

開心術後のジギタリス薬物動態の変化 第2報

(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週と比較すると尿中ジゴキシン排泄は低値で消失半減期 ($T_{1/2}$) は延長していた。前回報告したジゴキシン血中濃度時間曲線下面積の増加と総クリアランスの低下の原因の一つと考えられる。内因性ジギタリス様物質の増加は認められなかった。

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, 消失半減期, 尿中ジゴキシン排泄, 内因性ジギタリス様物質

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週間前後に集中して認められることが少なくなる。その際のジギタリス血中濃度は通常経験する中毒量に達していないが、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6～8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。前回我々は術後3～4週及び6～8週の2回、ジゴキシン投与後48時間休薬し、経時的にジゴキシン血中濃度及び尿中排泄量を測定した。血中濃度時間曲線下面積 (Area Under Curve: AUC) は術後3～4週では $14.5 \pm 1.7 \text{ ng/ml} \cdot \text{hr}$ 、術後6～

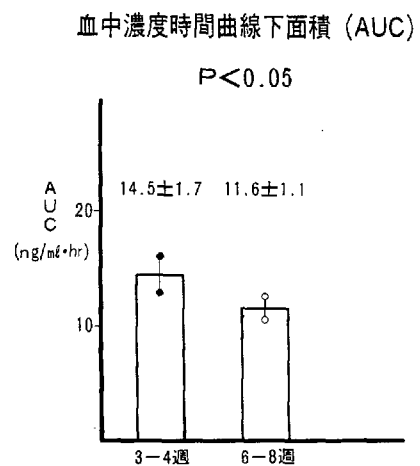


図 1

8週では $11.6 \pm 1.1 \text{ ng/ml} \cdot \text{hr}$ で3~4週で6~8週に比較して有意に大きく(図1), 総クリアランス/吸収率(Cl_T/F)は術後3~4週では $106 \pm 15 \text{ ml/min}$, 術後6~8週では $128 \pm 14 \text{ ml/min}$ で3~4週で有意に低下していた。(図2)今回は消失半減期($T_{1/2}$), 尿中排泄及び内因性ジギタリス様物質の面から検討した。

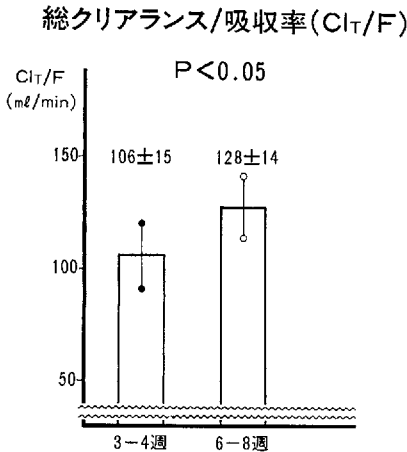


図 2

【対象】2歳から9歳の心室中隔欠損3例, ファロー四徴2例, 大血管転位兼肺動脈狭窄1例, 心房中隔欠損兼僧帽弁閉鎖不全1例で, いずれも開心術後にジゴキシンエリキシルを1日量で 1.5 ml から 4.0 ml 投与した。術後3~4週では全例に利尿剤としてラシックス(フロセミド) $1 \sim 2 \text{ mg/kg}$ とアルダクトン(スピロラクトン) $2 \sim 3 \text{ mg/kg}$ を連日投与し, 術後6~8週には同量の隔日投与或いは利尿剤の併用を中止した。(表1)

心室中隔欠損	(3例)
体重 kg	投与量 ml/day
8.0	1.5
15.1	3.0
17.2	4.0
ファロー四徴	(2例)
11.6	3.0
16.0	3.0
大血管転位	
兼肺動脈狭窄	(1例)
15.6	2.5
心房中隔欠損	
兼僧帽弁閉鎖不全	(1例)
13.6	3.5

表 1

【方法】術後3~4週及び6~8週の2回, 消失半減期の測定を行なうためにジゴキシン最終投与後, 72時間の休薬を行ない, 経時的にジゴキシン血中濃度と尿中濃度を測定し, 消失半減期及び尿中排泄量を比較した。ジゴキシン濃度は affinity column mediated immunoassay (Du Pont) を用い測定した。尿中ジゴキシン濃度の測定にはアルブミンを加えて蛋白濃度を調整した後測定した。又内因性ジギタリス様物質の影響を検討するため術後にジギタリスを投与していない心房中隔欠損の2例でジゴキシン血中濃度を測定した。

【成績】消失半減期は術後3~4週では $48.3 \pm 6.0 \text{ hr}$, 6~8週では $31.8 \pm 4.0 \text{ hr}$ で術後3~4週の消失半減期は6~8週に比較して延長していた。(図3)尿中ジギタリス排泄量は, 尿中クレアチニン(Cr)当たり術後3~4週では $183.6 \pm 16.7 \text{ ng/mg Cr}$, 6~8週では $239.9 \pm 23.6 \text{ ng/mg Cr}$ で, 術後3~4週

消失半減期 (T 1/2)

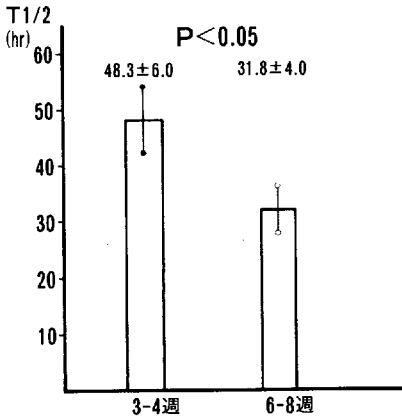


図 3

では6～8週に比較して低下していた。(図4)血清クレアチニンは、術後3～4週では $0.53 \pm 0.03 \text{ mg/dl}$ 、術後6～8週では $0.53 \pm 0.03 \text{ mg/dl}$ と有意差を認めなかった。又心房中隔欠損の2例においても術後3～4週には内因性ジギタリス様物質を認めなかった。

尿中ジギタリス排泄量

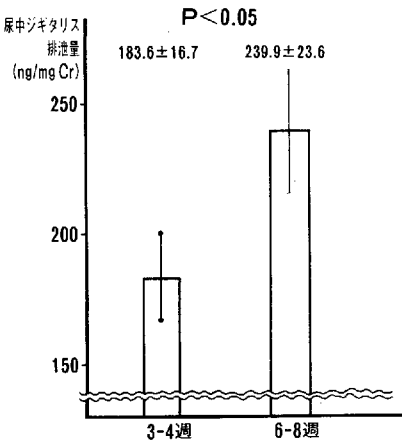


図 4

【考按】術後3～4週には尿中ジゴキシン排泄は低値で、消失半減期は延長し、前回報告したジゴキシン血中濃度時間曲線下面積の増加と総クリアランスの低下を説明しうるものと思われる。又、術後に内因性ジギタリス様物質の増加は認められず、薬物動態に対する内因性ジギタリス様物質の関与はほとんどないと思われる。ジゴキシンはほとんど尿中に排泄されるので、尿中ジゴキシン排泄の低下にともなう消失半減期の増加は理にかなっている。消失半減期が増加すると、定常状態における平均血中濃度は増加し、反復経口投与後に平均血中濃度が定常状態に達するまでの時間は延長する。したがって前回報告した術後3～4週のAUCの増加と総クリアランスの低下は、尿中ジゴキシン排泄の低下と消失半減期の増加で説明できる。術直後には尿中ジゴキシン排泄は更に低下していることが予想されるのでジゴキシン開始後3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るものと思われる。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と考えることもできる。しかし通常では中毒量ではない血中濃度で中毒症状を起こす説明が困難で、術後に心筋濃度と血中濃度の比率が変化する可能性も考えられる。今後吸収率、分布容積など薬物動態の面からの検討と共に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 週と比較すると尿中ジゴキシン排泄は低値で消失半減期(T1/2)は延長していた。前回報告したジゴキシン血中濃度時間曲線下面積の増加と総クリアランスの低下の原因の一つと考えられる。内因性ジギタリス様物質の増加は認められなかった。