

## 症例報告



## イストラデフィリンの過量服薬が誘因と考えられた dyskinesia-hyperpyrexia syndrome の1例

小森 祥太<sup>1)</sup> 坪井 崇<sup>1)</sup> 鈴木 将史<sup>1)</sup>  
中村 友彦<sup>2)</sup> 勝野 雅央<sup>1)\*</sup>

**要旨：**症例は71歳女性。63歳でパーキンソン病を発症し、66歳からウェアリングオフ、その後ジスキネジアも出現した。3日前からジスキネジアの増悪、前日から発熱あり、高クレアチンキナーゼ血症を認め入院。筋強剛を伴わず覚醒中に持続する重度ジスキネジアを認め、dyskinesia-hyperpyrexia syndrome (DHS) と診断した。全身管理と抗パーキンソン病薬の大幅な減量を行い、2週間で改善した。イストラデフィリンの過量服薬がDHSの誘因と考えられた。DHSは稀ではあるが致死的となり得る合併症であり、早期の診断が求められる。治療として、全身管理とともに抗パーキンソン病薬の減量が重要である。

(臨床神経 2022;62:627-631)

**Key words：**パーキンソン病, ジスキネジア, イストラデフィリン, dyskinesia-hyperpyrexia syndrome

## はじめに

Dyskinesia-hyperpyrexia syndrome (DHS) は、進行期パーキンソン病患者において急性に発症し、重度の全身性ジスキネジア、高体温、高クレアチンキナーゼ (CK) 血症を呈する稀な合併症である。適切な治療が行われない場合は致死的となりうるため、悪性症候群や parkinsonism-hyperpyrexia syndrome、セロトニン症候群などの臨床症候が類似する病態との鑑別が肝要である<sup>1)</sup>。われわれは、服薬アドヒアランス不良によりイストラデフィリンを過量に服薬し、DHSを発症した症例を経験したため報告する。

## 症 例

**症例：**71歳、女性  
**主訴：**発熱、ジスキネジア  
**既往歴：**69歳 右大腿骨頸部骨折、71歳 左大腿骨頸部骨折  
**薬剤歴：**レボドパ 450 mg/カルビドパ 45 mg、エンタカポン

500 mg、ロピニロール徐放錠 8 mg、ラサギリン 0.5 mg、イストラデフィリン 20 mg、アンプロキシロール塩酸塩 45 mg、アルファカルシドール 0.25 μg。

**家族歴：**特記事項なし。

**現病歴：**2013年(63歳時)に歩行障害でパーキンソン病を発症し、2014年7月から当科外来にてロピニロールで治療を開始した。同年のMIBG心筋シンチグラフィーでは心縦隔比が早期像1.63、後期相1.35と集積の低下を認めた。2016年からレボドパ/カルビドパを追加した。同年からウェアリングオフが出現したため、ロピニロールとレボドパ/カルビドパを漸増し、次いで2018年からイストラデフィリン、エンタカポンを追加した。2019年からジスキネジアが出現した。2020年からラサギリンの投与を追加し、2021年5月時点でHoehn-Yahr重症度分類3度であった。2021年6月中旬の某日(第1病日)からジスキネジアの増悪があり、第2病日から38.4°Cの発熱が出現したため、第3病日に他院を受診した。血液検査で血清CK高値を認め、当院に救急搬送された。

**入院時現症：**身長145.5 cm、体重33 kg、体温36.4°C、血圧134/89 mmHg、脈拍数76回/分・整、呼吸数16回/分、

\*Corresponding author: 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学〔〒468-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65番地〕

<sup>1)</sup> 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

<sup>2)</sup> 浜松医科大学医学部附属病院脳神経内科

(Received January 9, 2022; Accepted March 31, 2022; Published online in J-STAGE on July 22, 2022)

doi: 10.5692/clinicalneurology.001740



Supplementary material for this article is available in our online journal.  
Official Website <http://www.neurology-jp.org/Journal/cgi-bin/journal.cgi>  
J-STAGE <https://www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneurology>

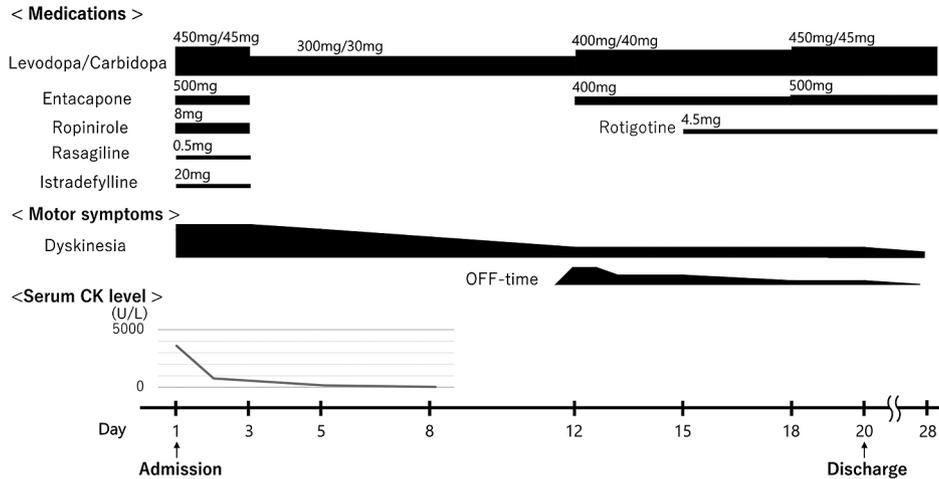


Fig. 1 Clinical course.

After admission, the patient was treated with standard medical care and anti-parkinsonian medications were reduced. Severe dyskinesias gradually improved and serum creatine kinase levels normalized. As OFF-time appeared on day 12, we carefully increased anti-parkinsonian medications to ameliorate non-motor fluctuations. She was discharged on day 20. Four months after discharge, the patient still experienced some dyskinesia and OFF-time but remained relatively stable.

SpO<sub>2</sub> 98% (室内気). 一般身体所見に特記すべき異常所見を認めなかった. 意識は清明で全身性ジスキネジアを持続的に認めた.

入院時検査所見: 血液検査では, 白血球数  $15.9 \times 10^3/\mu\text{l}$  (好中球 67.4%), Hb 12.4 g/dl, 血小板数  $244 \times 10^3/\mu\text{l}$  と白血球数の上昇を認めた. CRP 0.19 mg/dl, CK 3,595 U/l (正常値 41~153 U/l) と高 CK 血症を認めた. 血液培養は陰性であった. 胸腹部単純 CT では発熱の原因となる異常所見を認めなかった.

臨床経過 (Fig. 1): 来院前に発熱があり, 高 CK 血症を認めたため同日救急外来より緊急入院となり, 補液および全身管理が開始された. 抗パーキンソン病薬は入院前の処方量を継続とされた. 熱源が明らかでない発熱があり, COVID-19 流行期であったため隔離対応されたが, 入院 2 日目に SARS-CoV-2 PCR 陰性を確認し隔離は解除された. 入院 3 日目のバイタルサインは体温 36.4°C, 血圧 157/80 mmHg, 脈拍数 61 回/分・整, 呼吸数 16 回/分であった. 著明な血圧変動や下痢などの消化器症状は伴わなかった. 神経学的所見は, 意識は清明で脳神経, 深部腱反射, 感覚系に異常を認めなかった. 頸部・四肢に筋強剛, 振戦, クロームスを認めなかった. 体幹・四肢に近位部~遠位部まで重度な舞蹈運動様の全身性ジスキネジアが持続し, 随意的な抑制は困難であった (Supplementary Video 1). 入院後も筋強剛を伴わずに重度ジスキネジアが覚醒中に持続していたことから, DHS と診断した. 入院後の聴取で, 残薬として余分に保有していた抗パーキンソン病薬を 5 ヶ月前から自己判断で不定期に過量服薬していたことが判明した. 1 ヶ月前に家人が服薬管理の方法を変更したが, イストラデフィリンのみは患者自身が残薬を保有しており不定期に過量服薬を継続していた. 発症数日前からは過量服薬の頻度が増し, 処方量の 2~3 倍に当たるイストラデフィリン 40~60 mg を連日過量に服薬しており, DHS

の誘因と考えられた. なお, 発症時は適温の屋内で過ごしており, 高温環境への曝露歴はなかった. 入院 3 日目から抗パーキンソン病薬をレボドパ 300 mg/カルビドパ 30 mg と大幅に減量した. ジスキネジアは非常に緩徐に改善していき, 入院 5 日目にはジスキネジアの程度に変動がみられるようになり, 血清 CK 162 U/l と改善した. 高 CK 血症が改善したため入院 8 日目に補液を終了した. 入院 12 日目には 1 日 3 回の内服間で明らかなオフ時間がみられるようになり, ジスキネジアがない時間帯が出現した. オフ時間に non-motor fluctuation がめだつようになり下肢痛の訴えが強く, オフ症状のコントロール目的でレボドパ 400 mg/カルビドパ 40 mg, エンタカポン 400 mg に増量した. ジスキネジアの増悪はなく, 内服後 3 時間ほどでオフ状態となるため, 入院 15 日目からロチゴチン貼付剤 4.5 mg を追加した. 入院 18 日目からレボドパ 450 mg/カルビドパ 45 mg, エンタカポン 500 mg, ロチゴチン貼付剤 4.5 mg とし, ジスキネジアの増悪がないことを確認してから入院 20 日目に退院とした. 退院後 8 日目の初回外来では, オフ時間はなく, ジスキネジアも軽度であった. 退院後, 4 ヶ月経過観察を行ったが, DHS の再燃は認めない.

## 考 察

本例は進行期パーキンソン病患者で, イストラデフィリンの過量服薬を誘因として発熱, 重度の全身性ジスキネジア, 高 CK 血症を呈した症例である. パーキンソン病患者において発熱, 高 CK 血症を呈する病態として, DHS 以外に悪性症候群, parkinsonism-hyperpyrexia syndrome, セロトニン症候群が挙げられる. いずれの病態も発熱や高 CK 血症に加えて, 自律神経機能障害, 意識障害なども呈し得る点が共通点であ

Table 1 Previously-reported and our cases with dyskinesia-hyperpyrexia syndrome.

Case	Age/ Sex	PD duration (Years)	LEDD (mg)	Dyskinesia before DHS	BT (°C)	CK (IU/l)	Season	Suspected trigger	Treatment and outcome
Gil-Navarro et al. (2010)	68/F	12	1,680	+	41.2	1,455	N.D.	N.D.	Drug reduction, quetiapine, sedation Recovered in 6 days
Lyoo et al. (2011)	74/M	17	3,400	+	38.2	24,651	N.D.	Drug dose increase	Drug discontinuation Recovered in 5 days
Taguchi et al. (2015)	70/F	13	950	-	40.3	35,000	Fall	Drug form change	Drug reduction Recovered in 7 days
Herreros-Rodríguez et al. (2016)	74/F	16	670-1,390	N.D.	40.2	2,509	Summer	High ambient temperature	LCIG reduction Recovered
Acebróm Sánchez-Herrera et al. (2017)	66/F	16	1,810	-	40.2	7,177	Summer	High ambient temperature, Drug dose increase	Drug reduction, sedation Recovered in 4 days
Baek et al. (2017)	74/F	23	675-900	N.D.	40.3	10,230	Spring	Trauma, Infection	Drug reduction, sedation, antibiotics Recovered in 4 days
Sarchioto et al. (2018)	80/M	20	1,550	+	42	16,040	Summer	High ambient temperature, Infection	Drug reduction, antibiotics Died on day 5
	76/F	10	1,060	+	41	2,967	Summer	High ambient temperature, Infection	Antibiotics Died on day 1
	79/F	30	1,000	+	39.5	1,967	Summer	High ambient temperature, Infection	Drug reduction, antibiotics Recovered in 10 days
Novelli et al. (2019)	62/M	34	2,528	N.D.	40.7	4,891	Summer	High ambient temperature	DBS reprogramming, drug reduction, antibiotics Recovered in 2 days
Zu et al. (2021)	76/F	16	1,150	-	40.2	2,489	N.D.	Drug dose increase	Drug reduction Recovered in 10 days
Our case	71/F	8	808.5	+	38.4	3,595	Summer	Drug overdose	Drug reduction Recovered in 12 days

BT, body temperature; CK, creatine kinase; DBS, deep brain stimulation; DHS, Dyskinesia-hyperpyrexia syndrome; F, female; LCIG, levodopa-carbidopa continuous infusion gel therapy; LEDD, levodopa equivalent daily dose; M, male; N.D., not described; PD, Parkinson's disease.

る。鑑別点として悪性症候群, parkinsonism-hyperpyrexia syndrome, セロトニン症候群は著明な筋強剛, 無動を呈するが, DHS は筋強剛を伴わず重度な全身性ジスキネジアを呈することから, 本例は DHS と診断した<sup>2)</sup>。抗パーキンソン病薬の減量と全身管理を行い, 改善が得られた。

PubMed を用いて DHS の既報告例を検索し, 11 例を同定しえた<sup>3)~11)</sup> (Table 1)。本例を含め, 全例で重度ジスキネジアに加え発熱, 高 CK 血症を認めた。年齢は 62~80 歳 (平均 72 歳) であり, 本例はほぼ平均値であった。本例を含めた 12 例中 9 例 (75%) が女性であり, 本例も女性であった。罹病期間は 8~30 年 (平均 17.9 年) であり, 本例を含めいずれも進行期パーキンソン病患者に発症していた。Levodopa equivalent daily dose (LEDD) は 670~3,400 mg と高用量であり, 本例も LEDD 808.5 mg と高用量であった。本例を含め DHS を発症する前からジスキネジアを有していた例が多かったが, 一部の報告では DHS 発症前のジスキネジアの有無は記載がなかった。12 例中 7 例 (58%) が夏に発症しており, 6 例 (50%) において高温環境が誘因となっていた。5 例 (42%) が抗パーキンソン病薬の薬剤増量・変更が誘因となっていた。1 例 (8%) は外傷と感染が誘因であった。治療は全例で全身管理, 抗パーキンソン病薬減量が行われ, 2 例 (17%) が感染症の合併で死亡したが, 他の症例は 2 日~12 日で改善した。本例は 12 日と改善まで日数を要したが, 良好な転帰であった。

DHS の既報告では進行期パーキンソン病患者における高用量の抗パーキンソン病薬投与を共通の背景とし, 高温環境, 薬剤, 感染, 外傷が誘因となり発症しているが, DHS の病態は明らかでない。マウスでの基礎研究では, 環境温が 30°C を超えると黒質線条体系や視床下部のドパミン系刺激が体温の上昇に働くこと, 温度が上昇すると黒質緻密部のドパミン神経の興奮性が高まること, が報告されている<sup>12)13)</sup>。さらに, 過剰な抗パーキンソン病薬投与が誘因となる症例があるが, 重度なジスキネジアは熱産生に働く。以上から, 過剰なドパミン刺激やジスキネジアによる熱産生, 高温環境が体温上昇に繋がり, また逆に体温上昇によりドパミン活動が亢進しジスキネジアの悪化や体温上昇に繋がるという悪循環が DHS の病態の一端を担っている可能性がある。

本例は低体重の高齢女性患者であり, LEDD 808.5 mg は体重を考慮するとかなり高用量であった。イストラデフィリンは線条体や淡蒼球におけるアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体の阻害作用を持ち, 非ドパミン系薬剤と位置付けられる。しかしながら, イストラデフィリンは間接路の抑制を介して運動促進性に働くため, ジスキネジア誘発作用があることが大規模臨床研究のメタアナリシスでも証明されている<sup>14)</sup>。また, 線条体の間接路の中型有棘神経細胞から直接路の中型有棘細胞への投射がマウスの基礎研究で示されており, 間接路から直接路への投射を介したジスキネジア誘発作用も示唆される<sup>15)</sup>。本例では高用量のドパミン系薬剤が投与下において, 過量内服されたイストラデフィリンによる強い間接路抑制が DHS を引き起こしたと考えた。

DHS は稀な合併症であるが適切に診断し, 全身管理とともに抗パーキンソン病薬の早急な減量が求められる。DHS は進行期パーキンソン病患者における脳内ネットワークの可塑性の変化を背景とし, 過剰なドパミン刺激と体温上昇により誘発されると推測されるが, 病態は明らかでなく今後のさらなる検討が望まれる。

## Movie legend

Supplementary Video 1. Severe generalized choreic dyskinesia on day 3. The video shows severe generalized choreic dyskinesia affecting the trunk, arms, and legs, which persisted all the day.

