

## 〔綜 説〕

## ジギタリス配糖体について

東京女子医科大学付属日本心臓血圧研究所内科

講師 近 藤 瑞 香  
コン ドウ ミヅカ

(受付 昭和48年12月24日)

**Digitalis Glycosides****Mizuka KONDO, M.D.**

The Heart Institute Japan, Tokyo Women's Medical College

The effects of digitalis glycosides on the heart can be seen in the positive inotropic action and the electrophysiologic effects.

The structural formula of digitalis glycosides consist of three parts, the basic steroid nucleus, the sugar and the unsaturated lactone ring. The differences in absorption, metabolism and excretion are dependent upon the polarity of digitalis glycosides.

Digitalis exerts a positive inotropic action on the failing heart, non-failing but diseased heart and normal heart. Digitalis produces changes in heart rate, diastolic volume, peripheral resistance and venous return. In patients with heart failure, there is increased cardiac output.

Digitalis therapy shows the antiarrhythmic effects and digitalis induced arrhythmias of digitalis glycosides. Digitalis toxicity and the factors affecting individual tolerances to digitalis will be explained later.

## はじめに

ジギタリス配糖体が心不全の治療に用いられて2世紀近くになるが、今なおその価値は失われていない。

心臓に対するジギタリス効果は、1つは心筋収縮力の増強 (positive inotropic action) であり、うつ血性心不全の根底にある心筋の収縮不全に基づく異常な循環動態を改善せしめる。

もう1つのジギタリス効果は、細胞膜の電気生理的現象に関するもので、不整脈のコントロール、ジギタリス中毒に関連をもっている。

## ジギタリス配糖体の化学構造、極性について

ジギタリス配糖体の基本的構造は図1の如く、

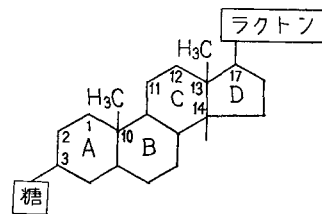


図1 強心配糖体の基本構造

ステロイド核を母核としたもので、それぞれをA B C Dと命名すると、D環のC-17に5員環または6員環の不飽和ラクトン環がβ配位についており (Genin または Aglycone という)、A環のC-3の糖がβ配位についていたものである。強心作用を

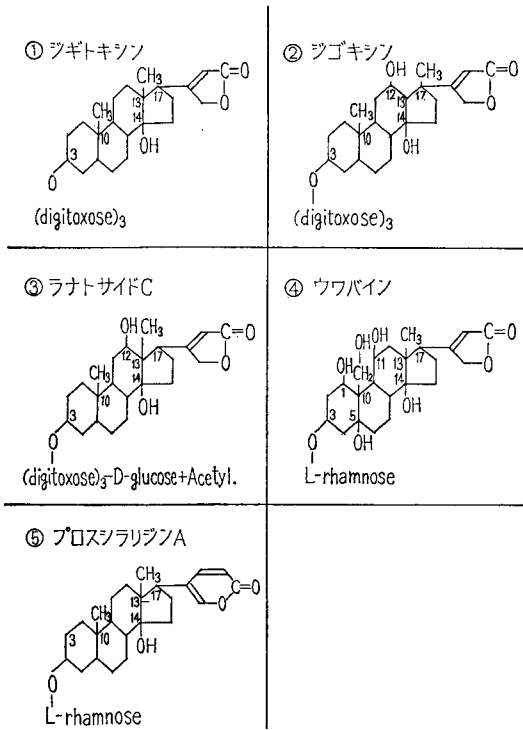


図2 強心配糖体の構造式

示すのに相関が大と考えられるものとして、1) 不飽和ラクトン環、2) スteroid核は立体配位をとり、C-D結合がCis配位である。3) C-14のOH基、4) C-3の糖が挙げられている。

図2は代表的な強心配糖体である。StrophanthinとProscillaridinは、ジギタリス配糖体ではないが強心配糖体の1つである。

近年ジギタリス配糖体の極性ということが、各種ジギタリス剤の特徴をうらづけるものとして注目されている<sup>8)</sup>。ジギタリス剤の極性は、ステロイド核に結合しているOH基の数によつてきまる。極性が高い程水溶性であり、非極性である程脂溶性である。例えばStrophanthinはOH基5コで極性が高く水溶性であり、DigitoxinはOH基1コで非極性である。ジギタリス剤の腸管内吸収は、極性が低く脂溶性のもの程腸粘膜の透過性がよく、したがって吸収率が高く、一方、極性が高く水溶性のもの程吸収されにくくある。極性の低いDigitoxinは吸収が完全に近く、Digoxinがそ

れに次ぎ、極性の高いStrophanthinは殆ど吸収されない。またDigitoxinのlong actingの理由の1つと思われる腸肝循環(enterohepatic circulation)もDigitoxinの非極性により説明されている。代謝も極性の順になり、非極性のは容易に代謝され、極性の低い代謝産物に代わり排泄される。極性の高いもの程biotransformationを受けることがなく排泄され易くある。排泄経路は大部が腎であり、一部尿中に出る。極性の高いものは排泄が速やかである。以上、これらジギタリス配糖体の心臓作用は基本的には同じであり、それぞれの特徴は、薬剤の吸収、排泄、代謝過程の差によるところが大であると言えよう。

### 心拍出量よりみたジギタリス効果

心筋収縮力に関する実験的、臨床的観察では、ジギタリスは正常心、代償肥大心、不全心ともにpositive inotropic actionを示している<sup>4)5)6)</sup>。しかし心拍出量からみると、うつ血性心不全でジギタリスにより拍出量が増大するのと異り、正常心、代償性心では有意の差がないことが観察されている<sup>7)8)</sup>。これには末梢血管の反応をみのがす

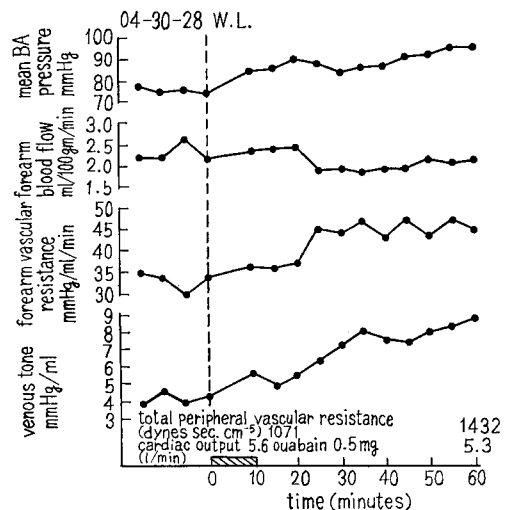


図3 Serial determinations of arterial pressure (BA), forearm blood flow, forearm vascular resistance, venous tone, cardiac output, and systemic vascular resistance before and after ouabain in a normal subject.

(Mason, D.T. et al.: J. clin. Invest. 43: 532, 1964. より引用)

