

## 症例報告

## カベルゴリン服用中に心臓弁膜症を合併したパーキンソン病の2例

佐藤 卓<sup>1)</sup> 菊池 昭夫<sup>1)4)</sup> 尾上 紀子<sup>2)</sup>  
 平本 哲也<sup>2)</sup> 近江三喜男<sup>3)</sup> 小野寺淳一<sup>1)5)</sup>

要旨：症例1は79歳女性である。2003年6月よりパーキンソン病（PD）の診断でカベルゴリン4mgを内服した。2005年11月呼吸困難が出現した。心拡大、肺うっ血と胸水貯留があり、心エコーにて心臓弁膜症をみとめた。原因と思われるカベルゴリンをプラミベキソールに置換し、利尿剤とアンギオテンシン変換酵素阻害剤（ACEI）投与で症状は消失し、3カ月後には心臓弁膜症も消失した。症例2は74歳女性。2001年4月PDを発症。レボドパ・カルビドパ合剤700mg、カベルゴリン4mg投与中の2005年4月息切れが出現した。心エコー上心臓弁膜症をみとめ、利尿剤投与で心不全は改善した。しかし2005年11月よりふたたび心不全が悪化し、肺水腫、下肢浮腫も呈した。2006年1月の心エコーでは心臓弁膜症が悪化しており、肺高血圧も合併した。ACEIを追加投与し、カベルゴリンをプラミベキソールに置換したが、悪性症候群、DIC（disseminated intravascular coagulation）を併発し死亡した。ドパミンアゴニストによる心臓弁膜症の合併には常に注意が必要で、定期的な心雑音のチェックや心エコー検査が重要である。また麦角剤での治療中に心不全徴候が出現したばあい、麦角剤の中止または非麦角剤への切りかえが重要である。

（臨床神経，48：486—491，2008）

Key words：パーキンソン病，心臓弁膜症，カベルゴリン，ドパミンアゴニスト，心エコー

## はじめに

近年麦角剤であるメチル酸ペルゴリドを内服中のパーキンソン病（PD）患者に心臓弁膜症が多発するとの報告が米国を中心に相次いでなされている<sup>1)~3)</sup>。さらに最近ではカベルゴリンにおいても同様の報告が散見されるようになってきた<sup>4)5)</sup>。

今回われわれはカベルゴリン服用中に心臓弁膜症を合併し、ことなる転帰をたどったPDの2症例を経験したので報告する。

## 症例1

患者：79歳 女性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：緑内障，乳癌。

現病歴：2003年6月右上肢の振戦で発症。PDの診断でカベルゴリンを1mgから開始し、4mgまで漸増した。症状の改善がみられたが、2005年11月上旬呼吸困難が出現し当科に

入院した。尚カベルゴリン投与前の胸部写真ではCTR45.7%で、肺野に異常みられず、心雑音や下肢の浮腫もみとめなかった。

入院時現症：心尖部にLevine III/VIの収縮期心雑音を聴取した。

神経学的所見：意識は清明。両上肢に右優位の安静時振戦を、頸部と四肢に筋固縮をみとめ、前傾小刻み歩行であった。（Yahr II）

検査所見：胸部X線でCTR（Cardiothoracic ratio）65.5%と心拡大があり、肺うっ血と両側の胸水貯留をみとめた。

心電図：V1~V4に陰性T波があり心不全との関連が示唆された。軽度の貧血（Hb11）をみとめた。電解質、腎機能は正常であった。

心エコー検査：I°の大動脈弁閉鎖不全（AR）と三尖弁閉鎖不全（TR）、III°の僧帽弁閉鎖不全（MR）があり、肺高血圧（PH）も合併していた。僧帽弁は外科的置換術の適応と考えられた。

臨床経過：臨床症状と検査所見より心臓弁膜症による心不全と診断した。患者が手術を希望しなかったため、フロセミド40mgとACEI（バルサルタン80mg）の投与をおこない、さ

