症例報告

漢方薬が原因でジゴキシン様免疫反応物質 (DLIS) が
検出された透析患者の 1 例

大津 稔彦 磯谷 聡 村瀬 繁樹 伊藤 達雄
 吉田 精吾 宮崎 高志* 稲垣 豊* 天野 泉*
 丹羽 正武**

社会保険中京病院薬剤部 同透析療法科* 名城大学薬学部天然資源教室**

key words : DLIS, Chinese medicine, taisou ichyousan, hemodialysis, TDX

〈要旨〉

漢方薬 (大草胃腸散) を服用中に高濃度 (0.50~0.77 ng/ml) の DLIS が検出された透析患者の 1 例を経験した。症例は、62 歳男性で透析歴は 2 年であった。合併症は高血圧以外は特に認められなかった。さらに種々の検査においても悪性腫瘍は認められなかったため、DLIS は外因性の可能性が示唆された。漢方薬を中止したところ DLIS 濃度は 0.2 ng/ml 以下まで減少したため、DLIS の原因は漢方薬であると考えられた。漢方薬抽出物 1 g に 156 ng の DLIS 力価が認められた (TDX Digoxin II, Dainabot Laboratories)。しかし、実測の血中濃度を得るためには 1 g 中に約 10,000 ng の力価が必要であり、実測値と予測値との間に大きな隔たりがあった。我々は、漢方薬の牛胆汁中のある成分が体内で何らかの変化を受けた後 DLIS として作用したのではないかと推察している。

A hemodialysis patient showing high DLIS from administration of Chinese medicine

Toshihiko Otsu, Satoshi Isogai, Shigeki Murase, Tatsuo Ito, Seigo Yoshida, Takashi Miyazaki*, Yutaka Inagaki*, Izumi Amano*, Masatake Niwa**

Department of Pharmacy, Kidney Center*, Chukyo Hospital ; Faculty of Pharmacy, Meijo University**

High DLIS (0.50~0.77 ng/ml) was detected in a hemodialysis (HD) patient who had been administered the Chinese medicine "Taisou ichyousan". The man was 62 years old and had been on HD for about 2 years. Except for renal failure, the only complication was hypertension. No malignant tumors were detected from several examinations, so the origin of the DLIS was thought to be exogenous. Since DLIS decreased to under 0.2 ng/ml after administration of the Chinese medicine was stopped, this drug was considered the cause of the DLIS. Extract from 1 g of the Chinese medicine had a digoxin-like immunoreactivity equivalent to 156 ng (TDX Digoxin II, Dainabot Laboratories). The estimation from the serum concentration, however, should have been about 10,000 ng/g, leaving a considerable gap between the actually measured value and the estimated one. Such a contradiction might be explained by the theory that the bovine bile in this Chinese medicine (Taisou ichyousan) is changed to DLIS in the body following absorption.

緒言

内因性のジゴキシン様免疫反応物質 (digoxin-like immunoreactive substance : DLIS) の存在は、慢性腎不全を始めとする種々の疾患において報告されている。DLIS は抗ジゴキシン抗体に対して交差反応性を示すこ

とからジゴキシン血中濃度測定値に大きな影響を与える可能性が指摘されてきた^{1~7)}。

当院では、ジゴキシン血中濃度を蛍光偏光イムノアッセイ (fluorescence polarization immunoassay : FPIA) を用いた TDX Digoxin II (Dainabot Laboratories) で

大津 稔彦 社会保険中京病院薬剤部 〒457 名古屋市南区三条 1-1-10 (052-691-7151)

(受付 : 平成 2 年 7 月 16 日, 受理 : 平成 3 年 2 月 20 日)

図 1 Changes of DLIS concentration while the patient had been taking the Chinese medicine

図 2 Changes of DLIS concentration after stopping the Chinese medicine. Wide dotted line showed the elimination curve of DLIS calculated by a one-compartment model.