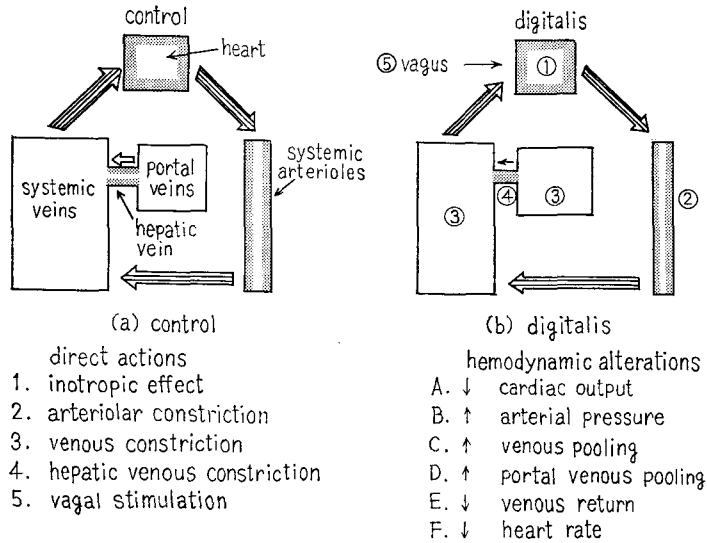


図4 Diagrammatic representation of the hemodynamic action of digitalis in normal subjects. Panel A shows the control state of the circulation and Panel B the circulation following digitalis. In the bottom panels are shown the direct actions of the drug on the heart, peripheral vessels, and the vagus nerve (left) and the hemodynamic alterations resulting from these actions(right). The circled numbers in Panel B refer to the direct actions of the drug. The width of the arrows indicate the relative amounts of blood flow.  
(Mason, D.T. et al.: *progr. cardiovasc. Dis.* 11 : 443, 1969. より引用)

ことができない<sup>9)10)11)</sup>。

心拍出量には多くの因子が関与しているが、主な因子として、1) **filling** あるいは前負荷、2) 心駆出に対する抵抗あるいは後負荷、3) 心筋の収縮性の3つがあげられている<sup>5)12)</sup>。

図3は正常人に対するジギタリスの前腕動静脈の収縮作用を示したもので<sup>13)</sup>、この末梢血管収縮作用は交感神経を介したのではなく、直接作用によるものである。また犬では特に肝静脈の収縮が強くみられ、そのため血液は門脈系に貯えられ、静脈還流は減少すると考えられている<sup>14)</sup>。このようなことから Mason ら<sup>5)</sup>はジギタリスが正常人に対し **positive inotropic action** を有しながら、心拍出量の増加を来さない理由を次のようにまとめている(図4)。ジギタリスの最少動脈収縮作用による心室駆出に対する抵抗の増大(後負荷の増大)と、静脈系の収縮、特に肝静脈の収縮により門脈系に血液が貯留され心室への静脈還流が減少(前負荷の減少)することが、心筋収縮力増大を示しながら心拍出量に有意の変化をもたらさな

い主要因と考えている。

うつ血性心不全患者においては交感神経緊張状態にあり、細小動静脈系の収縮をおこして心筋の収縮性低下の状態に対し循環を保とうとする機序がはたらいっている<sup>15)</sup>。このような心不全状態の時には、ジギタリスは正常者とは逆な末梢作用を示し<sup>9)13)</sup>(図5)、最少動静脈系を拡張せしめる。これは末梢血管系の交感神経緊張状態を心拍出量の増加が反射的に低下させることによる間接作用だと説明されている。このようなことから、うつ血性心不全のジギタリスによる心拍出量の増大は(図6)、**positive inotropic action** にもとづく心筋収縮力の改善、ジギタリスの間接作用による細小動脈拡張による心室駆出に対する抵抗の減弱(後負荷の減少)、および門脈系からの血液の移行による静脈還流の増大(前負荷の増大)がおもなものとしてあげられている<sup>5)</sup>。

#### ジギタリスの不整脈に対する効果

ジギタリスは抗不整脈作用をもつ一方、催不整脈作用をもっている。これは心筋各部、すなわち

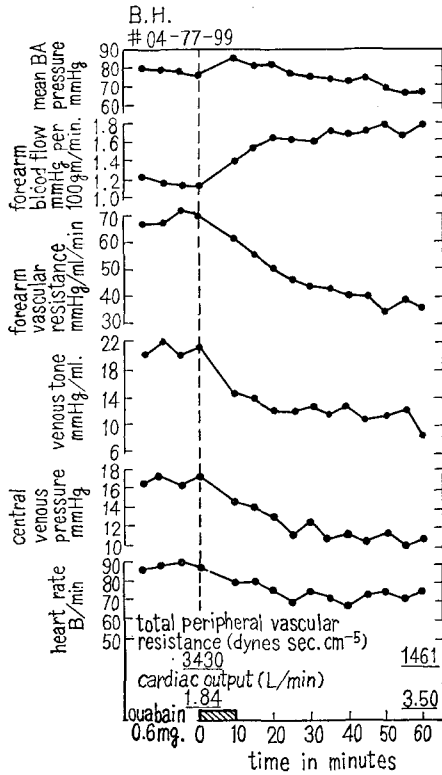


図5 Serial measurements before and after ouabain in patient B.H. with congestive heart failure. (Mason, D.T. et al.: J. Clin. Invest. 43: 532, 1964. より引用)

房室結節, 心房内の刺激伝導系, 固有心房筋, 房室結節, His 束, purkinje 線維, 固有心室筋のそれぞれで, 電気生理的特性に差異があるためにジギタリスに対する反応が一樣でなく, また感受性も異つているためと解されている。さらにジギタリスの迷走神経刺激作用が関連してくる<sup>15)16)</sup>。このようなことが時に不整脈を抑制する方向に働き, 時に不整脈を惹起する方向にむかうと考えられている。

ジギタリスの徐脈作用は, 心房細動を伴う心不全患者に著明に認められる。比較的早期に認められる徐脈は迷走神経刺激作用によるものと考えられ, その後房室結節の直接的伝導抑制作用にもとづく徐脈が現われると考えられている。おもに房室結節に対しジギタリスは有効不応期を延長させ, 心房よりの刺激をブロックし, 心拍数を減少

表1 Incidence of arrhythmias ascribed to digitalis toxicity. The studies were largely retrospective spanning a period of some 25 years.

analysis of cardiac arrhythmias (10 series with a total of 661 patients)		
	No. of series	No. of arrhythmias
ventricular arrhythmias		470(71%)
ventricular prematures		420
bigeminy	9	150
multifocal	4	121
not specified	4	79
other (frequent, unifocal, occasional, etc.)	3	70
ventricular tachycardia	7	50
A-V block		194(29%)
first degree	7	87
second degree	10	58
wenckebach	3	4
third degree	6	37
unspecified	2	12
atrial arrhythmias		177(26%)
atrial fibrillation	9	80
with slow rate	2	21
PAT with block	7	59
atrial prematures	4	27
atrial flutter	4	11
SA arrhythmias		85(13%)
sinus tachycardia	3	29
sinus bradycardia	4	27
with nodal escape	1	11
sinus arrest	2	7
S-A block	3	11
wandering pacemaker	3	11
A-V dissociation	4	65(9.8%)
A-V nodal arrhythmias		47(7%)
nodal tachycardia	4	32
nodal rhythm	2	11
nodal prematures	1	4

(Fisch, C. et al.: progr. cardiovasc. Dis. 13:71, 1970より引用)

させる方向に働らく<sup>15)</sup>。

発作性上室性頻拍に対し, 迷走神経刺激をこころみて奏効しない場合, 速効性のジギタリスが使用され, 洞調律への回復に奏効することがある。ジギタリスの直接作用による房室伝導の抑制, および迷走神経緊張作用による房室伝導の抑制によることが考えられている<sup>17)</sup>。

ジギタリス中毒に関連する諸因子を Fisch ら<sup>18)</sup> は図7の如く示した。ジギタリスに基づく不整脈

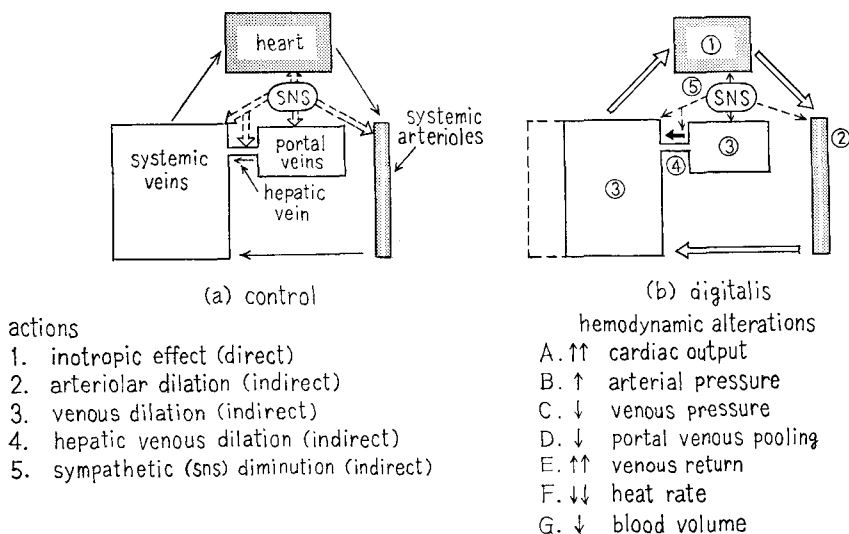


図6 Diagrammatic representation of the hemodynamic actions of digitalis in patients with congestive heart failure. Panel A depicts the control state and Panel B the circulation following digitalis. In the bottom panels are given the actions of the drug on the heart, peripheral vessels and sympathetic nervous system (SNS) (left), and the hemodynamic changes induced by these actions (right). The sizes of the various components of the circulation are comparable in scale to those shown in Fig. 3. The width of the solid arrows indicate relative amounts of blood flow. The broken arrow represent increased activity of the SNS on the heart and peripheral blood vessels; the double broken arrows in Panel A depict greater activity than the single broken arrows in Panel B. The circled numbers in Panel B refer to the direct and indirect actions of digitalis; the broken line indicating expansion of the systemic venous reservoir represents an initial increase of blood volume in this compartment; at a latter point in time, the size of this compartment is reduced following diuresis and a fall in total blood volume.

(Mason, D.T. et al.: *progr. cardiovasc. Dis.* 11 : 443, 1969. より引用)

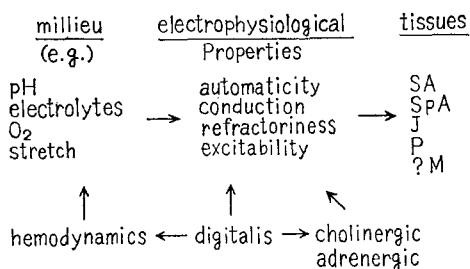


図7 An outline of some of the variables affecting the incidence and manifestations of digitalis toxicity and the interrelationships between these various factors.

(Fisch, C. et al.: *progr. cardiovasc. Dis.* 13 : 71, 1970. より引用)

は自働性、伝導性、不応性、興奮性の変化と、各特殊線維の電気生理的特性の差異の総合結果であ

る。この電気生理的特性は、酸一塩基平衡、血清および細胞の電解質、酸素飽和度、機械的伸展等の影響をうける。また交感神経、副交感神経も関連してくる。

ジギタリス中毒による不整脈<sup>18)19)20)</sup>はあらゆる種類のものが出現する(表1)。このうち多源性心室性期外収縮、非発作性 Junctional tachycardia、房室解離、ブロックを伴った心房頻拍、心室頻拍は、ジギタリスにかなり特徴的なものと言われる。ジギタリスを継続した場合、特にブロックを伴った心房頻拍、非発作性 Junctional tachycardia、房室解離、心室頻拍の死亡率は非常に高いことが示されている<sup>20)</sup>。

**ジギタリス剤への過敏性と抵抗性**

ジギタリス治療に際し、時に過敏に反応し、時

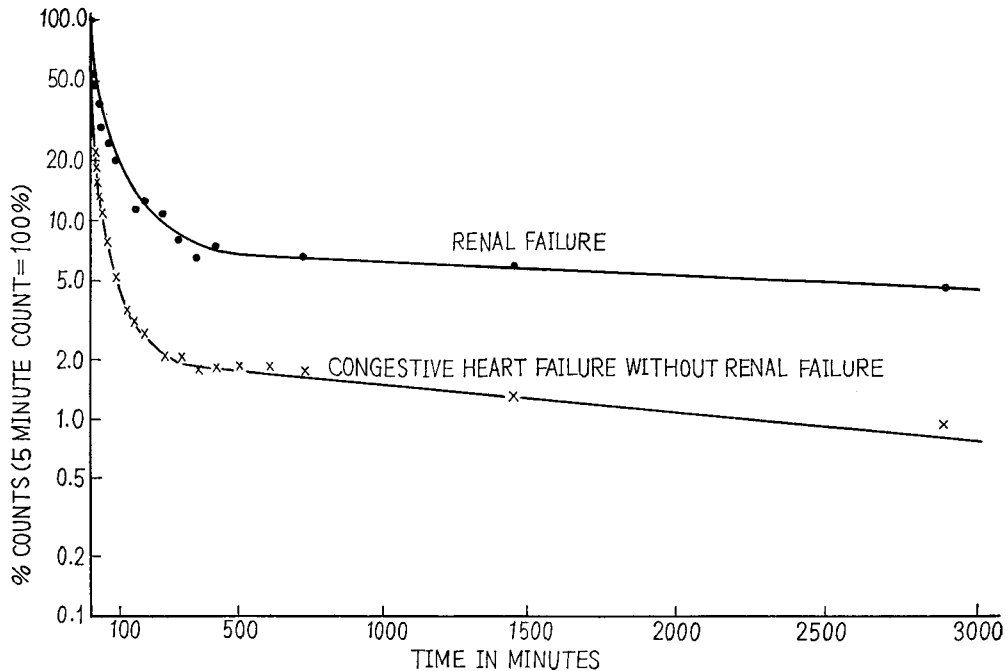


図8 Tritiated digoxin serum turnover in renal failure compared to normal renal function. The composite serum turnover curve of 12 patients with renal failure (blood urea nitrogen—mean 80 mg%) is compared to 13 patients with normal renal function given digoxin intravenously. Digoxin radioactivity is plotted on the vertical axis as percent of the five minute specimen on a semilogarithmic scale against time in minutes on the horizontal axis. Note that serum levels are higher and the serum half-time is longer—82 hours with renal failure, 33 hours with a normal blood urea nitrogen and congestive heart failure—indicating prolongation of digoxin excretion in renal failure.

(Doherty, J.E. et al: Amer J Med 37: 536, 1964より引用)

に抵抗性を示すことに遭遇する。Chung<sup>19)</sup>, Surawicz<sup>21)</sup>は諸種の因子をあげている。そのおもなものを述べる。

高令者はジギタリスに対し一般に過敏に反応するが、その原因として冠動脈疾患、腎機能低下等の因子がふくまれているものと考えられている。

心筋疾患、例えば活動性リウマチ性心筋炎、心筋硬塞<sup>22)</sup>、原発性心筋症、アミロイド症<sup>23)</sup>等に対し敏感に反応し、ジギタリス中毒をひきおこし易く、使用には細心の注意が必要である。

腎不全患者はジギタリス中毒をおこし易く、これにはいろいろな因子、例えば電解質異常、貧血、高度の高血圧、尿毒症性心嚢炎、あるいは心筋炎等が関与し、治療をむつかしくしている。またジギタリスの血中濃度は腎不全のないうつ血性

心不全に比べて高く、ジギタリス排泄が抑制されている<sup>24)25)</sup> (図8)。したがって Chung<sup>19)</sup>らは腎不全患者に対するジギタリス量は普通量の $\frac{1}{3}$ ~ $\frac{2}{3}$ に減量すべきであると述べている。

甲状腺機能亢進症では、機能正常者に比べジギタリスの血中濃度が低く、したがってジギタリス治療に抵抗し、また機能低下症では血中濃度が高く、尿・尿中への排泄の少ない事が観察されており (図9)、ジギタリス剤に過敏である<sup>26)27)</sup>。甲状腺機能低下症にはしばしば心嚢炎の合併がみられ、これがまたジギタリス効果に干渉し、中毒にみちびくこともある<sup>19)</sup>。

肝硬変患者について、Digoxin の場合、血中濃度、排泄に健常者との差が認められず<sup>27)</sup>、肝不全時にみられるジギタリス中毒発現には、主として

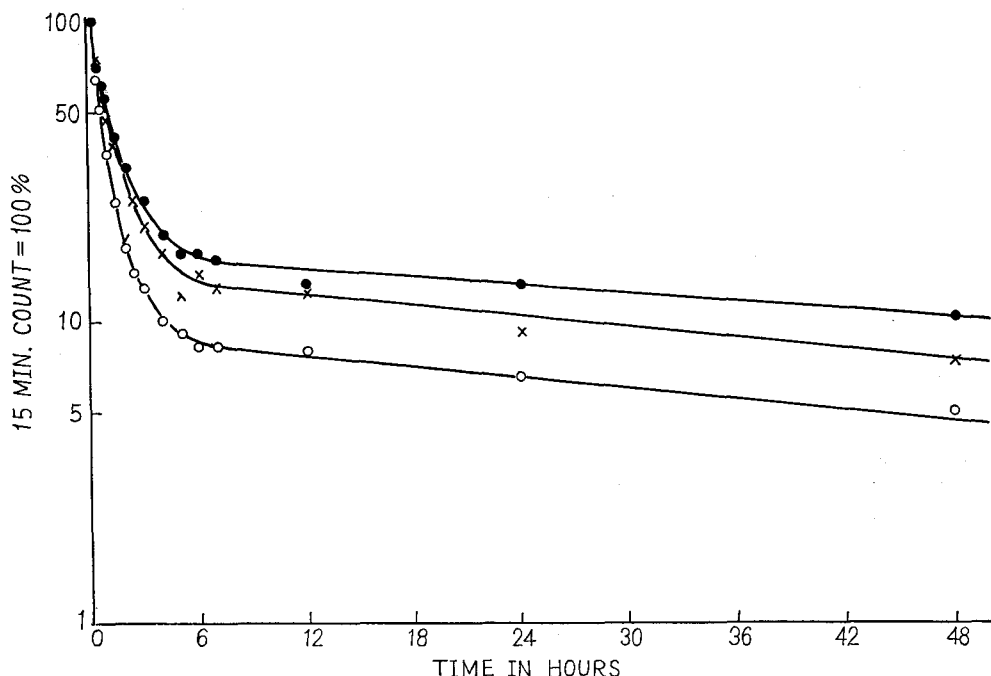


図9 Comparative serum levels of tritiated digoxin in thyroid disease after intravenous administration. Digoxin radioactivity is plotted on the vertical axis as percent of [the 15 minute specimen, time in hours on the horizontal. Hyperthyroid patients are indicated (○), euthyroid (X), and hypothyroid (●). Note that levels are highest in myxedema, intermediate in euthyroid and lowest in hyperthyroid patients. These data are statistically significant. (Doherty, J.E.: Amer J Med Sci 255 : 382, 1968. より引用)

電解質異常，肝硬変に合併する腎機能異常等の関与が考えられている。

肺性心においてもジギタリス中毒がしばしばみられる。Digoxinの血中濃度および排泄時間が正常である<sup>26)</sup>ことから，肺性心患者のジギタリス中毒発現には，ジギタリス剤の大量使用<sup>21)</sup>，pHおよび電解質異常，赤血球増多，hypoxia，hypercapnea等々の因子が働くものと考えられている。

#### まとめ

ジギタリス強心配糖体の化学構造，極性の問題，心拍出量からみたジギタリス効果，不整脈に対する作用およびジギタリス中毒，ジギタリス剤への過敏性と抵抗性につきまとめた。

#### 文 献

- 1) Mason, D.T., J.F. Spann, Jr., R. Zelis and E.A. