特集

「循環器系薬剤のトレンド1」

ジギタリス製剤

國 本 聡

日本大学医学部内科学系循環器内科学分野

Digitalis

Satoshi KUNIMOTO

Division of Cardiology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine

Although digitalis has been among the most commonly prescribed drugs for the treatment of heart failure for a long time, the DIG trial indicated that digitalis did not reduce the overall mortality and cardiovascular death. However, it did reduce the rate of hospitalization both overall and for worsening heart failure. Digitalis is also effective for control of heart rate at rest, but not during exercise. By contrast, as its efficacy depends on the positive inotropic activity, digitalis is effective for control of the heart rate at rest in patients with atrial fibrillation with heart failure, LV dysfunction, or for underlying disease. In combination with a β -blocker, either may be effective in patients with or without heart failure. These findings define more precisely the role of digitalis in the management of chronic heart failure and atrial fibrillation.

Key words: Digitalis product, heart failure, atrial fibrillation, digitalis intoxication

ジギタリス製剤, 心不全, 心房細動, ジギタリス中毒

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2013; 72 (5): 252-253)

要旨 ジギタリス製剤は長年にわたり心不全の治療薬として処方されてきたが, DIG 試験で予後改善効果を認めないことが報告され, 心拍数抑制効果が労作時には弱いことなどから近年使用する機会が少なくなっている。しかし, 心不全症例で悪化を抑制し再入院を抑制する効果が認められ, 心房細動症例において β 遮断薬と併用することでより有効な心拍数コントロールを可能とするなどの優位な面を理解して, もう一つのツールとして理解しておくべき薬剤である。

はじめに

ジギタリス製剤は「Digitalis purpurea (和名: 狐手袋)」から抽出されたことから命名された薬剤であり, ジゴキシン (腎排泄), ジギトキシン (肝代謝), メチルジゴキシンなどがある。

1. 効果と作用機序

強心作用 (陽性変力作用): Na^+/K^+ ATPase を阻害することにより細胞内 Na^+ を上昇させ, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換系を介する交換が低下するため, 結果として Ca^{2+} 濃度が上昇することによる。

房室伝導抑制効果: 迷走神経反射や抗交感神経作用によるとされ, 刺激伝導速度抑制や不応期延長を認める。神経体液性因子にも影響を与える報告がある。

2. 適 応 症

うっ血性心不全と心房細動の心拍数コントロールに使われる。

うっ血性心不全: 心不全に対する強心薬投与の効果を検討するため行われた 1997 年の DIG trial において, EF45% 以下の慢性心不全症例 6800 例 (ジゴキシン投与群 3397 例対プラセボ群 3403 例) を平均 37 ヶ月観察した結果, 全死亡率・心血管病による死亡率には有意差を

認めなかった。一方, 心不全入院数と心不全悪化は有意にジゴキシン投与群において少なかったことから短期的症状改善などの効果は認められた¹⁾。さらに, ジギタリスは経静脈投与を行った場合でも効果発現まで 15 分あるいはそれ以上の時間を要するため急性心不全治療ガイドライン²⁾ では心房細動の合併例以外では使用が推奨されていない。慢性心不全治療ガイドライン³⁾ においてジギタリスによる心不全治療は, 心房細動合併の慢性心不全症例に対する経口投与が主体となるが, 先に述べたように心不全入院を減らす効果は期待できるが, 予後を改善する効果は認められず, DIG trial において不整脈関連死の増加傾向を認める点から血中濃度の管理には十分な注意が必要である。

心房細動 (心拍数コントロール): かつてはジギタリスが心房細動の心拍数コントロールの主役であったが, 心拍数低下の機序は迷走神経緊張によるものが主体とされており運動時や発熱時の様な交感神経緊張状態・甲状腺機能亢進症が存在している状況ではジギタリスのみでは十分な心拍数コントロールを行うことが出来ない。ジギタリス・Ca 拮抗薬・ β 遮断薬単剤とジギタリスと Ca 拮抗薬併用, ジギタリスと β 遮断薬併用の 5 通りの投与法を比較したところジギタリス単剤では効果が乏しく, ジギタリスと β 遮断薬併用が最も効果的であった報告がある⁴⁾。さらに, ジギタリスには心房細動を停止する効果は持たないため心機能良好な例のレートコントロールではジギタリスよりも β 遮断薬や Ca チャネル遮断薬の投与を優先し (クラス I, エビデンスレベル B), ジギタリスは β 遮断薬や Ca チャネル遮断薬だけでは不十分な際に補強する形で併用する (クラス IIa, エビデンスレベル B)⁵⁾。急性心不全を合併している例や頻脈誘発性心不

