TOPICS

ジギタリスの血中濃度*

佐藤友英** 宮下英夫**

Key words : blood digitalis concentration, digitalis, digitoxin, digoxin, radioimmunoassay.

ま え が き

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不整脈などに対して用いられ現在でも不可欠な心臓病薬剤の1つである。近年 radioimmunoassay による血中濃度測定法が確立される迄は種々の測定方法が発表されたがその方法は複雑で感度が不良であったり、また非特異的で臨床的に応用することは困難であった。ジギタリスの血中濃度測定は、Butler, Chen¹⁾が albumin-digoxin complex を用いて digoxin の抗体をつくり出すことに成功し、さらに Smith²⁾が1969年臨床上 digoxin の血中濃度測定を行いその成績を発表し、ここに迅速で感度の高い、正確な血中濃度測定法が確立された。現在 digoxin, digitoxin, ouabain が radioimmunoassay で測定可能となっており臨床上多くの知見が集積されつつある。ここでは簡単にその測定法と臨床的意義について述べる。

I 原理と測定法

ジギタリスの radioimmunoassay の原理は種々の蛋白性ホルモンの radioimmunoassay とまったく同じであり、標識したジギタリスと非標識ジギタリスが抗体に競合して反応する事実にもとづいている。digoxin は分子量780であり、また digitoxin は分子量764と蛋白性ホルモンと比較すると著しく小さな分子のため単独に抗体産生が不可能であり、例えば albumin-digoxin conjugate (Butler, Chen¹⁾)や albumin-3-0-digitoxigenin conjugate (Oliver³⁾)のような蛋白複合体を作成して、抗体を産生させることが必要である。抗体作成の詳細な方法は文献¹⁾³⁾を参照されたい。標識ジギタリスとしては ¹²⁵I または ³H で標識したものが用いられているが ¹²⁵I 標識ではジギタリスの構造がかなり変化を受け不安定である。現在国内ではミドリ十字 (CEA-IRE-SORIN) より ³H-digoxin Kit

表1 測定方法

Description	Code	Buffer ml	Normal human serum ml	Sample ml	Standard Digitoxin ml	³ H-Digitoxin ml	Antiserum ml
Total activity	T	0.9	0.05	—	—	0.1	—
Zero standard	B ₀	0.3	0.05	—	—	0.1	0.1
Standards	B ₁	0.2	0.05	—	0.1	0.1	0.1
	B ₂	0.2	0.05	—	0.1	0.1	0.1
	B ₃	0.2	0.05	—	0.1	0.1	0.1
	B ₄	0.2	0.05	—	0.1	0.1	0.1
	B ₅	0.2	0.05	—	0.1	0.1	0.1
Samples	S	0.3	—	0.05	—	0.1	0.1

* Blood concentration of digitalis.

** 帝京大学医学部第一内科, Tomohide SATO and Hideo MIYASHITA : The 1st Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan.

図1 標準曲線.

と ^3H -digitoxin Kit また第1 ラジオアイソトープ研究所より ^3H -digoxin Kit が入手可能である。ミドリ十字の ^3H -digitoxin Kit を例にとり測定法について述べると表1のように標識ジギトキシン、標準ジギトキシン、抗体を加えよく混和し2~4°Cで30分間 incubate し、さらに0.5 ml の dextran-coated charcoal を加え15分放置、10分間遠心し、上清0.5 ml を10 ml の液体シンチレーターの入ったバイアルへ移し、カウントする。 $B_0/T\%$ が30~50%であれば十分測定可能である。次に $B_n/B_0\%$ ($n=1\sim5$) を求め図1のような標準曲線を描き、この曲線より $S/B_0\%$ に相当する digitoxin の濃度を読みとり20倍すると血中1 ml 当たりの digitoxin 濃度が測定できる。約数時間で測定が可能である。

II 臨床的意義

ジギタリス血中濃度測定の意義は Doherty ら⁴⁾ の成績によって裏付けられている。すなわち ^3H 標識 digoxin を用いて心筋組織内濃度と血中濃度を測定してみるとこの比は一定であり、したがって血中 digoxin 濃度を測定すれば心筋組織内濃度は推測可能であり、ジギタリス使用上有用な指標となりうる。Güllner ら⁵⁾ も digoxin 維持量投与中の患者で心臓手術の際に心筋の生検を行い、digoxin の心筋内濃度と血

図2 中毒群と非中毒群の血清 digitoxin 濃度.

清濃度が非常によく相関することを確認している。

Smith ら⁸⁾ は digoxin 投与によりジギタリス不整脈を生じた群と不整脈のない群に分けて血清 digoxin 濃度を検討したが中毒群では $3.7 \pm 1.0 \text{ ng/ml}$ 、非中毒群では $1.4 \pm 0.7 \text{ ng/ml}$ と有意な差を認めており、血清濃度 2.0 ng/ml 以下の患者ではその90%が非中毒で、一方 2.0 ng/ml 以上の濃度を示すものは87%が中毒症状を示している。すなわち 1.6 ng/ml より 3.0 ng/ml の濃度で中毒例と非中毒例が overlap しており、 3.0 ng/ml 以上では全例が中毒症状を示した。digoxin では血清濃度 2.0 ng/ml 程度になったときは中毒を警戒する必要がある。著者ら⁶⁾ の digitoxin 維持量投与中の血清 digitoxin 濃度測定の成績では中毒群は $35.5 \pm 9.6 \text{ ng/ml}$ であり、非中毒群は $18.4 \pm 6.9 \text{ ng/ml}$ で推計学上明らかに中毒群の血清濃度が高く ($P < 0.0001$) (図2) 血清濃度 35 ng/ml 以上は全例中毒症状を示し、 24.5 ng/ml 未満では中毒例は認められず、 24.5 ng/ml より 35 ng/ml のレベルに中毒例と非中毒例が overlap していた。次に血清濃度は

図3 老令者と若年者両群における血清 digitoxin 濃度.

維持量の増加につれて dose-dependent に増加し、回帰直線を計算すると $y=195.3x+4.8$ であった。同じ維持量投与群を老令者群 (60才以上) と若年者群 (59才以下) に分けてその血清濃度を検討したものが図3の成績であるが、老令者群の方が若年者群より明らかに血清濃度が高いことが認められ、中毒例も圧倒的に多いことが示された。また、digoxin, digitoxin とともにクレアチニンクリアランス値の低下につれて逆に血清濃度は増加することが認められている。以上の成績からジギタリスの血中濃度測定はジギタリス中毒の早期発見や腎機能障害のある患者に適量のジギタリス投与を行う際に臨床上有用な方法であろう。さらに心不全の悪化のために不整脈が出現しているのかジギタリス過剰のための不整脈が臨床上判断に困るような場合にもジギタリスの血中濃度測定が有力な指標を与える症例も少くない。

Duhme ら⁷⁾ は digoxin 血清濃度測定を導入

して臨床上中毒を少くし、digoxin 投与を行っている患者をうまくコントロールすることができると報告しているが、著者らも入院および外来患者で digoxin, digitoxin を投与している場合、定期的に両剤の血清濃度をチェックしているが臨床所見、心電図所見と加味して同様な印象を持っている。

临床上、ジギタリス血中濃度測定はジギタリス投与患者の客観的指標として有用な方法と考えられ、さらに臨床薬理学上にも応用され、今後の発展が期待される測定法と思われる。

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. Eng. J. Med., **281**; 1212, 1969.
- 3) Oliver, G. C., Jr., et al.: The measurement of digitoxin in human serum by radioimmunoassay. J. Clin. Invest., **47**; 1035, 1968.
- 4) Doherty, J. E., et al.: Tissue concentration and turnover of tritiated digoxin in dogs. Am. J. Cardiol., **17**; 47, 1966.
- 5) Güllner, H. G., et al.: Correlation of serum concentrations with heart concentrations of digoxin in human subjects. Circulation, **50**; 653, 1974.
- 6) Sato, T., et al.: Serum digitoxin concentrations in the elderly. VII world congress of cardiology (Argentina) Abstract No. 68, 1974.
- 7) Duhme, D. W., et al.: Reduction of digoxin toxicity associated with measurement of serum levels. Annals Intern. Med., **80**; 516, 1974.
- 8) Smith, T. W. and Haber, E.: Digoxin intoxication. J. Clinical Invest., **49**; 2377, 1970.