

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 点を越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、手が震える、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を知ることが重要である。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%以上で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ください。

[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ください。

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。

(1) 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、手が震える、方向転換がしにくい、走り出して止まれない（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と、以下のこ

とが上げられるが、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医薬品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。

(2) 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、ベンザミド誘導体といった抗精神病薬では、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。

(3) 発症頻度・リスクファクター

抗精神病薬での発症頻度は、15~60%と幅のある報告がある。それぞれの医薬品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)。

リスクファクターについては、**高齢者・女性・薬物の量が多い**ことが、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。

(4) 発生機序と医薬品ごとの特徴

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。

①ドーパミン拮抗作用がある医薬品

本マニュアルの最後の表で、精神神経用薬（抗精神病薬、抗うつ薬）、消化性潰瘍用薬（制吐薬など）、その他の消化器官用薬（胃腸運動調整薬など）などとして分類されているものの中に、ドーパミン拮抗作用のある医薬品が含まれている。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、クロザピン、クエチアピン 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ために、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出る程まで薬物濃度を上げなくて良いからである。

②カルシウム拮抗薬

脳代謝改善薬としてカルシウム拮抗薬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 例がシンナリジン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販売中止になり、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, 1992）、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。

③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必ず問題になるのは、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ことである。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。

④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。

⑤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。

⑥頻尿治療薬

尿失禁などに頻回に使われる塩酸プロピペリン等が、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、抗精神病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。

⑦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ことから、判別は難しくない。

⑧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。

⑨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 ヶ月から12 ヶ月で消失し、経過は良性であるとしている。この報告以外に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される。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)。

(5) 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、一般的に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）すべきものとして挙げられる。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ことがあるか、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つのうちのどれにあたるかを考えながら、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、取り込みが異常に低下していればパーキンソン病(Lewy小体病)とすることができる。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ことが大切である。

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ヵ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、抗コリン薬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抗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、消化性潰瘍用薬、その他の消化器官用薬で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、抗コリン薬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。抗コリン薬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言う方法もあるが、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（平成18年11月現在作成中）。

③ 長期間抗精神病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治療と異なり、年齢・性別で限らず、全員の患者で本治療を考慮する。この場合、抗コリン薬を使用する。

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抗精神病薬に変更する。前述したように、非定型薬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、レボドパ、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タ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ことが多い。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、医薬品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、下肢静止不能症候群 (restless leg syndrome)、発作性ジスキネジア (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入っていたりするが、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。