

質疑応答

(質問) Digoxin の血中濃度測定
についてご教示ください

(大阪府：Y. I.)

(回答) 加藤 隆 児*

Digoxin (dig) の血中濃度を測定 (TDM) する場合、採血時間が問題となりますが、どの時間帯での採血が良いのでしょうか？

A. 回 答

[採血時間]

投与後 12~24 時間後：<trough level(図1)>での採血が勧められます(前回[33巻1号]解答済)。

[採血時期]

定常状態(投与開始、あるいは処方変更の7日後経過した時点)での採血が勧められます(図2)。

B. 解 説

[採血時間] Dig は、分布(α)相の時間が長いことが知られており、効果の指標となる血中濃度は消

失相(β)相で採血したものが適している。血中濃度は、内服時では投与後 6~8 時間程度経過しないと、dig の作用部位である心筋中薬物濃度を反映しないため治療効果の指標とはならない。したがって、原則的に次の服用直前の trough 値で血中濃度測定を行う。

[採血時期] Dig は血中濃度と組織中濃度とが平衡に達するまで(定常状態；steady state)に β 相半減期($T_{1/2}$)約 40 時間 \times 4 倍=160 時間(約 7 日間)必要である。したがって、定常状態(投与開始、あるいは処方変更の7日後経過した時点)での採血が望ましい(図2)。採血時間は dig の TDM では非常に大きな問題である^{1~5)}。(前回[33巻1号]の質疑応答も参照)

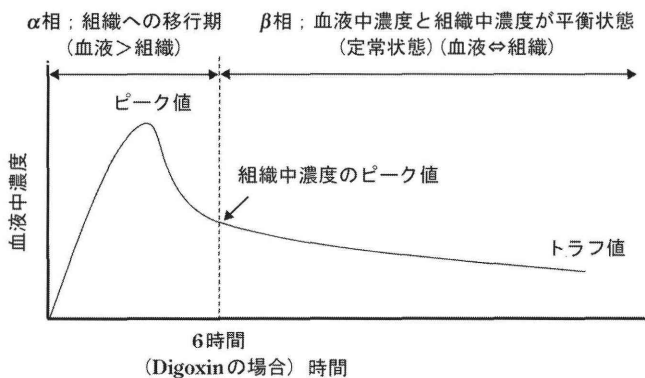


図1 Digoxin 血中濃度の測定時間

- ・採血は組織中濃度を反映している状態(β 相)で行う。
- ・Digoxin は投与 6 時間後以降に採血を行う (digoxin は 2-compartment model を示す薬物の代表である)。
- ・ピーク値とトラフ値、AUC を取ることもある。

*大阪薬科大学循環病態治療学研究室

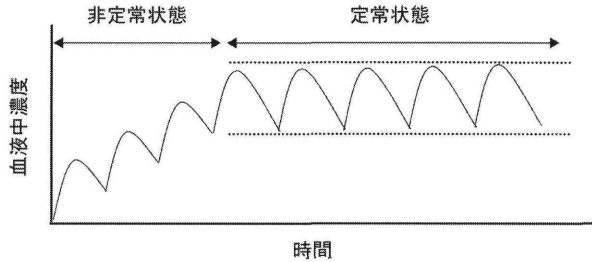


図2 Digoxin 血中濃度の経時的変動と測定時期
 ・非定常状態から定常状態への移行時間は半減期×4
 ・採血は、定常状態の期間で行うことが理想

Digの有効血中濃度域はどのくらいでしょうか？

A. 回答

現在、dig 血中濃度 (ng/mL) の有効域は (0.5) ~ 0.8ng/mL と考えてください。

B. 解説

従来、dig 血中濃度の有効治療域は、一般的に 0.8~2.0ng/mL と設定されてきた^{6,7)}。しかしこれまでの研究報告において、dig 血中濃度と死亡率との関係や 1.5ng/mL 以上における副作用発現頻度の増加が報告された⁸⁾。また、慢性心不全患者を対象とした DIG (Digitalis Investigation Group) 試験のサブ解析において、dig 血中濃度に比例して死亡率が増加することが明らかにされている⁹⁾。以下にその結果を示す。

