<原 著>

老齡者における血清 digitoxin 濃度

佐藤友英* 馬場茂樹 宮下英夫

<要約> radioimmunoassay により digitoxin 維持量投与中の患者118人（男81人，女37人）の血清 digitoxin 濃度を測定（のべ262回）し，その臨床的意義につき検討した．さらに 従来老齡者にジギタリス中毒が多いといわれているのでこの点に注目して血清濃度の面より検討を加えた．その結果，

1) 中毒群の血清濃度は平均 35.5ng/ml ，非中毒群のそれは平均 18.4ng/ml であり 両群間で 明らかな有意差を示した ($P<0.0001$)．

2) 中毒群と非中毒群の臨床所見，検査所見を検討し，両群間で心胸廓比，GOT，GPT に有意差が認められた．

3) 血清濃度は維持量の増加に比例して dose-dependent に増加し，回帰直線を求めると， $y(\text{濃度}) = 194x(\text{投与量}) + 4.87$ であった．血清濃度 35.0ng/ml 以上は全例中毒症状を示し， 24.5ng/ml 未満では中毒例は認められず， $24.5\sim 35.0\text{ng/ml}$ のレベルで中毒と非中毒例が overlap していた．

4) 老齡者群（60歳以上）と若年者群（59歳以下）の2群に分けて同一維持量で比較すると老齡者群の血清濃度は統計学上有意に高く ($P<0.001$) 回帰直線を計算するとそれぞれ， $y = 231x + 3.91$ ， $y = 148x + 5.39$ であった．なお中毒症状を示した症例は若年者群53人中3人（5.6%），老齡者群62人中21人（34.0%）と圧倒的に老齡者に多かった．

5) 両群間の検査所見を比較すると血清総蛋白は老齡者で有意に低く，また24時間内因性クレアチニン・クリアランスが低下すると中毒例が増加する傾向が認められた．

老齡者で血清 digitoxin 濃度が高くなる理由の一つの因子として加齢に伴う腎機能低下が示唆された．その他薬物代謝系活性の低下など種々の因子を列举して考察を加えた．

老齡者では維持量 0.1mg 投与では過剰となる場合も少なくなく，投与量の 慎重な配慮と注意深い経過観察が必要である．また臨床的所見，心電図記録は当然のことであるが，さらに血清濃度を経過中頻回に測定することは臨床ジギタリス中毒の早期発見に極めて有用である．

はじめに

約200年以前よりジギタリス強心配糖体は，うっ血性心不全や上室性頻拍型不整脈に対して用いられ，現在でも心臓病治療上不可欠な薬剤の1つである．临床上ジギタリスの血中濃度測定は radioimmunoassay が開発される迄は不可能であったが，1967年 Butler, Chen ら¹⁾ が albumin-digoxin complex を用いて digoxin の抗体を作成し，さらに Smith ら²⁾ がこれを 临床上に使用してジギタリスの血中濃度を測定し，迅速で感度の高い，正確な測定法が確立された．

近年，比放射能の高いジギタリス強心配糖体の tritium 標識物ならびに radioimmunoassay の開発により，これまで経験のみに頼りがちであったジギタリス投与法も，ジギタリスの代謝，排泄などについての pharmacokinetics が解明され，さらに腎，甲状腺機能障害など種々の病態においても検討されつつあり，この面からの再考察が必要になってきた．しかしながらすでに Doherty³⁾ が指摘しているように，日常よく使用されている digitoxin は digoxin に比較してその代謝，排泄について不明な点が少くない．

今回著者らは維持量投与中の患者で radioimmunoassay により血清 digitoxin 濃度を測定し，その臨床的意義につき検討を加えた．従来老齡者ではジギタリス中毒が多いといわれているのでその点に注目して検討を加えた．

