

第3章 抗精神病薬の薬剤性錐体外路系副作用

CQ3-1 抗精神病薬による薬剤性パーキンソン症状に推奨される治療法および予防法は何か？

【準推奨】

薬剤性パーキンソン症状が発現した際は、原則として原因薬剤を減量し、重篤な場合は一旦中止し、他の抗精神病薬を投与する。原因薬剤が精神症状に効果がある場合は、その減量・中止の是非について慎重に検討する。抗精神病薬を変更する場合は、第二世代抗精神病薬(second generation antipsychotics : SGAs)などのパーキンソン症状のリスクが低い抗精神病薬が望ましい。やむを得ず、抗コリン薬を追加する場合は、抗コリン性副作用に注意する。

薬剤性パーキンソン症状の予防法としては第一世代抗精神病薬 (first generation antipsychotics : FGAs) よりも SGAs を選択する方が望ましい。

【解説】

薬剤性パーキンソン症状は、薬剤投与後数週間以内に発症する。中年以降に発症しやすく、多くの場合、抗精神病薬の用量依存性に発症リスクが高まるが、脳器質性疾患の存在や加齢など個人の脆弱性も発症に影響する¹⁾。特発性パーキンソン症状と似て、筋固縮、寡動、構音障害、嚥下障害、姿勢調節障害などを認めるが、薬剤性の場合、両側性が一般的で、静止時振戦がみられないことがあるなどの違いがある²⁾。薬剤性パーキンソン症状は、患者の行動を妨げ、不活発、転倒、誤嚥などの原因になるほか、遅発性ジスキネジアのリスクともなるため、その対処は重要である³⁾。

本CQに該当する系統的レビューや無作為化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) を検索したものの、全体としての十分なエビデンスは得られなかったため、観察研究を含めたハンドサーチにて検索したエビデンスを含めて、準推奨文および解説を作成した。抗精神病薬の副作用が発現した際の一般原則として、他の薬剤性副作用の場合と同様に、原因薬剤を減量し重篤な場合は一旦中止し、他の抗精神病薬を投与することや、原因薬剤が精神症状に効果がある場合は、その減量・中止の是非について慎重に検討することは、自明であるため、質のよい研究はほとんどなされていない。良質な研究がないからといって、自明であることを否定する根拠にはならないため、薬剤性パーキンソン症状についてもこの一般原則を最初に記載し、その次に一般原則で対応が困難な場合に検討する治療法について述べた。

抗精神病薬による薬剤性パーキンソン症状に対する抗精神病薬の変更について、個別薬剤に関する十分なエビデンスはなかった。『モーズレイ処方ガイドライン 第13版』⁴⁾ や生物学的精神医学会世界連合 (World Federation of Societies of Biological Psychiatry : WFSBP) のガイ

ドライン⁵⁾では、薬剤性パーキンソン症状のリスクはFGAsでは高いものが多く、SGAsでは低いものが多いことが示されている。よって、抗精神病薬を変更する場合は、SGAsなどのパーキンソン症状のリスクが低い抗精神病薬が望ましい。

抗精神病薬による薬剤性パーキンソン症状に対する他の治療法の追加についてのRCTでは、ビペリデン追加とアマンタジン追加⁶⁾、そしてクロナゼパムの追加⁷⁾に関する報告がある。どの研究においてもエビデンスの質が低く、結論を出すことはできなかった。ただし、統合失調症の薬物療法（抗精神病薬）によって薬剤性パーキンソン症状がしばしば生じるため、臨床家はRCTのエビデンスより、コンセンサスガイドライン、もしくは過去の経験をもとに治療をしているのが現状^{8,9)}である。薬剤性パーキンソン症状の治療について、いくつかのガイドラインやレビューでは、抗精神病薬の減量、SGAsなどのパーキンソン症状のリスクが低い抗精神病薬への変更、抗コリン薬の追加^{4, 5, 10-13)}、またはドパミン作動薬の追加^{5, 10-13)}が明記されている。一方で、抗コリン薬またはドパミン作動薬の追加について、抗コリン薬は抗コリン作用の副作用を引き起こす可能性があり、ドパミン作動薬には精神病を悪化させる潜在的なリスクがあり、これらの薬剤の過剰投与と慢性的な使用は避けるか、最小限に抑える必要があることが言及されている^{5, 11)}。

薬剤性パーキンソン症状の予防としての抗精神病薬の選択については、発生リスクの低い薬剤が望ましいと考えられる。上記に記載したように、FGAsよりもSGAsの方がリスクが低いことが知られており、SGAsを選択する方が望ましい。一方で、個々の薬剤に関するリスクの比較研究からは十分なエビデンスが得られていないため、本ガイドラインでは日本の臨床研究における頻度情報を示すこととした¹⁴⁾。定量的な順位付けは困難であり、臨床上の参考にするための目安として理解されたい。薬剤性パーキンソン症状の出現が最も顕著と思われたのがハロペリドールであり、振戦が約40%、運動緩慢が約30%、歩行異常と筋骨格硬直と流涎過多が約25%であった。SGAsについては、振戦の発生頻度はブロナンセリンとリスペリドンが約20%、ペロスピロンが約15%、オランザピンとアリピプラゾールが約10%と相対的に高かったのに対し、筋固縮・筋骨格硬直の発生頻度はリスペリドン、ペロスピロン、ブロナンセリンが約10%、歩行異常、歩行困難の発生頻度はリスペリドンが約15%と相対的に高かった。

薬剤性パーキンソニズムの予防法について、抗精神病薬にトリヘキシフェニジルを併用した試験があるが、十分なエビデンスが得られていない。国際神経精神薬理学会（International College of Neuropsychopharmacology : CINP）のガイドラインではリスクの高い抗精神病薬の場合に予防的な抗コリン薬を検討する必要があること、また抗コリン薬にも副作用があることから予防的な抗コリン薬投与はリスクの高い抗精神病薬にのみ考慮すべきであること、さらに抗コリン薬を予防的に使用する場合は治療が実施された後、減量・中止することが記載されている¹⁰⁾。

薬剤性パーキンソン症状の予防法としてはFGAsよりもSGAsを選択する方が望ましい。

【参考文献】

- 1) López-Sendón JL, Mena MA, de Yébenes JG: Drug-induced parkinsonism in the elderly: incidence, management and prevention. *Drugs Aging* 29: 105-118, 2012
- 2) Montastruc JL, Llau ME, Rascol O, et al: Drug-induced parkinsonism: a review. *Fundam Clin Pharmacol* 8: 293-306, 1994
- 3) Sachdev P: Early extrapyramidal side-effects as risk factors for later tardive dyskinesia: a prospective study. *Aust N Z J Psychiatry* 38: 445-449, 2004
- 4) Taylor D, Barnes TRE, Young AH: *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry* 13th Edition. Wiley Blackwell, Hoboken, 2018
<https://dl.uswr.ac.ir/bitstream/Hannan/32636/1/9781119442608.pdf>
- 5) Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects (2013)
<https://www.wfsbp.org/educational-activities/wfsbp-treatment-guidelines-and-consensus-papers/>
- 6) Silver H, Geraisy N, Schwartz M: No difference in the effect of biperiden and amantadine on parkinsonian- and tardive dyskinesia-type involuntary movements: a double-blind crossover, placebo-controlled study in medicated chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 56: 167-170, 1995
- 7) Horiguchi J, Nishimatsu O: Usefulness of antiparkinsonian drugs during neuroleptic treatment and the effect of clonazepam on akathisia and parkinsonism occurred after antiparkinsonian drug withdrawal: a double-blind study. *Jpn J Psychiatry Neurol* 46: 733-739, 1992
- 8) Dickenson R, Momcilovic S, Donnelly L: Anticholinergics versus placebo for neuroleptic-induced parkinsonism. *Cochrane Database Syst Rev* (6): CD011164, 2014
- 9) Dickenson R, Momcilovic S, Donnelly L: Anticholinergics vs placebo for neuroleptic-induced parkinsonism. *Schizophr Bull* 43: 17, 2017
- 10) International College of Neuropsychopharmacology (CINP): *Schizophrenia Guidelines*
<https://cinp.org/Guidelines/>
- 11) American Psychiatric Association (APA): *Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia, Second Edition*. *Am J Psychiatry* 161(2 Suppl):1-56, 2004
- 12) Factor SA, Burkhard PR, Caroff S, et al: Recent developments in drug-induced movement disorders: a mixed picture. *Lancet Neurol* 18: 880-890, 2019
- 13) Caroff SN, Campbell EC: Drug-induced extrapyramidal syndromes: implications for contemporary practice. *Psychiatr Clin North Am* 39: 391-411, 2016
- 14) 稲垣 中, 佐藤英樹, 稲田 健, 他: わが国で実施された臨床試験と使用成績調査の結果から見た抗精神病薬による統合失調症薬物治療の安全性. *臨床精神薬理* 24: 1153-1169, 2021

CQ3-2 抗精神病薬による急性ジストニアに推奨される治療法および予防法は何か？

【準推奨】

急性ジストニアが発現した際は、原則として原因薬剤を減量し、重篤な場合は一旦中止し、他の抗精神病薬を投与する。原因薬剤が精神症状に効果がある場合は、その減量・中止の是非について慎重に検討する。

抗精神病薬を変更する場合は、まずは第二世代抗精神病薬（second generation antipsychotics: SGAs）などの急性ジストニアのリスクが低い抗精神病薬への変更が望ましい。次に、抗コリン薬（ビペリデン、トリヘキシフェニジル）もしくは抗ヒスタミン薬（プロメタジン）の経口投与または筋注について抗コリン性副作用を勘案した上で考慮する。

