

定期的服薬にもかかわらずジギタリス中毒様症状を呈した一透析例

元町 HD クリニック ○田中和弘 清水康 森上辰哉 申曾洙

【はじめに】

ジギタリス製剤は、うっ血性心不全や上室性の頻脈性不整脈の治療に用いられる。作用機序は、心筋収縮力増強と房室伝導の抑制で肝が主要排泄路であるジギトキシンと腎が主要排泄路であるジゴキシンなどに分けられる。前者は遅効性なので主に速効性である後者のジゴキシンが最も良く使用されるが、腎経路で代謝排泄されるため腎機能の低下している透析患者ではジギタリス中毒をまねきやすい。

ジギタリス中毒の症状は、嘔気、食欲不振などの消化器症状、めまい、頭痛などの神経症状、そして高度な徐脈や発作性心房性頻拍、多源性心室性期外収縮などの心症状は重大である。

今回我々は、透析患者でジギタリス製剤を長期間にわたり定期的に服用し管理していたにもかかわらず、ジギタリス中毒様症状を呈した症例を経験したので報告する。

【症例提示】

64 才、女性、透析歴 32 年。原疾患は慢性糸球体腎炎。透析導入以前より心疾患を指摘され、現在は心不全、心房粗動の診断で 10 年来ラニラピッド錠 0.1mg を服用(2T/w)している。

その他、ノイキノン、ニューロタン、炭酸マグネシウムが定期投与されていた。

【経過】

6/10 胸部不快感、倦怠感の訴えあり、12 誘導心電図検査施行 (図 1)

HR 65/min 高度 AV-block、心室性期外収縮 2 段脈

ジギタリス中毒を疑い前回透析日の 6/8 も含め血中ジギタリス濃度を測定した。

6/8 1.7ng/ml、

6/10 1.3ng/ml

なお、ジギタリス製剤の服用は前回透析日の前夜 6/7 が最後である。

6/13 心電図所見、自覚症状

血中ジギタリス濃度 1.3ng/ml と変化なし

6/15 心電図、24 時間ホルター心電図所見

自覚症状とも変化なし

6/27 ジギタリス製剤服用中止後 20 日の心電図 (図 2)

HR 76/min 心房粗動

血中ジギタリス濃度 0.4ng/ml で自覚症状も改善されていた。

ジゴキシンの血中半減期は健常人で 36 時間、透析患者では当然それより長く約 90~100 時間とされるが、内服を中止し、透析しても容易に血中濃度が低下しなかった。(分子量 781)

そこで、他の透析患者で実際に透析前後のジギタリス濃度の変化を見たところ、全例血中濃度は低下していた。除水量も考慮に入れると血中ジゴキシン濃度はさらに減少していることになり、透析で除去できていると考えが、これは間違いでジゴキシンは組織との親和性が高く、心筋、骨格筋に血漿濃度の 10~30 倍の濃度で分布しており、その分布容積が大きいことがわかった。

ちなみに腎機能正常者で 6~7L/kg、慢性腎不全患者でも 4~6L/kg の分布容積となる。

分布容積(Vd)とは 体内薬物量(吸収量:X)と血漿中薬物(Cp)との間をとりもつ比例定数

$$Vd = X / Cp$$

つまり分布容積が小さい薬剤は、血液循環に止まりやすく、逆に大きい薬剤は、組織に移行しやすいと言える。

仮に体重 50kg ジゴキシン血中濃度 1.0ng/ml の人で

分布容積は 250 L と大きく

$$5L/kg \times 50 \text{ kg} = 250L$$

体内ジゴキシン量は

$$1.0ng/ml \times 250L = 250 \mu g$$

細胞外液は体重の約 20%から

$$50 \text{ kg} \times 0.2 = 10L$$

細胞外液中のジギタリス量は

$$1.0ng/ml \times 10L = 10 \mu g$$

ジゴキシンの比率は

$$10 \mu g \div 250 \mu g = 4\%$$

細胞外液中には体内ジゴキシン量のわずか 4%しか存在しない。

細胞内液中のジゴキシンは細胞外液に移行する速度が遅い為、透析直後は一時的に細胞外液中濃度は下がるが、細胞内液中のジゴキシンが透析後ゆっくりと血中に再分布してくる。

血中濃度の治療域は 0.5~0.8ng/ml という報告もあり、血中ジギタリス濃度が 2.0ng/ml 以下でも高齢者やある種の心疾患、他の薬物との相互作用によりジギタリス中毒に陥ることがある。とりわけ透析患者では多種多様の薬剤を併用していることが多く注意が必要であり、中毒が疑わしければ、心電図、血中濃度などをチェックし迅速に対応しなければならない。

【まとめ】

ジギタリスの主要排泄経路は腎であり、透析患者の投与には注意が必要であることは言うまでもない。現在のジギタリス製剤服用者の管理は月 1 回の血中濃度と 12 誘導心電図の測定であるが患者の症状やジギタリス中毒特有の不整脈について、観察を十分行わなければならない。また、患者自身にもジギタリス中毒になりやすいことを理解してもらい、かつ、中毒時の症状について具体的に説明しておくことが重要と考えられた。

図 1 6/10 ジギタリス中毒 疑い 血中ジゴキシン濃度 1.3ng/ml

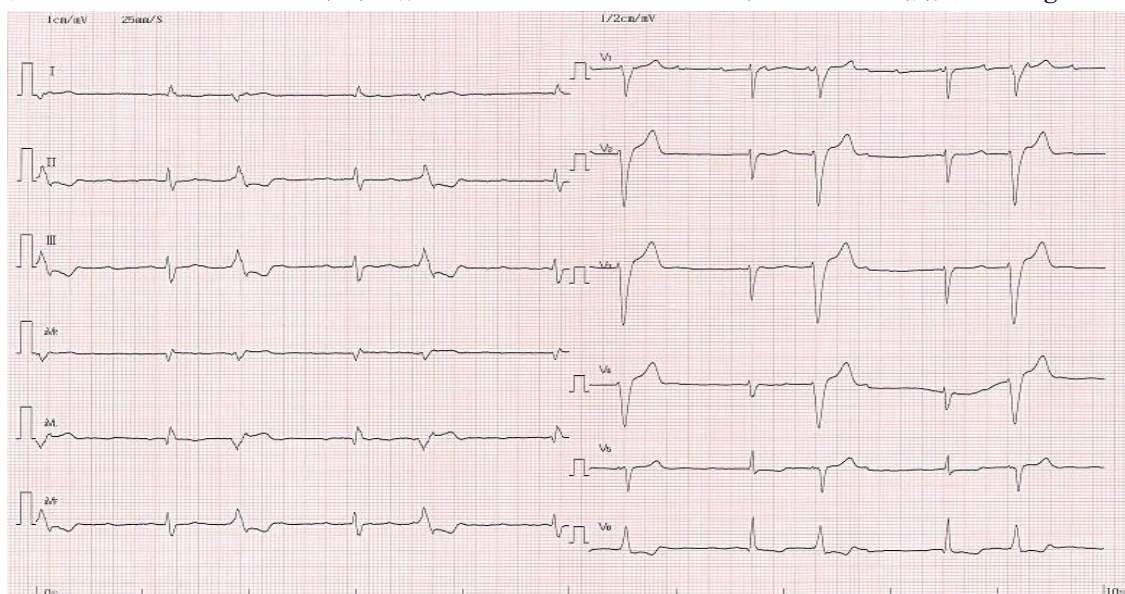


図 2 6/27 ジギタリス製剤 服用中止後 20 日目 血中ジゴキシン濃度 0.4ng/ml

