

低用量ペルゴリド治療がパーキンソン病患者の心臓弁に及ぼす影響

Effects of Low-Dose Pergolide Therapy on Cardiac Valves in Patients With Parkinson's Disease

村木 睦子
三神 大世^{*1}
北口 真弓
菅原 智子
磯西 克佳
金子 貞男
柏葉 武
森若 文雄^{*2}
山田 聡^{*3}
小野塚久夫^{*3}
筒井 裕之^{*3}

Mutsuko MURAKI
Taisei MIKAMI, MD, FJCC^{*1}
Mayumi KITAGUCHI
Tomoko SUGAWARA, MD
Katsuyoshi ISONISHI, MD
Sadao KANEKO, MD
Takeshi KASHIWABA, MD
Fumio MORIWAKA, MD^{*2}
Satoshi YAMADA, MD^{*3}
Hisao ONOZUKA, MD^{*3}
Hiroyuki TSUTSUI, MD^{*3}

Abstract

Background. Pergolide mesilate is widely used to treat Parkinson's disease in both the USA and Japan, but the maintenance dose is distinctly different between the USA (usually more than 1.5 mg/day) and Japan (usually less than 1.5 mg/day). Although several reports from the USA have suggested that mitral, aortic, and tricuspid valvular lesions were caused by pergolide, it is unclear whether low-dose pergolide therapy causes such valvular lesions.

Objectives. The effects of low-dose pergolide therapy on cardiac valves were studied in Japanese patients with Parkinson's disease.

Methods. One hundred and five consecutive patients with Parkinson's disease approved for our protocol were enrolled in this study. Forty patients were treated with low-dose pergolide (0.05 - 1.5 mg/day for 2 - 115 months), and were included in the pergolide group (mean age 71 ± 6 years). The other 44 patients received no ergot-derived dopamine receptor agonists, and 32 patients acted as age-matched controls (mean age 71 ± 7 years). Both groups of patients underwent echocardiographic examination to detect organic lesions in cardiac valves such as thickening of the leaflet, annular calcification, restriction of valve motion and valvular tenting, and valvular regurgitation greater than 2+ on the 4-point scale.

Results. No significant difference was observed in the incidence of aortic, mitral and pulmonic valve lesions between the pergolide group and the control group. Although no organic lesions were detected in the tricuspid valve, the incidence of tricuspid regurgitation was significantly higher in the pergolide group than in the control group ($p < 0.05$).

Conclusions. Although low-dose pergolide of less than 1.5 mg/day does not cause serious damage in the left-sided valves, it may induce tricuspid regurgitation.

J Cardiol 2005 Dec; 4(6): 221 - 227

Key Words

■Valvular disease (pergolide therapy, Parkinson's disease)

■Doppler ultrasound

■Echocardiography, transthoracic

特定医療法人柏葉脳神経外科病院: 〒062-8513 札幌市豊平区月寒東一条15-7-20; ^{*1}北海道大学医学部 保健学科, 札幌;
^{*2}北海道医療大学心理科学部, 札幌; ^{*3}北海道大学大学院医学研究科 循環病態内科学, 札幌

Kashiwaba Neurosurgical Hospital, Sapporo; ^{*1}Department of Laboratory Technology, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo; ^{*2}School of Psychological Science, Health Sciences University of Hokkaido, Sapporo; ^{*3}Department of Cardiovascular Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo

Address for correspondence: MURAKI M, Kashiwaba Neurosurgical Hospital, Tsukisamu-higashi-ichijo 15-7-20, Toyohira-ku, Sapporo 062-8513; E-mail: labo@kashiwaba-nougeka.or.jp

Manuscript received June 30, 2005; revised September 14, 2005; accepted September 14, 2005

はじめに

最近、メシル酸ペルゴリドを内服中のパーキンソン病患者に心臓弁膜病変が多発するとの報告が、米国を中心に相ついでなされている¹⁻⁸⁾。Pritchettら¹⁾は2002年に、ペルゴリド投与中に大動脈弁、僧帽弁、三尖弁に弁病変が認められ、とくに三尖弁逆流が高度にみられた3症例を報告した。Van Campら⁵⁾は2004年に、ペルゴリド投与中の78例中26例(33%)に大動脈弁、僧帽弁を中心とする弁病変が認められたと報告した。また、Basemanら⁶⁾は同じく2004年に、ペルゴリド投与中の患者には対照の2-3倍の弁病変がみられ、とくに三尖弁逆流の頻度が高かったと報告した。ペルゴリドは我が国でもパーキンソン病薬として広く用いられているが、米国では1.5-5.0mg/dayと高用量のペルゴリドが用いられるのに対し、我が国では1.5mg/dayを上限とする少量投与が多く、このような条件下でも弁病変をきたすかどうかは明らかにされていない。

そこで、我が国で行われる低用量のペルゴリド投与が弁病変をきたすか否かを、心エコードップラー法を用いて検討した。

対象と方法

1. 対象

当院の外来に通院するパーキンソン病患者のうち、2004年9月4日-12月25日に承諾を得て心エコー図検査を行うことができた105例を母集団とした。本研究の対象は、このうちペルゴリドを内服中でその治療歴を確認できた連続40例(ペルゴリド群)で、年齢範囲は56-82歳、平均年齢71±6歳、うち男性が15例であった。これらの患者には、ペルゴリド0.05-1.5(0.7±0.6)mg/dayを2-115(47±32)カ月間にわたって投与しており、その積算投与量は14-2,415(748±641)mgであった。また、105例の母集団中、麦角製剤を一切使用していなかったのは44例であった。ペルゴリド群とage-matchするために、これから高齢の順に12例を除外した32例を対照群とした。年齢範囲は55-80歳、平均年齢71±7歳、うち男性12例であった。

2. 方法

まず、循環器専門医が問診と診察を行い、労作性呼

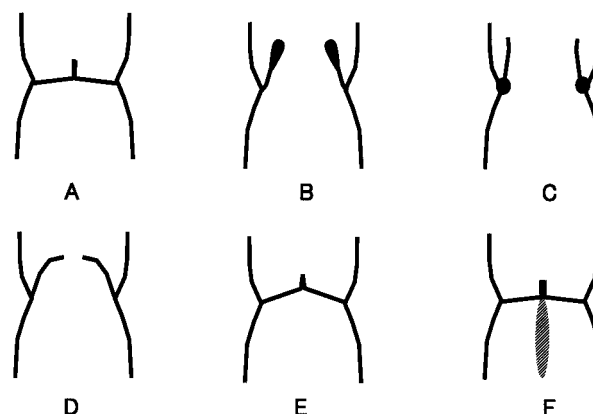


Fig. 1 Schematic diagrams of the valvular lesions

A: normal valve, B: thickening of the leaflets, C: annular calcification, D: restriction of valvular motion, E: valvular tenting, F: valvular regurgitation.

吸困難、その他の非特異的な胸部症状および下腿浮腫の有無を評価した。なお、ここで非特異的な胸部症状とは、重篤な心疾患を示唆しないと考えられる動悸や胸痛を指す。また、病歴の記載からパーキンソン病罹病期間とペルゴリドの投与量を調べ、ペルゴリドの積算投与量を算出した。

GE製Vivid7とM3S探触子を用いて心エコー図検査を行った。大動脈弁、僧帽弁、肺動脈弁および三尖弁のおのおのにつき、弁尖の肥厚・硬化、弁輪部の硬化、弁の開放制限、弁のtenting、および弁逆流の有無を検討した(Fig. 1)⁶⁾。弁逆流は、逆流ジェット長さに基づき1+から4+の4段階に分類し^{9,10)}、2+以上の逆流を有意の弁逆流とした。また、ペルゴリド群と対照群におけるこれらの弁病変の頻度を調べ、その群間差の有無を²検定を用いて検討した。さらに右心系内圧の指標として、下大静脈径とともに、三尖弁逆流の連続波ドップラー記録から、収縮期右室・右房圧較差を求めた。各群の数値については、平均±標準偏差で表し、有意差の有無は対応のないt検定により判定した。 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結果

1. 臨床的背景と心エコー図計測値

ペルゴリド群と対照群の臨床的背景と心エコードップラー所見をTable 1にまとめた。年齢、性別、パーキンソン病の罹病期間や呼吸困難の出現頻度および心エコー図計測値には有意差はなかった。非特異的な胸

Table 1 Clinical characteristics and basic echocardiographic parameters

	Pergolide group (n = 40)	Control group (n = 32)
Clinical characteristics		
Sex(male/female)	15(38)25(63)	12(38)20(63)
Period from the onset of Parkinson's disease(months)	82 ± 60(range 15 - 276)	65 ± 40(range 6 - 156)
Dose of pergolide(mg)	0.7 ± 0.6(range 0.05 - 1.5)	-
Period of pergolide administration(months)	47 ± 32(range 2 - 115)	-
Cumulative dose of pergolide(mg)	748 ± 641(range 14 - 2,415)	-
Dyspnea	1(3)	1(3)
Other non-specific chest symptoms	8(20)*	1(3)
Leg edema	19(48)**	4(13)
Basic echocardiographic parameters		
LVDd(mm)	43 ± 5	41 ± 5
IVST(mm)	9 ± 1	9 ± 1
LVPWT(mm)	9 ± 1	9 ± 1
LAD(mm)	33 ± 6	31 ± 5
FS(%)	44 ± 6	46 ± 7
EF(%)	65 ± 6	66 ± 5
IVCD(mm)	10 ± 3	10 ± 3

Values are mean ± SD. () %. *p < 0.05 vs control group by chi squared test. ** p < 0.01 vs control group by chi squared test.

LVDd = left ventricular end-diastolic dimension; IVST = interventricular septal thickness; LVPWT = left ventricular posterobasal free wall thickness; LAD = left atrial dimension; FS = fractional shortening; EF = ejection fraction; IVCD = dimension of inferior vena cava.

部症状の出現頻度は、ペルゴリド群の8/40例(20%)にみられ、対照群の1/32例(3%)より有意に高頻度だった($p < 0.05$)。また浮腫は、ペルゴリド群では19/40例(48%)にみられ、対照群の4/32例(13%)より有意に高頻度だった($p < 0.01$)。

2. 大動脈弁 (Table 2)

弁尖肥厚・硬化、弁輪部硬化、および2+以上の逆流は、それぞれペルゴリド群の60%、58%、8%にみられたが、対照群における頻度(順に63%、41%、0%)との間には²検定で有意差は認められなかった。両群ともに、弁の開放制限とtentingが認められた例はなかった。全体としてペルゴリド群の35/40例(88%)にこれらのいずれかの所見が認められたが、対照群の28/32例(88%)との間に有意差は認められなかった。

3. 僧帽弁 (Table 2)

弁尖肥厚・硬化、弁輪部硬化、2+以上の逆流は、それぞれペルゴリド群の8%、8%、8%にみられたが、

対照群における頻度(順に6%、9%、3%)との間に有意差は認められなかった。弁の開放制限とtentingが認められた例はなかった。ペルゴリド群の6/40例(15%)にこれらのいずれかの所見が認められたが、対照群の6/32例(19%)との間に有意差は認められなかった。

4. 肺動脈弁 (Table 2)

両群ともに、有意の弁病変がみられた例はなかった。

5. 三尖弁 (Table 2)

弁尖肥厚・硬化、弁輪部硬化、弁の開放制限およびtentingなどの弁器質的变化は、両群とも一切認められなかった。しかし、2+以上の逆流(Fig. 2)は、ペルゴリド群では13/40例(33%)と、対照群の4/32例(13%)より有意に高頻度だった($p < 0.05$)。ペルゴリド群中、2+以上の逆流がみられた13例のペルゴリド積算投与量は 683 ± 663 mgであり、逆流が2+未満の27例の積

Table 2 Incidence of valvular lesions in the pergolide and control groups

	Pergolide group (n = 40)	Control group (n = 32)
Aortic valve		
Thickening of the leaflets	24(60)	20(63)
Annular calcification	23(58)	13(41)
Restriction of valve motion	0	0
Valvular tenting	0	0
Regurgitation $\geq 2+$	3(8)	0
Mitral valve		
Thickening of the leaflets	3(8)	2(6)
Annular calcification	3(8)	3(9)
Restriction of valve motion	0	0
Valvular tenting	0	0
Regurgitation $\geq 2+$	3(8)	1(3)
Pulmonary valve		
Thickening of the leaflets	0	0
Annular calcification	0	0
Restriction of valve motion	0	0
Valvular tenting	0	0
Regurgitation $\geq 2+$	0	0
Tricuspid valve		
Thickening of the leaflets	0	0
Annular calcification	0	0
Restriction of valve motion	0	0
Valvular tenting	0	0
Regurgitation $\geq 2+$	13(33)*	4(13)

() % . * $p < 0.05$ vs control group by chi squared test.

算投与量 820 ± 603 mg との間には有意差は認められなかった。同様に、ペルゴリド群中、逆流が 2 + 以上の例と 2 + 未満の例との間で症状・徴候の頻度を比較すると、呼吸困難(8% 対 0%)、その他の胸部症状(15% 対 22%)および浮腫(54% 対 44%)のいずれにも有意差は認められなかった(Table 3)。

6. 下大静脈系と右室 - 右房圧較差

下大静脈径はペルゴリド群で $5 - 17(9.6 \pm 2.8)$ mm、対照群で $4 - 17(9.8 \pm 3.0)$ mm と、両群の全例が正常範囲内にあり、かつ両群間に有意差は認められなかった。三尖弁逆流の連続波ドップラー記録はペルゴリド群 38/40 例(95%)と対照群 26/32 例(81%)で可能であり、収縮期右室 - 右房圧較差は、ペルゴリド群が 22.2 ± 5.2 mmHg、対照群が 22.3 ± 4.8 mmHg と両群間に有意差は認められなかった。

考 案

1. 左心系弁病変

本研究では、弁尖の肥厚・硬化、弁輪部の硬化、弁の開放制限、弁の tenting などの弁器質的变化とともに、2 + 以上の弁逆流を陽性所見として、ペルゴリドの心臓4弁に対する影響を検討した。その結果、ペルゴリドを投与されていたペルゴリド群の大動脈弁には、88% と高頻度に弁病変が認められたが、対照群での頻度も 88% と同様に高く、両群間に有意差は認め

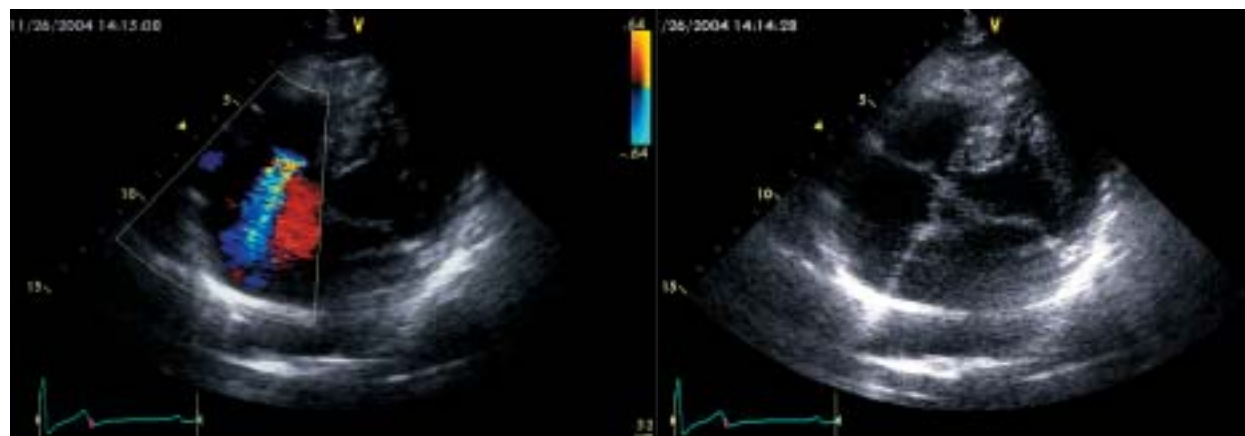


Fig. 2 Representative case of tricuspid regurgitation in the pergolide group

Tricuspid regurgitation of 3 + points was detected by color Doppler imaging(left), although no organic lesions were detected in the B-mode image of the tricuspid valve(right).

Table 3 Comparison of clinical features between patients with and without significant tricuspid regurgitation among the patients receiving pergolide therapy

	TR \geq 2+ (n = 13)	TR < 2+ (n = 27)
Cumulative dose of pergolide (mg)	683 \pm 663	820 \pm 603
Dyspnea	1(8)	0
Other non-specific chest symptoms	2(15)	4(22)
Leg edema	7(54)	12(44)

() %.

No significant difference was observed for any features listed above.

TR = tricuspid regurgitation

られなかった。ペルゴリド群と対照群ともに、頻度が高かったのは弁の肥厚・硬化と弁輪硬化であり、これらはペルゴリドの影響というより、単なる加齢に基づく弁変性と考えられた。また、ペルゴリド群の僧帽弁の15%に弁病変は認められたが、対照群の19%との間に有意差を認められず、やはり加齢などに基づく非特異的な弁変性を反映したものと考えられた。僧帽弁や大動脈弁などの左心系弁病変は、三尖弁や肺動脈弁など右心系のそれに比べると、圧倒的に臨床的重要性が高い。これまでの米国からの報告とは異なり、僧帽弁と大動脈弁にはペルゴリドによると考えられる弁病変がみられなかったことが、本研究成績のうちで、まず第1に注目すべき点である。

ペルゴリドに基づく弁病変の報告のほとんどは、米国から発表されている。左心系弁病変に注目すると、まず、Pritchettら¹⁾は2002年に、ペルゴリド投与中の3例に逆流を主体とする弁膜病変が認められ、うち2例には重大な僧帽弁ないし大動脈弁病変があり、うち1例には僧帽弁と大動脈弁の弁置換術を必要としたと報告した。Van Campら⁵⁾は、大動脈弁と僧帽弁の開放制限やtentingおよび2+以上の弁逆流などを陽性所見として、ペルゴリド投与中の78例の弁病変を検討し、大動脈弁では9%に、また僧帽弁の26%に弁病変が認められ、いずれも対照より有意に高頻度であったと報告した。また、Basemanら⁶⁾は、ペルゴリドを投与されていた46例の48.9%に僧帽弁逆流が、32.6%に大動脈弁逆流が認められ、これらの頻度は、それぞれ対照の2.6倍、3.0倍であったと報告した。Horvathら⁸⁾は、

ペルゴリド投与中の2例の大動脈弁と僧帽弁に病変がみられ、うち1例ではペルゴリド投与中止によって弁病変の改善がみられたと報告した。一方、本研究のペルゴリド群には、弁の開放制限やtentingは一切認められなかった。本研究のペルゴリド群における大動脈弁逆流と僧帽弁逆流の頻度はVan Campらの報告と大差はなかったが、対照群との間には、Van Campらと異なり有意差は認められなかった。本研究の対象における両弁の逆流は2+までにとどまり、有意の心負荷所見を伴わなかった。我々もVan Campらも逆流の評価にジェットサイズを用いたが、施設や装置の差による診断基準の違いがこの問題に影響した可能性も考えられる。

上記の米国からの報告におけるペルゴリドの投与量は必ずしもすべてが明確ではないが、Pritchettら¹⁾が報告した3例ではペルゴリド1.5-6mg/dayが投与されていた。また、Van Campら⁵⁾は、ペルゴリド5mg/day以上を高用量(26例)とし、5mg未満を低用量(52例)として検討を行っている。我々の調べた範囲で、ペルゴリドの積算投与量を記載しているのは、Van Campらの報告のみであり、平均積算投与量が3,003(51-10,950)mg、平均投与期間は18.2(4-57)カ月であったと述べている。米国では、1.5mg/day以上の使用が一般的と考えられ、数mg/dayに及ぶ大量投与が少なからず行われている。一方、我が国の薬物添付文書に記載されるペルゴリドの初期投与量は0.05mg/dayで、推奨される維持量は0.75-1.25mg/dayである。本研究のペルゴリド群患者への1日投与量も、0.05-1.5mgの範囲にあり、平均約0.7mgを平均約4年間投与され、平均積算投与量は748(14-2,415)mgであった。このように、ペルゴリドの投与量は、米国と我が国とで明らかに異なり、かつその差はそのまま米国での研究と本研究に反映されたと考えられる。本研究の成績は、このような少量のペルゴリド投与では、欧米で報告されたような重大な左心系弁病変はきたさないことを示唆すると考えられた。

2. 右心系弁病変

本研究では、肺動脈弁には有意の弁病変を一切認められなかった。三尖弁にも心エコー図法で観察しうる器質的弁病変はまったくみられなかったが、2+以上の三尖弁逆流の頻度だけは、対照群の13%に対して

ペルゴリド群では33%と有意に高く、ペルゴリド投与の影響が考えられた。しかし、このような三尖弁逆流は、心エコー図法で検出できる器質的弁病変を伴わず、ペルゴリドの積算投与量との間にも明瞭な関係を見出せなかった。また、ペルゴリド群と対照群の間で、右室-右房圧較差に差は認められなかったため、肺高血圧症が機能的三尖弁逆流の原因となったとも考えにくい。

Basemanら⁶⁾は、三尖弁逆流が46例中22例(48%)に認められ、その頻度は対照の3.3倍と高かったものの、心エコー図上の器質的な弁病変は、弁肥厚が22例中1例に認められたのみであったと報告している。また、Pritchettら¹⁾はペルゴリド投与の3例で高度の三尖弁逆流がみられ、うち弁置換術を施行した2例の摘出標本の組織学的検索により、弁の線維性増殖が認められたと報告している。Horvathら⁸⁾は、ペルゴリド投与の3例で、いずれも高度の三尖弁逆流を観察し、弁置換術やペルゴリドの投与中止を要したと報告している。これらを総合すると、我が国で行われる比較的少量のペルゴリド投与でも、心エコー図法で検出できない程度ではあるが、器質的弁変化を生じ、比較的軽度の三尖弁逆流の原因となった可能性がある。

3. 自覚症状と弁病変との関係

本研究では、ペルゴリド群に明瞭な心不全が認められた例はなく、呼吸困難の発生頻度にもペルゴリド群と対照群との間に有意差は認められなかった。非特異的な胸部症状と浮腫は、ペルゴリド群で対照群より有意に多かったが、ペルゴリド群のうち有意の三尖弁逆流の有無とこれらの症状との間には関連がみられなかった。また、ペルゴリド群の下大静脈径は対照群のそれと差はなく、静脈圧の上昇はないと考えられた。ペルゴリドや他の麦角製剤を使用しているパーキンソン病患者に浮腫が多いことは、すでにいくつかの研究によって示されているが、その機序はまだよくわかっていない^{11,12)}。本研究では三尖弁逆流と浮腫との明瞭な関係がみられなかったこと、および本対象例にみられた程度の三尖弁逆流が通例は重大な臨床的な問題とならないことから、我々は三尖弁逆流が原因で浮腫を

きたしたとは考えにくいと判断した。

一般に三尖弁逆流単独なら、たとえ増悪しても内科的治療に反応しやすく、生命予後への影響が少ないことがよく知られている¹³⁾。本研究の成績は、我が国で行われる通常のペルゴリド治療の範囲では、臨床上問題となる心血管系の障害は起きにくく、欧米での報告に基づき一律に治療を中断する根拠は乏しいことを示唆すると考えられた。

4. 本研究の限界

本研究のペルゴリド群の患者数は40例であり、ペルゴリド投与期間は平均約4年間であった。その症例数は、厳密にage-matchした対照を置いた研究としては、先の米国からの報告と比較しても大きな遜色はない。しかし、より多数の症例をより長期にわたって追跡すれば、異なる結果が得られる可能性は否定できない。2+以上の弁逆流などペルゴリドの関与が考えうる症例に対しては、薬物の変更や今後の注意深い経過観察を行うことが望ましいと考える。

本研究の対象となったペルゴリド投与患者では、非特異的な胸部症状が対照より有意に多かった。これらは心臓専門医が非心臓性と考えたか心臓に由来する症状とは決めかねた症状であり、これが何に由来するのかは本研究の範囲では不明である。本研究の対象中、明らかな左室収縮障害を呈した例はなかったが、左室拡張機能を含めたより詳細な左室機能の分析も今後必要と考えられた。

結 論

本研究では、低用量のペルゴリド投与が、弁病変をきたすか否かを検討した。我が国で行われる1.5mg/day以下の低用量投与では、欧米で報告されてきたような重大な左心系弁病変をきたす可能性は少ないと考えられた。一方、三尖弁逆流は、明瞭な心不全は伴わないものの、ペルゴリド投与患者に多い傾向がみられ、低用量投与でも生じうると考えられた。ただし、パーキンソン病は慢性疾患であり、より長期の使用ではさらなる問題が発生する可能性もあるので、今後も注意深い経過観察が必要と考えられる。

要 約

背景: 最近, メシル酸ペルゴリドを内服中のパーキンソン病患者に心臓弁膜病変が多発するとの報告が, 米国を中心に相ついでなされている. ペルゴリドは我が国でもパーキンソン病薬として広く用いられているが, 米国では 1.5 - 5.0 mg/day 程度の大量が投与されるのに対し, 我が国では 1.5 mg/day 程度を上限とする比較的少量投与が多く, このような条件下でも大動脈弁, 僧帽弁, 三尖弁に弁病変を生じるかどうかは明らかにされていない.

目的: 我が国で使われる比較的少量のペルゴリドが弁病変をきたすか否かを検討した.

方法: 当院の外来に通院するパーキンソン病患者のうち, 承諾を得て心エコー図検査を行うことができた 105 例中, ペルゴリドを内服中の連続 40 例(平均年齢 71 ± 6 歳)を対象とした. ペルゴリドは 0.05 - 1.5 mg/day を 2 - 115 カ月間投与されていた. また, 麦角製剤を一切使用していない 44 例中, age-match した 32 例(平均年齢 71 ± 7 歳)を抽出し対照とした. 心エコー図検査により, 心臓 4 弁の弁尖の肥厚・硬化, 弁輪部の硬化, 弁の tenting, および弁逆流 ($\geq 2+$) の有無を調べ, その頻度の差を χ^2 検定で検討した.

結果: 大動脈弁, 僧帽弁および肺動脈弁には, いかなる弁病変についても, ペルゴリド群と対照群との間に有意差は認められなかった. ペルゴリド群の三尖弁には形態異常は認められなかったが, 三尖弁逆流が対照群より有意に多かった ($p < 0.05$).

結論: 我が国で行われる 1.5 mg/day 以下の低用量ペルゴリド投与では, 欧米で報告されてきたような重大な左心系弁病変をきたさないと考えられた. 一方, 三尖弁逆流は, 明瞭な右心不全は伴わないものの, ペルゴリド投与患者に多い傾向がみられ, 低用量投与でも出現しうると考えられた.

J Cardiol 2005 Dec; 46(6): 221 - 227

文 献

- 1) 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
- 2) Rahimtoola SH: Drug-related valvular heart disease: Here go again: Will we do better this time? *Mayo Clin Proc* 2002; **77**: 1275 - 1277
- 3) Flowers CM, Racoosin JA, Lu SL, Beitz JG: The US Food and Drug Administration's registry of patients with pergolide-associated valvular heart disease. *Mayo Clin Proc* 2003; **78**: 730 - 731
- 4) Lanier WL: Additional insights into pergolide-associated valvular heart disease. *Mayo Clin Proc* 2003; **78**: 684 - 686
- 5) Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Weytjens C, Muyltermans L, Van Zandijcke M, De Sutter J, Santens P, Decoodt P, Moerman C, Schoors D: Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 2004; **363**: 1179 - 1183
- 6) Baseman DG, O Suilleabhain PE, Reimold SC, Laskar SR, Baseman JG, Dewey RB Jr: Pergolide use in Parkinson disease is associated with cardiac valve regurgitation. *Neurology* 2004; **63**: 301 - 304
- 7) Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Goldstein J, Perdaens C, Schoors D: Heart valvular disease in patients with Parkinson's disease treated with high-dose pergolide. *Neurology* 2003; **61**: 859 - 861
- 8) Horvath J, Fross RD, Kleiner-Fisman G, Lerch R, Stalder H, Liaudat S, Raskoff WJ, Flachsbart KD, Rakowski H, Pache JC, Burkhard PR, Lang AE: Severe multivalvular heart disease: A new complication of the ergot derivative dopamine agonists. *Movement Disorders* 2004; **19**: 656 - 662
- 9) Miyatake K, Okamoto M, Kinoshita N, Ohta M, Kozuka T, Sakakibara H, Nimura Y: Evaluation of tricuspid regurgitation by pulsed Doppler and two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1982; **66**: 777 - 784
- 10) Mikami T, Kudo T, Sakurai N, Sakamoto S, Tanabe Y, Yasuda H: Mechanisms for development of functional tricuspid regurgitation determined by pulsed Doppler and two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1984; **53**: 160 - 163
- 11) Blackard WG: Edema: An infrequently recognized complication of bromocriptine and other ergot dopaminergic drugs. *Am J Med* 1993; **94**: 445
- 12) Tan EK, Ondo W: Clinical characteristics of pramipexole-induced peripheral edema. *Arch Neurol* 2000; **57**: 729 - 732
- 13) Bonow RO, Braunwald E: Valvular heart disease. *in Heart Disease* (ed by Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E), 7th Ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2004; pp 1553 - 1632