

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

ジスキネジア

平成 2 1 年 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	福島県立医科大学医学部神経内科学講座教授
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部保健学科教授
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
栗田 正	東京慈恵会医科大学附属青戸病院神経内科教授

（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部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬剤学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践医療薬学講座教授
大浜 修	福山大学薬学部医療薬学総合研究部門教授
笠原 英城	社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病院副薬剤部長
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
小林 道也	北海道医療大学薬学部実務薬学教育研究講座准教授
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	国立病院機構宇都宮病院薬剤科長
高柳 和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部長
濱 敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林 昌洋	国家公務員共済組合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	昭和大学病院長・医学部皮膚科教授
池田	康夫	慶應義塾大学医学部内科教授
市川	高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会委員
犬伏	由利子	消費科学連合会副会長
岩田	誠	東京女子医科大学名誉教授
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	慶應義塾大学薬学部長
栗山	喬之	千葉大学名誉教授
木下	勝之	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	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※松本	和則	獨協医科大学特任教授
森田	寛	お茶の水女子大学保健管理センター所長

※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薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

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。

ジスキネジアとは、自分では止められない・または止めてもすぐに出現する下記のようなおかしい動きをまとめた呼び名で、このような症状は、医薬品の服用によって起こる場合もあります。抗精神病薬、パーキンソン病治療薬など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、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」「足が動いてしまっても歩きにくい」「手に力が入って抜けにくい」「足が突っ張って歩きにくい」

1. ジスキネジアとは？

ジスキネジアとは、自分では止められない・または止めてもすぐに出現するおかしな動きをまとめた呼び名です。他の人から見ると、自分で勝手に動いているのか、止められないで困っているのか分からないような動きです。いろいろな医薬品の使用時に出現することがありますが、頻度の高い状態に二つの場合があります。一つは、遅発性ジスキネジアと言って、抗精神病薬などを長期間使用していると出現するものです。もう一つは、パーキンソン病治療薬などドパミン作動薬を投与中に出現するジスキネジア・舞踏運動・ジストニアなどの混ざったものです。

しばしば見られる症状としては、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等です。さらに、人によっては、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ります（アカシジア）。足を組んだりはずしたり・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症状があらわれることがあります。

2. 早期発見と早期対応のポイント

この症状は生活を障害する事がそれほどなく、軽い時は見過ごされている事も多いですが、以下に述べる薬剤を服用中は、このような動きが出現しないかをいつも注意しててください。もし気がついたら、主治医に相談することを勧めます。高齢者では、よくあることだからとして経過を見てしまうこともあります。ただし、この副作用が全員に現れる訳でもありませんし、どんどん重症になるものでもありませんので、あわてることはないですが、早めに主治医に相談してください。ご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、ご家族の方もよく注意して観察され、上記のような動きが起きていないか気にとめておいてく

ださい。

実際に見られる症状としては、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等です。さらに、人によっては、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ります（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られないという症状を呈することがあります。

この症状を起こす薬には、大きく分けて二つあります。抗精神病薬とパーキンソン病治療薬です。これ以外の薬でも出現しますがまれです。そこで、もし上述の様な症状が見られたら、どちらかの薬を服用していないかを確認してください。もし心あたりの薬剤があれば、自分で勝手に薬を止めたりしないで、早めに現在処方を受けている主治医に相談してください。これらの症状に詳しいのは、神経内科・精神科の医師です。専門医に相談することを勧めます。



※ 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薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

B. 医療関係者の皆様へ

1. 医薬品による不随意運動

医薬品の副作用としては、以下のように多くの種類の不随意運動が出現する。

振戦

ほぼ規則的に、伸展屈曲などを繰り返すような動き

バリスム

近位筋優位な運動で、大きな速い動きを示し、手や足を放り出す様な動きである。多くの場合、視床下核の病変により、対側の半身に症状がでる。ヘミバリスムスという。

ジストニア

持続的に筋肉が収縮する運動であり、ある特定の肢位を維持し続ける様になる。

チック

落ち着きがなく見える様な動きで、顔や手足を素早く動かしている。しばらく止める事が出来るが、いらいらしてきて動くと安心する。

ミオクローヌス

一番素早いピクツとする動きで、時間的にも出現する部位も不規則である。

アカシジア

じっとしてられず、いつも動きたくなる。動くと安心する。落ち着きがないという感じである。

ジスキネジア（遅発性ジスキネジア等）

以下に記載あり。

びっくり反射

大きな音を聞いた時にびっくりする様な動きである。

これらに加えて、頻度の高い薬剤性パーキンソニズムに伴う振戦も重要であるが、これに関しては、他のマニュアルを参考にさせていただきたい（「薬

剤性パーキンソニズム」平成18年11月)。これらの中で、頻度が高く重要と思われるものがジスキネジアである。また急を要して重要と思われるのが、急性薬剤性ジストニア(acute drug induced dystonia)と急性薬剤性アカシジア(acute drug induced akathisia)である。紙面の都合ですべてを述べる事が出来ないので、パーキンソニズムの次に頻度の高いジスキネジアに関してまとめる。