* T. Sato, S. Baba, H. Miyashita: 帝京大第1内科
受付：1976年4月19日

対象ならびに方法

表1に示したように、主として虚血性心疾患、弁膜疾患の患者118人(男81人、女37人)を対象として、のべ262回早朝空腹時、digitoxin服用前に採血し、血清 digitoxin 濃度を測定、同時に血液生化学、血清肝機能検査を行い、さらに心電図を記録した。digitoxin の血清濃度測定は全例維持量朝1回投与中に行ったが digitoxin 維持量0.05mg、0.07~0.08mg、0.1mg、0.12mg 以上を4週間以上服用している症例かまたは digitoxin 投与初期に2~3日間維持量よりやや多い initial dosis を投与し、以後上記の維持量に切りかえた症例を対象とした。対象の平均年齢は60歳であった。次にこれらのうち60歳以上の高齢者群と59歳以下の若年者群に分けて両群間で、その成績を比較検討した。血清 digitoxin 濃度測定にはミドリ十字提供の CEA-IRE-SORIN の digitoxin radioimmunoassay kit を使用した。

表1 Materials

Number of patients	118
Male	81
Female	37
Average age	60 (years)
Hypertensive heart disease	14 (11.9%)
Coronary artery disease	40 (34.0%)
Valvular heart disease	37 (31.4%)
Auricular fibrillation	17 (14.4%)
Congenital heart disease	1 (0.8%)
Primary myocardial disease	1 (0.8%)
Miscellaneous	8 (6.7%)

なおジギタリス中毒とはジギタリスの相対的ないし絶対的な過剰投与によりおこる症状および徴候と規定した。すなわちジギタリスの心外性症状と心室性期外収縮頻発や二段脈、心室性頻拍、いわゆる房室ブロックを伴う発作性心房性頻拍 (PAT with block) など種々のジギタリス不整脈を示し、ジギタリスの投与中止ないし減量により消失するものを中毒と判定した。ただし PQ 間隔の延長のみを示す第1度房室ブロックは除外した。

統計学上の有意差検討は t-検定を用いた。

成 績

図1は中毒症状を示した群と非中毒群の血清 digitoxin 濃度を plot した成績を示す。非中毒群の血清濃度は平

図1 Serum digitoxin concentration of nontoxic and toxic patients

均18.4ng/mlを示し、他方中毒群は35.5ng/mlと高く、両群間でその血清濃度は明らかな有意差を示した ($P < 0.0001$)。

表2に中毒群と非中毒群の間の clinical data を比較検討した成績を示した。中毒症状を呈した症例は27例

図2 Serum digitoxin concentration and maintenance dose

表 2 Clinical data

	Nontoxic	Toxic	P
Number	91 (77%)	27 (23%)	
Male (%)	70	56	
Age (years)	57.9 ±13.0	66.8 ±13.4	<0.01
Primary diagnosis	Hypertensive heart disease	11 (12.1%)	3 (11.1%)
	Coronary artery disease	26 (28.6%)	14 (51.9%)
	Valvular heart disease	31 (34.0%)	6 (22.2%)
	Auricular fibrillation	15 (16.5%)	2 (7.4%)
	Congenital heart disease		1 (3.7%)
	Primary myocardial disease	1 (1.2%)	
	Miscellaneous	7 (7.6%)	1 (3.7%)
Weight (kg)	52.4 ± 9.6	52.1 ± 8.1	N.S.
CTR (%)	55.0 ± 7.2	59.8 ± 6.1	<0.01
T.P (g/dl)	7.1 ± 0.7	7.0 ± 0.7	N.S.
BUN (mg/dl)	18.8 ± 7.0	22.0 ± 7.3	<0.05
Creatinine (mg/dl)	1.2 ± 0.5	1.3 ± 0.5	N.S.
Na (mEq/l)	142.0 ± 5.1	141.6 ± 5.8	N.S.
K (mEq/l)	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.3	N.S.
GOT	24.9 ±14.1	35.0 ±19.8	<0.05
GPT	15.0 ± 7.9	22.6 ±13.8	<0.05

