

◎症 例

Bromocriptineにより白血球減少症及び血小板減少症をきたしたパーキンソン病の1例

高田真吾, 御松尚志, 光延文裕, 岡本 誠, 西田典数, 柘野浩史,
芦田耕三, 保崎泰弘, 横井 正, 谷崎勝朗, 新谷憲治¹⁾,
谷本光音¹⁾

岡山大学医学部附属病院三朝医療センター

¹⁾岡山大学医学部第二内科

要約: 症例は67歳, 女性。以前からパーキンソン病にて加療されていたが, リハビリテーション目的で当院入院した。入院時白血球数, 血小板数正常であったが, bromocriptine投与開始後白血球減少, 血小板減少を認めた。薬剤性白血球減少症及び血小板減少症を疑い, bromocriptine 投与中止するとともにfilgrastim投与により, 白血球減少, 血小板減少は改善した。誘発試験施行し白血球減少を認めた。Bromocriptineによる白血球減少症, 血小板減少症の報告は少なく, 我々の検索しえた範囲内では本症例を含めて2例のみであった。Bromocriptineには安全性や神経保護作用に関して多くのデータの蓄積があるが, 安全性に十分な注意が必要であると考えられた。

検索用語: パーキンソン病, ブロモクリプチン, 白血球減少症, 血小板減少症, フィルグラスチム

Key words: Parkinson's disease, Bromocriptine, Leukopenia, Thrombocytopenia, Filgrastim

緒 言

パーキンソン病は黒質緻密層ドーパミン性神経細胞の変性を主病変とする緩徐進行性の変性疾患である。パーキンソン病治療薬にはlevodopaのほか, bromocriptine, pergolide, cabergoline, talipexoleなどのドーパミン受容体刺激薬, biperiden, trihexyphenidylなどの抗コリン剤, amantadineなどのドーパミン遊離促進薬, selegilineなどのモノアミン酸化酵素阻害薬, tolcaponeなどのカテコール-O-メチル転換酵素阻害薬などがあげられる¹⁾。Bromocriptineは最も古くからある麦角系ドーパミン受容体刺激薬で, 安全性や神経保護作用に関

して多くのデータの蓄積があるが, bromocriptineによる白血球減少症及び血小板減少症の報告は少ない²⁾。今回我々はpergolide投与をbromocriptine投与に変更した後, 白血球減少症及び血小板減少症をきたしたパーキンソン病の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 67歳女性。
主 訴: 歩行障害。
家族歴: 父老衰, 母結核, 夫脳腫瘍。
既往歴: 平成7年WPW症候群手術。
現病歴: 平成5年パーキンソン病発症後近医にて

加療されていた。平成10年6月30日右定位脳手術施行され、左半身の硬直の軽減を認めた。平成12年2月頃から歩行障害、方向転換障害の憎悪などを認め、平成12年10月17日両側視床下核刺激術施行された。術後リハビリテーションに努め、日常生活動作は徐々に回復した。温泉を利用したりリハビリテーション目的にて、平成12年12月19日当院入院となった。

入院時現症：身長152.1cm、体重55.3kg、体温35.7度、血圧120/80、脈拍96分、整。眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄疸なし。足背部に浮腫を認めた。姿勢反応障害、仮面様顔貌、すくみ足歩行、パーキンソン歩行などを認めた。

入院時検査成績(表1)：ヘモグロビン 11.9g/dlと軽度の貧血を認めたが、白血球数、血小板数正常であった。Ca 8.6mg/dlと軽度の低カルシウム血症を認め、ALP 137、LDH 192と胆道系酵素の軽度上昇を認めた。ZTT14.0、TTT11.1と膠質反応の軽度亢進を認めた。

Table 1. Laboratory data on admission.

WBC	4200/ μ l	Crea	0.6mg/dl	GGT	28U/l
Ly	18.5%	Alb	3.4g/dl	ZTT	14.0U
Mon	8.0%	FBS	90mg/dl	TTT	11.1U
Stab	5.0%	CHOL	176mg/dl	Serum protein fractionation	
Seg	61.5%	TRIG	111mg/dl	Alb	60.5%
EO	6.5%	CL	100.2 mmol/l	α 1-gI	2.6%
BA	0.5%	NA	138.0 mmol/l	α 2-gI	7.8%
RBC	396 \times 10 ⁴ / μ l	K	4.38 mmol/l	β -gI	8.8%
Hb	11.9g/dl	Ca	8.6mg/dl	γ -gI	20.1%
Hct	35.3%	CRP	0.1mg/dl	HBS Ag	(-)
PLT	21.3 \times 10 ⁴ / μ l	AST	21U/l	anti-HCV-III	(-)
Blood Chemical Findings		ALT	21U/l	TPHA	(-)
T.P.	7.0g/dl	ALP	137U/l	ESR	30mm/hr
BUN	10.8mg/dl	LDH	192U/l		
U.A.	2.7mg/dl	CPK	71U/l		

入院後経過：入院後12月21日 pergolide mesilate 1000 μ g投与中止し、bromocriptine mesilate 10mg投与開始した。入院時白血球数4200であったが、平成13年1月16日2500、1月26日1600と白血球減少を認めた。血小板数も入院時21.3万であったが、1月16日16.9万、1月26日13.7万と血小板減少を認めた。薬剤性白血球減少症及び血小板減少症を疑い、1月26日からbromocriptine投与中止した。2月9日骨髄穿刺施行し、有核細胞数51000と軽度の減少を認めたが、骨髄像に特に異常所見を認めなかった。Bromocriptine投与中止後血小板減

少は改善したが、白血球減少は遷延したので、2月9日から2月13日まで filgrastim 75 μ g/日投与し、2月13日19000と白血球減少は改善した。2月19日白血球数4500、血小板20.3万であったので、2月21日 bromocriptine 10mg投与再開し誘発試験を施行した。血小板減少は認めなかったが、3月5日白血球数2600と再び白血球減少を認めた。Bromocriptineによる薬剤性白血球減少症と考え、bromocriptine投与中止し、3月9日白血球数3800と白血球減少の改善を認めた。3月12日 pergolide mesilate 750 μ g投与開始した。3月19日視床下核刺激電極調整のため転院となった。その後も白血球減少、血小板減少を認めなかった。Bromocriptineによるリンパ球刺激試験は陰性であった。

考 察

Bromocriptineは麦角アルカロイド系ドパミン受容体刺激薬3剤のうち最も古く、安全性や神経保護作用に関して多くのデータの蓄積があり、レボドパ併用薬として広く用いられている。

本症例ではbromocriptine投与開始後の白血球減少症、血小板減少症を認めた。Bromocriptineによる白血球減少症、血小板減少症の報告は少なく、我々の検索しえた範囲内では本症例を含めて2例のみであった²⁾。本症例ではリンパ球刺激試験陰性であったものの、骨髄穿刺の結果白血病や骨髄異型性症候群などの原発性血液疾患は否定され、bromocriptineによる薬剤性白血球減少症、血小板減少症と考え、誘発試験施行し、白血球減少症再発を認めたので、起因薬剤としてbromocriptineが最も考えられた。

薬剤性好中球減少症の発症機序については、免疫学的機序と薬物容量依存性の中毒性機序とが考えられている。免疫学的機序とは薬物に対する抗体が末梢血中の好中球を障害する場合であり、免疫学的機序による好中球減少症は投与開始後1～2週間程度と比較的早期に、容量非依存性に生じる^{3,4)}。

中毒性機序とは、薬物が濃度依存性に細胞の蛋白合成や細胞分裂を障害する場合であり、薬物投

と開始後2週間以内に発症することは少なく、また90日を越えるとその可能性はほぼ否定できる^{3,4)}。本症例ではbromocriptine投与開始から好中球減少症の存在が明らかになるまでに約4週間で要した。しかし誘発試験を施行後約2週間で再び好中球減少症を認めたので、本症例の好中球減少症の発現機序は、容量依存性に発症する中毒機序は考えにくく、アレルギー性機序によるものと考えられた。

本症例ではbromocriptineによるリンパ球刺激試験は陰性であった。リンパ球刺激試験の陽性率に影響を与える因子としては薬剤濃度、検査時期、患者の免疫状態や併用薬剤の影響があげられ⁵⁾、bromocriptineで陽性を示さなかった原因としてこれらの因子の関与が疑われた。リンパ球刺激試験はかなり信頼性の高い検査と評価されているが⁶⁾、肝障害時でも起因薬剤が47%しか陽性を示さなかったという報告もあり⁷⁾、リンパ球刺激試験の結果には十分な検討が必要と思われた。