ジスキネジアは、大脳基底核の障害で出現すると考えられる、おかしな動きの総称である。歴史的には、ジスキネジアはもともといわゆる口唇ジスキネジア(oro-buccal-lingual dyskinesia)を意味して使われていた。その後この病態に伴い多くの動きを合併することが報告され、多くの動きを包括する命名として使われるようになった。従って使っている人により、その意味する内容に少しずつ違いがあるが、ここでは広い意味で口唇ジスキネジアを含む多くの不随意運動を総称してこう呼ぶ事とする。

これらの動きを詳しく分析すると、要素としてはミオクローヌス・ジストニア・舞踏運動・アテトーゼなどが含まれているが、様々な動きが混合し次々と現れる事もあり、一種類の動きに限定出来ず、簡単にいうとおかしな動きの総称と考えてもよいであろう。薬剤との関連でこの病状を呈する病態には大きく分けて2種類あり、**遅発性ジスキネジア(tardive dyskinesia)**と一般的なジスキネジアである。呈する症状は、運動の種類としては同じようであるが、原因・治療などにおいて両者で全く異なるため、以下2種類を分けて記述する。前者はほとんど抗精神病薬使用後に出現し、後者の多くは抗パーキンソン病薬などのドパミン関連薬剤使用時に出現する。

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

この症状は生活を障害することがそれほどなく、軽い時は見過ごされていることも多い。従って、早期発見のポイントは、**患者自身・家族にこの副作用のことを前もって理解して頂くこと**であろう。高齢者なら、よくあることだからとして経過を見てしまうこともある。そこで、抗精神病薬や抗パーキ

ンソン病薬を服用されている患者や家族に、あわてることではないが、主治医によく相談するように指導を行う。

さらに、医師自身も、口唇ジスキネジアはよくあることなのでとすませないで、処方内容を確認する事を忘れないようにしたい。そして症状が軽く確定診断できないときは、早期に判断するために外来で経過を見ることもある。

2) 患者・患者の家族指導の注意点

[患者指導の実際]

投薬を開始する前に、出現しうる症状を話しておき、もし出たらすぐに相談するように指導する。ただし、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。

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ないが、薬の副作用の可能性もあるので、すぐに主治医に相談してもらうように指導する。ただし、これらの症状は正常な高齢者にもよく出現する事であり必ずしも薬によるとは限らないこと、たとえ出現しても重篤になるとは限らないことを説明しておく。

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・歯を食いしばる等の症状に気がいたら、すぐ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・足が動いてしまって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。この場合、動きそのものは異常ではなく、考えられないくらい何度も同じ事を繰り返す事が異常である。

[患者家族等への指導]

患者とほぼ同じ説明をおこなうが、しばしば患者は症状があってもそれほど生活に支障がないため、自分で訴えないことがある。そこで、家族

によく観察してもらい、もし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、治療として、薬剤を減量・中止に際しては、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がある事も指導する。

3) 副作用の概要

遅発性ジスキネジア (tardive dyskinesia) は、ほとんど抗精神病薬使用後に出現する。制吐剤などの消化器官用薬や抗てんかん薬・抗うつ薬等でもこの状況を引き起こす事がある。

○ 症状

あらゆるタイプの不随意運動が、抗精神病薬などを投与中の患者では出現しうるので注意を要する。

まずはじめに考慮すべきは、**不随意運動か精神疾患による症状の一部としての動きに関する症状でないか**である。精神疾患の症状として、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、不随意運動と臨床的には鑑別を要する病態がある。鑑別は時に容易ではないこともあるが、多くは患者の経過を見ている医師には困難でないことが多い。ただし、時に精神科の専門医にこの点は相談する必要がある。

症状としては、ほとんどの症例で不随意運動の始まりは、**頸・顔の筋肉**である。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・歯を食いしばる等という症状で始まる。その後上下肢に症状が広がる事があるが、広がらず止まるものが多い。広がった場合は、手足が勝手におかしい動きをするなどと訴える。発症年齢が若いほど、全身に症状が広がりやすいと言われている。

上下肢に広がる時は、**ジストニア、アカシジア**をとともなうことがあり、その場合はそれぞれの特徴的症狀を呈する。またミオクローヌスや振戦の動きも伴うことがある。ジストニアの動きの特色としては、持続の長いゆっくりした運動で、感覚トリック (sensory trick) と言ってどこか

体の一部に自分の手などでさわっていると症状が減少する現象があることである。アカシジアは、自覚的にじっとしてられないという感覚があり、動くとそのストレスから解放されるという精神的特色と、運動そのものは異常ではなく、同じ動きを何度も繰り返さずにはられないという運動面での特色を持つ。アカシジアは薬剤の副作用で生じる事がほとんどで、この症状があるときは、遅発性ジスキネジアが発症していることを支持する事になる。

たとえ全身性に進行しても、床上生活になるほど全身を障害する事は少ない。ただし、悪性症候群に近い急性のジストニアを起こす事があり、この場合は生命の危険も生じうる。この件に関しては、悪性症候群のマニュアルを参照いただきたい。

