

## 特集

## ジギタリスと利尿薬

佐藤 友英\*

## はじめに

無症候性の左室機能低下例に対しては、虚血性心疾患を基礎疾患とすることが多いため喫煙や肥満を是正し、高脂血症や高血圧に対する治療を行い、心不全症状の出現を予防するために ACE 阻害薬の投与を試みる。症候性になった場合には、運動制限や食塩制限を開始し、NYHA II 度の後半から病態に応じて、例えばうっ血（水分の貯留）が明らかな場合には、ループ利尿薬を、頻拍型心房細動を合併する場合には、ジギタリスを投与する。しかし、慢性心不全の薬物療法としては、通常これらに血管拡張薬、特に ACE 阻害薬の 3 者を併用することが臨床上多い。

本稿では、著者に与えられたテーマが慢性心不全に対するジギタリスと利尿薬であるので、これらに関する最近の進歩や問題点について述べることにする。

## ジギタリス

## (1) 新しい作用機序（“神経ホルモン調節薬”としてのジギタリス）

従来、ジギタリスは陽性変力作用と主として迷走神経緊張の亢進による徐脈化作用によって心不全を改善するものと考えられている。

近年 digoxin により健常人をはじめ高血圧や心不全の患者で血漿レニン活性などの抑制がみられ、新しい作用機序として注目されている（図 1）<sup>1)</sup>。報告者はジギタリスがレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の抑制を生じ、心不全による末梢血管収縮や Na と水の貯留に有効であり、この効果を作用機序に追加すべきことを強調してい

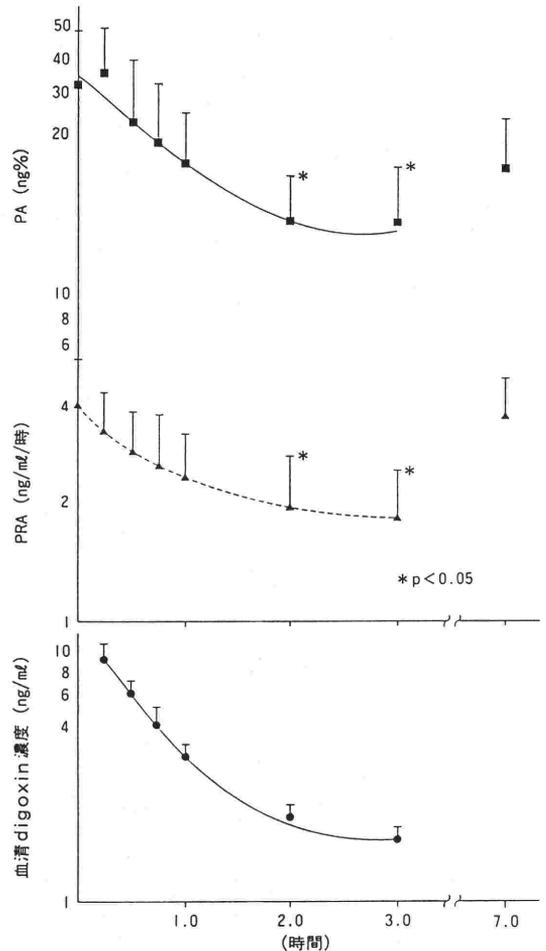


図 1 慢性心不全例に digoxin (0.5 mg) 静注後の血漿レニン活性と血漿アルドステロン濃度の推移。静注後 3 時間で両者とも最小となり、有意差 ( $p < 0.05$ ) が認められた。7 時間で前値に戻った。

PA：血漿アルドステロン濃度，PRA：血漿レニン活性

\*帝京大学医学部第二内科

る。

また、ジギタリスは心不全により低下した圧受容器の感受性を ACE 阻害薬と同様に改善することが近年証明された<sup>2)</sup>。この作用もまたジギタリスの心不全に対する新しい作用機序として追加すべき事実と考えられる。なぜ圧受容器の異常が生じるかは不詳であるが、実験的心不全において Na-K ATPase ポンプの過剰な活性化によることが知られており、ジギタリスはこの抑制や直接的な圧受容器の刺激によって、その感受性を改善するものと考えられる。

さらに、ジギタリスは図2に示したように遠心性交感神経活性（血清ノルエピネフリン濃度）を cedilanid-D 静注後早期かつ迅速に低下し、血行動態上の改善に先行することが報告されている<sup>2)</sup>。これはジギタリスが直接的に交感神経緊張の亢進を低下する可能性を示唆している。

ouabain は培養心房心筋から心房性 Na 利尿ペプチド (ANP) の分泌を増加することが知られている<sup>3)</sup>。また、臨床的にも digoxin 投与によって血漿 ANP 濃度が増加する事実が散見されてい

る。

したがって、現在ジギタリスを“神経ホルモン調整薬”とみなす考え方も存在する<sup>4)</sup>。

(2) 洞調律心不全例に対する有用性の再評価

ジギタリスにおける長期投与時の有用性は心房細動を合併する心不全例に対しては異論がないが、洞調律例については、かなり昔から疑問があった。1970年代に小規模ではあるが、多くの投与中断試験が行われ、これに一段と拍車がかかった。心房細動例に比べて心不全の増悪する頻度が少ないためである。1980年代になると、小規模ではあるが、digoxin とプラセボによる二重盲検比較試験が行われるようになり、III 音が存在し、左室の拡張や駆出率の低下が明らかな洞調律例に有用なことが確認された<sup>5,6)</sup>。

さらに、ジギタリスの有用性を明確にしたのは、皮肉なことにも短期血行動態上の著明な改善より、強力な“新しい強心薬”として期待を担って登場した PDE 阻害薬の長期にわたる検討からである。milrinone に関する digoxin およびプラセボとの二重盲検比較試験<sup>7)</sup>によると、両薬とも運動耐容能

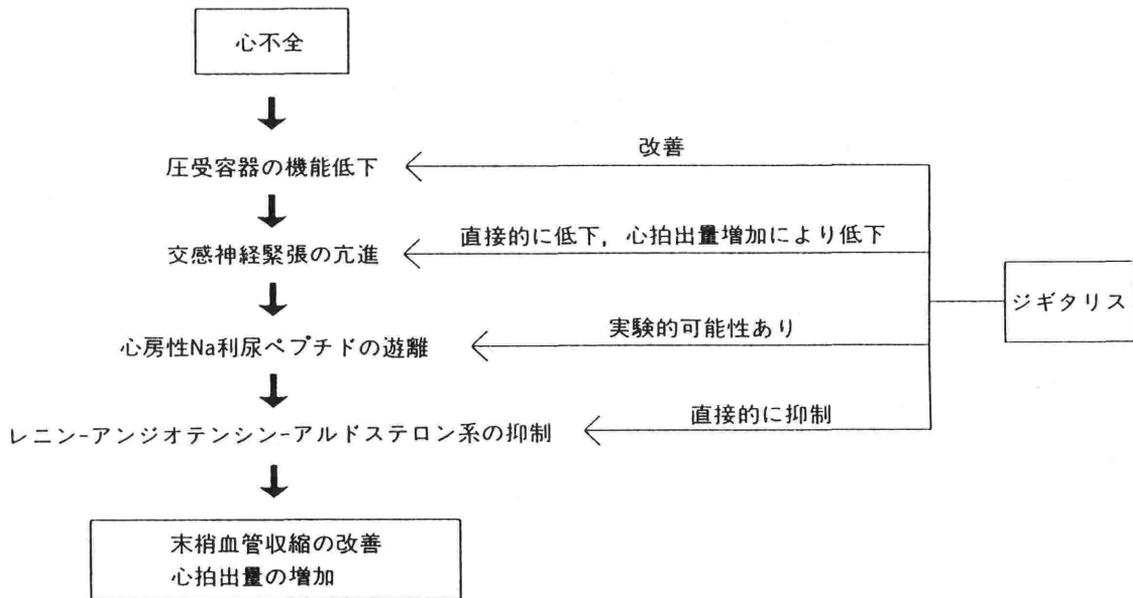


図2 心不全における“神経ホルモン調整薬”としてのジギタリス  
ジギタリスは圧受容器機能を改善し、交感神経緊張を低下する。さらに、心房性 Na 利尿ペプチドの分泌を促進し、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系を抑制する“神経ホルモン調整薬”として作用する。

や心不全症状を有意に改善したが、milrinone 単独投与群と digoxin 併用投与群の両者は digoxin 単独投与群より勝っていなかった。milrinone を投与すると、心室不整脈を生じやすく、digoxin 単独投与群の成績が最も良好であった。

次に、重症心不全例に milrinone の長期投与を計画した PROMISE study<sup>8)</sup>によると、digoxin や利尿薬を基準薬としたプラセボ群よりも死亡率や副作用の頻度が有意に多く、予定よりも早く試験を中止した。以前のβ刺激薬の検討と同様に PDE 阻害薬の投与はあたかも駄馬にむち打つ感があり、残存する心筋を消耗させてしまうようである。むしろ、基準薬として用いたジギタリスの有用性が再評価された次第である。

最近報告された RADIANCE Study<sup>9)</sup>では、digoxin、利尿薬、ACE 阻害薬 (captopril, enalapril) の併用により症状の安定している洞調律の軽・中等症心不全 (NYHA 分類 II, III, 左室駆出率 ≤ 35%) 178例を無作為二重盲検法により digoxin 継続投与群 (85例) と digoxin を中心したプラセボ投与群 (93例) に分けて12週間経過を観察し、digoxin が果たして有用か否か検討した。プラセボ投与群では心不全の有意な悪化がみられ、相対的危険度は5.9倍であった。さらに、運動耐容能の低下、QOL スコアの悪化、左室駆出率の減少、心拍数や体重の増加に有意差が認められた。

同様の検討を行った PROVED Trial<sup>10)</sup>の結果も同じであり、収縮不全が明らかな洞調律慢性心不全例に対するジギタリスの有用性は明白なことが結論される。

### (3) ジギタリスは患者の長期予後を改善するか？

現在、抗心不全薬の有用性は患者の長期予後を改善するか否かを目的としたプラセボ群との大規模二重盲検比較試験の成績に基づいて評価されている。この点に関するジギタリスの成績はまだ存在しない。しかし、現在米国、英国、カナダなどの多施設が参加し、中等症ないし重症慢性心不全約7,000例を対象として利尿薬や ACE 阻害薬などの基準薬のほかに digoxin かプラセボを無作為に投与し、長期予後に及ぼすジギタリスの効果を評価する大規模二重盲検比較試験<sup>11)</sup>が進行中である。すでに1993年12月にエントリーを終了し、2年間の追跡調査を行い、1996年にその結果が発表される予定である。おそらく有効と考えられるが、

詳細な成果が待たれる。

### (4) ジギタリス血中濃度モニタリングより判明したこと

血中濃度モニタリングの普及によって、digoxin では、図3に示すように血中濃度が2.0 ng/ml を越すと治療効果の増加度は減少し、逆に中毒頻度が著明に増加することが明らかとなった。治療効果は上に凸の曲線を描き、2.0 ng/ml を越すと頭打ちの状態となるが、濃度が低くても症例によって有効である。

通常の治療レベルは、digoxin や metildigoxin では、0.5(0.8)~2.0 ng/ml、digitoxin では、10(15)~25 ng/ml である。digoxin や metildigoxin 2.0 ng/ml 以上、digitoxin 25 ng/ml 以上の場合には、中毒かまたはそれに近い状態と考えるとよい。しかし、絶対的なものではなく、中毒の誘因があると、治療レベルやさらにそれ以下でも中毒が生じうる。後述するが、高度な心機能低下例や低K血症などを伴う場合には、特に留意する必要がある。

血中濃度モニタリングに加え他の抗心不全薬の出現も相まって、ジギタリスの投与量は以前に比べ世界的に少量化の傾向が近年明らかである。欧米でも日本人より体重が多いにもかかわらず digoxin の維持量を0.25 mg としていることが多く、心房細動合併例でも0.375 mg までとするもの<sup>12)</sup>もある。また、digitoxin では年齢、腎機能などに関係なく1 μg/kg/日でよいとされている。効果が十分に得られない場合には、血中濃度を考

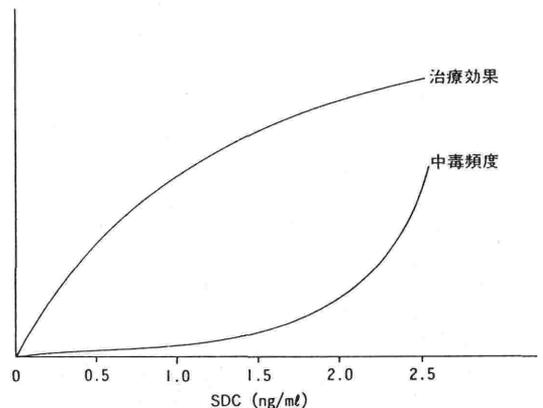


図3 治療効果、中毒頻度と血清 digoxin 濃度の関係

2.0 ng/ml を越すと治療効果の増加度は小さくなり、中毒頻度が著明に増加する。

SDC：血清 digoxin 濃度

慮の上、他の抗心不全薬を併用することが多く、頻拍型心房細動合併例に対しては verapamil や少量のβ遮断薬を用いる。その結果、ジギタリスに関する臨床薬理学的知識の普及も相まってジギタリス中毒の頻度は近年4~5.8%へと減少しているようである。

(5) 重症慢性心不全に対するジギタリス療法の限界

従来、ジギタリス中毒は高度な心機能低下例に多いことが知られているが、血中濃度を加味した詳細な検討はみられない。この点に関して著者らが行った結果を簡単に紹介する。

少なくとも1週間以上 digoxin または metildigoxin の維持療法を行った497例の血清 digoxin 濃度 (SDC) を中毒例と非中毒例の2群に分けて図4に示した。中毒の判定は不整脈の出現と投与中止による消失ないし改善から行った。なお、すでに報告した軽・中等症心不全の中毒例と非中毒例の SDC が共存するオーバーラップ領域 (1.7~2.7 ng/ml) を図中に斜線で示した。さらに、拡張型心筋症 (DCM) を△で、難治性の重症心不全を▲と●で表示した。

DCM をはじめとする難治性心不全例では、オー

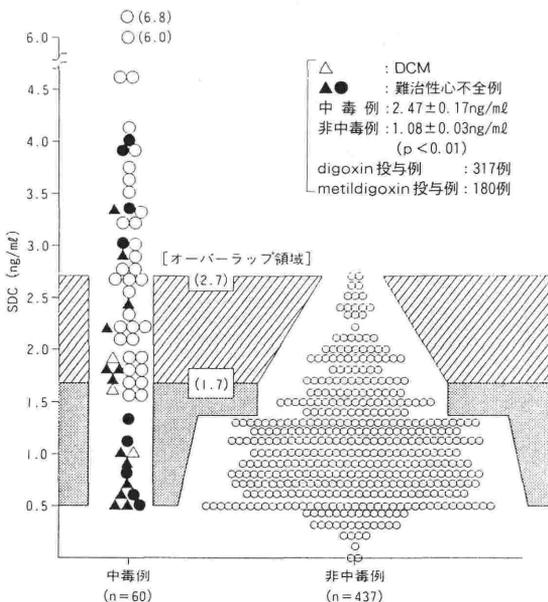


図4 中毒例と非中毒例の血清 digoxin 濃度が共存するオーバーラップ領域

難治性心不全例では、オーバーラップ領域の下限が低下する。

DCM：拡張型心筋症，SDC：血清 digoxin 濃度

バーラップ領域の下限が低下し、0.5~2.7 ng/ml のレベルがオーバーラップ領域となり、通常の治療レベル (0.8~2.0 ng/ml) やさらにそれ以下でも中毒が出現した。これは重症心不全例に対する血中濃度モニタリングの限界と同時にジギタリス療法それ自体の限界を示唆している。

オーバーラップ領域の中毒例 (38例) と非中毒例 (404例) の臨床成績を比較すると、中毒例では DCM が多く、心胸郭比が大きく、さらに心拍数の減少がみられ、これらに有意差が存在した。血清電解質を個別的にみると、Na (中毒例で低 Na 血症) しか有意差がなかったが、正常範囲外の例数でみると血清電解質異常に明らかな有意差がみられた。ジギタリス療法中には、従来指摘されている中毒の誘因に留意すべきことが再確認された。

文献上難治性慢性心不全例に対しては、血清濃度が1.5 ng/ml位になるように digoxin の増量を勧める報告<sup>13)</sup>もみられるが、以上の理由から、これは實際上実施が困難である。副作用のない、より強力な“新しい強心薬”の開発が望まれる。

利尿薬

(1) 利尿薬による心不全例における入院日数の減少

肺うっ血や全身性浮腫の治療上、利尿薬 (特にループ利尿薬) はきわめて有用である。うっ血性心不全の治療は容易となり、さらにその予後も改善した。すでに1973年上杉ら<sup>14)</sup>は利尿薬と平均在院日数の変遷について報告しているが、その成績の一部を図5に示した。これによると、xanthine 誘導体や thiazide 系利尿薬が使用されていた

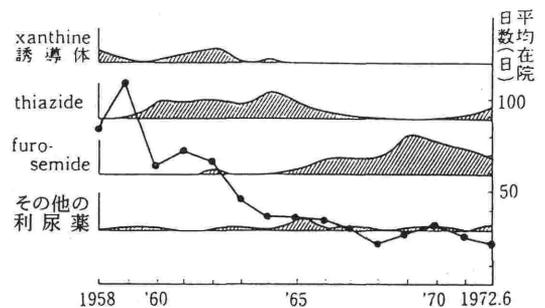


図5 利尿薬使用の変遷と平均在院日数

1963年までの時期, thiazide 系利尿薬が主に用いられた1963~1966年までの時期, さらにそれ以降のループ利尿薬 (furosemide) が主役をなす時期の3期に大別される。これらの各時期と平均在院日数との関係を見ると, 新しい利尿薬の出現に伴って在院日数が階段状に減少していることが明らかである。また, 在院日数の減少と心不全例の死亡率低下には, 相関が密であった。全期間を通してジギタリス療法に関しては, 特に大きな変化はなく, 心不全治療に利尿薬の進歩が大きく関与していることが推察される。

## (2) 利尿薬の種類, 使用上の注意点, 副作用

利尿薬の種類としては, ループ利尿薬 (作用部位: ヘレン係蹄上行脚), thiazide 系利尿薬 (遠位尿細管近位部), K 保持性利尿薬 (遠位尿細管遠位部) があり, ループ利尿薬の作用が最も強く, 次いで thiazide 系利尿薬, K 保持性利尿薬の順である。

軽症心不全には, thiazide 系利尿薬を用いることもあるが, 糸球体濾過率が不良な場合には効きが悪いため, 通常ループ利尿薬を使用することが多い。軽・中等症心不全には経口投与を行い, 重症例や慢性心不全の急性増悪例に対しては, 吸収不全を考慮して静注も行われる。効果がない場合には, ループ利尿薬を増量するか, 作用部位の異なる thiazide 系利尿薬や K 保持性利尿薬の併用を試みる。なお, ループ利尿薬 (furosemide) の増量は文献上500~2,000 mg まで行われている<sup>15)</sup>。

原則として, 中等度以上の慢性心不全例では, ループ利尿薬の連日投与が必要である。心不全の悪化や逆に脱水症状などを示すことがあるので, 投与量を適宜増減する必要があり, 状態のよいつきの至適体重を把握しておき, 定期的に体重を測定し服用量を加減するとよい。

利尿薬はきわめて有効な反面, 急激かつ高度な利尿効果のために静脈還流量の減少ひいては心拍出量の低下によって交感神経系やレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の活性化を生じることもある<sup>16)</sup>。したがって, 上述したように至適投与量を適宜決定する配慮が必要であり, ACE 阻害薬との併用はこの点からも合理的である。

副作用として, 血清電解質異常, 耐糖能異常, 脂質代謝異常, 高尿酸血症などに留意する。特にジギタリス併用中には, 低K血症により中毒が起

こりやすいので注意する。K 保持性利尿薬では, 高K血症や女性化乳房などに留意する。

## おわりに

慢性心不全の薬物療法上ジギタリスと利尿薬は ACE 阻害薬とともに現在標準的な薬物であり, 特に前者は頻拍型心房細動合併例に, また後者はうっ血症状が強い例にきわめて有効である。本稿では, 両薬に関する最近の進歩と問題点について述べた。読者の診療にいささかでも役立てば, 幸いである。

## 文 献

- 1) Covit AB, et al : Suppression of the renin-angiotensin system by intravenous digoxin in chronic congestive heart failure. *Am J Med* 75:445-447, 1983
- 2) Ferguson DW, et al : Sympathoinhibitory responses to digitalis glycosides in heart failure patients. *Circulation* 80:65-77, 1989
- 3) Bloch KD, et al : Ouabain induces secretion of proatrial natriuretic factor by rat atrial cardiocytes. *Am J Physiol* 255:E383-E387, 1988
- 4) Gheorghiadu M, et al : Digoxin. A neurohormonal modulator in heart failure ?. *Circulation* 84:2181-2186, 1991
- 5) Lee DC, et al : Heart failure in outpatients. A randomized trial of digoxin versus placebo. *New Engl J Med* 306:699-705, 1982
- 6) Guyatt GH, et al : A controlled trial of digoxin in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 61:371-375, 1988
- 7) DiBianco R, et al : A comparison of oral milrinone, digoxin, and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. *New Engl J Med* 320:677-683, 1989
- 8) Packer M, et al : Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *New Engl J Med* 325:1468-1475, 1991
- 9) Packer M, et al : Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *New Engl J Med* 329:1-7, 1993
- 10) Uretsky BF, et al : Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure : results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol* 22:955-962, 1993
- 11) Yusuf S, et al : Need for a large randomized trial to evaluate the effects of digitalis on morbidity and mortality in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 69:64G-70G, 1992
- 12) Savill J, et al : Rapid plasma digoxin assay in outpatients : a useful routine technique ?. *Brit Heart J* 54:248-250, 1985
- 13) Smith TW, et al : The management of heart failure. In : *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Fourth Edition.* Ed. by Braunwald E., W. B. Saun-

- ders Company, Philadelphia, P.507, 1992
- 14) 上杉昌秀ほか：弁膜症による心不全の臨床像における問題点. 臨床成人病 3:645-653, 1973
- 15) Marangoni E, et al : Effect of high-dose furosemide in refractory congestive heart failure. *Angiology* 41 : 862-868, 1990
- 16) Francis GS, et al : Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med* 103:1-6, 1985