N.S.: Not significant,

Mean±SD

(23%)であり、その年齢は中毒群が平均66.8歳であり、一方非中毒群は57.9歳と明らかに高齢者にジギタリス中毒が多いことが認められた。中毒例の基礎疾患としては虚血性心疾患が14例で最も多く、中毒群の過半数を占めた。両群間で体重、血清総蛋白量、クレアチニン、Na, K 値においては統計学上有意差は認められなかった。しかし心胸廓比、GOT、GPT は表2に示したように有意差が認められた。心胸廓比については心疾患が重症になるほどジギタリス中毒がおこりやすいことを示唆している成績と考えられる。GOT、GPT は有意差が両群で認められるが平均値でみると両群とも正常範囲にほぼ入り、この意味づけは難しいが digitoxin が主として肝で代謝をうけることから全く無視できないものと考えられるが、この点については後述する。

図2に digitoxin 各維持量とその血清濃度との関係を plot した成績を示した。白丸 (○印) は中毒症状を呈した濃度を示している。各維持量投与群における平均血清濃度は、0.05mg 維持量投与群では14.5ng/ml, 0.07~0.08mg 投与群では19.8ng/ml, 0.1mg 維持量投与群では24.2ng/ml となり、血清濃度は維持量の増加とともに比例して高くなり、統計学上各維持量投与群間で有意差が認められた。回帰直線は計算上、 y (濃度) = $194x$ (投与量) + 4.87であった。また図2より明らかのように、血清濃度35.0ng/ml 以上は全例中毒症状を示

表 3 Clinical data

	Younger	Older	P
Number	53	62	
Male (%)	58.5	77.5	
Age (years)	48.0	70.4	
Serum concentration (ng/ml)	17.2 ± 6.9	21.4 ± 9.0	<0.001
Maintenance dose (mg)	0.08 ±0.02	0.07 ±0.02	N.S.
Digitalis intoxication	3 (5.6%)	21 (34.0%)	
Primary diagnosis	Hypertensive heart disease	1 (1.8%)	13 (20.9%)
	Coronary artery disease	7 (13.2%)	32 (51.6%)
	Valvular heart disease	28 (53.0%)	8 (12.9%)
	Auricular fibrillation	12 (22.6%)	5 (8.2%)
	Congenital heart disease		1 (1.6%)
	Primary myocardial disease	1 (1.8%)	
	Miscellaneous	4 (7.6%)	3 (4.8%)
Weight (kg)	52.0 ± 9.2	52.5 ± 9.1	N.S.
CTR (%)	54.9 ± 8.6	56.3 ± 7.4	N.S.
T.P (g/dl)	7.3 ± 0.7	6.9 ± 0.6	<0.01
BUN (mg/dl)	18.0 ± 5.4	19.6 ± 7.4	N.S.
Creatinine (mg/dl)	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.5	N.S.
Na (mEq/l)	142.2 ± 5.6	141.6 ± 4.2	N.S.
K (mEq/l)	4.2 ± 0.4	4.3 ± 0.3	N.S.
GOT	24.3 ±14.1	26.0 ±16.4	N.S.
GPT	17.0 ±11.0	14.3 ± 9.3	N.S.

Mean±SD

図3 Relation between age and serum concentration

し、24.5ng/ml 未満では中毒例は認められず、24.5～35.0ng/ml の範囲では中毒例と非中毒例が overlap していた。

図3は各維持量投与群における血清濃度を60歳以上の高齢者群と59歳以下の若年者群の二群に分けて plot した成績を示す。各維持量投与群とも高齢者群の方が若年者群よりも血清濃度の平均値は高く、維持量0.07～0.08mg 投与群と0.1mg 投与群においては統計学上血清濃度に明らかな有意差が認められた ($p < 0.01$)。白丸はジギタリス中毒を呈した症例を示したが、前述したように高齢者群に圧倒的に多いことが明らかであろう。なお高齢者群と若年者群の回帰直線を計算するとそれぞれ、 $y = 231x + 3.91$, $y = 148x + 5.39$ であった。

表3に維持量0.05mg, 0.07～0.08mg, 0.1mg 投与3群の症例を老・若二群に分けてその clinical data を示した。若年者群は53人、高齢者群は62人で構成され、その平均年齢はそれぞれ48.0歳と70.4歳であった。両群の投与量の間には有意差は統計学上認められないが、平均値は若年者群0.08mg, 高齢者群0.07mg とむしろ若年者群の方が多いにもかかわらず逆に血清 digitoxin 濃度は若年者群で平均17.2ng/ml であり、高齢者群は21.4ng/ml と高齢者群が明らかに有意に高かった ($p < 0.001$)。

次にジギタリス中毒を示した症例をみると若年者群では53人中3人 (5.6%) であるのに対して、高齢者群で

は62人中21人 (34.0%) と圧倒的に多いことが認められた。しかし予想に反して老・若2群間で体重、心胸廓比には表3に示したように差異は認められなかった。

血液生化学検査では血清総蛋白量に両群間で有意に高齢者群が低い傾向が認められたが BUN, クレアチニン, Na, K の値には有意差がなく, BUN, クレアチニン値よりみた腎機能も両群で差異が認められなかった。さらに血清肝機能検査は GOT, GPT で比較検討する限り有意差はなかった。

最後に digitoxin 維持量0.1mg 投与中の高齢者群において、24時間内因性クレアチニン・クリアランスを測定した症例についてクレアチニン・クリアランスと血清 digitoxin 濃度の値との相関をみた成績を図4に示した。

図4 Relation between creatinine clearance and serum digitoxin concentration

前述したように BUN, クレアチニン値より判定した腎機能には相関が認められなかったが、24時間内因性クレアチニン・クリアランスと血清 digitoxin 濃度との関係をみるとクレアチニン・クリアランスが減少すると逆に血清 digitoxin 濃度は高くなり、中毒例も増加する傾向が認められた。

考 案

近年 radioimmunoassay によりジギタリスの血中濃度測定が臨床上是じめて可能となり、ジギタリス投与患者の客観的指標として有用な方法であり、さらに臨床薬理学的にも大いに寄与する測定法と思われる。

digitoxin は digoxin と比較するとその体内における代謝、排泄などに関して明確でない点が少ない。しかしながら吸収が極めて良好なこと、作用が安定しており、その持続が長いことなど優れた点も多く、本邦では欧米に比して使用される機会が多い。そこで今回われわれは digitoxin 維持量投与中の患者で、その血清濃度

表 4 Metabolites of digitalis

を radioimmunoassay を用いて測定し、その臨床的意義、とくに従来より老齡者では若年者よりジギタリスに敏感であり、中毒例も多いことが認められているため老齡者における血清 digitoxin 濃度について若年者と比較検討を行った。

表 4 に参考としてジギタリスの代謝について明らかとなっている代謝経路³⁾を示した。digitoxin の biotransformation については不明な点も少くないが表 4 のように主として肝で代謝を受け、例えば 12-β-水酸化により digoxin に変ったり、糖が順次 1 つずつとれて digoxigenin または digoxigenin となる。この過程は極性 polarity の面からみると極性の低いものより高いものへと変換して行くことになる。そしてさらに抱合機転により一層極性を増し、主として腎より排泄される。digitoxigenin, digoxigenin までは強心作用を有している。

われわれが digitoxin, digoxin の各代謝産物を用いて CEA-IRE-SORIN の kit でその交叉反応を検討した成績では各代謝産物とも強心作用を有するものはすべて digitoxin および digoxin とそれぞれほぼ同等に反応することが認められた^{4,5)}。また Marcus ら⁶⁾も digoxin の抗体および digitoxin の抗体を用いて各代謝産物が同様に測定されることを報告している。この事実は digitoxin, digoxin の構造から考えて当然のことと思われる。また臨床上是強心作用のある代謝産物も測定された方がより臨床所見と一致することになろう。digitoxin の代謝産物について正常者および病的状態における詳細な

検討が今後さらに必要と考えられる。

次に digitoxin は digoxin よりも血漿蛋白とくにアルブミンと多く結合しており³⁾、遊離しているものが直接強心作用を示すと思われる。このため遊離しているものを抽出分離して測定した方が当然理想的であるが、この操作を加えることにより時間がかかり、臨床的には使用できなくなるであろう。現在用いられているジギタリスの radioimmunoassay は結合型と遊離型の総計を測定している。

表 5 に radioimmunoassay, ⁸⁶Rb uptake inhibition, Na-K-ATPase inhibition などにより血中の digitoxin 濃度を測定した成績⁷⁾を示したが、著者らの成績とはほぼ一致をみている。

これまで digitoxin 維持量投与中の患者の血清 digitoxin 濃度を老・若 2 群で比較検討した成績は文献上これまで報告がない。老齡者にジギタリス中毒が多いことは以前より周知の事である^{8,9)}。そこで血清濃度の面より 60 歳以上の老齡者群と 59 歳以下の若年者群に分けて比較検討を加えた。その結果は老齡者群の血清濃度が同一の投与量でも若年者群より有意に高く、ジギタリス中毒例も圧倒的に多いことが示された。老齡者における血清濃度が高くまた中毒も多い理由は多くの因子が考慮されよう。

Okita¹⁰⁾ らが ¹⁴C-digitoxin をヒトに投与して、その代謝、排泄を検討した成績でも示唆されているように digitoxin は主として肝で代謝を受け、代謝産物が長期

表 5 Serum and Plasma Digitoxin Determinations⁷⁾

Method	Nontoxic Patients				Toxic Patients			
	Number of Studies	Daily Dosage (mg)	Digitoinx Concentration		Number of Studies	Daily Dosage (mg)	Digitoxin Concentration	
			Mean $\pm$ SD (ng/ml)	Range (ng/ml)			Mean $\pm$ SD (ng/ml)	Range (ng/ml)
Radioimmunoassay	11			5—40				
Radioimmunoassay	52	0.109 $\pm$ 0.045* Range: 0.05—0.3	17 $\pm$ 8	3—39	6	0.120 $\pm$ 0.047* Range: 0.07—0.2	34 $\pm$ 6	26—43
Radioimmunoassay	23	0.11 $\pm$ 0.04*	20 $\pm$ 11		11	0.10 $\pm$ 0*	34 $\pm$ 18	
Radioimmunoassay	74 10	0.1 0.2	25 $\pm$ 8 44 $\pm$ 9		9		53	43—72
Double isotope dilution derivative assay		0.1 0.05—0.4	17	10—24 10—56				
RBC ⁸⁶ Rb uptake inhibition				10—50				
Na-K-ATPase inhibition	10 115 17 4	0.05 0.10 0.15 0.20	13 22 30 47	2—22 2—50 10—45 43—50	7 4 8	0.10 0.15 0.20	56 63 61	42—62 58—72 53—75

* Mean $\pm$ SD.

にわたり主として腎より排泄されたことより, digitoxin の主要排泄経路は腎と考えるのが妥当であろう. この理由よりまず第 1 に加齢に伴う腎機能低下を考慮する必要がある. ³H-digoxin 静注による成績では BUN, クレアチニン値よりみた腎機能には有意差がなくともクレアチニン・クリアランスよりみた糸球体濾過率 GFR には高齢者と若年者群には明らかに有意差があり, このため血中 digoxin 濃度は高齢者群で一般に高くなると Ewy ら¹¹⁾は報告している. 一方 digitoxin に関しては腎機能とくに GFR と血清濃度は逆相関するという成績¹²⁾と腎機能とは無関係とする相反する報告¹³⁾があり一致をみない. とくに Rasmussen ら¹⁴⁾は尿毒症の患者で digitoxin を投与し ⁸⁶Rb uptake inhibit on 法を用いて血中濃度を測定し, そのレベルが対照正常人より有意に低く, 半減期の短いことを報告し, 排泄に対する腎以外の代償性機序を示唆する成績を示している. われわれが24時間内因性クレアチニン・クリアランスを測定しえた症例で検討した成績(図 4)ではクレアチニン・クリアランスの低下につれて血清濃度は逆に高値をとり中毒例も多くなる傾向が認められた. 上述したように Okita の成績や digi-

toxin の代謝過程を考慮するとやはり主要排泄路は腎と考えた方が現時点では妥当と思われるが, 今後さらに詳細な検討が必要と考えられる.