○発症までの経過

薬剤を投与してから、一般的には3ヶ月以上経ってから、症状が出現する。ただし、長く内服していると発症頻度がどんどん上がっていきとされているので、一人の個人についていえば、投与後5年で症状が出ることも10年で出ることもある。

○発症頻度・リスクファクター

出現頻度に関する議論はそれほど簡単ではない。薬剤の副作用による言い切る事が難しいからである。精神疾患患者で薬剤投与を受けてない患者でも15%に口唇ジスキネジアが出現するという統計もある(Fenton et al, 1994)。また、特に疾患のない高齢者でも口唇ジスキネジアが見られることは日常経験するであろう。これに対して、抗精神病薬を内服している患者の平均30%にジスキネジアが出現すると報告され、確かに薬剤により頻度は増加している(Kane et al, 1985)。定型的抗精神病薬を飲み始めると一年に5%の患者がジスキネジアを呈するとされ、10年投与し続けた患者だけで見れば50%の患者がジスキネジアに悩まされる事となる(Glazer et al, 1993)、そして様々な経過の患者全体を平均すると30%になるという事である。

この副作用は、高齢者・糖尿病合併例・脳に何らかの器質的病変を持

つ患者に、出現しやすいことが判明している。これら3つの中のどれかの条件を持つ患者に薬を投与する時は、その量に注意を払う必要がある。平均の年齢は、遅発性ジスキネジアは65歳くらいという報告が多い。これに対して、遅発性ジストニアの平均年齢は45歳くらいであり(Kiriakakis et al, 1998)、ジストニアのように頸・顔以外に広がる患者は若いという事実と一致している。もう一点興味深い事実には、パーキンソン病の患者での精神疾患の治療では遅発性ジスキネジアが出現しやすいというデータがあり、非定型抗精神病薬剤を第一選択にすべきであろう。

○発生機序と薬剤ごとの特徴

抗精神病薬は多くがドパミン拮抗薬であり、必然的に薬剤性パーキンソンニズムの原因薬でもある。抗パーキンソン病薬はほぼ全て、アカシジア、遅発性ジスキネジア、などの原因ともなる。遅発性ジスキネジアの発生機序としては、充分解明されていないが、いくつかの説がある。一般的に考えられているのは、長期的にブロックされていたドパミン受容体の感受性が過剰となり、ドパミン受容体(D1、D2受容体等)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いう説である。このほかGABAの機能障害が原因という説もある(Gunne et al, 1984, Anderson et al, 1989)。ドパミンの代謝産物に毒性があり、大脳基底核の機能障害を生じるという説もある。

抗精神病薬のなかで、クロザピン(clozapine)、クエチアピン(quetiapine)等の非定型薬剤は遅発性ジスキネジアの原因になりにくいという事実がある(Beasley et al, 1999, Glaser et al, 2000)。これらの薬剤が副作用を出しにくい理由としては、D2受容体の60%くらいをブロックすると精神疾患への効果を示すが、遅発性ジスキネジアを発症するには90%くらいのブロックが必要であり、非定型薬剤はそれほどのブロックをしないためという考えがある(Kapur et al, 2000, Pardel Nordsrom et al, 1992)。また、fast dissociation model と言って、非定型薬剤が受容体についた後すぐに離れるため副作用を出しにくいという説や、セロトニンにもこれらの薬剤が影響して作用するためドパミンだけによる副作

用が出にくくなるとも考えられている。また mesolimbic dopamine neuron 中脳辺縁系ドーパミン神経細胞細胞 (mesolimbic dopamine neuron) に対する作用が強いから精神症状に効果を出しやすいというデータもある。ただし、非定型抗精神病薬も全く遅発性ジスキネジアの原因とならないわけではなく、定型薬剤の 1/4 から 1/10 位の頻度である。定型薬剤が 30~40% に出現するのに対し、非定型薬剤では 5%前後という報告が多い (Jeste et al, 1999, Tollefson GD et al, 1997, Glazer WM et al 2000, Jeste DV et al, 2000)。ただし、非定型抗精神病薬は使われてからの歴史が短いため、長い経過の副作用に関するはっきりしたデータがないという面もあり、確実な結論はまだ出ていない。

抗うつ薬での報告は、一例報告の集まり程度で頻度を議論できるほどでないが、確かに存在する。三環系抗うつ薬・四環系抗うつ薬・SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)・リチウムなどの治療の時に、口唇ジスキネジアやジストニアが発症したという症例報告がある。

抗てんかん薬でも報告がある程度である。多くの場合、ジストニアを呈する症例で、中枢神経に他の病変がある患者に抗てんかん薬を投与したことにより生じることが多い。

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の特徴的な検査所見などはない。検査で重要となるのは、以下に述べる他の疾患の鑑別のための所見だけである。従って、この病態を診断するには、臨床症状から判断する事が重要となる。