<sup>1)</sup> 国立病院機構仙台医療センター神経内科〔〒983-8520 仙台市宮城野区宮城野2-8-8〕

<sup>2)</sup> 同 循環器内科

<sup>3)</sup> 同 心臓血管外科

<sup>4)</sup> 現 東北大学神経内科

<sup>5)</sup> 現 医療法人松田会松田病院神経内科〔〒981-3217 仙台市泉区実沢字立田屋敷17-1〕

（受付日：2007年10月7日）

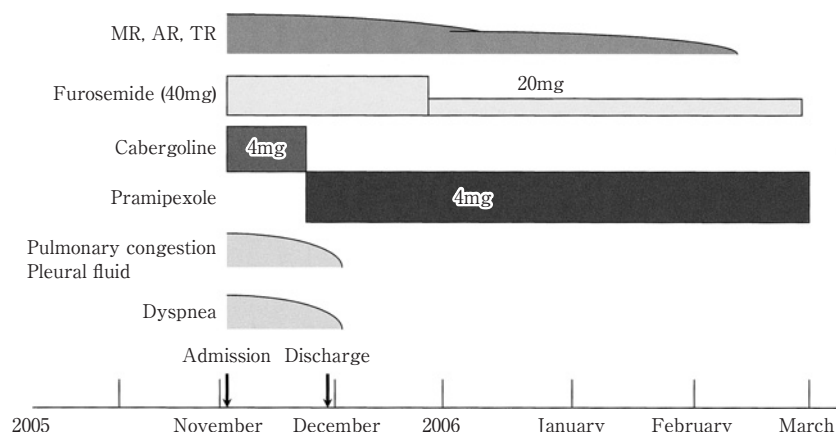


Fig. 1 Case 1 Clinical Course

- ・ MR: mitral regurgitation
- ・ TR: tricuspid regurgitation
- ・ AR: aortic regurgitation

Table 1 echocardiography and CTR of case1

|           | 2003.6 | 2005.11       | 2006.2      |
|-----------|--------|---------------|-------------|
| EF (%)    |        | 65            | 70          |
| LAD (mm)  |        | 42            | 37          |
| LVDd (mm) |        | 49            | 47          |
| MR        |        | III° (severe) | (-)         |
| TR/AR/PH  | 45.7   | I° /I° /(+)   | (-)/(-)/(-) |
| CTR (%)   |        | 65.5          | 52.5        |

EF: ejection fraction, LAD: left atrial dimension, MR: mitral regurgitation, LVDd: left ventricular end-diastolic diameter, CTR: cardiothoracic ratio, PH: pulmonary hypertension, TR: tricuspid regurgitation, AR: aortic regurgitation

らにカベルゴリンを非麦角剤で、副作用として弁膜症の報告がない<sup>6)</sup>プラミベキソール 4mg にクイックチェンジ法で切りかえた。その後 Fig.1 のように肺うっ血や胸水、呼吸困難などの心不全徴候は 2~3 週間で消失した。さらに心エコー所見上も MR, AR, TR は改善し、3 カ月後には消失した。Table 1 に心エコー所見と CTR の推移を示した。弁膜症の改善にともない LAD (左房内径) が縮小し、EF (駆出率) が改善している。

## 症 例 2

患者：74 歳 女性。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：2001 年 4 月より動作が緩慢となり歩行困難も出現してきた。2002 年 1 月 PD と診断し、レボドパ・カルビドパ合剤 (メネシット<sup>®</sup>) 100mg とカベルゴリン 1mg より投与を開始し、徐々に増量した。2004 年 7 月からはレボドパ・カルビドパ合剤 700mg とカベルゴリン 4mg 投与中であった。2005 年 4 月に息切れと胸痛が出現したため、精査目的で入院

した。なおカベルゴリン投与前の胸部写真では CTR 50.9% で肺野に異常みとめず、心雑音や下肢の浮腫もみとめなかった。

一般内科学的所見：心尖部に Levine III/VI の収縮期雑音を聴取し、両下肢に浮腫をみとめた。

神経学的所見：意識清明で軽度の痴呆があった。仮面様顔貌、小声、四肢および頸部の歯車様筋固縮、右上下肢の安静時振戦、前傾姿勢、小刻み歩行、後方突進現象陽性であった (YahrIII)。

検査所見：正球性貧血 (Hb 11.3) があり、TP 6.4, Alb 3.5 と低栄養状態であった。胸部 X 線上 CTR 61.2% と心拡大があり、心エコー上 I° の MR と I° の TR をみとめた。

臨床経過：臨床症状と検査所見より、MR と TR による心不全と診断した。フロセミド 20mg/day の投与により、浮腫と心拡大が改善したため、2005 年 5 月下旬に退院した。以後他院にて経過観察されていたが、2005 年 11 月よりふたたび心不全症状が悪化して、肺水腫、下肢浮腫をきたしたため、2005 年 12 月下旬に当科に入院となった。2006 年 1 月の心エコーでは MR III°, TR II° と悪化しており、PH もともなっていた。ACEI (バルサルタン 80mg) を投与し、カベルゴリンをプラミベキソールにクイックチェンジ法で置き換えたが (Fig.2)、2006 年 1 月下旬血圧低下をきたし、ドパミンの投与が必要となった。2 月上旬幻視に対してフマル酸クエチアピンを投与したところ悪性症候群を合併。ダントロレンナトリウム投与したが、2 月中旬 DIC を併発し、心不全悪化により 2 月下旬に死亡した。剖検はえられなかった。Table 2 に心エコーと CTR の推移を示した。心臓弁膜症の増悪にともない、EF と CTR が悪化している。

## 考 察

ドパミンアゴニストによる心膜、胸膜、後腹膜などの線維化に関する報告は、1981 年の Rinne らによるプロモクリプチン服用例の 123 例中 7 例で胸部 X 線上異常がみられたとする

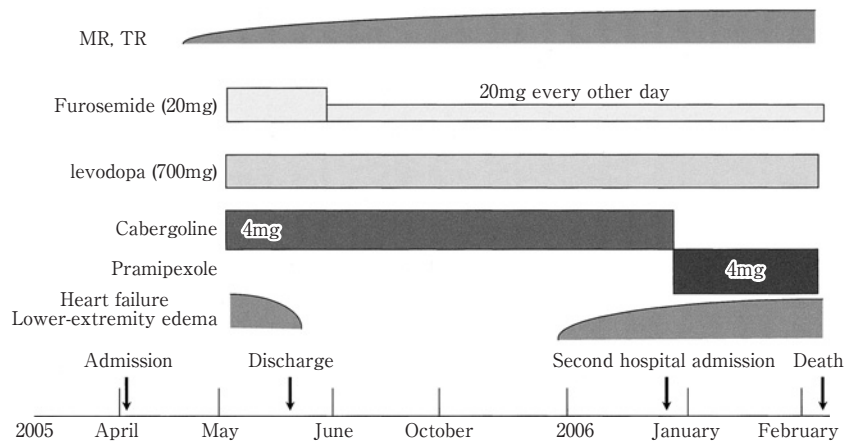


Fig. 2 Case 2 Clinical Course

・MR: mitral regurgitation  
 ・TR: tricuspid regurgitation

Table 2 echocardiography and CTR of case2

|              | 2001.4 | 2005.4     | 2005.5     | 2006.1     |
|--------------|--------|------------|------------|------------|
| EF (%)       |        | 83         | 73         | 61         |
| LAD (mm)     |        | 36         | 44         | 46         |
| LVDd (mm)    |        | 50         | 57         | 59         |
| MR           |        | I°         | II°        | III°       |
| TR           |        | I°         | II°        | II°        |
| CTR (%) / PH | 50.9   | 61.2 / (-) | 56.5 / (-) | 62.9 / (+) |

EF: ejection fraction, LAD: left atrial dimension, CTR: cardiothoracic ratio, LVDd: left ventricular end-diastolic diameter, MR: mitral regurgitation, TR: tricuspid regurgitation, PH: pulmonary hypertension

報告に始まる。その後1990年代からベルゴリド、カベルゴリンなどでも報告されるようになった。2003年のWHOの報告によると<sup>9)</sup>、麦角剤では1979年発売のプロモクリプチンで244例、1988年発売のベルゴリドで131例、1997年発売のカベルゴリンで13例の報告があり、非麦角剤では1996年に発売のロピニロールで7例が報告されている。

一方1997年発売のプラミベキソールでは10年が経過しているがまだ報告がない。麦角剤にくらべ非麦角剤は弁膜症などのリスクは少ないとされており<sup>6)15)</sup>、WHOの報告もこれに一致する。

Table 3はこれまでカベルゴリン服用中に心臓弁膜症を合併した海外および本邦の主な報告例である。4mg以上の高用量を服用していた症例に多くみられ、治療には利尿剤やACEIが使われている。この中には症例1のようにカベルゴリンをプラミベキソールに置き換えただけで、数カ月で症状と弁膜症が著明に改善した症例もみられた<sup>7)</sup>。また外科的に弁置換した症例もあった<sup>8)</sup>。

一方、従来よりベルゴリドも高用量で弁膜症を合併したとする報告が多い。ベルゴリドは米国では4,000~5,000 $\mu$ gの高

用量でもちいられるが、本邦では500 $\mu$ g~1,500 $\mu$ gの低用量で使用されており、米国に比しておりにくいとされている<sup>12)</sup>。これに対しカベルゴリンは本邦でも1~4mgと欧米とほぼ同じ比較的高用量でもちいられる。これが最近カベルゴリンで弁膜症などの報告が増えてきている要因と思われる。また山本ら<sup>16)</sup>の報告では、210名のPD患者で心エコーをおこない、心臓弁膜症の合併率がカベルゴリン服用群で68.8%と有意に高く、ベルゴリド群やプラミベキソール群ではそれぞれ28.8%、25%であったとしている。さらに最近Zanettiniら<sup>15)</sup>やAntoniniら<sup>17)</sup>もカベルゴリン服用群とベルゴリド服用群で非麦角剤のプラミベキソールやロピニロール服用群にくらべて有意に心臓弁膜症の合併率が高いと報告している。ベルゴリドやカベルゴリンは用量依存性に弁膜症の危険性が高まると考えられるが、山本ら<sup>16)</sup>もカベルゴリンの累積用量が多く、服用期間が長いほど心臓弁膜症の危険率が増すと報告している。

剖検例をみると、PDに合併した弁膜症の病理は、弁の肥厚、線維化であり、その機序はカルチノイド症候群と同様で、ドパミンアゴニストのセロトニン2b受容体への作用がfibroblastを活性化させて心臓弁膜を線維化させると考えられている<sup>10)14)</sup>。

この弁膜症はいくつかのケースで可逆的であり<sup>2)</sup>、カベルゴリンだけでなく、ベルゴリドからプラミベキソールへの置き換えで改善した例も報告されている<sup>11)</sup>。ただし症例2のように、麦角剤を中止もしくは非麦角剤におきかえても改善しない例も報告されており<sup>2)</sup>、弁膜症も長期経過すると不可逆的となる可能性が考えられる。症例2のM弁は心エコー上、通常のMRに比して、弁の肥厚がかなり強く、線維化が強いと考えられた。

症例1と症例2ではことなる転帰となったが、この2例の違いは何処から来るものであろうか。カベルゴリンの投与期間と累積投与量を比較してみると、症例1は2004年6月から1mgのカベルゴリンを開始して漸増し、2005年5月より4

**Table 3** Cases of Parkinson's Disease (PD) with Combined Valvular Disease while Taking Cabergoline

| age/sex       | dose      | Yahr      | Symptoms   | Treatment   | Effects                     |
|---------------|-----------|-----------|--|---|-----------------------------|
| 79F           | 2mg       | II        | Shortness of breath<br>MR, PR, LVH   | ACEI  | Improvement                 |
| 58F           | 4mg       | III       | Shortness of breath<br>AR, MR, TR, PR  | Change to<br>Pramipexole  | Considerable<br>improvement |
| 79M           | 6mg       | No record | Lower-extremity edema<br>AR, LVH   | Diuretic agent,<br>Aspirin  | Improvement                 |
| 74M           | No record | No record | Shortness of breath<br>Lower-extremity edema<br>MR, Pulmonary edema              | Mitral valve<br>replacement surgery                                       | Improvement                 |
| Case 1<br>79F | 4mg       | II        | Dyspnea, ARI <sup>o</sup> , TRI <sup>o</sup><br>MRIII <sup>o</sup> heart failure | Diuretic agent, ACEI<br>Aspirin<br>Change to Pramipexole                  | Considerable<br>improvement |
| Case 2<br>74F | 4mg       | III       | Shortness of breath<br>Chest pain, MRIII <sup>o</sup><br>heart failure           | Diuretic agent, ACEI,<br>Diltiazem hydrochloride<br>Change to Pramipexole | Death                       |

MR: mitral regurgitation, PR: pulmonary regurgitation, TR: tricuspid regurgitation, LVH: left ventricular hypertrophy, AR: aortic regurgitation, ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor

mgとし、2005年11月に呼吸困難がでて中止するまで累積投与量は1,970mgで、投与期間は18カ月である。また症例2については、2002年3月から1mgを投与開始し、息切れが出現して中止となった2006年1月までで累積投与量は3,540mgで、投与期間は46カ月であった。両者に累積投与量と期間に大きな違いがあり症例1は心不全徴候出現後1カ月以内に中止したのに対し、症例2は10カ月間4mgのまま投与され続けた。この10カ月の間の総投与量は1,200mgにも達する。この累積投与量と期間の違いが、一方で弁膜症が可逆的に改善したのに対し、一方で心不全による死亡につながったものと考えられた。Zanettiniら<sup>15)</sup>もカベルゴリン服用患者で心臓弁膜症がabsent～mildまでの群と、moderate～severeの群では、累積投与量が各々2,341±2,039mg, 4,015±3,208mgと明らかな差がみられたとしている。

薬理学的には、プラミベキソールは他の麦角剤にくらべて5-HT<sub>2B</sub>受容体への親和性が100～1,000倍低い事が報告されている<sup>14)</sup>。この事が他の麦角剤に比して、弁膜症などの線維化の副作用が少ない原因と思われる。これに対してロピニロールはプラミベキソールより少し5-HT<sub>2B</sub>受容体への親和性が高く<sup>14)</sup>、これが少数だが弁膜症等の副作用が報告されている原因と思われる。

今回、心臓弁膜症による心不全が原因となった死亡例と、弁膜症が可逆的に改善し、完全に消失した症例を報告した。死亡例は筆者がしらべたかぎりでは本邦初の報告と思われる。また可逆的に心臓弁膜症が改善し、消失した症例も本邦では今まで報告がない。カベルゴリンやペルゴリドを使用中に、呼吸困難、浮腫、胸水などの心不全徴候が出現したばあい、早期にこれらを中止もしくは非麦角剤に切りかえれば、弁膜症などの可逆的改善がみられる可能性がある。

今後さらなる症例の蓄積と前方向性調査が必要とされるが、PD治療のうえでドパミン agonist、とくに麦角剤による心臓弁膜症については常に念頭におき、呼吸困難、浮腫、胸

水などの心不全徴候があれば心エコー検査をするべきで、定期的な心雑音の有無のチェックも必要と思われる。また麦角剤使用中に心臓弁膜症がみられたばあい、麦角剤を即座に中止するか、非麦角剤のプラミベキソールやロピニロールに、心臓弁が不可逆的变化をおこす前に早期に置き換えることが重要と考えられる。

#### 文 献

- Grosset KA, Grosset DG: Pergolide in Parkinson's disease: time for a change? *Lancet* 2004; 5: 1907—1908
- Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, et al: Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 2004; 10: 1179—1183
- Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, et al: Heart valvular disease in patients with Parkinson's disease treated with high-dose pergolide. *Neurology* 2003; 23: 859—861
- Delgrange E: Cabergoline and Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2006; 26: 420
- Pinero A, Marcos-Alberca P, Fortes J: Cabergoline-related severe restrictive mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005; 3: 1976—1977
- Chaudhuri KR, Dhawan V, Basu S, et al: Valvular heart disease and fibrotic reactions may be related to ergot dopamine agonists, but non-ergot agonists may also not be spared. *Mov Disord* 2004; 19: 1522—1523
- Horvath J, Fross RD, Kleiner-Fisman G, et al: Severe multivalvular heart disease: a new complication of the ergot derivative dopamine agonists. *Mov Disord* 2004; 19: 656—662
- Pinero A, Marcos-Alberca P, Fortes J: Cabergoline-related severe restrictive mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005; 3: 1976—1977

- 9) Müller T, Fritze J: Fibrosis associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26: 109—111
- 10) 山本光利, 上杉忠久: ドパミンアゴニストと心臓弁膜症. *神経内科* 2005; 63: 301—302
- 11) Baseman DG, O'Suilleabhain PE, Reimold SC, et al: Pergolide use in Parkinson disease is associated with cardiac valve regurgitation. *Neurology* 2004; 63: 301—304
- 12) Zadikoff C, Rochon P, Lang A: Cardiac valvulopathy associated with pergolide use. *Can J Neurol Sci* 2006; 33: 27—33
- 13) Rothman RB, Baumann MH, Savage JE, et al: Evidence for possible involvement of 5-HT (2B) receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation* 2000; 102: 2836—2841
- 14) Millan MJ, Maiorini L, Cussac D, et al: Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. I. A multivariate analysis of the binding profiles of 14 drugs at 21 native and cloned human receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 791—804
- 15) 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; 356: 39—46
- 16) Yamamoto M, Uesugi T, Nakayama T: Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease: a case-control study. *Neurology* 2006; 67: 1225—1229
- 17) Antonini A, Poewe W: Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2007; 6: 826—829

**Abstract****Two cases of patients with Parkinson's disease developing valvular heart disease while taking cabergoline**

Takashi Sato, M.D.<sup>1)</sup>, Akio Kikuchi, M.D.<sup>1,4)</sup>, Noriko Onoue, M.D.<sup>2)</sup>,  
Tetuya Hiramoto, M.D.<sup>2)</sup>, Mikio Oumi, M.D.<sup>3)</sup> and Junichi Onodera, M.D.<sup>1,5)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Sendai Medical Center

<sup>2)</sup>Department of Cardiovascular Medicine, Sendai Medical Center

<sup>3)</sup>Department of Cardiosurgery, Sendai Medical Center

<sup>4)</sup>Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine

<sup>5)</sup>Department of Neurology, Matsuda Hospital

We experienced 2 patients of valvular heart disease in Parkinson's patients taking cabergoline.

Patient 1 was a 79-year-old woman who began taking 4 mg cabergoline daily after being diagnosed with Parkinson's disease (PD) in June 2003. She presented with dyspnea in November 2005. The patient had cardiomegaly, pulmonary congestion, and pleural effusion, and an echocardiogram showed valvular heart disease in the form of aortic regurgitation (AR) (grade I), tricuspid regurgitation (TR) (grade I), and mitral regurgitation (MR) (grade III). Cabergoline was thought to have caused these phenomena, so it was replaced with pramipexole, and after administration of diuretics and angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) the patient's symptoms gradually disappeared. MR, AR and TR also disappeared 3 months later.

Patient 2 was a 74-year-old woman who presented with sluggish movement in April 2001 and subsequently developed Parkinson's. While being administered 700 mg levodopa (Menesit) and 4 mg cabergoline, the patient presented with shortness of breath in April 2005. An echocardiogram showed valvular heart disease in the form of MR (grade I) and TR (grade I). Heart function improved with the administration of diuretics. However, heart function again worsened in November 2005, and the patient presented with edema of the lungs and lower limbs. An echocardiogram in January 2006 showed worsening MR (grade III) and TR (grade II), and the patient also had pulmonary hypertension. ACEIs were administered along with diuretics and cabergoline was replaced with pramipexole, but the patient also developed malignant syndrome and disseminated intravascular coagulation (DIC) and later died.

Patient 2 is the first case in Japan of death due to heart failure caused by the side effects of cabergoline. Caution is usually needed when treating a Parkinson's patient for valvular heart disease due to a dopamine agonist, and periodic checks for heart murmurs and echocardiography are crucial.

When signs of heart failure develop during treatment with an ergot preparation of dopamine agonist, it is essential to immediately either stop the administration of the ergot preparation or change to a non-ergot preparation of dopamine agonist.

(Clin Neurol, 48: 486—491, 2008)

**Key words:** cardiac valvulopathy, cabergoline, Parkinson's disease, dopamine agonist, echocardiography

---