- ・ (0.5)~0.8ng/mL ; プラセボ群と比較して、死亡率が有意に減少。
- ・ 0.9~1.1ng/mL ; 死亡率はプラセボ群と同等であるが、心不全の悪化による入院が減少。
- ・ 1.2~2.0ng/mL ; プラセボ群と比較して、死亡率および dig 中毒疑いによる入院が有意に増加するが、心不全の悪化による入院を減少。

まとめると、2003 年 JAMA 掲載の論文におけるサブ解析により、dig 投与群 1,171 例と非投与群 2,611 例との比較で、生存率に有意差が認められないどころか、(0.5)~0.8ng/mL 以下の患者群が最も生存率が高い結果となった⁹⁾。

Dig 血中濃度の有効治療域 0.5~0.8ng/mL の処方意図は何ですか？

A. 回答

頻脈を洞調律にする作用を期待しています。

B. 解説

Dig の作用は、①Na⁺, K⁺-ATPase 阻害作用による心筋収縮力増加作用(陽性変力作用)、②迷走神経亢進および交感神経抑制による心拍数低下作用、③房室結節伝導遅延作用、④ジギタリスの直接的な腎血流量増加作用による緩和な利尿作用、と言われている¹⁰⁾。古くから①の陽性変力作用が主な作用と考えられていたため、従来ジギタリスは強心配糖体と称された。したがって、dig は急性・慢性を問わず陽性変力作用すなわち強心作用 (Na⁺, K⁺-ATPase 阻害作用) を期待していた。このことから、用量依存的な作用により投与量を上げると生存率が改善するものと信じられていた。しかし、2003 年の JAMA の報告では、dig の用量と効果の関係は bell-shape を示すことが明らかとなった⁹⁾。現在、慢性心不全治療において強心は否定的であり、頻脈の改善やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の是正をする治療法へとシフトし、少量の β -blocker (Carvedilol)、レニン阻害剤 (Aliskiren) が心不全に使用されるに至っている。つまり、dig は大量投与 (1~2ng/mL) により血中濃度を上昇させて強心作用を狙うことは否定的であり、少量で洞調律を維持することを目的として投与する。

Dig と Methyl-dig (M-dig) の薬剤の切り替えはどうすればよいですか？

A. 回答

薬剤の切り替え時は TDM を実施して、血中濃度および心電図などで確認してください。現在、血中 dig 濃度の測定キット (EIA) は M-dig も測定できます。

B. 解説

分子量の比を考えれば M-dig は dig の比として

表1 Digoxin 初期投与ノモグラム¹⁶⁾

(A) Age < 70yr					(B) Age ≥ 70yr				
Ccr (mL/min)	投与量 (mg/day)				Ccr (mL/min)	投与量 (mg/day)			
	body weight (kg)					body weight (kg)			
	< 50	50-59	60-69	70 ≤		< 50	50-59	60-69	70 ≤
< 10	0.0625				< 10	0.0625			
10-19					0.10				
20-29	0.10								20-29
30-39					0.125				30-39
40-49	0.20								40-49
50-59					0.20				50-59
60-69	0.25								60-69
70-79					0.25				70-79
80-89	0.25								80-89
90-99					0.25				90-99
100 ≤	0.25								100 ≤

クレアチニンクリアランス (Ccr)

$$\text{Ccr (男性)} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}\} / (72 \times \text{Scr})$$

$$\text{Ccr (女性)} = \text{男性値} \times 0.85$$

Scr ; 血清クレアチニン値 (mg/dL)

(Cockcroft-Gault の式)

0.948 であるが、吸収率の比を考えれば M-dig は dig の 1.25~1.4 倍となる。換算比の報告では M-dig は dig の 1.4~1.8 倍などがある。Dig から M-dig への切り替え時、目安として dig の 1.5 倍量として、TDM を実施すべきである^{11~15)}。

腎機能の程度と dig 投与量はどのように考えていますか？ 高齢者、血液浄化時の投与も含めて教えてください

A. 回答

中等度腎機能低下の場合 0.125mg/day, 高度腎機能障害の場合 0.10mg/day, 透析患者の場合 0.0625 mg/day です(表1¹⁶⁾を参照してください)。

B. 解説

腎機能が低下した患者や高齢者に対して、初期投与時では血清クレアチニン(Scr)値などをチェックし、腎機能を評価して投与量を設定する。また腎機能の変動や障害の可能性がある場合は、TDM を実施して投与量の再設計を行う。また投与量設定には Cockcroft-Gault 式などにより、クレアチニンクリアランス(Ccr)を算出して腎機能を評価する。あるいは腎機能を指標とした初期投与を考える。初期投与時の参考として、大多数の dig 投与患者を対象とした母集団解析法にて算出した初期投与

ノモグラムが報告されているので参照にできる¹⁶⁾。また透析中あるいは血液ろ過の患者においては、投与量としては低用量を用い TDM を実施する。

腎機能の評価方法には一般的に Scr 値や BUN 値が用いられているが、それぞれ長所と短所がある。直接 Ccr を測定するのが最良ではあるが、臨床では難しい。そこで、Scr 値からの Ccr の算出には Cockcroft-Gault 式による推測式、推算式などが種々報告されている。また、e-GFR 予測式もあり、それぞれの特徴を十分理解して用いる。特に高齢者においては eGFR 式では腎機能を良い方向に、誤って評価してしまう場合があるので注意する。一方、母集団解析に基づく日本人の大多数の dig 投与患者を対象とした投与量設定のコンピュータによるシミュレーションソフトやノモグラム(表1¹⁶⁾)が報告されている。しかしこれらを用いた場合においては必ず TDM による投与量の確認が必要である。

高齢者に対する dig 投与量は、初期投与ではできるだけ少量から開始する。血中濃度としては 0.5ng/mL となるような初期投与量を考える。また初回投与時では投与 1 週間程度経過時点で血中濃度を測定することを推奨する。しかし、腎機能の変化などがある場合は随時測定する。また増量時

表2 Dig 血中濃度と副作用の関係⁶⁾

Dig 血中濃度 (ng/mL)	副作用(%)		
	循環器系	消化器系	併発
1.5 以上 2.0 未満	25.8	80.6	6.5
2.0 以上 3.0 未満	46.9	75.0	18.8
3.0 以上	66.7	88.9	33.3

においても同様である。

80 歳以上の高齢者、あるいは腎機能低下が認められる場合は 0.0625mg を 1 日 1 回あるいは 0.125mg を 2 日に 1 回(隔日)から開始する。透析患者に対しては、0.0625mg を 1 日 1 回投与する。定常状態に到達するまで通常よりさらに時間がかかるため、開始後 1~2 週間後に血中濃度を確認する。

初回投与時には負荷を考慮していますか？
急速飽和法を用いていますか？

A. 回 答

原則として急速飽和法(digitalization)は行いません。保険点数の加算もなくなりました。

B. 解 説

1 番目の質問で解説したように、dig は β 相に移行するために 6~8 時間を要する。逆にいうと、注入後 6 時間は急速注入してもすぐに効果は発現しない。すなわち急速飽和(大量)すると 6 時間後に一気にその作用が噴出し、重篤な心室性不整脈となる恐れがある。ちなみに、急性心不全時に digitalization を行ったとしても、効果が出てくるのが数時間たってからであり、その後、副作用が出ることになる。したがって Dig は、慢性心不全に対して少量投与して副作用がでないようにコントロールされるべきである。

Dig の副作用について教えてください

A. 回 答

Dig による消化器系、中枢神経系、循環器系などの副作用が発現する。おもな症状としては食欲不振、吐き気、悪心・嘔吐、下痢などの症状が現われる。中枢系の副作用としてめまい、頭痛や視覚異常などの症状がある。循環器系としては徐脈、二段脈、多源性心室期外収縮、房室ブロックなどが現われる。その他として女性化乳房が発現する場合がある。Dig の重篤副作用に対する初期症状

は、悪心・嘔吐、二重視、めまい、ふらつき、徐脈である¹⁰⁾。

B. 解 説

1.5~3.0ng/mL 付近の dig 血中濃度範囲は、dig の毒性が現われる患者と現われない患者が混在するオーバーラップ領域であるという複数の報告がある^{17,18)}。また、dig 毒性の中でも、特に消化器系の副作用は 1.5ng/mL 以上の dig 血中濃度で現われやすいという報告もあるため、1.5ng/mL 以上では減量を検討すべきである(表2)⁶⁾。消化器系の副作用は血中濃度に依存していないと考えられている(表2 の消化器系副作用を参照)。心電図所見に注意し、可能であれば休薬、血中濃度のチェックが必要である。

Dig の TDM は必要ですか？

A. 回 答

必要です。

B. 解 説

副作用の確認のため、月 1 度程度は TDM をする必要があります。Dig の TDM を行った際には、月 1 回特定薬剤管理指導料が加算できます。なお、副作用症状があればその時点で服用と服用量を再検討してください。

文 献

- 1) Winter ME: 第3章ジゴキシン. Winter ME: 改訂ウインターの臨床薬物動態学の基礎. 東京: テクノミック; 2005. p.171-295.
- 2) Aronson JK: Clinical pharmacokinetics of digoxin 1980. Clin Pharmacokinet 1980; 5: 137-49.
- 3) 堀了平, 宮崎勝巳, 水柿道直ら: 日本人における母集団薬物動態パラメータの推定(1): ジゴキシン. TDM 研究 1994; 11: 7-17.
- 4) Kramer WG, Kolibash AJ, Lewis RP, et al: Pharmacokinetics of digoxin: relationship between response intensity and predicted compartmental drug levels in man. J Pharmacokinet Biopharm 1979; 7: 47-61.
- 5) Miyashita H, Sato T, Tamura T, et al: The problems of

- digitalis therapy from the viewpoint of serum concentration with special reference to the sampling time, to the overlapping range of serum concentration where intoxicated and non-intoxicated patients are located and to atrial fibrillation. *Jpn Circ J* 1986; 50: 628-35.
- 6) 上野和行, 内海順子, 石田保晴ら: ジゴキシンの副作用発現頻度に及ぼす TDM の寄与. *病院薬学* 1995; 21: 105-8.
 - 7) Shargal L, Yu ABC: *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 4th ed. New York: Appleton & Lange, Inc.; 1999. p.732-3.
 - 8) 上野和行, 宮井一義: 血中ジゴキシン濃度中毒域の再検討. *病院薬学* 1991; 17: 34-7.
 - 9) Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al: Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003; 289: 871-88.
 - 10) 田中一彦, 田中孝生, 井尻好雄ら: 第2章 心臓・血管系疾患. 編集 赤池昭紀, 石井邦雄, 越前宏俊ら, *最新薬物治療学*. 東京: 廣川書店; 2008. p.89-125.
 - 11) Twittenhoff WD, Strauch M, Kütemeyer M, et al: Extrarenal clearance, distribution volume, and elimination rate of digoxin and metildigoxin in anuric patients. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1981; 19: 405-8
 - 12) Marinow J, Olcay A, Schaumann W, et al: Serum glycoside concentrations after single or repeated intravenous doses of beta-methyl-digoxin and digoxin. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 11: 213-8.
 - 13) Kaufmann B, Olcay A, Schaumann W, et al: Pharmacokinetics of metildigoxin and digoxin in geriatric patients with normal and elevated serum creatinine levels. *Clin Pharmacokinet* 1981; 6: 463-8.
 - 14) Hayward RP, Greenwood H, Hamer J: Comparison of digoxin and medigoxin in normal subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 6: 81-6.
 - 15) Ito Y, Seki K, Kimura E: Multiclinical open studies on the effect of beta-methyl-digoxin on congestive heart failure with atrial fibrillation. *Jpn Heart J* 1975; 16: 538-47.
 - 16) 上野和行, 田中秀子: 日本人のジゴキシン体内動態の解析と初期投与ノモグラムの作成. *老年医学* 2002; 40: 835-41.
 - 17) Smith TW, Haber E: Digoxin intoxication: the relationship of clinical presentation to serum digoxin concentration. *J Clin Invest* 1970; 49: 2377-86.
 - 18) Miura T, Kojima R, Sugiura Y, et al: Effect of aging on the incidence of digoxin toxicity. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 427-32.