ベラパミル錠併用時における腎機能に応じたメチルジゴキシン錠の投与量設定についての検討

町田聖治*, 増田和久
社会保険小倉記念病院薬剤部†

A Simple Index for Determining the Optimal Dosages of Beta-Methyldigoxin for Patients who Have Variable Degrees of Renal Function when Verapamil is Administered

Seiji Machida* and Kazuhisa Masuda
Department of Hospital Pharmacy, Kokura Memorial Hospital†

〔Received May 28, 2002〕
〔Accepted November 22, 2002〕

Digoxin is often administered as a medication for congestive heart failure and heart rate control, and its therapeutic range has been reported to be 0.5–2.0 ng/mL. However, compared with other medications, the margin between digoxin's therapeutic range and toxic range is very narrow and it is necessary to monitor this drug therapy very closely. In addition, patients with an impaired renal dysfunction have a predisposition for developing digitalis toxicity.

In order to avoid digitalis toxicity in such cases, we previously reported a simple index for the adequate administration dosage of beta-methyldigoxin according to varying degrees of renal function.

However, our previous report was a simple index for the optimal dosages of beta-methyldigoxin when verapamil is not administered. In clinical cases, digoxin and verapamil are often co-administered for heart rate control, and we have observed the serum trough level of beta-methyldigoxin to be elevated due to drug-interaction.

In order to investigate the influence of verapamil on the serum trough level of beta-methyldigoxin, we compared two groups of hospitalized patients: one group where verapamil was not administered ($n=134$) and another group where verapamil was administered ($n=32$).

The results showed a correlation between creatinine clearance and clearance of beta-methyldigoxin in the two groups (the group not receiving verapamil: $R^2=0.51$, $p<0.01$; the group receiving verapamil: $R^2=0.46$, $p<0.01$). In addition, using a multiple regression analysis, verapamil was found to influence the clearance of beta-methyldigoxin.

By this correlation, we build upon our previous findings and generated a simple index for the adequate administration dosage of beta-methyldigoxin based on variable degrees of renal function and the serum trough level of beta-methyldigoxin.

These results indicate that by using our simple index, we can easily estimate the optimal dosages of beta-methyldigoxin for patients who have variable degrees of renal function when verapamil is administered.

Keywords — beta-methyldigoxin, verapamil, creatinine clearance, drug-interaction

† 福岡県北九州市小倉北区貴船町 1-1 ; 1-1, Kifune-machi, Kokurakita-ku, Kitakyushu-shi, Fukuoka, 802-8555 Japan

緒 言

ジゴキシンは、うっ血性心不全・心房細動の治療薬として繁用されているが、治療域と中毒域の差が非常に狭く、高齢者や腎機能の低下した患者ではジギタリス中毒を起こす可能性が高くなる。当院ではジゴキシン錠と比較すると吸収率が高く個体間のばらつきも比較的小さいメチルジゴキシン錠を投与する症例が多く、またメチルジゴキシンについて腎障害時の体内動態についての報告¹⁾もされていることから、その投与量についてはジゴキシンと同様に注意が必要である。

さらにジゴキシンでの血中ジゴキシン濃度と腎機能に応じた投与量設定についての報告²⁾はあるものの、メチルジゴキシン錠についても臨床に必要であると考え、血中ジゴキシン濃度と腎機能に応じた投与量設定について検討を試み、メチルジゴキシン錠の簡便な投与量設定指針として九山薬学会会報にて報告した³⁾。しかし、その報告はベラパミル錠非併用時での設定指針であり、臨床の間では心房細動・心拍数上昇のためジゴキシン製剤とベラパミル錠の併用も行われ⁴⁾、両者の薬物相互作用による血中ジゴキシン濃度の上昇も経験する。

したがって、ベラパミル錠併用時における患者の腎機能に応じたメチルジゴキシン錠の投与量設定指針の作成は必要であると考え、先の投与指針を再検討し、血中ジゴキシン濃度を考慮した投与量設定についての検討を行った。

対象および方法

1. 対象

平成10年4月から平成14年4月までの期間に当院循環

器科・心臓血管外科でメチルジゴキシン錠を1日1回朝食後投与されていた入院患者を対象とし、ベラパミル錠非併用群およびベラパミル錠併用群に分けて検討を行った。なお、ベラパミル錠併用群について投与量の相違による血中ジゴキシン濃度の上昇の違いも考えられる⁵⁾が、ベラパミル錠併用の症例数が多くないためベラパミル錠が併用されている全症例を対象とした。なお、除外症例として透析を受けている患者とし、各群の対象患者の患者背景はTable 1のとおりであった。両群での年齢・腎機能の間に有意な差は見られなかった。

2. 方法

いずれの患者もメチルジゴキシン錠が投与されて1週間以上経過していることを確認し、また、血中ジゴキシン濃度の測定までに有意な腎機能の変動がないことを確認した。採血は服用前に行われ、トラフ濃度の測定と同時に血清クレアチニン(S-Cr)・体重を測定した。

血中ジゴキシン濃度はホモジニアスエンザイムイムノアッセイ(日立社)により測定を行っているが、この抗体はメチルジゴキシンをはじめメチルジゴキシンの代謝物であるジゴキシンとも交差反応性が高く⁶⁾、メチルジゴキシンの血中濃度はジゴキシンを含んだ値となっている。

対象患者のクレアチンクリアランス(C-Cr)はS-Crにより下記のCockcroft & Gault⁷⁾の式より推定し、この推定されたC-Crと単位投与量・体重当たりの血中ジゴキシン濃度の逆数 $1 / \{Cp / (dose/kg)\}$ つまりメチルジゴキシンの経口クリアランスについての検討を行った。

$$C-Cr(\text{♂}) = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times S-Cr \text{ (mg/dL)}\}$$

$$C-Cr(\text{♀}) = C-Cr(\text{♂}) \times 0.85$$

Table 1. ベラパミル錠非併用群・併用群の患者背景

	ベラパミル錠非併用群	ベラパミル錠併用群
症例数(例)	134 男性:77 女性:57	32 男性:10 女性:22
年齢(歳)	66.9±9.7 (37~87)*	68.4±9.1 (46~81)*
体重(kg)	55.2±10.0 (32.8~80.0)*	52.1±12.4 (32.7~77.0)*
C-Cr(mL/min)	65.3±25.3 (16.7~153.7)*	71.7±25.4 (24.4~129.9)*
投与量 (メチルジゴキシン $\mu\text{g/kg/day}$)	1.32±0.47 (0.53~3.12)*	1.58±0.57 (0.71~3.49)*
投与量 (ベラパミル mg/kg/day)		2.62±0.64 (80~240)*
血中ジゴキシン 濃度(ng/mL)	0.74±0.29 (0.22~1.75)*	1.19±0.40 (0.54~2.02)*

* : 平均値±S.D., 括弧内は範囲

また、ジゴキシンの薬物相互作用を起こす可能性のある薬剤は多数あり、すべてを考慮することは不可能であるが、今回の対象症例中、キニジン・プロパフェノン・クラリスロマイシン等ジゴキシンのクリアランスに大きな影響を与える薬剤は併用されていなかった。しかし、アミオダロン錠が併用されている症例は存在していたため、アミオダロン錠併用患者は除外した。

結 果

1. 腎機能とメチルジゴキシンの経口クリアランスの関係について

メチルジゴキシンの経口クリアランスを C-Cr に対しプロットした結果、ベラパミル非併用群および併用群とも良好な直線性を示し、正の相関関係が認められた (Fig. 1)。ベラパミル錠非併用群・併用群での回帰直線の関数式と決定計数 (R^2) は下記のとおりであり、良好な決定計数が得られた。また、腎機能との相関について回帰分析を行い、 p 値を求めた。

$$\text{ベラパミル錠非併用群 } y = 2.1 \times 10^{-5}x + 0.0006 \\ R^2 = 0.51 \quad p < 0.01$$

$$\text{ベラパミル錠併用群 } y = 1.1 \times 10^{-5}x + 0.0006 \\ R^2 = 0.46 \quad p < 0.01$$

x : C-Cr (mL/min)

y : $1/(\text{血中ジゴキシンの濃度 (ng/mL) / 体重当たりの投与量 (mg/kg)})$

また、腎機能だけでなくベラパミル錠併用によるメチルジゴキシンのクリアランスへの影響について重回帰分析を用いた結果、次の回帰直線が得られた。

$$y = (2.10 - \text{VER}) \times 10^{-5}x + 0.0006$$

(ベラパミル錠併用時 $\text{VER} = 0.96$, 非併用時 $\text{VER} = 0$)

