薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
101 (1) 82-85 (1981)

ジゴキシン投与設計法の臨床的検討¹⁾ ——薬物動態理論と 血中ジゴキシン迅速測定の実用——

増原慶壮,^{*}^{2a)} 篠崎公一,^{2a)} 野崎久和,^{2a)} 佐々木康人,^{2b)} 柏田和子,^{2b)} 木田博和,^{2b)}
佐藤あけみ,^{2c)} 榊 徳市,^{2c)} 荒井 栄,^{2a)} 染谷一彦^{2b)}

聖マリアンナ医科大学,²⁾ 病院薬剤部,^{2a)} 同第3内科,^{2b)} 同放射線部核医学^{2c)}

Clinical Evaluation of Digoxin Dosage Regimen¹⁾ ——Application of Pharmacokinetics and Digoxin Stat Assay by Radioimmunoassay——

KEISO MASUHARA,^{*}^{2a)} KIMIKAZU SHINOZAKI,^{2a)} HISAKAZU NOZAKI,^{2a)} YASUHITO SASAKI,^{2b)}
KAZUKO KASHIWADA,^{2b)} HIROKAZU KIDA,^{2b)} AKEMI SATO,^{2c)} TOKUICHI SAKAKI,^{2c)}
SAKAE ARAI,^{2a)} and KAZUHIKO SOMEYA^{2b)}

Pharmacy Department,^{2a)} The 3rd Department of Internal Medicine,^{2b)} and Division
of Clinical Nuclear Medicine,^{2c)} St. Marianna University School of Medicine
and Hospital²⁾ Sugao-2095, Takatsu-ku, Kawasaki

(Received July 10, 1980)

Serum digoxin levels (SDL) have been known to be a good indicator for digitalis intoxication since radioimmunoassay (RIA) of serum digoxin level became available. To apply pharmacokinetics and RIA of digoxin to the routine practice of medicine, a new method of estimating digoxin blood levels at steady state was evaluated. Blood digoxin concentration in a blood sample obtained at transition state or 3–6 days after initial dosage was used for the estimation of digoxin level at steady state. The apparent volume of distribution was calculated by using multiple dosing equations based on open linear one compartment model. Phadebas RIA stat assay kits were used for the rapid measurement of serum digoxin levels. In six hospitalized patients receiving oral dose of digoxin (0.125–0.25 mg per day), estimated digoxin levels at steady state were compared with the values measured by RIA. The estimated and measured values agreed well with a slight discrepancy ranging from 1.5–13% ($\bar{m}=6.8\%$).

The method may prove useful as the practical means of predicting SDL at steady state, which allows assessment of digoxin therapy and change of the regimen, if necessary, before intoxication occurs.

Keywords——digoxin; pharmacokinetics; estimation of digoxin level; regimen; radioimmunoassay

はじめに

強心配糖体であるジゴキシンは、心疾患の治療に、高い使用頻度を有する反面、副作用の発生頻度も高い薬物である。1969年、Smith³⁾らが、ジゴキシン radioimmunoassay (RIA) を開発して以来、血中ジゴキシン濃度は、治療効果としてよく用いられるようになっていく。一方、近年、薬物動態理論の進歩が著しいが、わが国では、臨床の場で十分に応用されているとはいえない。血中ジゴキシン濃度の測定と薬物動態理論の臨床応用を目的として、著者らは、少数検体を迅速に測定できるファルマシアジゴキシン RIA キットの評価を報告した。⁵⁾ さらに、定常状態に達する前に1回測定した最低血中ジゴキシン濃度を用い、臨床薬物動態理論を応用して、定常状態に至るまでの血中ジゴキシン濃度の推移の推定を試み、その臨床応用の有用性を検討したので報告する。

方 法 と 対 象

使用薬剤 1錠中にジゴキシン 0.25 mg を含有する市販のジゴキシン錠 (中外製薬) を使用した。

投与量および投与方法 ジゴキシン投与量は、0.125 mg (半錠) と 0.25 mg (1錠) で1日1回投与した。

採血時間 採血はジゴキシン投与開始3日目から6日目、および、定常状態に達した後に投与直前に行っ

た. なお, 臨床症状の変化のため, 定常状態に達する前に投与量ないし投与間隔を変更した症例では, 変更時における投与直前に採血した.

