(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
24(6) 683 — 686 (1998)

ジゴキシンの有効治療域内で視覚異常が出現した1症例

森井 恵^{†1}, 上野和行^{*†1}, 高田充隆^{†1}, 財田滋穂^{†2}, 鎌倉史郎^{†2}, 柴川雅彦^{†1}
国立循環器病センター薬剤部^{†1}, 同内科^{†2}

Reports of Patients Consultation, Part 1 A Case Report of Digoxin Toxicity Presented with Visual Disturbance

MEGUMI MORII^{†1}, KAZUYUKI UENO^{*†1}, MITSUTAKA TAKADA^{†1}, SHIGEHO TAKARADA^{†2},
SHIRO KAMAKURA^{†2} and MASAHICO SHIBAKAWA^{†1}
Department of Pharmacy^{†1} and Internal Medicine^{†2}, National Cardiovascular Center

(Received January 5, 1998)
(Accepted June 16, 1998)

A 65-year-old woman inpatient had been administered methyl digoxin, verapamil and warfarin for the treatment of atrial fibrillation and mitral stenosis disease. About six day after the start of treatment the dose of methyl digoxin was increased from 0.1 to 0.2 mg/day and, as a result, a visual disturbance occurred. However, no other side effects of digoxin were not presented and the serum digoxin concentration was found to be within the normal therapeutic range. The dose was decreased and about five days later, her side effects disappeared. This case suggested that such side effects of digoxin as visual disturbance therefore need to be carefully monitored when ever digoxin and verapamil, which is one of the inhibitors of P-glycoprotein, are co-administered.

Key words — digoxin, verapamil, interaction, side effect, visual disturbance

緒 言

薬剤師による服薬指導が各施設で実施されるようになってきた。特に医療法改正に伴い薬剤師の医療における責任が問われるようになり、服薬指導の実態が問題とされるようになってきた。当院は一環した循環器病の予防・診断・治療法の開発、成因・病態の解明などを押し進めている循環器病専門の施設である。薬剤部ではすでに全病棟に薬剤師が進出し、大部分の患者の服薬指導を実

施している。そこで、薬剤師による服薬指導を通じて、ジゴキシンの投薬患者において有効治療域内であるにもかかわらず副作用が発現し、投薬量の減少により消失した一例を報告する。

症 例

症例は年齢65歳、体重71kg、女性。僧帽弁狭窄、心房細動にてメチルジゴキシン0.1mg/日、ベラパミル120mg/日、ワルファリン2.5mg/日投薬中の入院中の患者であった。入院10日後のメチルジゴキシンの血清中濃度はジゴキシンとして0.7ng/mlであった。この時点で薬剤師による服

^{†1,2} 大阪府吹田市藤白台5-7-1; 5-7-1, Fujishirodai, Suita, Osaka, 565-8565 Japan

薬指導を行ったが投薬3剤による副作用は認められなかった。入院20日後メチルジゴキシンの投薬量を0.2mg/日に増量した。血清中濃度は増量後6日目で1.4ng/mlで有効域内であった。かつ副作用の訴え、あるいは副作用の症状は出現していなかった。その5日後、服薬指導時患者に再度ジゴキシンの一般的な副作用および視覚異常を説明したところ、近頃目がまぶしく、キラキラ感じるとの訴えであった。本症状は4～5日前から少しずつ出現していたとのことであった。しかし食欲不振などの消化器系、および循環器系への副作用は認められなかった。そこで、ジゴキシンの副作用としての視覚異常と判断し、主治医と相談の結果、メチルジゴキシンの投薬量を0.2および0.1mg/日交互投薬に減量した。減量後約5日経過時点で副作用の消失を確認した。消失5日後に血清中濃度を測定した結果1.4ng/ml (0.2mg/日投薬後)で、以後副作用の出現は認められなかった。症例の投薬歴等を図1に示した。また、本症例の検査データおよびバイタルデータは調査期間中変動はなかった(主な検査データ; BUN15-21mg/dl, Scr0.7-0.8mg/dl, GOT15-19u, GPT11-16u)。

本症例の体内動態パラメータをジゴキシンの母

集団解析データ¹⁾を用いてベジアン法にて、2回の測定値より予測した結果は消失半減期64.6時間、分布容積466L、また0.2mg/日に増量後11日目の予測値は1.41ng/mlであった。

血清中メチルジゴキシンの濃度はFPIA法(TDXアナライザー、ダイナボット社、東京)にてジゴキシンの濃度として測定した。

考 察

ジゴキシンの有効血中濃度域は一般に0.8—2.0ng/mlと報告²⁻⁶⁾されている。またすでにジゴキシンの視覚異常は報告⁷⁻⁸⁾されているが、血中濃度が有効域を越えた場合の報告である。筆者らは日本人を対象としてジゴキシンの副作用域を再検討した結果1.5ng/mlを越えると約60%に副作用が出現することを報告した¹⁰⁾。また、その内容は消化器系が主で約80%であった。かつ循環器系への副作用は血清中濃度の上昇とともにその比率が高くなることも報告した¹¹⁾。本症例の血清中濃度は増量6日目で1.4ng/mlであった。本症例の体内動態パラメータの解析より消失半減期は64.6時間と予測され、クリアランスを考えれば比較的小さい患者であった。増量6日時点では血清中濃度は定常状態に達していないと考えられるが、定

図1. 服薬指導によりジゴキシンの副作用を消失し得た1症例

常状態後の予測値をも考慮すれば、視覚異常の副作用が出現した時点においては血清中ジゴキシン濃度は増量5日後の値 ($1.4 \mu\text{g/ml}$) を越えている可能性は高いと考えられるが、中毒域とされている $2.0 \mu\text{g/ml}$ を越えている可能性は低いとえられる。したがって、本症例のジゴキシンによる副作用としての視覚異常は従来有効域とされている $0.8\text{--}2.0 \mu\text{g/ml}$ 内であるにもかかわらず出現したことになる。一方、メチルジゴキシンは体内でジゴキシンに代謝される。したがって、生体内ではメチルジゴキシンとジゴキシンが存在し、FPIA 法ではその両方の薬物を測定することになる。しかし FPIA 法では両薬物の交差性がほとんど変わらないため、今回の症例においては測定における差は問題とはならないと考えられる。

近年、ジゴキシンの腎からの排泄の機序が解明され、尿細管への排泄は P 糖蛋白質により輸送されることが明らかになった¹²⁾。また、これまでジゴキシンとの併用によりジゴキシンのクリアランスを減少させる薬物が多く報告されており、本相互作用の機序は併用薬が P 糖蛋白質によるジゴキシンの輸送を阻害するためであると報告されている。例えば、ベラパミル¹³⁾、キニジン^{14,15)}、イトラコナゾール^{16,17)}などの薬物が本機序によりジゴキシンのクリアランスを減少させる。一方、P 糖蛋白質¹⁸⁾ は腎の尿細管だけでなく、副腎、子宮、肝臓、大腸、小腸にも存在することが知られている。また、血液・脳関門では脳内への脂溶性物質の移行に対する排泄ポンプとして働くといわれている¹⁹⁾。本症例においては P 糖蛋白質阻害剤であるベラパミルが併用されている。したがって、本症例のクリアランスが小さいのは、ベラパミル併用によるジゴキシンのクリアランスの減少が示唆される。一方、血液・脳関門における P 糖蛋白質によりジゴキシンをはじめ種々の薬物が輸送されると報告されている²⁰⁻²²⁾。ヒトにおける *in vivo* の報告はないが、本症例においては、P 糖蛋白質阻害剤であるベラパミル併用により、血液・脳関門における P 糖蛋白質を阻害すること

で、血液中の濃度から予想される以上に脳内ジゴキシン濃度が上昇している可能性が示唆される。本症例は視覚異常の他の副作用は認められなかった。かつ、血清中濃度が有効域内にあったにもかかわらず視覚異常という脳を介したジゴキシンの副作用が出現したのは、ベラパミルの併用により脳内ジゴキシン濃度の異常の上昇による可能性が示唆される。したがって、本症例より P 糖蛋白質阻害薬とジゴキシンの併用時においてはクリアランスの減少だけでなく、有効域内においても脳を介する副作用出現の可能性が示唆される。今後併用時の副作用の出現により注意を払う必要があるとともに、基礎的研究を含めた詳細なメカニズムの検討が必要である。

結 論

薬剤師による服薬指導を通じて、ジゴキシンの有効治療域内で視覚異常が出現した1症例を経験した結果以下の結論が示唆された。

1. ジゴキシン投薬時ベラパミルのような P 糖蛋白質阻害薬併用時にはジゴキシンが有効治療濃度域内であっても副作用の発現に注意しなければならない。

2. ジゴキシンと P 糖蛋白質阻害薬を併用時においては中毒域の再検討が望まれる。

引用文献

- 1) 堀了平, 宮崎勝巳, 水柿道直, 緒方宏泰, 後藤光良, 他 TDM 研究, **11**, 7-17 (1994).
- 2) Smith TW, and Haber E., *J. Clin. Invest.*, **49**, 2377-2386 (1970).
- 3) Everet DC and Chapman., *Br. Heart J.*, **33**, 540-545 (1971).
- 4) Beller GA Smith TW, Abelman WH, Haber E, and Hood WB., *New. Engl. J. Med.*, **284**, 989-997 (1971).
- 5) Huffman DH, Crow JW, Pentikainen P, and Azarnoff., *Am. Heart J.*, **91**, 28-34 (1976).
- 6) Lee TH, and Smith TW., *Clin. Pharmacokin.*, **8**, 279-285 (1983).
- 7) Jonson LN., *Neurology*, **40**, 1469-1470 (1990).
- 8) Eisendrath SJ, Gershengorn KN, and Unger

- R., *Am. Heart J.*, **106**, 419-420 (1983).
- 9) Kerr DJ, Elliot HL, Hillis WS., *Br. Med. J.*, **284**, 162-163 (1982).
- 10) 上野和行, 宮井一義 病院薬学, **17**, 34-37 (1991).
- 11) 上野和行, 内海順子, 石田保晴, 川口義廣, 山口理世, 加藤元一, 有本潤司, 鈴木淑男, 小山道子, 尾藤慶三, 小西興承, 病院薬学, **21**, 106-108 (1995).
- 12) Tanigawara Y, Okamura N, Hirai M, Yasuhara M, Ueda K, Kioka N, Komano T and Hori R., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **263**, 840-845 (1992).
- 13) Pederson KE, Dorph-Pederson A, Hvidt S, Klitgaard NA, and NielsenKudsk F., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **30**, 311-316 (1981).
- 14) Hager WD, Fenster P, Mayersohn M, Perrier D, Gravers P, Marcus FI and Goldman S., *N. Engl. J. Med.*, **300**, 1238-1241 (1979).
- 15) Ochs H, Greenblatt DJ, and Bodem G., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **28**, 340-345 (1980).
- 16) Ito S and Koren G, *Ann. Pharmacother.*, **31**, 1091-1092 (1997).
- 17) Partanen J, Jalava KM and Neuvonen PJ, *Pharmacol. Toxicol.*, **79**, 274-276 (1996).
- 18) Leveque D and Jehl F., *Anticancer Res.*, **15**, 331-336 (1995).
- 19) 辻彰, *Molecular Medicine*, **30**, 748-755 (1993).
- 20) Schinkel AH, Smit JJM, Tellingn O, Beijnen JH, Wagenaar E, Deemter L, Mol AAAM, Valk MA, Robanus-Maandag EC, Riele HPI, Berns AJM, Borst P., *Cell*, **77**, 491-502 (1994).
- 21) Schinkel AH, Wagenaar E, Deemter L, Mol CAAM, Borst P., *J. Clin. Invest.*, **96**, 1698-1705 (1995).
- 22) Schinkel AH, Wagenaar E, Caria AAM, Deemter L., *J. Clin. Invest.*, **97**, 2517-2524 (1996).