

討 論

『循環制御』
誌上シンポジウム

討 論 風 景



と き 11月9日(土)

と ころ 山の上ホテル



剣物 修 先生

座長(剣物)：これから循環制御の誌上シンポジウム、「ジギタリスは現在どれだけ用いられているか」ということで始めさせていただきたいと思います。

私、剣物と申しまして、11月1日から北海道大学に移りました。本日は司会の責任を任せられて、非常に戸惑っております。私自身ジギタリスについてよく知っているわけでございませぬ。本日は各科からそれぞれの権威の先生にお集まりいただきましたので、私は十分勉強させていただきたいというつもりで参りましたので、よろしくお願いいたします。

まず、先生方一人ずつに自己紹介をしていただきたいと思います。

藤野：藤野と申しまして、実は剣物先生の先輩に当たります。本当は医者ですが、今は北海道薬科大学の薬理で教授をしております。10年ほど前から北海道薬大の方に移りました。それまでは札幌医大の薬理の方にいました。最初入ったときに、田辺先生が教授をしております、そこで強心薬をやりました。作用機序を最終的には約30年ぐらいいじってしまいましたが、結局は、まだわからないのが現状です。かなり手前みそな話になるかもしれませんが、最近の説をご紹介したいと思っています。

藤田：国立循環器病センターの藤田です。心臓血管外科を担当しております。私自身はジギタリスについては全くの素人で、不つり合いではないかと思っておるんですけども、外科としても扱わざるを得ない薬ですし、きょうはいろいろな先生方からお話をお聞きしたい、そういうつもり

で出てきております。よろしくお願いいたします。

古谷：東京女子医大麻酔科の古谷と申します。私も、ジギタリスを特に研究したことはありませんし、不適だと思んですが、麻酔科関係でジギタリスを専門に研究している人はまずいないのではないかと思います、そういう点では同じかなと思っているんです。ジギタリスは、麻酔中にも使うことはもちろんありますけれども、むしろ術前管理として非常によく使います。開心術なんかでもジギタリスは非常に密接な関係があります。非常になじみがあるのに、あまり研究的な関心がないのが実情だったんです。そういうわけで、まとまったことは何もしていないんですけども、個々の経験はいろいろありますので、話題に加わりたいと思います。よろしくお願いいたします。

松尾：私は、東邦大学小児科の松尾でございます。私もご同様に、ジギタリスのことだけは勉強したことはございませぬ。ただ、過去20年間ほど第一線の病院で、循環器の小児患者を診ておりましたものですから、ジギタリスを臨床的に使った経験は多少ございませぬので、私の経験と小児科領域の最近の知見を中心にお話ししたいと思います。

佐藤：帝京大学の第二内科の佐藤でございます。東大の第一内科におりましたときに心臓研究班の花岡和一郎先生に心臓の収縮性の研究をするよう命令され、方法論としてアイソトープをラベリングしたジギタリスを使って収縮機構に迫れないかと始めたのがジギタリスに接した最初でした。そのうちにいつの間にか心筋収縮力増強の検討がジギタリスの検討になってしまったわけです。当時、臨床面では経験中心のさじかげんが重視される代表的薬物だったと思います。血中濃度が測定できるようになってからは、これを加味し、臨床的なまとめみたいなことを現在やっております。藤野先生に10年ほ前にジギタリスの文部省班会議でもいろいろ教えていただきましたが、きょうはまた作用機序に関するその後のお話を伺えるのではないかと楽しみにやって参りました。よろしくお願いいたします。

座長：ただいま皆さんにご紹介いただいたんですが、とにかく200年ぐらいの歴史のある薬でございますし、アメリカでは4番目に処方が多い

薬だとも聞いております。治療薬としてももちろん興味があるのでございますが、ジギタリス中毒というのも非常に問題があります。ただいまのお話にもあったように、薬理作用としては、positive の inotropic effect と negative の dromotropic effect に集約されるのではないかと思います。それからジギタリスといえばジゴキシンということで、これは半減期が一番短いことが影響していると考えられます。

このシンポジウムを企画した契機は、循環制御の編集委員が麻酔科出身なものですから、最近ジギタリスはどんな感じに使われているんだろうかという話がでたところから始まります。私も、麻酔中に使うよりは、むしろジギタリスを用いられた患者さんに麻酔をかけることが多い。それからもう一つは、術後に ICU なり回復室、病棟で使うことが多い。そういうことを私も知っていなければ、安全な麻酔管理ができないのではないかとということで、その権威の先生方に一度お話を伺おうではないかということが目的でございました。実際私も ICU の経験がございますが、急性の心不全にジギタリスの急速飽和は過去ほど使われていないことも事実です。ジギタリス以外に血管拡張薬、カテコラミン、 β -遮断薬、カルシウム拮抗薬とかが非常に使われてきたということが関係していると思うのです。

それからジギタリスが比較的安全に使われるようになったことの一つに、血中濃度が radioimmunoassay ではかれるようになったことは非常に大きな貢献だと思えます。先ほど佐藤先生のお話にもありましたように、さじかげんであったものがかなりの確にコントロールできるようになったのではないかと考えるわけです。本日は、ジギタリスを使うとすればどういう適応があるのか。それから、私も麻酔科医として非常に興味のあるところは、ほかの薬物との相互作用ではないかと思うんですが、この辺を中心に皆さんとディスカッションができれば、このシンポジウムの目的が達せられると思うわけでございます。

まず、薬理の立場から基礎的なことと、まだ必ずしも薬理作用というものがはっきりわかっていない部分があるわけでございますけれども、その辺を藤野先生から詳しくお話を伺えれば非常に参考になると思うので、よろしく願いいたします。



佐藤 友英 先生

藤野：それでは、スライドをお願いいたします。

〔スライド映写〕

○ジギタリスに関する初版本を、Withering が今から200年前、1785年に“An account of the fox-glove”，水腫に効きますという見出しで出しました。このスライドは Withering の表紙そのもので、ことしの Nature に Allen らの“Birthday present for digitalis”と綜説の中に引用されました。

○Na-K ATPase というものには、 α チェーンと β チェーンと γ チェーンの3つがあります。 α が10万ぐらいの分子量で、 β が3万5,000～7万、 γ が1万ちょっととなっています。これは α チェーンの分子配列です。これは Schwarz らの最新の発表で同じ Nature に載っています。これが最大のお誕生日の贈り物にあたるわけです。

○ちょうど同じところに、Ca-ATPase の分子配列も同じ Nature に載りました。Na-K ATPase と Ca-ATPase の分子配列の差からウワバインの結合部位が推定されました。ウワバイン結合部位は312番目のアミノ酸の位置らしいと発表されました。

ジギタリスの200歳の誕生日ということで、ヨーロッパやアメリカで強心薬のお祭りが開かれているそうです。日本でも仙台で平先生が座長になりまして、「新しい強心薬を求めて」という題でシンポジウムが開かれました。Schwarz とか Akera とか Blinks らが来まして発表しました。最近盛んに出てきているホスホジエステラーゼの抑制をする薬物についても話されましたが、最終



藤田 毅 先生

的結論は、ジギタリスにとってかわるものはないということになりました。

○これは、CATTELL. M のネコの実験で、午前11時25分に始めて、晩御飯を食べて、8時15分まで実験をやっています。これがウワバインが収縮力を大きくするという初めての実験そのものです。大抵の人がこれを引用します。私はこれは本当だと思ふのです。長い間強心配糖体を実験してわかったことですが、取り出したサンプルは元気すぎて、強心配糖体を幾らやっても大きくならないのです。弱らせて小さくするか、カルシウムを減らしてやるとか、脈拍数を30回以下に抑えてやらないと、収縮力は大きくならないのです。

○これは私が国際学会で口演したときのものです。強心薬の作用は、A. S. 1 と書いてあります作用部位1と、A. S. 2 と書いてある作用部位2の2通り推定されます。1と書いてあるのが形質膜です。2と書いてあるのがカルシウムを中に蓄えている袋、SR で、袋の中のカルシウムを一遍に出すところです。結果的には、細胞内のカルシウムイオン濃度がふえると収縮が大きくなります。今わかっていることは、収縮がジギタリスで大きくなるときは、細胞内の Ca^{2+} 濃度が上がっているということです。どういうからくりで上がるのかは、まだわかっていません。

1960年ぐらいまでは、形質膜を通るカルシウムイオンがふえるから細胞内のカルシウムイオンがふえると云われてきました。もっと前、1950年代までは、Na-K ATPase が抑制されるから収縮が大きくなると云われていました。それがカルシウムをより正確にはかれるようになって、変わって

きました。それが1970年以降になりますと、実際にやってみると Ca^{2+} influx はふえないのです。私も若いころやっていて、どうしてもふえなかったのをおぼえています。やり方が悪いせいだと思っていました。最近では Ca-influx としてはふえないという方が定説になっています。これは Trautwein という人がやっているのですけれども、Calcium current をネコの乳糖筋ではかりますと、収縮が大きくなっているときに action potential も変わらないし、Calcium current も変わらないのです。

○これは私が Canadian J. Physiology に出した綜説ですが、左側がカエルで、右側がモルモットです。そして下の2つの図は Ca-influx をはかっています。コントロールはモルモットの方もカエルの方も収縮力が大きくなりますが、Ca-influx はふえません。

○200年間いろいろな人がいろいろな実験をやっていますが、私が見る限りではこれは最もすぐれた部類の実験です。カエルの心房筋のトラベクラー（大体数十本ぐらいの線維があります）それをさらに10数本まで減らします。エコーリンという Calcium indicator を（これはミシガン湖の電気クラゲから抽出したもので、カルシウムとくっつくときと発光します）細胞の中に、微量電極で注入します。図の上の方が収縮の大きさです。下の方のぎざぎざとなっているのがエコーリンによる発光です。上の2つのパネルが一組でイソプレナリンです。下のパネルがアセチルストロファンチジンです。コントロールの場合は両方とも似たようなものです。これはコンピューターを使っています。たしか256回の平均カーブです。収縮が大きくなっているときには、エコーリンではかった細胞内のフリーカルシウムイオン濃度が上がります。先にカルシウムイオン濃度が上がって、それから収縮が生じます。

イソプレナリンの方を見てみますと、イソプレナリンを与えると収縮が大きくなりますが、それに先立って起きているカルシウムイオンのふえ方の角度が比較的滑らかです。これは細胞外から入った Ca-influx でカルシウムイオン濃度がふえているという証拠です。下のアセチルストロファンチジンの方は、急峻な勾配で立ちあがります。ウワバインが細胞の中に貯蔵されているカルシウム

の遊離を増加することをうらづけています。カテコールアミンとウワバインの心筋収縮力増強作用の機序が異なっています。

○Lee という人は Schwarz の先生です。この人が細胞内 ion selective electrode というのをやりました。これはどうなのかとといいますと、ナトリウムイオンにだけ感知して、 Na^+ 濃度がはかれます。非常に微量のナトリウムイオンがはかれます。そういう方法でやっていきますと、ジギタリスをやると細胞内のナトリウムイオン濃度がかすかにふえます。それがふえると細胞内の Na-Ca 交換が影響を受けて、カルシウムイオンの細胞内の濃度が上がります。それが上がると SR へ取り込まれるカルシウムイオンがふえて、刺激が来て SR からカルシウムを遊離するときたくさん持っているからいっぱい出ます、こういう論文を 1980年代に入って出しました。

○これは 1985年の新しいもので、ラットでやったものです。ここ 10年ぐらい細胞内のナトリウムイオンの増加とといいますか、ナトリウムポンプのジギタリスによる抑制は収縮を大きくするのに関係ないというのが定説になっていました。Schwarz もこういう論旨で論文を 3つぐらい出しております。最近ラットでやってみたらウワバインで心筋収縮力が増加している時、細胞内のナトリウムイオン濃度がふえたというのです。これがさっきの Lee と同じ ion selective な微小電極で測定したものです。0.01~0.5マイクロモルぐらいまでの濃度でやっています。これが収縮を見たものです。

○これが細胞内 Na^+ 活性をはかったものです。ちょっと上に出てきていますが、ウワバイン濃度に応じて活性が上昇します。

○これを計算すると、ウワバイン濃度に応じて収縮張力が大きくなるときに、細胞内ナトリウム活性が高くなります。ただし、標準誤差は入っていませんから、有意差があるかどうかはわかりません。これは最近の J. Physiology (ロンドン) に報告されました。

○これが Allen の総説の中の図です。低濃度のウワバインというのは、ナトリウムポンプを抑制しないで促進します。最近 3例ぐらいそういうリポートが出ています。この人は、“この図はあくまでも高濃度のウワバインによってナトリウムポンプが抑制されたときに収縮が大きくなっている



古 谷 幸 雄 先生

時の図です”と書いています。一番左上にあるように Cardiac glycoside がレセプターに結合するとポンプの抑制が起きます。ポンプが抑制されると、細胞内ナトリウムイオン濃度が上がります。この場合、外にナトリウムが出ていって中にカルシウムが入っています。この書き方は普通の Na-Ca 交換と言われているものとは、向きが逆なんです。この人がわざと向きを逆に書いてるのは、強く抑制されて、細胞の中のナトリウムイオンが大幅に高くなっているためです。そうすると、carrier system を通るナトリウムの動きは逆向きになるということで、Na-Ca 交換を経て、結果的に細胞内カルシウム濃度がふえます。外にナトリウムが出ていったときカルシウムが中に入る、どんどん出ていくから入っていきますよと強調しています。そして、細胞内のカルシウムイオン濃度がふえることによって、Ca-ATPase が促進して SR により多くの Ca^{2+} がとられます。そうすると、ひきがねにより SR から遊離する Ca^{2+} がふえるから収縮が大きくなると云っています。

Allen らは、これが言いたくてこの論文を書いたのではないのです。この人の言いたいのは、薄い濃度のウワバインが作用しているときの作用点は、内因性の利尿ホルモンの結合部位だということです。ウワバインの方がそれより Na-K ATPase を抑制する作用は強いのです。それも Na-K ATPase を抑制するのですが、それと compete しながらウワバインがレセプターにくっついてしまうと、利尿ホルモンがくっつけなくなります。だから、ナトリウムポンプが促進します。どんなからくりかわからないけれども、それで収縮が大き



松尾 準 雄 先生

なるんだろうと云っています。Schwarz とは真向から対立しています。結局ジギタリスの心筋収縮力増強作用の機序は、再びこんとんの時代に入りました。

○これは、1982年にカナダで E-C coupling の学会がありまして、そのシンポジウムで私が発表した論文です。結局 SR には2つのタイプがあるのです。細胞の中の方であってぶらぶらして、カルシウムをくみ上げる free SR と、くみ上げたカルシウムの送られてくる、膜と結合している junctional SR (jSR) です。膜が興奮しますとその triggering を受けて、今は全くわかっていない不明の引き金によってカルシウムが jSR から出ていきます。ひょっとするとその不明の機構そのものにウワバインが効いているかもしれません。

○これは一番新しいスキームです。2とおりの説、仮説1、仮説2に分けてみました。左側の方の仮説は、“ナトリウムポンプ抑制が収縮力を大きくします” というものです。これは Allen ではなく Schwarz の説の方をとりました。Schwarz は薄い濃度のウワバインでも Na ポンプが抑制されると言っています。Na-Ca 交換の向きは、これが正しいわけです。というのは、Na-Ca 交換というのは、もともと細胞内にたまったカルシウムを細胞外に出してやる生理的な機構で、外からナトリウムが入るのに応じてカルシウムが出ていくはずだからです。結局は、Na-Ca 交換の行われる時期というのは、形質膜が静止しているときです。ナトリウムポンプが働いてナトリウムイオンを細胞外へ押し出す。ところが、それが抑制されるから細胞内ナトリウム活性が高まる。そうすると、

膜電位とナトリウムイオン濃度に逆らって、細胞の中に入ってくるナトリウムイオンが減る。だから、外へ出ていくカルシウムは減って、結果的にカルシウムイオンがたまる。そうすると、free SR に取り込まれるカルシウムがふえて、もし刺激が来ればよりたくさん Ca^{2+} が出ていく、つまりより大きな収縮が生じられることになりません。

次に、右側の方に仮説2-1、2-2というのがあります。

2-1 というのは、Na-K ATPase にジギタリスは結合する。するとレセプターは今のところこれしか考えられないのです。配糖体は Na-K ATPase には結合するけれども、Na ポンプは抑制しない。現時点では Na-K ATPase 活性ではかっても抑制していないし、Na イオンではかっても抑制されてないという事実があって、抑制はしないと考える研究者の方が多いようです。ただし、形質膜の主体構造が変わって、SR 中のカルシウムイオンが出やすくなるような、そんな構造変化が起きているのではないかと想像しています。

最後に2-2というの、未来のための私の仮説です。私は比較的こちらの方で進んでいるのですけれども、現在、生理的な E-C coupling におけるカルシウム遊離機構というのは殆んどわかっておりません。Ebashi 先生もそうですが、一生懸命、今みんなが探しているのが E-C coupling protein です。今わかっていないけれども、もしかしたらウワバインはそういった新しい蛋白に効いているかもしれません。私もその蛋白探しをやっております。Na-K ATPase の β チェーンというのは、構造はある程度わかっていますが、その作用は全くわかっていません。ひょっとしたら E-C Coupling 蛋白が、Na-K ATPase の一部である可能性もないわけではありません。

○ことし Goodman and Gilman の7版が出ました。ジギタリスという項目で30ページぐらい書いていますけれども、6版から見ると2ページぐらいふえています。ということは、アメリカではどんどん使っているらしいということです。それで、これは先ほど言いましたように、ホスホジエステラーゼの抑制薬アミリノン、ミルリノンについても書いています。かなりよく収縮力を強めるらしいのですが、ジギタリスには及ばないようです。

ただ欠点は、cyclic-AMP がふえますからエネルギーを使うわけです。ジギタリスはエネルギーを使わずに収縮を大きくするという点で本質的に違うのです。ともかく、これから麻酔科領域とか外科領域などではこのタイプのものが多く使われてくる可能性はあると思っています。

○これは6版の Goodman and Gilman の中の表です。ジゴキシンとジギトキシンの、例えば経口投与はどのくらいにやるとか、中毒はどのくらいで起きるとか、腸管循環はどっちが多いということです。ジドトキシンは、腸管循環がうんと大きくて、cumulation もうんと起き、half-life もうんと長い。こういうことが表になっております。

○これは小児科に関係があるかもしれないのですが、吸収・排泄について、大事なところだけ拾ってみました。Okita さんが、妊娠月数がわかっていて子供を墮ろすという患者に ^{14}C -ジギトキシンを与えて、どのくらいいろいろなところに行っているかを調べたものです。普通、成人ですと心臓に対する親和性は非常に小さくて、血中濃度の1%くらいしかついていないのです。しかも、ジギトキシンと metabolite を比べると、metabolite の方がずっと多いのです。ところが、12週ぐらいまでの胎児では、けた違いにたくさん心臓につきまします。心臓が悪い患者にジギトキシンをやりますと、母親は何でもないので胎児が死ぬ場合もあり得ます。母親の血液から見たら、10倍、30倍、あるいはもっと多い量のジギトキシンが胎児の心臓につきまします。妊娠月数がふえていくとだんだん成人に近くなりますが、それでも母親から見るとずっと心臓につく量は多いようです。

○これはネコ心臓についているジギトキシン量を経時的に見たものです。1時間、12時間、24時間で見ていきますと、metabolite は時間とともにどんどんふえていきます。致死量の20% (20 mg/kg) をやると、48時間ぐらいで hypersensitivity が起きます。つまり、cumulation の状態になります。そのときに、非常に metabolite が多いのです。metabolite が何をしているかがわからないのですが、調べた結果では、一部が硫酸抱合で、一部がグルクロン酸抱合です。

○これは20%トリチウムジギトキシンをやった後 hypersensitivity が起きている48時間後のものです。これで見えてわかるんですけども、非常にた



藤野 澄子 先生

くさんジギトキシンの存在する場所が、中脳と延髄です。つまり、徐脈が強くなり、不整脈が起きたりということはかなり中枢性におきていることがわかります。

○これはたしかネコで、Na-K ATPase をはかっていたり、ナトリウム量をはかっていたりした成績です。1時間、24時間、48時間といきますと、Na-K ATPase の抑制の度合いは、1時間後が一番大きくて、12時間では少し減って、48時間ではもっと減ります。しかし心臓内にたまるナトリウムイオンの量は、だんだん加算されてきます。つまり、ジギトキシン自体は血中を回っているときには、だんだん減ってはきていますが、心臓に対する Na-K ATPase の抑制はわずかずつふえていることとなります。

○これはたしか Smith のデータです。ジゴキシンは 2.6 nM、ジギトキシンは、26 nM ぐらいが中毒の起きる限界で、大体70~80%以上がその濃度から上になると、みんな中毒が起きているというのです。だから、ジギタリスは血中濃度さえ上手に監視していれば安全に使えるということですよ。

○これは不整脈が出たりしたときの Na-K ATPase 活性との度合いを見たものです。不整脈が起きているときには、Na-K ATPase 活性は抑制されている。そして、カリウムイオンを注射すると、その抑制が減ります。それから、その他のいろいろな抗不整脈薬をやりますと有意に減ってくるということで、Na-K ATPase の抑制は間違いなく中毒とは非常に並行性があるということになります。だから、血中のカリウムの減少というのは、

信じられないくらい中毒を早く起こすということです。

もう一つは、最後の方で出てきているのですが、キニジンをやりますと、血中のジゴキシン濃度が平均で2倍ふえます。一番高いときは4倍ふえています。理由は、キニジンとかかわるのではないかとされています。腎からの排泄も半分ぐらいに減ってしまうようです。そういうことで、かなり長い期間、四、五日血中濃度が高くなります。だから、キニジンとジゴキシンを併用するときは、よほど気をつける必要があるようです。

大体こんなところではないかと思えます。

座長：非常に興味あるお話を伺ったのですが、とりあえず皆さんにご紹介していただいでからディスカッションに移りたいと思いますので、続けて内科の立場から佐藤先生、お願いいたします。

佐藤：私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」、という大変興味のある課題です。その核心に迫りたいと思ったわけですが、結果は非常に不十分かと思えます。

はじめに、本邦並びに諸外国においてジギタリスはどれだけ用いられているかさらに製剤のちがいはみられるか調べてみました。

まず表を見ていただきたいと思えます。1984年におけるメーカー出荷価格と国民1万人当りの使用額を示してみました。国によって患者渡し価格に相違があり、正確な比較は困難かも知れませんが、ある程度の傾向をうかがうことが可能です。西ドイツは非常にジギタリス使用量が多いことが明白で、これは心不全の診断やジギタリスの適応をどうみるかに問題があると思えます。国民1万人当たりの使用額を見たのが下段の成績です。この面からみた使用量は西ドイツ、米国、イタリア、フランス、イギリス、最下位が日本の順となっています。欧米の方は心臓病が多いのでしょうかけれども、西ドイツが猛烈にジギタリスを使っているということです。日本はどちらかという心疾患が少ないので、差し引いて考えないといけなかもしれませんが、日本は使用量の少ない国ではないだろうかと思えます。

