

質疑応答

(質問)最近発売された高血圧(心不全)対策用薬  
エプレレノン<sup>1)</sup>は、digoxinの血中濃度測定に  
影響しないのですか？

(大阪府：Y. I.)

(回答)山 田 智 之\*

エプレレノンは選択的アルドステロンブロッカーであり、その構造式はスピロノラクトンやカンレノンに類似し、ステロイド骨格を有する薬剤であるため(図1)、ジゴキシンの測定に影響を及ぼす可能性があると考えられる。また、本邦では「高血圧症」の適応のみを取得しているが、米国では高血圧症のほかに「心筋梗塞後のうっ血性心不全」にも適応を取得しており、臨床においてジゴキシンの併用されるケースは多くなると考えられる薬剤である。

ジゴキシンはうっ血性心不全、心房細動・粗動による頻脈、発作性上室性頻拍などの心疾患に用いられる薬剤であるが、その治療域は狭く<sup>2)</sup>、血中濃度測定が必要不可欠な薬剤である。臨床におけるジゴキシンの濃度の測定には、主に抗原抗体反応を利用した測定法が一般的であるが、その測定に影響を与えるジギタリス様物質(Digitalis-like im-

munoreactive substances: DLISs)の存在が数多く報告されている<sup>2)</sup>。DLISsは抗ジゴキシンの抗体と交叉反応を示す物質として知られており、高血圧、心不全、肥大型心筋症、腎不全、肝疾患で増加するといわれ、妊婦、胎児、新生児の血漿およびヒトの尿中にも存在することが報告されている。DLISsの化学構造は、ステロイド骨格を持ち、ウアバインに相同性が高い、または内因性のステロイドホルモンと考えられている。近年、ジゴキシンの測定と同様にステロイド骨格を有するスピロノラクトンやカンレノンが、ジゴキシンの測定に影響を及ぼすという報告がある<sup>3)</sup>。

今回は、3種類の抗原抗体反応を利用した測定法(FPIA, MEIA, ACMA)への影響について述べる。

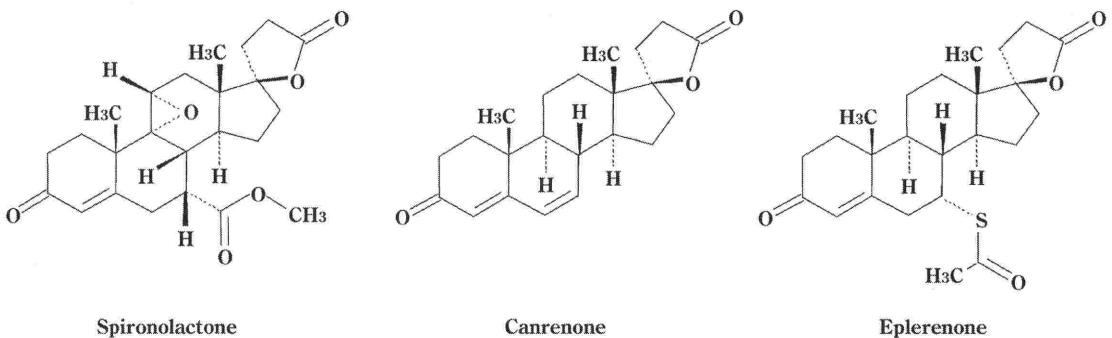


図1 Structure of spiro-lactone, canrenone, and eplerenone.

\*大阪医科大学附属病院薬剤部

表1 Cross-reactivity between eplerenone and anti-digoxin antibodies using FPIA, MEIA, and ACMIA

		Known eplerenone concentration ( $\mu\text{g/mL}$ )				
		0	1	2.5	10	100
Apparent digoxin concentration (ng/mL)	FPIA	$0.04 \pm 0.05$	<b><math>0.33 \pm 0.11</math></b>	$0.29 \pm 0.03$	$0.49 \pm 0.04$	$1.38 \pm 0.05$
	MEIA	$0.00 \pm 0.01$	$0.13 \pm 0.07$	$0.12 \pm 0.06$	$0.09 \pm 0.08$	$0.11 \pm 0.13$
	ACMIA	$0.02 \pm 0.02$	$0.04 \pm 0.03$	$0.05 \pm 0.02$	<b><math>0.13 \pm 0.05</math></b>	$0.51 \pm 0.04$

The solutions were measured three times for each sample simultaneously by FPIA (fluorescence polarization immunoassay), MEIA (microparticle enzyme immunoassay), and ACMIA (affinity column-mediated immunoassay). Detection limit : FPIA 0.2 ng/mL, MEIA 0.3 ng/mL, ACMIA 0.06 ng/mL.

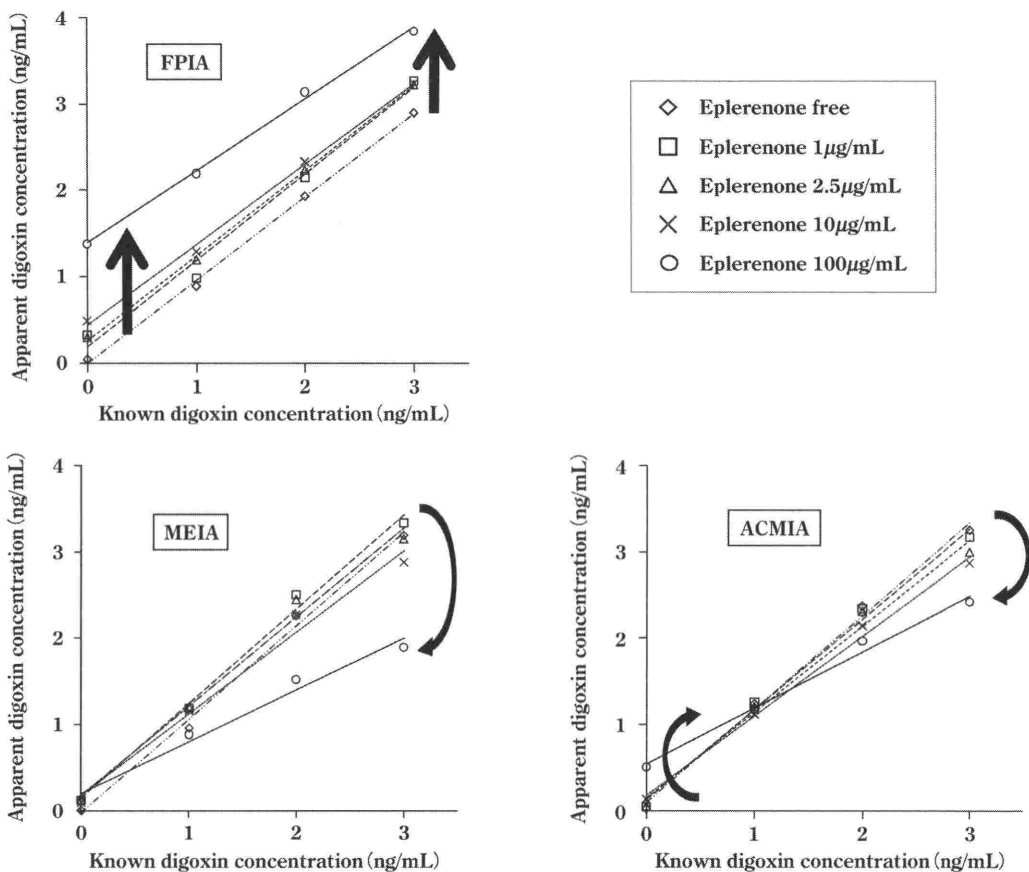


図2 Correlation between the apparent digoxin concentration measured by FPIA, MEIA, ACMIA and the known digoxin concentration in eplerenone solution.

エプレレノンが各種ジゴキシン濃度測定法に及ぼす影響

まず上記測定法において、エプレレノンがジゴキシンとして測定されるかどうかを検討した結果(交叉反応試験)を下記に示す(表1)<sup>4)</sup>。

FPIA および ACMIA それぞれのジゴキシン最小検出濃度とその交叉反応率は、FPIA はエプレレノン

1.0 $\mu\text{g/mL}$ で見かけのジゴキシン濃度  $0.33 \pm 0.11 \text{ng/mL}$ 、交叉反応率 0.03%、ACMIA のジゴキシン最小検出濃度はエプレレノン 10 $\mu\text{g/mL}$ で見かけのジゴキシン濃度  $0.13 \pm 0.05 \text{ng/mL}$ 、交叉反応率は 0.001%であった。また、MEIA は交叉反応を認めなかった(エプレレノン濃度 0~100 $\mu\text{g/mL}$ )。

次に各種測定法における、ジゴキシン存在下でのエプレレノンの影響について下記に示す(図2)<sup>4)</sup>。

FPIA ではジゴキシン濃度に拘らず、エプレレノン濃度の増加と共に見かけのジゴキシン濃度を上昇させ、MEIA ではエプレレノン単独での交叉反応を示さなかったが、ジゴキシン存在下では見かけのジゴキシン濃度を減少させ、ジゴキシン濃度が高くなるほど見かけのジゴキシン濃度を減少させると考えられた。また、ACMIA ではジゴキシン濃度の違いにより見かけのジゴキシン濃度の上昇および減少の両方が確認され、存在するジゴキシン濃度により影響が異なった。すなわちジゴキシン濃度が低い場合は見かけのジゴキシンを上昇させ、ジゴキシン濃度が高い場合は見かけのジゴキシン濃度を減少させると考えられた。

以上より、エプレレノンは DLISs の一つであると考えられる。

#### 臨床でのジゴキシン濃度測定における エプレレノンの影響

測定されたジゴキシン濃度が高くなる場合、その投与量を減量してしまう可能性があり、期待する有効性が得られない可能性がある。また、測定されたジゴキシン濃度が低くなる場合は、ジゴキシンの投与量が増加され、ジゴキシン中毒を助長してしまう可能性がある。

Steimer らは 100~600mg/day のスピロラクソンおよびカンレノ酸カリウムで、AxSYM®(MEIA) におけるジゴキシン濃度測定を抑制すると報告しているが<sup>3)</sup>、エプレレノンの交叉反応性は、Steimer らの報告に比べると低いものと考えられる。また、エプレレノンの投与量は添付文書上「通常、

成人にはエプレレノンとして 1 日 1 回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる」となっているが、エプレレノンを 100mg 複数回投与した場合の Cmax は  $1.87 \pm 0.52 \mu\text{g/mL}$  という報告から<sup>5)</sup>、臨床상における投与量では MEIA、ACMIA は影響を受けにくく、FPIA のみが影響を受けることが予想される。しかしエプレレノンの代謝物に関するジゴキシン濃度測定への影響は未知であり、MEIA、ACMIA ではジゴキシン濃度が高くなるほどその影響度は強くなる傾向がみられているため、ジゴキシンが高濃度となりジギタリス中毒を惹き起こしているような症例では、測定値に対する評価に注意が必要であると考えられる。

#### 文 献

- 1) Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al: Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. JAMA 2003; 289: 871-8.
- 2) Gruber KA, Whitaker JM, Buckalew VM Jr: Endogenous digitalis-like substances in plasma of volume-expanded dogs. Nature 1980; 287: 743-5.
- 3) Steimer W, Müller C, Eber B: Digoxin assays: frequent, substantial, and potentially dangerous interference by spironolactone, canrenone, and other steroids. Clin Chem 2002; 48: 507-16.
- 4) Yamada T, Suzuki K, Iguchi K, et al: Interference between eplerenone and digoxin in FPIA, MEIA, and ACMIA. Ther Drug Monit, in press.
- 5) Ravis WR, Reid S, Sica DA, et al: Pharmacokinetics of eplerenone after single and multiple dosing in subjects with and without renal impairment. J Clin Pharmacol 2005; 45: 810-21.