2. メチルジゴキシンの投与量設定について

Fig. 1 で得られた関数式に基づいてベラパミル錠非併用群およびベラパミル錠併用群それぞれについて検討を行った結果、次のような腎機能に応じたメチルジゴキシンの簡便な投与量設定が得られた。

1) ベラパミル錠非併用時の投与量設定について

回帰直線 $y = 2.1 \times 10^{-5}x + 0.0006$ を用い、腎機能および目標とする血中ジゴキシンの濃度の値により体重あたりのメチルジゴキシンの投与量が求められ、これをベラパミル錠非併用時の投与量設定指針とした (Fig. 2)。

2) ベラパミル錠併用時の投与量設定について

ベラパミル錠非併用時と同様に Fig. 1 によりベラパミル錠併用時のメチルジゴキシンの投与量設定について検討を行った。回帰直線 $y = 1.1 \times 10^{-5}x + 0.0006$ を用いて前述と同様に行うことでベラパミル錠併用時の投与量設定指針が得られた (Fig. 3)。

Fig. 2, Fig. 3 により体重当たりのメチルジゴキシンの投与量が腎機能に応じて得られ、この得られた値に患者の体重を乗じることによりメチルジゴキシンの1日投与量が求められる。

考 察

Fig. 1 については他の報告⁸⁾と同様に腎機能とメチルジゴキシンの経口クリアランスの間で、正の相関関係が認められ、また重回帰分析を用いての結果により腎機能だけでなく、ベラパミル錠併用によるメチルジゴキシンの経口クリアランスへの影響度が示された。今回の検討は同一患者でのベラパミル錠非併用・併用での血中ジゴキシンの濃度が測定されておらず、また血中ジゴキシンの濃度の上昇率はベラパミル錠の体重当たりの投与量により異なってくる⁵⁾ため言及はできないが、Fig. 2 と Fig. 3 を比較すると、50%前後の血中ジゴキシンの濃度の上昇が考え

Fig. 1. 経口ジゴキシンのクリアランスとクレアチニンクリアランス (C-Cr) の関係

○: ベラパミル錠非併用

●: ベラパミル錠併用

Fig. 2. メチルジゴキシン錠の初期投与量設定指針(ベラパミル錠非併用)

A : 2.0ng/mL B : 1.8ng/mL C : 1.6ng/mL D : 1.4ng/mL
E : 1.2ng/mL F : 1.0ng/mL G : 0.8ng/mL H : 0.6ng/mL

Fig. 3. メチルジゴキシン錠の初期投与量設定指針(ベラパミル錠併用)

A : 2.0ng/mL B : 1.8ng/mL C : 1.6ng/mL D : 1.4ng/mL
E : 1.2ng/mL F : 1.0ng/mL G : 0.8ng/mL H : 0.6ng/mL

られる。なお、今回のベラパミル錠併用患者でのベラパミル錠の体重当たりの投与量は2.62mg/kgとなっている。

今回の検討により Fig. 2, Fig. 3 に示された投与指針が得られ、この指針にて患者の腎機能と目標とする血中ジゴキシン濃度によりメチルジゴキシン錠の1日投与量が推定でき、投与開始時に腎機能に応じた初期投与量設定が安全かつ簡便に行えるものと考ええる。そして、ジゴキシンの低用量での有用性についての報告⁹⁾もあることから血中ジゴキシン濃度を考慮したノモグラフ作成の目的のため Fig. 2, Fig. 3 とした。今回、先の報告の再検討およびベラパミル錠併用時についての検討を行ったが、こうした検討を行ったことでベラパミル錠併用時についても安全な投与設計が行えるものと考えられる。

ジゴキシンとベラパミルの併用による血中ジゴキシン濃度上昇の原因の1つとして、ベラパミルがP糖蛋白を介してジゴキシンの尿細管分泌を阻害し、腎外クリアランスが減少することによって考えられている¹⁰⁾。今回検討を行ったメチルジゴキシンは吸収された後、一部は

生体内で代謝され、ジゴキシンとなりメチルジゴキシンとジゴキシンの両者が存在する¹¹⁾ことから、メチルジゴキシンについてもP糖蛋白を介した血中ジゴキシン濃度の上昇には注意を要する。

今回はベラパミル錠併用の症例が多くないことや、ベラパミル錠を併用されていた症例でベラパミル錠非併用時での血中ジゴキシン濃度が測定されていないことによりベラパミル錠の体重当たりの投与量についての検討ではなく、ベラパミル錠が併用されている全患者を対象とした検討になっている。今後、ベラパミル錠の体重当たりの投与量により血中ジゴキシン濃度の上昇率の違いも考えられる⁹⁾ため、症例数を増やすことによりベラパミル錠の体重当たりの投与量をも考慮した投与量設定をしていくべきであると考ええる。また、ベラパミル錠による腎外クリアランス減少の経口クリアランスに対する割合は患者の腎機能の程度によって異なることや、ジゴキシンの経口クリアランスに対する腎外クリアランスの割合も一律ではないこと¹²⁾の問題点があるものの今回の検討

はベラパミル錠併用時の投与量設定についての指針の一つとしては診療の一助となりうるのではないかと考える。その後血中ジゴキシン濃度の測定を行いコントロールすべきである。

今回得られた医薬品使用の問題点を集積し、その情報を臨床で用いることのできる実践的な医薬品使用への応用をすることで製薬会社からの医薬品情報だけでは対応できない投与量設定指針を作成することができた。今後、今回の問題点の追跡調査および投与量設定指針の有用性についての追跡を行い、有効性・安全性の面からも調査を行う予定である。

引用文献

- 1) K. Tsutsumi, H. Nakashima, T. Tateishi, M. Imagawa and S. Nakano, Pharmacokinetics of Beta-Methyldigoxin in Subjects with Normal and Impaired Renal Function, *J. Clin. Pharmacol.*, **33**, 154-160 (1993).
- 2) 後藤伸之, 青池美穂, 寺澤優子, 中村敏明, 政田幹夫, 杉本功, 高齢者向けジゴキシン製剤の必要性, TDM 研究, **XVIII**, 1, 55-60 (2001).
- 3) 町田聖治, 入江利行, 増田和久, 当院におけるメチルジゴキシン錠の投与量設定について, 九山薬学会会報, **54**, 19-25 (2000).
- 4) K.S. Channer, The drug treatment of atrial fibrillation, *Br. J. Clin Pharmacol.*, **32**, 267-273 (1991).
- 5) 石川智子, ジギタリスと Ca 抗薬 (verapamil, NZ-105) の薬物相互作用, 帝京医学雑誌, **17**, 123-132 (1994).
- 6) 扇谷茂樹, 舟木正明, 初田和由, 片山善章, 伊藤敬一, 田中一彦, 児玉順三, 久城英人, 螢光偏光免疫測定法による血中ジゴキシン測定法の特異性とその応用に関する研究, 衛生検査, **33**, 143-147 (1983).
- 7) D.W. Cockcroft, M.H. Gault, Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine, *Nephron*, **16**, 31-34 (1976).
- 8) R.D. Okada, W.D. Hager, P.E. Graves, M. Mayer-sohn, D.G. Perrier, and F.I. Marcus, Relationship Between Plasma Concentration and Dose of Digoxin in Patients with and without Renal Impairment, *Circulation*, **58**, 1196-1203 (1978).
- 9) K.F. Adams, M. Gheorghade, B.F. Uretsky, J.H. Patterson, T.A. Schwartz and J.B. Young, Clinical Benefits of Low Serum Digoxin Concentrations in Heart Failure, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **39**, 946-953 (2002).
- 10) M. Verschraagen, C.H.W. Koks, J.H.M. Schellens and J.H. Beijnen, P-glycoprotein system as a determinant of drug interactions: the case of digoxin-verapamil, *Pharmacol. Res.*, **40**, 301-306 (1999).
- 11) 中島創, 堤喜美子, 橋口正行, 海老原昭夫, Beta-methyldigoxin の体内動態, *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **20**, 441-446 (1989).
- 12) J. Zatuchni, Verapamil-digoxin interaction, *Am. Heart J.*, **108**, 412-413 (1984).