どれだけジギタリスが用いられているかということに興味を持った理由の一つは、心不全治療の

全国的講演会を頼まれて行きますと、驚くことに、ジギタリスの経口剤を置いていない先生方が日本には結構おいでになるという事実です。先ほど藤野先生がおっしゃったように、ジギタリスにかわり得る薬は現在まだないわけですから、もうちょっと使ってもよいのではないかと思います。

次の表と図で、米国は83年ですけれども、世界各国と日本における1984年のジギタリス剤の使用状況を売上高から見たわけです。大多数の国でジギトキシンとその誘導体の占める割合が非常にふえています。ジギトキシンの使用量は減っています。その他のジギタリス剤、プロシラリジンなどは、西ドイツで多少多いようですけれども、その他の国では、そんなに多くありません。

日本で使用されている製剤を服薬日数から見た成績を図に示しました。1979年～1984年の経過があります。ジゴキシンの割合は、徐々に欧米並みになってきており、メチルジゴキシンが最近、徐々に伸びております。かわりに以前使用頻度の多かったジギトキシンは減少傾向がみられます。やはり、作用持続が長く、中毒になったときぐあいが悪いので嫌われているのかもしれませんが、維持療法には大変よいと思うのですが……。

その他、プロシラリジンやラナトサイドC、は減っております。

あと、表にしておりませんが、医師年齢別処方比率を見ますと、日本では若いドクターはジゴキシンやメチルジゴキシンがメインで、55歳以上は、いまだにジギトキシンが結構多いという結果でした。

次にジギタリスの使用量に影響を及ぼす問題点についてお話し致します。ジギタリスの適応は従来心不全と上室性頻脈型不整脈であるのは周知のことです。ジギタリスが一番良く効くのは、心筋障害があまり高度でなく心房細動を伴った心不全患者の場合です。難治性心不全になってまいりますと、いろいろの中毒の誘因を合併するため中毒が起こりやすいわけです。西ドイツで使用量が多いのは心不全の診断が甘いことや予防的投与が多いことなどの理由が指摘されています。逆にわが国で少ないのは中毒を極度に恐れることが一因かと思えます。

ジギタリスの使用法に関しても変化がみられます。昔の飽和維持療法に相当いたしますが、

loading-dose をやってから維持療法に移行するやり方と、最初から維持療法を行う no-loading-dose 法が行われていますが、いずれにせよ昨年の循環器学会のパネルでも、ジギタリス療法は少量投与化の傾向にあるというアンケートの結果でした。

図は no-loading-dose 法の根拠となった Marcus のデータで、初期負荷量投与群と非投与群において血清濃度を見てまいりますと、大体半減期の5倍の日時で両者の血清濃度はほぼ同じレベルになります。

この no-loading-dose 法は、中毒の危険性が高いお年寄り、外来でそう治療を急がない場合、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好んで用いられています。

一方、loading dose 法は、急速なジギタリス化を必要とする場合、特に頻脈型心房細動のときが適応になり、従来行われていた厳しい飽和療法が必ずしも必要でなく、維持量も従来より少量で有効と考える少量投与賛成派が増加傾向の一因は生体内利用率が良くなったことも考えられると思います。

次の問題点は急性心筋梗塞に合併する心不全に対するジギタリス療法です。これに関しては現在でも賛否両論があり、賛成派の Marcus は心不全の Killip 分類をもとにジギタリスの使用指針を表のようにクリヤ・カットに示しています。しかし、心房細動を合併した場合を除くと、CCU 担当の医師の間ではジギタリスの使用に消極的であることは否定できないと思います。そのわけは梗塞には心室性不整脈が必発し、ジギタリス不整脈との鑑別が困難なことや、ジギタリスの inotropic effect はドブタミンなどのカテコラミン製剤より弱く、作用の発現も遅いためと思われる。従って、ドブタミン、ドパミン出現後、急性梗塞に合併した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ものと考えられます。また心房細動にもジギタリスに対する過敏性が亢進している可能性や二次的の腎機能低下を考慮し、少量投与が原則的になっております。

それから3番目といたしましては、洞調律の心不全に対して維持療法が有効なのか否かという論争があります。心房細動の場合は心室拍数をコントロールし、心拍出量をふやしますが、洞調律例

に対してはたしてどうなのかという疑問が1970年の初め頃からみられます。その一部の成績を表4にまとめてみました。

これは基礎的な研究から当時ジギタリスの作用にはタキフィラキスが存在するのではないかということがいわれたことも一因と思われます。これはその後否定されました。年寄りでは3/4の症例で維持療法をやめても悪化する例がなかったわけです。1979年の Johnston の報告では血清ジゴキシン濃度が 0.8 ng/ml 未満の場合には大多数の症例が中止しても悪化しておりません。これは有効治療レベル下限のところを示しているのではないかと思います。0.8~2.0 ng/ml レベルにあるものは、22例中7例(約32%)が悪化しています。不用の症例に臨床家は漫然と維持療法を続行した可能性が反省させられるわけです。1980年 Arnold は Swan-Ganz カテーテルを用い検討し、かなり心不全の状態が悪い人で投与をやめると血行動態が悪化して心係数が下がってまいります。それにもう一回静注をすると回復することを証明し、ジギタリスにはタキフィラキスがないことを明らかに致しました。

その次は心房細動に関する問題です。心房細動はジギタリスに対する抵抗性があると言われており、大量のジギタリスを投与しないと心室拍数をコントロールできない場合がみられます。血中濃度も臨床薬理学的治療レベルとされている 0.8~2.0 ng/ml の上限以上に上昇させないと効果がみられないという Chamberlain や Goldman らの報告があります。特に、感染症を伴ったり、低酸素状態、開胸術後などで著明です。このジギタリス抵抗性とは逆に、心房細動例は洞調律例よりも中毒頻度が多く、感受性の亢進も指摘されております。

これらの問題点を解決するためにジゴキシン維持療法下の患者を対象として、血清濃度(恒常状態下の最小濃度 C_{ss} min)と安静時1分間心電図記録による心室拍数を検討した成績を図3におみせします。血清濃度が 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 に中毒と非中毒例のオーバーラッピングレベルがみられ、2.7 ng/ml を超えますと、全例中毒になります。安静時の心室拍数が60~79を四角で囲って、これをコントロール群といたしました。

次に 2.0 ng/ml を超え心室拍数が80以上で、かつ中毒でない症例を抵抗群と定義し、図中円で囲んで示しております。それから 2.0 ng/ml 以下で心室拍数が59以下のものを感受性亢進群と致しました。これら3群間の臨床成績をいろいろ検討してみたわけです。そうしますと、血清K値などは問題が何もないのですが、ジギタリス抵抗群では、虚血性心疾患が有意に少なく、高血圧性疾患が有意に多く、感受性亢進群では基礎疾患として拡張型心筋症が有意に多く、さらに老年者に多い傾向がみとめられました。従って基礎疾患が重症になるほど感受性の亢進が生ずることが示唆されます。

心房細動の心室拍数をコントロールするために、どんどん増量していかかといいますと、Css. min で 2.7 ng/ml を超えますと全例中毒になってしまうわけですから最大限ジゴキシンをふやしても 2.7 ng/ml まで位でとめ、むしろカルシウム拮抗剤や、 β -blocker を少量併用することが心房細動の治療上妥当と思われる。さらに洞調律群のオーバーラッピングレベルは心房細動群とほぼ同一ですから、心房細動に対して別個の治療レベルを設定する必要はありません。

ここで併用例の実例を呈示します。

56歳の男ですが、血清濃度 (SDC) が 2.3 ng/ml ですが、ちょっと動きますとすぐに心拍が150~160ぐらいになりますので、朝だけ Propranolol を1錠投与し、同じスピードで歩行運動を行ってみました。(図) 115ぐらいのところでしょうか、非常に自覚症状もなくなって、それまで繰り返していた心不全による入院がなくなったという症例です。

最後に心不全に対する stepped care approach について触れたいと思います。以前、心不全に対して first choice は利尿剤が強心剤かという controversy について『呼吸と循環』に書くように言われまして、勉強いたしました。その時高血圧治療には Stepped Care Approach があり、最近では高脂血症や糖尿病でも提案されています。そこで、うっ血性心不全に対する Stepped Care Approach を考えたわけです。ところが、1984年にすでに考えた人が外国におりました。それが Hamer で表に示したうっ血性心不全に対する Stepped Care Approach です。

第1段階の治療として心房細動を合併する心不全にはジギタリスを投与し、心室拍数をコントロールします。

次に、うっ血症状が強い場合には利尿剤を投与します。

3番目として、洞調律例に対するジギタリスの作用に関しては controversy がありますが、ジギタリスを試みるわけです。従って、洞調律の場合は、利尿剤が先行することになります。うっ血が強い場合には利尿剤、あるいはジギタリスが同時に投与されることが多いと思いますが、利尿剤は患者さんを早く楽にしてあげられるという点できわめて有用であり、この投与順位は妥当だと思います。

以上の治療にも反応しない難治性心不全に対しては血管拡張剤療法が行われ、 α 遮断薬、硝酸剤、ヒドララジン、アンギオテンシン変換酵素阻害剤などが用いられます。

そして最後の治療ステップとして新しい強心薬が試みられることになります。

ジギタリスの使用に影響を与えている問題点をとりあげ、お話ししましたが、日本ではジギタリスの使われ方が少ないのではないだろうか。中毒を恐れるあまり、ジギタリスの経口剤をおかない臨床家がいらっしゃるのも、もうちょっと使っても、西ドイツみたいになるとぐあいが悪いと思いますけれども、もう少し使ってもよいのではないかと考えております。

座長：どうもありがとうございました。私も何が何でも非常にわかりやすいお話で、今回のシンポジウムの核心に近づいてきたと思うんですが、内科側としても成人と小児でかなり違うところがあると思うので、その辺を松尾先生、小児科の立場からお話ししていただきたいんですが。

松尾：実はきのう、読みました Brit Heart J. (54: 227~, 1985) がジギタリスの特集号でした。最初の Editorial のタイトルが『digitalis: where are we now?』という題でした。そのほかに今お話がありましたような changing digoxin potency and cardiac mortality in England and Wales, などジギタリスに関する論文が五、六編載っております。

これを見ますと、結局先ほどのお話と同じで、作用機序はまだよくわかっていないけれども、効

くんだということが書いてあります。

小児科領域で使いますジギタリスの範囲と適用、それから薬用量の問題を少しお話ししたいと思います。

ご承知のように、私どもが小児科領域で使いますジギタリスは、先天性心疾患、左右短絡性の心疾患、とくに乳児期に使用することが一番多いんです。例えば、VSD の心不全の発症は、早いものは生後2週間ぐらい、それから遅いものでも大抵のものが生後4週目ぐらいから心不全が発症してまいりますので、そのころから非常に適切な使い方をしておりまして、まず乳児期に心不全で死亡することはありません。VSD の乳児期の死亡の原因は、心不全というよりもむしろ呼吸不全で死亡することが多々ございますので、心拡大が起こり始めた時からジギタリスを適切に十分使ってみますと、まず乳児期に死亡するような VSD はありません。

あまり状態が悪くなりましてから使いますと、やはりそれだけ効果が少ないということから話をさせていただきますが、小児科領域でのジギタリス使用の歴史でございますけれども、昭和30年代まではやはり私たちもジゴキシンを使っていました。ジギタリス中毒でしばしば経験しました。昭和38、9年ぐらいからジゴキシンだけを使うようになりました。昭和42年ごろはまだ血中濃度ををはかれませんでしたので、臨床成績で一応ジゴキシンの導用量を決めました。実は現在でも私はその量を使うことが多いんです。先ほどの藤野先生の話と矛盾いたしますけれども、血中濃度は、ご承知のように小児は非常に高く出るものがありますが、それでも中毒を起こす例は少ないように思います。むしろ臨床症状から判断した方が、ジゴキシンの有効的な使い方ができるのではないかと考えています。

まず、昭和40年頃に決めました量（経口量）をお話しいたします。飽和量体重 10 kg 以下、0.06~0.08 mg/kg、10~20 kg、0.04~0.06 mg/kg、20 kg 以上 0.04 mg/kg かなり量が多々ございます。これは全く血中濃度をはからずに、臨床成績から決めた体重当たりの使用量であります。この方法を使用するようになりましてから、ジギタリス中毒を私経験したことがありません。あくまで乳児が中心でございましたので、臨床的

な効果は心拍数が安定するという、それから呼吸数が減少するという、それから哺乳量がふえるということを目安につくった量です。ですから、過去10年ぐらい前から血中濃度をはかるようになりましてからは、どの本もこの量より少ない量が書いてあります。

私どもが書きました論文の一番最後に、教室ではかりましたジギタリスの血中濃度を書いてございますけれども、この血中濃度をごらんいただいたらわかりますように、月齢が小さいもの、体重が大きいものも、使用量が体重当り同じでも血中濃度が違う、随分蓄積に差があるということはおわかりいただけたと思います。

最近では小児科領域ではジゴキシン以外のジギタリス製剤を使う人はほとんどいないと思います。ジゴキシンだけについてお話しいたしますが、3ページに書きました量は、血中濃度をはかれるようになりましてからの量でございまして、私たちが最初、臨床的に決めた量よりもやはり少な目になっています。それから未熟児、新生児の使用量につきましても、これよりも量が少ない論文が多々ございます。

ジギタリスの血中濃度をはかったデータは過去10年ぐらい幾つかございますが、それらは症例の多いデータではございませんものですから、一番新しい、Hastreiter (J. Pediat 107:140~146, 1985) の論文を御紹介します。症例数は644例です。それを体重 1,500 g 以下、以上、それか3カ月以下、以上と20歳までを7グループに分けて血中濃度をはかったものでございます。このデータは一目瞭然、表のこの線を見ていただくとよくわかりますが、小さいものほど血中濃度が高い。ところが問題は、先ほどちょっと藤野先生がお触れになりましたが、母体にジゴキシンを投与した場合の胎児の心臓の親和性の問題、ところが、未熟児も新生児もそうですけれども、ジギタリスを飲んでいない母親から生まれた新生児、ジギタリスを飲んでいない赤ん坊でも、ジギタリス様の物質がかなり検出されます。それまではかっている可能性があるんです。果たして本当に高いのかどうか、ジギタリス服用中の新生児とそうでない新生児の差をもっとくわしくしらべる必要があります。今後の研究課題だと思います。いわゆるジギタリスを飲んでいない子でも、ジギタリス様の

物質が検出されるという問題があります。それは書きました論文の10頁に書いてあります1976年です。(Besch, Clin Chem. 22:1168, 1976)

さきほど胎内の頻脈性の不整脈にジギタリスを使うのには非常に注意を要するという話がありましたが、ことしの6月の第2回の世界小児心臓病学会では、母体に投与しまして不整脈を治療した報告がされておりました。

それからもう一つの問題点は、VSD に対するジギタリスの効果は無効ではないかと言った人がいます。The pharmacological basis of thereapeutics, Macmilian Pub. Co. Inc p. 653~679, 1975 という人です。論文の「短絡性の先天性心疾患に対する使用はほとんどが適用となるが、初期の成績云々」というところです。1978年, J. White (J. Pediat. 92:867-870, 1978) が VSD は、要するに心臓の収縮は正常であるので、ジゴキシンが逆の効果を与えかえって障害を与える可能性がある。だから、あまりよくないんだという報告がありました。しかしすぐ反発が方々に載りました。New Engl. J Med 308:363-366, 1983 の報告を見ましても、やはり非常に効いております。データの主判定はパジューによります。私もやはり左-右短絡性の心疾患によるうっ血性の心不全には一番有効な薬だと思います。

抗心不全療法に最近では、血管拡張剤だとか、いろんな薬を使っておりますけれども、やはり初期に使用しますのはジギタリスが一番いいような印象を私はもっています。ただし、先天性心疾患でも、血流の通過障害を起こすような病変のあるものには効果がない。それからチアノーゼがあります疾患にもあまり効果がないようです。

最近あまり患者をみなくなりましたが、胎児性の心内膜弾性線維症による急性心不全、要するに心筋の収縮力を強くするという意味だと思えますが、ジギタリスの効果が非常に有効であったという印象を持っています。

そのくらいで、この Hastreiter の表が、小児科領域におきまして一番新しい血中濃度との関係でございまして、この表を見ていただければ、一番の問題点である体重が小さい、年齢が小さいものほど蓄積が多いんだということがお判り頂けると思えます。もう一つは、先ほど佐藤先生のお話に出ましたように、血中濃度が2.8以上になり

ますと、いわゆる toxicity が起こってくるものもあるようですが、血中濃度 3.0 ng/ml をこえましても、ジギタリス中毒が起こっていないものもたくさんありますし、やはり発育途上にある赤ちゃんは少し違うのではないかという印象があります。小児の中毒レベルは 3.5 ng/ml と書いたものもあります。

座長：どうもありがとうございました。

松尾：教室のデータでは一番高いのが3.145 ng/ml 中毒起こしたのは一人もいません。(表1)

座長：この量で？

松尾：ええ。

佐藤：投与方法、採血時間はどうですか。

松尾：飲みましてから6時間以降です。

佐藤：6時間だと高くなるケースが多いですね。ですから、うちでは24時間後にはかっています。

松尾：Hastreiter のデータは維持量を5日間飲んだあとで、投与後6~12時間後に採血しています。

佐藤：心不全があると、8時間後ぐらいにピークがある症例があります。

藤野：これは RIA ではかっているんですか。

松尾：そうです。

座長：それでは、今度は話をかえまして外科サイドから国立循環器病センターの藤田先生に簡単にご説明願いたいと思います。

藤田：私どもの心臓手術は、人工心肺を使って体外循環をする開心術です。生理的に循環を保つという努力をしておっても、人工循環ですから、循環生理からいえば、かなり異なった動態であるわけです。こういうこともあって、その後のジギタリスの使い方は我々も今までわかりませんでした。一般的に言われておるのは弁膜症を初め、長期間にわたってジギタリスが使われておりますけれども、手術の際には体外循環によって骨格筋内のジギタリスが放出されるということもあって、術後数時間以降から24時間以内に血中濃度が上昇する。同じ時期に重篤な不整脈を発生することが非常に多いという経験的事実から、術前にジギタリスの投与を中止して、術後24時間ぐらいは全く使わない。そこからもう一度ジギタリスをやり直すというやり方であったんですが、もう一度ジギタリスをやり直すといっても、そこにしっかり

した指標があつてやつたわけではなくて、経験的なことであつたわけです。

最近、いわゆる therapeutic drug monitoring (TDM) というのが導入されてきだして、術後の患者さんの血中レベルを調べられるということで、従来のいわゆるジギタリスの使い方とは少し変わった治療の仕方を我々術後早期にやっておるということでもあります。

私どもは手術の直後から積極的にジゴキシンを投与していくという方針をとってきております。それは、一つは強心効果ももちろんでありますけれども、むしろもう一つの作用の徐脈効果を使って、over drive pacing で患者さんを管理していく。急性期の患者さん、特に不整脈発生をむしろそれで予防して管理していくというやり方をおるわけです。手術のときには患者さんに一時的な pacing wire を全部取りつけますので、それが使えるわけでもあります。

それから心房細動の患者さんは、全例手術のときに DC ショックでほとんど洞調律、病歴の長い人はなかなか戻りにくいんですけれども、かなりの方が洞調律へ戻るといふことで、それを維持するという意味合いも含めてジギタリスを使っていくということをやっています。ですから、体外循環が終わって、一応心臓の中の修復が終わって、あとは閉胸操作に移るところからジギタリスを始めておるわけで、ジゴキシンを使っております。

それは、6時間ごとに1回 0.0625 mg を静注、術当日は大体日当たりで0.48 mg ぐらいですが、それから術後の1日目が 0.5 mg、それから2日目が 0.25 mg、それ以後は 0.25 mg という使い方をしております。

それから、いわゆる血中濃度を術後の24時間では、4時間ごとに測定してチェックしております。それ以後は朝の一定時間に、そしてジギタリスの投与が直接的に影響しない時間、それをチェックしてジギタリスを入れるという使い方をしておるわけでもあります。

そういうこともあつて、over drive pacing をジギタリスの効果で徐脈を得て、その後適正な脈拍に pacing で control するというやり方を急性期ではとってきております。ですが、術後不整脈 PVC、重篤な不整脈が出るわけですが、出たときに、それがジギタリスによる中毒か否かをチェッ

クするのが非常に治療方針に影響してくるわけです。そのときに血中レベルをチェックするのが非常に有効でありまして、PVC が出たときに、血中濃度ををはかつて、それがいわゆる中毒ではないということならば、さらに PVC に対するリドカインの治療をやつて、かつジギタリスをさらに追加して、徐脈効果を得て pacing で control していくことを一般的にやっておるわけです。それで、事実 PVC が出た症例を見まして、血中濃度ををはかつてみましたら、平均すれば大体術後の1日目、2日目、3日目ぐらいまでよくそういうのが出るんですけれども、値を見ますと、0.9 ng で一般的に中毒症状とは考えにくく、同じ時期に PVC の発生のない症例を見たら、逆に血中濃度は 1.24 ng 平均ぐらいで、むしろ高い方が PVC のような不整脈の発生がないということで、そういう意味合いで、今はそのジギタリスを徐脈効果的なものに使つてやっております。術後の急性期のやり方でジギタリス中毒であつたと思われるものは、まず経験しておりません。

私ども、急性期の管理は非常に重要であるんですが、先ほどお話があつたように、直接的な効果としては各種のカテコールアミンとか、血管拡張剤を同時に併用いたしますが、ジギタリスをこういう格好で積極的に導入しておるということでもあります。

座長：どうもありがとうございました。

術後の管理、私ども麻酔科医の立場としても非常に興味のあることですし、急性期をどういうふうに乗り切るかを経験することも多いんですが、関連するところで古谷先生からお話を伺いたいと思います。

古谷：この原稿に書いてあることになりましたが、我々麻酔科医はジギタリスを昔から使っているんですけれども、私の経験ですと昔は何となく使つており、麻酔中に使うとやはり安心できるということでは使つていましたけれども、今は麻酔中にジギタリスを使うことはほとんどなくなりましたし、また、現にジギタリスを麻酔中に使つて劇的に効いた記憶もあまりないんです。麻酔中は、ご存じのように非常に循環系の変化が早いですし、すぐ効いてくれないと困るので、ジギタリスが効いてくるまで待つていられない場合が多いわけです。そういうときにはどうしてもカテコール

アミンその他の、強い薬を使いたくなる。あるいは頻脈に対してもカルシウム拮抗薬とか、 β -ブロッカーとか、今いろいろありますので、先にそっちの方にいくというのが現実だと思います。

麻酔科の領域でジギタリスを使う場合、3つに大きく分けまして、1つは術前の麻酔管理です。特に重症心疾患をもった患者で心不全のあるような患者、あるいは心房細動の強い患者は、当然内科の先生あるいは外科の先生により、術前にしっかりとジギタリゼーションをやって管理してもらおう。これはムード的なものもありますけれども、とにかくジギタリゼーションをしておいていただくと安心して麻酔をかけられる。具体的にどうというのではないんですけれども、安心して麻酔をかけられるというのが我々の心情です。その場合にも、もしジギタリゼーションをしていないと、麻酔のとき非常に神経を使うということになります。緊急の場合は仕方がないんですが、一般的にはなるべくジギタリゼーションをしていただく。術前の適応は、さっきからお話がありましたように、内科的適応と全く一致します。要するに心不全、それから頻脈性不整脈になります。

それからもう1つは、麻酔中に使うことはほとんどないと言いましたけれども、しかし全然ないわけではなくて、やはり使うことがあります。その場合、非常に反応が遅いということで、ジギタリスをやってすぐに頻脈がとれたという経験があまりありません。このシンポジウムのために、気をつけて、ちょっと頻脈発作が起こったとき使うんですけれども、あまり効いた気配がないので、その辺の批判も仰ぎたいと思います。それから麻酔中ですと、ジギタリス中毒に関して全く診断できないわけです。だから、そういう点でも使いにくいのではないかと思います。

それからもう1つは、藤田先生の話とダブリますが、我々開心術の麻酔を非常に多くやっていますが、その場合にジギタリスが問題になります。ジギタリスを術中に使うということは一般の場合と同じようにあまり多くはないんですけれども、ジギタリスを術前に使うことは非常に多く、特に重症心不全患者の心臓手術、主として弁置換術が多いと思いますが、こういう場合には当然術前からジギタリゼーションをやっていただくわけです。開心術との関係がいろいろあるんですが、人

工心肺を回すとどうしてもジギタリスの濃度が問題となりますので、普通は2日前ぐらいにやめるというのが現在の常識だと思います。それは教科書に書いてありますし、やめないと、これはまだ意見のあるところなんですが、人工心肺後にジギタリスに対する耐容能が低下して、ジギタリス中毒になりやすい。これは低カリウムと関係するんだと思いますけれども、そういうことも言われています。また、一過性にジギタリス濃度が上がるんだという説もあります。しかし我々が血中濃度を実際に測ってみるとそれほどことはない。むしろ藤岡先生がおっしゃったように、術後下がっている場合が多いんです。我々のところは先生のところほど早くはないんですけれども、大体毎日血中濃度を測ってまして、下がり出したころ、2日目ぐらいが多いですが、ジギタリスを使い出しております。

藤田先生のところは積極的に使っていますね。

藤田：ええ。

古谷：そういう使い方は一般論的ではないですね。ちょっとわからないんですが。

藤田：頻回にレベルをチェックするのと、3日目以降は毎日やっています。

古谷：以上です。

あと、症例もあるんですが、これはまた後で時間があつたらにいたします。

座長：どうもありがとうございました。

それぞれのお立場から簡潔にわかりやすくお話ししていただきましたので、私自身も何となく全容がつかめたと思うんですけれども、まだしばらく時間がございますので、これから少しディスカッションをしていただきたいと思います。

一番最初に申し上げましたように、果たしてジギタリスはどのくらい使われているのかということがメインテーマでございまして、これに対しては佐藤先生からかなりはっきりしたデータが出てきておりますし、私ども麻酔科医の立場としては、麻酔中に使うほかの種々の薬物、あるいは麻酔薬も含めてですけれども、薬物の相互作用に興味を持つわけですが、その辺を中心にして少しディスカッションしていただければと思うんですが、藤野先生、機序は先ほどわかりやすく仮説の1, 2, さらに2の1, 2と伺ったので、私も非常に勉強になったんですけれども、基礎のお立

場から、内科、外科、小児科の現在のジギタリスの使い方に関わりのご意見ございましたら伺いたいと思います。

藤野：結局ジギタリスは鋭い剣で、しかも両方の刃を持っている。有効になると非常に有効度が高い。これは心臓の心筋収縮力を増強するということのほかに徐脈作用もあります。心房細動、心房粗動は今のところは大体ジギタリスが第1選択になっている。実際には、こちらの方が使われ方としては大きいかもしれないという気がしています。

というのは、本当に心臓の悪い患者は、弁が悪ければ弁を取りかえる。閉鎖不全があればそこを取りかえる。それからうんと悪ければ、いっそのこと全部取りかえてしまう。まあそこまですぐいってないかもしれないんですが、ただ、心房粗動、細動は、ジゴキシンにかわり得る薬が今のところはないということ、それからそう長い間使わなくても、先ほどどなたかがおっしゃっていましたが、ちょっと使うと治ってしまう。あとやめてもそのまま治ってしまうということで、しかもこれは作用機序が非常にはっきりしている。その機序は迷走神経緊張の増加で、大体多くの研究者の間で一致していて、結局最近だれも研究もしません。だから、これは間違いないんじゃないかなという気がしています。

結局は、もっと安全域の広いものがあれば、もっと使いやすいのではないかな。これはみんなが考えるわけですが、昔と違って今は手術ということが一つあって、手術までの過程、それからどうしても手術できない場合に細々と使う、この二通りがあると思います。どちらかという、手術に持っていく前過程で使っていたり、手術のときに使っていたり、うまくいけばもう使わなくてもいいという考え方に変わってきていると思います。

文献をあまり読めないで詳しいことはわからないのですが、共産圏、特にソ連ではジギトキシン、ジゴキシンの類に比してウワバインが一番よく使われているそうです。アメリカ、日本、ドイツでは、ジゴキシンが主体で使われています。臨床現場ではウワバインはこわい薬の方に入るのでしようかと逆に伺いたい気がします。

座長：佐藤先生、今のウワバインのことにつ

いて何かコメントをいただけますか。

佐藤：内科の場合、作用持続時間が短いから面倒だということが一つあります。それと内科領域ではそんなに急ぐことはそうはないんですね。ジゴキシンで代用可能なわけです。

座長：藤田先生、外科の場合は急ぐことが多いのでございますけれども、ウワバインはどうでしょうか。

藤田：各種のカテコラミンを駆使しますからウワバインは使いません。佐藤先生がおっしゃった Killip の3型、4型は各種のカテコラミンで処理します。

松尾：小児科という立場から考えましても今の佐藤先生のご意見と同じですが、ウワバインは昔使いました。使います対象が、消化不良性中毒症でショックになったものに、速効性ということでよく使ったんです。ところがジゴキシンが出てきましてから全然使わなくなりました。

それともう一つは、昔みたいにショックになるような重症の患者さんがいなくなった。ああいう患者が今でもいればまた使ってもいいと思っておりますけれども、非常に悪性の消化不良性中毒症の患者が最近はいなくなってしまったんです。

佐藤：大体ジゴキシンで間に合うんです。

座長：ジゴキシンの場合、先生の先ほどのプリントにもございましたけれども、loading-dose でなくて、non-loading-dose で、つまりかなり低いレベルでもジゴキシンの効果が出ているということですね。

佐藤：そうだと思います。

座長：そういうふうにご考えてよろしいわけでございますね。私ども、教科書的に習ったときには、飽和は絶対必要なんだ、それで維持だということとかなり使いにくかったということがあったし、そういう意味では速効性で、しかも作用時間が短いものの方が、むしろ調節しやすいと考えていた時期があったわけですね。

松尾：先ほどの佐藤先生のお話にありました Stepped Care Approach、私きょう初めてお伺いしたいんですけども、実は我々も無意識のうちにやっていたようです。例えば心筋炎の心不全には最初は利尿薬を投与する。その結果によってジギタリスの維持量を投与する。あるいは少量を使ってみる。乳児の先天性心疾患だと心拍数がふえ

てきて、心肥大が少しきている。はっきりした心不全の発症はないけれども、いわゆる pre CHF の状態にある。そういうときには、維持量を初めから使っていましたね。明らかな心不全症状があったら、飽和をやって維持量に移行するのが、効果という面では私はいいように思います。

それからもう一つ、小児科領域では特殊なケースだと思いますが、新生児や3カ月までの乳児の PSVT は、やはりジギタリスの飽和がいいようです。ジギタリスだけで止る場合もありますが、Vagal manuever (Owing reflex, 氷のうを顔にのせるなど) もジギタリス投与後やって初めて効果がある。ジギタリス投与なしで行ってもあまり効果がないものが、飽和量の3分の2量あるいは4分の2量ぐらいいきましたときに行いますと、ぱっととまります。ですから、急を要する場合、飽和は決して悪いことではないと私は思っております。特に新生児や乳児早期の PSVT は死亡の例がありますから。

佐藤：そのときは飽和量が多いのでしょうか。

松尾：普通の飽和量をやりますと、大体12時間から16時間ぐら飽和しますので、大体4分の2量か3量いったぐらいでやりますと、すごくよく効きます。

佐藤：内科の方も大体最初に眼球圧迫や頸動脈マッサージを致します。効果がないときはジゴキシンを、1筒か2筒静注して、30分ぐらいたったところでもう一回圧迫やマッサージを行うとよいことが多いようです。

座長：古谷先生にそれに関連して一つお伺いしたいんですけども、私どもは麻酔薬をいろいろ使っているわけですが、いずれも負の変力効果の強いものでございます。特に心臓疾患で麻酔をかけている場合には、そういう影響のできるだけ少ないものを使うわけですけれども、麻酔中にただいまのお話のあったような使い方は、あまりしないというお話だったと思うんですけども。その場合は、先ほどの話のように、ほかのカテコラミンがあるからということですか。

古谷：そういうことです。それから速効性だということです。ジギタリスが幾ら早いと言っても、我々静注でしかももちろん使いませんが、静注で効くには15分から30分、1時間ぐら待たな

ければいけない。その間血圧や脈拍を維持できませんので、とてもそれまで待ってられないということなんです。その点が内科的な立場と若干違うと思います。

座長：それは、術直後の管理の上においても同じだと思うんですが、藤田先生のところでは6時間後ぐらから始められるということですが、術直後に LOS の状態の場合もありますが、そういう場合は IABP 等を使うとか、あるいはほかのカテコラミンでもたせるということとございませぬ。

藤田：最大限の薬の使い方をした後、Forrester の重症度のもは IABP に入っていく。最近では IABP でもかなわないといいますが、これはご存じのように圧効果ですから、最近では流量効果の補助心臓も使うようにしています。

古谷：それにちょっと関連してくるんですけども、いわゆる予防的なジギタリス使用ということが外科領域で昔から言われているわけですね。我々も医者になったころ、これは大きな手術だから、術後に何か起こるんじゃないかということで、大きな手術侵襲が予想されるときには事前にジギタリスを使い出すということをやっていたんですけども、正常な心臓で、手術の影響として、術後に心不全が起こるんじゃないかという場合に、予想される心不全を考えて使う、いわゆる予防的ジギタリスという使い方は現在どうなんでしょうか。私、ちょっと疑問なので、もし内科の先生の意見がございましたらお願いします。

佐藤：結論から申し上げますと、この点については論争があり、結論はないと思います。実験的にはラットを、投与した群と投与しない群を分けておきまして、両方に長期にわたり運動をかけていくわけです。両群の心臓をくらべると、ジギタリスをやっている方が心肥大が強くないという実験的な成績はありますが、人間に関しては結論はないということです。

古谷：人間では恐らく効果判定が難しいと思います。手術の侵襲と簡単に言いますが、実験的以外にはできないと思います。そういうムード的な使い方を昔はしていたんですけども、今はしていないというのは一応正しいわけですね。

佐藤：予防投与と反対派の意見としては、本当に心不全が生じた場合のジギタリス療法がやりに

くということがあるようです。

それからもう一つの考え方は、例えばカウンターショックをかける必要が生じた場合48時間前にやめるとか、あるいは72時間前にやめておいた方がよいということが一般にいわれておりますが、濃度があまり高くない場合には、ほとんど悪質な VPC は出てこないという報告もあります。そういう点で藤田先生のところでは治療が非常にうまくいっているのではないかと思います。

座 長：松尾先生、ただいまの古谷先生の質問はいかがですか。

松 尾：正常者に使うというアイデアは今まで浮かんだことがなかったですね。

ただ一つ、先ほど佐藤先生のお話の中に出てきましたけれども、洞調律の心不全にジギタリスはどうなんだというお話がございました。ところが我々が診ます赤ん坊の心不全のほとんどは洞調律なんです。ですから、やはり違うのかなと思ったんですがね。

佐 藤：ドラマチックに効くのは心房細動を伴った心不全ですね。洞調律例はどうも利尿薬にくらべてはつきりしないわけです。しかし現在では、ギャロップなどはつきりした心不全症状があるものに対しては効果があるという考え方が強いと思います。不要の例に投与されている反省があるわけです。とくに年寄りの場合ですと、ジギタリス中毒の誘発因子、低カリウム血症、低酸素症などを合併しやすいため、一定濃度ですつとっておりますと、何かの拍子に中毒になりやすいわけです。効くんじゃないかと私自身は思っているんですが。

松 尾：私も、ジゴキシンを使いますときに、やはりカリウムの血中濃度は 3 mEq/l は絶対割らないようにしております。

佐 藤：我々は4.0以上に維持するよう心掛けております。

古 谷：麻酔中は血清電解質を頻繁にはかりますので、カリウムはほとんど $4 \pm 1 \text{ mEq/l}$ ぐらいで維持しますので、あまりそのことは考えたことがないですね。だから、カリウムの影響はまず考慮におかない。それが低かったら論外ですから。昔のジギタリス中毒の中には低カリウム血症が非常に多かったんじゃないでしょうか。

座 長：そうですね。それともう一つは、最近

では GIK 療法を併用することが原則的ですが、昔はグルコースばかり入れていて、K を余り補給しなかった。だからよけい K が下がっていたのだと思われます。

ひとつ確認させていただきたいんですけれども、教科書的に申しても、ただいまの古谷先生の論文、それから藤田先生の論文でも、3日ぐらい前に切っておけということですが、それは正しいと考えてよろしいんですか。

古 谷：内科的な御意見の前にちょっと、今切っておけというのはあくまで人工心肺を回すという前提であって、普通の心疾患を持った患者の手術の場合には当然続けながらいきます。

座 長：つまり心臓外科以外の場合は……。

古 谷：その場合は、全く内科的 control のまま続けます。

佐 藤：心臓手術のことはよくわかりませんが CCU では DC-ショックをかけますけれども、そのときにカリウムが出てくるため、心室細動になりやすいといわれています。しかし血中ジギタリス濃度があまり高くない、たとえば 2.0 ng/ml 以下の場合には、切らないでカウンターショックをかけて、悪性の不整脈は出てこないようです。

座 長：教科書的な私の知識なんですけれども、確かに cardio-version をやるときに先生のおっしゃったようなことで、心室細動になりやすいんだと、だから、ジギタリスの投与はとめておいた方がいいということも確かに言われています。その辺は確かに議論があつて、続けておいた方がいいんだという意見も実際にはあるんですね。

古 谷：cardio-version を考えれば当然やめるんですけれども、あまり考えないでやろうというわけです。

佐 藤：緊急の場合のことですから、考えてやれないものですからね。ただ、高いのはやめた方が間違いありません。

カリウムに関してちょっと追加させていただきますと、血中濃度からみると、中毒と非中毒例がオーバーラップするレベルがあります。このレベルの中毒群と非中毒群の臨床データを比較しますと、カリウム値には有意差がありません。内科医が一生懸命カリウムを補正しているからだと思えます。有意差がはつきり出るのは CTR が中毒群で大きいこと、心房細動で著明な徐脈になること

です。また、基礎疾患をみると拡張型心筋症は濃度が高くなくても中毒になりやすいことに注意すべきですね。

座長：今、中毒のお話が出たんですけれども、これも教科書的な知識でございますが、ジギタリス療法を受けている20%ぐらいの患者には何らかの副作用があるんだということです。実際日本の場合は、諸外国と比べて確かに少ないようでございますけれども、ジギタリスを投与されている患者さんで実際どうなんでしょうか。

佐藤：1970年ごろに調べた中毒の診断は、ジギタリス投与中にVPCなどの不整脈がみられ、投与を中止ないし減量することによって改善がみられることに致しました。中毒頻度は10.2%で、そのうちの約半数は消化器症状などほかの症状がみられません。ですから不整脈が中毒の初発症状であることに留意すべきと考えます。

座長：先ほど松尾先生のお話では、小児の場合はかなり濃度が濃くても起こしてこないわけですね。

松尾：もちろん血中濃度が高いと、ジギタリス効果は心電図で見られますけれども、それ以上進むことは余りありません。私はジギタリス使用中の乳幼児はやはり脈拍数が減少するというのを常に注意しています。例えば乳児であれば100/分を割るとか、幼児であれば80/分を割るとかで。そこが中毒の予防ということになるんじゃないでしょうか。私はそう思っています。

それからもう一つ、カリウムが低いと確かに起こしやすいのですが、幸い赤ちゃんは、果汁や離乳食の中にオレンジジュースやバナナをよく使います。あれは結構カリウムが含まれているんですね。ジゴキシンを長期使いましたが、離乳食がスムーズに入っていると、血中濃度でのカリウムは落ちてこないんです。

座長：中毒のことで、私ども一番気にするのは腎障害を伴ったものに当然多くなってくるわけですが、藤田先生の論文の中に触れていましたけれども、ちょっと簡単にコメントいただきたいと思えます。

藤田：教科書的にはクレアチンクレアランス補正するのがありますね。私のところは、一応腎不全の患者さんで中毒を見た場合に、クレアチンが1.0以上の発生率が11.3%ぐらいで、以下

の人は2.5%です。現在の投与では、クレアチン値でジギタリス量を割って与えております。一応問題なくやっております。

座長：一応注意はするけれども、そういうことを考えてやれば、かなり予防できると思ってよろしいですね。

藤田：それからちょっと教えていただきたいんですが、どの薬でも固体差は非常にあると思うんですが、ジギタリスはそういう意味では非常に特異なんですか。

藤野：だと思います。というのは、薬理ではもっぱら動物をやるわけですね。そうしますと、REPKE-Kという人がラットの肝臓の切片を使いまして、ジギトキシンのmetaboliteを調べたわけですね。そうすると、ラットは12ペーターハイドロキシレーションをやりますね。ジギトキシンからジゴキシンにする。それからジギトキソウズを1つずつ外していく。そしてゲンニンにしちゃう。ところが、ネコは一切やらないんです。12ペーターハイドロキシレーションもやらないし、お砂糖もとらない。人間は大体はネコタイプと言われております。しかも、ネコタイプの中にも若干ラットタイプもいたり、結局アルコールに強い人は肝臓の代謝機能はかなり盛んなんですけれども、そういう人と非常にお酒に弱い人ではジギタリスの代謝に差があるはずですね。

それとネコですと、例えばジギトキシンをやりますと、胆汁中に出てくるジギトキシンは大体40%ぐらいです。あとの60%はグルクナイドと硫酸抱合がほんのちょっとです。結局大部分が水溶性代謝物になって胆汁中に出てきます。抱合物は作用が大体ないのが常識です。

そういうことですから、肝臓の抱合能力の弱っている患者や肝臓が悪い患者は、ともかく早い時期に中毒になってしまう。次に腎臓も中毒発現に大きな意味をもっています。例えばモルモットは片方の腎臓をしぼっても致死量はそんなに変わりませんが、ネコでは片方の腎臓をしぼると致死量が大幅に減ります。ネコでは腎臓がジギタリスの排泄と密接に関係しているからです。動物間でかなり違います。ラットは、肝臓も腎臓も大変能力が大抵、大量のジギタリスに耐えられます。個体差が大きく、中毒の発現する血中濃度にも若干差があるようです。

それからもう一つは、ジギトキシシンもジゴキシシンもかなり血中の蛋白と結合します。蛋白結合の程度も動物によって若干違いますし、その辺もかなり関係してくると思います。だから、栄養状態のいい人と悪い人が関係するということはあると思います。

藤 田：実際使われるとき、新生児期ではかなりの注意をなさるんですか。

松 尾：注意はするんですけども、うんと量を少なく使えば効果がないわけですよ。やはり少しづつふやましてね。

藤 田：新生児期の腎の成熟度は？

松 尾：やはり関係はあると思います。しかし個体差があると思うんです。同じ量を使っても、徐脈になってくる例がありますし、同じような条件でもそうじゃない例もあります。ですから、腎臓の成熟度、代謝の問題もあると思いますし、ジギタリスを使用する患児の低酸素症とかその他のもろもろの病態生理が極めて重要な役割をしていると思います。

座 長：それは私が伺いたいひとつだったので、低酸素症とか酸塩基平衡が乱れている場合には問題があるだろうということがあると思います。特に新生児の場合には、それが大きい。先ほど呼吸管理がということを言われたのですが、低酸素症のときにはそうなるというのはどういう機序なのでしょう。

藤 野：心臓が収縮するというときには酸素を使いますね。それで、結局心不全というのは代償不全になるわけですね。例えば正常の大きさの心臓が働いているときの収縮力を1とします。そうすると、心不全が起きている状態は、代償するときにはどうなっているかといいますと、充満圧が大きくなる、そうすると心筋が伸びます。スクーリングの法則で、心筋が伸ばされれば伸ばされるほど収縮力が大きくなる、これが代償なんですけれども、ある程度以上になりますと、逆に収縮力が下がってきます。これが代償不全です。

それともう一つは、充満圧がどんどん高くなってきますと、いわゆる呼吸不全が起こってきて、そうすると酸欠が起きてきます。そうするとがたがたっと心拍出量が減ってくる。例えばこれにジギタリスをやりますと、非常に低い充満圧で、正常と同じだけの収縮が起きて心拍出量をふやせま

す。結局は不全になった、代償できなくなった状態をジギタリスは代償状態に戻します。しかも酸素消費の増加はありません。この辺がジギタリスのユニークな作用です。例えばカテコールアミンですと、どんどん酸素を使ってしまう。それから新しい PDE 抑制薬もどうしても酸素消費がふえてきます。心不全で酸素不全が起きたときにはそれで終わりつまり心停止になります。そういう不全状態になった心臓をある程度戻してくれる薬は、やはりジギタリスしかないだろうという気がします。

佐 藤：内科では肺性心の場合、著明な低酸素状態となり、ジギタリスに対する過敏性が增大します。その機序としては、酸塩基平衡の異常、低カリウム血症などの関与も推測されていますが、明らかなことは、低酸素血症により、交感神経系の活動が亢進し、内因性カテコラミン濃度が上昇することによって、ジギタリス過敏性が增大するわけです。すなわちジギタリスとカテコラミンとの相互作用のためと考えられています。

ドパミンを併用しますと利尿作用によって、血中や心筋内ジゴキシシン濃度は低下しますが両剤の相互作用によってジギタリス不整脈が起こりやすいといわれています。

藤 野：確かにそうなんです。結局、ジギタリスが有効に働いている時期は Vagotomie (迷走神経緊張症) なんです。中毒が起こるときには間違いなく交感神経緊張が出てくるんです。だから、ジギタリス中毒というのはカテコラミンの感受性を高めている。唯一の治療薬といえますか、早目にやって効くのはプロプラノロールとかカルシウム拮抗薬とかでしょう。ジギタリス中毒は、何を監視すれば防げるかというところを的確にチェックできれば、まず大丈夫ではないかと思います。

松 尾：正直に申し上げまして、未熟児、新生児の心不全心に対するジギタリス使用量は、確立されていないと考えていいと思います。

佐 藤：新生児と老人はジギタリスに対して過敏であるとされていますが、新生児についてはお聞きしようと思って来たんです。

松 尾：どのような新生児に心不全心がみられるのか？、トロント小児病院の成績ですけれども、3分の2が構造上の異常のある心疾患である。3

分の1が nonstructural heart disease である。その非構造的な心疾患というのは、何があるかと申しますと、仮死、動脈管閉鎖遅延プラス呼吸器疾患、胎児循環持続症、低血糖、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、それから hyperviscosity 症候群などがあります。そういうので心不全が起こるわけです。そういうものに対するジギタリスの効果はどうか、いろいろ問題があると思うんです。さっきの腎臓の成熟度の問題だとかいろいろなことを考えますと、心不全のおこった背景を考えて、ジギタリスを使うかどうかをきめなくてはならないと思うんです。

佐藤：ジギタリスを用いる場合には、その適応があるか、中毒の誘因（作用に影響を及ぼす因子）はないか、十分にチェックすることが重要ですね。

座長：そのことで松尾先生にお伺いしたかったんですが、フェノバルビタールとか、フェイントインとかスピノロラクトンが enzyme induction を起こすと言われているわけですが、実際先生がお使いになるときに、そういうものと一緒に使う場合があるわけですね。

松尾：あります。

座長：そういう場合、もちろん注意されてお使いになっているんでしょうね。

松尾：もちろん注意して使っております。利尿薬の面を申しますと、ループ利尿薬とカリウム蓄積性利尿薬と併用することが多いんです。私は利尿薬を使う一つの目安として、うっ血症状が強い例にはジギタリスとともに併用いたします。併用します場合に、ループ利尿薬だけ使うことはまずありませんので、初めからアルダクトンみたいなものと併用しますから、あまり今まで問題になったということはありません。ただやはり、心筋自体の機能の抑制されている急性の心筋炎などには最初はジギタリスを使わずに利尿薬から入っていきます。

佐藤：内科も全く同じですね。拡張型心筋症は非常に敏感ですから、濃度が低くても中毒が起こります。

松尾：ですけれども、例えば利尿薬から入りまして、これで効かないから今度は血管拡張薬を併用してみようと、例えばプラゾシンなどを使ってみます。やはりそれでも効果がない。それでは

ということでジギタリスをちょっと併用するときわめて有効なことがあります。やはり、やられていた範囲によるんでしょうけれども、全体がやられてしまいますと死亡するでしょうから、健全な範囲以上の心筋が残っている限り、私はジギタリスは効果があるのではないかと考えています。

藤野：確かに Withering という人が一番先に、Account を書く10年ぐらい前から使っていたのです。少しずつ小さな論文は出していたのです。その論文を見た内科医がどんどん使っていたら、かなり死んだそうです。8人ぐらい死んで、その中に2人ぐらい有名な政治家がいたため、“Withering は山師だ、効きもしない薬を効くと言って、あれは毒だ”と言われて、たたかれました。それで書いたのが彼の初版本です。要するに、症状を限定すればジギタリスはよく効いて、中毒も起こさないで済みます。それが水腫です。彼の言っている水腫というのは、心臓性水腫のことだったのです。腎臓が悪いのにも、あのころ利尿薬がないものですから、効いていたらしいんですね。

佐藤：心房細動のことも書いてありますね。不規則な、絶対性不整脈という表現があります。

藤野：そして、肝臓で水腫を伴っているような患者は死ぬと。だから、人ではかなり肝機能のいかんが、ジギトキシンの中毒発現に効いてきます。それから、ジゴキシンの場合は腎臓経由で、犬ではかなり排泄されます。人もかなり腎からの排泄があります。しかし人は犬ほどは出ていきにくいんです。

座長：古谷先生にお伺いしたいんですけど、これも薬物の相互作用の一つですけども、気管内挿管時にサクシールコリンをジギタリスの飽和されているような患者さんに、使った場合に不整脈が出たという経験は、先生ご自身ご自身ですか。

古谷：その因果関係はわからないんですけども、10年ぐらい前までは心臓の麻酔に、いわゆる急速導入といって、ラボナールとサクシンでやっていた時代があるんです。そのころは時々心停止を起こしました。ここ10年ぐらいは、急速導入はやらない。というのは、サクシン自体が不整脈を起こしやすい薬ですから、もしもジギタリスが

過剰にっていたら、薬理的な作用は知りませんけれども、相互作用が当然あると思うんです。現在では、麻薬、その他の薬でゆっくりと導入して、パンクロニウムのような筋弛緩薬を使って、非常に循環系が安定した状態で気管内挿管しますので、サクシンは使わないのです。それから絶対に導入時の心停止はなくなりました。だから、やはりサクシンは嫌な薬です。

座 長：Kの遊離が一番大きな関係だと私は思うんですけれども。

古 谷：恐らくそうだと思います。そういうことは関係すると思います。

座 長：それから、吸入麻酔薬のハロセンとかエンフルレンとか、先生のところはあまりお使いになっていないにしても、かなり心臓の働きを抑制すると思います。

古 谷：そうでもないんですけれども。麻酔薬とジギタリスの関係はいろいろあるのではないかと、テーマをもらってから図書館へ行って調べたんですが、文献がさっぱりないんです。10年ぐらい前までは幾つかの論文があるんですが、最近10年はゼロです。それがあまり話題にならなくなったというのは、ひとつは麻酔法が変わったこと、もうひとつはもちろん麻酔学が進歩したことです。実験的には、かなり高濃度のジギタリゼーションをしておいた犬にハロセンをかかせますと、ハロセンがカテコラミンの心筋感受性を高めますので、異常に不整脈を誘発しやすい。だから、ハロセン麻酔でも、ジギタリゼーションが中毒までいなくても、強い場合には、不整脈を誘発する因子になるのではないかと。しかし一般に、麻酔薬にジギタリスが悪いかというと、そういうことはなくて、むしろハロセンはご存じのように心筋の抑制がありますので、ジギタリゼーションをやっておくと、むしろ心機能を高めます。ですから、あくまで濃度の差ではないかと思うんです。ジギタリスが適量で麻酔薬と共同的に働く場合には、むしろ心機能を増強して悪いことはない。しかし、ジギタリス中毒に近いような状態では麻酔薬と非常に強い相互作用を起こして、不整脈の誘因になるのではないかと。そのぐらいのことしか文献を見ても書いてないんです。最近ほとんど文献がないのは、麻酔法が非常に変わったということだと思います。

座 長：そういう薬物の心臓に対する作用もわかってまいりましたし、カテコラミンのことも含めて。

古 谷：そうですね。特に、麻酔というのは非常に鎮静作用がありますので、そういう刺激が少ないのではないかと思うんです。

座 長：私個人としても、ハロセンにしてもほかの麻酔薬にしても、心臓に対して抑制的に働くのでジギタリスには正の効果があるのですから、相殺されるだろうと思いました。あるいは、実際には、効果発現が使って15分、30分かかるにしてもいいのではないかと、実験的にやろうと思ったこともあるんですが、あまり効果が出なかったのも事実です。そんなことをしているうちに、ドパミン、ドブタミンという新しいタイプのカテコラミンが出てきて、その方がより速効的だし調節性もいいということで、全然興味がなくなってしまうということもあるわけです。そのようなわけで、そういう文献が最近減ってきているんだろうと想像するわけでございます。

それぞれ興味のある点は出てきたと思うんですが、ほかに古谷先生、特別おもしろい症例があったらご紹介ください。

古 谷：症例ですが、藤田先生にご意見を聞きたいと思うんですけれども、外科以外ではあまり興味がないかもしれません。さっき麻酔中にはジギタリスを急速に使うことは少ないと言いましたが、心臓外科の麻酔で時々使うことがあるんです。ただし、その場合にジギタリス中毒との関係があつて、使い方が難しいという1例を、先週ちょうど自分で麻酔をかけて非常に困った症例がありますので、ご紹介したいと思います。うまくいった例は原稿に2つほど書きましたが、うまくいったのは当たり前なので。

60歳ぐらいの男の人ですが、ARでAVRの手術をした患者さんです。心不全があるために、術前ずっとジギタリゼーションをやっております。たしか術前のジゴキシン血中濃度が1.7か1.8 ng/mlぐらいだったと思います。ですから、非常に有効な濃度で、いわゆる限界域に入るため、若干高いかなという気もしますが、そんな程度です。麻酔は今はやりのフェンタニール大量麻酔と笑気麻酔で、導入も非常に順調について問題なかったわけです。ちょうど人工心臓が回る直前、

キャニキュレーションの準備を始めたころ、PSVT (paroxysmal supraventricular tachycardia) がきまして、血圧が途端に60ぐらいに下がっちゃった。大変だということで、何かしようと思ったんですが、とにかく心臓外科医のしりをたたいて、早く回してくれということで、2~3分ですぐ人工心肺を回してくれたので事なきを得たんです。その原因はちょっとわからないんですけども、患者さんに今までそういうことが起こったことがないので、あるいはジギタリスがちょっと高かったのかなという感じもしますし、あるいは心臓をいじったことが何か刺激になったのか、よくわからなかったんです。

それから、人工心肺が回っている間はもちろん問題はなく、2~3時間でAVRが済みまして、weaningも型通りにリドカインとドパミンの点滴を使ってうまくいったわけです。非常に調子よかったわけです。ところが、人工心肺をはずした後、止血したいというので、恐らく右房の後ろの方だと思うんですが、心臓をちょっとひっくり返したら、またPSVTになりまして、血圧が60ぐらいに下がったんです。あわてたんですが、とにかくまだpacingもつけていませんので、ネオシネジンがいいという文献もあるので使ったんですけども、あまり効果がない。DCはすぐ使えますので、DCをかけてもらったら1発で治りました。これは当然といえば当然かもしれません。その後も、Swan-Ganzカテーテルを挿入操作中、恐らくどこかをつついたんだと思うんですが、またPSVTが起きました。そこでももちろんpacingをつけましたけれども、その間に、とにかく血圧が下がったので、アンチレックスとかベラパミルとか、カルビスケンとか、いろいろ試行錯誤しながら使ってみたんですけども、ほとんど反応がないんです。ジギタリスはもちろん考えたんですけども、15分間も血圧60のまま維持できませんし、また1.7というジギタリスの血中濃度が若干中心にあったので、ジギタリスを使わなかったんですけども、この場合、断固使った方がよかったのかどうか、御意見を聞きたいと思います。それから結果的には、先生のおっしゃった心房のover-drive pacingを行えばいいと、本当に1分ぐらいで治ってしまいました。その後は、pacingしておりますから今度起こったらこれでとまるん

だということがわかったので、胸を閉めたんです。どうでしょうか、ご意見は、ジギタリスが効くと思いますか。あるいは、ジギタリス中毒の可能性もありでしょうか。

藤田：やはり、1.8 ng というのは我々から見ればちょっと高い。

古谷：ちょっと高いですね。いつもこんなに高くないんです。たまたま高かったんで、ちょっと心配したのですが。

藤田：それは非常にirritableであったのと、manipulationは最大の不整脈の原因になりますから、それはできるだけ触らないことです。それから、手術が終わってそういうのが起これば、むしろ、もう一回体外循環をやるべきです。かなり遊ばせておけば、そういうirritabilityは鈍ってきます。

古谷：あまりにも血行動態がいいものですから、PSVT以外は全然問題ないんです。それが起こったときに血圧が下がったのであって、あとは血圧を130ぐらいに維持してしまっていて、人工心肺を回すという元気はその状態では起こらなかったんです。

藤田：このような症例ではたとえ短時間であっても、すぐもう一回体外循環をやるのが一番有効だと思います。

古谷：もちろん10分も20分も待っていたわけではなくて、すばやく戻って、ショック状態は長くはないんです。ただ人工心肺を回さないとすればそういうとき何がfirst choiceの薬かなと思って。いいとわかっているけども、ジギタリスはとにかく間に合わないんです。

佐藤：内科の方で申し上げますと、ジギタリス不整脈として上室性頻拍症はあまり起こりません。いじったことが一番大きな原因ではないでしょうか。物すごく過敏な状態になっていますから、ジギタリスはこれ以上やらない方がよいと思います。

座長：では、体外循環を回すのが一番なわけでしょうが、ほかに何か手段は、あるいは第一選択の薬はいかがでしょうか。

佐藤：やはり、pacingでやるのがよいのではないですか。

藤田：結果的にはそれが効いていますからね。

古 谷：その pacing がいいということがわかったので、安心して胸を閉めたわけです。

座 長：もし pacing が間に合わないときはどうしますか。

古 谷：それはもう回すしかないのではないですか。

座 長：回すこともちよっとできない場合、薬として何かありますか。

佐 藤：術後はジソピロマイドなどはぐあいが悪いですか。

古 谷：ジソピロマイドは、そのとき使う余裕がなかった。

佐 藤：上室性ですから、そうしたらプロカインアミドは？。リドカインはだめですね。ベラパミルは上室性に効果があります。

古 谷：ただ、PVC も時々出ていましたので、リドカインは併用しました。ベラパミルも使いました。

座 長：量はどのくらい使われたんですか。

古 谷：薄めて 1 mg 位を 1～2 回つかったんですけれども、あまり反応がないので、やめました。

佐 藤：そうしたら、pacing が一番いい。

古 谷：結果的にはこれでよかったということですか。

座 長：非常におもしろい症例をいただきました、ありがとうございます。

藤 野：ただ、言えることは、心臓というのは非常に丈夫です。例えば、ネコの心臓を切り取りまして、取り出したときによく血液だけは抜いて、酸素を飽和して摂氏 4 度に入れておきますと、3 日たつても乳頭筋が動きます。カエルですと、2 週間ぐらい冷蔵庫に入れておいて出してくるとやはり動きます。ということは、骨格筋も丈夫ですけれども、特に低温にしてさえおけば、心臓というのはほかの筋肉より、かなり丈夫です。だから、人工心臓とかやりますけど、あまり怖がらないでゆっくりやっても大丈夫ではないかと。ネコですと、電気刺激さえしておけば、3 日ぐらい、ただの Tyrode 液の中でちゃんと動いているわけです。

松 尾：ですけど、人工心臓というのは、赤ん坊の使用例を見ますと、長く回したのはよくないですね。絶対よくないです。

座 長：そうですね。

古 谷：それともう一つは、もともとの心臓が極端に悪いですから。わりあい健康な心臓が丈夫なのは当然ですけれども。

座 長：種族の差もあり得るでしょうし、それから背景になる因子が複雑でございますから、一概に言えないところも多いかと思えますけれども、非常におもしろい臓器であることは事実だし、私どももその点興味を持つわけです。それと同時に、ジギタリスという薬物が実におもしろい薬物であることは確かなようでございまして、それがゆえに 200 年間使われてきているということも言えると思うんです。

本日はいろいろな立場からお話をいただきました、もし外に質問がございませでしたら、私、佐藤先生に伺いたいんですが、1971 年のアメリカの使用頻度と申しますか、処方されたジギタリス、私の知る限りでは 1970 年で 7 番目の処方だったわけです。80 年になりますと、4 番目になっているんですが、日本の場合、その辺の傾向はどうでしょうか。

佐 藤：100 床以上の大病院と 100 床未満の病院を調べたものがありますが、1 番目に決してジギタリスはこないんです。大病院の方は利尿薬ジギタリスの順ですが、100 床未満の病院はほかの薬が心不全に対してもっとも使われています。製剤別にみますと大・小病院の別なく、coenzyme Q10 の使用頻度をもっとも多くなっております。

座 長：全体的な傾向としては、やはり使用頻度はふえているのでございませうか。

佐 藤：数といたしましては、ちよっとふえていると思います。

座 長：でも、それほどふえてはいないですね。

佐 藤：それほどふえてはいないだろうと思います。話を伺いますと、中毒が怖いので経口剤は持っていないという先生方もいらっしやる。心不全や心房細動など適応を確認し、もう少し使ってもよろしいのではないかと思います。ただ血清カリウム値には十分注意された方がよい。それから老人では腎機能が低下したり、体重が減少しますのでジゴキシンやジギトキシン半錠で十分なことが少なくありません。

藤 田：ふえてきた基礎疾患というのは、何かあるんですか。

佐 藤：細かいことはわかりませんが、やはり

虚血性心疾患や老化に伴う弁膜症などではないでしょうか。

松尾：小児科領域では、私は少し使用範囲はふえているのではないかと思います。一つは白血病だとか悪性リンパ腫だとかには使用することがあります。つまり、抗ガン剤の心毒性の問題です。抗ガン剤を使います場合に、予防的にジギタリスを使う人もいます。いわゆる、心筋のダメージが来ない前に使おうという。その効果ははっきりしていないみたいですが、悪性腫瘍みたいなのに使う機会がふえてきたので……。

座長：そうすると、今までに適応でなかった領域で使われているものが出てきたということで、小児の場合には総体的にはふえていると考えてよろしいわけですね。

松尾：ただ、総体的には出生数が減っているかもしれません。最近子供が減りましたから。

藤田：心筋梗塞に対する使い方なんかはどういうふうに。

佐藤：梗塞に対するジギタリスの使用に関しても、先ほど申し上げましたように論争があります。急性梗塞に伴う心不全にはむしろドブタミンやドパミンを使うことが多いと思います。急性期を脱して強心薬が必要な場合はジギタリスに切り換えることとなりますが、この場合の長期投与に関しても見解の一致を見ておりません。簡単に申し上げますと、ジギタリス長期投与群の予後がよくないのはジギタリス中毒のためと考える説と元来心機能がわるいためと考える人がいるわけです。心房細動を合併する場合にはジギタリスが用いられますが、二次的な腎臓機能低下を考慮し、使用量は少なめにすることが原則的です。

藤野：それともう一つは、心筋梗塞になりますと、酸素需要がふえると Anfall になりますね。ジギタリスというのは、心筋の収縮を高めますから、どうしても酸素需要がふえる。その辺もあるのではないのでしょうか。

座長：それは、梗塞部位が拡大する可能性があるという、先ほどの Killip の分類で示されたように考えてよろしいんでしょうね。

藤野：治そうと思ったら死んじゃっています。

佐藤：そういうのもあると思います。

藤田：もう一つ教えていただきたいんです

が、先ほどのお話にも出てきたんですが、妊婦に対する使い方。我々のところでは、例えば心臓を手術したお母さんが子供を求められた場合、胎児に異常な……。

松尾：先ほど藤野先生のお話にもございましたけれども、やはりこれは血清蛋白との結合が少ないので胎盤経由でかなり移行するみたいです。母体にジギタリスを使用したために胎内で死亡したという報告もあります。

藤野：親和性は10倍以上お母さんより多いわけですから、けた違いにたくさんのジギタリスが胎児の心臓に固着します。普通は心筋というのはジギタリスに対して非常に親和性が低いので1%以下ぐらいです。胎児は10%ぐらいいっちゃう。だから、胎児というのは鈍感だからそこまでいけるのか、この辺はよくわかりませんが、とにかく非常にたくさんのジギタリスが胎児の心臓にいけます。

藤田：そうすると、妊婦に対しての投与は……。

松尾：かなり慎重でなくてはならないと思うのです。

藤野：12週といますから、満3カ月までの胎児はそうです。だけど、30何週かで、生まれる間際は大体普通の赤ちゃんと同じ寄りになります。

松尾：ある報告によりますと、妊娠後期の使用が、もちろん胎児の PSVT に使っているんですけども、胎内で死亡例があるんです。ですから、使うときには相当慎重でなければならない。

座長：量も少な目ということですか。

藤野：量も少な目に。

藤田：そうすると、一般に維持量を投与されていた婦人が妊娠した場合は危険ですか。

藤野：少なくとも、3カ月までは危ないです。あまり使わない方がいい。ただ、3カ月までは妊娠それ自体に気づかない母親もあり、わからない場合もあるんです。だから、可能性のある婦人には気をつけなさいということになるんです。

佐藤：そのときは、ジゴキシンとジギトキシンではちがいがありますか？。

藤野：それは知りません。

佐藤：ジギトキシンの方が脂溶性ですから多いのでしょうか。ヘルベッサも胎盤を通ること

になっていますね。

藤 野：ただ、このデータは、ジギトキシンでしかやられていません。ジギトキシンで Okita がやった実験しかなくて、それ以後この手の実験はできませんから。

佐 藤：1940年代の研究ですね。

藤 野：そうです。あれしかないということです。

松 尾：藤野先生、これに Pinsky J. Pediat. 96:639-642, 1979 にある論文を載せておきましたけれども、やはり在胎32週未満とそれ以後では新生児の血中濃度が随分違うんです。妊娠の32週の以前と以後では、32週以前の方がうんと高くなるわけです。

座 長：では、時間も大分迫ってまいりましたし、私の不手際でポイントが随分ばらばらなところがございますが、本日は有意義なお話を伺えて、

私自身としても非常に勉強させていただきました。ジギタリスというのは、本日のお話しでは今後も使われていくことは間違いないようでございます。ということは、私ども麻酔科医の立場からしても、それを使われた患者が麻酔の場に来ることがかなりあるだろう。それから ICU,あるいはCCUでも使うことはあるわけですから、従来よりは減ることがないのは事実だと思うのです。また、「循環制御」を読んでくださる方たちがジギタリスに対してかなりの理解者になり、ジギタリスを使おうという気持ちにはなるかもしれません。中毒が恐ろしくて使っていなかったということは、事実あると思うのです。そういう意味から、かなり有意義なディスカッションができたのではないかと思います。本当に本日はありがとうございました。

* *

* *

* *

* *

* *

* *

* *

* *

* *

* *

* *

* *