

短 報

Pergolide 少量投与にて著明な全身性浮腫，胸水貯留を
きたした Parkinson 病の 1 例

千原 典夫 早川 幹人 吉村まどか 椎尾 康 中瀬 浩史

要旨：症例は 77 歳女性である。Pergolide 200 μ g/day 使用開始 1 年後から下肢の浮腫が出現し，その 2 年後から増悪，歩行困難となり 05 年 2 月に入院した。パーキンソニズムの他，著明な全身浮腫，両側胸水貯留をみとめた。全身検索にて浮腫，胸水貯留の原因となりえる内科的疾患が否定的であったため，薬剤性と考え pergolide を中止としたところ，ごく短期間で胸水・浮腫が消失した。pergolide は浮腫・胸水を生ずることが知られているが，本例での投与量は 200 μ g/day と既存の報告より少量であり，少量投与に際しても浮腫・胸水の有無を定期的に検索する必要がある。

(臨床神経，48：143—145, 2008)

Key words：Parkinson 病，Pergolide，胸水，線維化

Pergolide は麦角アルカロイド誘導体で，ドーパミン受容体刺激剤として使用されている。他の麦角アルカロイドと同様にまれに全身性の浮腫ないし胸水，胸膜線維症，後腹膜線維症，心臓弁膜症などからなる線維化症候群をおこすことが知られている。この機序は不明であるが，容量依存性に出現する可能性が指摘されている¹⁾。本症例では 200 μ g/day というごく少量で出現した浮腫・胸水が薬剤中止と共に改善した。Pergolide のまれな副作用とその作用機序を考える上で貴重な症例であり報告する。

症 例

77 歳，女性。

主訴：全身のむくみ，転倒。

家族歴，既往歴：特記事項なし。

生活歴：飲酒・喫煙・薬剤アレルギー歴なし。

現病歴：1994 年頃安静時の手足のふるえを自覚し，段差につまずきやすくなったため，当院を受診した。当院初診時動作緩慢で，前傾姿勢，両上肢固縮，姿勢反射障害，突進現象がみとめられた。Yahr III 度の Parkinson 病と診断され，1995 年 1 月に levodopa 200mg/day を開始され，300mg/day まで増量された。その後，Yahr II 度となったため経過観察されていた。2001 年再度転倒しやすくなり，12 月 pergolide を 50 μ g/day で開始された。2002 年 9 月固縮の増悪にともない pergolide を 150 μ g/day まで増量した。その頃から夕方になると下肢浮腫がみられるようになった。体重は 42kg 程度であった。2003 年には固縮が増悪し pergolide を 200 μ g/day へ増量された。2004 年には selegiline を 2.5mg/day より開始され，5

mg/day へ増量した。この頃下肢の浮腫は著明になり歩行困難となった。2005 年には浮腫は上肢にも広がった。転倒をくりかえすため，精査加療目的で 2 月入院した。

入院時現症：身長 148cm，体重 50.1kg，血圧 130/80mmHg，脈拍 98 回・整，体温 38℃。一般身体所見では胸部聴診上，心雑音はなく，右側胸部下部の呼吸音現弱をみとめた。右胸背部に転倒によると考えられる皮下出血があり，同部位の疼痛をみとめた。四肢に著明な浮腫をみとめた。

神経学的所見：意識は清明で脳神経所見は異常なし。運動機能では筋トヌスは正常，腱反射の亢進はなく，病的反射もみとめられなかった。両側上肢に左右差なく固縮と安静時振戦をみとめたが，下肢は浮腫のため関節の屈曲ができず，立位も取れず，評価できなかった。小脳症状はなく，感覚所見も異常なし。

検査所見：Room Air の血液ガス所見で PaO₂ 64mmHg と低酸素血症をみとめた。血算，血液生化学検査で白血球 8,000/ μ l，CRP 3.9mg/dl と軽度の炎症反応をみとめた。甲状腺機能，副腎皮質機能，肝腎機能に異常はみとめず，各種自己抗体も陰性であった。画像では胸部単純レントゲンで右 CP angle が鈍で，右第 8～10 肋骨の骨折像をみとめた。胸部 CT で右優位の胸水貯留をみとめた。心エコーでは左室収縮力は保たれ，拡張障害を示唆する所見や弁膜症もみとめなかった。腹部 CT で後腹膜の腫瘍はなく，腹水もなし。胸腔穿刺にて右滲出性，左漏出性の胸水をえた。

入院後の経過：入院後第 2 病日には胸部レントゲン，胸部 CT 上で胸水の増加をみとめた (Fig. 1 左)。利尿剤に抵抗性であり，原因として薬剤性をうたがひ，入院後第 3 病日に pergolide を中止とした。翌第 4 病日には，尿量の増加をみとめ，

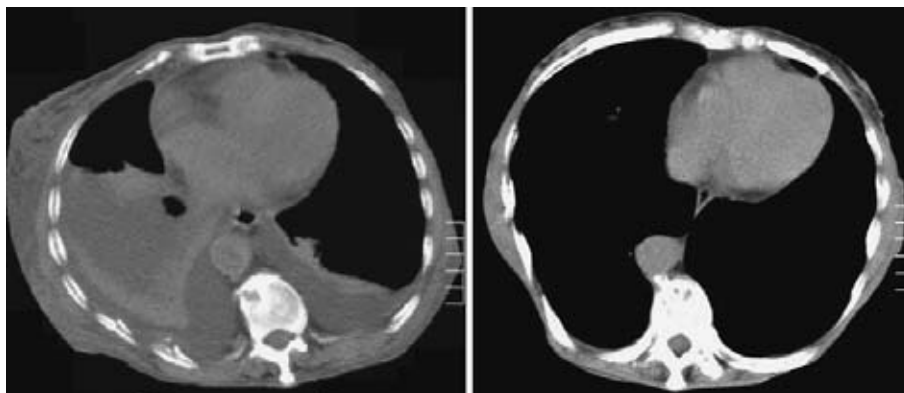


Fig. 1 Thoracic Computed Tomography shows bilateral pleural effusion with atelectasis of the right lower lobe on 2nd hospital day (left). Pleural effusion solved after discontinuation of pergolide (right).

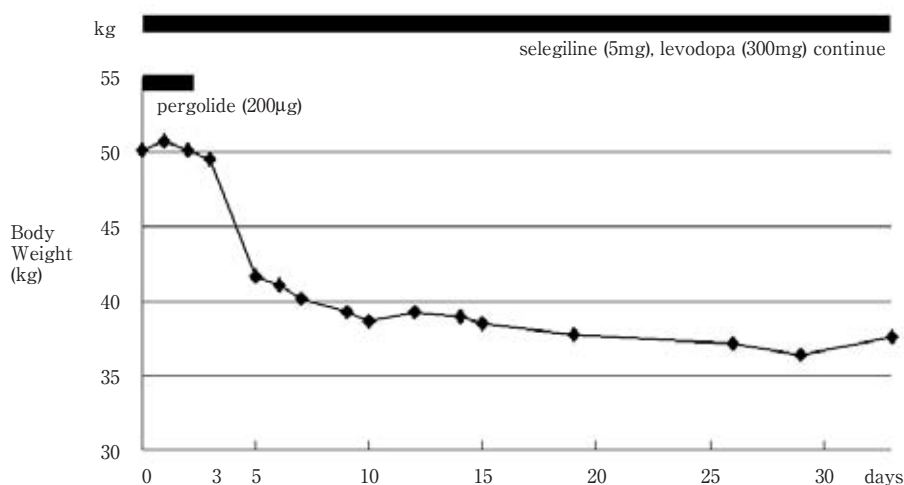


Fig. 2 The time course of body weight shows remarkable improvement just after discontinuation of pergolide. Pleural effusion and peripheral edema resolved immediately. The amount in parentheses shows the dosage in a day.

第5病日には一日尿量4,600mlに達した。Parkinson症状の増悪はみられなかった。体重は薬剤中止後3日間で50.8kgから41.65kgまで減少し(Fig. 2), 四肢の浮腫, 胸水共に改善をみとめた。また低酸素血症も改善しRoom AirでPaO₂ 74mmHgまで回復した。独歩可能となり退院となった。

考 察

本症例は全身の浮腫で入院後, 胸水貯留, 低酸素血症がみられ, pergolide 中止後その回復がみられた症例である。Pergolide 投与にともなう全身浮腫, 胸水貯留は報告例が散見され^{1)~4)}, 全身浮腫は機序として薬剤による血管の透過性亢進がいわれている²⁾が報告例が少なく詳細は不明である。一方, 胸水貯留は線維化症候群の一症状として位置づけられている。pergolide のセロトニン様作用で, 線維芽細胞が活性化され, 胸水をともなう線維化をおこすと考えられている⁵⁾。また,

全身性炎症にともなう, 胸膜からの炎症の波及による間質性肺障害や個体特異的な免疫応答の可能性も示唆されている⁶⁾。更に ergotamine 類似の血管収縮作用により慢性的な血管収縮が影響をおよぼすともいわれている⁷⁾。本症例では炎症反応が急性炎症パターンを示しており, 浮腫・胸水貯留に関して何らかの免疫応答が関与している可能性がある。胸水の性状は肋骨骨折のためか左右差がみられたが, 薬剤中止と共に急激に減少したことから, pergolide が主因と考えられた。10ヵ月後の胸部CT (Fig. 1 右) では, 胸膜の線維化の所見はなく, 浮腫の再増悪もみられなかった。

近年 pergolide 誘発性の心臓弁膜症に関して, その累積投与量と重症度の関連性がいわれている⁸⁾⁹⁾。一方, 浮腫や胸水貯留に関しては容量依存性である¹⁾とする報告とそうとは限らない¹⁰⁾という報告がある。それらの報告では750μg/day~5,000μg/dayと常用量以上の量で浮腫・胸水貯留のみられた例である。本症例は200μg/day (累積約200mg) という少量

の pergolide で浮腫・胸水貯留をきたしており，薬剤中止後のすみやかな改善がみられた．本例では血管壁透過性の亢進が浮腫の発現機序として考えられるが，低用量でありおそらくは個体特異的に強く表れたことと，症状消失がすみやかであり可逆的機能的変化によると考えられることは重要な知見と思われた．

文 献

- 1) Varsano S, Gershman M, Hmaoui E: Pergolide-induced dyspnea, bilateral pleural effusion and peripheral edema. *Respiration* 2000; 67: 580—582
- 2) Bianchi M, Castiglioni MG: Refractory generalized edema an infrequent complication of long-term pergolide treatment for Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 245—246
- 3) 桑原武夫：Pergolide 誘発性の胸水貯留を認めた若年性パーキンソニズム．*臨床神経* 2002；42：757—760
- 4) Agarwal P, Fahn S, Frucht SJ: Diagnosis and Management of Pergolide-Induced Fibrosis. *Movement Disorders* 2004; 19: 699—704
- 5) Danoff SK, Grasso ME, Terry PB, et al: Pleuropulmonary Disease Due to Pergolide Use for Restless Legs Syndrome. *Chest* 2001; 120: 313—316
- 6) Shaunak S, Wilkins A, Pilling JB, et al: Pericardial, retroperitoneal, and pleural fibrosis induced by pergolide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 79—81
- 7) McElvaney NG, Wilcox PG, Churg A, et al: Pleuropulmonary disease during bromocriptine treatment of Parkinson's disease. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2231—2236
- 8) Zanettini R, Antonini A, Gatto G, et al: Valvular Heart Disease and the Use of Dopamine Agonists for Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 2007; 336: 39—46
- 9) Schade R, Andersohn F, Suissa S, et al: Dopamine Agonists and the Risk of Cardiac-Valve Regurgitation. *N Engl J Med* 2007; 256: 29—38
- 10) Tintner R, Manian P, Gauthier P, et al: Pleuropulmonary Fibrosis After Long-term Treatment With the Dopamine Agonist Pergolide for Parkinson Disease. *Arch Neurol* 2005; 62: 1290—1295

Abstract

Low dose pergolide induced systemic edema and pleural effusion in a patient with parkinson's disease

Norio Chihara, M.D., Mikito Hayakawa, M.D., Madoka Yoshimura, M.D.,
Yasushi Shiio, M.D. and Hirofumi Nakase, M.D.
Department of Neurology, Toranomon Hospital

A 77-year-old woman was admitted to our department due to leg edema of 2-year duration. The patient has been suffered from Parkinson's disease for 12 years and prescribed levodopa, selegiline, and small dosage of pergolide (200 µg/day). Leg edema developed one year after she took pergolide. Bilateral peripheral effusion was shown without any findings for malignancy, infection, and heart failure. After discontinuation of pergolide, both pleural effusion and systemic edema were solved. Pergolide was reported to cause cardiac valve fibrosis, pleural effusion and fibrosis, and peritoneal fibrosis. This case suggests that low dose pergolide (200 µg/day; cumulative dose is about 200 mg) could cause severe pleural effusion and systemic edema.

(Clin Neurol, 48: 143—145, 2008)

Key words: Parkinson's disease, Pergolide, pleural effusion, fibrosis