

Dyskinesia-hyperpyrexia syndrome を合併したパーキンソン病の 1 例

田口宗太郎¹⁾ 丹羽 淳一¹⁾ 衣斐 達¹⁾ 道勇 学^{1)*}

要旨：症例は 70 歳の女性である。13 年前にパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) を発症、L-Dopa 合剤、塩酸セレギリン、プラミベキソールを内服していた。プラミベキソールを等価量で徐放化した 1 ヶ月後に高熱をともない四肢のジスキネジアと幻視が出現した。全身の発汗が亢進し、見当識障害をともなっていたが、脳神経と感覚系に異常なく、筋強剛もなかった。血液検査では白血球増多と血清 CK 高値をみとめた。以上より dyskinesia-hyperpyrexia syndrome と診断、抗 PD 薬を減量したところ病状は改善した。本例は、PD の進行期において神経終末ドパミン濃度の変動性に留意した抗 PD 薬用量調整の重要性を示唆するものと考えられた。

(臨床神経 2015;55:182-184)

Key words : dyskinesia-hyperpyrexia syndrome, parkinsonism-hyperpyrexia syndrome, ジスキネジア, パーキンソン病, neuroleptic malignant-like syndrome

はじめに

パーキンソン病患者において、抗パーキンソン病薬 (抗パ薬) の減量・中断などにより、高熱とともに筋強剛、血清クレアチンキナーゼ値 (creatin kinase; CK) 上昇など悪性症候群に似た病態をきたすことが知られ、parkinsonism-hyperpyrexia syndrome (PHS) と呼ばれる¹⁾。近年、これに類似するが、筋強剛がめだたずジスキネジアを前景とする症例が報告され、dyskinesia-hyperpyrexia syndrome (DHS) として提唱されている²⁾。われわれは、ドパミン受容体刺激薬の徐放化にともない発症した DHS の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：70 歳、右きき、女性

主訴：発熱、ジスキネジア

既往歴：61 歳 食道異物。

生活歴、家族歴：特記事項なし。

現病歴：57 歳時に歩行障害でパーキンソン病を発症、65 歳頃から wearing off が顕在化、外来で抗パ薬を調整したが徐々に増悪し、70 歳時の 2012 年 8 月初旬に入院した。入院時、L-Dopa 合剤 600 mg/日、プラミベキソール速放薬 3 mg/日、塩酸セレギリン 5 mg/日を処方していた。腎機能は eGFR 83 mL/min/1.73 m² と問題なく、プラミベキソールを等価量で徐放化したところ症候は改善して 8 月下旬に退院、9 月上旬の外来診察では異常はなかった。9 月中旬、40°C 近い高熱を

ともなってジスキネジア、幻視が出現したが放置、1 週間後に再入院となった。服薬は、一貫して遵守されていた。

再入院時診察所見：血圧 139/64 mmHg、脈拍 112 bpm・整、体温 40.3°C、SpO₂ 93% (室内気)。意識状態は覚醒しており指示にも従えるが、時間と場所に対する見当識障害をみとめた。一般身体所見は、項部硬直なく、胸部は心音純、呼吸音清。腹部は平坦、軟。下腿の浮腫なし。全身に発汗の亢進をみとめた。神経学的には脳神経、感覚系に異常なし。運動系は、筋強剛をみとめず、左優位、四肢に不規則で持続時間が比較的長く、速く滑らかなアテトーゼ様のジスキネジアが間歇的に観察された。腱反射は全般に低下、バビンスキー徴候は両側陰性であった。

再入院時検査所見：白血球 1.78×10^4 /ml、CRP 0.23 mg/dl、CK 2,208 U/l。血液・尿細菌培養検査は陰性。胸部単純レントゲン、頭胸腹骨盤部 CT、頭部 MRI に異常はなかった。

臨床経過 (Fig. 1)：本例は高熱、高 CK 血症をともない PHS に類似していたが、筋強剛をみとめずジスキネジアが前景に立つことから DHS と診断した。入院初日に L-Dopa 合剤と塩酸セレギリンの経口投与を中止し、L-Dopa 150 mg/日の静脈投与 4 日間、以後は経口で L-Dopa 合剤を少量から再開。プラミベキソールは 1 週間で漸減、中止した。高熱、ジスキネジア、血清 CK 値はいずれも徐々に改善し、入院 15 日目に L-Dopa 合剤を元の 600 mg/日にもどした。翌 16 日目にプラミベキソールを 1.5 mg/日で再開したがふたたび 38°C 以上の高熱とジスキネジアをみとめ、塩酸セレギリン 5 mg/日に変更した。以後ジスキネジアは消退したが発熱は治らず、代わって筋強剛や無動が出現したため L-Dopa 合剤を 900 mg/日に漸

*Corresponding author: 愛知医科大学神経内科 (〒 480-1195 愛知県長久手市岩作雁又 1 番地 1)

¹⁾ 愛知医科大学神経内科

(受付日：2014 年 5 月 29 日)

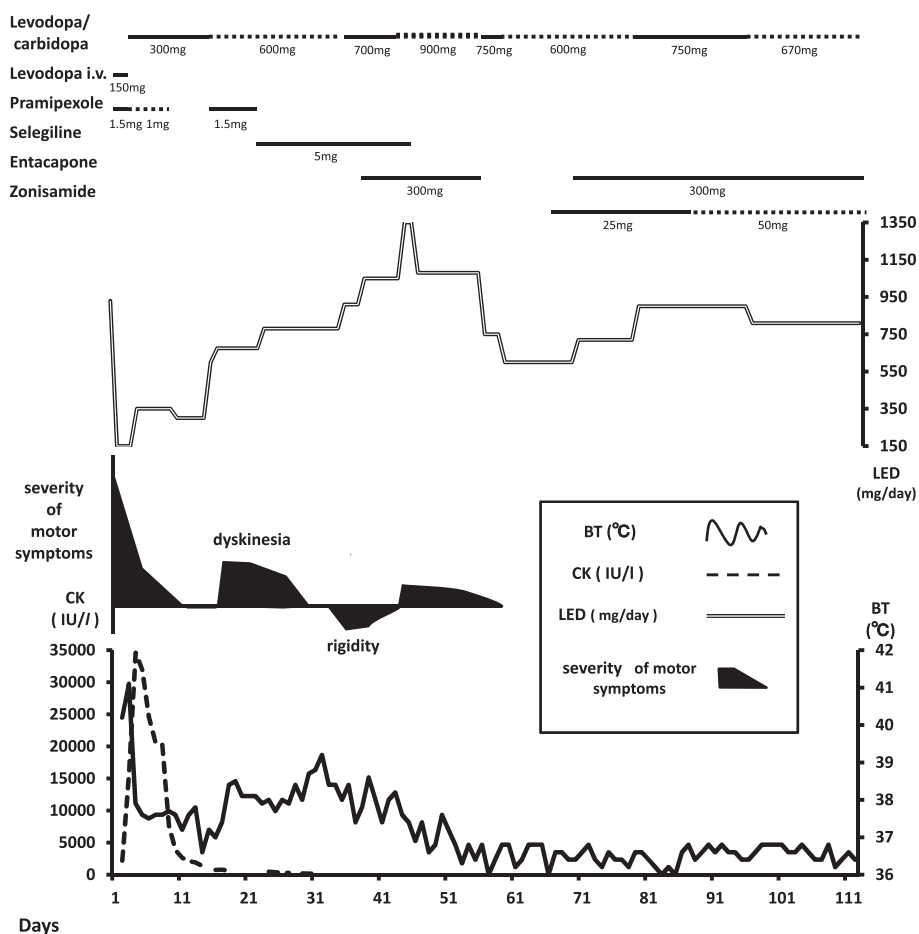


Fig. 1 Clinical course during the patient's hospitalization.

Levodopa equivalent dose (LED), clinical condition (severity of motor symptoms), serum creatine kinase (CK) level and body temperature (BT) during hospitalization. Prior to readmission, the dopaminergic drugs were levodopa/carbidopa (600 mg/day), extended-release pramipexole (3 mg/day), and selegiline (5 mg/day). LED was 930 mg/day. BT, body temperature; CK, creatine kinase; LED, levodopa equivalent dose.

増、エンタカポン 300 mg/日を追加しパーキンソンニズムは改善、解熱した。しかし、入院 45 日目頃から高熱をともなうことなくジスキネジアが再々出現し、塩酸セレギリンとエンタカポンを中止、また一時的に興奮や焦燥など精神症状もみられ、L-Dopa 合剤 600 mg/日まで漸減した。入院 60 日目頃から高熱、ジスキネジア、興奮・焦燥は消退し抗パ薬を逐次慎重に増量、入院 112 日目の 1 月上旬に退院した。退院時の抗パ薬は、L-Dopa 合剤 675 mg/日、エンタカポン 400 mg/日、ゾニサミド 50 mg/日であった。

考 察

近年、DHS という概念が Gil-Navarro らにより提唱され²⁾、これは PHS に類似するが、線条体系でのドパミン受容体過剰刺激を原因として、筋強剛の代わりにジスキネジアをみとめるものと定義される。本例は経過中に 3 度のジスキネジアをきたしたが、その中、入院の契機となった 1 度目と入院 16 日目

頃に始まった 2 度目はいずれも高熱をともない、DHS と考えられた。また、1 度目は発症前にプラミベキソールを等価量で徐放化し、2 度目はその発症前にプラミベキソール再導入と L-Dopa 合剤増量をしており、いずれもプラミベキソールの中止により、とくに 2 度目は L-Dopa 換算用量が増加しているにもかかわらず改善がえられたことから (Fig. 1)、本例での DHS 発症においてプラミベキソールが関与した可能性が示唆された。

DHS ならびに類似する臨床例^{3)~6)}は、本例と同様、いずれも神経終末におけるドパミン保持能が低下しドパミン濃度が変動しやすい進行期で発症している。ドパミンアゴニスト徐放薬による持続的ドパミン受容体刺激 (continuous dopaminergic stimulation; CDS) は、ドパミン濃度の変動を緩和する⁷⁾。しかしその一方で、ドパミンアゴニスト持続的皮下注投与が高率にジスキネジアを増悪させた臨床試験の報告もある⁸⁾。したがって、プラミベキソール徐放化が DHS の誘因となったと推定できる本例では、過剰かつ長時間の CDS が

DHS 発症に関与した可能性が考えられた。

また、本例は 2 度目のジスキネジア消退以降に一過性の PHS をきたしたと考えられる。DHS と PHS を合併した症例は過去にも報告があり⁵⁾、一方の治療を性急におこなうことで、容易に他方を顕在化させてしまう可能性があることを警鐘するものと思われた。

以上を踏まえ、進行期パーキンソン病の薬物治療においては、昨今の CDS の観点に鑑み、L-Dopa 換算用量を指標とした調整のみならず、ドパミン受容体刺激の時間的推移をより重要視した抗パ薬用量至適化が肝要であると考えられる。

本報告の要旨は、第 135 回日本神経学会東海・北陸地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Newman EJ, Grosset DG, Kennedy PG. The parkinsonism-hyperpyrexia syndrome. *Neurocrit Care* 2009;10:136-140.
- 2) Gil-Navarro S, Grandas F. Dyskinesia-hyperpyrexia syndrome:

another Parkinson's disease emergency. *Mov Disord* 2010;25:2691-2692.

- 3) Factor SA, Molho ES. Emergency department presentations of patients with Parkinson's disease. *Am J Emerg Med* 2000;18:209-215.
- 4) Lyoo CH, Lee MS. Rhabdomyolysis induced by severe levodopa induced dyskinesia in a patient with Parkinson's disease. *J Neurol* 2011;258:1893-1894.
- 5) 山谷洋子, 吉岡 亮, 白川知泰ら. Dopamine agonists が発症に関与したと考えられた neuroleptic malignant syndrome の 2 例. *神経治療* 2000;17:446.
- 6) 石川 厚, 石津暢隆, 遠藤 稔ら. 錐体外路疾患の臨床所見に関する研究. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「神経疾患の予防・診断・治療に関する臨床研究班」総括研究報告書. 2003. p.90-91.
- 7) Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol* 2006;5:677-687.
- 8) Vaamonde J, Luquin MR, Obeso JA. Subcutaneous lisuride infusion in Parkinson's disease. Response to chronic administration in 34 patients. *Brain* 1991;114:601-617.

Abstract

Dyskinesia-hyperpyrexia syndrome in a patient with Parkinson's disease: a case report

Soutarou Taguchi, M.D.¹⁾, Jun-ichi Niwa, M.D., Ph.D.¹⁾, Tohru Ibi, M.D., Ph.D.¹⁾ and Manabu Doyu, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Aichi Medical University

Non-physiological, excessive dopaminergic stimulation can cause dyskinesia-hyperpyrexia syndrome (DHS), which was initially reported by Gil-Navarro and Grandas in 2010. A 70-years-old woman with a 13-years history of Parkinson's disease (PD) was hospitalized due to difficulty walking, despite being treated with levodopa/carbidopa (600 mg/day), immediate-release pramipexole (3 mg/day), and selegiline (5 mg/day). Immediate-release pramipexole was changed to extended-release pramipexole without changing the dose or levodopa equivalent dose (LED). The patient's adherence to drugs was good. The parkinsonism gradually improved and the patient was discharged. One month later, the patient developed severe generalized athetotic dyskinesia with visual hallucinations and hyperpyrexia that lasted for a week, and she was readmitted to hospital. On admission, the patient was conscious but slightly disoriented. Body temperature was 40.3°C with hyperhidrosis. Leukocyte count in the peripheral blood was $1.78 \times 10^4/m^3$ and serum creatine kinase was $>3 \times 10^4 U/l$. Chest survey, whole-body computed tomography, and cranial magnetic resonance imaging showed no abnormalities. The patient was diagnosed with DHS and treated by tapering the oral administration of dopaminergic drugs, including extended-release pramipexole. Her clinical condition recovered without dyskinesia, and serum creatine kinase level swiftly normalized. DHS and resemblant conditions are reported to occur in long-term PD patients with motor complications. In advanced stage PD, loss of dopaminergic neurons impairs the dopamine holding capacity of the striatum and exogenous dopaminergic drugs can result in uncontrollable and excessive fluctuations in dopamine concentration. Our case recommends caution when switching to long-acting dopaminergic drugs, even if the dose is unchanged, could lead to excessive dopaminergic stimulation. This case highlights the importance of considering both the LED and the duration of action of dopaminergic drugs when adjusting medication.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2015;55:182-184)

Key words: dyskinesia-hyperpyrexia syndrome, parkinsonism-hyperpyrexia syndrome, dyskinesia, Parkinson's disease, neuroleptic malignant-like syndrome