測定方法 血中ジゴキシン濃度の測定には, Phadebas Digoxin RIA キット (ファルマシア-塩野義製薬) を使用した. このキットは, 通常の測定 (complete assay) の他に迅速測定が可能である. 迅速測定に要する時間は, 約 1 時間である.⁵⁾

血中ジゴキシン動態の解析 血中ジゴキシン動態は, Open Linear One Compartment Model を用いて解析した.⁶⁾

1) 見かけの分布容積 (Vd) の算出——定常状態に達する前に 1 回最低血中ジゴキシン濃度 ($Cn \text{ min}$) を測定し, (1) 式より, 見かけの分布容積を算出した.

$$Vd = \frac{D \times F}{Cn \text{ min}} \times \left(\frac{1 - e^{-n \times kel \tau}}{1 - e^{-kel \tau}} \right) \times e^{-kel \tau} \quad (1)$$

ここで, D はジゴキシン投与量 (μg), F はジゴキシン錠の吸収率 (70 才以上は 0.6, 70 才以下は 0.8),⁷⁾ kel は, 患者のクレアチニークリアランス (CCr) より推定した排泄定数 (day^{-1}) ($kel = 0.151 + 0.00256 \times \text{CCr}$),⁸⁾ τ は投与間隔 (day), n は投与回数である.

2) 定常状態における最低血中ジゴキシン濃度の推定——(1) 式で求めた Vd 値を, (2) 式に代入することにより, 定常状態における最低血中ジゴキシン濃度 ($C^{ss} \text{ min}$) を推定し, 実測値と比較した.

$$C^{ss} \text{ min} = \frac{D \times F \times e^{-kel \tau}}{Vd(1 - e^{-kel \tau})} \quad (2)$$

対象 聖マリアンナ医科大学病院第 3 内科の入院患者 6 名 (男性 3 名, 女性 3 名) を対象とした. 年齢は 61—81 才, 体重は 36—51 kg, クレアチニークリアランスは 14—47. 7 ml/min, 血清カリウム値はすべて正常範囲であった (Table I).

TABLE I. Laboratory Data of Six Patients

Patient	Sex	Age (y.o)	Body weight (kg)	K ⁺ s ^{a)} (mEq/l)	Scr ^{b)} (mg/dl)	CCr ^{c)} (ml/min)
S.I	M	81	51	4.7	1.2	38.6
F.S	F	72	41	5.2	1.7	33.1
K.S	M	68	50	5.2	1.0	47.3
T.H	F	76	47	4.1	0.8	47.0
K.O	F	61	36	5.4	1.0	43.7
K.G	M	81	50	4.0	3.0	14.0

a) Serum potassium (normal value: 3.5—5.5 mEq/l).

b) Serum creatinine (normal value: 0.6—1.4 mg/dl).

c) Creatinine clearance (normal value: 70—130 ml/min).

結 果

6 症例の投与後 3—6 日目に採血した最低血中ジゴキシン濃度は 0.51—2.22 ng/ml であった (Table II). この実測値より算出された見かけの分布容積 (Vd) は 3.4—9.0 l/kg で平均 6.8 l/kg であった. また, 患者のクレアチニークリアランスより推定したジゴキシン排泄定数 (kel) は, 0.187—0.272 (day^{-1}) であった. なお, 症例 KG ではジゴキシン 0.25 mg 1 日 1 回投与で開始したが, 投与開始 3 日目の最低血中ジゴキシン濃度が, 2.22 ng/ml と高値であったために, その後 5 日間投与を中止したのち, ジゴキシン 0.125 mg を 1 日 1 回隔日投与で再開した.

6 症例の定常状態における血中ジゴキシン濃度の推定値は, 0.77—1.48 ng/ml で, 実測値は, 0.68—1.62 ng/ml とよく一致し, その差は 1.5—13% で, 平均 6.8% であった (Table III).

TABLE II. Minimum Serum Concentration of Digoxin following n Doses

Patient	Number of doses (n)	Minimum serum concentration of digoxin (ng/ml)
S.I	5	1.21
F.S	6	1.04
K.S	4	0.51
T.H	3	0.62
K.O	4	1.18
K.G	3	2.22

TABLE III. Pharmacokinetics Parameters in Six Patients and Comparison of Estimated Values With Measured Values

Patient	Dose (mg)	F^a	Dosing interval (day)	$Ke^{b)}$ (day $^{-1}$)	$Vd^c)$ (l/kg)	ESDL $^d)$ (ng/ml)	MSDL $^e)$ (ng/ml)	$\frac{MSDL-ESDL}{MSDL}$ (%)
S.I	0.25	0.6	1	0.250	6.6	1.48	1.62	8.6
F.S	0.125	0.6	1	0.235	5.0	1.31	1.33	1.5
K.S	0.125	0.8	1	0.272	8.3	0.77	0.68	13.0
T.H	0.25	0.6	1	0.271	9.0	1.04	1.13	8.0
K.O	0.125	0.8	1	0.267	5.5	1.39	1.51	7.9
K.G	0.125	0.6	2	0.187	3.4	1.10	1.12	1.8

 $a)$ Absorption factor. $b)$ Elimination constant. $c)$ Apparent volume of distribution. $d)$ Estimated serum digoxin level. $e)$ Measured serum digoxin level.

考 察

Open Linear One Compartment Model を用いた場合のジゴキシン薬物動態パラメーターは、錠剤の吸収率が 0.6—0.8,⁹⁾ 見かけの分布容積が 3—9 l/kg,¹⁰⁾ 半減期が 1.6—4.6 日¹¹⁾ であることが知られている。これらのパラメーターを用いて、定常状態における血中ジゴキシン濃度を推定することは可能である。¹²⁾ しかし、報告されている各パラメーターには、大きな幅があるため用いる値により推定血中ジゴキシン濃度には大きな差が生じる。症例 TH において、Manion¹³⁾ の用いたジゴキシンの分布容積 4.85 l/kg を採用して、投与開始後 10 日目の血中ジゴキシン濃度を予測すると 1.97 ng/ml がえられた。一方、投与後 10 日目に実測した値は 1.13 ng/ml であった。この値は、投与開始後 3 日目に 1 回測定した血中ジゴキシン濃度を用いて推定した血中ジゴキシン濃度 1.04 ng/ml とよく一致した。早期実測値による予測が正確であることがわかる。Aronson¹⁴⁾ も血中濃度を予測する際、平均的な薬物動態パラメーターでなく、患者個々のパラメーターを使用すべきであると報告している。従来、血中濃度を評価するために、定常状態に達して投与後 6 時間以降に採血することが合理的とされていた。¹⁵⁾ しかし、著者らは定常状態に達する前に 1 回血中ジゴキシン濃度を測定することの臨床的有用性を示した。

Ritschel¹⁶⁾ らは、Open Linear One Compartment Model を応用して初回投与後の一定時間後の血中濃度を 1 回測定することにより見かけの分布容積を算出し、定常状態の血中濃度を予測する方法の一般的理論を報告している。ジゴキシン維持量を用いる場合、初回経口投与後の血中濃度は、ジゴキシン RIA 法の測定信頼限界 (0.5 ng/ml) 以下であるため、著者らは、血中濃度が測定限界内に入る 3—6 日目の最低血中濃度を測定した。また、Bjornsson¹⁷⁾ らは、初回投与後の最低血中濃度 ($C^1 \text{ min}$) と定常状態の最低血中濃度 ($C^{ss} \text{ min}$) により、薬物動態パラメーターを決定する方法を報告している。しかし、定常状態に達するまでにパラメーターが決定できないことがこの方法の欠点である。