4) 副作用の判別基準・判別方法

この症状を疑ったときは、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ここでは述べない。むしろ先に述べたように、精神疾患の症状との鑑別と正常な高齢者にもできる口唇ジスキネジア (senile oral dyskinesia) との鑑別が問題となることがある。確実に診断する方法はないが、症状が軽ければどちらにしても経過観察だけでよいので経

過を見る、重症ならどちらにしても遅発性ジスキネジアに準じた治療を開始するということになる。

いくつかの薬剤性遅発性ジスキネジアを支持する臨床所見を述べる。

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

本疾患の治療としては、**原因薬剤の中止・他の薬剤への変更・重症な時の不随意運動そのものへの治療**の3段階が考えられる。

・原因薬剤の中止

原因薬剤を極力中止、減量する事が第一の治療である。しかし、精神症状がある場合、減量可能かは日頃診察している精神科の医師と相談の上で行わなければならない。定型抗精神病薬はなるべく減らすのだが、一時的にジスキネジアも精神症状も悪化することがある。しかし、長期的に見ると減量・中止によりジスキネジアは改善し良い効果をもたらすとされている (Fahn et al, 1985, Glazer et al, 1990)。

このときジスキネジアの経過を見るために、評価法として AIMS のスコア (Guy et al, 1976) や新しいものとして DISCUS (Sprague et al, 1991) 等が使用されている。

・他の薬剤への変更

定型抗精神病薬減量中に精神症状が悪化するようなら、非定型抗精神病薬を加えていくのが通常のやり方である。これにより、ジスキネジアが 50% 減

らい軽減するとされている。ただし、非定型抗精神病薬の持つ他の副作用（体重上昇・糖尿病・無顆粒球症など）に対する注意も必要である。

・不随意運動そのものへの治療

ジスキネジアは多くの場合重症化しないが、4%くらいの患者で重症化するとされる。重症化とは、不随意運動のため動けない・寝られない・口唇ジスキネジアのため食事摂取が不能・誤嚥を起こす等である。また、急性ジストニアになり、悪性症候群の状態になることも重症化であるが、この件に関しては、「悪性症候群」のマニュアルを参考にして頂きたい。この場合決定的な治療法はないが、以下のような方法が試されている。すべて適応外の使用ということになる。

非定型抗精神病薬：あえて加える事もある。

ドパミンを枯渇する薬剤：レセルピンなどが試されている。

ドパミン作動薬：受容体を休ませるため効果があると考えられている。

抗コリン薬：効果があることもあるが、むしろ悪化させる事もあり、注意が必要である。

GABA 作動薬：ジアゼパム(diazepam)、クロナゼパム(clonazepam)は効果ありと言われる(Singh et al, 1983, Thaker et al, 1990, Gardos et al, 1995)。

ビタミンE：効果ありという報告もある。

カルシウム拮抗薬：急性に治療が必要なジストニアなどで使用する。

ボツリヌス毒素：重症な場合使用することがある。

外科治療：重症で他に方法がないときには考慮する。

一定の見解はないが、重症の場合は、精神科と神経内科のある専門の医療機関への受診が推奨される。

予防治療

ある意味では、症状を出さない**予防が一番の治療**であろう。

定型の抗精神病薬をなるべく少なくし、必要な場合非定型抗精神病薬を併用

し、この量も必要最小限にするというのが、予防の基本である。
(Daniel et al, 1996, Woerner et al, 1996, Tollefson et al, 1996, Sculs et al, 1996)。また、ビタミンEが予防に役立つという報告もあるが、一般的に認められている訳ではない。

簡単に治療法をまとめると、

遅発性ジスキネジアの一番の治療は予防である。高齢者・脳に器質的疾患がある・糖尿病やパーキンソン病がある等の症例では、非定型抗精神病薬を少なめからはじめて最小限で治療をするということになる。

重症なら、ジアゼパム、クロナゼパム、カルシウム拮抗薬、 β -ブロッカー等も加える。ジストニアが強い時は、抗コリン薬なども考慮する。医薬品でもおさまらず、生活に支障があればボツリヌス毒素・外科治療も考慮する。

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、神経内科専門医なら数多く経験している状態である。従って、もしパーキンソン病患者が治療薬剤投与中に以下の症状を呈したら、専門医に相談すべきである。ただし、ジストニアが重症で悪性症候群に進行する可能性がある場合は、緊急に対処する事が必要であろう。

1) 早期発見と早期対応のポイント

パーキンソン病で医師の治療を受けている患者は、常にこの副作用が出現する事を念頭において、経過をフォローしている事が早期発見のポイントである。患者自身は、軽い舞踏運動、ジスキネジアがあったほうがかえって動きやすいと感じる事も多く、本人の訴えとならないこともある。外来受診時に時々家族に、おかしい動きをしていないかと尋ねるのも早期発見の良い方法である。

2) 患者・家族指導の注意点

患者・家族は、薬によるジスキネジアと病気自身による症状・levodopaとの関連で出る症状の変動などとの区別が出来ないこともあるので、区別が付きにくい時は、ビデオをとってきてもらう・医師自身が自ら観察する必要がある場合もある。