測定している。我々はすでにジゴキシンを服用していない透析患者の DLIS 検出頻度について報告⁸⁾した。

今回、DLIS の原因が漢方薬であった 1 症例を経験したので、抽出分析結果に考察を加えて報告する。

症例

患者：62 歳、男性。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：50 歳頃より高血圧の治療を受けていた。昭和 60 年 9 月慢性腎不全のため血液透析を開始した。昭和 62 年 7 月にジゴキシンの血中濃度を測定したところ、治療域 (0.5~2.0 ng/ml) に達する値を示した。この患者はジゴキシンの投与を全く受けていないことから、DLIS による干渉作用と判断された。図 1 に示すように透析前 0.57 ng/ml → 透析後 0.51 ng/ml で透析によりほとんど除去

表 Composition of the Chinese medicine

Taisou ichiyousan	4.5 g
Phellodendron bark	800 mg
Coptis rhizome	100 mg
Cinnamon bark	240 mg
Clove	50 mg
Ginger	100 mg
Fennel	100 mg
Immature orange	300 mg
Oyster shell	700 mg
Bovine bile extract	125 mg
Precipitated calcium carbonate	995 mg
Magnesium silicate	400 mg
L-Menthol	15 mg

されなかった。なお、透析時間は 4.5 時間でダイアライザーは GF γ 10 H (Gambro Co. Ltd.) を使用した。その後も DLIS 濃度は 0.50~0.77 ng/ml と高濃度を示していた。合併症としては、高血圧が認められるのみで肝障害および心不全は認められなかった。また、胸部 X 線写真、肺機能検査および血液ガス所見より呼吸器疾患も否定された。また悪性腫瘍も認められなかった。

以上より内因性の DLIS を疑わせる所見がないことから外因性の可能性を検討したところ、患者が約 2 年前から自分の判断で市販の漢方薬を服用していたことが判明した。この薬は和漢薬を主剤とする「大草胃腸散 (Lot. No. C211)」(大草薬品株式会社)で、表に成分を示した。DLIS の原因として漢方薬が疑われたので服薬を中止したところ、図 2 に示すように DLIS 濃度は徐々に低下し、中止後 7 日目には 0.22 ng/ml にまで減少した。DLIS の血中濃度消失曲線 (図 2 の太点線) より、DLIS の見掛け上の半減期は約 100 時間であった。その後も DLIS 濃度は TDX の測定限界値 (0.2 ng/ml) 以下を示し、現在に至っている。

漢方薬の抽出分析方法および結果

1. 抽出方法

図 3 に示すように、漢方薬 1 g に抽出溶媒 (water : ethanol=3 : 7) 50 ml を加え 50°C にて 4 時間攪拌した後濾過する。さらに抽出溶媒 50 ml を残渣に加え、室温にて 20 時間攪拌した後濾過し、全量 100 ml の抽出液を得た。

2. DLIS の定量

TDX は血清中の薬物濃度を測定するシステムであるため、今回、漢方薬抽出液中の DLIS を測定するために前処理に若干の改良を加えて測定を行った。図 4 にその概要を示す。

1) 検量線の作成

図 3 Extraction method of DLIS from the Chinese medicine

図 5 Calibration curve prepared by plotting the concentration of DLIS (Cp) against the net polarization (NET P)

図 4 Process in measurement of DLIS extracted from the Chinese medicine by the TDX system

キャリブレーション用血清 (0, 0.5, 1, 2, 3, 5 ng/ml) 200 μ l に抽出溶媒 200 μ l と除蛋白剤 (3% 5-sulfosalicylic acid in 50% methanol) 200 μ l を加えて 10 秒間激しく振盪混和した後、遠心分離後の上清を試料とした。測定は TDX で同時に 2 回行い、その平均値を用いて図 5 に示した蛍光偏光強度 (NET P) と濃度 (Cp) の検量線を作成した。

