

## 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是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(Ortiz-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なっている状況では症状が強くなり出すことがあ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う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<sub>1A</sub> 受容体アゴニスト作用やセロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 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 受容体拮抗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。

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、 $\omega$ -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L-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 ”、“ おかしな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がないか ” “ 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 ”、“ おかしな動きをしている ”“ 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、放置せずには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(Cilia 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

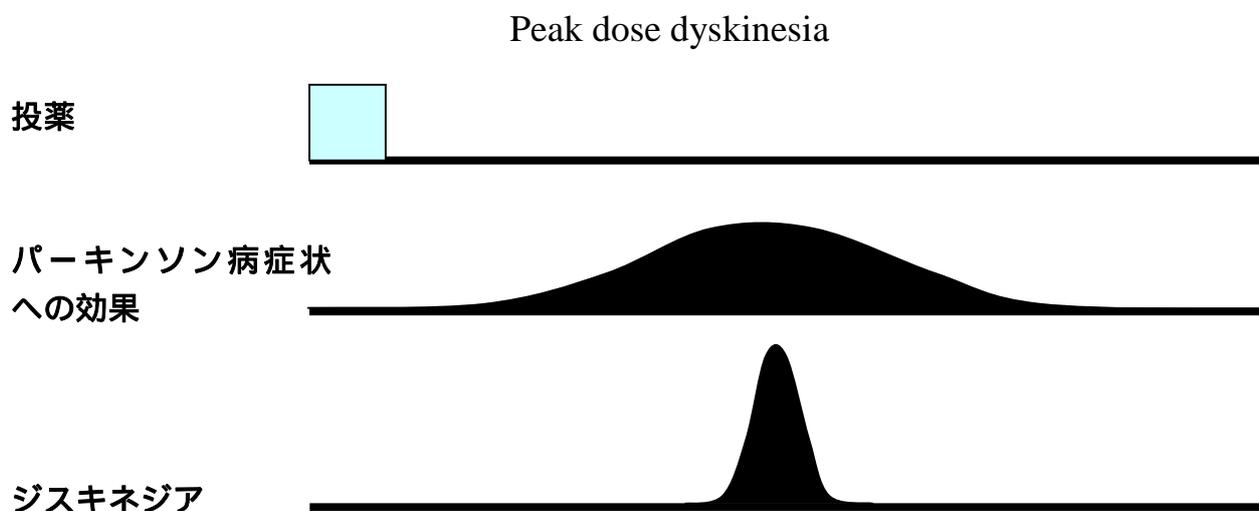
患者ではジスキネジアの発現リスクが高いため特に留意する必要がある。ジスキネジアの予防に関してはレボドパが高用量にならないように注意を払うことが重要であり、レボドパを使用してはならないということではないと理解することが重要である。

## 症状

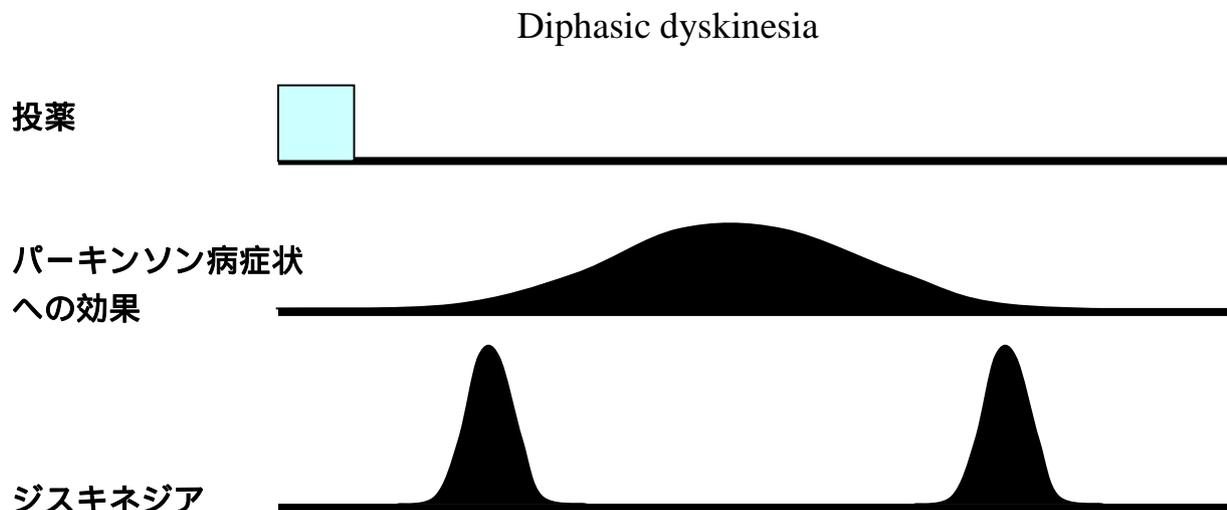
大半は舞踏運動様の不随意運動である。一部ジストニア様である。手足などが素早く動く舞踏運動、持続的に長い時間同じ肢位で筋肉が緊張しているジストニアなどが見られる。症状発現と投薬との時間関係から、以下のよう

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。

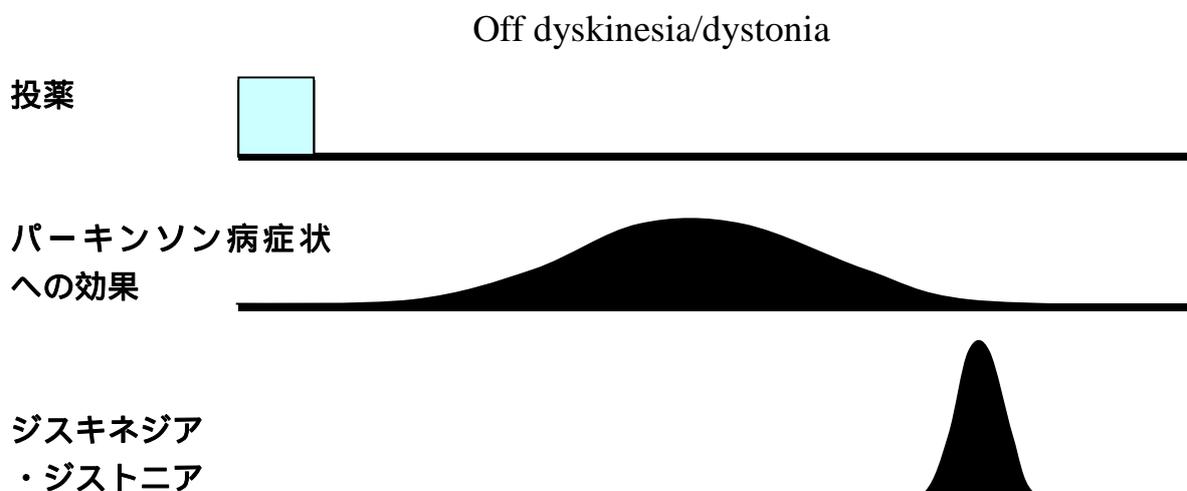
Peak dose dyskinesia とは、抗パーキンソン病薬が過剰になった状態で生じる不随意運動であり、多くは舞踏運動様の動きを呈する。このタイプのジスキネジアは、抗パーキンソン病薬使用中に生じる最も頻度が高いジスキネジアである (Luquin et al, 1992)。パーキンソン症状が強い側にジスキネジアも現れやすいとされ、3種類のジスキネジアのうち最も頻度が高い。



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。



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 という名前でも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役に立つ。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

L-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い場合には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 1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。