

## 開心術後のジギタリス薬物動態の変化 (分担研究：不整脈の管理指針及び心術後の管理指針に関する研究)

小佐野 満, 田口 豊, 森川良行

**要約：**開心術後3週前後にジギタリス中毒症状を示す症例をしばしば経験する。術後3～4週では6～8週と比較すると、血中濃度時間曲線下面積が高値で、総クリアランスは低値であった。消失半減期が術後に一過性に延長すると考えると説明しやすいが、通常では中毒量とならない血中濃度でジギタリス中毒をおこす説明が困難である。心筋濃度と血中濃度の比率が変化することやジギタリス感受性が一過性に亢進する可能性についても今後検討する予定である。

**見出し語：**ジギタリス中毒, 先天性心疾患術後, ジギタリス薬物動態, 血中濃度時間曲線下面積

先天性心疾患に対する開心術後、ジゴキシンを投与中の小児に、不整脈、嘔吐などジギタリス中毒を思わせる症状が術後3週前後に集中して認められることが少なくない。その際のジギタリス血中濃度は通常我々が経験する中毒濃度に達していないが、48～72時間ジゴキシンを休薬すると中毒症状は消失する。術後5～6週間後には同量のジゴキシンを投与しても中毒症状を認めないのが通例である。術後3週前後にみられる一過性のジギタリス中毒の発生機序を明らかにするため、今回は薬物動態の面から検討した。

【対象】 3歳から9歳のファロー四徴4例と大血管転位兼単心室兼肺動脈狭窄1例で、いずれも

ファロー四徴	4 例
体 重(kg)	投与量ml/day( $\mu$ g/kg/day)
13.5	2.5 (9.2)
14.0	3.0 (10.8)
21.5	4.0 (9.4)
21.6	4.0 (9.2)
完全大血管転位 兼単心室 兼肺動脈狭窄	1 例
16.7	4.0 (12.0)

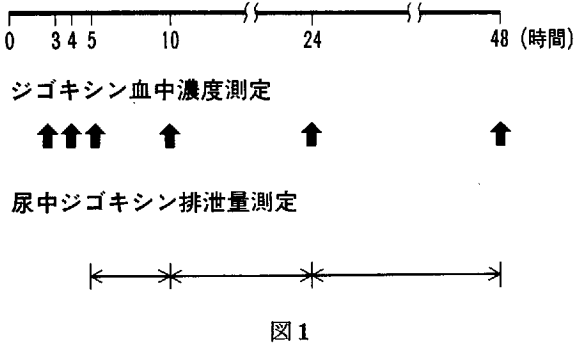
表1

開心術後にジゴシンエリキシル(ジゴキシシ)を1日量として2.5 mlから4.0 ml投与した。術後3～4週頃は全例に利尿剤であるラシックス(フロ

セמיד)  $1 \sim 2 \text{ mg/Kg}$  とアルダクトン (スピロノラクトン)  $2 \sim 3 \text{ mg/Kg}$  を連日投与し, 術後 6~8 週頃は同量の隔日投与, 或いは利尿剤の併用を中止した。

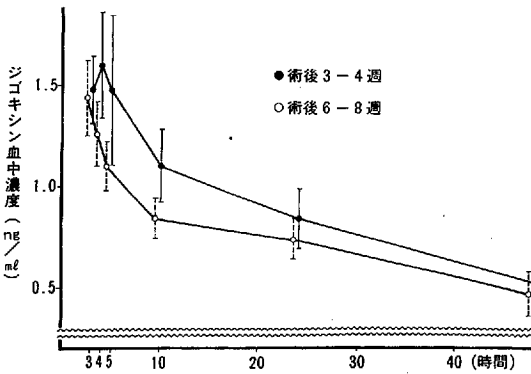
【方法】 開心術後 3~4 週及び, 6~8 週の 2 回, ジゴキシン投与後 4 8 時間休薬し, 経時的に

### ジゴキシン最終投与後時間経過



ジゴキシン血中濃度を測定した。採血時間は投与後 3 時間, 4 時間, 5 時間, 10 時間, 24 時間, 及び 48 時間で, 同時に尿中排泄量を測定した (表 2)。ジゴキシン血中濃度は affinity column mediated immunoassay (Du Pont) を用いて測定し, 尿中ジゴキシン濃度はアルブミンを加え

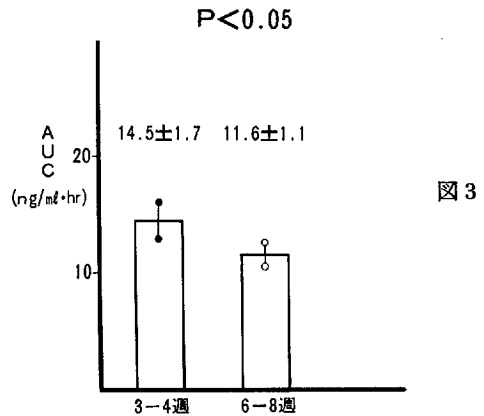
### 血中濃度時間曲線



て蛋白濃度を調整した後に測定した。

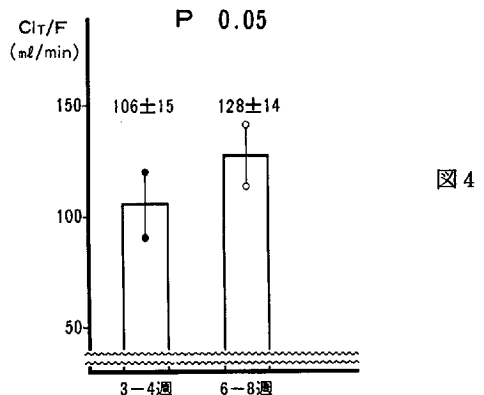
【結果】 縦軸にジゴキシン血中濃度, 横軸に時間をとり血中濃度時間曲線を描いた。黒丸は開心術後 3~4 週, 白丸は開心術後 6~8 週のジゴキシン血中濃度で, いずれの症例においても開心術後 3~4 週の血中濃度は, 開心術後 6~8 週の血

### 血中濃度時間曲線下面積 (AUC)



中濃度に比較してやや高値である。(図 1) 最終投与後 12 時間までの血中濃度時間曲線下面積 (Area Under Curve: AUC) を台形公式を用いて求め, 術後週数で比較した。開心術後 3~4 週では  $14.5 \pm 1.7 \text{ ng/ml} \cdot \text{hr}$ , 開心術後 6~8 週では  $11.6 \pm 1.1 \text{ ng/ml} \cdot \text{hr}$  で, 開心術後 3~

### 総クリアランス/吸収率 ( $Cl_T/F$ )



4週のAUCは6～8週のAUCに比較して有意に高値である。(図2)総クリアランスは1回投与量をAUCで除し、総クリアランス/吸収率( $CLT/F$ )として求めた。 $CLT/F$ は開心術後3～4週では $106 \pm 15 \text{ ml/min}$ 、開心術6～8週では $128 \pm 14 \text{ ml/min}$ で開心術後3～4週の $CLT/F$ は6～8週の $CLT/F$ に比較して有意に低値である。(図3)腎クリアランス

### 腎クリアランス ( $Cl_R$ )

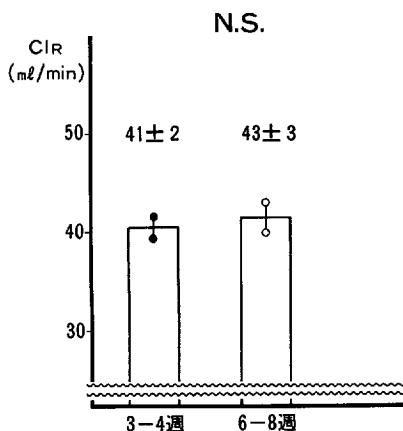


図5

( $Cl_R$ )は尿中ジゴキシン排泄量を蓄尿時間内の平均血中濃度で除して求めた。 $Cl_R$ は開心術後3～4週では $41 \pm 2 \text{ ml/min}$ 、開心術後6～8週では $43 \pm 3 \text{ ml/min}$ で有意差を認めなかった。(図4)各症例とも、血清電解質及びクレアチニンは正常で、ジギタリス中毒症状を認めた症例はなかった。

【考按】開心術後3～4週では6～8週に比較してAUCが高値で、 $CLT/F$ は低値であった。

AUCが高値を示す理由として、吸収率の増加、分布容積の減少、消失半減期の延長などが考えられる。心不全状態では吸収率はむしろ低下しており分布容積は変化せず、消失半減期が

延長し、 $CLT$ が減少するといわれている。今回の成績では開心術後3～4週、心不全がより強い時期にAUCが高値であった原因は消失半減期の延長及び $Cl_R$ の低下と関連している可能性が考えられる。しかし今回の検討では消失半減期の測定は誤差が大きく正確な成績をえることが困難であった。 $Cl_R$ は術後週数による有意差を認めなかったが蓄尿の誤差を考慮すると更に検討が必要である。Rossumによると反復経口投与後の平均血中濃度が定常状態の平均血中濃度の90%に達するのに必要な時間は、消失半減期の3.3倍を要し、99%に達するには消失半減期の6.6倍が必要とされている。更に定常状態に達するのに要する時間は消失半減期と比例関係にあるので、消失半減期が延長すると反復経口投与後に血中濃度が定常状態となるまでの時間が延長し、AUCは増加する。したがって開心術後3～4週前後に血中濃度が定常状態に達し、心筋のジゴキシン濃度も高くなるため中毒症状を起こしやすくなり、その後は消失半減期が徐々に短縮して、中毒症状が起きにくくなることもできる。しかし通常では中毒量とならない血中濃度でジギタリス中毒症状を起こす説明が困難である。又開心術後にジギタリスの血中濃度と心筋濃度の比率が変化する可能性も考えられる。今後は、吸収率、消失半減期、分布容積など薬物動態の面からの検討と共に、心筋内ジギタリス濃度や心筋のジギタリス感受性が一過性に亢進する可能性についても検討する予定である。



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:開心術後 3 週前後にジギタリス中毒症状を示す症例をしばしば経験する。術後 3~4 週では 6~8 週と比較すると,血中濃度時間曲線下面積が高値で,総クリアランスは低値であった。消失半減期が術後に一過性に延長すると考えると説明しやすいが,通常では中毒量とならない血中濃度でジギタリス中毒をおこす説明が困難である。心筋濃度と血中濃度の比率が変化することやジギタリス感受性が一過性に亢進する可能性についても今後検討する予定である。