2) 検体の測定

漢方抽出液を抽出溶媒にて 8 倍希釈 (blank intensity<1,500) し、その 200 μ l に除蛋白剤 200 μ l とキャリブレーション用血清 A (0 ng/ml) 200 μ l を加えて 10 秒間激しく振盪混和した後、遠心分離後の上清を試料とした。測定は TDX で同時に 2 回行い、NET P の平均値より DLIS 濃度を検量線から算出した。

3. 測定結果

漢方薬 1 g が 156 ng の DLIS 力価を示した。

考察

ジゴキシンの測定方法としては、従来より radioimmunoassay (RIA) 法や enzyme immunoassay (EIA) が用

いられてきた。しかし現在では、簡便性と自動化のために FPIA の TDX が主流になってきた。我々はジゴキシンを服用していない透析患者の TDX における DLIS 検出頻度についてすでに報告した⁸⁾。その結果、50 例中 5 例 (10%) に 0.4 ng/ml 以上の DLIS が検出された。そのうち 0.5 ng/ml 以上の DLIS が検出された 3 症例は全例重篤な肝疾患を合併しており、DLIS 検出後 1 か月以内に死亡した。また肝疾患合併群は肝疾患非合併群より DLIS 濃度が高い傾向 ($P \leq 0.06$) を示した。以上より、内因性の DLIS は慢性腎不全と肝疾患を基礎疾患とした患者に検出されやすく、多臓器不全を合併した症例は死亡率が高いことが判明した。

今回の症例は肝疾患を合併しておらず、多臓器不全や悪性腫瘍が認められなかったことより、その DLIS は外因性と考えられた。また、漢方薬を中止した後濃度が漸減したことより、この患者の DLIS は漢方薬由来であると推察された。

Fushimi ら⁹⁾は、漢方薬の「救心」によるジゴキシ免疫定量に対する妨害について報告している。彼らはその原因として、「救心」中に含まれるセンソ (シナヒキガエルの表皮腺から分泌される乳白色の粘液を乾固したもの¹⁰⁾) の主成分である bufalin 等をあげている。これらの物質は強心作用を有し¹¹⁾、図 6 のようにジゴキシンの aglycone である digoxigenin 類似の構造を持っているので DLIS として作用したと考えられる。

我々が経験した漢方薬には、抽出分析結果より 1 g 中 156 ng の DLIS 力価を有し、みかけ上の消失速度定数 (ke) は $0.00683h^{-1}$ であることが判明した。この DLIS がジゴキシンの同様の体内動態を示すと仮定し、Twittenhoff ら¹²⁾ の報告した透析患者におけるジゴキシンの速度論パラメータ ($ke=0.00863 \pm 0.00298h^{-1}$,

図 6 Chemical structures of digoxigenin, bufalin and cinobufaginol. Digoxigenin is an aglycone of digoxin. Bufalin and cinobufaginol are the main components of the Chinese medicine "Ch'an Su"

$V_d = 315 \pm 65 \text{ l}$ を用いて漢方薬 1 日 4.5 g 分 3 [投与量 (D) = 234 ng/1.5 g : 投与間隔 (λ) = 8hr] で服用した時の定常状態の平均血中濃度 ($C_{ss} = D/V_d \times k_e \times \lambda$) を予測したところ 0.01 ng/ml であった。しかし、実際にはこの患者の漢方薬服用中の DLIS 濃度は 0.50~0.77 ng/ml であり、この濃度に達するためには漢方薬 1 g 中に約 10,000 ng の DLIS 力価が必要であると考えられる。つまりこの漢方薬そのままではこのような高濃度の DLIS 濃度を示すとは考えにくく、我々は漢方薬中の成分が体内で何らかの代謝を受けた後 DLIS として作用したのではないかと推測している。実際、この漢方薬のエタノール抽出液を室温で長期 (47 日間) 保存しておいた場合、力価が約 250 倍になることが認められた。その機序については明らかではないが我々は現時点では酸化反応によるものと考えている。

