

原 著

体外循環下開心術における血清ジギトキシン値の変動

— 術後不整脈と血清ジギトキシン値の相関 —

志 田 寛 森 本 雅 己
井之川 孝 一 津 金 次 郎

信州大学医学部第二外科学教室

CHANGES OF SERUM DIGITOXIN LEVEL DURING AND
AFTER OPEN-HEART SURGERY UNDERGOING CARDI-
OPULMONARY BYPASS

A CORRELATION BETWEEN POSTOPERATIVE ARRHYTHMIA
AND SERUM DIGITOXIN LEVEL

Hiroshi SHIDA, Masami MORIMOTO, Koichi INOKAWA
and Jiro TSUGANE

Department of Surgery, Faculty of Medicine,
Shinshu University

Key words: 体外循環 (cardiopulmonary bypass)
開心術 (open-heart surgery)
血清ジギトキシン値 (serum digitoxin level)
術後不整脈 (postoperative arrhythmia)

I. 結 言

開心術後の不整脈の出現には、種々の因子が関与しており、ジギタリスの影響もその一つと考えられる。従来、体外循環後には個体のジギタリス感受性の増加が示唆されていたが、客観的データに乏しく、また、動物実験においても一定の傾向は得られていない。近年、ジギタリスの radioimmunoassay 法が確立され¹⁾²⁾、ジギタリス中毒とその血中濃度との関係が明らかとなってきた³⁾⁴⁾。Morrison⁵⁾ は体外循環直後の不整脈と血清ジギタリス値との相関を追及し、体外循環下開心術直後には、ジギタリスの心調律に関する副作用に対する心筋の閾値低下を示唆した。今回、我々は従来より使用してきたジギトキシンにつき、radioimmunoassay により血清ジギトキシン値 (血清ジギ値と略す) を測定し、体外循環下開心術後の血清ジギ値の変動、不整脈との相関および術後ジギトキシン投与の影響などを検討した。

II. 対象および方法

体外循環下開心例は20例で、疾患別にみると MS 7例 (MVR 3例, 交連切開4例), AI 4例 (AVR 3例, 弁形成1例), MI 兼 TI 1例 (二弁置換), AI 兼 MI 1例 (二弁置換), MIS 1例 (MVR), ASD 4例, ECD 1例および VSD 1例で、年齢は11~49才, 平均31.4才である。体外循環時間は、40~249分, 平均116分で、全例に 33.7~26.2°C, 平均29.5°Cの軽度低体温を加味し、人工肺は気泡型人工肺を使用した。充填液はヘパリン血あるいは ACD 血, 10% マルトースあるいは乳酸加リンゲル, マニトール 4~5ml/kg, dipyridamole 4mg/kg, CDP コリン 30mg/kg, ビタミン C 20mg/kg およびアスパラギン酸 K 0.6 mg/kg で、血液希釈率は17~30%, 平均23.6%である。

血清ジギトキシン値の測定は、Butler¹⁾ および Smith²⁾ の方法に従い、radioimmunoassay によりミド

リ十字, Digitoxin Radioimmunoassay Kit (Digik) を使用した。測定に際しジギトキシン維持量 (0.02 mg/kg の $\frac{1}{10}$) の投与を術前48時間に中止し術前値とした。採血時点は体外循環では、ジギトキシン服用中, 術前, 循環開始15~30分, 循環開始60~60分以上, 循環中止後 (1時間以内), 術後24時間および術後48時間で, 術後ジギトキシン投与例では, 術時24時間の採血終了後ジギトキシン維持量を投与し, 投与後2時間, 6時間および24時間 (術後48時間) に採血した。有意差の判定は t 検定により行い, 同時に標準偏差を一定とするため, 実測値の対数を算定し変動の傾向を推測した⁶⁾。ジギタリス中毒の判定は, 表1の如く, Smith⁷⁾ の基準に従い心電図上より判定した。

表 1 心電図におけるジギタリス中毒の基準

- 1) supraventricular tachycardia with block
 - 2) frequent or multifocal ventricular premature beats, ventricular bigeminy or ventricular tachycardia
 - 3) atrial fibrillation with high grade A-V block, or A-V junctional rhythm
 - 4) second or third degree A-V block
- The final criterion was disappearance of the rhythm disturbance when digitoxin was withheld.

(Smith, T. W.)

Ⅲ. 成 績

A. 体外循環下開心術における血清ジギトキシン値の変動

1. ジギトキシン服用中および術前における血清ジギ値の検討

ジギトキシン 0.02mg/kg を飽和量として3~4日で飽和し, 以後飽和量の $\frac{1}{10}$ を維持量として7~10日間服用した場合における, 血清ジギ値は, 表2の如く, 20~32.6, 平均 26.1±5.4ng/ml である。一方, 術後外来において2カ月以上にたわりジギトキシン維持量を服用中の非中毒例10例における, 血清ジギ値は, 20.6~50, 平均 37.8±9.0ng/ml で, 術前におけるジギトキシン服用中のそれを比較し高値を示した。この所見は血清ジギ値はジギトキシンの服用期間にある程度関係し, 中毒値と非中毒値との間にかんがりの重なり合いがあり, 非中毒値の上界を明確に決定することの困難性を示唆している。また, 術前48時間のジギトキシン服用中止により, 血清ジギ値は表2の如く, 非中毒例において26±5.4から21.6±3.4ng/ml に低下するが有意差はなく, 中毒例においても, 26.6±8.9から23.8±6.7ng/ml に低下するが有意差は認められなかった。

2. 非中毒例の血清ジギ値の変動

表2の如く, ジギトキシン服用中止後48時間の血清ジギ値を術前値として, 以後の変動を比較検討した。術後, ジギトキシン中毒に由来する不整脈を示さず,

表 2 体外循環下開心術における血清ジギトキシン値の変動

		ジギ	術 前	循 環	循 環	循 環	術 後	術 後
		投与中	(中止後 48時)	30分	60分	中止後	24時	48時
非中毒例 n = 9	実測値	26.1 ±5.4	21.6 ±3.4	11.4 ±3.6	10.6 ±4.0	14.5 ±2.1	21.4 ±3.5	15.2 ±2.5
	ng/ml	P>0.05		P<0.01	P<0.01	P<0.01		P<0.01
	対数値	1.40 ±0.08	1.33 ±0.06	1.03 ±0.13	0.99 ±0.18	1.15 ±0.06	1.32 ±0.07	1.17 ±0.08
中毒例 n = 5	実測値	26.6 ±8.9	23.8 ±6.7	14.4 ±3.6	14.0 ±4.3	17.0 ±4.9	26.1 ±5.4	18.5 ±4.4
	ng/ml	P>0.05		P<0.05	P<0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
	対数値	1.40 ±0.12	1.36 ±0.10	1.14 ±0.10	1.13 ±0.13	1.21 ±0.15	1.40 ±0.08	1.25 ±0.10
				P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05

体外循環下開心術における血清ジギトキシン値の変動

ジギトキシンの術後投与を施行しなかった9例についてみると、体外循環中、血清ジギ値は有意に低下し、循環中止後再び増加する傾向を示すが、術前値に比しなお低値を示した。術後24時間では、術前値 21.6 ± 3.4ng/ml に対し 21.4 ± 3.5 と術前に復するが、個々の症例の検討では、術前値より高値を示すものが3例に認められた。また、術後48時間では血清ジギ値は術前に比し有意の低下を示した。

3. 中毒例における血清ジギ値の変動

表2の如く、Smithの基準に従い、心電図上不整脈を認めた5例の中毒例についてみると、術前値は 23.8 ± 6.7ng/ml で、非中毒例の術前値 21.6 ± 3.4ng/ml に比し有意差はない。体外循環中非中毒例と同様、血清ジギ値は有意に低下し、循環中止後再び増加の傾向を示し、術後24時間では 26.1 ± 5.4ng/ml で、術前値より高値を示すが有意差は認められない。個々の症例でみると表3の如く、術前値に復するもの2例、術前値を凌駕するもの3例であった。術後48時間では、血清ジギ値は再び低下するが、術前値に比し有意差はなかった。すなわち、全体の変動を非中毒例9例と比較

すると、非中毒例と同様な変動パターンを示し、術後24時間において、血清ジギ値の rebound が特徴的である。また、各採血時点の血清ジギ値を両群において比較すると、非中毒例9例と中毒例5例との比較では有意差はないが、中毒例において全体に高値を示すまま変動する傾向が認められた。とくに、術後24時間値において、中毒例では 26.1 ± 5.4ng/ml と高値を示したが、この値は中毒値ではなく、術前におけるジギトキシン服用中の値とほぼ同値であった。中毒例5例の重症度は表3の如く、NYHA III 3例、IV 2例と重症例が多く、不整脈は心室性2例および心房性3例で、血清ジギ値の低下と相前後して消失した。

4. 術後におけるジギトキシン投与の影響

表4の如く、術後24時間以後にジギトキシン維持量を投与した6例についてみると、体外循環中および循環中止後の変動は、すでに述べた非中毒例のそれと同様であるが、術後24時間以後の変動において、血清ジギ値はジギトキシン投与後2時間より増加の傾向を示し、投与後6時間においては有意ではないが最高値を示し、投与後24時間すなわち術後48時間でもなお高値を維

表3 体外循環下開心術における術後ジギトキシン中毒例の検討

	年齢	性別	病名	術式	NYHA	Digitoxin 維持量 (mg)	血清 Digitoxin (ng/ml)		不整脈の種類
							術前	術後24時間	
Y. T.	44	♂	MSI TI	MVR TVR	IV	0.1	35.6	35.0	multifocal Vent. Premat. Beats.
S. M.	43	♂	MI AI	MVR AVR	III	0.1	23.6	23.2	Vent. Bigem.
N. K.	23	♀	MS	MVR	III	0.08	24.6	25.8	A-V Junct. Rhy.
O. Y.	24	♀	MS	直視下 交連切開	III	0.1	20.4	26.2	A-V J. R.
Y. M.	30	♀	MS	直視下 交連切開	IV	0.08	19.0	20.6	A-V J. R.

表4 体外循環下開心術における術後ジギトキシン投与の血清ジギトキシン値に及ぼす影響

	ジギトキシン投与中	術前 (10時)	循環30分	循環60分	循環中止後	術後24時	ジギトキシン投与後2時	ジギトキシン投与後6時	ジギトキシン投与後24時
非中毒例 n = 6	25.2 ± 9.3	17.6 ± 4.4	11.3 ± 5.1	11.7 ± 5.4	16.5 ± 6.1	15.3 ± 4.2	18.1 ± 5.4	19.6 ± 6.0	19.1 ± 5.7
	0.1 > P > 0.05		P < 0.05	0.1 > P > 0.05				P > 0.05	
	1.37 ± 0.15	1.23 ± 0.11	1.00 ± 0.20	1.00 ± 0.17	1.19 ± 0.16	1.17 ± 0.13	1.22 ± 0.13	1.27 ± 0.14	1.26 ± 0.13

持しており、少くとも術後にジゴキシンを投与しなかった症例にみられた、術後48時間における血清ジゴキシン値の低下は認められなかった。すなわち、術後においては、ジゴキシン維持量投与で充分術前値の血清ジゴキシン値を早期に維持することが示され、術後のジゴキシン投与に際しては、過量投与にならぬよう慎重な配慮が必要であることを示唆している。

B. 術後ジゴキシン中毒に關与する因子の検討

体外循環における中毒例5例と非中毒例15例について、術後24時間における、血清ジゴキシン値とその他の因子、すなわち、体外循環時間、血液ガス、BUN および血清Kなどを比較検討し、術後ジゴキシン中毒発生の機序を追求した。

1. 術後24時間における血清ジゴキシン値

表5の如く、術後24時間における血清ジゴキシン値は、中毒例において有意に増加していた。しかしながら、中毒例においても、とくに術前値 $26.6 \pm 8.9 \text{ ng/ml}$ に比し有意に増加している所見は認められない。また、術後24時間における中毒例の血清ジゴキシン値は、前述した如く、外来における長期服用例の血清ジゴキシン値 $37.8 \pm 9 \text{ ng/ml}$ に比し低値である。

2. 術後24時間における体外循環時間、動脈血 PO_2 、動脈血 pH、BUN および血清 K

表5の如く、体外循環時間は、中毒例において延長の傾向が認められるが、有意差はなく、また、BUNも術後48時間値は、中毒例において増加する傾向を示すが、有意差は認められない。その他、動脈血 PO_2 、動脈血 pH および血清Kも両群間に有意差は認められなかった。

3. 術前の重症度

NYHA の機能的分類に従うと、中毒例ではⅢ度3例、Ⅳ度2例に対し、非中毒例においてはⅠ度4例、

Ⅱ度9例およびⅢ度2例で、中毒例において重症例が多い傾向がうかがわれる。

Ⅳ. 考 案

血清ジゴキシン値測定の臨床的意義は、すでに Doherty^らの基礎的研究にもとづき、ジゴキシン投与後6～8時間の血清ジゴキシン値は、人の心筋ジゴキシン値をよく反映することにより、さらに、開心術における Gullner^らの研究により、血清と心筋のジゴキシン濃度は極めてよく一致することが立証されている。一般に、ジゴキシン配糖体の血中濃度を Butler, Smith^らの radioimmunoassay により測定した場合、中毒値と非中毒値との間にはかなりの重なり合いがみられ、非中毒値の上界の規定に関しては、かなりの相異がみられるようである。血清ジゴキシン値についても、Smith^らはジゴキシン維持量 1日 0.1mg を服用した場合、非中毒例では $3 \sim 39$ 、平均 $17 \pm 8 \text{ ng/ml}$ 、中毒例では $26 \sim 43$ 、平均 $34 \pm 6 \text{ ng/ml}$ と報告し、かなりの重なり合いがみられるが、一応、正常上界を 25 ng/ml とし、 26 ng/ml 以上を中毒値と規定している。Morrison^らは、ジゴキシン 0.1mg 服用の場合、105例の平均は $24 \pm 7 \text{ ng/ml}$ で、中毒例36例については、 $41 \sim 99 \text{ ng/ml}$ で、すべて 40 ng/ml 以上であったとしている。また、平盛^らは非中毒88例では、 $7.1 \sim 50.0$ 、平均 $22.4 \pm 8.7 \text{ ng/ml}$ 、中毒20例では $25.4 \sim 50.8$ 、平均 $31.2 \pm 9.5 \text{ ng/ml}$ で、非中毒例に比し有意の増加が認められるが、かなりの重なり合いがあり、 35 ng/ml 以上の高値を示しながら中毒所見の認められない症例が7例もあったと報告している。我々の場合、ジゴキシンの急速飽和後1日 0.1mg を7～10日間服用後における血清ジゴキシン値は、体外循環20例について、 $15.8 \sim 42.0$ 、平均 $26 \pm 7.2 \text{ ng/ml}$ であり、いずれもジゴキシン中毒の所見は認められていない。この値は外来

表 5 体外循環下開心術後24時間における血清ジゴキシン値および臨床検査成績

		血清ジゴキシン値 (ng/ml)	体外循環時間 (分)	動脈血 PO_2 (mmHg)	動脈血 pH	BUN (mg/dl)	血清 K (mEq/L)
非中毒例 n=15	mean ± SD	18.9 ± 4.7	100 ± 33	131 ± 40	7.45 ± 0.04	18 ± 4 (19 ± 5)	4.2 ± 0.5
中毒例 n=5	mean ± SD	26.1 ± 5.4	163 ± 75	98 ± 51	7.45 ± 0.03	20 ± 8 (36 ± 21)	4.7 ± 0.9
Significance of difference		P < 0.02	NS	NS	NS	NS (NS)	NS

NS = P > 0.05 BUN () 内は術後48時間値

において2~3カ月ジギトキシン0.1mgを服用中の術後患者10例(非中毒例)の血清ジギ値20.6~50, 平均 37 ± 9 ng/mlに比し低値であり, 諸家の報告と同様, 正常値にはかなりの幅があることが推測される。さらに, ジギトキシン服用中止後48時間の値は, 20例について11.4~35.6, 平均 21 ± 5 ng/mlで, 服用中の値と比較すると有意($p < 0.02$)の低下を示すが, 各群および個々の症例の検討では有意の低下を示さない場合もある。一方, 低体温例では, ジギトキシン7~10日間服用後の血清ジギ値は, 12.8~23.4, 平均 17.3 ± 3.4 ng/ml, 服用中止後48時間値は9.7~18.0, 平均 14.1 ± 3.4 ng/mlで, 服用中と中止後48時間の血清ジギ値との間に有意差はないが, 体外循環例と比較すると, ジギトキシン服用中の値においても($p < 0.001$), 服用中止後48時間値においても($p < 0.01$)有意に低値を示した。この原因の一つとして, 体外循環例の年齢は, 11~49, 平均31才であるのに反し, 低体温例では2~4, 平均3.3才であり, 年齢的因子が考えられる。Smith⁷⁾も成人例における比較ではあるが, 高齢者に中毒例の多いことを指摘している。もう一つの因子として考えられるのは, 体外循環例では低体温例に比し心不全例が多いことであり, ジギタリスに対する耐容性の低下, 心筋虚血および腎機能低下などが関与しているものと推測される¹⁰⁾。

従来, 開心術に伴う不整脈とジギタリスとの関係については, 血清および組織における的確なジギタリス濃度測定の不備もあり, 血清ジギタリス値の不变¹¹⁾¹²⁾あるいは減少¹³⁾¹⁴⁾を示す所見が報告されているが, 一定の見解はなかった。血清ジギタリスの radioimmunoassay の導入後, Morrison⁵⁾は血清ジギタリスの体外循環中の低下と術後の rebound を報告している。我々の場合, 体外循環中血清ジギ値は最低値を示し, 循環中止後1時間以内において再び増加し, ジギタリス投与を術後行わない場合でも, 術後24時間で前値に復するかあるいは前値を凌駕する値を示した。中毒例5例においても全く同様な変動パターンを示し, ジギトキシン中毒に由来する不整脈は, 術後24時間以内に出現し, 血清ジギ値は術後24時間に rebound を示し, 以後血清ジギ値の低下とともに不整脈も消失している。まず, 術後血清ジギ値が最低値を示す時期に関し, Morrison⁵⁾は体外循環中止後1~3時間と報告し, 循環中止後の体液および代謝調整期間と一致することを示唆しているが, 我々の成績では, 体外循環中に最低値を示し, 循環中止後はすでに増加を示してお

り, 体外循環に際しての20~30%の血液希釈の影響と考えている。術後24時間における血清ジギ値の増加機序に関しては未だ不明な点が多く, Coltart¹⁴⁾および Morrison⁵⁾も術後の血清ジギ値の増加を認めているが, その機序に関しては明解な解答を与えておらず, 単に術後の血漿量の増減のみでは説明出来ないとしている。Doherty⁴⁾は動物実験において, 体外循環後24時間以内において, ジギトキシンの生物学的半減期が減少することより, ジギトキシンの代謝および排泄の変化を示唆した。確かに, ジギトキシンは腎より直接大量に排泄されるため, 体外循環中および後の腎機能の変化は, 術後におけるジギトキシンの排泄減少を来し, 血中濃度の増加をもたらすと考えられるが, ジギトキシンは, ジギトキシンと代謝過程がかなり異なるため, この説明を適用することは妥当ではないと考えられる。我々の経験では, 血清蛋白の消長は, 血清ジギ値のそれと比較的よく一致しており, 15例の検討において血清蛋白は術前 7.2 ± 0.5 , 循環中 3.6 ± 0.4 , 循環中止後 6.8 ± 0.6 , 術後24時間 6.2 ± 0.4 g/dl であって, 血清ジギ値に關与するジギトキシンの97%は血清アルブミンと結合している事実と考え合せると, 術後24時間における血清ジギ値の rebound の機序の解明に, 一つの手掛を与えるものであろう。

術後24時間以内にジギトキシン中毒による不整脈を認めた5例の術中・術後における血清ジギ値の変動パターンは, 非中毒例のそれと全く同様であるが, 全体に非中毒例に比し高値を示しており, とくに術後24時間値 26.1 ± 5.4 ng/mlは, 非中毒例20例との比較において, 有意に高値を示したが, この値は我々の場合中毒値ではなく, ジギトキシン長期服用例(非中毒例)の平均 37 ± 9 ng/mlに比しむしろ低値であった。すなわち, 血清ジギ値が中毒値以下にも拘らず, ジギトキシン中毒の所見を示すことは, 術後においても血清ジギ値が心筋ジギ値を正確に反映するものと仮定すると, 術後においては心筋のジギトキシン感受性が増加していることを示唆するものであろう。その他, 術後ジギトキシン中毒発生に關与する因子あるいは心筋硬塞¹⁵⁾¹⁶⁾, 低酸素血症¹⁷⁾¹⁸⁾低K血症および低Mg血症¹⁹⁾などがあげられているが, Morrison⁵⁾は術後ジギタリス中毒による不整脈の原因として, 局所的な心虚血, 間歇的低酸素血症および細胞内電解質の変動などの役割を評価することは不可能であろうと述べている。我々も中毒例と非中毒例における, 体外循環時

間、動脈血 PO₂、動脈血 pH、BUN および血清 K などの術後24時間値を比較検討したが、これら因子の術後ジギトキシン中毒発生に及ぼす影響は認められなかった。

術後ジギトキシン投与の血清ジギ値に及ぼす影響についてみると、術後24時間以後、術前服用していたと同量の維持量1回服用により、血清ジギ値は増加して服用後6時間において最高値を示し、服用24時間（術後48時間）においても引つづき高値を示す傾向にあり、術後ジギトキシン非投与例にみられる、術後48時間における血清ジギ値の低下は認められなかった。川田²⁰⁾²¹⁾は開心術後の1日量としてジギトキシンの術前維持量を投与したところ、血清ジギトキシン値は大部分の症例において、術前値と同値か術前値を凌駕する値を示したとし、術後1～2日間は1日量として術前の維持量で充分かつ有効であると報告している。すなわち、開心術後には、心筋のジギトキシン感受性が増加していること、および術前の維持量1回投与で血清ジギ値は、術前あるいは24術後時間値より増加する傾向を示すことなどより、術後とくに術後24時間以内のジギトキシン投与に際しては、術前値を参考とし、維持量を分割投与するなどの慎重な配慮が必要であり、過量投与はさけるべきであろう。

V. 結 論

A) 体外循環下開心術に伴う血清ジギ値の変動を20例について検討すると、体外循環中は最低値を示し、中止後増加して術後24時間において血清ジギ値の rebound が認められた。

B) 術後24時間以内にジギトキシン中毒に由来する不整脈を示した5例における、血清ジギ値の変動パターンは非中毒例のそれと全く同様であるが、全体に高値であり、とくに術後24時間値は有意に高値を示した。しかしながら、ジギトキシン長期服用例と比較すると低値であり、中毒値とは考えられない。

C) 術後ジギトキシン中毒発生の機序に関する因子を検討したが、密接な相関を示すものではなく、したがって、以上の所見より、術後24時間における心筋のジギトキシンに対する感受性の増加が、ジギトキシン中毒発生に重要な役割を演じているものと考えられる。

D) 術後ジギトキシン維持量を1回投与した6例においては、投与後6時間において血清ジギ値は投与前（術後24時間値）より増加の傾向を示し、術後48時間

においてもなお高値をつづけた。したがって、血清ジギ値よりみて術前の維持量1回投与でも充分有効であり、術後24時間以内のジギトキシン投与に際しては、過量投与にならぬよう慎重な配慮が必要である。

文 献

- 1) Butler, V. P. Jr. and Chen, J. P.: Digoxin-specific antibodies. Proc. nat. Acad. Sci., 57 : 71-78, 1967
- 2) Smith, T. W., Butler, V. P. Jr. and Haber, E.: Determination of therapeutic and toxic serum digoxin concentrations by radioimmunoassay. New. Eng. J. Med., 281 : 1212-1216, 1969
- 3) Doherty, J. E., Perkins, W. H. and Flanagan, W. J.: The distribution and concentration of tritiated digoxin in human tissues. Ann. intern. Med., 66 : 116-124, 1967
- 4) Doherty, J. E.: The clinical pharmacology of digitalis glycosides, A review. Amer. J. med. Sci., 255 : 382-414, 1968
- 5) Morrison, J. and Killip, T.: Serum digitalis and arrhythmia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. Circulation, 47 : 341-352, 1973
- 6) 増山元三郎: 薬の効目の種差と個体差 (準不変量を追って), 数理科学, 13 : 72-76, 1975
- 7) Smith, T. W.: Radioimmunoassay for serum digitoxin concentration: Methodology and clinical experience. J. Pharmacol. exp. Ther., 175 : 352-360, 1970
- 8) Gullner, H. G., Stinson, E. B., Harrison, D. C. and Kalman, S. M.: Correlation of serum concentration with heart concentration of digoxin in human subjects. Circulation, 50 : 653-655, 1974
- 9) 平盛勝彦, 高橋早苗, 松本陽子, 木田 喬, 近藤瑞香, 細田瑛一, 広沢弘七郎: ジギタリス中毒例の血中ジギタリス濃度. 呼と循, 23 : 257-261, 1975
- 10) 稲田満夫, 白浜禧宣, 真城 巖, 篠山重威, 木之下正彦, 楠川礼造, 春名桃江, 高橋 浩: radioimmunoassayによる血清 Digoxin 濃度の測定とその臨床応用について. 心臓, 5 : 1682-1688,

- 1973
- 11) Beall, A. C. Jr., Johnson, P. C., Driscoll, T., Alexander, J. K., Dennis, E. W., Mc Namara, D. G., Cooley, D. A. and De Bakey, M. E. : Effect of total cardiopulmonary bypass on myocardial and blood digoxin concentration in man. *Amer. J. Cardiol.*, 11 : 194-200, 1963
- 12) Hernandez, A. Jr., Kouchoukos, N., Burton, R. M. and Goldring, D. : The effect of extracorporeal circulation upon the tissue concentration of digoxin-H³. *Pediatrics*, 31 : 952-957, 1963
- 13) Ebert, P. A., Morrow, A. G. and Austen, W. G. : Clinical studies of the effect of extracorporeal circulation on myocardial digoxin concentration. *Amer. J. Cardiol.*, 11 : 201-204, 1963
- 14) Cortart, D. J., Chamberlain, D. A., Howard, M. R., Kettlewell, M. G., Mercer, J. L. and Smith, T. W. : Effect of cardiopulmonary bypass on plasma digoxin concentration. *Brit Heart J.*, 33 : 334-338, 1971
- 15) Kumar, R., Hood, W. B., Joison, J., Gilmour, D. P., Norman, J. C. and Abelmann, W. H. : Experimental myocardial infarction; Efficacy and toxicity of digitalis in acute and healing phase in intact conscious dogs. *J. clin. Invest.*, 49 : 358-364, 1970
- 16) Morrison, J. and Killip, T. : Serial serum digitalis levels in states of altered myocardial metabolism. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 47 : 1230, 1971
- 17) Harrison, D. C., Robinson, M. D. and Kleiger, R. E. : Role of hypoxia in digitalis toxicity. *Amer. J. med. Sci.*, 256 : 352-359, 1968
- 18) Morrison, J. and Killip, T. : Hypoxemia and digitalis toxicity in patients with chronic lung disease. *Circulation*, (suppl II) : II-41, 1971
- 19) Lown, B., Black, H. and Moore, F. D. : Digitalis, electrolytes and the surgical patients. *Amer. J. Cardiol.*, 6 : 309-337, 1960
- 20) 川田忠典, 太田 宏, 尾上保夫, 鈴木五郎, 森本和太 : 開心術と Digoxin : Radioimmunoassay による検討. *日胸外会誌*, 21 : 132, 1973
- 21) 川田忠典 : 開心術とジゴキシン-血清中ジゴキシン濃度による検討. *日胸外会誌*, 24 : 207-220, 1976

(51. 3. 31 受稿)