薬剤性好中球減少症の治療では原因薬剤を中止することが重要である⁴⁾。しかし原因薬剤の同定は必ずしも容易ではなく、また原因薬剤を中止しても好中球数が回復するまでには1~2週間を要するといわれている^{8,9)}。無顆粒球症に続発する感染症は重篤となるためその対処は急務であり⁸⁾、原因薬剤の中止と顆粒球コロニー刺激因子の投与が望まれる^{10,11,12)}。本症においては、遷延した白血球減少症はfilgrastimにより速やかに改善した。

まとめ

1. Bromocriptineにより白血球減少症及び血小板減少症をきたしたパーキンソン病の1例を経験した。
2. Bromocriptineによる白血球減少症、血小板減少症の報告は少なく、我々の検索しえた範囲内では本症例を含めて2例のみであった。
3. Bromocriptineには安全性や神経保護作用に関して多くのデータの蓄積があるが、投与に際しては十分な認識と注意が必要であると思われた。

References

1. Olanow CW and Koller WC : An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease : treatment guidelines. *Neurology*, 50 (3 Suppl 3), S1-57, 1998.
2. Giampietro O, Ferdeghini M and Petrini M : Case report severe leukopenia and mild thrombocytopenia after chronic bromocriptine (CB-154) administration. *Amer J Med Sci*, 281, 169-172, 1981.
3. Pisciotto V : Drug-induced agranulocytosis. *Drugs*, 15, 132-143, 1978.
4. Young GR and Vincent PC : Drug-induced agranulocytosis. *Clin Hematol*, 9, 483-504, 1980.
5. 中島一格 : リンパ球刺激試験. *Medical Technology*, 21, 722-726, 1993.
6. Nyfeler B and Pichler WJ : The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy : sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy*, 27, 175-181, 1997.
7. Schreiber J, Zissel G, Greinert U, et al : Lymphocyte transformation test for the evaluation of adverse effects of antituberculous drugs. *Eur J Med Res*, 4, 67-71, 1999.
8. Julia A, Olona M, Bueno J, et al : Drug induced agranulocytosis, prognostic factors in a series of 168 episodes. *Br J Haematol*, 79, 366-371, 1991.
9. Starkebaum G, Kenyon CM, Simrell CR, et al : Procainamide-induced agranulocytosis differs serologically and clinically from procainamide-induced lupus. *Clin Immunol Immunopathol*, 78, 112-119, 1996.
10. Teitel AH, Bell AJ and Brown SL : Filgrastim (r-metHuG-CSF) reversal of drug-induced agranulocytosis. *Amer J Med*, 95, 245-246, 1993.
11. Castanheira D, Marzell M and Skirvin JA :

Administration of filgrastim in two patients with drug-induced agranulocytosis. *Pharmacotherapy*, 18, 1347-1351, 1998.

A case of Parkinson's disease associated with bromocriptine-induced leukopenia and thrombocytopenia

Shingo Takata, Takashi Mifune,
Fumihiro Mitsunobu, Makoto Okamoto,
Norikazu Nishida, Hirofumi Tsugeno,
Kozo Ashida, Yasuhiro Hosaki, Tadashi Yokoi,
Yoshiro Tanizaki, Kenji Niiya¹⁾ and
Mitsune Tanimoto¹⁾

Division of Medicine, Misasa Medical Center,
¹⁾Second Department of Medicine, Okayama
University Medical School

A 67-year-old woman had been treated for Parkinson's disease before. She was admitted to

12. 中村研二, 竹島史直, 塩澤健, 他: 無顆粒球症を合併後, 寛解導入し得た難治性潰瘍性大腸炎の1例. *日内会誌*, 89, 139-141, 2000.

our hospital for rehabilitation. On admission the leukocyte count and the platelet count were normal. But routine blood studies began to show leukopenia and thrombocytopenia after administration of bromocriptine. We suspected drug-induced leukopenia and thrombocytopenia. After stopping bromocriptine therapy and administration of filgrastim, the leukopenia and the thrombocytopenia disappeared. She developed leukopenia again after provocation test with bromocriptine. There are few reports about bromocriptine-induced leukopenia and thrombocytopenia. To our knowledge, only 2 cases (including our case) of bromocriptine-induced leukopenia have been reported. Bromocriptine has much data about safety and neuroprotection. However, we must take care of the safety fully.