

## B. 医療関係者の皆様へ

### 薬剤性パーキンソニズムとパーキンソン病との違い

一般的に知られているパーキンソン病は、運動症状を主体としており、平均発症年齢は60歳前後と、高齢者に多い疾患です。その病態機序として、脳の中にある線条体と呼ばれる領域に、ドパミン神経細胞が集まっていますが、加齢や、種々の原因により、ドパミン神経細胞の数が減っていきます。神経伝達物質であるドパミンの分泌量が低下すると、運動の命令がうまく伝わらなくなり、運動症状を主体とした症状が出現します。1817年にイギリスの外科医であるジェームス・パーキンソンにより、世界で初めてまとまった形で提唱されたため、彼の名前が付けられています。パーキンソン症状として、手のふるえ、歩行困難、小刻み歩行、手足の硬さ、手指の細かい動きがしづらい、顔の表情の乏しさといったものが上げられます。運動症状以外にも、様々な非運動症状があり、痛み、便秘、神経因性膀胱（頻尿）、起立性低血圧（立ちくらみ、失神）等があります。特徴の一つとして、ドパミンそのものであるレボドパ・カルビドパ（商品名メネシット配合錠等）、あるいはレボドパ・ベンセラジド（商品名イーシー・ドパール配合錠等）を内服することにより、これら特有の症状の改善が得られます。

パーキンソン病とは別に、パーキンソン症状と類似の病態を呈する疾患群を、パーキンソン症候群と言います。パーキンソン症候群の中には、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症といった疾患が入ります。それぞれ特徴的な症状と臨床経過を呈します。今回の主題である薬剤性パーキンソニズムは二次性パーキンソニズムに相当し、何らかの他の要因が別途あり、パーキンソン病類似の病像を呈する群に入ります。パーキンソン症候群も二次性パーキンソニズムも、パーキンソン病の治療薬であるレボドパを内服しても目立った効果が得られないか、限定的な効果しか得られないという点です。

薬剤性パーキンソニズムは、医薬品の副作用として引き起こされるパーキンソン病類似の症状になります。医薬品とは、ドパミン受容体をブロックし、線条体におけるドパミンの作用を減弱するものになります。比較的頻度の高いも

のとして、一部の抗精神病薬、胃腸薬があります。いずれも原因となる医薬品を、継続して内服することにより出現します。

## 1. 早期発見と早期対応のポイント

薬剤性パーキンソニズムは、速やかに対応を取らなかった場合に、長期間にわたり症状が持続します。疑う、気づくことが、まず大切になります。前述の通り、比較的頻度の高い疾患になります。

(参考) 患者・患者の家族指導の注意点

[患者指導の実際]

薬剤性パーキンソニズムを起こしうる医薬品を内服している過程で、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、等の症状に気づいた場合には、すぐに担当医に御相談ください。

[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、体の動きがとても遅くなる、等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、すぐに担当医に御相談ください。

## 2. 副作用の概要

### (1) 症状

原因となりうる医薬品を継続して内服していく過程の中で、特徴的な症状が出現した場合に疑います。その症状とは、動作が遅くなった、声が小さくなった、表情が乏しくなった、歩き方がふらふらする、歩幅がせまくなった、一歩目が出ない、手が震える、止まれずに走り出す、手足が固い等が上げられます。前述した内因的な要因で起きるパーキンソン病と、医薬品により誘発される薬剤性パーキンソニズムでは、症状の出現の仕方にいくつかの違いがあります (Table 1)。内因的な要因で起きるパーキンソン病は、右側、あるいは左側の上下肢といったように、片側に発症します。進行は比較的ゆるやかで月単位で進行します<sup>(7)</sup>。振戦は、手足を動かさない時に出現し、安静時振戦と言います。抗

パーキンソン薬（レボドパ等）に良好な反応を認め、症状の緩和が得られます。

Table 1: パーキンソン病と薬剤性パーキンソニズムの症状の違い

	薬剤性パーキンソニズム	パーキンソン病
症状の出現の仕方	両側性	片側性, 右側 or 左側
経過	原因となる医薬品の中止で改善する	緩徐進行性
振戦	動作時に出現	安静時に出現
特徴的な所見	口唇ジスキネジアやアカシジアの合併がある。	口唇ジスキネジアやアカシジアの合併はない。
抗パーキンソン薬への反応	なし	あり
DAT-SPECT	正常	低下

