

症例報告

Levodopa carbidopa intestinal gel (LCIG) 投与時に悪性症候群様症状を呈し、drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST) 陽性からカルビドパアレルギーが疑われた 70 歳男性

川浪 文, 宮下 真信, 宮城 雄一, 長谷川 一子*

独立行政法人国立病院機構相模原病院脳神経内科

要旨: レボドパ (levodopa, 以下 LD と略記) で治療中のパーキンソン病患者。LD/ドパ脱炭酸酵素阻害剤配合剤の変更で動きが悪化した既往があった。入院中、LD から LD/カルビドパ (carbidopa, 以下 CD と略記) に変更後、悪性症候群様症状 (Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome, 以下 PHS と略記) を呈した。LD に戻すと症状が改善した。空腸投与用 LD/CD ゲル (levodopa carbidopa intestinal gel, 以下 LCIG と略記) 投与後に再び PHS を示した。敗血症と播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC) を併発し、血小板減少が遷延した。LD への薬剤変更とステロイド投与で、病状が改善した。抗 PAIgG 陽性と LCIG に対する薬剤誘発性リンパ球刺激試験陽性 (drug-induced lymphocyte stimulation test: DLST) で、CD に対する II 型、IV 型の薬剤アレルギーが疑われた。LD 製剤変更時の不調の際、薬剤アレルギーを考慮する必要がある。

Key words: 空腸投与用レボドパ/カルビドパ ゲル, レボドパ/カルビドパ持続経腸療法, 薬剤アレルギー, 悪性症候群様症状, 播種性血管内凝固症候群

はじめに

レボドパ (levodopa, 以下 LD と略記) 製剤は、パーキンソン病 (Parkinson's disease, 以下 PD と略記) の治療の中心的薬剤である。一般に LD の副作用として、幻覚、嘔気といった副作用や、LD の急激な中断による悪性症候群様症状 (Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome, 以下 PHS と略記) などの有害事象が知られている。今回、我々は空腸投与用 LD/カルビドパ (carbidopa, 以下 CD と略記) ゲル (levodopa carbidopa intestinal gel, 以下 LCIG と略記) によるアレルギー惹起例を経験した。PD 患者は投与薬物に敏感な傾向があるが、担当医共々アレルギーへの認識が少なく、貴重な症例と考え報告した。

症 例

症例: 70 歳, 男性 主訴: 体動困難
既往歴: 51 歳時, 胃癌手術 53 歳時, 鼠径ヘルニア手術
家族歴: 弟が PD.
内服歴: 入院時の内服薬を Table 1 に示す。
現病歴: 26 年前 (44 歳時), 左手の使いにくさで発症した。某医により PD と診断, 抗 PD 薬が有効であった。9 年前, 首下がり, すくみ足が出現し, 杖歩行となった。この頃, LD, ドパミンアゴニスト, 抗コリン薬, アマンタジンで加療されていた。6~3 年前, オフ時間が増加した。LD を LD/ドパ脱炭酸酵素阻害剤 (DCI) 配合剤に変更したところ動きが悪化し, LD に復

Table 1 Medication at hospitalization.

	Medicine	Daily dose (mg/day)
Anti-Parkinson drug	Levodopa	1,750
	Entacapone	100
	Cabergoline	3
	Taripexole	0.4
	Zonisamide	50
Others	Clonazepam	0.5
	Midodrine	4
	Tamuslosin	0.2
	Mirabegron	50
	Ramelteon	8
	Dimethicone	80
	Sodium Picosulfate Hydrate 0.75%	as needed
	Magnesium Oxide	1,980
Ambroxol Hydrochloride	15	

(Received May 3, 2023; Accepted October 11, 2023; Published online in J-STAGE on December 14, 2023)

This article is available in Japanese with an abstract in English at www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneuroi.