[患者指導の実際]

抗パーキンソン病薬を使用中に、“おかしい動きをするようになる”“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いている”などの症状に注意するように指導する。これらの症状は、薬が充分効果を示している時・薬が切れかかっている時や効果出始めの時に、出現することがある。これらの症状が出現したときは、医師に相談すること。

[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ないが、服用中の患者が“おかしい動きをするようになる”、“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いている”などに気づいた場合は、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。この副作用は必ずしも非常に悪いことではなく、心配がいらぬこと、患者自身がそれほど気にならないこともあることを説明しておく。

3) 副作用の概要

抗パーキンソン病薬により出現する不随意運動には、多くの種類がある。舞踏運動、ジストニア、バリズム、常同運動 (stereotyped movement)、ミオクローヌス、振戦などである。時にアカシジアを伴う事もある。これらの運動を一つの動きと断定出来ないことも多く、同じ患者でいくつもの動きが出現する事もあり、時間とともに変化する場合もあるなどの理由から、全体をジスキネジアと呼んで、薬による副作用であると考えられる傾向がある。このマニュアルではこの意味でジスキネジアという用語を使う。

○ 症状

実際に出現する症状の多くは、舞踏運動やジストニアである。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く、パーキンソン病の症状とジスキネジアが共存する事が多い。薬剤の投与量が多いほど症状を出しやすいという事実は、薬剤の過量により症状が出現しているという機序を考えると納得できる。

Diphasic dyskinesia とは、抗パーキンソン病薬の効果の出始めと切れかけの二つのフェイズに出るジスキネジアである。

Off dystonia (dyskinesia) とは、薬の効果が続い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。朝方の薬の効果が続いた時にでるので、**early morning dystonia** という名前と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。

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。この点が、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役に立つ。また、ジスキネジアが重症になると、呼吸障害に及ぶ事がある (Zupnick et al, 1990, Rice et al, 2002, Vincken et al, 1984)。

○発症までの経過

ドパミンに関連ある薬剤を飲み始めてから、半年から4年くらいでジスキネジアを呈するようになる。ただし off dystonia が発症するのは、もっと長い期間の治療の後である。

○発症頻度・リスクファクター

初期のジスキネジアは単なる癖と考えると、見逃されている事もある。Levodopa 治療を受けた20～50%の患者にこれらの症状が出るとされている (Schrag et al, 2000)。4年から6年の経過で40%の患者にジスキネジアが出たという報告もある (Ahlskog et al, 2001)。

若い発症年齢・女性・パーキンソン病であることなどがリスクファクターとなる。パーキンソン病患者において、levodopa の効果が大きかった人ほど、副作用としてジスキネジアを出しやすい。

○発生機序と薬剤ごとの特徴

Levodopa の累積投与量が多くなるとジスキネジアを出しやすくなると言われている。

アゴニストのほうがジスキネジアの原因になりにくいとされる。

発症機序としては、ドパミン受容体の感受性の亢進が原因と考えられているが (Johansson et al, 2001, Piccini et al, 1997)、確かな証拠はない。ドパミン含有細胞数が疾患で減少し、そこにドパミンを投与すると過剰なドパミンがあふれてジスキネジアが起きるという説もある (Chase et al, 1989, Abercrombie et al, 1999)。動物の実験では、持続投与したほうが間欠的に投与するより、ジスキネジアの発生率が低い。

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

特にこの病態に特徴的な検査所見はない。従って、臨床経過と診察でほとんどが決定される。検査所見として重要なのは、不随意運動を呈する他の疾

患の除外のための検査という事になる。これらに関しても、神経内科の専門医ならそれほど困難なことではないので、専門医に紹介することを勧める。

唯一検査で有用なものとしては、ドパミンの血中濃度の測定であろう。血中濃度と症状の移り変わりを一日の中で経過を観察する事により、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

この症状を疑ったときは、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ここではしない。神経症候の診察が重要なので、神経内科専門医に紹介することを勧める。

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、どのパターンかのジスキネジアかを鑑別することである。

どのパターンかの鑑別

この鑑別は、実際には必ずしも簡単ではない。なぜなら、診察の場面で必ず症状が出現する訳でもなく、患者自身の病歴から判断しなければならないからである。患者に日記をつけてもらうことが役立つが、これでも完全とは言えない。なぜなら、ジスキネジアとパーキンソン病の症状としての振戦や wearing off, on-off, off dystonia, off dyskinesia 等を正確に区別出来ないからである。もし判断が困難なときは、医師が経時的に観察する・ビデオを持ってきてもらう・ドパミン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

ここでもゴールドスタンダードはなく、患者一人一人により対処法も差がある。以下に3つのパターンそれぞれに関して、一般的なことを述べる。

・ Peak dose dyskinesia

服用中の薬の量が多いために生じている副作用なので、極力レボドパ

(levodopa)の量を少なくすることを考える。エンタカポンなどのカテコール-O-メチル基転移酵素阻害薬 (COMT 阻害薬) は中止する (tolcapone study group, 1999)。レボドパの一回量をなるべく減らして、頻回に飲むように飲み方を変えてみる。また、ジスキネジアを誘発しにくいアゴニストを使い、なるべくレボドパの量を減らす (Facca et al, 1996)。これらがまず選択する対処法である。アマンタジン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、レボドパの量を減らす効果も考えて、定位脳手術を行なうこともある。on-off が激しい・ジスキネジアが強い等は深部脳刺激療法 (Deep Brain Stimulation : DBS) の良い適応である。この場合、適応に関して専門の施設に紹介することになる。

・ Diphasic dyskinesia

この様な薬の効き方は、どの患者でも起こることである。対処法としては、薬が切れかける状態を作らないように levodopa の全体の量を増やすことになるが、そのために peak dose dyskinesia が起きてしまうことがある。受容体刺激薬 (アゴニスト) がこの症状を引き起こしにくいという報告もあるが、一定の見解はない。

・ Off dystonia (dyskinesia)

これもやっかいな症状であり、確実な治療法はない。朝起きたらすぐ薬を飲む・効果の持続の長いドパミン作動薬であるカベルゴリンを夜寝る前に飲む等の対応が考えられる。受容体刺激薬 (アゴニスト)、バクロフェンなども使われる。この場合も、重症の場合外科治療も考慮する。

予防治療

ある意味では、症状を出さない予防が一番の治療であろう。

レボドパの使用量をなるべく少量にして治療に当たるとというのが、一番の予防であろう (Poewe et al, 1986)。

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、DBS を考慮中である。

5. 引用文献

Drug-induced movement disorders. ed by Sethi KD. Marcel Dekker INC, New York, 2004

Drug induced movement disorders. ed by Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, Blackwell Futura, Oxford 2005

評価スケール

Hassin-Baer et al, Clinical characteristics of neuroleptic-induced Parkinsonism. J Neural Transm 2001; 108: 1299-1308

Sprague et al, Reliability, validity, and a total score cutoff for the dyskinesia identification system; condensed user scale (DISCUS) with mentally ill and mentally retarded populations. Psychopharmacol Bull 1991; 27: 51-58

Guy W. ECDEU Assessment manual for psychopharmacology. US Department of Health, Education and Welfare NIMH 76: 338, 1976

向精神薬の作用

Bwasley CM et al, Randomized double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with clonazapine or haloperidol. Br J Psychiatry 1999; 174: 23-30.

Glazer WM. Expected incidence of tardive dyskinesia associated with atypical antipsychotics. J Clin Psychiatry 2000; 61: 21-26

Kapur S et al, Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double blind PET study of first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry 2000; 157: 514-520

Pardel Nordsrom AI et al, Positron emission computed tomographic analysis of central D1 and D2 receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 538-544

Lawler CP et al, Interaction of the novel antipsychotic aripiprazole with dopamine and serotonin receptor subtypes. Neuropsychopharmacology 1999; 20: 612-627

遅発性ジスキネジア

Fenton WS et al, Risk factors for spontaneous dyskinesia in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 51; 643-650, 1994

Kane JM et al, Tardive dyskinesia: Prevalence incidence, and risk factors. In Casey DE, Chase T, Christensen AV, Gerlach J (eds) Dyskinesia Research and Treatment

(Psychopharmacology suppl 2). Berlin, Springer pp 72–78.

Glazer et al, Predicting the long term risk of tardive dyskinesia in out patients maintained on neuroleptic medications. *J Clin Psychiatry* 54: 133–139, 1993

Kane et al, Dose clozapine cause tardive dyskinesia? *J Clin Psychiatry* 54 : 327–330, 1993

Glazer WM. Expected incidence of tardive dyskinesia associated with atypical antipsychosis. *J Clin Psychiatry* 61: 21–26, 2000

Lemmens P et al, A combined analysis of double blind studies with risperidone versus placebo and other antipsychotic agents: factors associated with extrapyramidal symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 99: 160–170, 1999

Gunne LM et al, Association with persistent neuroleptic induced dyskinesia of regional changes in the brain GABA synthesis. *Nature* 309; 347–349, 1984

Anderson U et al, Reduced glutamate decarboxylase activity in the subthalamic nucleus in patients with tardive dyskinesia. *Mov Disord* 4] 37–46, 1989

Daniel DG et al, Neuroleptic induced tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 153: 734, 1996

Woerner MG et al, Tardive dyskinesia induced by risperidone? *Am J Psychiatry* 153: 843, 1996

Tollesfson GD et al, Olanzapine versus haloperidol: results of the multicenter, international trial. *Schizophr Res* 18: 131 , 1996

Schulz SC et al, Efficacy, safety and dose response of three doses of sertindole and three doses of Haldol in schizophrenia patients. *Schizophr Res* 18: 133 , 1996

Guy W (ed) ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: Publication ADM 76–358. Washington DC, US Department of Health, Education and Welfare 1976, pp 534–537

Fahn S, A therapeutic approach to tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 464: 19–24, 1985

