

ジゴキシンの異常高値を認めた一症例

A case of extraordinary high plasma digoxin levels

仲田夢人, 市川ひとみ, 河村浩二

要旨 強心配糖体製剤であるジゴキシンの異常高値を示した症例を経験したので報告する。症例は70歳代男性。脳出血を発症し当院に救急搬送され、入院加療となった。現病歴として前立腺癌、心房細動、うっ血性心不全があり、メチルジゴキシンを内服していたため、DIGの測定依頼があった。結果、4.7 ng/mL (2倍希釈測定値) と高値であったが、中毒症状は認められず、臨床症状と矛盾するため、非特異反応の可能性を考慮して、精査を実施した。結果、異好性抗体や自己抗体による影響は認められなかったものの、去勢抵抗性前立腺癌・遠隔転移を有する前立腺癌に対して使用する薬剤であるエンザルタミドがDIG測定において影響を及ぼした事例報告を発見した。本症例においても投薬歴を調査したところ同薬剤を使用しており、測定試薬の特性に起因する影響により異常高値となったと考えられた。

Key words Digoxin, Metildigoxin, Enzalutamide, Xtandi

1. はじめに

ジゴキシンの(以下、DIG)、メチルジゴキシンのジギタリス製剤は「Digitalis purpurea (和名: キツネノテブクロ)」から抽出されたことから命名された薬剤で、強心作用や房室伝導抑制作用があり、うっ血性心不全や心房細動の治療に使用されている^{1,2)}。DIGは有効血中濃度が狭く、有効性の確保ならびにジギタリス中毒回避のため、pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) の特性に基づいた投与設計ならびに薬物血中濃度モニタリング (therapeutic drug monitoring: TDM) を行う必要がある³⁾。今回、DIGの血中濃度測定にて異常高値を認めた症例を経験したので報告する。なお、本症例報告は、鳥取大学医学部倫理審査委員会より付議不要の判断を得た。

2. 測定条件

検体種別: 血漿 ベノジェクト® II 真空採血管 / EDTA-2K 添加・分離剤なし (テルモ株式会社)

測定機器: ARCHITECT i2000SR (アボット ジャパン合同会社)

測定試薬: アーキテクト®・ジゴキシンのST (アボット ジャパン合同会社 以下、Abbott)

測定原理: chemiluminescent immunoassay: CLIA 法 (1ステップ競合法)

測定範囲: 0.3~4.0 ng/mL

なお、本測定条件におけるメチルジゴキシンの交差反応性 (%) は87~111%である (Table 1)。

3. 症例および検討方法

70歳代男性。20XX年2月16日、脳出血を発症し当院に救急搬送され入院となった (Table 2)。透析歴はなく、現病歴として前立腺癌、心房細動、うっ血性心不全がありメチルジゴキシンを内服していた。第9病日にTDMのためDIG測定依頼があり、4.7ng/mL (2倍希釈測定値) と高値であった。後日、病棟薬剤師より軽度の腎障害を認めるもののジギタリス中毒を疑う症状は無く、DIG測定結果が臨床症状と矛盾すると問い合わせがあり、第9病日の残検体

Received May 10, 2024; Accepted Jul. 10, 2024
Yumeto NAKADA, Hitomi ICHIKAWA, Koji KAWAMURA
鳥取大学医学部附属病院 検査部
Division of Clinical Laboratory, Tottori University Hospital

〒683-8504 鳥取県米子市西町36-1
36-1 Nishi-cho, Yonago, Tottori, 683-8504, Japan
Corresponding Author: Yumeto NAKADA
TEL: 0859-38-6826 FAX: 0859-38-6820
E-mail: dreamer-5@tottori-u.ac.jp

Table 1 Cross-reactivity with methyl digoxin

Addition methyl digoxin (ng/mL)	Addition digoxin (ng/mL)					
	0.00		0.83		2.00	
	Concentration difference*	Cross-reactivity** (%)	Concentration difference*	Cross-reactivity** (%)	Concentration difference*	Cross-reactivity** (%)
2.00	2.21	111	1.97	99	1.74	87

*Concentration difference = Measured value of methyl digoxin-added sample - Measured value of digoxin-added sample

**Cross-reactivity = concentration difference / Added methyl digoxin concentration × 100

Table 2 Laboratory data

Biochemical Tests			Hematological Tests		
Na	137	mmol/L	WBC	4.1	×10 ³ /μL
K	4.3	mmol/L	RBC	3.66	×10 ⁶ /μL
Cl	102	mmol/L	Hgb	12.2	g/dL
Ca	8.6	mg/dL	Ht	37.1	%
BUN	30.6	mg/dL	MCV	101.4	fL
Cre	0.94	mg/dL	MCH	33.3	pg
TP	6.6	g/dL	MCHC	32.9	%
ALB	3.5	g/dL	PLT	163	×10 ³ /μL
T-Bil	0.5	mg/dL			
AST	31	U/L			
ALT	16	U/L			
GGT	26	U/L			
IgG	1433	mg/dL			
IgA	165	mg/dL			
IgM	78	mg/dL			
CRP	0.17	mg/dL			
RF	34.2	IU/mL			

を使用し再測定ならびに希釈直線性試験を行った。また、入院時に採取した血漿検体が残っていたため、あわせてDIGを測定した結果、5.9 ng/mL (2倍希釈測定値) とさらに高値であった。明確な原因は不明であったが、非特異的な反応の可能性が高いと考えられ、TDMは困難と判断しDIGの内服は中止。中止後もDIGを測定し全身状態の変化に注意しながら経過観察することとなった。その後、メーカー協力の下、残検体 (血漿検体) を用いて精査を行った。

1) 再現性試験ならびに希釈直線性試験

第9病日の残検体を使用し再測定ならびに希釈直

線性試験を行った。

2) 非特異結合吸収試験

第17病日の残検体を使用し非特異結合吸収試験を行った。異好性抗体ブロッカー試薬を検体9：試薬1の割合で、ヒトIgG・IgA・IgMの各種吸収抗体を検体1：試薬1の割合で添加・混合し、対照の測定値との比較より回収率を確認した。

3) 他法との比較ならびに時系列

それぞれ測定原理の異なるロシュ・ダイアグノスティックス株式会社 (Roche)、富士レビオ株式会社 (FUJIREBIO)、積水メディカル株式会社 (SEKISUI) の3社の測定試薬を用いて測定を行った。

また、投薬中止後のDIGの推移についても確認した。

4. 結果

1) 再現性試験ならびに希釈直線性試験

再測定した結果、測定依頼時と同様に >4.0 ng/dLと測定範囲を超え、希釈直線性試験において希釈倍率が高くなるほど測定値（換算値）の上昇を認めた（Table 3A）。

2) 非特異結合吸収試験

異好性抗体ブロッカー試薬による回収率は検体で93.8%、コントロール試料で103.4%と測定値の低下は認められなかった。（Table 3B）また、ヒトIgG・IgA・IgMの各種吸収抗体による回収率はそれぞれ99.0%と測定値の低下は認められなかった（Table 3C）。

Table 3 Results of nonspecific reaction analysis.

	Dilution rate	Measurement value	Reduced value	
A	X1 (sample)	> 4.0	—	
	X2	2.63	5.26	
	X4	1.38	5.52	
	X8	0.83	6.64	
	X16	0.47	7.52	
		Measurement value	Reduced value	Recovery(%)
B	sample	1.90	—	—
	HBR treatment sample : reagent = 9 : 1	1.62	1.78	93.8
	Quality control (QC) sample	3.27	—	—
	HBR treatment QC sample : reagent = 9 : 1	3.07	3.38	103.4
		Measurement value	Reduced value	Recovery(%)
C	sample	1.90	—	—
	Blank treatment sample : Blank = 1 : 1	0.99	1.98	104.2
	Antibody IgG serum treatment sample : reagent = 1 : 1	0.98	1.96	99.0
	Antibody IgA serum treatment sample : reagent = 1 : 1	0.98	1.96	99.0
	Antibody IgM serum treatment sample : reagent = 1 : 1	0.98	1.96	99.0

(A) Dilution linearity test, (B) Heterophil antibody absorption test, and (C) Immunoglobulin antiserum treatment test.

3) 他法との比較ならびに時系列

異常高値を示したAbbott に対し, Roche, FUJIREBIO, SEKISUIの3社においては1.0 ng/mL付近の測定結果となり, 乖離が認められた。また, DIGの投薬中止後は全試薬において徐々に低下が認められた (Fig. 1)。

5. 考察

DIGは高血中濃度になることでジギタリス中毒の危険因子の一つとなる。ジギタリス中毒の症状には心毒性(心性)のものと同外性(消化器症状, 神経症状, 視覚異常など)のものがある。心性では高度の徐脈, 二段脈, 多源性心室性期外収縮, 発作性心房性頻拍等の不整脈等の症状が, 心外性では食欲不振, 悪心・嘔吐, 下痢, 頭痛, 錯乱等の症状が認められ, 初期症状としては心外性のもが多いと報告されている^{3,4)}。「循環器薬の薬物血中濃度モニタリングに関するガイドライン(2015年版)」において, 1.5 ng/mL以上で消化器系の中毒症状のリスクが高まるとの報告があり, 安全性を加味した治療域として0.5~1.5 ng/mLが妥当であるとしている。また, 治療域であっても, 1.2 ng/mL以上の場合には低濃度域群と比較して死亡率が高く, 効果が得られれば低濃度域(0.9 ng/mL以下)を目安に, 管理することが望ましいとされている。

今回の症例では, 希釈直線性が認められなかった

こと, ならびに他社試薬では非特異的な反応が認められなかったことから, Abbottの測定試薬においてDIGより高い反応性を持つ物質の存在が疑われた。そこで, 交差反応性について調査した結果, 去勢抵抗性前立腺癌・遠隔転移を有する前立腺癌に対して使用する薬剤である, エンザルタミドにおいてAbbottの測定試薬と高い干渉性を持つことが報告されていた⁵⁾。当該患者においても現病歴として前立腺がんを有しているため, 投薬歴を調査したところ, エンザルタミドを使用されていることが確認された。また, メーカー協力のもとエンザルタミドとの交差反応性ならびに干渉性を確認したところ, 高い干渉性があることが確認された (Table 4)。あわせて, 他社試薬においては, 高値化ならびに乖離を認めなかったことより, エンザルタミドとの反応性は低いものと考えられた。2022年10月にはアーキテクト®・ジゴキシン添付文書にエンザルタミドとの交差反応性ならびに干渉性のデータが追記され, 第8版へ改訂されており, エンザルタミドを投薬されている場合, 本試薬を使用すべきでないとしている⁶⁾。本症例を経験した際, 添付文書にエンザルタミドの交差反応性に関する記載はなく, 結果の解釈に苦慮した症例であった。エンザルタミドとジゴキシンは対象となる疾患・症状が異なることから推測できる通り, 作用が大きく異なっている。また, 分子量についてもエンザルタミド: 464.44, ジゴキ

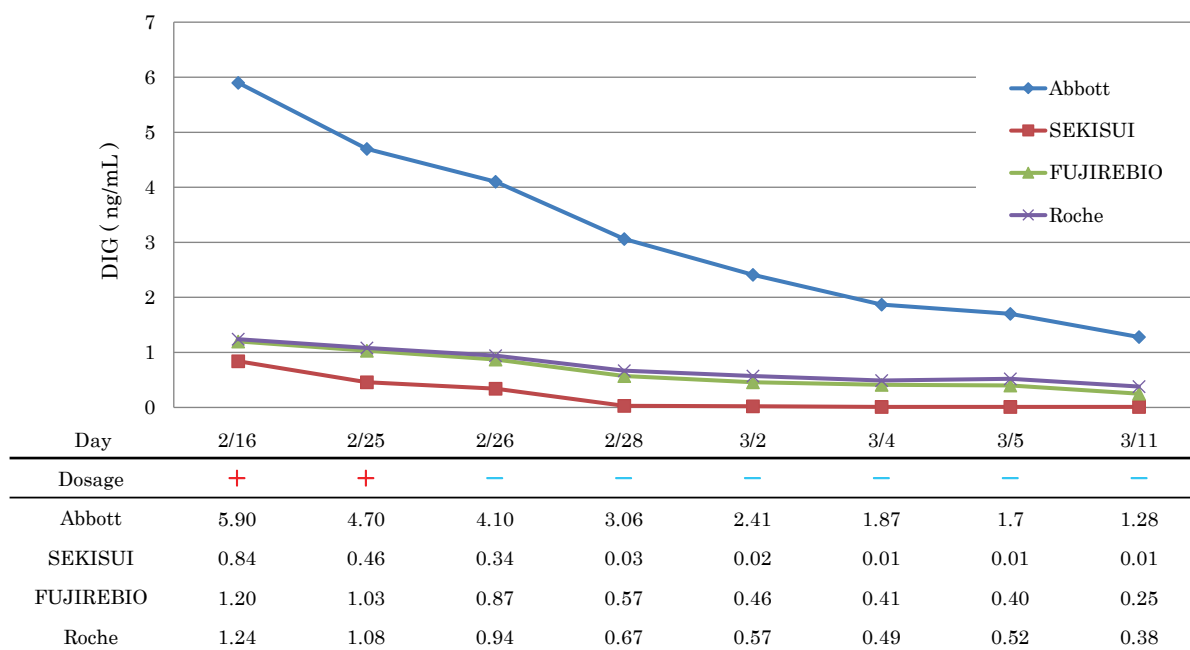


Fig. 1 Comparison in DIG values when blood samples collected over time were assayed using different test kit.

Table 4 Analytical interference of enzalutamide on digoxin assay.

	Measurement value	Concentration difference [※]	Interference ^{※※} (%)
QC (0.0 ng/mL)	0.07	–	–
QC + Enzalutamide (10000 ng/mL)	1.52	1.45	2071
QC + Enzalutamide (20000 ng/mL)	2.74	2.68	3829
QC (0.8 ng/mL)	0.92	–	–
QC + Enzalutamide (10000 ng/mL)	2.14	1.22	133
QC + Enzalutamide (20000 ng/mL)	3.28	2.36	257
QC (2.0 ng/mL)	2.03	–	–
QC + Enzalutamide (10000 ng/mL)	2.97	0.94	46.3
QC + Enzalutamide (20000 ng/mL)	>4.00	–	–

※ Concentration difference = QC + Enzalutamide measurements – QC measurements

※※ Interference = Concentration difference / QC measurements

シン：780.94と乖離しており、交差反応を起こす明確な原因は不明である。測定原理の異なる測定試薬では乖離を認めなかったことから、使用している抗体結合部位の類似性と考えられた^{5,7)}。

6. 結語

DIGが予想以上の高値を示した場合、ジゴキシン中毒の有無の確認ならびに内因性または外因性のジゴキシン様免疫反応陽性物質 (digoxin-like immunoreactive substance; DLIS) の存在を考慮する必要がある³⁾。内因性のDLISは新生児、妊婦、腎障害患者および肝障害患者において、また、外因性のDLISはジゴキシン様の化学構造を有する物質を含有する薬物などで検出されることがあるため、患者背景や併用薬の確認は重要と考えられる^{8,9,10)}。通常のDIG測定において、測定方法の差異は臨床に影響のない範囲であるとされているが、DLISに対する交差反応性は測定原理や測定試薬によって差が認められるため、自施設での測定条件はもちろんのこと、その他の情報についても確認し測定すべきと考えられた^{10,11,12,13)}。

本論文の発表に関連して、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文献

- 1) 國本聡. ジキタリス製剤. 日大医誌 2013;72(5): 252-253
- 2) 大出尚郎. ジゴキシン. 神経眼科 2019;36(3): 291-296
- 3) 日本循環器学会, 日本TDM学会. 循環器薬の薬物血中濃度モニタリングに関するガイドライン (2015年版) 2015; (https://jstdm.jp/content/files/guidelines/JCS2015_Original.pdf)
- 4) Eichhorn EJ, Gheorghide M. Digoxin. Prog Cardiovasc Dis 2002;44(4):251-266
- 5) Deguigne M, Brunet M, Abbara C et al. Enzalutamide and analytical interferences in digoxin assays. Clin Toxicol(Phila) 2018;56(11):1150-1154.
- 6) アボットジャパン合同会社. ジゴキシンキットアーキテクト®・ジゴキシン添付文書 (第8版) 2022年10月改訂

- 7) Krykbaev RJ, Tsantili P et al. Modifying specificity of antidigoxin antibodies using insertional mutagenesis. *Protein Sci* 2002;11(12):2899-2908.
- 8) Stone JA, Soldin SJ. An update on digoxin. *Clin Chem* 1989;35(7):1326-1331.
- 9) Dasgupta A. Endogenous and exogenous digoxin-like immunoreactive substances : impact on therapeutic drug monitoring of digoxin. *Am J Clin Pathol* 2002;118(1):132-140.
- 10) Valdes R Jr. Endogenous digoxin-like immunoreactive factors : impact on digoxin measurements and potential physiological implications. *Clin Chem* 1985;31(9):1525-1532.
- 11) 嘶本博雄, 喜多知子, 船越順子ほか. TDX, IMXによる血中ジゴキシン濃度測定における問題点. *TDM研究* 1999;16(1):56-62
- 12) 片桐文彦, 佐藤なみ, 堤喜美子ほか. 血中薬物濃度測定器の変更に伴う血中薬物濃度の評価 - TDx(R), 原子吸光度法からDimension(R) Xpandへ -. *TDM研* 2007;24(1):34-39.
- 13) Jones TE, Morris RG. Discordant results from "real-world" patient samples assayed for digoxin. *Ann Pharmacother* 2008;42(12):1797-1803.