急性ジストニアの予防法としては第一世代抗精神病薬（first generation antipsychotics: FGAs）よりも SGAs を選択する方が望ましい。

【解説】

急性ジストニアは、若年男性に多く、通常抗精神病薬投与後3日以内に生じる不随意的で継続的な筋収縮による異常姿勢や筋硬直である。眼球上転や頸部・躯幹の捻転が好発部位であるが、疼痛を伴うこともあり、まれではあるが喉頭ジストニアなどは命に関わる場合もある^{1,2)}。約80%は午後から夜にかけて起きる。服薬拒否の要因になることもある。

本CQに該当する系統的レビューや無作為化比較試験（randomized controlled trial: RCT）を検索したものの、全体としての十分なエビデンスは得られなかったため、観察研究を含めたハンドサーチにて検索したエビデンスを含めて、準推奨文および解説を作成した。抗精神病薬の副作用が発現した際の一般原則として、他の薬剤性副作用の場合と同様に、原因薬剤を減量し重篤な場合は一旦中止し、他の抗精神病薬を投与することや、原因薬剤が精神症状に効果がある場合は、その減量・中止の是非について慎重に検討することは、自明であるため、質のよい研究はほとんどなされていない。良質な研究がないからといって、自明であることを否定する根拠にはならないため、急性ジストニアについてもこの一般原則を最初に記載し、その次に一般原則で対応が困難な場合に検討する治療法について述べた。

急性ジストニアが発現した際の抗精神病薬の変更では、発生リスクの低い薬剤が望ましいと考えられる。予防の部分で詳述するように、FGAsよりもSGAsの方がリスクが低いことが知られており、SGAsを選択する方が望ましい。一方で、個々の薬剤に関するリスクの比較研究からは十分なエビデンスが得られていないため、本ガイドラインでは日本の臨床研究における頻度情報を示すこととした³⁾。定量的な順位付けは困難であり、臨床上の参考にするための目安として理解されたい。多くの臨床試験では、急性ジストニアと遅発性ジストニア併せて報告されているが、SGAs投与下でのジストニアの発生頻度は約0.3～6%で、ハロペリドールの約

12%より低かった。次に、急性ジストニアの治療として抗コリン薬（ビペリデン、トリヘキソフェニジル）もしくは抗ヒスタミン薬（プロメタジン）の経口投与または筋注が臨床的に用いられており、主要ガイドラインにおいてもその使用が提示されている⁴⁻⁷⁾。

急性ジストニアの予防としての抗精神病薬の選択については、ハロペリドールとの比較において、アリピプラゾール（リスク比 6.63, 95%信頼区間 1.52~28.86, $p=0.012$ ）とオランザピン（リスク比 12.92, 95%信頼区間 1.67~99.78, $p=0.014$ ）はそれぞれ有意に急性ジストニアの発症が少ないことがメタ解析で示されている⁸⁾。また、クエチアピンはFGAsと比較して有意に急性ジストニアの発症が少ないことがメタ解析で示されている（リスク比 0.19, 95%信頼区間 0.06~0.64, $p=0.0072$ ）⁹⁾。観察研究において、1,975例を対象とした米国における1997~2006年までの後方視的コホートでは、SGAs単剤治療群はFGAs単剤治療群と比較して発症率が有意に低かった（オッズ比 0.12, 95%信頼区間 0.08~0.19）¹⁰⁾。また、精神科救急ユニットに入院した1,337例を対象とした前向きコホート研究では、各薬剤の急性ジストニアの発症率を調査しているが、SGAsは全体としてみるとFGAsと比較して有意に発症率が低いという結果であった（ $p=0.000$ ）¹¹⁾。したがって、予防としての抗精神病薬の選択においては、FGAsよりもSGAsが望ましい。

海外の主要ガイドラインにおいては、すべての患者に対する予防投与は推奨しておらず、各症例が有する急性ジストニアの危険因子（ジストニアの既往歴、FGAsの使用、若年男性など）に応じて使用を決定することに留めている^{5, 6, 12, 13)}。予防のための抗コリン薬の有効性についての研究も存在するものの^{14, 15)}、抗コリン薬を併用する場合は、どうしても必要な場合に限り治療開始数週間までの一時使用が望ましいと記載されている¹⁶⁾。