©2024 Japanese Society of Neurology



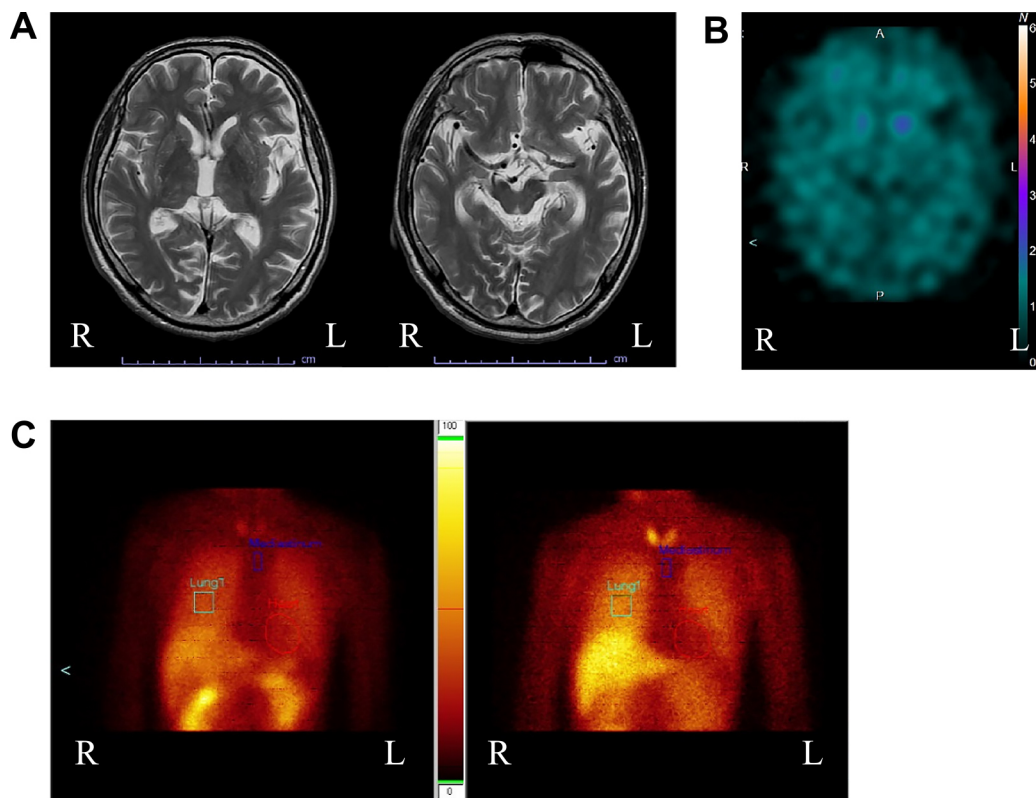


Fig. 1 Radiological examination at hospitalization.

(A) Brain MRI at the level of striatum (left) and the substantia nigra (right) show no remarkable findings. (B) DAT scintigraphy at bilateral striatum demonstrates severe loss of uptake. (C) MIBG scintigraphy of early (left) and delayed (right) display decreased H/M ratio and increased washout ratio. The early and the delayed H/M ratio are 1.70, and 1.33 respectively. The heart washout ratio is 44.9%.

し、これ以降漸次増量された。3年前、ゾニサミドが追加され、同時期から、ジスキネジアが出現した。2年前、右斜め徴候、起立性低血圧による失神が出現した。1年前、エンタカボンが開始された。10ヶ月前、幻覚のため、アマタジンが中止された。半年前、ジスキネジアが悪化し、LD 3,000 mg/日から1,750 mg/日まで減量された。ジスキネジアは軽減したが、オフ時間が増加した。体動困難となり、車いすを使用するようになった。LD/CD 持続経腸療法（以下、LCIG療法と略記）を希望し、当院に紹介となり、精査入院した。

入院時所見：一般身体所見：身長 162.5 cm，体重 52.8 kg，BMI 20 kg/m²。血圧 103/71 mmHg，脈拍 72/分，体温 35.8°C。