一方、薬剤性パーキンソニズムの症状は、左右同等に両側性に出現し、振戦は手足を動かした時に出現するため、動作時振戦と呼ばれます<sup>(6, 8)</sup>。物を取ろうとした時や、手を上げた時に出現します。特徴的な症状として、口や舌が継続して勝手に動いてしまう口舌ジスキネジアがあり、別名、遅発性ジスキネジアとも呼ばれます。またじっとしてられず、そわそわと動き回るアカシジアを呈することがあります。薬剤性パーキンソニズムを起こす可能性のある医薬品の一覧を提示します (Table 2)。これらの医薬品を内服した後から、特有の症状が出現してきたのであれば、薬剤性パーキンソニズムを疑います。

Table 2: 薬剤性パーキンソニズムを発症する可能性のある医薬品

分類	薬理学的機序	一般名	主な商品名
第一世代抗精神病薬	ドパミン受容体 D <sub>2</sub> アンタゴニスト	ハロペリドール	
		フルフェナジン	フルメジン
		ペルフェナジン	ピーゼットシー
		クロールプロマジン	コントミン
第二世代抗精神病薬	ドパミン受容体 D <sub>2</sub> アンタゴニスト	クロザピン	クロザリル
		オランザピン	ジプレキサ
		クエチアピン	セロクエル
		リスペリドン	リスパダール
		スルピリド	ドグマチール
	部分的ドパミン受容体 D <sub>2</sub>	アリピプラゾール	エビリファイ

制吐剤	ドパミン受容体 D <sub>2</sub> アンタゴニスト	メトクロプラミド	プリンペラン, テルペラン, プラミール ピレチア, ヒベルナ
カルシウムチャネル拮抗薬	ドパミン受容体 D <sub>2</sub> アンタゴニスト		
ドパミン低下薬剤		レセルピン	
その他		リチウム バルプロ酸 SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害薬)	リーマス デパケン, セレニカ R レクサプロ, セルトラリン, ジエイゾロフト, ルボックス等

起こしうる医薬品ですが、担当医が、その状況その状況ごとに必要があると判断して処方しています。自己判断で中断しないようにします。万が一、これら症状が出現した場合には、医薬品を処方した担当医と相談の上、医薬品の減量、変更、中止等を検討します。

## (2) 発生機序と医薬品ごとの特徴

### 抗精神病薬

統合失調症は、100 人に 1 人の割合で発症し、多くは 30 歳までに発症します。主に精神科が対応する疾患です。その発症機序として、中脳皮質や中脳辺縁系においてドパミン受容体 D<sub>2</sub> の増加をきたし、ドパミンの活性化が高まります。その結果、妄想や幻聴といった特徴的な精神症状を引き起こします<sup>(11)</sup>。ドパミンの活性を抑える目的に、治療薬としてドパミン受容体拮抗薬が使用されています。このため、これらの治療薬を内服していると、一部の患者の中で、脳内のドパミン分泌量の低下を招き、パーキンソン症状を引き起こすことがあります。抗精神病薬は、大きく第一世代薬と第二世代薬に分けられます。第一世代薬はよりドパミン受容体 D<sub>2</sub> への親和性が高く、第二世代薬は、より親和性は低く、セロトニンやヒスタミンといった他の受容体への親和性が高いものになります。第一世代薬には、ハロペリドール、フルフェナジン、ペルフェナジン、クロルプロマジンがあり、第二世代薬には、クロザピン、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン、アリピプラゾール等があります<sup>(12)</sup>。各商品名は Table 2 を参照。