Fig. 1 The choice of drugs for rate control depends on life-style and underlying heart disease. (Modified Ref⁶⁾)

全にはジギタリスの静注が用いられることが多い。Fig. 1 に欧州心臓病学会 (ESC) の心房細動のレートコントロールのガイドラインを示す⁶⁾。安静主体の場合はジギタリス製剤を推奨し、基礎疾患を有する場合にもジギタリス製剤使用を考慮することが推奨されている。

3. 投与禁忌

徐脈、高度房室ブロック、洞機能不全症候群、WPW 症候群、閉塞性肥大型心筋症、低カリウム血症、高カリウム血症。

4. 投与方法

静脈内投与：急速飽和療法が有効であるエビデンスは無く、最近では 0.125 ~ 0.25 mg を緩徐に静注する方法が推奨されている。有効血中濃度は 0.5 ~ 1.0 ng/mL。

経口投与：0.125 ~ 0.25 mg/日の投与から開始し血中濃度に注意する。

処方例：ハーフジゴキシン錠 (0.125 mg) 1 回 1 ~ 2 錠、1 日 1 回朝食後

5. 副作用

ジギタリス中毒：ジギタリスは有効血中濃度が狭いため中毒を起こしやすい。初発は消化器症状 (食欲不振、悪心・嘔吐) が多いが、あきらかで無い場合もある。ふらつき・動悸などを訴える場合もある。心室性期外収縮・心室頻拍・心房頻拍などの頻脈性不整脈を認める。β遮断薬と併用している場合は高度房室ブロックを認めることもある。誘因として低カリウム血症があり、利尿剤投与中の症例は要注意である。血中濃度は重症度と必ずしも関連しないので注意を要する。ジギタリス中毒の治療法は、まずは薬剤の中止、そして心室性期外収縮・心室頻拍に対してリドカイン・アレピアチン・マグネゾール投与を行うが、抗不整脈薬 Ia 群・カルシウム製剤 (禁忌) は使用しない。徐脈を認める場合はアトロピン静注や一次ペーシングを行う。電氣的除細動を必要とする場合もある。心停止時は PCPS を考慮する。血液浄化法

はジギタリス中毒には無効である。

高度房室ブロック：中毒でなくても認める場合がある。

まとめ

ジギタリス製剤は長い歴史を持つ「古い」薬剤であり、時代とともにその評価が変わってきた。特に心不全においては β 遮断薬にその主役の座を明け渡したと言えるが、効果不十分な症例に追加投与することにより症状改善効果を得ることができる有用な薬剤であることに変わりはない。また、心不全合併心房細動のレートコントロールにおいては、β 遮断薬や Ca 拮抗薬だけでは十分な効果が得られない場合に非常に有効な薬剤といえる。使用には十分な注意を要するが、併用が有効と思われる場合に備えて、その使用方法・注意点を理解しておく必要がある薬剤である。

文献

- 1) The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 1997; **336**: 525-533.
- 2) 班長：和泉 徹。急性心不全治療ガイドライン (2011 年改訂版)。http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_izumi_h.pdf.
- 3) 班長：松崎益徳。慢性心不全治療ガイドライン (2010 年改訂版)。http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_matsuzaki_h.pdf.
- 4) Farshi, Kistner, Sarma, et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *Journal of the American College of Cardiology* 1999; **33**: 304-310.
- 5) 班長：児玉逸雄。不整脈薬物治療に関するガイドライン (2009 年改訂版)。http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_kodama_h.pdf.
- 6) Association, Surgery, Members, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010; **12**: 1360-1420.

Digitalis

Satoshi Kunimoto

Division of Cardiology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine

Although digitalis has been among the most commonly prescribed drugs for the treatment of heart failure for a long time, the DIG trial indicated that digitalis did not reduce the overall mortality and cardiovascular death. However, it did reduce the rate of hospitalization both overall and for worsening heart failure. Digitalis is also effective for control of heart rate at rest, but not during exercise. By contrast, as its efficacy depends on the positive inotropic activity, digitalis is effective for control of the heart rate at rest in patients with atrial fibrillation with heart failure, LV dysfunction, or for underlying disease. In combination with a β -blocker, either may be effective in patients with or without heart failure. These findings define more precisely the role of digitalis in the management of chronic heart failure and atrial fibrillation.