

特集

内科の立場

佐藤友英*

はじめに

ジギタリスを臨床にはじめて導入した William Withering 先生の著書, An Account of the Fox-glove and some of its Medical Uses が出版され

てから昨年で丁度200年経過し, 1985年4月18日に英本国とアイルランドの内科学会と循環器学会の共同主催による記念祭がバーミンガムで盛大にとり行われた¹⁾。

ジギタリスは心不全や上室性頻脈型不整脈とく

表1 強心薬

薬物	作用機序	投与経路
1. Calcium	心筋内 Ca ²⁺ (↑)	i. v.
2. Glucagon	Cyclic AMP(↑)→Ca ²⁺ (↑)	i. v.
3. Xanthines, Theophylline	PDE 活性阻害→Cyclic AMP(↑)→Ca ²⁺ (↑)	p. o., i. v.
4. Digitalis glycosides	Na-K-ATPase 阻害→Ca ²⁺ (↑)	p. o., i. v.
5. Catecholamines		
(A) { Norepinephrine Epinephrine Isoproterenol Dopamine Dobutamine }	β ₁ 受容体刺激→Adenyl-cyclase 活性(↑) →Cyclic AMP(↑)→Ca ²⁺ (↑)	i. v. i. v. p. o., i. v. i. v. i. v.
(B) { Terbutaline Pirbuterol }	β ₁ , β ₂ 受容体刺激(?)→Cyclic AMP(↑) →Ca ²⁺ (↑)	p. o., i. v. p. o.
6. “新しい” 強心薬 (Non-glycosides, non-catecholamines)		
Prenalterol		i. v.
Ibopamine (SB-7505, SK & F-100168)	5 - (A)と同じ β ₁ partial agonist	p. o.
Corwin (ICI-118587)		p. o., i. v.
Denopamine (TA-064)	5-(A)と同じ	p. o.
Salbutamol	5-(B)と同じ	p. o.
Amrinone (Win-40680) Milrinone (Win-47203) Sulmazole (ARL-115BS) MDL-17043, 19205 OPC-8212	3と同じ	i. v. p. o., i. v. p. o., i. v. p. o., i. v. p. o., i. v.
Bucladesine	Cyclic AMP 製剤→Ca ²⁺ (↑)	i. v.

PDE...Phosphodiesterase, (↑)...増加

*帝京大学第二内科

に心房細動の治療上第一選択の薬物であるが、その反面多彩の中毒症状を呈することも少なくない。治療域と中毒域が接近し、使いにくい代表的薬物の一つであることも周知のことである。

そのため近年、ジギタリスにとって代わる副作用のない、より強力な新しい強心薬の開発が行われつつある。本邦でも治験が試みられている代表的なものを表1に示した。

1985年10月、東北大学医学部薬理学教室教授平先生を中心として、国際シンポジウム「新しい強心薬を求めて」が世界の専門家を一堂に会して催されたが、ジギタリスを越える経口強心薬は現在のところまだ存在しないものようである。

従って、臨床家は各種ジギタリス製剤の薬動力学 pharmacokinetics 上の特徴を十分に把握し、至適ジギタリス療法をマスターすることが急務である。

著者に与えられたテーマは“内科側からみてジギタリスは現在どれだけ用いられているか”という大変興味ある課題である。本稿ではまずはじめに諸外国との使用量の比較を試み、ついで、使用量に影響を及ぼす内科側からみたジギタリス療法の問題点について述べてみたい。

I. 日本ならびに諸外国においてジギタリスはどれだけ使用されているか。製剤の相違はみられるか。

表2に各国におけるジギタリス使用量を示した。1984年におけるメーカー出荷価格と国民一人当りの使用額を表示してみた。国によって患者渡し価格に相違があり、また製剤によっても当然ちがいがみられる。たとえば製剤の異同を無視すると日本では1錠4.3円から20.7円、米国が4.7円、西ドイツ13.1円から16.2円、フランス6.0円から9.2円、イタリア9.9円から12.2円、イギリスは digoxin が安く3.0円となっている。従って正確な

比較は困難ではあるが、表2からある程度の傾向を知ることはできる。

従来、西ドイツでは他国にくらべてジギタリスの使用量がきわめて多いことが知られている。イギリスとくらべると国民総数としては500~600万人しか西ドイツが多くないにもかかわらず、西ドイツでは300万人を越す人々がジギタリスを服用し、一方イギリスでは約30万人の患者しか毎日ジギタリスの投与を受けていないという報告がある²⁾。表2で西ドイツとイギリスの使用額を比較すると、患者渡し価格がイギリスで安いことを差し引いても、西ドイツで圧倒的にジギタリス使用頻度が多いことが頷かれる。これは心不全の診断やジギタリスの適応などにちがいがあるためと推測される。

米国では使用されている製剤の96%が digoxin であるが、その使用頻度は全薬物中第4番目であるといわれている³⁾。

わが国ではイギリスよりも使用量が少なく、表2中の最下位である。心疾患の頻度が他の国に比較して少ないことも考慮する必要があるが、従来ジギタリスの使用に当っては細かい匙加減が必要であることが強調されたことやジギタリス中毒の危険性に過度に反応し、その使用を躊躇していることも否定できない理由であろう。医師会の講演会に出掛ける機会にうかがうと、開業されている先生方で経口ジギタリス剤をお持ちにならない方も少なくない。適応がある場合には、もう少し積極的に使用してもよいのではなからうか。

表3、図1に世界各国におけるジギタリス製剤の使用状況を示した。米国やイギリスでは digoxin が95%以上使用されている。フランスでも digoxin が圧倒的に多いが、digitoxin を使用する頻度も15%と少なくない。西ドイツやオーストリアでは digoxin の誘導体である acetyldigoxin や methyl digoxin が好んで用いられているようで、

表2 各国におけるジギタリス使用量 (1984年)

	日 本	米 国	西ドイツ	フランス	イタリア	イギリス
メーカー出荷価格(億円)	10	75	170	10	20	5
国民1万人当り使用額(円)	83,333	369,167	2,741,930	189,429	358,358	89,349

表3 1984年世界強心配糖体使用状況（売上額による）

製剤 国名	acetyldigoxin	methyl digoxin	digoxin	lanatosides	digitoxin	その他 proscillaridin など
オーストリア	24%	47%	6%	3%	4%	15%
フランス	—	—	67%	2%	15%	15%
西ドイツ	30%	22%	14%	1%	5%	28%
イタリア	—	38%	48%	2%	—	8%
スペイン	1%	19%	69%	4%	3%	4%
イギリス	—	1%	95%	3%	1%	—
米 国 (1983)	—	—	96%	1%	2%	—

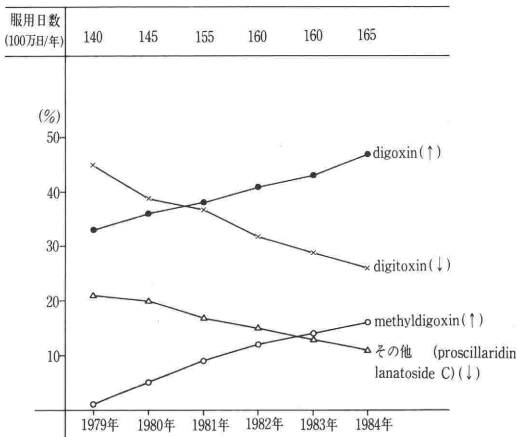


図1 日本で使用されているジギタリス製剤（経口）の変遷

過半数を占めている。イタリア、スペインも吸収の良好な methyl digoxin の使用頻度が少ない。

わが国のジギタリス製剤の使用状況を見ると（図1），近年服用日数は増加傾向にあることが認められる。digoxin と methyl digoxin の使用頻度が増加しつつあり，逆に digitoxin は減少がみられる。しかし，いまだに digitoxin の使用頻度は諸外国にくらべて多く，約26%を占める。また，医師年令別処方比率からみると，55才以上の医師では digitoxin を処方することが多いのに対して，54才以下の若年者医師層では digoxin や methyl digoxin を使用する頻度が高い。

次に，最近1年間におけるうっ血性心不全に対する薬物の処方率を調査した成績をみると100床

以上の病院では利尿薬，ジギタリスおよびその他の強心配糖体，Coenzyme Q₁₀ を含む循環器系薬物の順であり，100床未満の病院では前者と丁度逆の順であった。個々の製剤別にみると最も使用頻度が高いのは大・小病院の別を問わず，Coenzyme Q₁₀ (neuquinon®)であった。病名自体をはじめ多くの問題点もあろうが，副作用がきわめて少ないことが繁用される大きな理由であろう。

II. ジギタリス使用量に影響を及ぼす内科側からみたジギタリス療法上の問題点

本問題点としては，1) ジギタリスの投与方法すなわち“loading-dose”法と“no-loading-dose”法，2) 急性梗塞時のジギタリス使用の是非，3) 洞調律心不全例に対する維持療法は有効か？，4) 心房細動のジギタリス抵抗性ないし耐性，さらに5) 老人に対するジギタリス療法などが列挙される。ここでは紙面の都合もあり，1)～4)の問題点について簡単に解説することとし，5)の問題点に関しては著者らの別書⁴⁻⁶⁾ 挙げることにとどめたい。

1) ジギタリスの投与方法

³H-digoxin を用いた検討（図2）により，治療開始から一定の維持量投与を行っても半減期の5倍の日時を経過すると初期負荷量 initial loading dose を投与した場合と同一の体内蓄積量に到達することが明らかとなった。digoxin は半減期が1.5日であるため，約1週間後に初期負荷量を投与したときと同一の血中ならびに心筋内 digoxin 濃度が得られるわけである⁷⁾。

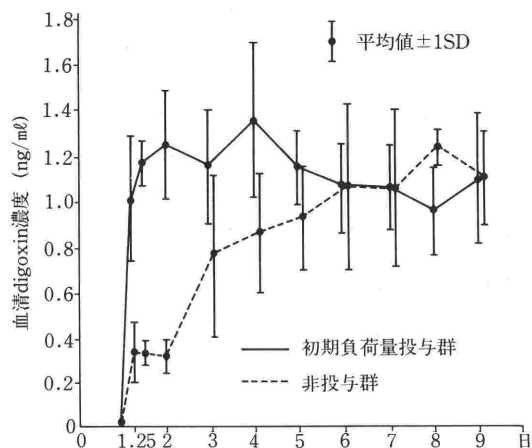


図2 初期負荷量投与群と非投与群における血清 digoxin 濃度

この投与法は“no-loading-dose”法と呼ばれ、中毒の危険性が高い老年者、非緊急時とくに外来治療患者、利尿薬併用時、さらに心室拍数があまり多くない心房細動例などに勧められている。

しかし、図2から明らかなように、初期負荷量を投与した方が短時間で治療レベルの血中濃度が得られる。これは従来行われている飽和療法に相当し、急速なジギタリス化を要する緊急時や頻脈型心房細動の治療に用いられ、“loading-dose”法と呼ばれている。

digoxin の“no-loading-dose”法では、最初から維持量 0.125~0.375 mg を投与することが多い。老人では 0.125 mg で十分なことが少なくない。

“loading-dose”法の場合は3錠 (0.75 mg) を2~3日間分割投与し、以後1~2錠に減量する。そして臨床症状、心電図所見、血中濃度を参考にして、最終的な維持量を決定する。

第49回日本循環器学会 (1985年) においてパネルディスカッション「強心薬についての考え方」が行われた。その際、座長の1人である大阪府立成人病センターの戸山先生から全国の主要42病院を対象としたジギタリス使用状況のアンケート調査による成績が報告された。その結果によると、従来行われていた飽和療法は必ずしも必要ではないとする病院がむしろ多く、維持量も従来より少量でも有効と考える施設が多いようである。大量投与時には中毒が危惧されること、老年者や腎機

能低下例では少量投与でも血中濃度が上昇することは勿論のことであるが、少量投与賛成派が増加傾向にある一因としては digoxin およびその誘導体の生体内利用率 bioavailability の上昇も示唆される。

2) 急性心筋梗塞に合併する心不全に対するジギタリス投与

急性梗塞に合併した心不全に対するジギタリス使用の是非については、現在でも論争が続いている。梗塞心は過敏状態にあるため中毒がおこりやすいこと、ジギタリスを投与することによって心筋酸素消費量が増加し、梗塞病巣の拡大を生ずる可能性はないか、さらに広範囲の壊死や虚血状態がみられる心筋に対して、はたしてジギタリスの強心作用を期待できるか否かなどの問題が完全には解決されていないためである⁸⁾。しかし、近年ジギタリスの使用を支持する成績が多くみられる。

Reicansky らは長時間心電計を用い、急性梗塞例を対象として double-blind study を施行し、心室性期外収縮の出現には digoxin 投与群と対照群間に有意差がみられないことを報告した⁹⁾。Morrison らは心筋スキャンと心プール検査から digoxin を急性梗塞例に投与しても梗塞巣の拡大はみられず、左室駆出率の改善を認めている¹⁰⁾。さらに Marchionni らは急性梗塞例を対象として、randomized controlled trial を行い、中等度の左心不全例には digoxin が心係数を著明に増加し、肺動脈楔入圧を低下させ、有効であることを報告している¹¹⁾。

Marcus は梗塞の Killip 分類をもとに、ジギタリスの使用指針を以下のように明快に示している¹²⁾。心不全の徴候が認められない Class 1 ではジギタリスを使用すべきではない。収縮力の増強により梗塞病変を拡大する危険性があるからである。軽症ないし中等症心不全の Class 2 (肺ラ音 < 全肺野の50%) はジギタリス単独投与または利尿薬併用療法の適応である。重症心不全の Class 3 (肺ラ音 \geq 全肺野の50%) ではジギタリスは第一選択の薬物ではなく、血管拡張薬、カテコラミン、利尿薬を使用すべきである。心原性ショックの Class 4 は心房細動を合併している場合を除くと、ジギタリスの適応はない。

これらの梗塞時のジギタリス使用を肯定する報

告にもかかわらず、心房細動の合併した場合を除外すると、CCU 担当の医師の間ではジギタリス使用に消極的である印象を否定できない。その主な理由は急性心筋梗塞には高頻度に心室性不整脈が合併し、ジギタリスに起因する不整脈との鑑別が困難なことやジギタリスの効果は dobutamine, dopamine などのカテコラミン製剤より強力とはいえないこと、さらに作用の発現も遅いためであろう。従って dobutamine, dopamine の出現後は急性梗塞に合併する心不全に対するジギタリスの使用頻度は少なくなっている可能性が推測される。心房細動を合併する場合はこの限りではないが、ジギタリスに対する過敏性が亢進していることや二次的の腎機能低下を考慮し、少量投与が原則的である。

3) 洞調律心不全例に対するジギタリス維持療法の有用性

洞調律のうっ血性心不全例に対してジギタリスの長期にわたる維持療法がはたして必要なか否かという論争がみられる。Dall¹³⁾ や Fonrose ら¹⁴⁾ は老年者の患者で維持療法を中止しても半数以上の例において悪化がみられないことを、Hull ら¹⁵⁾ は約95%の症例で時折利尿薬を用いることによって維持療法を中止できることを指摘した。Johnston¹⁶⁾ は血清 digoxin 濃度が 0.8 ng/ml 未満の症例は投与を中止しても、その約97%で悪化がみられないのに対し、0.8~2.0 ng/ml の治療レベルを示す症例の約32%で心不全の増悪することを報告した。さらに Arnold ら¹⁷⁾ は digoxin の中止により自覚症状と血行動態上の悪化と再投与によってこれらの改善をみとめ、維持療法は有用でかつ tachyphylaxis がみられないことを示した。Dobbs ら¹⁸⁾ は digoxin と placebo との交叉試験を行い、維持療法の正当性を証明した。二重盲検法を用いた検討から、Fleg ら¹⁹⁾ は安定した心不全の老人では維持療法を中止できることを、逆に Lee ら²⁰⁾ は S₃ ギャロップを示す患者においては維持療法が必須であることを報告している。

自分の経験を加味して、以上の結果を総合すると、心機能低下が明らかな症例に対してジギタリス維持療法はやはり有用と考えられる。しかし、維持療法が不要な例にも漫然と投与が続けられている可能性もあり、安定した時期には、はたしてジギタリスが必要か否か検討することが重要と思

われる。投与中には常にジギタリス中毒の危険性があるからである。

4) 心房細動のジギタリスに対する抵抗性(耐性)と感受性の亢進

頻脈型心房細動や粗動はジギタリス投与の適応であるが、その一部に心室拍数をコントロールするために多量のジギタリスを使用し、血清濃度を治療レベル therapeutic range (0.8~2.0 ng/ml) の上限以上に上昇させる必要がある例が存在する^{21,22)}。そのため心房細動はジギタリスに対して抵抗性ないし耐性があるといわれている。従って、洞調律例とは別個の治療レベルを設定すべきとする見解もある。

しかし、これとは逆に心房細動例は広汎な心筋障害を合併することが多く、ジギタリス中毒の頻度は洞調律例よりもむしろ多いという報告もある²³⁾。

これらの問題点を解決するために著者らが digoxin 維持療法下の患者243例(洞調律:138例, 心房細動:105例)を対象として行った臨床的検討の成績を簡単に述べることにする。対象を洞調律と心房細動群の2群に分けてみると心房細動群は digoxin 維持量, 血清 digoxin 濃度 (SDC), 心胸郭比が有意に大であり, 中毒頻度も洞調律群の8.7%に対して16.2%と多い傾向が認められた。中毒と非中毒例が共存する SDC のレベル overlapping range は洞調律群が 1.8~2.5 ng/ml, 心房細動群では SDC 1.0 ng/ml で中毒症状を呈した拡張型心筋症の1例を除くと, 1.7~2.7 ng/ml とほぼ同様であった。洞調律群では恒常状態における最小血清濃度が 2.5 ng/ml を越えた症例はすべて中毒例であり, 心房細動群では 2.7 ng/ml を越えたものはすべて中毒症状を呈した。

心房細動105例の SDC と心室拍数(心電図1分間記録より算出)の関係を図3に示した。対象を老年者(65才以上)と若年者, さらに中毒および非中毒例に分けて表示した。

SDC が0.8~2.0 ng/ml で, 心室拍数60~79/分の症例をコントロール群, SDC が 2.0 ng/ml を越えても心室拍数が80/分以上を示す非中毒例をジギタリス抵抗群, SDC が 2.0 ng/ml 以下で心室拍数が59/以下のものをジギタリス感受性亢進群と定義した。

ジギタリス抵抗性を示す症例は105例中7例(6.7

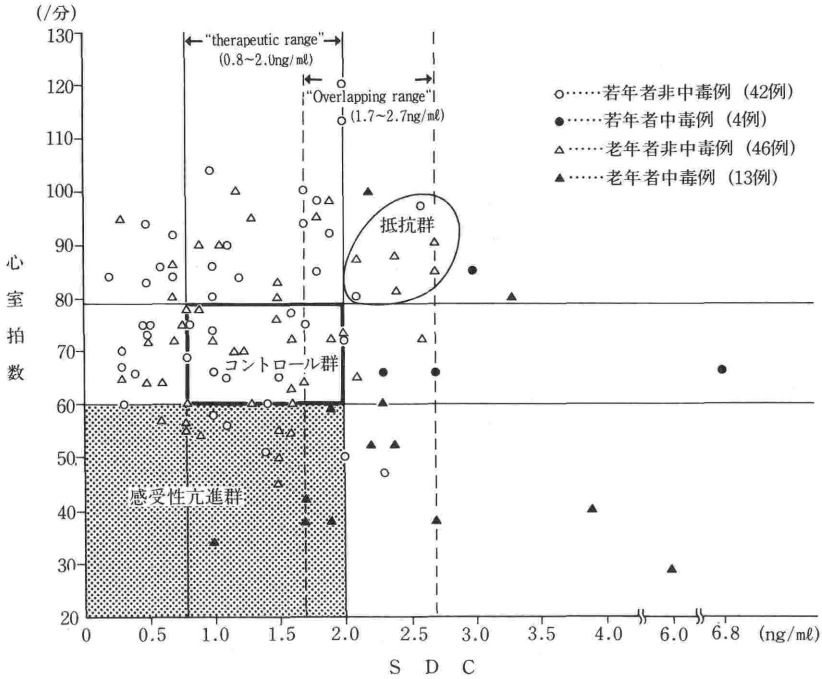


図3 SDC と心房細動の心室拍数

%) 存在した。老・若の頻度には有意差を認めなかった。感受性亢進群は17例で、老年者の頻度が多い傾向がみられた。この群に属する中毒例(5例)はすべて老年者であった。心室拍数が59/分以下でSDCが1.7 ng/ml以上の老年者はすべて中毒症状を呈した。

3群間の臨床成績を比較すると、ジギタリス抵抗群は他の2群よりも維持量が有意に多かったが、その他の成績には差異を認めなかった。しかし、基礎心疾患をみると、感受性亢進群では拡張型心筋症が有意に多く、抵抗群では虚血性心疾患が少なく、高血圧性心疾患が有意に多かった。

以上の結果から心房細動に対して洞調律例とは別の高い治療レベルを設定する必要は認められない。ジギタリスを増量するとしてもSDCからみて2.7 ng/mlまでである。もしもこれ以上に増量すると、さらにSDCが上昇し、中毒が必発することが予想される。従って心室拍数をコントロールするためにはジギタリスを増量する代わりにCa拮抗薬や少量のβ遮断薬を併用するほうが妥当と思われる。

感受性亢進群は老年者や拡張型心筋症を基礎疾患にもつ症例が多かった。これは高度の器質的心

筋病変やさらに自律神経系機能の変調が存在することを反映するものと推測される。

心房細動のジギタリス至適治療は臨床症状、心電図所見、さらにSDCの測定によって可能となり得るであろう。

Ⅲ. うっ血性心不全に対する段階的治療法 stepped care approach

高血圧に関して WHO の高血圧専門委員会や

表4 うっ血性心不全に対する Stepped Care Approach

1. ジギタリス剤による心房細動の治療
2. うっ血症状に対する利尿剤投与
 - a. thiazide 系利尿剤とK補充療法
 - b. ループ利尿剤とK保持性利尿剤
3. 洞調律に対するジギタリス剤投与の試み
4. 血管拡張剤療法(前負荷と後負荷の軽減)…左室亢満圧が高い場合
 - a. α遮断剤または血管拡張剤
 - b. captopril またはその他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤
5. 新しい強心剤(dopamine, dobutamine, amrinone, milrinone, TA-064 など)を試みる

米国の高血圧合同委員会から勧告されている段階的治療法に準じ、英国の Hamer²⁴⁾ はうっ血性心不全に対する stepped care approach を提唱している。その概略を表4に示した。治療の第1段階として、心房細動を合併する場合にはジギタリスを用い、心室拍数のコントロールを行う。第2段階の治療は利尿薬の使用である。水分の貯留やうっ血症状が比較的軽症の際には thiazide 系利尿薬を、中等症ないし重症の場合は furosemide などのループ利尿薬を使用する。低K血症を予防するためにK製剤やK保持性利尿薬も併用される。洞調律の心不全例の治療はこの第2段階から開始されるわけである。

第3段階の治療は、現在論争があることはすでに述べたが、洞調律の心不全例に対してジギタリスの投与を試みることである。

Hamer は洞調律の心不全に対するジギタリスの効果を疑問視する立場に立っていることが推測されるが、利尿薬をまず投与し、心不全症状が軽減してからジギタリスを投与したほうが、中毒の危険性も少なく好都合であろう²⁵⁾。ジギタリス中毒は NYHA の心機能分類上重症のものにその頻度が多いからである²³⁾。ただし低K血症には十分留意し、もし存在する場合には直ちに補正を試みる必要がある。

あまり重症でない通常の心不全は以上の治療で十分なことが多い。しかし、これらの治療にもかかわらず左室充満圧の上昇が疑われる際には、第4段階の治療として、前負荷ないし後負荷を軽減する血管拡張療法が行われる。 α 遮断薬、硝酸薬、hydralazine をはじめ captopril などのアンジオテンシン変換酵素阻害薬が使用される。

最後の第5段階の治療としては、 β_1 刺激薬である dopamine, dobutamine の点滴静注が用いられ、さらに表1に示した多様な新しい経口強心薬が開発され、治験的に試みられている。その評価はさらに今後の検討が必要である。

おわりに

以上、「ジギタリスは現在どれだけ用いられているか」という大変興味があるが、難解な課題に対して解説を行った。努力はしたが、十分意を尽くすことができなかった点を、機会を与えていただいた北大教授剣物先生はじめ読者の諸氏に深く

お詫びしたい。

ジギタリスの長所は経口、静注と投与が容易であること、血中レベルを現在容易に把握できること、tachyphylaxis がないこと、観血的血行動態モニタリングが不要であることなどが挙げられる。短所は徐脈性心不全にはペースメーカー治療を先行する必要があること、重篤な心不全（急性梗塞、難治性心不全、拡張型心筋症）や肺性心などでは中毒がおこりやすいことである。しかし、現在 global にみて、ジギタリスを越える強心薬は存在しない。すなわちジギタリスと訣別することはできない²⁶⁾。

わが国ではジギタリス中毒を恐れ、その使用頻度がかかなり制限されている印象が否定できない。ジギタリスの薬動力学、適応、使用上の注意点を十分に把握し、もっと積極的に使用されてもよいのではなからうか。なおジギタリスの適応、使用上の注意点については著者の別著²⁷⁾を参照されたい。

稿を終わるに際し、資料を提供いただいた山之内製薬橋本氏、ベーリンガー・マンハイムの Dr. Boenisch、岡田両氏に深謝致します。

文 献

- 1) Withering bicentennial celebrations. Br. Heart J. 54:251~252, 1985.
- 2) Kochsiek, K.: Probleme der Digoxintherapie. Dtsch. med. Wschr. 105:539~541, 1980.
- 3) Doherty, J. E.: デュボン夏期セミナー「循環器疾患における薬物療法と治療指針」講演要旨集, 1~34頁, デュボンジャパン, 1985.
- 4) 佐藤友英: 老年者循環器疾患の薬物療法, 佐藤友英編: 臨床老年医学大系4, 循環器, 情報開発研究所, 東京, 127~144頁, 1984年.
- 5) Sato, T.: Dosage modification in patients with cardiac dysfunction. Ed. by Yoshida, H., Hagihara, Y. and Ebashi, S.: Advances in pharmacology and therapeutics II, Volume 6, Clinical pharmacology. Teaching in pharmacology., Pergamon press. Oxford and New York p. 177-186, 1982.
- 6) 馬場茂樹: 老年者における digoxin 療法の臨床薬理学的検討. 日老誌 22: 541~549, 1985.
- 7) Marcus, F. I., Burkhalter, L., Cuccia, C., Pavlovich, J., Kapadia, G. G.: Administration of tritiated digoxin with and without a loading dose. A metabolic study. Circulation 34:865~874, 1966.
- 8) 佐藤友英: 虚血性心疾患と強心薬. 臨床のあゆみ, 2 (No. 2):13~15, 1982.

- 9) Reicansky, I., Conradson, T., Holmberg, S., Ryden, L., Waldenström, A., Wennerblom, B.: The effect of intravenous digoxin on the occurrence of ventricular tachyarrhythmias in acute myocardial infarction in man. *Am. Heart J.* 91:705~711, 1976.
- 10) Morrison, J., Coromilas, J., Robbins, M., Ong, L., Eisenberg, S., Stechel, R., Zema, M., Reiser, P., Scherr, L.: Digitalis and myocardial infarction in man. *Circulation* 62:8~16, 1980.
- 11) Marchionni, N., Pini, R., Vannucci, A., Conti, A., Alfieri, W. D., Calamandrei, M., Bari, M. D., Ferrucci, L., Moschi, G., Lombardi, A., Grepfi, B.: Hemodynamic effects of digoxin in acute myocardial infarction in man: A randomized controlled trial. *Am. Heart J.* 109:63~69, 1985.
- 12) Marcus, F. I.: Editorial: Use of digitalis in acute myocardial infarction. *Circulation* 62:17~19, 1980.
- 13) Dall, J. L. C.: Maintenance digoxin in elderly patients. *Br. Med. J.* 2:705~706, 1970.
- 14) Fonrose, H. A., Ahlbaum, N., Bugatch, E., Cohen, M., Genovese, C., Kelly, J.: The efficacy of digitalis withdrawal in an institutional aged population. *J. Am. Geriatr. Soc.* 22:208~211, 1974.
- 15) Hull, S. M., Mackintosh, A.: Discontinuation of maintenance digoxin therapy in general practice. *Lancet* 2:1054~1055, 1977.
- 16) Johnston, G. D., McDevitt, D. G.: Is maintenance digoxin necessary in patients with sinus rhythm? *Lancet* 1:567~570, 1979.
- 17) Arnold, S. B., Byrd, R. C., Meister, W., Melmon, K., Cheitlin, M. D., Bristow, J. D., Parmley, W. W., Chatterjee, K.: Long-term digitalis therapy improves left ventricular function in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 303:1443~1448, 1980.
- 18) Dobbs, S. M., Kenyon, W. I., Dobbs, R. J.: Maintenance digoxin after an episode of heart failure: placebo-controlled trial in outpatients. *Br. Med. J.* 1:749~752, 1977.
- 19) Fleg, J. L., Gottlieb, S. H., Lakatta, E. G.: Is digoxin really important in treatment of compensated heart failure? A placebo-controlled crossover study in patients with sinus rhythm. *Am. J. Med.* 73:244~250, 1982.
- 20) Lee, D. C., Johnson, R. A., Bingham, J. B., Leahy, M., Dinsmore, R. E., Goroll, A. H., Newell, J. B., Strauss, H. W., Haber, E.: Heart failure in outpatients. A randomized trial of digoxin versus placebo. *N. Engl. J. Med.* 306:699~705, 1982.
- 21) Chamberlain, D. A., White, R. J., Howard, M. R., Smith, T. W.: Plasma digoxin concentrations in patients with atrial fibrillation. *Br. Med. J.* 3:429~432, 1970.
- 22) Goldman, S., Probst, P., Selzer, A., Cohn, K.: Inefficacy of "therapeutic" serum levels of digoxin in controlling the ventricular rate in atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 35:651~655, 1975.
- 23) Beller, G. A., Smith, T. W., Abelmann, W. H., Haber, E., Hood, W. B. Jr.: Digitalis intoxication. A prospective clinical study with serum level correlations. *N. Engl. J. Med.* 284:989~997, 1971.
- 24) Hamer, F.: The modern management of congestive heart failure. Ed. by Rowlands, D. J.: Recent advances in cardiology., Churchill livingstone. Edinburgh, London, Melbourne and New York. p. 275~288, 1984.
- 25) 佐藤友英: 心不全に対して first choice は利尿剤か強心剤か. *呼吸と循環* 33:247~251, 1985.
- 26) Sodums, M. T., Walsh, R. A., O'Rourke, R. A.: Digitalis in heart failure. Farewell to the fox-glove?, *JAMA* 246:158~160, 1981.
- 27) 佐藤友英: ジギタリス. *Medicina* 22:34~35, 1985.