神経学的所見：意識清明，認知機能は正常範囲で，幻覚はなかった。仮面様顔貌，小声，振戦，動作緩慢，前傾姿勢，小刻み歩行，すり足歩行などを認めた。レム睡眠行動障害，便秘がみられた。Hoehn-Yahr 重症度分類は，オン時は3度，オフ時は4度であった。ジスキネジアは認めなかった。

入院時の検査所見：血算，生化学，血液ガス，感染症検査，胸部X線，心電図検査で異常を認めず，頭部MRIでは軽度の脳萎縮を認めた。Dopamine transporter (DAT) シンチグラフィでは両側線条体で高度に取り込み低下が認められた。Metaiodobenzylguanidine (MIBG) シンチグラフィでは，心縦隔比が早期像 1.70，後期像 1.33 と低下を認めた (Fig. 1)。

入院後経過：入院第9日目に，LD 1,750 mg/日を含むすべて

の抗PD薬を，レボドパ換算量から計算しLD/CD配合剤700 mg/日に変更した (Fig. 2)。第14日目から高熱，混迷，筋強剛，発汗，CK値 2,645 (基準値 59~248 IU/l) と上昇がみられた。PHSの可能性を考え，LD 1,750 mg/日に戻し，ダントロレンの投与を開始した。解熱傾向となり，CK値も正常化した。閉塞性無呼吸発作が出現し，II型呼吸不全となった。LD 2,100 mg/日に増量し，第23日目より非侵襲的陽圧換気 (noninvasive positive pressure ventilation, 以下NPPVと略記) を開始した。オフ症状による閉塞性無呼吸発作を疑い，第32日目，経鼻空腸管よりLCIG 1,275 mg/日投与を開始した。直後から高熱と，高CK血症 1,532 IU/l が出現し，PHSの再発と考えた。第34日目，肺炎，敗血症性ショック，急性腎不全を併発した。続いて血小板減少，出血傾向がみられた。播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation, 以下DICと略記) スコア 厚労省基準9点 (カットオフ7点以上) 急性期DIC診断6点 (カットオフ4点以上) であり，DICと診断した。抗生剤，昇圧剤，新鮮凍結血漿による治療で，感染徴候，CK値は改善した。遷延する血小板減少に対して，血小板輸血を続けていた。無呼吸発作の頻発で，呼吸状態が不安定となったため，LD/CDのアレルギー反応を疑い，第39日目にLCIG療法を中止した。LD 2,100 mg/日を再開したが，心房粗動，徐脈，頻脈を繰り返した。第42日目，ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 500 mg/日，3日間静脈内投与)，続いて経口

LCIG 投与によりカルビドパアレルギーが疑われた 1 例

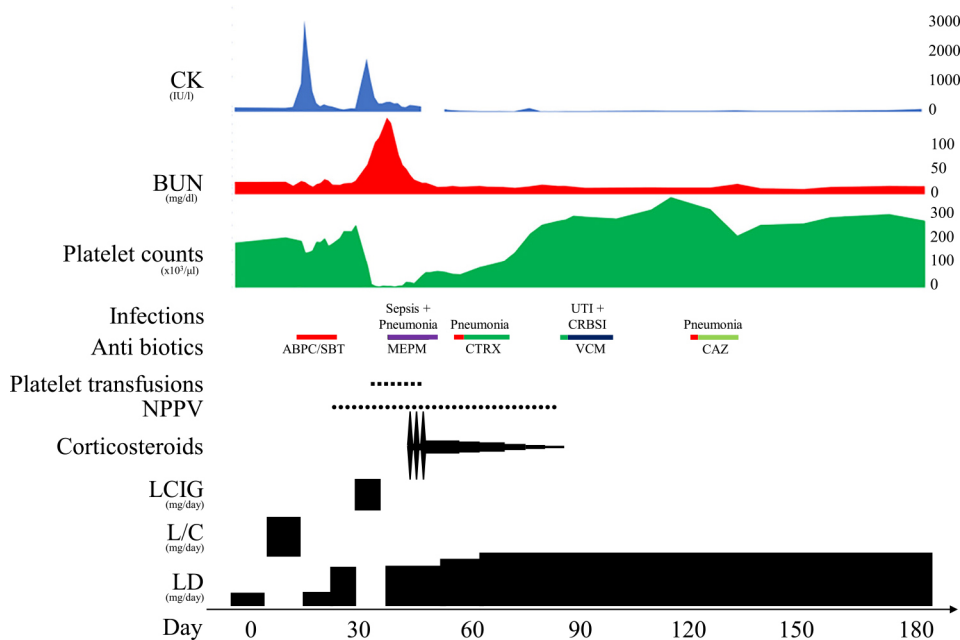


Fig. 2 Clinical course.

LD 1,750 mg/day and other anti-parkinsonian drugs were converted to LD/CD 700 mg/day on day 9. High fever, confusion, hyperhidrosis, and hyper CKemia were appeared and parkinsonism-hyperpyrexia syndrome (PHS) was diagnosed on day 14. After reconversion LD/CD to LD 1,750 mg/day and administration of dantrolene, body temperature and serum CK level returned to normal. Type 2 respiratory failure due to frequent obstructive apnea attacks occurred. NPPV was administrated on day 23. Nasojejunal intubation was performed under endoscopic procedure. Immediately after LCIG 1,275 mg/day was administrated, PHS with high fever and hyper CKemia was recurred on day 32. Pneumonia, septic shock and acute renal failure occurred on day 34. Subsequently, subcutaneous hemorrhage and thrombocytopenia appeared. He was diagnosed as having DIC. He was treated by antibiotics, catecholamines, fresh frozen plasma transfusion. Platelet transfusions were continued for persistent thrombocytopenia. LCIG was discontinued and LD 2,100 mg/day was readministered on day 39. Intravenous pulse Steroid therapy was performed from day 42 to 44. After LD dose was increased up to 2,450 mg/day, general condition was stabilized. He was weaned from NPPV on day 80 and discharged home on day 182. LD: levodopa, LD/CD: levodopa/carbidopa, LCIG: levodopa carbidopa intestinal gel, CK: Creatine phosphokinase, BUN: blood urea nitrogen, NPPV: Noninvasive Positive Pressure Ventilation, DIC: Disseminated Intravascular Coagulation, UTI: Urinary tract infection, CRBSI: Catheter related blood stream infection.

プレドニゾロンによる後療法を開始したところ、血小板数は急激に改善した。第 39 日目に行った血小板関連 IgG (以下、PA IgG と略記) 抗体が、400 (基準値: 0~46 ng/10⁷ cell) と上昇していたことがわかった。経過中に皮疹は認めなかった。薬物アレルギー反応および自己免疫機序の関与を考え、諸検査を行った。ハプトグロビン、ADAMST13 活性は基準値内、直接 Coombs と間接 Coombs は陰性であった。抗核抗体が 40 倍と境界値で、Homogeneous, Speckled 型を示し、ds-DNA IgG 抗体 32x (基準値: 0~12 倍) と軽度上昇していた。抗 DNA 抗体、抗 RNP 抗体、抗 SM 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 Scl-70 抗体、抗 Jo-1 抗体、PR3-ANCA、MPO-ANCA、カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラント、血小板結合性 IgG (PB IgG) は陰性であった。KL-6、IgG、IgA、IgM、C3、C4、CH50 は基準値内であった。LCIG に対する薬剤誘発性リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test, 以下 DLST と略記) が 321% (陽性 > 180%) と陽性であった。第 54 日目、著明な徐脈が出現し、心静止となった。心臓マッサージで心拍再開した。LD 2,450 mg/日に増量したところ、全身状態が改善し、経口摂取を再開した。第 80 日目、NPPV を離脱した。第 182 日目に、Hoehn-

Yahr 4 度で自宅退院となった。後日施行した、LD/ベンセラジド (benserazide, 以下 BZ と略記) の DLST は陰性であった。

考 察

本例では、LD から LCIG に変更後、PHS と血小板減少を認めた。LCIG の中止、LD の再開、副腎皮質ステロイドホルモン治療によって、良好な転帰を得た。抗 PA IgG 陽性、LCIG に対する DLST 陽性より、II 型、IV 型の薬剤アレルギーと判断した。LCIG に先行して投与された LD/CD 配合剤でも、PHS が生じ、これも薬剤アレルギーと考えた。






薬剤アレルギーは、I~IV 型に分けられるが、LD 製剤の薬剤アレルギーには、II 型と IV 型の報告が多い (Table 2)。I 型アレルギーとして、LD/CD 導入直後に結膜充血、鼻汁、発汗、血圧上昇などの自律神経症状と皮疹を認めた報告があり、抗原として CD が疑われた²⁾。II 型アレルギーとしては、溶血性貧血^{3)~6)} や、血小板減少^{7)~9)} の報告が多数あり、原因として、LD⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾、CD³⁾⁹⁾、BS⁵⁾ が示唆されている。溶血性貧血で、直接 Coombs、温式抗体、冷式抗体が陽性を示した症例³⁾ や、血小板減少では、抗 PAIgG 陽性を示した症例がみられた^{7)~9)}。アレルギー発症ま

Table 2 Levodopa products related allergies.

Type	Medicine	Symptoms	Reference
I	Carbidopa	drowsiness, heartburn, excessive sweating, tearing, conjunctival injection, rhinorrhea, blood hypertension, tachycardia, skin rash	2
II	Levodopa/Carbidopa	autoimmune hemolytic anemia, positive for direct Coombs test, and/or cold antibody	3
	Levodopa	hemolytic anemia	4, 5
	Levodopa/Benserazide	autoimmune hemolytic anemia	6
	Levodopa	autoimmune thrombocytopenia positive for PA IgG, hematomas*	7, 8*
	Levodopa/Carbidopa	gross hematuria, thrombocytopenia positive for PA IgG	9
	Carbidopa	thrombocytopenia positive for PA IgG	This case
III	Levodopa/Carbidopa dose dependent	palpable purpura, edema, arthralgia, cramp, leucocytoclastic vasculitis, microhematuria, proteinuria, hypergammaglobulinemia, Henoch- Schönlein syndrome	10
IV	Yellow dye D&C Yellow 10** FD&C Yellow 6**	maculopapular rashes	11, 12**, 13
	Levodopa	pruritic erythematous maculopapular rash	14
	Carbidopa	positive for DLST	This case

Symptoms marked *, ** are only reported in the article with the same marks.

Table 3 Ingredients of Levodopa products.

Brand name	Active ingredient	Inactive ingredient	
MENESIT TABLET 100®	Levodopa Carbidopa Hydrate	Partly pregelatinized starch, Corn Starch, Microcrystalline cellulose, Magnesium(II) stearate, Indigo Carmine (Blue #2)	
DOPACOL L 100®	Levodopa Carbidopa Hydrate	Corn Starch, Microcrystalline cellulose, Hydroxypropyl Cellulose, Polyvinylpyrrolidone, Magnesium(II) stearate, Sunset Yellow FCF (Yellow #5)	
MADOPAR Combination Tablets®	Levodopa Benserazide Hydrochloride	Lactose Hydrate, Corn Starch, Carmellose calcium, Talc, Magnesium(II) stearate, Tartrazine (Yellow #4), Erythrosine (Red #3)	
Duodopa enteral combination solution®	Levodopa Carbidopa Hydrate	Carmellose sodium	
DOPASTON CAPSULES 250 mg®	Levodopa	Hydroxypropyl cellulose, Potato starch, Titanium oxide, Sunset Yellow FCF (Yellow #5), Sodium lauryl sulfate	
DOPASTON POWDER 98.5%	Levodopa	Hydroxypropyl cellulose	

での期間は、暴露から 1~2 年と長期経過している報告もあった⁸⁾⁹⁾。III 型アレルギーとしては、LD/CD による紫斑、関節痛、血尿、蛋白尿を来し、皮膚生検で血管炎が証明され、Henoch-Schönlein syndrome と診断された報告がある¹⁰⁾。IV 型アレルギーについては、いずれも皮疹を呈しており^{11)~14)}、抗原として、LD 製剤に添加された黄色色素とする報告^{11)~13)}が多いが、LD とした報告¹⁴⁾もあった。薬剤投与から発症までの期間は 3 日から 6 か月、中止から改善までの期間は 3 週間から 6 か月と幅広く、長い潜伏期間の要因として、継続による薬剤の蓄積が示唆された¹³⁾。薬剤アレルギー発症後の PD 治療として、LD 製剤間での薬剤変更、ドパミンアゴニストへの変更⁸⁾⁹⁾、ステロイド併用での LD 製剤使用継続⁹⁾⁷⁾が行われていた。

このように、LD、CD、BS、添加色素を抗原とした LD 製剤アレルギーの報告があるが、DLST が行われた報告はなかった。DLST による原因薬剤の同定感度は 53.9%、特異度 61.5%である¹⁵⁾。本例は、LCIG によるアレルギーの初報であると共に、LD 製剤によるアレルギーを DLST で証明した初報である。DLST には LCIG を用いたため、LD、CD、添加物のカルメロースナトリウムが抗原となり得る (Table 3)。本例では、LD/CD でも PHS が出現した経過から、両者の共通成分である CD が抗原と考えた。本邦では CD 単剤の入手は困難であり、CD による DLST は不可能だった。なお、後日行った LD/BS に対する DLST は陰性であった。急性期の DLST に関しては擬陽性を示す可能性も否定できず、慢性期に再検することが望ましい。

本例における血小板減少について薬剤アレルギー以外に DIC、特発性血小板減少性紫斑症 (idiopathic thrombocytopenic purpura, 以下 ITP と略記)、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus, 以下 SLE と略記) が鑑別にあげられた。DIC としては、敗血症改善後も血小板減少が遷延した経過が矛盾した。ITP については、疾患特異性の低い PA IgG 抗体のみ陽性で、PB IgG 抗体は陰性であった。SLE については、抗核抗体と ds-DNA 抗体陽性、二系統の血球減少、急性期に精神症状が認められ、2012 年に作成された SLE の国際診断基準 Systemic lupus international collaborating clinics を満たす。しかし、ステロイド治療が 1 か月半と短期間で中止できており ITP、SLE とともに否定的であった。以上より、薬剤アレルギーと結論づけた。

本例において、PHS を呈した機序として、アレルギー性の腸管障害による血中ドパミン濃度の急激な低下、およびアレルギーによる発熱の双方が考えられる。本例では、一度目の PHS 後、アレルギーに考慮が及ばず、胃切除後の吸収障害を疑い、LCIG を 1,275 mg まで増量した。十分と思われたが PHS を再燃したため、アレルギー反応による PHS と考えた。セロトニン症候群も鑑別にあがるが、モノアミン酸化酵素阻害薬、抗うつ剤の服用歴はなく、深部腱反射亢進は認めず、否定的であった。

結 語

CD に対する II 型、IV 型薬剤アレルギーの症例を報告した。LD 製剤の開始・変更後に、PD 症状の悪化や、異変があった場合、薬効成分や、添加物に対するアレルギーの可能性を考慮し、配合剤の種類 (LD/CD、LD/BS) や、LD、ドパミンアゴニストなどへの変更を検討する必要がある。投与早期だけでなく、数年後に発症するという報告もあるため、定期的に血液検査でモニターする必要がある。

文 献

- 1) Pinder RM, Brogden RN, Sawyer PR, et al. Levodopa and decarboxylase inhibitors: a review of their clinical pharmacology and use in the treatment of parkinsonism. *Drugs* 1976;11:329-377.
- 2) Cansino-Torres MA, Sandoval-Rodríguez V, Sáenz-Farret M, et al. Allergy to Carbidopa. *Clin Neuropharmacol* 2018;41:75-79.
- 3) Bernstein RM. Reversible haemolytic anaemia after levodopa-carbidopa. *Br Med J* 1979;1:1461-1462.
- 4) Linström FD, Liedén G, Enström MS. Dose-related levodopa-induced haemolytic anaemia. *Ann Intern Med* 1977;86:298-300.
- 5) Hoorntje SJ, Panders JT. Hemolytic anemia and levodopa. *Ned Tijdschr Geneesk* 1976;120:204-206.
- 6) Conte P, Moulinier J, Reiffers J, et al. "Immune type" haemolysis in course of L dopa-benserazide therapeutic. *Nouv Presse Med* 1979;8:46-47.
- 7) Wanamaker WM, Wanamaker SJ, Celesia GG, et al. Thrombocytopenia associated with long-term levodopa therapy. *JAMA* 1976;235:2217-2219.
- 8) Giner V, Rueda D, Salvador A, et al. Thrombocytopenia associated with levodopa treatment. *Arch Intern Med* 2003;163:735-736.
- 9) Lee KE, Kang HS, Yu HJ, et al. Thrombocytopenia associated with levodopa treatment. *J Mov Disord* 2013;6:21-22.
- 10) Niedermaier G, Briner V. Henoch-Schönlein syndrome induced by carbidopa/levodopa. *Lancet* 1997;349:1071-1072.
- 11) Goetz CG. Skin rash associated with Sinemet 25/100. *N Engl J Med* 1983;309:1387-1388.
- 12) Chou KL, Stacy MA. Skin rash associated with Sinemet does not equal levodopa allergy. *Neurology* 2007;68:1078-1079.
- 13) Anang JBM. Levodopa-carbidopa-related rash in Parkinson's disease: a case series. *Can J Neurol Sci* 2018;45:588-589.
- 14) Da Prat G, Cesarini M, Etcheverry JL, et al. Skin allergy associated to different formulations of levodopa. *Mov Disord Clin Pract* 2018;5:657-658.
- 15) 杉原誉明, 孝田雅彦, 岡本敏明ら. リンパ球刺激試験 (DLST) 2 回目測定の有用性. *肝臓* 2016;57:571-576.

本報告の要旨は、第 240 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

COI : 著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

*Corresponding author : 長谷川一子

独立行政法人国立病院機構相模原病院脳神経内科 (〒 252-0392 神奈川県相模原市南区桜台 18-1)

A 70-year-old male exhibiting parkinsonism-hyperpyrexia syndrome during levodopa carbidopa intestinal gel (LCIG) treatment and suspected carbidopa allergy due to positive drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST)

Aya Kawanami, M.D., Ph.D., Masanobu Miyashita, M.D., Yuichi Miyagi, M.D. and Kazuko Hasegawa, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, National Hospital Organization, Sagamihara National Hospital

Abstract: A 70-year-old male who has medical history of Parkinson's disease for 26 years admitted to our hospital for trial of levodopa carbidopa intestinal gel (LCIG) therapy because of severe dyskinesia and frequent wearing-off. He developed deterioration when he was treated with one of the levodopa (LD) decarboxylase inhibitor compounds in the past. Five days after LD had changed into equivalent dose of LD/carbidopa (CD), high fever with hyperCKemia appeared. He was diagnosed as having Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome (PHS). Exchange of LD/CD to LD drugs improved the symptoms quickly. Four days after LCIG administration, PHS reappeared. Simultaneously, the patient developed sepsis and disseminated intravascular coagulation (DIC). Thrombocytopenia did not improve after recovery from infection and DIC. Anti-PA IgG and drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST) against LCIG showed positive. Exchange of LCIG to LD drugs and intravenous methylprednisolone administration improved the symptoms and thrombocytopenia. CD induced type II and type IV allergy were suspected. This case offers a caution that physicians should be aware of drug allergy in cases of which unexpected symptoms occurred in altering one LD compound to another.

Key words: levodopa carbidopa intestinal gel, levodopa carbidopa continuous infusion gel therapy, drug allergy, Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome, disseminated intravascular coagulation

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:17-22

doi: 10.5692/clinicalneurology-001883