第一世代薬の方が、D<sub>2</sub> 受容体への親和性が高いため、より高い頻度で薬剤性パー

キンソニズムを引き起こします。高齢者では、第一世代薬で薬剤性パーキンソンニズムを起こす率は、30-50%程度あります<sup>(13)</sup>。世界保健機関(World Health Organization: WHO)のデータを見ると、第二世代薬の薬剤も関連します<sup>(14)</sup>。コクランデータベースを用いたメタ解析において、統合失調症患者における薬剤性パーキンソンニズムの発生頻度は、スルピリド(29.3%)、ハロペリドール(22.6%)、クロルプロマジン(21.1%)でした<sup>(15)</sup>。これ以外にも、アリピプラゾール、クロザピン、オランザピン、クエチアピン、リスペリドンといった第二世代薬の1割弱程度に、薬剤性パーキンソンニズムの発生を認めていました。第二世代薬の使用が増えるにつれ、第二世代薬による薬剤性パーキンソンニズムの報告が増えている可能性はあります。つまり、第二世代薬の方がやや発生頻度は低いものの、どちらの世代の薬剤も起こりうるものとして捉える必要があります<sup>(1)</sup>。クエチアピンはパーキンソンニズムの合併は比較的起きにくいとされており、パーキンソン病患者の中で、強い精神症状を抑える際に使用されることがあります<sup>(16)</sup>。

## バルプロ酸

バルプロ酸(商品名;デパケン,セレニカR)は、てんかん発作を抑えるために抗てんかん薬として使用されます<sup>(17)</sup>。また感情の安定化を目的として、精神科領域で使用されることもあります。バルプロ酸とパーキンソン症状との関連については、以前から数多くの報告があります。てんかんに対する治療目的でバルプロ酸を使用している36名の患者の中で、33名の患者で、軽度から重度の様々な程度のパーキンソン症状や認知症の症状を認めました<sup>(18)</sup>。シンガポールからの報告では、226名のてんかん患者でバルプロ酸を治療している患者群で、6名(5%)にパーキンソンニズムを認めました。その平均投与期間は約6年間、平均投与量は750mg/日でした<sup>(17)</sup>。高用量のバルプロ酸を内服しながら生じる薬剤性パーキンソンニズムの発生頻度は、通常のパーキンソン病と比較して10倍程度高いというデータもあります<sup>(17)</sup>。人種差では、欧米患者では、800mg~1500mg/日程度、アジア人では750mg/日程度のバルプロ酸を用いて発症しています<sup>(17, 19)</sup>。バルプロ酸の中止と他剤への変更により、パーキンソン症状は明瞭に改善します。バルプロ酸使用中で、とくに高用量使用の患者では、なんらかの運動症状を合併してこないかどうか、注意を払う必要があります。次世代の抗てんかん薬の使用が広がっている中で、段階的にバルプロ酸の使用は下がってきており、将

来的には、その患者数は減少することが推測されます。

## リチウム

リチウム（商品名；炭酸リチウム，リーマス）の単剤使用が，ドパミン治療と強い相関関係があるとする報告があります<sup>(20)</sup>。また症例報告レベルではありますが，38名のリチウム内服中の患者に，2名に，パーキンソン症状の一つである固縮を認めたとするものがあります<sup>(21)</sup>。しかしながら報告は少なく，稀な病態と言えます。

## 制吐剤

制吐剤の中にもドパミン受容体 D<sub>2</sub> を遮断する作用のものがあり，薬剤性パーキンソニズムを引き起こします。中枢神経，末梢神経両方の D<sub>2</sub> 受容体に作用します。メトクロプラミド（商品名；プリンペラン）が代表的なものになります。嘔気や胃もたれの改善薬であり，また鬱や統合失調症への効果もあるスルピリド（商品名；ドグマチール）によるパーキンソニズムの発症頻度は高く，コクランレビューを用いたメタ解析では，30%に薬剤性パーキンソニズムの合併を認めます<sup>(15)</sup>。WHO の市販後調査のデータでも，ハロペリドールに並んで，原因薬剤として多いものになります<sup>(1)</sup>。2020 年の台湾からの報告では，消化器症状のある患者で，スルピリドの処方を受けた 1055 名について解析をしたところ，高齢者では 5 倍近く危険率が上がっていました。その他，高用量の内服，高血圧，鬱，不安症のある患者において，薬剤性パーキンソニズムの発症率は有意に高いとする報告があります<sup>(22)</sup>。スルピリドは，食欲不振のうつ病患者に対して，幅広い年齢層に使用されてきた経緯があります。これにより，スルピリド誘発の薬剤性パーキンソニズムも，比較的多くの臨床現場で遭遇します。

## カルシウム拮抗薬

以前，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代に，シンナリジンという医薬品が薬剤性パーキンソニズムを高率に起こしたことがあります。現在では，本邦，また欧米諸国でも発売は中止となっているため，これらの医薬品の影響は考えなくても良いでしょう。薬剤の骨格がフェノチアジンと類似しており，ドパミン受容体遮断作用を持つことが，発症要因になります。