【参考文献】

- 1) Singh H, Levinson DF, Simpson GM, et al: Acute dystonia during fixed-dose neuroleptic treatment. *J Clin Psychopharmacol* 10: 389-396, 1990
- 2) Raja M: Managing antipsychotic-induced acute and tardive dystonia. *Drug Saf* 19: 57-72, 1998
- 3) 稲垣 中, 佐藤英樹, 稲田 健, 他: わが国で実施された臨床試験と使用成績調査の結果から見た抗精神病薬による統合失調症薬物治療の安全性. *臨床精神薬理* 24: 1153-1169, 2021
- 4) 日本神経学会(監), 「ジストニア診療ガイドライン」作成委員会 (編): ジストニア診療ガイドライン 2018. 南江堂, 東京, 2018
- 5) International College of Neuropsychopharmacology (CINP): Schizophrenia Guidelines <https://cinp.org/Guidelines/>
- 6) Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 14: 2-44,

2013

- 7) Taylor D, Barnes TRE, Young AH: The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 13th edition. Wiley Blackwell, Hoboken, 2018
<https://dl.uswr.ac.ir/bitstream/Hannan/32636/1/9781119442608.pdf>
- 8) Ostinelli EG, Brooke-Powney MJ, Li X, et al: Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database Syst Rev* (7): CD009377, 2017
- 9) Suttajit S, Srisurapanont M, Xia J, et al: Quetiapine versus typical antipsychotic medications for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* (5): CD007815, 2013
- 10) Ciranni MA, Kearney TE, Olson KR: Comparing acute toxicity of first- and second-generation antipsychotic drugs: a 10-year, retrospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 70: 122-129, 2009
- 11) Raja M, Azzoni A: Novel antipsychotics and acute dystonic reactions. *Int J Neuropsychopharmacol* 4: 393-397, 2001
- 12) Barnes TRE, Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology: Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 25: 567-620, 2011
- 13) Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, et al: The schizophrenia patient outcomes research team (PORT): updated treatment recommendations 2009. *Schizophr Bull* 36: 94-103, 2010
- 14) Huf G, Alexander J, Gandhi P, et al: Haloperidol plus promethazine for psychosis-induced aggression. *Cochrane Database Syst Rev* (11): CD005146, 2016
- 15) Arana GW, Goff DC, Baldessarini RJ, et al: Efficacy of anticholinergic prophylaxis for neuroleptic-induced acute dystonia. *Am J Psychiatry* 145: 993-996, 1988
- 16) WHO: Prophylactic use of anticholinergics in patients on long-term neuroleptic treatment. A consensus statement. World Health Organization heads of centres collaborating in WHO co-ordinated studies on biological aspects of mental illness. *Br J Psychiatry* 156: 412, 1990

CQ3-3 抗精神病薬によるアカシジアに推奨される治療法および予防法は何か？

【準推奨】

アカシジアが発現した際は、原則として原因薬剤を減量し、重篤な場合は一旦中止して他の抗精神病薬を投与する。強い不安焦燥感を伴い、希死念慮、自殺企図、他害の危険性が予想されるような緊急性の高い場合は、薬物療法だけでなく、精神療法、環境調整など、積極的な介入を行う。原因薬剤が精神症状に効果がある場合は、その減量・中止の是非について慎重に検討する。抗精神病薬の減量が無効または適切でない場合には、第二世代抗精神病薬（second generation antipsychotics：SGAs）に切り替え、可能な限り低用量とすることが望ましい。

アカシジアの予防法としては第一世代抗精神病薬（first generation antipsychotics：FGAs）よりも SGAs を選択する方が望ましい。

【解説】

アカシジアは、「下肢のそわそわした動き」「足踏み」「じっと座ってられない」などの身体の落ち着きのなさが特徴的な副作用であり、軽度の場合は、患者本人が制御することも可能である。一方で、強い不安焦燥感を伴い、希死念慮、自殺企図、他害の誘因となることも注意が必要である。このような緊急性の高い場合は、薬物療法、精神療法、入院を含めた環境調整を考慮するなど、積極的な介入を行うことが望ましい。本 CQ では、アカシジアに対する治療法および予防法について検討した。

本 CQ に該当する系統的レビューや無作為化比較試験（randomized controlled trial：RCT）を検索したものの、全体としての十分なエビデンスは得られなかったため、観察研究を含めたハンドサーチにて検索したエビデンスを含めて、準推奨文および解説を作成した。抗精神病薬の副作用が発現した際の一般原則として、他の薬剤性副作用の場合と同様に、原因薬剤を減量し重篤な場合は一旦中止し、他の抗精神病薬を投与することや、原因薬剤が精神症状に効果がある場合は、その減量・中止の是非について慎重に検討することは、自明であるため、質のよい研究はほとんどなされていない。良質な研究がないからといって、自明であることを否定する根拠にはならないため、アカシジアについてもこの一般原則を最初に記載し、その次に一般原則で対応が困難な場合に検討する治療法について述べた。

すなわち、アカシジアが発現した際は、原則として原因薬剤を減量し重篤な場合は一旦中止し、他の抗精神病薬を投与する。原因薬剤が精神症状に効果がありアカシジアが軽度の場合は、代表的なレビューや諸外国のガイドラインにおいて用量に依存して生じやすくなることが知られているため^{1,2)}、患者側と十分に話し合った上で、まずは内服している抗精神病薬の減量を行うことを検討すべきである^{2,3)}。抗精神病薬の減量が無効または適切でない場合には、SGAs に切り替え、可能な限り低用量とすることが望ましい。諸外国のガイドラインを概観す

ると、アカシジアの発現リスクは SGAs で低いとしているためである²⁻⁴⁾。抗精神病薬のアカシジア発現のリスクについて、最新のネットワークメタ解析によると⁵⁾、プラセボに比べた相対リスクが中等度のものは、すべて FGAs であった。本邦で上市されている SGAs のうち、相対リスクが低いものはリスペリドン、アセナピン、アリピプラゾール、ブレクスピプラゾール、非常に低いものはクロザピン、オランザピン、クエチアピン、パリペリドンであった。一方、慢性期の統合失調症を対象とした大規模な二重盲検 RCT である CATIE (the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) 試験では、アカシジアの発現リスクについて、FGAs のペルフェナジンと SGAs のリスペリドン、オランザピン、クエチアピンの間に有意な差は認められなかった⁶⁾。

そして、他の治療介入についての研究は存在するもののエビデンスの質は非常に低く、前述の対応が困難もしくは無効な場合に初めて考えることになる。本邦では以前から行われてきたアカシジアに対する抗コリン薬の追加投与であるが、2006 年に Cochrane Database Systematic Review の系統的レビューでは、その有効性を実証する試験はないとしており⁷⁾、推奨されない。その他、ベンゾジアゼピン受容体作動薬^{8,9)}、 β 遮断薬¹⁰⁾、5-HT_{2A} 受容体拮抗作用を持つ薬剤 (ミルタザピン、ミアンセリン、トラゾドン)¹¹⁾ の併用療法に関しては系統的レビューや RCT が存在し、一部のガイドラインで考慮する可能性がある治療として記載されているものの²⁻⁴⁾、その試験は小規模で不正確であること、さまざまなバイアスリスクが不明であり、エビデンスの質は低く、これらの薬剤による直接的な副作用や抗精神病薬との相互作用によって生じる副作用も考慮すると推奨しないが、抗精神病薬の変更や減量が無効あるいは難しい場合に、患者の希望によっては考慮してもよい選択肢の 1 つと考えられる。

アカシジアの予防としての抗精神病薬の選択については、発生リスクの低い薬剤が望ましいと考えられる。上記のように、FGAs よりも SGAs の方がリスクが低いことが知られており、SGAs を選択する方が望ましい。一方で、個々の薬剤に関するリスクの比較研究からは十分なエビデンスが得られていないため、本ガイドラインでは日本の臨床研究における頻度情報を示すこととした¹²⁾。定量的な順位付けは困難であり、臨床上の参考にするための目安として理解されたい。アカシジア発生頻度は FGAs のハロペリドールの約 40%と比較して SGAs が低く約 4~25%であり、中でもペロスピロンとブロナンセリンが約 25%と比較的高いことが示された。以上より、アカシジアの予防には SGAs を使用するのが望ましいと考えられる。

【参考文献】

- 1) Sachdev P: The epidemiology of drug-induced akathisia: part I. Acute akathisia. *Schizophr Bull* 21: 431-449, 1995
- 2) Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment

- of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects, 2013
<https://www.wfsbp.org/educational-activities/wfsbp-treatment-guidelines-and-consensus-papers/>
- 3) Taylor D, Barnes TRE, Young AH: The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry 13th Edition. Wiley Blackwell, Hoboken, 2018
<https://dl.uswr.ac.ir/bitstream/Hannan/32636/1/9781119442608.pdf>
 - 4) International College of Neuropsychopharmacology (CINP): Schizophrenia Guidelines
<https://cinp.org/Guidelines/>
 - 5) Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al: Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 394: 939-951, 2019
 - 6) Miller DD, Caroff SN, Davis SM, et al: Extrapyrarnidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry* 193: 279-288, 2008
 - 7) Rathbone J, Soares-Weiser K: Anticholinergics for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD003727, 2006
 - 8) Lima AR, Soares-Weiser K, Bacaltchuk J, et al: Benzodiazepines for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD001950, 2002
 - 9) Horiguchi J, Nishimatsu O: Usefulness of antiparkinsonian drugs during neuroleptic treatment and the effect of clonazepam on akathisia and parkinsonism occurred after antiparkinsonian drug withdrawal: a double-blind study. *Jpn J Psychiatry Neurol* 46: 733-739, 1992
 - 10) Lima AR, Bacaltchuk J, Barnes TRE, et al: Central action beta-blockers versus placebo for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD001946, 2004
 - 11) Laoutidis ZG, Luckhaus C: 5-HT_{2A} receptor antagonists for the treatment of neuroleptic-induced akathisia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 17: 823-832, 2014
 - 12) 稲垣 中, 佐藤英樹, 稲田 健, 他: わが国で実施された臨床試験と使用成績調査の結果から見た抗精神病薬による統合失調症薬物治療の安全性. *臨床精神薬理* 24: 1153-1169, 2021

CQ3-4 抗精神病薬による遅発性ジスキネジアに推奨される治療法および予防法は何か？

【準推奨】

遅発性ジスキネジアが発現した際は、原則として原因薬剤を減量し、重篤な場合は一旦中止し、他の抗精神病薬を投与する。原因薬剤が精神症状に効果がある場合は、その減量・中止の是非について慎重に検討する。抗精神病薬を変更する場合は、第二世代抗精神病薬（second generation antipsychotics：SGAs）への変更を考慮する。

遅発性ジスキネジアの予防法としては第一世代抗精神病薬（first generation antipsychotics：FGAs）よりも SGAs を選択する方が望ましい。

【解説】

遅発性ジスキネジアは、多くは、抗精神病薬服用後、数か月してから生じる頸部・顔面・口周囲の多様な不随意運動（口すぼめ、舌の動き、口唇の動き）や、上下肢の不規則な動きなどを指す。一度発症すると不可逆的な場合があり、治療方法も確立されていない。本 CQ では、遅発性ジスキネジアに対する治療法と予防法を検討した。

本 CQ に該当する系統的レビューや無作為化比較試験（randomized controlled trial：RCT）を検索したものの、全体としての十分なエビデンスは得られなかったため、観察研究を含めたハンドサーチにて検索したエビデンスを含めて、準推奨文および解説を作成した。抗精神病薬の副作用が発現した際の一般原則として、他の薬剤性副作用の場合と同様に、原因薬剤を減量し重篤な場合は一旦中止し、他の抗精神病薬を投与することや、原因薬剤が精神症状に効果がある場合は、その減量・中止の是非について慎重に検討することは、自明であるため、質のよい研究はほとんどなされていない。良質な研究がないからといって、自明であることを否定する根拠にはならないため、一度発症すると不可逆的な場合がある遅発性ジスキネジアについてもこの一般原則を最初に記載し、その次に一般原則で対応が困難な場合に検討する治療法について述べた。

遅発性ジスキネジアに対する抗精神病薬の減量、中止、変更について良質な研究報告はないが^{1,2)}、諸外国のガイドラインやレビューでは、抗精神病薬の減量や SGAs への変更を選択肢として挙げている³⁻⁸⁾。そして、他の治療介入についての研究は存在するもののエビデンスの質は非常に低く、前述の対応が困難もしくは無効な場合に初めて考えることになる。抗コリン薬⁹⁾、GABA 作動薬¹⁰⁾、ビタミン E¹¹⁾、カルシウム拮抗薬¹²⁾、コリン作動薬¹³⁾、ベンゾジアゼピン受容体作動薬¹⁴⁾の遅発性ジスキネジアに対する有効性を検証した系統的レビューがいずれも 2018 年に Cochrane Database Systematic Review にて発表されているが、いずれも有効性に乏しく推奨されない。そしてビタミン B₆¹⁵⁾ およびイチョウ葉エキス^{6,16)} についての併用療法に関しては系統的レビューが存在するが、その試験は小規模で不正確であること、さまざまなバイアスリスクが不明であり、エビデンスの質は低く推奨とはしないが、抗精神病薬の

変更や減量が無効あるいは難しい場合に、患者の希望によっては考慮してもよい選択肢の1つと考えられる。

遅発性ジスキネジアの予防としての抗精神病薬の選択については、発生リスクの低い薬剤が望ましいと考えられる。Carbon ら¹⁷⁾は、2000～2015年に報告された41報、計11,493例の遅発性ジスキネジア患者に関するメタ解析を行った。結果として、軽度以上の遅発性ジスキネジア有病率は、SGAs治療群(20.7%, 95%信頼区間:16.6～25.4%)でFGAs治療群(30.0%, 95%信頼区間:26.4～33.8%)より有意に低かった($p=0.002$)。SGAs群のうち、過去にFGAs曝露のない群は特に低い(7.2%, 95%信頼区間:3.4～14.5%)という結果であった。またCarbonらは別のメタ解析で1年間の遅発性ジスキネジア発生率を算出しており、FGAsが6.5%(95%信頼区間:5.3～7.8%)だったのに対し、SGAsが2.6%(95%信頼区間:2.0～3.1%)であった¹⁸⁾。このように、FGAsよりもSGAsのリスクが低いことが知られており、遅発性ジスキネジアの予防にはFGAsよりもSGAsを選択するのが望ましいと考えられ、諸外国のガイドラインもこれを支持している^{4,7,8)}。一方で、個々の薬剤に関するリスクの比較研究からは十分なエビデンスが得られていないため、本ガイドラインでは日本の臨床研究における頻度情報を示すこととした¹⁹⁾。定量的な順位付けは困難であり、臨床上の参考にするための目安として理解されたい。SGAsの遅発性ジスキネジアの発生頻度は0.6～5.4%であり、ハロペリドールの7.6%より低かった。以上より、予防法としてはFGAsよりもSGAsを選択する方が望ましい。

【参考文献】

- 1) Bergman H, Rathbone J, Agarwal V, et al: Antipsychotic reduction and/or cessation and antipsychotics as specific treatments for tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD000459, 2018
- 2) Cortese L, Caligiuri MP, Williams R, et al: Reduction in neuroleptic-induced movement disorders after a switch to quetiapine in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 28: 69-73, 2008
- 3) American Psychiatric Association (APA): Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia, Second Edition. *Am J Psychiatry* 161(2 Suppl):1-56, 2004
- 4) Taylor D, Barnes TRE, Young AH: The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry 13th edition. Wiley Blackwell, Hoboken, 2018
<https://dl.uswr.ac.ir/bitstream/Hannan/32636/1/9781119442608.pdf>
- 5) Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ, et al: Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 81: 463-469, 2013
- 6) Bhidayasiri R, Jitkriksadakul O, Friedman JH, et al: Updating the recommendations for treatment of tardive syndromes: a systematic review of new evidence and practical treatment algorithm. *J Neurol Sci* 389: 67-75, 2018

- 7) Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the Long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects, 2013
<https://www.wfsbp.org/educational-activities/wfsbp-treatment-guidelines-and-consensus-papers/>
- 8) International College of Neuropsychopharmacology (CINP): Schizophrenia Guidelines
<https://cinp.org/Guidelines/>
- 9) Bergman H, Soares-Weiser K: Anticholinergic medication for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. Cochrane Database Syst Rev (1): CD000204, 2018
- 10) Alabed S, Latifeh Y, Mohammad HA, et al: Gamma-aminobutyric acid agonists for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. Cochrane Database Syst Rev (4): CD000203, 2018
- 11) Soares-Weiser K, Maayan N, Bergman H, et al: Vitamin E for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. Cochrane Database Syst Rev (1): CD000209, 2018
- 12) Essali A, Soares-Weiser K, Bergman H, et al: Calcium channel blockers for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. Cochrane Database Syst Rev (3): CD000206, 2018
- 13) Tammenmaa-Aho I, Asher R, Soares-Weiser K, et al: Cholinergic medication for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. Cochrane Database Syst Rev (3): CD000207, 2018
- 14) Bergman H, Bhoopathi PS, Soares-Weiser K, et al: Benzodiazepines for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. Cochrane Database Syst Rev (1): CD000205, 2018
- 15) Adelufosi AO, Abayomi O, Ojo TMF, et al: Pyridoxal 5 phosphate for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. Cochrane Database Syst Rev (4): CD010501, 2015
- 16) Soares-Weiser K, Rathbone J, Ogawa Y, et al: Miscellaneous treatments for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. Cochrane Database Syst Rev (3): CD000208, 2018
- 17) Carbon M, Hsieh CH, Kane JM, et al: Tardive dyskinesia prevalence in the period of second-generation antipsychotic use: a meta-analysis. J Clin Psychiatry 78: e264-e278, 2017
- 18) Carbon M, Kane JM, Leucht S, et al: Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis. World Psychiatry 17: 330-340, 2018
- 19) 稲垣 中, 佐藤英樹, 稲田 健, 他: わが国で実施された臨床試験と使用成績調査の結果から見た抗精神病薬による統合失調症薬物治療の安全性. 臨床精神薬理 24: 1153-1169, 2021

CQ3-5 抗精神病薬による遅発性ジストニアに推奨される治療法および予防法は何か？

【準推奨】

遅発性ジストニアが発現した際は、原則として原因薬剤を減量し、重篤な場合は一旦中止し、他の抗精神病薬を投与する。原因薬剤が精神症状に効果がある場合は、その減量・中止の是非について慎重に検討する。遅発性ジストニアの治療法は確立されていないが、治療抵抗性統合失調症の場合はクロザピンへの変更を考慮する。また局所性ジストニアの場合はボツリヌス毒素が有効な治療法となる可能性がある。予防法については、現段階ではエビデンスがほとんどないため、特定の薬剤の回答はなしとする。

【解説】

抗精神病薬服用後数か月してから発症する、持続的、不随意的な筋緊張による、姿勢や動作の異常を指す。姿勢保持や意思に基づく円滑な動作ができなくなり、歩行を含めた日常生活動作に非常な困難をきたすことがある。

本CQに該当する系統的レビューや無作為化比較試験（randomized controlled trial：RCT）を検索したものの、全体としての十分なエビデンスは得られなかったため、観察研究を含めたハンドサーチにて検索したエビデンスを含めて、準推奨文および解説を作成した。抗精神病薬の副作用が発現した際の一般原則として、他の薬剤性副作用の場合と同様に、原因薬剤を減量し重篤な場合は一旦中止し、他の抗精神病薬を投与することや、原因薬剤が精神症状に効果がある場合は、その減量・中止の是非について慎重に検討することは、自明であるため、質のよい研究はほとんどなされていない。良質な研究がないからといって、自明であることを否定する根拠にはならないため、一度発症すると不可逆的な場合がある遅発性ジストニアについてもこの一般原則を最初に記載し、その次に一般原則で対応が困難な場合に検討する治療法について述べた。遅発性ジストニアの治療法および予防法について、抗精神病薬の減量、抗精神病薬の用量維持、抗精神病薬の変更、抗精神病薬の継続について検討したが、明確なデータがなかった。また、ナラティブレビューをする上で参考にした海外の主要ガイドラインに加え、米国神経学会（American Academy of Neurology：AAN）の遅発性症候群ガイドラインも参照したが、推奨すべき治療法および予防法は提示されていなかった^{1,2)}。

本邦のジストニア診療ガイドラインおよび複数のレビュー論文において、クロザピンへの変更が示されているが、小規模なオープンラベル試験や症例報告で効果が認められているのみである³⁻⁶⁾。治療抵抗性統合失調症の場合は、クロザピンで生じやすい副作用を勘案して導入を検討することが望ましい。また同様に、局所性ジストニアの場合に限りボツリヌス毒素が有効とされているが、抗精神病薬誘発性ジストニアにおける報告は極めて乏しいのが現状である^{3,6-8)}。そのほか、本邦では適応外のテトラペナジン^{3,6-8)}、ベンゾジアゼピン受容体作動薬^{3,7,8)}、

バクロフェン^{3,7,8)}、アマンタジン^{5,7)}などが提案されているが、エビデンスが不十分であり推奨されない。

遅発性ジストニアの予防効果について、抗精神病薬の選択、抗コリン薬併用、抗ヒスタミン薬併用のいずれを含む知見も得られなかった。FGAsを全く投与されたことがなく、1年以上SGAsを服用している老年期以外の80例の統合失調症患者について、横断的、後方視的に遅発性ジストニアの頻度を調査したところ、78例中11例(14.1%)であった⁹⁾。一方、FGAs投与による遅発性ジストニアの頻度について、日本人を対象とした報告¹⁰⁾では716例中15例(2.1%)、オランダ人を対象とした研究¹¹⁾では入院患者194例(64.7%はFGAsの持効性注射剤投与)中26例(13.4%)に遅発性ジストニアを認めた。試験デザインの違いにより直接比較はできないが、これらの知見を踏まえると、現在のところ、SGAsによる遅発性ジストニアの予防効果については明快な答えがないと考えられ、特定の薬剤の回答はなしとする。

【参考文献】

- 1) Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ, et al: Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 81: 463-469, 2013
- 2) Bhidayasiri R, Jitkriksadukul O, Friedman JH, et al: Updating the recommendations for treatment of tardive syndromes: a systematic review of new evidence and practical treatment algorithm. *J Neurol Sci* 389: 67-75, 2018
- 3) 日本神経学会(監), 「ジストニア診療ガイドライン」作成委員会(編): ジストニア診療ガイドライン 2018. 南江堂, 東京, 2018
- 4) Raja M: Managing antipsychotic-induced acute and tardive dystonia. *Drug Saf* 19: 57-72, 1998
- 5) Zádori D, Veres G, Szalárdy L, et al: Drug-induced movement disorders. *Expert Opin Drug Saf* 14: 877-890, 2015
- 6) Duma SR, Fung VS: Drug-induced movement disorders. *Aust Prescr* 42: 56-61, 2019
- 7) D'Souza RS, Hooten WM: Extrapyrimal symptoms. *StatPearls [Internet].: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2019-. 2019 Jan 9*
- 8) Mehta SH, Morgan JC, Sethi KD: Drug-induced movement disorders. *Neurol Clin* 33: 153-174, 2015
- 9) Ryu S, Yoo JH, Kim JH, et al: Tardive dyskinesia and tardive dystonia with second-generation antipsychotics in non-elderly schizophrenic patients unexposed to first-generation antipsychotics: a cross-sectional and retrospective study. *J Clin Psychopharmacol* 35: 13-21, 2015
- 10) Inada T, Yagi G, Kaijima K, et al: Clinical variants of tardive dyskinesia in Japan. *Jpn J Psychiatry Neurol* 45: 67-71, 1991
- 11) van Harten PN, Matroos GE, Hoek HW, et al: The prevalence of tardive dystonia, tardive dyskinesia,

parkinsonism and akathisia The Curaçao Extrapyramidal Syndromes Study: I. Schizophr Res 19: 195-203, 1996