

今さらのジゴキシンの話

本ニュース 574 号では**慢性心不全**の話題を取り上げましたが、心不全に関連する症状として**心房細動**があります。心不全が心房細動を引き起こすきっかけになったり、心房細動が心不全のきっかけとなったりするため、慢性心不全で『調剤後薬剤管理指導料』を算定するには心房細動の知識も十分に持っている必要があると思います。このニュースは教科書ではないので慢性心不全の治療薬の一つの**ジゴキシン**の話だけを取り上げてみたいと思います。

1) 慢性心不全で利用されるジゴキシン

ジゴキシンは昔から強心薬として心収縮力アップを期待して利用されてきました。現場を離れて久しいですが、かつてほど処方箋上では見られなくなってきたのでは無いでしょうか？今では慢性心不全にはレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬、 β 遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、SGLT2阻害薬、ループ系利尿薬による治療薬が主流となっている印象がありますが、ジゴキシンは**心房細動を合併した心不全の心拍数のコントロール**には利用する価値があると言われています。

2) 心房細動で利用されるジゴキシン

心房細動で利用される薬には下記の2つのタイプがあります(本ニュース 206 号でも言及)。

①レートコントロール(心拍数の調節⇒左室への介入治療)

・心室の収縮速度(心拍数)を抑制し左室機能を維持して患者の自覚症状の改善をはかる。

薬剤: β 遮断薬(ビソプロロール、カルベジロール)、非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬(ベラパミル、ジルチアゼム)、**ジゴキシン**

②リズムコントロール(洞調率を維持する⇒左房への介入治療)

・心房細動自体を抑えて洞調率(正常な刺激伝導系)を維持して患者の自覚症状の改善をはかる。

薬剤: ボーンウイリアムス分類のI群(シベンゾリン、ピルシカイニド等)、III群(アミオダロン)

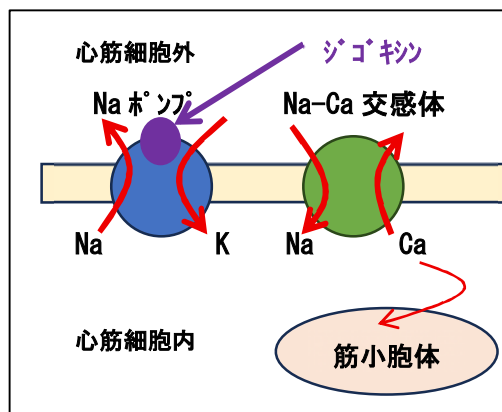
☛上記のように**ジゴキシン**は①**レートコントロール**に利用されます。ただ参考にした著書によると心房細動でも第一選択薬は β 遮断薬、次にCa拮抗薬が検討され、それら2剤が利用できない患者にジゴキシンが選択されるケースが多いようです。

3) ジゴキシンの作用機序とは

古くからある薬のため極めて教科書的な話になりますが、とりあえず復習してみましょう。

①慢性心不全でのジゴキシンの作用機序

心臓の収縮力が減少し拍出量が減少している状態をジゴキシンによって心収縮力をアップする機序になります。右図は心臓の収縮・拡張のイオンの出入りをかなりはしょって図示したもので、収縮が終わり**拡張状態に入ろう**としている段階のモデル図です。左のナトリウム(Na)ポンプが脱分極で細胞内に流入してきた Na^+ を細胞外に移動させようとするのですが、この時に細胞外に出て行った K^+ も同時に細胞内に引き込もうとしている図になります。



さらに右のNa-Ca交換体によって筋収縮に利用した細胞内に残存するCa²⁺を細胞外のNa⁺と交換して細胞外へと放出し細胞内のCa²⁺濃度を低く保ちます。一部は筋小胞体に移動します。そして静膜電位となって次の刺激を待つ状態となります。ジゴキシンはNaポンプの細胞膜外にあるαサブユニット(図中紫色部分)に結合してNa⁺とK⁺の交換を抑制します。するとNa⁺が細胞内に蓄積するため、Na-Ca交換体でのNa⁺の流入を抑制して、結果的にCa²⁺が細胞内に増えて細胞内貯蔵器官である筋小胞体へ取り込まれます。細胞内のCa²⁺が筋収縮の推進力になるので、次の刺激の際に筋小胞体からCa²⁺がより多く放出され心収縮を高めジゴキシンの強心作用を説明するとされています。

②心房細動でのジゴキシンの作用機序

迷走神経(副交感神経)の亢進による徐脈作用ならびに房室結節での伝導速度の低下が知られており、それらの効果によって心房細動に利用されます。より詳しく言うと心房筋のアセチルコリン感受性K⁺電流を亢進して細胞内のK⁺の細胞外への移動を促進します。また房室結節ではNa⁺ではなくCa²⁺の流入によって活動電位が発生しますが、ジゴキシンはCa²⁺の流入を抑制して活動電位の発生を遅延して伝導速度を低下します。いずれも細胞内の過分極状態(細胞外に対して負電位)を延長して心房細動状態を改善しようとするものになります。

4) ジゴキシン利用にあたっての注意など

①治療域の狭さと血中濃度の測定

ジゴキシンは血中濃度測定の対象薬で私が病院薬剤師時代もよく測定依頼がきていた記憶があります。太陽ファルマのインタビューでの至適血中濃度は**0.8~2ng/mL**となっていますが、心不全患者では**トラフ値(最低薬物血中濃度)**で**0.9ng/mL以下**に調節するよう推奨されているそうです。

体液量の変化や腎機能の低下などで血中濃度は変化しやすいので2~3ヵ月に1回は血中濃度測定が望ましいとされていますが一般にトラフ値となると服薬直前の採血が求められます。外来受診の場合は難しいので午前中の採血であれば朝の服薬を止めておくなどの工夫が必要になってきます。

②用法・用量

維持量は1日**0.25~0.5mg**となっていますが、実際は1日**0.125mg**や**0.0625mg**でも十分な効果が現れているケースが多いのではないのでしょうか？またその規格に合せた製品も販売されています。対応できる錠剤の規格がないので散剤で少用量調剤をした記憶もあります。

③副作用

重篤な副作用としては当然心臓への悪影響で高度の徐脈などになるわけですが、普段の薬局窓口でのチェックでは何に気をつければ良いのでしょうか？ハイリスク薬でもあるので各薬局でもチェック項目を用意してあるのでしょうか、簡単なチェックとしては今まで経験したことのない遅い脈、視界が黄色く見えるなどでしょうか？

昔はよく利用されていたジゴキシンですが、極端な言い方になりますが今ではほぼ役割を終えた印象があります。レートコントロールの第一選択薬の**β遮断薬**で**血圧低下**や**心拍数が下がり過ぎたり、喘息の悪化**が見みられたりするケースやもう一つの**非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬**はCaチャネル遮断作用による**心収縮力の低下が起こりうる**ことから**心収縮能が保たれた症例に利用が限定**されることから、β遮断薬が使えず非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬も利用できないという限られた症例にジゴキシンが使われます。種々の副作用があるもののジゴキシンのメリットとしては**心収縮力の抑制がなく、血圧を下げることなく、心拍数のみを下げる**という点が上げられています。

ただ滅多に処方箋でお目にかかれない薬剤になりつつあるとすれば、たまにお目にかかった(?)際には十分に注意すべき薬になります。

(終わり)