今回の症例の DLIS の原因は漢方薬であることは間違いないが、どの成分が DLIS として作用したかは今後の検討を要する。我々は、現時点においてはジゴキシンの基本骨格であるステロイド構造を持つ牛胆汁末中の胆汁酸に注目している。牛胆汁酸には deoxycholic acid を始めとする各種の cholic acid 類が含まれていることが報告されている¹³⁾。これらは人の胆汁中にも含まれているので、これらが変化を受けて DLIS として作用したとは考えにくい。しかし、牛胆汁中に存在する胆汁結石を漢方薬とした牛黄 (ゴウウ) には強心作用のあることが報告されている¹⁴⁾。この強心物質については未だ確定されていないが、digoxigenin や bufaline 類似の構造を持った物質である可能性も考えられ、このような未知の胆汁

酸成分が体内で何らかの変化を受けた後 DLIS として作用したのではないかと推察される。

結語

市販の漢方薬を服用していた透析患者において高濃度の DLIS が検出された。漢方薬の服用を中止したところ DLIS 濃度は減少したので、この漢方薬が DLIS の原因と考えられた。抽出分析結果より我々はこの漢方薬中の牛胆汁成分が体内で DLIS に変化したのではないかと推察している。

文献

- 1) Valdes RJr : Endogenous digoxin-like immunoreactive factors : Impact on digoxin measurements and potential physiological implications. Clin Chem 31 : 1525-1532, 1985
- 2) Bianchi P : Interference in TDx digoxin assay in dialysis patients. Clin Chem 32 : 2099, 1986
- 3) Frye R, Mathews SE : Effect of digoxin-like immunoreactive factor on the TDx Digoxin II assay. Clin Chem 33 : 629-630, 1987
- 4) Gault MH, vasdev S, Longerich L : Higher values for digitalis-like factors with TDx Digoxin II. Clin Chem 32 : 2000-2001, 1986
- 5) Frisolone J, Sylvia LM, Gelwan J, Pal S, Pellechia C : False-positive serum digoxin concentrations determined by three digoxin assays in patients with liver disease. Clin Pharm 7 : 444-449, 1988
- 6) Christenson RH, Studenberg SD, Beck-Davis S, Sedor FA : Digoxin-like immunoreactivity eliminated from serum by centrifugal ultrafiltration before fluorescence polarization immunoassay of digoxin. Clin Chem 33 : 606-608, 1987
- 7) Phelps S, Hammond K, Bottorff M, Shibai B : Comparison of digoxin-like immunoreactive substance cross-reactivity with two digoxin immunoassays in normotensive third trimester pregnancy. Therap Drug Monit 9 : 489, 1987
- 8) 大津稔彦, 村瀬繁樹, 伊藤達雄, 薄井泰子, 吉田精吾, 稲垣 豊, 天野 泉 : 透析患者に検出されたジゴキシンの免疫反応物質 (DLIS). 透析会誌 22 : 1225-1230, 1989
- 9) Fushimi R, Tachi J, Amino N, Miyai K : Chinese medicine interfering with digoxin immunoassays. Lancet 8633 : 339, 1989
- 10) 救心添付文書
- 11) 山原條二, 田中慎二, 松田久司, 澤田徳之助, 藤村

- 一：センソ強心ステロイドの灌流心臓に対する強心作用特性と実験的虚血性心不全に対する Cinobufagin の作用. 日薬理誌 88 : 413-423, 1986
- 12) Twittenhoff WD, Strauch M, Kutemeyer M, Koch K, Schaumann W : Extrarenal clearance, distribution volume, and elimination rate of digoxin and metildigoxin anuric patients. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 19 : 405-408, 1981
- 13) 難波恒夫, 布目慎勇, 服部征雄, 東館 栄, 前窪哲也 : 生薬の品質評価に関する基礎研究 (第 7 報) 各種動物胆について その 1. 日薬誌 102 : 760-767, 1982
- 14) 木村正康, 長田永三郎, 脇 功巳 : 和漢薬作用に関する薬学的基础研究 (第 7 報) 民間薬方剂 “六神丸” 構成生薬の心臓機能における複合作用について. 日薬誌 88 : 125, 1968