

## 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な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、重篤副作用疾患別対応マニュアルの「悪性症候群」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) [国内未承認]、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. Pardiel 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、 $\beta$ -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。

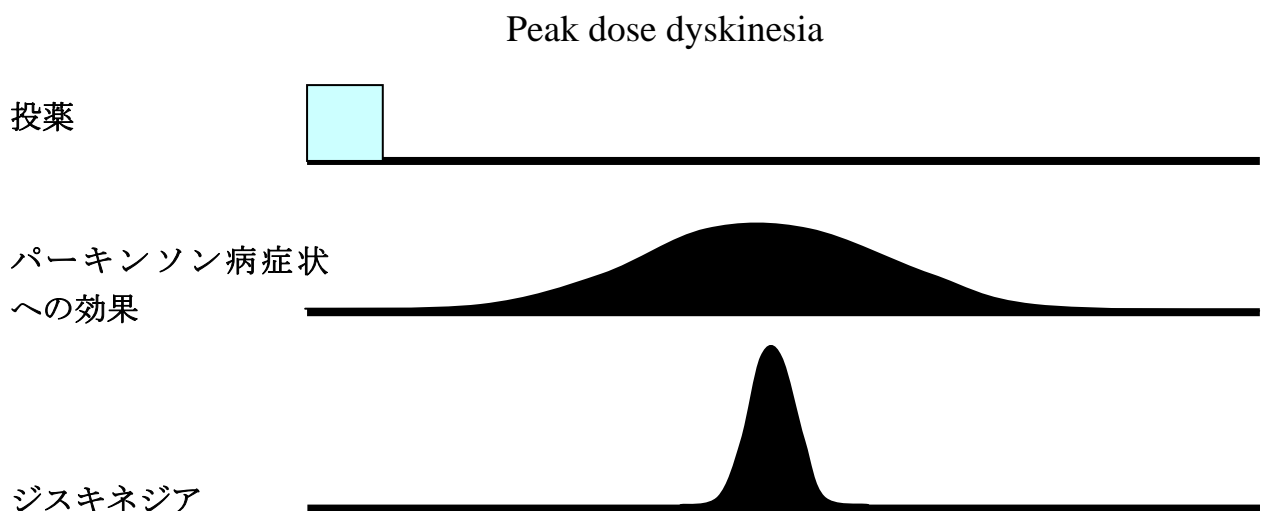
## ○ 症状

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。

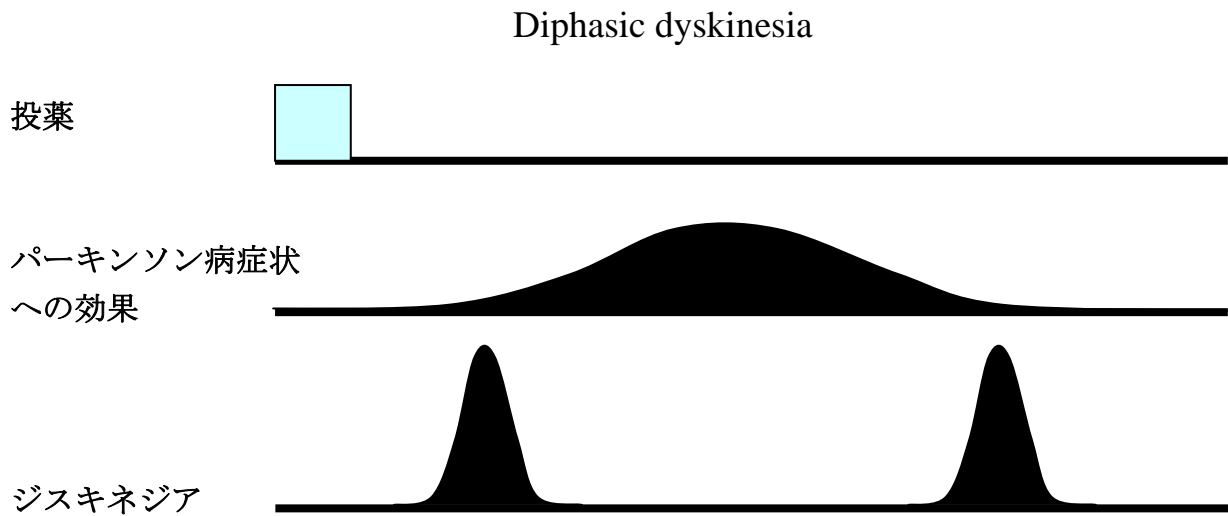
症状発現と投薬との時間関係から、以下のようにいくつかの種類に分けられている。

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。

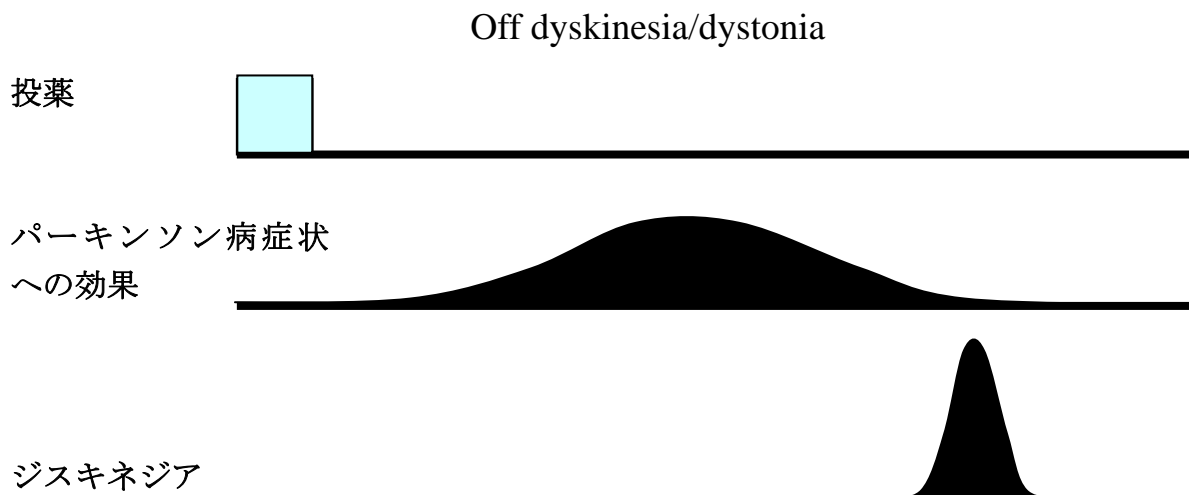
Peak dose dyskinesia とは、抗パーキンソン病薬が過剰になった状態で生じる不随意運動であり、多くは舞踏運動様の動きを呈する。このタイプのジスキネジアは、抗パーキンソン病薬使用中に生じる最も頻度が高いジスキネジアである (Luquin et al, 1992)。パーキンソン症状が強い側にジスキネジアも現れやすく、パーキンソン病の症状とジスキネジアが共存する事が多い。薬剤の投与量が多いほど症状を出しやすいという事実は、薬剤の過量により症状が出現しているという機序を考えると納得できる。



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。



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

ここでもゴールデン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、深部脳刺激療法 (DBS) を考慮中である。