

ジギタリス配糖体大量投与時のイヌ心房筋 および心室筋ジギタリス濃度

多田 昭博¹⁾ 北沢 光幸¹⁾ 全田 浩¹⁾
小林三世治²⁾ 下鳥 正博²⁾ 千葉 茂俊²⁾

1) 信州大学医学部附属病院薬剤部

2) 信州大学医学部薬理学教室

Digitalis Glycoside Concentrations in Atrial and Ventricular Myocardium of Dogs Treated with Toxic Doses

Akihiro TADA¹⁾, Mitsuyuki KITAZAWA¹⁾, Hiroshi ZENDA¹⁾,
Miyoharu KOBAYASHI²⁾, Masahiro SHIMOTORI²⁾
and Shigetoshi CHIBA²⁾

1) *Department of Pharmacy, Shinshu University Hospital*

2) *Department of Pharmacology, Shinshu University School of Medicine*

Digitalis glycoside concentrations in right atrial and left ventricular muscle were measured in 21 dog hearts 150 min after administration of single doses of intravenous digoxin and deslanoside or just after ventricular fibrillation. In both ventricular-fibrillation-induced and non-induced preparations, concentrations of digoxin and deslanoside in the left ventricles were approximately 70% higher than those in the atria. Since digitalis-induced arrhythmia is usually observed in ventricular but not in atrial muscle, tissue concentrations of digitalis may be important for inducing arrhythmia. *Shinshu Med. J.*, 33: 13-16, 1985

(Received for publication August 21, 1984)

Key words : digoxin, deslanoside, right atrium, left ventricle, tissue concentration

ジゴキシン, デスラノシド, 右心房, 左心室, 組織濃度

I はじめに

ジギタリス配糖体の組織内濃度についてはいくつかの実験条件下での研究が報告されている¹⁾⁻⁶⁾。Malcolm と Coltart⁵⁾ の総説によれば、心筋内には他の組織や血漿に比べ高い濃度で存在することが多くの研究の結果明らかにされている。心筋内のジギタリス濃度とその分布についてはラット、モルモット、イヌ、ヒトで広く研究されている。Lloyd ら³⁾⁴⁾ はイヌに

50 µg/kg の digoxin を投与し、心筋 digoxin 濃度を測定した結果、心室筋の方が心房筋より濃度が高かったと報告している。Kuhlmann ら⁷⁾ はビーグル犬2例で心室筋に比較し、心房筋は30~50%濃度が低いと報告している。

今回、我々は digoxin と deslanoside を対象薬物とし、心室細動や心室性頻脈を惹起する中毒量を急性投与した時の心房筋と心室筋内の濃度を測定したので報告する。

II 方 法

体重12~20kgの雌雄雑種成犬21頭を sodium pentobarbital (30 mg/kg, i. v.) 麻酔し陽圧人工呼吸下, digoxin (中外製薬) または deslanoside (藤沢薬品) を外頸静脈内に1回投与した。血圧は総頸動脈に先細ポリエチレンカニューレを挿入して測定した。また, 心拍数は標準第2誘導心電図のR波をトリガーしたタコメーター (日本光電RT-5) を駆動させて測定記録した。

血液はジギタリス静注150分後または心室細動直後に総頸動脈より2~3cc採取した。さらにその後直ちに開胸し, 右心房, 左心室を5~10g採取した。

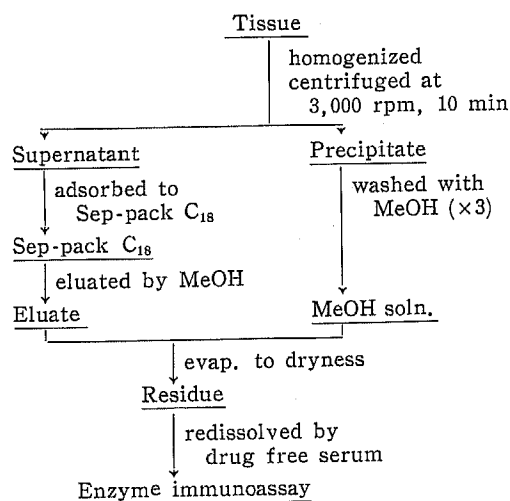


Fig 1. Extraction procedure of digitalis from cardiac muscle

心筋組織内ジギタリス濃度は以下の方法で測定した (Fig. 1)。脂肪組織を除いた心筋80~150mgを蒸留水5mlとともにホモジナイズしこれをさらに細胞膜破壊の目的で凍結(-20°C), 融解(室温)を2回繰り返した。遠心分離後, 上清を octadecyl 化処理 silicagel を充てんした小型カートリッジカラムである SEP-PACK C₁₈® (Waters社)に通しジギタリスを吸着させた。カラムを蒸留水で洗浄した後 methanol でジギタリスを溶出させた。一方, 沈渣は methanol で繰り返し抽出し, その methanol 溶液と先の methanol 溶出液とを合わせ, チッ素気流下蒸発乾固した。蒸発残渣は1~2mlの薬物を含まない血清で再溶解した。さらに, これをジギタリスが1~3ng/mlとなる

ように薬物を含まない血清で希釈し測定試料とした。Digoxin と deslanoside 濃度とともに酵素免疫法 (Enzymun-Test digoxin®, ペーリンガー-マンハイム-山之内) で測定した⁸⁾。心筋ホモジネートに50-1,000ng/g tissueの digoxin または deslanoside を加え同様の抽出, 分析操作を行うことで添加回収率を求めた。Digoxin の回収率は87±6% (mean±S.E.) であり, deslanoside は85±7%であった。分析値はこれらの回収率をもとに補正してもとめた。

Digoxin と deslanoside 血漿中濃度は検体を薬物を含まない血清で1~3ng/mlとなるように希釈したのち酵素免疫法で測定した。

III 結 果

Digoxin 100 μg/kg の1回静脈投与で1分以内に洞性徐脈がおき, さらに5例全例で心室性頻脈に移行した。血圧は5~30mmHg上昇し, 5例中1例で投与後90分に心室細動がおきた。表1 (Exp. No. 1-5) に示したように左心室の digoxin 濃度は全例で右心房の濃度より高かった。

Digoxin 200 μg/kg の投与では心拍数が110-170回/分から50-100回/分へと変化する重篤な洞性徐脈がおき, さらに心室性頻脈に移行した。5例中4例で投与後20-120分に心室細動がおきたため, 1例のみで投与後150分に検体採取を行った。表1 (Exp. No. 6-10) で示したように, 全例で右心房筋より左心室筋の方が digoxin 濃度が高かった。

Deslanoside 100 μg/kg の投与では digoxin 100 μg/kg の投与例とほとんど同様の反応を示した。投与後直ちに心拍数は120-170回/分から60-150回/分へ減少する洞性徐脈がおき, その2-15分後には心室性頻脈に移行した。また血圧は5~30mmHg上昇した。表1 (Exp. No. 11-15) に示したように1例も心室細動はおこらず, また全例で digoxin 同様, 右心房筋より右心室筋の方が濃度が高かった。

Deslanoside 200 μg/kg という大量投与では120-180回/分の心拍数が60-160回/分と減少し, さらに心室性頻脈に変化し, 6例中5例で心室細動に移行した。6例中2例で右心房筋濃度がわずかであるが左心室筋よりも高い値を示した。6例の平均では心室筋の方が高かったが Table 1 に示したように統計的には有意性がなかった。

血漿中濃度の結果を Table 1 に示した。Digoxin, deslanoside 200 μg/kg 投与群の平均採血時間は72,

Table 1 Digitalis concentrations in right atrial myocardium, left ventricular muscle and plasma in 21 intact dogs after acute administration of a large amount of digoxin or deslanoside

No of expt	Digitalis dosage ($\mu\text{g}/\text{kg}$, i. v.)	Right atrial muscle concentration (ng/g)	Left ventricular muscle concentration (ng/g)	Plasma concentration before death (ng/ml)	Period after treatment with digitalis (min)	
Exp 1	Digoxin	100	209	350	20	150
2	"	100	260	500	85	150
3	"	100	134	373	26	90
4	"	100	239	286	14	150
5	"	100	165	264	32	150
Mean \pm SEM			201 \pm 23.2	355 \pm 41.5*	35 \pm 12.8	138 \pm 12.0
Exp 6	Digoxin	200	381	848	384	30
7	"	200	339	516	70	150
8	"	200	516	590	305	40
9	"	200	251	480	91	120
10	"	200	375	695	232	20
Mean \pm SEM			372 \pm 42.8	626 \pm 66.6*	216 \pm 60.6	72 \pm 26.3
Exp 11	Deslanoside	100	94	159	25	150
12	"	100	53	90	4.5	150
13	"	100	94	153	48	150
14	"	100	81	233	2.2	150
15	"	100	72	95	7.0	150
Mean \pm SEM			79 \pm 7.7	146 \pm 26.0*	17.3 \pm 8.7	150
Exp 16	Deslanoside	200	105	270	110	75
17	"	200	105	215	98	90
18	"	200	118	99	240	37
19	"	200	177	272	397	19
20	"	200	111	344	20	150
21	"	200	284	255	147	75
Mean \pm SEM			150 \pm 29.0	243 \pm 33.4	168 \pm 54.2	74 \pm 18.6

* Significantly different from right atrial value, $P < 0.05$.

74分であり、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群では138, 150分であった。その時の濃度は digoxin 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与では 216 \pm 60.6 ng/ml (mean \pm SEM), deslanoside では 168 \pm 54.2 ng/ml であり、一方 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の投与では digoxin で 35.0 \pm 12.8 ng/ml, deslanoside で 17.3 \pm 8.3 ng/ml であった。なお用量と血漿中濃度の相関については採血時間が異なるため言及しなかった。

IV 考 察

Karjalainen ら²⁾は継続的に digoxin を服用していた患者が死亡した後、13例で心筋 digoxin 濃度を測定し、心房筋より心室筋の方が約2倍濃度が高いと報告している。また Jøgestrand⁶⁾の3例の患者の研究では、その比が0.68, 0.86, 0.74と左心室が右心房に比して高い結果を示している。一方、実験動物では

Dutta と Marks¹⁾がラットとモルモットに ouabain と digoxin を静注し、心室筋の方が濃度が高かったと報告している。Marzo ら⁹⁾は Krebs-Henseleit 溶液で灌流したモルモットの心臓標本に8種の強心配糖体を使用し、一様に心房筋より心室筋の方が濃度が高いと報告している。

今回の我々の研究で心室細動をおこすか、または心室性不整脈をまねくような大量のジギタリス配糖体を急性投与した場合でも同様に心室筋の方が心房筋より濃度が高いという結果を得た。我々の実験結果は以前のイヌでの報告³⁾⁴⁾⁷⁾とよく一致している。すなわち Kuhlmann ら⁷⁾はトリチウム標識 digoxin, β -methyl digoxin を2頭のビーグル犬に10日間、12.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を静注し、最終投与24時間後に心筋を採取し濃度を測定している。以上、我々と Kuhlmann らの実験結果に差がないということは急速投与法においても

緩徐投与方法においてもジギタリスの心筋内分布には相異がないということを示している。

Yamamoto ら¹⁰⁾はジギタリス配糖体の薬理的レセプターと考えられる Na^+ , K^+ -ATPase のモルモット心筋内の分布とその性質を検討し、左心房筋と右心室筋ではこの酵素に対する ouabain の親和性には差がないが、組織重量当たりの酵素量が、右心室筋で約1.5倍であると報告している。この報告は前述した結果を説明する1つの理由とも考えられる。

ジギタリス配糖体は容易に心室性頻脈をおこすが、心房性頻脈はおこしにくいことはよく知られている。

先に Chiba ら¹¹⁾は摘出心房筋交差灌流標本を用い、供血犬に重篤な心室性頻脈をおこすほど大量にジギタリスを投与しても摘出心房筋には何ら不整脈は発生しないが、ジギタリスをさらに増量すれば心房性頻脈もついに起こることを示した。この結果より心室筋のジギタリス濃度が高いということが心室性不整脈がおこしやすいということの原因の1つであると考えられる。

本研究は昭和56年度および57年度文部省科学研究費 (No. 5648346) の援助によるものであり深く感謝する。

文 献

- 1) Dutta, S. and Marks, B.H. : Distribution of ouabain and digoxin in the rat and guinea-pig. *Life Sci*, 5 : 915-920, 1966
- 2) Karjalainen, J., Ojala, K. and Reissell, P. : Tissue concentrations of digoxin in an autopsy material. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, 34 : 385-390, 1974
- 3) Lloyed, B.L. and Taylor, R.R. : Augmentation of myocardial digoxin concentration in hemorrhagic shock. *Circulation*, 51 : 718-722, 1975
- 4) Lloyed, B.L., Hopkins, B.E. and Taylor, R.R. : Increase in myocardial digoxin content associated with circulatory volume overload in the dog. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 3 : 349-358, 1976
- 5) Malcolm, A. and Coltart, J. : Relation between concentrations of digoxin in the myocardium and in the plasma. *Br Heart J*, 39 : 935-938, 1977
- 6) Jogestrand, T. : Digoxin concentration in right atrial myocardium, skeletal muscle and serum in man : Influence of atrial rhythm. *Eur J Clin Pharmacol*, 17 : 243-250, 1980
- 7) Kuhlmann, J., Erdmann, E. and Rietbrock, N. : Distribution of cardiac glycosides in heart and brain of dogs and their affinity to the (Na^++K^+) -ATPase. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 307 : 65-71, 1979
- 8) 多田昭博, 北沢光幸, 全田 浩 : Enzyme-linked Immunosorbent Assay による血清中ジゴキシン濃度測定. *病院薬学*, 9 : 371-374, 1983
- 9) Marzo, A., Ghirardi, P., Preti, A. and Lombardo, A. : Subcellular distribution of deslanoside $\text{C}-^3\text{H}$ in isolated guinea-pig hearts. Interaction of other drugs. *Biochem Pharmacol*, 25 : 371-376, 1976
- 10) Yamamoto, S., Akera, T., Dong-Hee, K. and Brody, T.M. : Tissue concentration of Na^+ , K^+ -adenosine triphosphatase and the positive inotropic action of ouabain in guinea-pig heart. *J Pharmacol Exp Ther*. 217 : 701-707, 1981
- 11) Chiba, S., Zenda, H., Kobayashi, M., Shimotori, M., Tada, A. and Kitazawa, M. : Cardiovascular effects of digitalis on intact dogs and isolated cross-perfused atria. *Jpn Heart J*, 24 : 961-974, 1983

(59. 8. 21受稿)