高齢者で血清濃度が高くなる第 2 の因子としては加齢に伴う digitoxin の代謝の低下を考慮する必要があるろう. digitoxin など脂溶性薬物は一般に, 主として肝のミクロソーム分画に局在しているいわゆる薬物代謝系活性によって代謝され, 極性の大きな代謝産物へと変換し, さらにグルクロン酸抱合, 硫酸抱合など抱合機転により一層極性を増して水溶性物質となり排泄されると考えられている.

われわれ¹⁵⁾は現在動物を用いてこの面よりの digitoxin 代謝について検討を加えているが, イヌの肝障害時には digoxin と異って digitoxin は有意にその血中濃度が高値を持続し, 代謝さらに排泄が遅延する結果を得ている. この肝における薬物代謝系活性を含め, さらに詳細な digitoxin の代謝面の検討が必要と思われる.

高齢者群で若年者群に比して血清総蛋白量に有意差が認められたが, この意味づけも今後の課題であろう.

高齢者では一般に若年者よりも体重が少く digitoxin

の分布する組織が少いために、同一の投与量でも血中濃度や各器官の組織内濃度が高くなる可能性が当然問題となるが、われわれの検討した対象では老・若2群間で統計学上の差異は認められなかった。

その他にも、加齢に伴う基礎疾患の重症化 Hypoxia, 血清電解質のアンバランス, 自律神経系機能の変調など種々の因子が加わって、血清濃度が高く、ジギタリス中毒をおこしやすくなることが推論される。

おわりに

digitoxin 維持量投与中の患者で、その血清 digitoxin 濃度を radioimmunoassay で測定し、臨床的意義、とくに高齢者と若年者群の2群に分けて比較検討を行った成績について報告した。高齢者は若年者に比して、同一投与量でも血清濃度は有意に高く、中毒発生頻度も圧倒的に若年者より多いことが認められた。

さらに血清濃度が高くなる理由の1つの因子として、加齢に伴う腎機能の低下が示唆された。その他薬物代謝活性の低下など種々の因子に対して考察を加えた。

高齢者では維持量0.1mg 投与では過剰となる場合も少なくなく、投与量の慎重な配慮と注意深い経過観察が必要である。また臨床的所見、心電図記録は当然のことながら、さらに血清濃度を経過中頻回に測定することは臨床上ジギタリス中毒の早期発見に極めて有用である。

本論文の要旨は第16回日本老年医学会総会(京都), および第7回世界心臓学会(ブエノスアイレス)において発表した。

おわりに測定ならびに統計学的処理に御協力いただいた研究室の小熊みち子嬢と藤沢薬品工業(株)の丸山隆氏に感謝致します。

文 献

- 1) Butler, V.P. Jr. and Chen, J.P.: Digoxin-specific antibodies. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **57**: 71, 1967.
- 2) Smith, T.W., et al.: Determination of therapeutic and toxic serum digoxin concentration by radioimmunoassay. *New. Engl. J. Med.* **281**: 1212, 1969.
- 3) Doherty, J.E.: Digitalis glycosides. *phar-*

macokinetics and their clinical implications. Annals Inter. Med. **79**: 229, 1973.

- 4) 佐藤友英ほか: 血中ジギタリス濃度測定の臨床的意義と限界(投稿準備中).
- 5) 佐藤友英, 宮下英夫: ジギタリスの血中濃度. 血液と脈管, **6**: 816, 1975.
- 6) Marcus, F.I. et al.: The reactivity of derivatives of digoxin and digitoxin as measured by the Na-K-ATPase displacement assay and by radioimmunoassay. *J. Lab. Clin. Med.* **85**: 610, 1975.
- 7) Butler, V.P. Jr.: Assays of digitalis in the blood. *Progress Cardiovascular dis.* **14**: 571, 1972.
- 8) Chung, E.K.: Digitalis intoxication. *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1969 p. 133.
- 9) Surawicz, B. and Mortelmans, S.: Factors affecting individual tolerance to digitalis. *Digitalis*, edited by Charles Fisch and Borys Surawicz, Grune & Stratton, New-York. London, 1969, p. 127.
- 10) Okita, G.T.: Selected studies on the metabolic fate of radioactive digitoxin in man. *Digitalis*. edited by Dimond, E.G., Charles C Thomas, Springfield, Illinois, USA, 1957 p. 57.
- 11) Ewy, G.A., et al.: Digoxin metabolism in the elderly. *Circulation* **39**: 449, 1969.
- 12) Lahrtz, H. et al.: Serumkonzentration und Ausscheidung von ³H-Digitoxin beim Menschen unter normalen und pathologischen Bedingungen. *Klin. Wschr.* **47**: 695, 1969.
- 13) Kramer, P. et al.: Das Kumulationsverhalten verschiedener Herzglykoside bei Anurie. *Deutsche. Med. Wschr.* **9**: 444, 1970.
- 14) Rasmussen, K. et al.: Digitoxin kinetics in patients with impaired renal function. *Clini. Pharmacology and Therapeutics* **13**: 6, 1971.
- 15) 馬場茂樹ほか: 実験的肝障害時における digitoxin ならびに digoxin 代謝. *Jap. Circulation J.* **40** (Suppl): 74, 1976.

Abstract

Serum Digitoxin Concentrations in the Elderly

Tomohide Sato, Shigeki Baba and Hideo Miyashita

Using recently developed radioimmunoassay, the fact that the incidence of digitalis intoxication clinically increased with age in the adult population prompted us to measure serum digitoxin concentrations in patients with oral maintenance doses of digitoxin, and to investigate their clinical significance by a comparative study between the elderly (sixty or more years) and the younger (below sixty years) patients.

The results were as the following.

1. While the average serum concentration for the nontoxic group was 18.4 ng/ml, that for the toxic group was as high as 35.5 ng/ml. The difference was statistically significant. ($P < 0.0001$)

2. The comparison of clinical data between the toxic group and the nontoxic was performed. The cardiothoracic ratio, GOT and GPT showed a significant difference between the two groups.

3. The serum concentrations significantly increased in proportion to the increase of the maintenance doses of digitoxin, and the regression equation was calculated as: $y = 194x + 4.87$. All the cases with serum concentrations above 35 ng/ml manifested toxicity, while none of the cases with serum concentrations below 24.5 ng/ml were toxic. An overlapping existed in the range between 24.5 and 35.0 ng/ml.

4. In each group of three different maintenance doses (0.05 mg/day, 0.07–0.08 mg/day, 0.1 mg/day), the average serum concentration was higher in the elderly than in the younger, and the differences were statistically significant.

The regression equations were calculated as: $y = 231x + 3.91$ (in the elderly group), $y = 148x + 5.39$ (in the younger).

While only 3 cases of 53 patients, that is 5.6% had manifestations of toxicity among the younger group, 21 cases of 62, or about 34% of the patients had manifestations of toxicity among the elderly.

5. The body-weight and the cardiothoracic ratio were not significantly different between the two groups. Among the blood chemistry examinations, total serum protein was significantly different, but no significant differences were noted in BUN, creatinine, sodium and potassium. Thus, renal function as revealed by BUN and creatinine was not thought to be different between the two groups. However, it seems that as 24-hour endogenous serum creatinine clearances decreases, serum digitoxin concentration and hence the incidence of toxicity tend to increase.

However, taking into consideration the fact that the more polar metabolites of digitoxin are mainly excreted by the urinary route, it is appropriate that the diminution of GFR by aging is counted as one of the main factors contributing to the high serum digitoxin concentration in the elderly.

Furthermore, various factors such as the impairment of the activity of drug metabolising enzymes were discussed in this pages. Accordingly, cautious consideration of dosage and careful observation of the clinical condition are required in treating the elderly patients. It is very useful to determine the serum digitalis concentrations frequently in the clinical course for the early detection of digitalis intoxication.

Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine.