治療開始早期の錐体外路症状の合併などがある(Sethi KD, 2001, Soares-Weser K, et al. 2007)。高齢患者では3.2倍のリスク(Waln, O, et al. 2013)とされており、加齢は確実なリスクであるが性差や糖尿病については否定的な報告もあり一定の見解には至っていない。

○発生機序と薬剤ごとの特徴

発症機序は明確ではない。黒質線条体経路ドパミン D2 受容体の長期的な遮断の結果、ドパミン D2 受容体の感受性が亢進したことに起因するという仮説が有力視されている。抗精神病薬はドパミン遮断薬であるため遅発性ジスキネジアを発症するリスクが高い薬剤である。第一世代(定型)抗精神病薬は D2 受容体に強い親和性を持つために遅発性ジスキネジアの発現リスクが高いとされる。一方、第二世代(非定型)抗精神病薬も発現リスクはないわけではなく長期投与例でも十分に起こり得るため注意が必要である。アリピプラゾールはドパミン D2 受容体部分アゴニストを主要作用として、セロトニン 5-HT_{1A} 受容体アゴニスト作用やセロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用を併せ持つが遅発性ジスキネジアを発症することがある (Goyal R, et al. 2014)。制吐剤であるメトクロプラミドはドパミン D2 受容体作用を持つため遅発性ジスキネジアを起こすとされる (Rao AS, et al. 2010)。同様にプロクロルペラジン製剤やクロルプロマジン塩酸塩もリスクがあり注意が必要である。抗うつ薬での報告もあり、四環系抗うつ薬であるアモキサピンや選択的セロトニン取り込み阻害薬もしくはセロトニン・ノルアドレナリン取り込み阻害薬もまたアカシジアや遅発性ジスキネジアを発症する。リチウムは抗精神病薬との併用で遅発性ジスキネジアのリスクが上る報告がある他、単独治療でも遅発性ジスキネジアが起こったという報告もある (Ghadirian AM, et al. 1996, Konstantionos NF, et al. 2019)。抗てんかん薬では、少数例であるがラモトリギンやカルバマゼピンで報告がある他、フェニトインとの関連が報告されている (Maruga-Garrido M, et al. 2013, Ahmad S, et al. 1975, Yoshida M, et al. 1985, Zaatreh M, et al. 2001)。抗不安作用のある薬剤はバルビツレート、ベンゾジアゼピン、カルバメート、オピオイド、パロキセチン塩酸塩水和物やフルオキセチン(本邦未承認薬)などの抗うつ剤があるが、バルビツレートは遅発性ジスキネジアと関連する (Casey DE, et al. 1980)。ベンゾジアゼピン系であるクロナゼパムはその薬剤を中断された際にジスキネジアを生じる場合がある (Deik A, et al. 2012)。ベンゾジアゼピン系薬剤でも遅発性ジスキ

ネジアは起こり得る。遅発性ジスキネジアの原因となる薬剤のリストは最後に提示してある。

○臨床検査、画像所見、病理所見

遅発性ジスキネジアとするにあたり特徴的な検査所見やバイオマーカーはない。検査が必要となるのは以下に述べる他疾患の鑑別診断のためだけである。遅発性ジスキネジアと診断するには、臨床背景、臨床症状、そして除外診断を組み合わせた臨床診断が重要である。

4) 副作用の判別基準・判別方法

遅発性ジスキネジアを疑ったときは、不随意運動を呈する全ての疾患が鑑別に挙がる。ただし、他の所見から器質的疾患との鑑別はそれほど困難ではない。これらの疾患との鑑別に関する詳しい記載は成書を参照されたい。精神疾患の症状との鑑別や正常加齢でも起こり得る口唇ジスキネジア (senile oral dyskinesia) との鑑別はしばしば困難であるが、症状が軽度であれば経過観察を行うこともある。重症の場合は遅発性ジスキネジアに準じた治療を開始する。薬剤性遅発性ジスキネジアを支持する臨床所見を紹介する。歩行すると動きが改善するという特徴は、薬剤性ジスキネジアに多く見られ、他の原因のときには出現しにくい。眼球がジストニア運動により偏位する (oculogyric crisis) という現象は、薬剤性では起きるが、普通のジストニアでは起きにくい。アカシジアは薬剤性の事がほとんどで、アカシジアがある場合は薬剤性遅発性ジスキネジアであることが多い。このほか最低限考慮に入れるべき臨床的な項目としては、ウィルソン病・他に不随意運動の原因となる家族性疾患の除外である。

5) 治療法

症状出現時の治療

遅発性ジスキネジアに対する治療としては、原因薬剤の中止・他の薬剤への変更・不随意運動の対症治療について考慮する。

・原因薬剤の中止

可能であれば原因薬剤を極力中止する。薬剤中止が早期であるほど遅発性ジスキネジアの改善の可能性が高い。しかし、中止や減量については原疾患の症状の再発もしくは悪化の可能性を考慮し伸長に検討する必要がある。突然の中断により遅発性ジスキネジアを増悪させることもあるので注意が必要であり数週間から数カ月をかけて緩徐に薬剤を減量する必要がある。一方、離脱性のジスキネジアが起こることもあり注意を要する。

・他の薬剤への変更

遅発性ジスキネジアの対処が必要だが第一世代抗精神病薬を内服している場合や精神症状が重度であり抗精神病薬を減量しにくい場合には、非定型抗精神病薬への薬剤変更を検討するが十分なエビデンスはない (Bhidayasiri, et al. 2013)。現在、第一世代抗精神病薬による遅発性ジスキネジアを起こした患者を対象とした、様々な第二世代抗精神病薬の効果を比較したランダム化試験はない。

・不随意運動そのものへの治療

対症療法として薬物治療や手術治療が検討される。薬物治療については、様々な薬剤が効果を検証されているが効果を実証された薬剤は多くはない。

GABA 作動薬: クロナゼパムは遅発性ジスキネジアの症状の軽減に有効である (Sharma H. 2009, Fukasama T, et al. 2001)。American Academy of Neurology (AAN) のガイドラインでもレベル B に推奨されている (Bhidayasiri, et al. 2013)。

以下に紹介する薬剤は、遅発性ジスキネジアに有効性が報告されたものであるが、本邦では遅発性ジスキネジアに対して保険適応がない点に留意されたい。

アマンタジン塩酸塩: 遅発性ジスキネジアの治療としてアマンタジン塩酸塩は検討してもよい (Angus S, et al. 1997)。

テトラベナジン: 遅発性ジスキネジアの症状軽減の報告がある (Müller T. 2015)。

バルベナジン: 2017年4月に米国で遅発性ジスキネジアの承認を取得しており、2020年9月の米国精神医学会の「統合失調症患者の治療のための診療

ガイドライン（第3版）」でも遅発性ジスキネジアの治療に推奨されている（グレード1B）。本邦では、国内臨床試験（J-KINECT試験）でプラセボに比べて異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movement Scale: AIMS）の有意な改善が認められ、2021年4月に遅発性ジスキネジアを適応症として承認申請がなされた。

イチョウの葉エキス（Ginkgo Biloba）：遅発性ジスキネジアの治療に有用である（Bhidayasiri, et al. 2013）。

ビタミンE：効果ありという報告もあるが、有効性を示すにはデータが不十分である。

ビタミンB6：改善を示した報告がある（Lerner V, et al. 2007）。

プロプラノロール：改善を示した報告がある（Hatcher-Martin, et al. 2016）。

他には抑肝散、ゾニサミド、レベチラセタム、 ω -3-脂肪酸、メラトニン、ピラセタム、レスベラトロール（非医薬品）の効果を示した報告もある（Lerner PP, et al. 2015）。

ボツリヌス毒素：遅発性ジストニア（頸部および体幹部の局所ジストニア、眼瞼痙攣）を来す患者では、局所への治療としてボツリヌス毒素注射を行う。

外科治療：薬物治療で効果が得られない重症な遅発性ジスキネジアには、脳深部刺激療法 deep brain stimulation (DBS) を検討する。淡蒼球内節（globus pallidus internus: GPi）を標的とした DBS により遅発性ジスキネジアや遅発性ジストニアの改善を得た報告がある（Pouclet-Courtemanche, H, et al. 2016, Shaikh AG, et al. 2015, Mentzel CL, et al. 2012, Spindler MA, et al. 2013）。

これらを踏まえると、難治例の治療に際しては精神疾患の診療に関わる医師の他に、不随意運動の診療やその薬物治療およびボツリヌス治療が行える脳神経内科、そして脳神経外科医との連携が必要となる可能性がある。

予防治療

抗精神病薬や制吐剤を投与する場合には、遅発性ジスキネジアのリスクがあることを十分に把握した上で使用し、総投与量が多くなりすぎないように薬剤量を決定する。漫然投与にも注意を払うべきである。もし遅発性ジスキ

ネジアを生じた場合には早期に対処する必要があり、長期投与を行っている患者は定期的に遅発性ジスキネジアのスクリーニングを受けるべきである。患者と対面している際に視診を行い、顔面、口部、顎、そして四肢体幹に不随意運動を生じていないかを確認する。舌の視診も行う。座っている状態だけではなく、歩いている様子や立ち上がっている状態も確認することが重要である。不随意運動を生じている場合には、Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) を用いて評価する (Guy W. 1976)。

簡単に治療法をまとめると、

遅発性ジスキネジアは予防することが最も重要である。また早期発見と早期の対処により重症化を防ぐことができるので見逃しや見過ごしをしないように努める。治療は原因薬剤の減量や中断に加えて、対症療法を症状が生じている部位や重症度など患者の状況により検討する。

3. 抗パーキンソン病薬投与時のジスキネジア

この病態は、パーキンソン病患者の治療経過中に起こるものであるため脳神経内科医やパーキンソン病の診療を行っている医師にはよく知られた症状である。パーキンソン病治療薬であるレボドパ製剤に関連したジスキネジアの場合はレドパ誘発性ジスキネジアともよばれる。不随意運動の種類としては舞踏運動が多く、顔面、頭部、体幹、上肢、下肢と全身に及ぶが一人の患者においては出現する部位は一定することが多い。また、ときおりジストニアがみられることもあり、パーキンソン病薬の効果が切れた状態(オフ状態)に生じる場合は足趾に出やすく、薬の効果が得られている状態(オン状態)では顔面、頸部、体幹に多い。

1) 早期発見と早期対応のポイント

パーキンソン病患者は症状が進行して数年経過すると運動合併症を生じるようになる。運動合併症には、薬(レボドパ)を内服して3時間程度で効果が切れてしまいパーキンソン症状が再現してくるウェアリングオフ現象と、薬の効果の変動に伴って出てくる不随意運動(ジスキネジア)がある。レボド

パ製剤の内服治療を行っているパーキンソン病患者では、経過年数に関わらず薬の副作用や合併症が起こっていないかを確認する必要があるが、ジスキネジアについても診察中の視診を常時行うことが重要である。また、1日の中で症状が変動することから診察中はジスキネジアをみとめていなくても、自宅など院外でジスキネジア症状に気づく時間帯がないかどうかを積極的に問診することが重要である。患者さんや家族に不随意運動のような症状が気になったらその様子を動画に撮影して持参して頂くことを提案することも有効である。

2) 患者・家族指導の注意点

ジスキネジアは、パーキンソン病の病態つまりドパミン神経の変性の結果であると考えられる。ドパミン神経の変性により合成されたドパミンをシナプス前神経終末で保持する能力が失われる。その結果、シナプス間隙に大量のドパミンが放出されドパミン受容体が過剰に刺激されてしまうことがジスキネジアの病態である。

ジスキネジアそれ自体が日常生活に困っていないのであれば必ずしも薬剤を減量中断する必要はなく、患者にそのことを説明しておくことも重要である。患者は軽度であればジスキネジアに気づいていない場合もあり、また患者によってはジスキネジアが起こっている時間帯はむしろ薬が効いている時間帯であり身体の動きがよい状態の方を優先したいという場合も多い。日常生活に支障を及ぼすジスキネジア (troublesome dyskinesia) を生じている場合、具体的にはジスキネジアによる疲労や発汗、随意運動への支障や転倒のリスク、他人にジスキネジアを見られるときのストレスなどであるが、このような場合にはジスキネジアの軽減を図る。ジスキネジアが日常において患者に苦痛を与えているかどうかを確認することがポイントである。

[患者指導の実際]

レボドパ製剤など抗パーキンソン病薬を内服しているパーキンソン病患者にはまず問診と視診を行う。“身体のどこかにグネグネしたような動きが出ることはないか”、“おかしい動きをしていることがあるか” “動かそうとすると余計な不自然な動きを伴うことはないか” “落ち着きなくいつも動く

ようになるか”などを確認する。もしある場合には、ジスキネジアが多いのは薬の効いている時間帯(オン状態)なのか切れた時間帯(オフ状態)なのかも併せて問診する。ジスキネジアがある場合には、それによって何か日常生活に支障があるかどうかを伝えてもらうように指導する。薬に関連して起こるものではあるが、パーキンソン病の進行経過によるものであるため治療の失敗ではなく治療強化によりコントロールできる症状であることも説明する。

[患者家族等への指導]

ジスキネジアは誰にでも起こるというものではないが、抗パーキンソン病薬の治療を受けているパーキンソン病患者が、“身体のどこかにグネグネしたような動きが出る”、“おかしい動きをしている”“動かそうとすると余計な不自然な動きを伴う”“落ち着きなくいつも動くようになる”などの症状に気づいた場合はジスキネジアの可能性があるので、放置せずにまずは医師に相談してもらうように指導する。この症状は必ずしも深刻な経過の症状ではないこと、患者によっては薬の効果を実感できていることが重要でもあること、日常生活に支障を生じていなければ無理に薬を減量・中断しない場合もあることを説明指導しておく。基本的に患者と同様の説明内容である。

3) 副作用の概要

上述のように、パーキンソン病治療薬に関連したジスキネジアはパーキンソン病の病態の進行過程が関係する。過去にはレボドパ内服がジスキネジアを誘発するとしてレボドパ使用を極力避ける風潮もあったが、レボドパは運動症状の改善にはやはり有効な薬剤でありレボドパ使用がドパミン神経変性を助長するエビデンスはないと考えられている(Fahn S, et al. 2004)。実際に、レボドパの使用開始を遅らせただけでは運動合併症の発現は予防できなかったという観察研究の結果もある(Gilia R, et al. 2014)。そのため現在ではパーキンソン病の運動症状により日常生活に支障がある場合にはレボドパを躊躇せず使用すべきであるとされている。一方、早期から高用量のレボドパを使用するとジスキネジアの発現リスクが高くなるため、早期パーキンソン病の治療においてはレボドパ使用量が高用量になりすぎないよ

うにドパミン受容体作動薬やMAO-B阻害薬などを組み合わせて使用することが重要である (PD Med Collaborative Group. 2014)。若年のパーキンソン病患者ではジスキネジアの発現リスクが高いため特に留意する必要がある。ジスキネジアの予防に関してはレボドパが高用量にならないように注意を払うことが重要であり、レボドパを使用してはならないということではないと理解することが重要である。

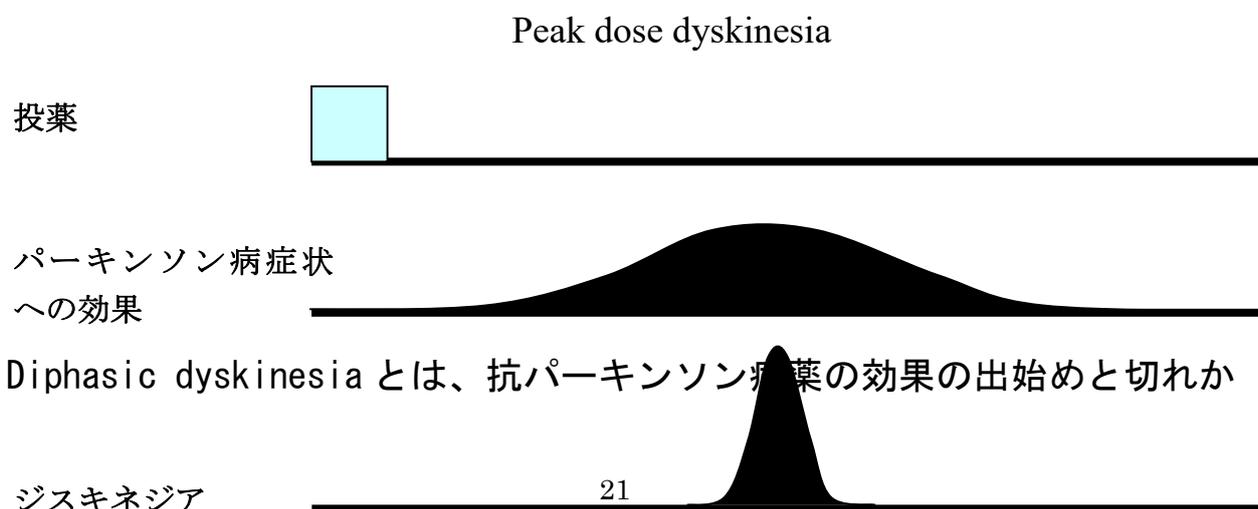
○ 症状

大半は舞踏運動様の不随意運動である。一部ジストニア様である。手足などが素早く動く舞踏運動、持続的に長い時間同じ肢位で筋肉が緊張しているジストニアなどが見られる。症状発現と投薬との時間関係から、以下のよう

にいくつかの種類に分けられている。

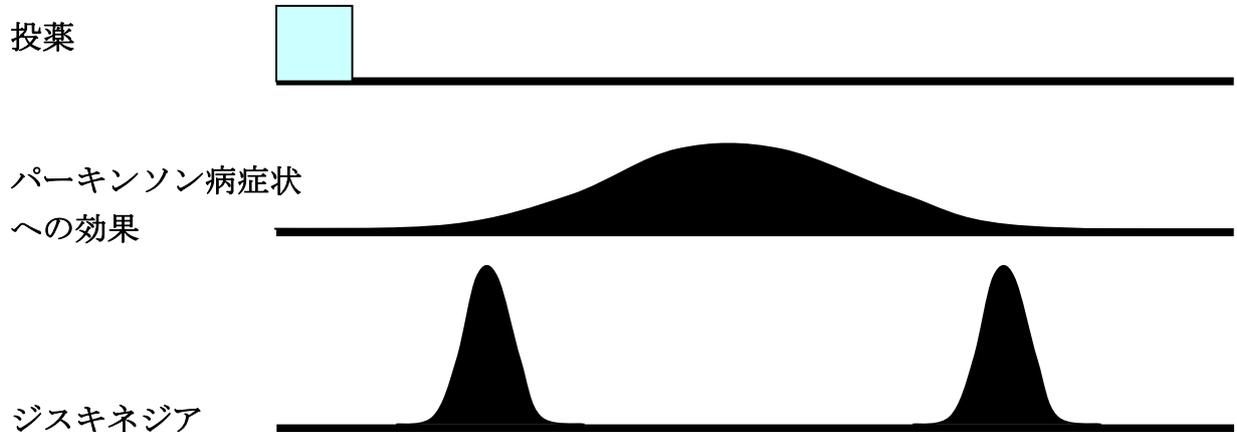
ピークドーズジスキネジア (Peak dose dyskinesia)、二相性ジスキネジア (diphasic dyskinesia)、オフドーズジストニア (ジスキネジア) off dystonia (dyskinesia) 等である。

Peak dose dyskinesia とは、抗パーキンソン病薬が過剰になった状態で生じる不随意運動であり、多くは舞踏運動様の動きを呈する。このタイプのジスキネジアは、抗パーキンソン病薬使用中に生じる最も頻度が高いジスキネジアである (Luquin et al, 1992)。パーキンソン症状が強い側にジスキネジアも現れやすいとされ、3種類のジスキネジアのうち最も頻度が高い。



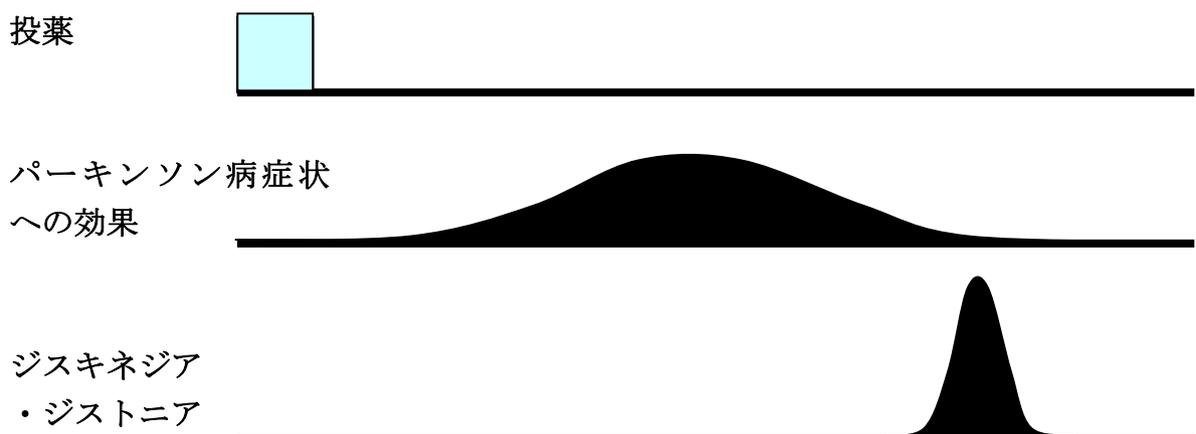
けの二つの段階に出るジスキネジアであるが、3種類のジスキネジアの中では頻度が低い。

Diphasic dyskinesia



Off dystonia (dyskinesia) とは、薬の効果が切れている時に生じる症状で、ジストニアの事が多い。ジストニアが下肢に出現する事が多く、痛みを伴うこともしばしばである。朝方の薬の効果が切れた時にでるので、early morning dystonia という名前で呼ばれることもある (Melamed et al, 1979)。かなり長い期間投薬を続けた患者で出現する。

Off dyskinesia/dystonia



抗パーキンソン病薬によるジスキネジアでは一般的に眼球運動にはジスキネジアは出ない。この点は薬剤性ジスキネジアと他の疾患での不随意運動

と鑑別するときに役立つ。ジストニアに関連した病態である oculogyric crisis (偏視発作) に注意する。この場合、一方向 (通常は上方) への偏視を来す眼筋の持続性の不随意運動である。ジスキネジアにより呼吸症状を訴えることがあるので患者が呼吸苦を訴えた場合にはジスキネジアが起きているのではないかと考える。(Zupnick et al, 1990, Rice et al, 2002, Vincken et al, 1984)。

○発症までの経過

パーキンソン病の運動合併症の症状であるウェアリングオフ現象やジスキネジアはパーキンソン病の運動症状が出現してからおよそ5年後とされている。

○発症頻度・リスクファクター

レボドパ治療の4-6年で36%程度に発症するという報告がある (Ahlskog JE, et al. 2001)。ジスキネジアはレボドパの用量依存性に出現し、若年発症・女性・治療開始時の重症度が高い・体重・レボドパ投与量が多いなどがリスクファクターである (Olanow CW, et al. 2013)。

○発生機序と薬剤ごとの特徴

発症機序としては、ドパミン受容体の波状刺激が原因と考えられているが確かな証拠はない。ドパミン神経はパーキンソン病の病態により減少するが、レボドパ製剤を投与し脳内でドパミンが合成されても、変性が進行している状態ではドパミン保持能力が失われているために、一度に放出されることでシナプス間隙のドパミン量の変動が大きくドパミン受容体が非生理的な刺激を受けることが原因として有力である。ジスキネジアの原因となる薬剤のリストは最後に呈示してある。

○臨床検査、画像所見、病理所見

レボドパ誘発性ジスキネジアと診断するのに特徴的な検査所見はない。臨床経過と診察でほとんど診断可能である。検査が必要となるのはパーキンソン病以外に不随意運動を呈する他疾患の除外診断が必要になった場合だが、こ

れは脳神経内科の専門医にコンサルトすることを勧める。ジスキネジアが出ているのがオン状態なのか、オフ状態なのか判定に困る場合があるが、症状の日内変動とジスキネジアの有無、時間や状態ごとのレボドパ血中濃度を測定および照らし合わせる事により、上述のパターンのどの型のジスキネジアかを定める助けになることがある。

4) 副作用の判別基準・判別方法

不随意運動の鑑別診断という意味ではジストニアや舞踏運動を呈する全ての疾患が鑑別に挙がるが、パーキンソン病の典型的な経過を呈している患者においてはそれほど鑑別困難ではない。経過や症状が複雑となり、抗パーキンソン病薬の内服コントロールや運動合併症に対する手術治療など専門的治療が必要となることが多いので、脳神経内科の専門医への紹介も検討する。

5) 治療法

このジスキネジアを疑ったときの治療の第一歩は、どのパターンのジスキネジアかを判別することである。

どのパターンかの鑑別

パーキンソン病のジスキネジアは診察中に症状が出現していない場合もあるため、判別が難しい場合もある。患者が気づいていない場合もある。患者がジスキネジアを訴えている場合、患者に日記をつけてもらうことも症状発現の時間把握に有効な場合がある。ジスキネジアの動きが大きくない場合にはとパーキンソン病の運動症状である振戦と見分けがつきにくい場合もある。医師が経時的に観察する・症状が起こっている際のビデオを撮像し見せてもらう・レボドパ血中濃度の測定などが必要な場合もある。

それぞれのパターンでの治療

それぞれのパターンにより対処法は異なる。パーキンソン病診療ガイドライン 2018 に各ジスキネジアへの対処に対する提言が記載されているので参照されたい。

・ Peak dose dyskinesia

レボドパの1回内服量を減らし過剰なドパミン刺激を軽減する策を試みる。レボドパの1回量を減らして頻回に飲むように飲み方を変えてみることも検討する。レボドパ減量によりオフ時もしくは1日のパーキンソニズムの改善が得られない場合には、作用時間の長いドパミンアゴニストを併用し持続的にドパミン受容体刺激を行うことを試みる。ドパミン受容体作動薬はジスキネジアを誘発する可能性はレボドパよりは少ないが、D1 受容体刺激作用のあるドパミン受容体作動薬はジスキネジア増悪させる可能性があることに注意する。エンタカポン、MAOB 阻害薬、イストラデフィリンなど併用している薬剤はジスキネジアを増悪させる可能性があるので減量中断する。アマンタジン (300 mg/日が本邦上限) を加えることも選択肢の一つである。これら内服治療でコントロールしきれない患者では、脳深部刺激療法やレボドパ・カルビドパ経腸投与法を検討する。

・ Diphasic dyskinesia

なるべくドパミン受容体刺激の変動幅を少なくする持続的ドパミン受容体刺激の治療概念に基づいて治療を行う。手術治療では脳深部刺激療法(視床下核刺激)を検討する。

・ Off dystonia (dyskinesia)

ウェアリングオフの治療指針に従い、オフ時間の短縮・消失を目指した治療を行う。早朝の off period dystonia に対しては起床時にレボドパをすぐに内服をする・作用時間の長いドパミン作動薬就寝前に服用するように調整する、などの対策を取る。ジストニア症状が治療困難な場合にはボツリヌス毒素治療や淡蒼球内節に対する脳深部刺激療法も考慮する。

予防治療

ジスキネジアの発現予防のためには発症早期の症例にレボドパを使用する際には高用量になりすぎないように注意することである。上述した発現リ

スクを踏まえた上で運動症状の治療を行う。400 mg/日もしくは 4-7 mg/kg/日のレボドパ内服量はジスキネジアの発現リスクを軽減に有効であったという報告がある (Olanow CW, et al. 2013)。

4. 典型症例

Peak dose dyskinesia を発症した例

40 歳代、男性 パーキンソン病

使用薬剤：	レボドパ・カルビドパ配合剤	レボドパとして 500mg
	セレギリン	7.5mg
	メシル酸ペルゴリド	750mg
	塩酸アマンタジン	150mg

使用期間： 5～15 年

29 歳 右手の使いにくさがあり、近医受診しパーキンソン病の診断で、レボドパ・カルビドパ配合剤 5 錠、メシル酸ブロモクリプチン 3 錠を開始。

30 歳 右足も引きずるようになる。

34 歳 症状が進行したため、塩酸アマンタジン (50mg) 3 錠 一日 3 回を追加した。

37 歳 歯ブラシが使いにくい、歩きにくいなどの症状が進行したため、メシル酸ペルゴリドを追加した。

40 歳 医薬品が効いていると手足が勝手に動いてしまう、医薬品の効果が切れるとかたくて歩けないという状態になった。

44 歳 ジスキネジアが増強し、医薬品が効いている時はかえっておかしな動きで歩きにくいという状態になった。

医薬品の調節を行ったが、46 歳の現在、十分満足できる薬物療法がないため、深部脳刺激療法 (DBS) を考慮中である。

5. 引用文献

遅発性ジスキネジア

遅発性ジスキネジアについて

Schooler NR, Kane JM. Research diagnoses for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 486–487.

Ortí-Pareja M, Jiménez-Jiménez FJ, Vázquez A, Catalán MJ, Zurdo M, Burguera JA, Martínez-Martín P, Molina JA; Grupo Centro de Trastornos del Movimiento. Drug-induced tardive syndromes. *Parkinsonism Relat Disord*. 1999; 5: 59-65.

Mathews M, Gratz S, Adetunji B, George V, Mathews M, Basil B. Antipsychotic-induced movement disorders: evaluation and treatment. *Psychiatry (Edgmont)*. 2005 Mar; 2: 36-41.

Bhidayasiri R, Boonyawairoj S. Spectrum of tardive syndromes: clinical recognition and management. *Postgrad Med J*. 2011; 87: 132-41.

Aia PG, Revuelta GJ, Cloud LJ, Factor SA. Tardive dyskinesia. *Curr Treat Options Neurol*. 2011; 13: 231-41.

抗精神病薬による遅発性ジスキネジア

Waln O, Jankovic J. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment. *Tremor Other Hyperkinet Mov(NY)*. 2013; 12: 3.

Glazer WM. Review of incidence studies of tardive dyskinesia associated with typical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61 Suppl 4:15.

Tarsy D, Baldessarini RJ. Epidemiology of tardive dyskinesia: is risk declining with modern antipsychotics? *Mov Disord*. 2006; 21: 589.

Woerner MG, Alvir JM, Saltz BL, et al. Prospective study of tardive dyskinesia in the elderly: rates and risk factors. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1521.

Jeste DV, Caligiuri MP, Paulsen JS, et al. Risk of tardive dyskinesia in older patients. A prospective longitudinal study of 266 outpatients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:756.

Correll CU, Schenk EM. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry* 2008; 21:151.

Woerner MG, Correll CU, Alvir JM, et al. Incidence of tardive dyskinesia with risperidone or olanzapine in the elderly: results from a 2-year, prospective study in antipsychotic-naïve patients. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36:1738.

O'Brien A. Comparing the risk of tardive dyskinesia in older adults with first-generation and

second-generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016; 31:683.

Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 2004; 161:414.

発症リスク

Sethi KD. Movement disorders induced by dopamine blocking agents. *Semin Neurol.* 2001; 21: 59-68.

Soares-Weiser K, Fernandez HH. Tardive dyskinesia. *Semin Neurol.* 2007; 27: 159-69.

抗精神病薬以外の薬剤による遅発性ジスキネジア

Goyal R, Devi SH. A case of aripiprazole induced tardivedyskinesia in a neuroleptic-naïve patient with two years of follow up. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2014; 12: 69-71.

Rao AS, Camilleri M. Review article: metoclopramide and tardive dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 31: 11-19.

Ghadirian AM, Annable L, B' elanger MC, Chouinard G. A cross-sectional study of parkinsonism and tardive dyskinesia in lithium-treated affective disordered patients. *J Clin Psychiatry.* 1996; 57: 22-28.

Fountoulakis KN, Tegos T, Kimiskidis V. Lithium monotherapy-induced tardive dyskinesia. *J Affect Disord.* 2019; 244: 78-79.

Madrugá-Garrido M, Mir P. Tics and other stereotyped movements as side effects of pharmacological treatment. *Int Rev Neurobiol.* 2013;112:481-494.

Zaatreh M, Tennison M, D'Cruz O, Beach RL. Anticonvulsants-induced chorea: a role for pharmacodynamic drug interaction? *Seizure.* 2001; 10: 596-599.

Ahmad S, Laidlaw J, Houghton GW, Richens A. Involuntary movements caused by phenytoin intoxication in epileptic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1975; 38: 225-231.

Yoshida M, Yamada S, Ozaki Y, Nakanishi T. Phenytoin induced orofacial dyskinesia. A case report. *J Neurol.* 1985; 231: 340-342.

Casey DE, Gerlach J, Magelund G, Christensen TR. gamma-Acetylenic GABA in tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry.* 1980;37: 1376-1379

Deik A, Saunders-Pullman R, Luciano MS. Substance of abuse and movement disorders: complex interactions and comorbidities. *Curr Drug Abuse Rev.* 2012; 5: 243-253.

遅発性ジスキネジアの治療

- Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ, Gronseth GS, Sullivan KL, Zesiewicz TA; American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013; 81: 463-9.
- Sharma H. Treatment of tardive dyskinesia by tetrabenazine, clonazepam and vitamin E. *Indian J Psychiatry*. 2009; 51: 162-163.
- Fukasawa T, Takahashi M, Otani K. A successful clonazepam treatment without tolerance in a patient with spontaneous oral dyskinesia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2001; 25: 1477-1480
- Angus S, Sugars J, Boltezar R, Koskewich S, Schneider NM. A controlled trial of amantadine hydrochloride and neuroleptics in the treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 88–91.
- Müller T. Valbenazine granted breakthrough drug status for treating tardive dyskinesia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015; 24: 737-742.
- Lerner V, Miodownik C, Kaptan A, et al. Vitamin B6 treatment for tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1648–1654.
- Hatcher-Martin JM, Armstrong KA, Scorr LM, et al. Propranolol therapy for tardive dyskinesia: a retrospective examination. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016; 32: 124-126.
- Lerner PP, Miodownik C, Lerner V. Tardive dyskinesia (syndrome): Current concept and modern approaches to its management. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015; 69: 321-334.
- Pouclet-Courtemanche H, Rouaud T, Thobois S, Nguyen JM, Brefel-Courbon C, Chereau I, Cuny E, Derost P, Eusebio A, Guehl D, Laurencin C, Mertens P, Ory-Magne F, Raoul S, Regis J, Ulla M, Witjas T, Burbaud P, Rascol O, Damier P. Long-term efficacy and tolerability of bilateral pallidal stimulation to treat tardive dyskinesia. *Neurology*. 2016; 86: 651-9.
- Shaikh AG, Mewes K, DeLong MR, Gross RE, Triche SD, Jinnah HA, Boulis N, Willie JT, Freeman A, Alexander GE, Aia P, Butefisch CM, Esper CD, Factor SA. Temporal profile of improvement of tardive dystonia after globus pallidus deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015; 21: 116-9.
- Mentzel CL, Tenback DE, Tijssen MA, Visser-Vandewalle VE, van Harten PN. Efficacy and safety of deep brain stimulation in patients with medication-induced tardive dyskinesia and/or dystonia: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2012; 73: 1434-8.
- Spindler MA, Galifianakis NB, Wilkinson JR, Duda JE. Globus pallidus interna deep brain

stimulation for tardive dyskinesia: case report and review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013; 19: 141-7.

Guy W. Abnormal Involuntary Movement Scale. In: *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology.* Washington, DC: US Government Printing Office; 1976:534–537.

Levodopa induced dyskinesia

Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, Olanow CW, Tanner C, Marek K; Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2498-508.

Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, Cham M, Amboni M, Cereda E, Fabbri M, Adjei P, Akassi J, Bonetti A, Pezzoli G. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain.* 2014; 137: 2731-42.

PD Med Collaborative Group, Gray R, Ives N, Rick C, Patel S, Gray A, Jenkinson C, McIntosh E, Wheatley K, Williams A, Clarke CE. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet.* 2014; 384: 1196-205.

Luquin MR, Scipioni O, Vaamonde J, Gershanik O, Obeso JA. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: clinical and pharmacological classification. *Mov Disord.* 1992; 7: 117-24.

Melamed E. Early-morning dystonia. A late side effect of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1979; 36: 308-10.

Zupnick HM, Brown LK, Miller A, Moros DA. Respiratory dysfunction due to L-dopa therapy for parkinsonism: diagnosis using serial pulmonary function tests and respiratory inductive plethysmography. *Am J Med.* 1990; 89: 109-14.

Rice JE, Antic R, Thompson PD. Disordered respiration as a levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002; 17: 524-7.

Vincken WG, Gauthier SG, Dollfuss RE, Hanson RE, Darauay CM, Cosio MG. Involvement of upper-airway muscles in extrapyramidal disorders. A cause of airflow limitation. *N Engl J Med.* 1984; 311: 438-42.

Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord.* 2001; 16: 448-58.

Warren Olanow C, Kieburtz K, Rascol O, Poewe W, Schapira AH, Emre M, Nissinen H, Leinonen M, Stocchi F; Stalevo Reduction in Dyskinesia Evaluation in Parkinson's Disease (STRIDE-PD) Investigators. Factors predictive of the development of

Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013; 28: 1064-71.

表 添付文書にジスキネジア等が記載されている主な薬剤(パーキンソン病治療剤によるジスキネジアは、遅発性ジスキネジアとは異なる病態であるが便宜上表中に含めてある)

ジスキネジア	舞踏病	ジストニア	アカシジア	薬効分類	一般名
		○		鎮静剤	デクスメトミジン
○	○			抗てんかん剤	カルバマゼピン
○	○				フェニトイン, -ナトリウム
○	○				フェニトイン・フェノバルビタール
○	○				フェニトイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン
○				パーキンソン病治療剤	レボドパ・カルビドパ水和物
○		○			イストラデフェリン
○		○			ゾニサミド
○		○			セレギリン
○		○			ラサギリン
○					サフィナミド

○					カベルゴリン	
○		○			プラミペキソール	
○					ブロモクリプチン	
○		○			ペルゴリド	
○					ロピニロール	
○		○			ロチゴチン	
○					アポモルヒネ	
○		○			エンタカポン	
○		○			オピカポン	
○		○	○	抗精神病薬	フェノチアジン系	クロルプロマジン
○		○	○			クロルプロマジン・プロメタジン
○		○	○			チオリダジン
○		○	○			トリフロペラジン
○		○	○			フルフェナジン
○		○	○			プロクロルペラジン
○		○	○			プロペリシアジン
○		○	○			ペルフェナジン
○		○	○			

○		○	○			レボメプロマジン
○			○			スピペロン
○			○			チミペロン
○		○	○			ハロペリドール
○		○	○			ブロムペリドール
○			○			フロロピパミド
○			○			モペロン
○		○	○			スルトプリド
○			○			スルピリド
○			○			チアプリド
○		○	○			ネモナプリド
○		○	○			アリピプラゾール
○		○	○			オランザピン
○	○	○	○			クエチアピン
○		○	○			ペロスピロン
○		○	○			リスペリドン
			○			その他 オキシペルチン

抗精神病薬

○		○	○			カルピプラミン	
○		○	○			クロカプラミン	
○			○			ゾテピン	
○			○			ピモジド	
○		○	○			モサプラミン	
○			○	抗うつ薬	三環系抗うつ剤	アモキサピン	
			○			イミプラミン	
			○			クロミプラミン	
			○		四環系抗うつ剤	セチプチリン	
			○			マプロチリン	
			○			ミアンセリン	
			○		その他の抗うつ剤	セルトラリン	
			○			ドスレピン	
			○			パロキセチン	
			○			フルボキサミン	
○			○			ミルナシプラン	
○	○					中枢神経興奮剤	メチルフェニデート

	○			躁病・躁状態治療剤	リチウム
○		○		その他の中枢神経系用薬	ドネペジル
	○			血圧降下剤	メチルドパ
		○		血管収縮剤	スマトリプタン
○				その他の消化器官用薬	インフリキシマブ
○					メトクロプラミド
	○			卵胞ホルモン及び黄体ホルモン剤	エストラジオール（フェミエスト；高用量のみ）
○				その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬	プロピベリン
○				抗ウイルス剤	ホスカルネットナトリウム水和物
○					ロピナビル・リトナビル
			○	その他の生物学的製剤	インターフェロンアルファ（BALL-1）

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. 24.0 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
2018 年度 (2021 年 4 月集計)	ジスキネジア (ジスキネジア)	ラサギリンメシル酸塩	6
		アリピプラゾール	3
		ドネペジル塩酸塩	3
		プレガバリン	3
		レボドパ・カルビドパ水和物	3
		レボドパ・ベンセラジド塩酸塩	3
		その他	45
		合計	66
	遅発性ジスキネジア	クロルプロマジン塩酸塩	6
		レボメプロマジンマレイン酸塩	6
		アリピプラゾール	4
		オランザピン	4
		スルピリド	4
		ハロペリドール	4
		ゾテピン	3
その他		20	
	合計	51	

2019 年度 (2021 年 4 月集計)	ジスキネジー (ジスキネジア)	プレガバリン	9	
		レボドパ・カルビドパ水和物	9	
		ラサギリンメシル酸塩	7	
		組換え沈降 2 価ヒトパピローマ ウイルス様粒子ワクチン(イラク サギンウワバ細胞由来)	5	
		アリピプラゾール	4	
		組換え沈降 4 価ヒトパピローマ ウイルス様粒子ワクチン(酵母由 来)	4	
		エチゾラム	3	
		ベンラファキシン塩酸塩	3	
		リスペリドン	3	
		その他	60	
		合計	107	
		遅発性ジスキネジア	アリピプラゾール	10
			リスペリドン	9
	オランザピン		6	
	クエチアピソフマル酸塩		6	
	ドンペリドン		5	
	スルピリド		4	
	パリペリドン		4	
	ビペリデン塩酸塩		4	
	ブロムペリドール		4	
レボメプロマジンマレイン酸塩	3			
その他	16			
合計	71			

※ 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/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 24.0 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 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。

MedDRA では、現在「Dyskinesia」に「ジスキネジア」の日本語を使用しているため、この表現をもつ PT (基本語) とそれにリンクする LLT (下層語) を下記に示す。

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) では、「錐体外路症候群 (SMQ)」の下位のサブ SMQ として「ジスキネジア (SMQ)」がある。これらを利用すれば、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
OPT : 基本語 (Preferred Term) ジスキネジア	Dyskinesia
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term)	
ぴくぴくする動き	Jerkiness
ジスキネジー症候群	Dyskinetic syndrome
ジスキネジア増悪	Dyskinesia aggravated
痙攣様運動 NOS	Jerky movement NOS
異常運動	Movements abnormal
異常不随意運動	Abnormal involuntary movements
痙性不随意運動	Movements spastic involuntary
急性ジスキネジア	Acute dyskinesia
筋不随意運動	Movements involuntary of muscle
口の運動障害	Mouth movement impaired
口顔面ジスキネジア	Orofacial dyskinesia
口周囲ジスキネジア異常運動	Dyskinesia circumoral
口唇部不随意運動	Involuntary movement oral
口唇部不随意運動 (口周囲)	Involuntary movement oral (circumoral)
口舌ジスキネジア	Dyskinesia buccoglossal
口部ジスキネジア	Oral dyskinesia
四肢不随意運動	Movements involuntary of limbs
身体の不随意運動	Body movements involuntary
頭顔頸部症候群	Head-face-neck syndrome
不随意運動 (NOS)	Involuntary movement (NOS)
不随意運動	Movements involuntary

OPT : 基本語 (Preferred Term) 遅発性ジスキネジー	Tardive dyskinesia
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 口唇を動かす運動	Lip smacking
OPT : 基本語 (Preferred Term) ADCY5 関連ジスキネジア	ADCY5-related dyskinesia
OPT : 基本語 (Preferred Term) 咽頭ジスキネジア	Pharyngeal dyskinesia
OPT : 基本語 (Preferred Term) 気管気管支ジスキネジア	Tracheobronchial dyskinesia
OPT : 基本語 (Preferred Term) 呼吸器ジスキネジア	Respiratory dyskinesia
OPT : 基本語 (Preferred Term) 新生児ジスキネジア	Dyskinesia neonatal
OPT : 基本語 (Preferred Term) 胆道ジスキネジア	Biliary dyskinesia
OPT : 基本語 (Preferred Term) 食道ジスキネジア	Dyskinesia oesophageal
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) くるみ割り食道	Nutcracker oesophagus

参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○注意事項

- 1) 平成27年度～令和元年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位5位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 23.1 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類（分類番号）	件数
平成27年～令和元年度（令和3年1月集計）	●ジスキネジア	精神神経用剤(117)	203
		消化性潰瘍用剤(232)	16
		その他の中枢神経系用薬(119)	2
		抗てんかん剤(113)	1
		合計	222
	●遅発性ジスキネジア	精神神経用剤(117)	4
合計		4	

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)

参考4 医薬品副作用被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和55年5月1日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・ 疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・ 障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合
（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・ 死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の方が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから2年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA） に対して行います。

○必要な書類 （ 医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書 等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

(<http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>)