他のカルシウム拮抗薬では症例報告レベルで散見される程度です。現在流通されているカルシウム拮抗薬で、薬剤性パーキンソニズムを起こすことはほとんどないと言えます。

## 頻尿治療薬

尿失禁や頻尿改善目的に使われるプロピベリン塩酸塩（商品名；バップフォー）により、パーキンソン症状を発症した症例が報告されています<sup>(19, 23)</sup>。プロピベリン塩酸塩は、抗コリン作用と、カルシウム拮抗作用を持ち、膀胱平滑筋の弛緩を促し、頻尿を改善させる。構造が抗精神病薬と類似しており、パーキンソニズムを発症すると考えられています。

### （3）薬剤性パーキンソニズムの頻度

現在までにいくつかの調査が行われています。WHO に集められている 2000 年から 2017 年の期間の、医薬品市販後調査の 900 万人のデータベースの中から、薬剤性パーキンソニズムの発生頻度を調べると、4565 名 (0.05%) になります<sup>(1)</sup>。この患者群の中における各症状の発生頻度は、振戦が 8.9%，歩行障害が 4.6%，錐体外路症状が 3.9% になります。年齢性別では、75 歳以上の高齢男性患者に有意に高い頻度を認めました。原因医薬品としては、スルピリドとハロペリドールの 2 剤が、もっとも頻度が高く、次にリスペリドン、アリピプラゾール、メトクロプラミド、オランザピン、クエチアピン、クロザピンになります。ドパミン受容体 D<sub>2</sub> と親和性の高い第一世代薬の抗精神病薬だけでなく、第二世代薬もまた発症に寄与します。

ブラジルからの報告では、1186 名の 64 歳以上の高齢者を対象にした解析で、パーキンソン病が 3.3%，薬剤性パーキンソニズムは 2.7% でした<sup>(2)</sup>。スペインからの報告では、118 名の 65 歳以上のパーキンソン症状を呈する患者の内、もっとも頻度が高いものはパーキンソン病であり (68.6%)，2 番目に薬剤性パーキンソニズムでした (22%)<sup>(3)</sup>。本邦からもパーキンソン病に次いで 2 番目に多いとする報告があります<sup>(4)</sup>。つまり、パーキンソン症状を呈する疾患群の中で、薬剤性パーキンソニズムは、2 番目に高く、その頻度は比較的高いと言えます。米国からの報告では、30 年の間、10 万人当たり 3.3 名、男性は 2.1 名、女性は

4.3名で、女性の方がやや発症頻度は高く、薬剤性パーキンソニズムは、全年齢を通した解析では、パーキンソン症候群・二次性パーキンソニズムの原因としてもっとも高いことが分かりました<sup>(5)</sup>。また、高齢者により合併しやすいです<sup>(6)</sup>。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ます。原因薬剤の開始から、比較的早期に症状は出現することが多いです。

#### (4) 発症前パーキンソン病患者への影響

薬剤性パーキンソニズムの時に問題になるのは、発症前のパーキンソン病患者に医薬品を投与した事が、発症に関与していなかったかどう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、医薬品を投薬することにより、症状が出現したとする仮説である。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例で、パーキンソン病に進展し、治療を受けているという報告があります<sup>(24)</sup>。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にあった方が、薬剤性パーキンソニズムによりなりやすいのではないかと結論しています。さらに DAT-SPECT (ドパミントランスポーター-SPECT) で低下している薬剤性パーキンソニズムの患者は、原因医薬品の中止後も運動症状の増悪を呈していました (画像診断の項で詳細を記載する)<sup>(25)</sup>。MIBG 心筋シンチグラフィ (メタヨードベンジルグアニジン心筋シンチグラフィ) を用いた評価では、この検査数値が低下している薬剤性パーキンソニズムの患者は、原因となった医薬品を中止した後も運動症状が継続し、レボドパ加療にて改善を認めていました<sup>(26)</sup>。DAT-SPECT や MIBG 心筋シンチグラフィで異常値を呈しているということは、パーキンソン病の前駆状態であったという可能性を示唆します。薬剤性パーキンソニズムの患者の中で、原因医薬品中止後も、運動症状が継続する場合は、これら画像診断を検討します。

#### (5) 画像診断

パーキンソン病の画像診断を行う上で、DAT-SPECT と MIBG 心筋シンチグラフィーが有用です<sup>(7)</sup>。両者ともに、放射線核医学という検査に位置します。DAT-SPECT, MIBG 心筋シンチグラフィーともに、パーキンソン病の患者では 90% 以上の割合で疾患特有の値を出し、精度の高い検査方法になります<sup>(27)</sup>。これらは、薬剤性パーキンソニズムとの鑑別にも有用な検査法になります。DAT-SPECT は、線条体におけるドパミンの分泌量を測定します<sup>(28)</sup>。ドパミン神経細胞から放出されたドパミンは、ドパミントランスポーター (DAT) により再度ドパミン神経細胞内に取り込まれます。この DAT を定量化するために、放射性同位元素である <sup>123</sup>I-FP-CIT を検査前に静注し、<sup>123</sup>I-FP-CIT が線状体や DAT に集積する特性を利用して評価を行います。薬剤性パーキンソニズムでは正常値を呈し、パーキンソン病では低下します<sup>(29, 30)</sup>。パーキンソン病や薬剤性パーキンソニズム以外のパーキンソン症候群では、DAT-SPECT において低下を認めるため、薬剤性パーキンソニズムを鑑別する精度は高いと言えます。なお、本態性振戦の患者も DAT-SPECT は正常値を呈します。

DAT-SPECT と MIBG 心筋シンチグラフィーの組み合わせにより、薬剤性パーキンソニズムと診断された患者の中から、将来的にパーキンソン病に移行する可能性のある患者を検出する報告もあります<sup>(29)</sup>。20 名の薬剤性パーキンソニズムの患者に、DAT-SPECT, MIBG 心筋シンチグラフィーを施行し、2 年間の追跡調査を行いました。両方の検査が正常の 16 名は、運動症状の悪化なく経過しました。純粋な薬剤性パーキンソニズムの患者は、両者の検査ともに正常の値を呈します。一方で、MIBG 心筋シンチグラフィーが低下した 4 名の患者は、この 2 年以内に運動症状の増悪を呈しました。別の報告では、MIBG 心筋シンチグラフィーが低下している薬剤性パーキンソニズムの患者は、薬剤中止後も運動症状を継続し、レボドパ治療効果が得られたとする報告もあります<sup>(26)</sup>。

これらの報告から、MIBG 心筋シンチグラフィーの低下を呈する症例は、もともとパーキンソン病に移行する素因のある患者であると仮定すれば、誘因となる可能性のある医薬品を投薬すると、よりパーキンソン症状を発症し、パーキンソン病へと移行する可能性が推測されます。

一つの提案になりますが、症状と経過から薬剤性パーキンソニズムが疑われる患者を認めたら、まずはパーキンソン病、その他のパーキンソン症候群との鑑別を目的として、頭部MRIやDAT-SPECTを撮影します（図1）。その後、誘引となる医薬品を中止します。中止後、症状が改善しない場合には、パーキンソン病の可能性を考え、レボドパによる加療を検討します。これにより症状の改善が得られれば、パーキンソン病の発症と考えられます。必要に応じてMIBG心筋シンチグラフィーを撮影することを検討しても良いかもしれません。

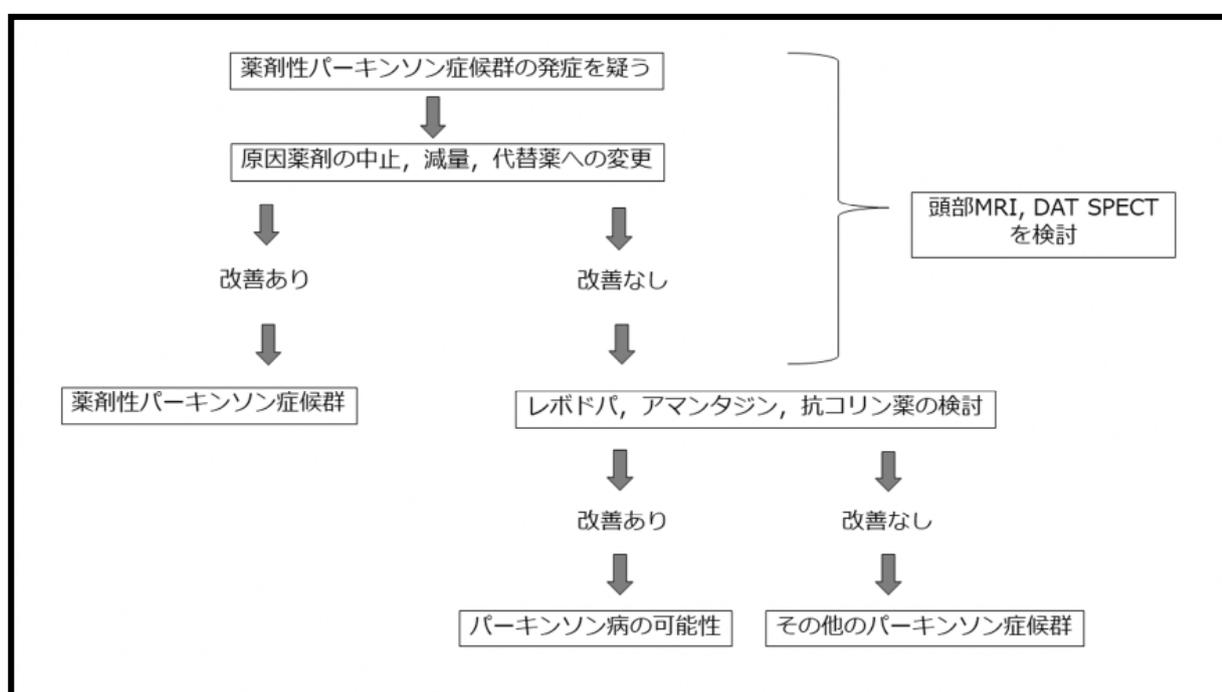


図1：薬剤性パーキンソニズムを疑った場合の対応方法

### 3. 副作用の判別基準・判別方法

鑑別で一番問題となるのは、パーキンソン病になります。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正確に判断出来るかが重要なポイントになります。脳神経内科医ではない方がこれを判断するには、前述したLUMSERSが有用です。この基準で疑わしい時に、脳神経内科医にコンサルトを依頼するのも一つの方法になります。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

が重要です。上記のような放射線核医学検査も鑑別に有用になります。

## 4. 治療法

診断、治療の流れについて、図1にフローチャートを提示します。治療のもっとも基本的な対応法は、原因として疑われる医薬品の中止になります。多くの報告でもある通り、投与中止、減量、代替の医薬品への変更により症状は改善します。ほとんどが中止から2、3 ヶ月で症状が消失しますが、時に半年くらいかかることもあります<sup>(31)</sup>。中止しても改善しない場合は、上述のとおりパーキンソン病の発症、あるいはその他のパーキンソン症候群の合併を考えます。問題となりやすいのは、重度の精神疾患が背景にあり、どうしても誘因となっている抗精神病薬を中止や減量ができない場合です。薬剤性パーキンソニズムを、より起こしにくい医薬品である非定型抗精神病薬のクエチアピンやクロザピンへの変更を検討します<sup>(32, 33)</sup>。

生活上、トラブルになるような運動症状を合併する例については、レボドパによる加療、または、アマンタジン、抗コリン薬等を検討します。レボドパを150-300mg/日 3 分から開始し、以後症状の変化に合わせて増量を検討します。これにて明瞭な改善が得られる場合には、潜在的なパーキンソン病の可能性があります。一方で、薬剤性パーキンソニズムに対する、エビデンスの高い治療方法の報告は乏しいです。レボドパも含め、アマンタジン、抗コリン薬もどこまで治療効果が期待できるのかは不明な点が多いです<sup>(6, 14)</sup>。いずれの医薬品も、精神症状を悪化させるリスクもあるため、慎重に経過を見ながら投薬の継続、中止を判断します。

## 5. 典型的症例

【症例1】60 歳代、男性

虚血性心疾患

使用薬剤：チアプリド塩酸塩 25 mg （商品名；グラマリール）

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、チアプリド塩酸塩 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、チアプリド塩酸塩 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ニズムによると考え、塩酸チアプリドを中止し、クエチアピンプマル酸塩 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）パーキンソン様の症状は、消失した。