従来、ジゴキシン RIA 法は、少数検体の測定には適さないため、結果を得るまで時間を要するという制約があった。¹⁸⁾ Phadebas RIA キットによるジゴキシン迅速測定法は、1—2 本の少数検体でも簡便迅速に測定できる。著者らの結果は、ジゴキシン迅速測定法を用い、定常状態に達する以前に 1 回血中ジゴキシン濃度を測定し、パラメーターを決定し、高い精度で定常状態の血中濃度を予測しうることを示した。したがって、本法では、早期にジゴキシン投与量を判定し、適正な投与量に修正することが可能であり、臨床的に極めて有用であると考えられる。

引用文献および注

- 1) 日本薬学会第 100 年々会，東京，1980 年 4 月。
- 2) Location: *Sugao-2095, Takatsu-ku, Kawasaki.*
- 3) T.W. Smith, V.P. Butler, E. Haber, *New Eng. J. Med.*, **281**, 1212 (1969).
- 4) T.W. Smith, *Am. Heart. J.*, **82**, 833 (1971); D.E. Huffman, J.W. Crow, P. Pentikäinen, D.L. Azarnoff, *Am. Heart. J.*, **87**, 28 (1976); D.W. Holt, J.D. Williamson, G.N. Valans, *Br. J. Clin. Pharmac.*, **4**, 321 (1977); J.E. Doherty, *JAMA.*, **230**, 2594 (1979).
- 5) 篠崎公一，増原慶壮，野崎久和，荒井 栄，佐々木康人，柏田和子，星 賢二，染谷一彦，佐藤あけみ，榑 徳市，第 19 回日本核医学会総会，東京，1979 年 11 月；佐々木康人，佐藤あけみ，篠崎公一，増原慶壮，田伏勝義，柏田和子，木田博和，榑 徳市，荒井 栄，染谷一彦，日本アイソトープ協会投稿中。
- 6) M. Gibaldi, D. Perrier, "Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Volume 1, Pharmacokinetics," New York, 1975, p. 97.
- 7) R. Grimm, C. Elliott, L. Paulus, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **35**, 1346 (1978). Letters.
- 8) L. Dettli, *Med. Clin. North. Amer.*, **58**, 977 (1974).
- 9) B.D. Clayton, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **31**, 855 (1974).
- 10) E. Iisalo, *Clin. Pharmacokinet.*, **2**, 1 (1977).
- 11) Ohnhaus, *Deutane. Medizinische. Wochenschrift*, **99**, 1794 (1974).
- 12) T.W. Smith, E. Habar, *New Eng. J. Med.*, **289**, 1063 (1973).
- 13) C.V. Manion, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **35**, 947 (1978).
- 14) J.K. Aronson, *Clin. Pharmacokinet.*, **5**, 137 (1980).
- 15) M.E. Winter, "Applied Therapeutics for Clin. Pharmacist (2nd ed)" 11, Applied Therapeutics, Inc., Sanfrancisco, 1978; R.L. Slaughter, P.J. Schneider, J.A. Visconti, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **35**, 947 (1978).
- 16) W.A. Ritschel, G.A. Thompson, *J. Clin. Pharmacol.*, **19**, 350 (1979).
- 17) T.D. Bjornsson, D.G. Shand, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **26**, 540 (1979).
- 18) 佐々木康人，開原成允，臨床成人症，**3**, 1421 (1973)；佐々木康人，開原成允，"新版ラジオイムノアッセイ，" 鎮目，熊原編，朝倉書店，東京，1977, p. 357.