第13回 日本臨床薬理学会 1992年12月3日～4日 日本都市センター

Beta-methyldigoxin の血中濃度予測法の検討

堤 喜美子* 三ヶ尻 崇史* 中野 重行*

強心配糖体の β -methyldigoxin (β -MD) は、生体内において投与量の約半分が digoxin に代謝されて、主に腎から排泄される¹⁾。Digoxin については、多くの臨床薬理学的研究が行われ、これらに基づいた投与量の設計法が報告されている²⁾。しかしながら、 β -MD については、測定上の問題があるために、得られた血中濃度の解釈を行うことが難しく、投与量設計についての報告はなされていない。私共は、すでに β -MD とその代謝物を分離測定する方法を確立し³⁾、 β -MD の薬物動態と腎機能の関係について検討を行った。その結果、クレアチニンクリアランスと β -MD の総クリアランスとの間には、良好な相関関係を認めた。本研究では、この関係に基づき、 β -MD 服用中の患者から得られた血中濃度を用いて、 β -MD の血中濃度の予測法について検討した。

対象・方法：大分医科大学附属病院に入院中で、 β -MD 服用中の患者から得られた検体のうち、次の条件を満たす検体を対象とした。

- (1) 血中濃度が定常状態に達していると考えられるもの
- (2) 入院後1週間以上経過して得られたもの
- (3) 服薬が正確に行われていると考えられるもの
- (4) 採血が服薬前4時間～直前に行われているもの

(5) spironolactone, quinidine, verapamil を併用していないもの

(6) 肝機能の正常な患者から得られたもの

(7) 心不全の NYHA I 度～II 度および心房細動の患者から得られたもの

血中濃度は、TDx Digoxin II Assay (ダイナボット社) で測定されており、予測血中濃度は、次の(1)～(3)により算出した。

(1) Cockcroft-Gault 法によるクレアチニンクリアランス (CL_{CR}) の算出

$$CL_{CR} \text{ (ml/min)} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{weight}}{72 \times S_{CR}}$$

S_{CR} : 血清クレアチニン値 (mg/dl)

(2) CL_{CR}より総クリアランス (CL) の算出

$$CL \text{ (ml/min)} = 0.065 \times CL_{CR} + 1.689$$

(3) 血中濃度予測値 (C_{pred}) の算出

$$C_{pred} \text{ (ng/ml)} = \frac{\text{dose} \times F}{CL \times \tau}$$

F = 0.8, τ : 投与間隔

血中濃度の予測値と実測値の関係については、相関係数および回帰直線を求めた。血中濃度の予測精度の指標としては、mean prediction error (ME), mean absolute prediction error (MAE), root mean squared error (RMSE) を算出した。

結果：選択された検体数は 66 検体であり、患者数として 57 名 (男性 33 名, 女性 24 名) であっ

* 大分医科大学臨床薬理
〒 879-55 大分県大分郡挾間町医大ケ丘 1-1

た (Tab).

Tab. 対象となった検体の背景

	平 均	範 囲
年 齢 (歳)	60.7	15 ~ 82
身 長 (cm)	156.8	135 ~ 175
体 重 (kg)	48.4	30.0 ~ 74.9
SCR (mg/dl)	1.16	0.5 ~ 4.7
投与量 (mg)	0.10	0.05 ~ 0.3

得られた血中濃度の予測値と実測値の関係は Fig. に示す。ME (95% 信頼区間) は -0.085 ng/ml ($-0.140 \sim -0.030$ ng/ml), MAE は 0.178 ng/ml ($0.140 \sim 0.217$ ng/ml), RMSE は 0.237 ng/ml ($0.178 \sim 0.284$ ng/ml) と良好な値を示した。

Fig. Relationship between measured and predicted serum glycoside concentration

考察：本研究で算出された血中濃度予測値と実測値との間には、良好な相関関係が認められ、また、予測精度の指標として算出されたME,

MAE, RMSE のいずれも良好な値であった。従って、本研究で使用した予測式は、簡便な方法として、実際の TDM に応用可能であることが示唆された。ただし、本研究において選択された検体には、重症の心不全患者は含まれておらず、また、肝機能も正常なことが明らかな患者のみを対象にして行ったものであり、今後、種々の症例について検討を加えていくことが必要と思われる。

文 献

- 1) 中島 創, 堤喜美子, 橋口正行ほか : Beta-methyldigoxinの体内動態. 臨床薬理, **20**: 441 - 446 (1986).
- 2) Reuning, R.H. and Geraets, D.R.: Digoxin. Evans, W.E., Schentag, J.J., Jusko, W.J. et al. (Eds.) : Applied Pharmacokinetics, Principles of Therapeutic Drug Monitoring, 2nd ed., Applied Therapeutics Inc., WA., pp. 570 - 623 (1986).
- 3) Nakashima, H., Tsutsumi, K., Hashiguchi, M. et al.: Determination of β -methyldigoxin and its metabolites by high-performance liquid chromatography and fluorescence polarization immunoassay. J. Chromatogr., **489**: 425 - 431 (1989).