

少量投与のドパミン作動薬ペルゴリドが原因と考えられた重症三尖弁逆流症の1例

A Case of Severe Tricuspid Regurgitation Caused by Low Doses of Dopamine Agonist Pergoride

町田 典子¹ 大門 雅夫^{2,*} 鶴見 弘幸¹ 宮崎 彩記子² 堀口 園子¹ 日暮 一美¹ 中田 実千代¹
 杉山 麻紀子¹ 鈴木 宏昌² 大坂 顯道² 代田 浩之²

Noriko MACHIDA, MT¹, Masao DAIMON, MD, FJCC^{2,*}, Hiroyuki TSURUMI, MT¹, Sakiko MIYAZAKI, MD²,
 Sonoko HORIGUCHI, MT¹, Hitomi HIGURASHI, MT¹, Michiyo NAKADA, MT¹, Makiko SUGIYAMA, MT¹,
 Hiromasa SUZUKI, MD², Akimichi OOSAKA, MD¹, Hiroyuki DAIDA, MD, FJCC²

¹ 順天堂大学医学部附属順天堂医院臨床検査部, ² 順天堂大学医学部循環器内科学

要約

今回、われわれはパーキンソン治療薬ペルゴリド低用量服用例で重症三尖弁逆流を発症した1例を経験した。症例は74歳男性。パーキンソン病の診断にてペルゴリドの1.5 mg/日の服用開始後4年経過したのち、右心不全症状が出現した。心エコー図検査では、これまで認められなかった三尖弁の線維性変化による可動性制限およびそれに伴う重症三尖弁逆流を認めた。ペルゴリド中止ならびに内科的治療に伴い右心不全症状は改善したが、ペルゴリド中止後6カ月経過した時点においても、三尖弁の線維性変化および重症三尖弁逆流は残存していた。日本国内で使用されるペルゴリド1.5 mg/日以下の使用量では、弁膜症の発症頻度は極めて低いとされている。しかし、本症例のように1.5 mg/日の少量投与でも心臓弁膜症を発症する例があると考えられ、同剤を使用する際は、投与量や投与期間に関係なく心エコー図での経過観察が必要と考えられた。

<Keywords> パーキンソン病
 三尖弁逆流
 弁膜症

心臓弁
 心エコー法、経胸壁

J Cardiol Jpn Ed 2009; 4: 163 – 167

はじめに

パーキンソン病患者の治療において、ドパミン作動薬は欠かせないものとなっている。麦角系ドパミン作動薬であるペルゴリドは、非麦角系ドパミン作動薬と比較して眠気などの副作用が少なく、我が国でも広くパーキンソン病治療に使用されている。一方で、一般に麦角系ドパミン作動薬は、セロトニンレセプター刺激作用に関連した線維化性の心臓弁膜症を引き起こすことがある¹⁾と報告されている。ペルゴリドにおいても、同様に心臓弁膜症を引き起こすことが知られており¹⁻⁴⁾、特に高用量のペルゴリド服用例(3-5 mg/日)では心臓弁膜症を発症するリスクが高くなることが報告されている^{1,2)}。一方、3 mg/未満の中等度以下の投与量では有意な弁膜症の危険因子とはならないとの報告もあるが^{5,6)}、低用

量のペルゴリドでも心臓弁膜症が起こりうるということが報告^{7,8)}されており、低用量のペルゴリド服用と心臓弁膜症発症のリスクについては、議論の余地を残している。Yamamotoらは我が国における麦角系ドパミン作動薬と弁膜症の頻度について報告⁹⁾しており、我が国で主に用いられる1.5 mg/日以下の少量投与では、心臓弁膜症の発症頻度は極めて低いとしている。われわれは報告されている服用量よりも低用量(1.5 mg/日)で、投与開始4年目以降に心不全症状を伴う心臓弁膜症を発症したと考えられる症例を経験したので報告する。

症例

症例 73歳、男性。

主訴：下腿浮腫、陰嚢水腫。

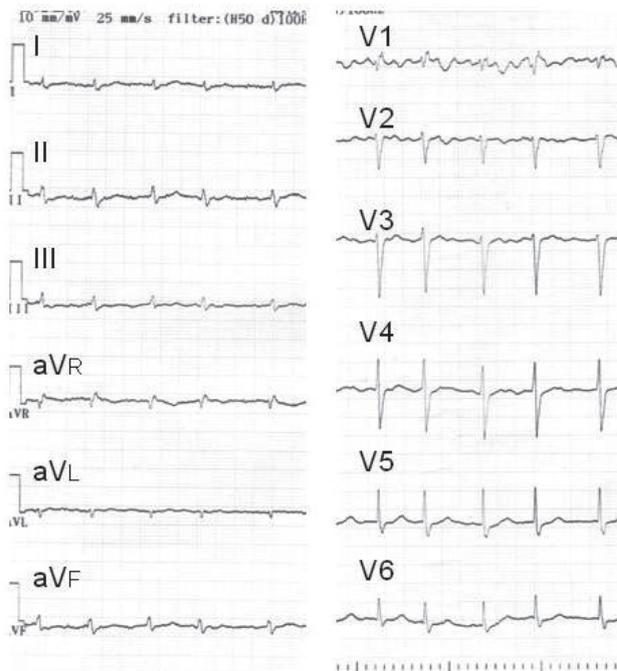
既往歴：特記事項なし。

現病歴：2000年に右上肢振戦にてパーキンソン病を発症し、近医での抗コリン薬処方にて効果を得られていた。

* 順天堂大学医学部循環器内科学
 113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1
 E-mail: mdaimon@juntendo.ac.jp

2009年1月16日受付, 2009年3月1日改訂, 2009年3月17日受理

入院時心電図



入院時胸部X線



心胸郭比 57%

図1 入院時の心電図およびレントゲン。

心電図は心房細動および非特異的なST部分の低下を認める(右)。胸部レントゲンでは心胸郭比は57%と拡大しており、両下肺野にごく少量の胸水を認める。

2002年10月より当院に通院を開始し、初診時の所見として、両側の固縮、右上肢の振戦を認めYahr IIのパーキンソン病と診断された。初診時よりベルゴリド0.75 mg/日、抗コリン薬処方にて治療開始となりベルゴリド漸増の後、ベルゴリド維持量1.5 mg/日にてYahr I～IIで経過していた。ベルゴリド以外の内服薬については、特にベルゴリドの効果を増強するような薬剤は含まれていなかった。2006年2月に施行した心エコー図検査では大動脈弁に硬化性変化がみられたが、加齢に伴うものと考えられ、有意な弁逆流症は認めず心電図は洞調律であった。2007年8月から下腿浮腫が出現し、陰嚢水腫を併発。ベルゴリドの副作用が疑われ、同剤を減量するも症状不変のため同年12月脳神経内科に入院となった。

入院時現症：意識清明、身長165 cm、体重68 kg、血圧92/60 mmHg、脈拍数98/分不整。心音は三尖弁領域にLevine II/VIの汎収縮期雑音を認め、呼吸音には明らかな異常音は聴取しなかった。腹部では平坦で軟であり、肝脾

は触知しなかった。下腿・陰嚢に著明な浮腫を認めた。

血液検査所見：WBC 5.100/ μ l、RBC 354万/ μ l、Hb 11.7 g/dl、Ht 34.4%、PLT 13.0万/ μ l、AST 43 IU/l、ALT 14 IU/l、LDH 167 IU/l、 γ -GTP 150 IU/l、ALP 542 IU/l、T-Bil 0.87 mg/dl、TP 6.2 mg/dl、BUN 21 mg/dl、CRE 0.63 mg/dl、Na 144 mmol/l、K 3.6 mmol/l、Cl 107 mmol/l、CRP 0.2 mg/dl、BNP 312.9 pg/ml、TSH 6.17 μ IU/ml、fT3 2.8 pg/ml、fT4 1.4 ng/dl。

心電図所見：心房細動、非特異的ST変化を認める(図1左)。

胸部レントゲン所見：心胸比は56.8%。肺野のうっ血認められないが、両側下肺野にごく少量の胸水を認める(図1右)。

入院時心エコー図所見：左房径は42 mmとやや拡大していたが、左室の拡大、壁運動異常は認めず、左室駆出率は69%と左室収縮能は保たれていた。大動脈弁と僧帽弁には軽度の硬化所見を認め、それに伴う軽度の大動脈弁逆流と

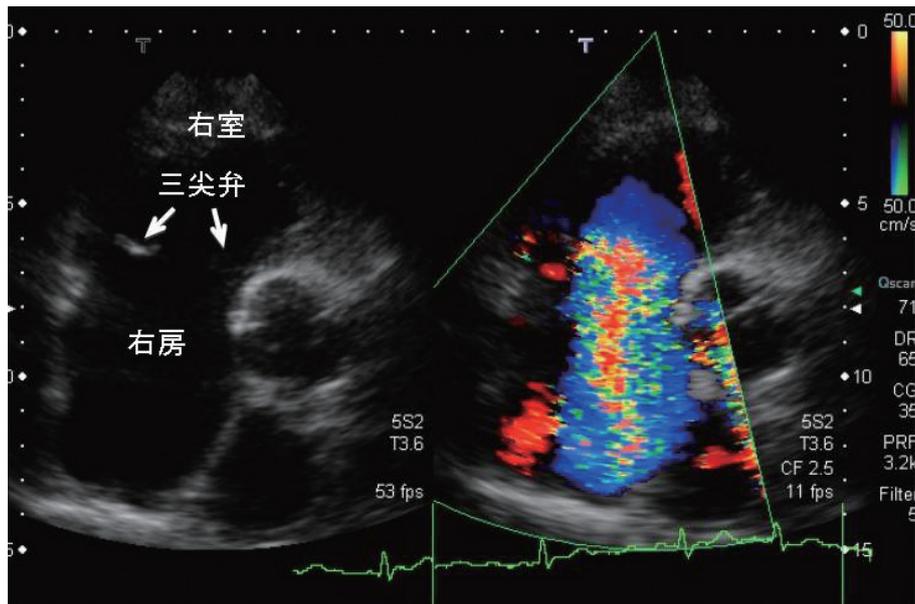


図2 入院時心エコー図検査。

三尖弁の弁下組織は硬化・短縮し肥厚がみられ、弁尖接合部の心尖方向への偏位から接合不全を生じている。また右房、右室の拡大を認める。

僧帽弁逆流を認めた。三尖弁においては弁下腱索は短縮し、輝度の上昇を伴う硬化所見を認めた。さらに弁下組織の短縮による弁尖接合部の心尖方向への偏位から三尖弁の接合不全を生じており、それに伴う重度の三尖弁逆流および右心系の拡大を認めた(図2)。三尖弁逆流速度は2 m/s以下と低値で右室右房間の圧較差は16 mmHg以下であり、下大静脈に径27 mmの拡大と呼吸性変動の著しい低下を認めた。これらの所見から重症三尖弁逆流により、右房が20 mmHg以上と軽度上昇し、それに伴い肺動脈圧は35 mmHg前後に軽度上昇していると考えられた。また、明らかな先天性の短絡血流はみられなかった。同時に施行された下肢静脈エコーでは、下肢血栓を疑う所見は得られなかった。

入院経過：入院時よりペルゴリドの投与を中止とした。下腿浮腫は右心不全によるうっ血の症状と判断し、容量負荷軽減目的で利尿薬の内服投与を開始した。徐々に下腿浮腫の軽減みられ、体重も68 kgから56 kgへと減少した。右心不全の改善に伴いBNP値は163.8 pg/mlと改善がみられた。入院11日後の心エコー図検査では右心系の縮小傾向がみられたが、三尖弁の器質的変化および重度の三尖弁逆流の残存を認めた。三尖弁逆流速度は2 m/sと変化はなかった。また、経過中に悪性症候群や間質性肺炎、幻覚、腸閉塞な

ど、ペルゴリドの心臓弁膜症以外の副作用を疑わせる所見は出現しなかった。

内服治療により下腿浮腫などの右心不全症状は改善し、全身状態も良好なため、パーキンソン症状に対しては現在抗コリン薬のみで退院となった。退院後もパーキンソン症状に対しては現在抗コリン薬のみで加療されているが、退院6カ月後の心エコーでも同様の三尖弁の器質的変化と重度三尖弁逆流を認めた(図3)。外来では利尿薬による内服治療継続により右心不全はコントロールされ、血中BNP150 pg/ml前後で推移している。

考 察

われわれは、1.5 mg/日という比較的少量のペルゴリドの長期投与で右心不全症状を伴う重症三尖弁逆流の1例を経験した。ペルゴリド投与開始後3年4カ月の時点での心エコー図検査では有意な弁膜症を認めず、それ以降の弁膜症の発症が考えられた。また、ペルゴリド中止6カ月後の心エコー図検査でも、三尖弁の器質的変化と重度三尖弁逆流は残存しており、これらの変化は不可逆性のものと考えられた。入院時TSHがやや上昇しており、潜在性の甲状腺機能低下症が考えられたが、収縮性心膜炎やシャント性心疾患、著

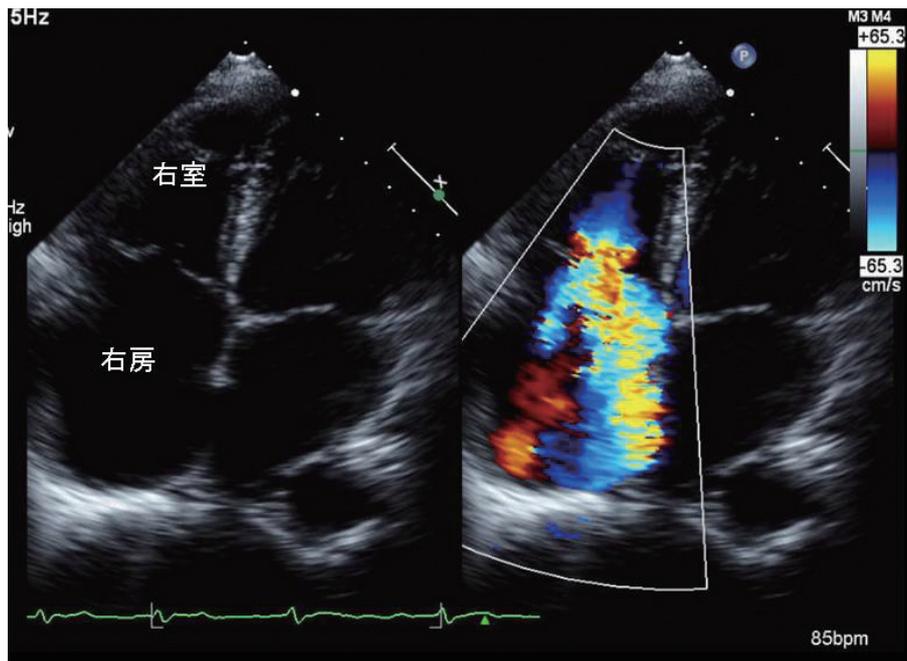


図3 退院後6カ月後の心エコー図所見.

わずかに右心系は縮小し三尖弁の接合不全の程度は改善傾向にあるが、弁の器質的変化・接合不全は残存しており、それに伴う重度の三尖弁逆流を認める。

しい肺高血圧症などの右心不全を来す心疾患は認められなかった。

ベルゴリドは麦角由来のドパミン作動薬であり、パーキンソン病治療薬として広く使用されている。しかし以前より心臓弁膜症の原因となりうる事が指摘され、投与量3 mg/日以上、期間6カ月以上でリスクが高くなる事が報告されている¹⁾。機序として、ベルゴリドが心臓弁に存在するセロトニン受容体の活性化により線維芽細胞の増殖を引き起こし、弁の線維化性変化による接合不全を発症すると考えられており¹⁰⁾、この機序に関しては動物モデルでも確かめられている¹¹⁾。Yamamotoらの研究⁹⁾では本邦におけるベルゴリド使用例における弁膜症の頻度は28.8%であるが、本邦で使用される1.5 mg/日以下の投与量では心臓弁膜症の発症は極めて低く、対照群と比べて統計学的な有意差はみられなかったと報告されている。しかし、この研究⁹⁾では比較的症例数が少なかったために統計学的に有意差はみられなかったものの、ベルゴリド投与による弁膜症発症頻度は28.8%で非投与群の17.6%に比べてやや高い傾向にあり、オッズ比も2.18とやや高く、少量のベルゴリドによる弁膜症発症の危険性を否定するものではないと考えられる。本症例では、1.5 mg/日

という少量投与にもかかわらず、右心不全症状を伴う不可逆性の重症三尖弁逆流を発症した。三尖弁の変化は、弁下組織の硬化短縮による弁の可動性制限および弁葉の硬化性変化であり、これまで報告されたベルゴリドによる線維化性心臓弁膜症における所見¹⁻⁴⁾と一致していた。また、この所見は、動物実験で確かめられた病理と心エコー所見の比較に関する報告¹¹⁾とも矛盾しなかった。弁の逆流は軽度であったが、ベルゴリド投与開始後3年4カ月の時点に比べて、入院時には大動脈弁および僧帽弁にも強い硬化所見がみられたことから、大動脈弁および僧帽弁にもベルゴリドによる線維化変化が生じている可能性が考えられた。弁の変化については、ベルゴリドの中止により弁膜症は改善するとの報告⁴⁾もあるが、本症例においては、三尖弁逆流はやや改善したもののベルゴリド中止6カ月後にも三尖弁の器質的変化と重症三尖弁逆流が残存した。これは、重症三尖弁逆流により生じた二次的な三尖弁輪の拡大が不可逆性となったことも原因であるが、ベルゴリドによる三尖弁の線維化もベルゴリド中止後も残存する可能性を示唆していると考えられる。

発症時期に関しては、ベルゴリドの1年から4年の長期投与が弁膜症の発症と関連するとの報告¹²⁾もある。さらに、

70歳以上の高齢者では、ベルゴリドによる弁膜症の発症リスクが高まることも報告¹³⁾されている。本症例に関しても、73歳という年齢やベルゴリド投与開始4年以上経過時点での発症であることを考えると、年齢や長期投与による累積投与量の増加が、心臓弁膜症の発症に関与した可能性も考えられる。本症例においては、血中のベルゴリド濃度を測定しておらず、何らかの異常でベルゴリドの血中濃度が上昇した可能性は否定できない。しかし、併用した抗コリン薬はむしろベルゴリドの作用を減弱させる可能性があるとしてされており、他にもベルゴリドの作用を増強させる薬剤は服用していないことから、薬剤の相互作用による弁膜症発症の可能性は低いと考えられる。また、ベルゴリドは55%が腎排泄であり、うっ血による肝障害も軽度であったことから、入院時の軽度肝機能異常がベルゴリドの血中濃度を上げることは考えにくい。さらに、ベルゴリドの血中濃度の異常な上昇を疑わせる他の副作用は出現しなかった。これらを考えると、1.5 mg/日という少量のベルゴリドが心臓弁膜症の原因として一番考えやすいと思われた。

いずれにせよ、投与量、累積投与量と発症のリスクは未だ議論の余地を残しており、同剤を使用する際は投与量や投与期間に関係なく、定期的に胸部X線、心エコーなどで経過観察することが必要と考えられた。

文 献

- Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007; 356: 29-38.
- Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesi S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 39-46.
- Steiger M, Jost W, Grandas F, Van Camp G. Risk of valvular heart disease associated with the use of dopamine agonists in Parkinson's disease: a systematic review. *J Neural Transm* 2009; 116: 179-191.
- Dupuy D, Lesbre JP, Gérard P, Andrejak M, Godefroy O. Valvular heart disease in patients with Parkinson's disease treated with pergolide. Course following treatment modifications. *J Neurol* 2008; 255: 1045-1048.
- Růžicka E, Línková H, Penicka M, Ulmanová O, Nováková L, Roth J. Low incidence of restrictive valvulopathy in patients with Parkinson's disease on moderate dose of pergolide. *J Neurol* 2007; 254: 1575-1578.
- Ozer F, Tiras R, Cetin S, Ozturk O, Aydemir T, Ozben S, Meral H, Kizkin S, Bader H, Ozben B. Valvular heart disease in patients with Parkinson's disease treated with pergolide, levodopa or both. *J Clin Neurosci* 2009; 16: 83-87.
- Waller EA, Kaplan J, Heckman MG. Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1016-1020.
- Worthington A, Thomas L. Valvular heart disease associated with taking low-dose pergolide for restless legs syndrome. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9: 828-830.
- Yamamoto M, Uesugi T, Nakayama T. Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease: A case-control study. *Neurology* 2006; 67: 1225-1229.
- Pritchett AM, Morrison JF, Edwards WD, Schaff HV, Connolly HM, Espinosa RE. Valvular heart disease in patients taking Pergolide. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 1280-1286.
- Droogmans S, Franken PR, Garbar C, Weytjens C, Cosyns B, Lahoutte T, Caveliers V, Pipeleers-Marichal M, Bossuyt A, Schoors D, Van Camp G. In vivo model of drug-induced valvular heart disease in rats: pergolide-induced valvular heart disease demonstrated with echocardiography and correlation with pathology. *Eur Heart J* 2007; 28: 2156-2162.
- Zadikoff C, Duong-Hua M, Sykora K, Marras C, Lang A, Rochon P. Pergolide associated cardiac valvulopathy based on Ontario administrative data. *Can J Neurol Sci* 2008; 35: 173-178.
- Oeda T, Masaki M, Yamamoto K, Mizuta E, Kitagawa N, Isono T, Taniguchi S, Doi K, Yaku H, Yutani C, Kawamura T, Kuno S, Sawada H. High risk factors for valvular heart disease from dopamine agonists in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2009; 116: 171-178.