謝辞: 本論文の作成にあたり, 英文抄録の校閲を行っていただいた University of Kansas Medical Center, Neurology Department の Prof. Kelvin Au に深謝いたします。

※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。

## 文 献

- 1) Ruiz-Lopez M, Fasano A. Rethinking status dystonicus. *Mov Disord* 2017;32:1667-1676.
- 2) Wang M, Wang W, Gao Z, et al. Dyskinesia hyperpyrexia syndrome in Parkinson's disease: a systematic review. *Clin Auton Res* 2021;31:529-542.
- 3) Gil-Navarro S, Grandas F. Dyskinesia-hyperpyrexia syndrome: another Parkinson's disease emergency. *Mov Disord* 2010;25:2691-2692.
- 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) 田口宗太郎, 丹羽淳一, 衣斐 達ら. Dyskinesia-hyperpyrexia syndrome を合併したパーキンソン病の 1 例. *臨床神経* 2015; 55:182-184.
- 6) Herrerros-Rodriguez J, Sánchez-Ferro Á. Summertime dyskinesia-hyperpyrexia syndrome: the "Dual Heat" hypothesis. *Clin Neuropharmacol* 2016;39:210-211.
- 7) Acebrón Sánchez-Herrera F, García-Barragán N, Estévez-Fraga C, et al. Dyskinesia-hyperpyrexia syndrome under continuous dopaminergic stimulation. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;36: 103-104.
- 8) Baek MS, Lee HW, Lyoo CH. A patient with recurrent dyskinesia and hyperpyrexia syndrome. *J Mov Disord* 2017; 10:154-157.
- 9) Sarchioto M, Ricchi V, Melis M, et al. Dyskinesia-hyperpyrexia syndrome in Parkinson's disease: a heat shock-related emergency? *Mov Disord Clin Pract* 2018;5:534-537.
- 10) Novelli A, Di Vico IA, Terenzi F, et al. Dyskinesia-hyperpyrexia syndrome in Parkinson8cn1740fs disease with deep brain stimulation and high-dose levodopa/carbidopa and entacapone. *Parkinsonism Relat Disord* 2019;64:352-353.
- 11) Zu J, Raza HK, Chansysouphanthong T, et al. Dyskinesia and

- hyperpyrexia syndrome: a case report and review of the literature. *Rev Neurol (Paris)* 2021;177:710-713.
- 12) Lin MT, Ho MT, Young MS. Stimulation of the nigrostriatal dopamine system inhibits both heat production and heat loss mechanisms in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1992;346:504-510.
- 13) Guatteo E, Chung KK, Bowala TK, et al. Temperature sensitivity of dopaminergic neurons of the substantia nigra pars compacta: involvement of transient receptor potential channels. *J Neurophysiol* 2005;94:3069-3080.
- 14) Sako W, Murakami N, Motohama K, et al. The effect of istradefylline for Parkinson8cn1740fs disease: A meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:18018.
- 15) Planert H, Szydlowski SN, Hjorth JJ, et al. Dynamics of synaptic transmission between fast-spiking interneurons and striatal projection neurons of the direct and indirect pathways. *J Neurosci* 2010;30:3499-3507.

### Abstract

#### Dyskinesia-hyperpyrexia syndrome triggered by overdose of istradefylline: a case report

Shota Komori, M.D.<sup>1)</sup>, Takashi Tsuboi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Masashi Suzuki, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>,  
Tomohiko Nakamura, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup> and Masahisa Katsuno, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Neurology, Nagoya University

<sup>2)</sup> Department of Neurology, Hamamatsu University Hospital

We present a 71-year-old woman with an eight-year history of Parkinson's disease (PD). She began to experience wearing-off at the age of 66 and subsequently developed dyskinesia. She had worsened dyskinesias for three days, followed by a high fever, and she was subsequently hospitalized. On admission, severe dyskinesia, hyperpyrexia, and elevation of serum creatine kinase were observed. Severe dyskinesia without rigidity continued throughout the day and she was diagnosed with dyskinesia-hyperpyrexia syndrome (DHS). She was treated with standard medical care and anti-parkinsonian medications were reduced drastically. Dyskinesia started to wane three days after admission and almost disappeared on day twelve. Prior to admission, the patient reported she had been taking two to three times the dose prescribed of istradefylline, which was the suspected to be a trigger of DHS. Because DHS is a rare but potentially life-threatening complication, early recognition and diagnosis is vital. A proper treatment strategy for DHS may include standard medical care together with reduced anti-parkinsonian medications.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2022;62:627-631)

**Key words:** Parkinson's disease, dyskinesia, istradefylline, dyskinesia-hyperpyrexia syndrome

---