Glazer WM et al, Predictors of improvement in tardiv dyskinesia following discontinuation of neuroleptic medications. *Br J Psychiatry* 157: 585–592, 1990

Yassa R. Tardive dyskinesia and anticholinergic drugs: a critical review of the literature. *Encephale* 14: 233–239, 1988

Burke RE et al, Tardive dystonia: late onset and persistent dytonia caused by

antipsychotic drugs. *Neurology* 32: 1335–1346, 1982

Fahn S. High dose anticholinergic therapy in dystonia. *Neurology* 33: 1255–1261, 1983

Caroff SN et al, Treatment of tardive dyskinesia with donepezil. A pilot study. *J Clin Psychiatry* 62: 772–775, 2001

Gardos G et al, The treatment of tardive dyskinesia. In Bloom FE, Kupfer DJ (eds) *Psychopharmacology. The fourth generation of progress*. New York, Raven Press, 1995, pp1503–1511

遅発性ジストニア、遅発性アカシジア

Van Harten et al, The prevalence of tardive dyskinesia, tardive dyskinesia, Parkinsonism and akathisia. The Curacao Extrapiramidal Syndromes Study. *Schizophrenia Res* 19: 195–203, 1996

Kiriakakis V et al, The natural history of tardive dyskinesia. A long term follow up study of 107 cases. *Brain* 121: 2053–2066, 1998

Burke RE et al, Tardive dyskinesia: late onset and persistent dyskinesia caused by antipsychotic drugs. *Neurology* 32: 1335–1346, 1982

非定形抗精神薬剤による不随意運動

Jeste DV et al, Incidence of tardive dyskinesia in early stages of low dose treatment with typical neuroleptics in older patients. *Am J Psychiatry* 156: 309–311, 1999

Tollefson GD et al, Blind, controlled, long term study of the comparative incidence of treatment emergent tardive dyskinesia with olanzapine or haloperidol. *Am J Psychiatry* 154: 1248–1254, 1997

Glazer WM et al, Incidence of tardive dyskinesia is lower with quetiapine treatment than with typical antipsychotics in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia Res* 41: 206–207, 2000

Jeste DV et al, Low incidence of persistent tardive dyskinesia in elderly patients with dementia treated with risperidone. *Am J Psychiatry* 157: 1150–1155, 2000

Levodopa induced dyskinesia

Luquin MR et al, Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: clinical and pharmacological classification. *Mov Disord* 7: 117–124, 1992

Melamed E. Early morning dystonia: a late side effect of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 36: 308–310, 1979

Zupnick HM et al, Respiratory dysfunction due to L-dopa therapy for parkinsonism: diagnosis using serial pulmonary function tests and respiratory inductive plethysmography. *Am J Med* 89: 109–114, 1990

Rice JE et al, Disordered respiration as a levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease. *Mov Disord* 17: 5524–527, 2002

Vincken WG et al, Involvement of upper airway muscles in extrapyramidal disorders. A case of air flow limitation. *N Engl J Med* 311: 438–442, 1984

Nutt JG et al, Evolution of the response to levodopa during the first 4 years of therapy. *Ann Neurol* 51: 686–693, 2002

Ahlskog JE et al, Frequency of levodopa related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literatures. *Mov Disord* 16: 448–458, 2001

Schrag A et al, Dyskinesias and motor fluctuation in Parkinson's disease. A community based study. *Brain* 123: 2297–2305, 2000

Poewe WH et al, Low dose L DOPA therapy in Parkinson's disease: A 6-year follow up study. *Neurology* 36: 1528–1530, 1986

Cedarbaum JM et al, Early initiation of levodopa treatment does not promote the development of motor response fluctuation, dyskinesia, or dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 41: 622–629, 1991

Johansson PA et al, Alterations in cortical and basal ganglia levels of opioid receptor binding in a rat model of l-DOPA induced dyskinesia. *Neurobiol Dis* 8: 220–239, 2001

Piccini P et al, Alteration in opioid receptor binding in Parkinson disease patients with levodopa-induced dyskinesia. *Ann Neurol* 42: 720–726, 1997

Rascol O et al, Cortical motor overactivation in parkinsonian patients with L-dopa-induced peak-dose dyskinesia. *Brain* 121: 527–533, 1998

Chase et al, Rationale for continuous dopaminomimetic therapy of Parkinson disease. *Neurology* 39(supple 2): 7–10, 1989

Abercrombie ED et al, Effects of L-DOPA on extracellular dopamine in striatum of normal and 6-hydroxydopamine treated rats. *Brain Res* 525: 36–44, 1990

Peak dose dyskinesia

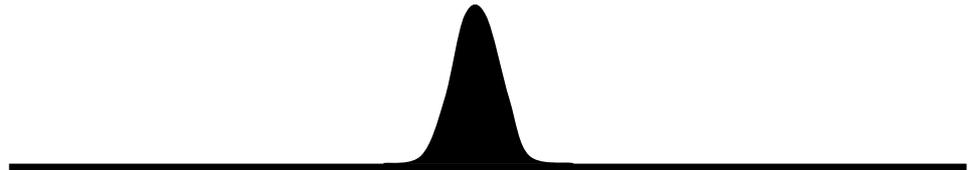
投薬



パーキンソン病症状
への効果



ジスキネジア



Diphasic dyskinesia

投薬



パーキンソン病症状
への効果



ジスキネジア



Off dyskinesia/dystonia

投薬



パーキンソン病症状
への効果



ジスキネジア



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

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		デクスメドミジン		
○	○			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		カベルゴリン		
○						セレギリン		
○						タリペキソール		
○		○				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		
○		○	○			抗精神病薬		クロルプロマジン
○		○	○	フェノチアジン系				クロルプロマジン・プロメタジン配合剤
○		○	○					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
○		○	○					

○			○				
○			○				
○		○	○				
○		○	○				
○			○				
○			○				
○		○	○				
○			○				
○			○				
○		○	○				
○		○	○				
○	○	○	○				
○		○	○				
○		○	○				
			○				
○		○	○				
○		○	○				
○			○				
○			○				
○		○	○				
○			○				
			○	抗うつ薬	三環系抗うつ剤	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	
			○		ベンザミド系	スルトプリド	
			○			スルピリド	
			○			チアプリド	
			○			ネモナプリド	
			○		非定型	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	
			○			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	
			○			アモキサピン	
			○		三環系抗うつ剤	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 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 10 位）を列記したものの。
 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。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたらぬことに留意。
- 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. 10.0 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
平成18年度	ジスキネジー	アリピプラゾール	4
		塩酸モキシフロキサシン	2
		塩酸パロキセチン水和物	2
		塩酸エピナスチン	2
		塩酸アマンタジン	2
		レボドパ・塩酸ベンセラジド	2
		レボドパ・カルビドパ	2
		レボドパ	2
		タクロリムス水和物	2
		日本脳炎ワクチン	1
		ドロペリドール	1
		ニコチン	1
		ベタメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミン	1
		ミダゾラム	1
		メチルドパ	1
		メトクロプラミド	1
		リン酸クリンダマイシン	1
		ゾテピン	1
		セファゾリンナトリウム	1
		スルピリド	1
		レボフロキサシン	1
		クラリスロマイシン	1
		オランザピン	1
アシクロビル	1		
塩酸プロカテロール	1		

		塩酸プロピペリン	1
		アトルバスタチンカルシウム	1
		酒石酸ゾルピデム	1
		合 計	3 9
平成19年度	ジスキネジー	塩酸バラシクロビル	5
		エンタカポン	5
		塩酸パロキセチン水和物	3
		塩酸ドネペジル	3
		カルバマゼピン	3
		塩酸チアプリド	2
		塩酸セルトラリン	2
		リスペリドン	2
		塩酸プラミペキソール水和物	1
		ゾニサミド	1
		タクロリムス水和物	1
		バクロフェン	1
		ファモチジン	1
		フェニトイン	1
		プルリフロキサシン	1
		ブロマゼパム	1
		ボグリボース	1
		マレイン酸プロクロルペラジン	1
		メシル酸ブロモクリプチン	1
		メトクロプラミド	1
		メルファラン	1
		スルピリド	1
		レボドパ・カルビドパ	1
		レボドパ・塩酸ベンセラジド	1
		レボフロキサシン	1
		ロサルタンカリウム	1
		ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド	1
		塩酸アマンタジン	1
		塩酸セフェピム	1
		ザナミビル水和物	1
カルボプラチン	1		
イオパミドール	1		
アシクロビル	1		
イソフルラン	1		
		合 計	5 1

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。 (<http://www.info.pmda.go.jp/>)

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.11.1 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。

MedDRA では、現在「Dyskinesia」に「ジスキネジー」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「ジスキネジー (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
○PT : 基本語 (Preferred Term) ジスキネジー	Dyskinesia
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) ぴくぴくする動き ジスキネジー症候群 ジスキネジー増悪 異常運動 異常不随意運動 運動障害症候群 急性ジスキネジー 筋不随意運動 口の運動障害 口顔面ジスキネジー 口周囲異常運動 口唇部不随意運動 口唇部不随意運動 (口周囲) 口舌ジスキネジー 口部ジスキネジー 四肢不随意運動 身体の不随意運動 頭顔頸部症候群 不随意運動	Jerkiness Dyskinetic syndrome Dyskinesia aggravated Movements abnormal Abnormal involuntary movements Syndrome dyskinesic Acute dyskinesia Movements involuntary of muscle Mouth movement impaired Orofacial dyskinesia Dyskinesia circumoral Involuntary movement oral Involuntary movement oral (circumoral) Dyskinesia buccoglossal Oral dyskinesia Movements involuntary of limbs Body movements involuntary Head-face-neck syndrome Movements involuntary
○PT : 基本語 (Preferred Term) 遅発性ジスキネジー	Tardive dyskinesia
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) 口唇を動かす運動	Lip smacking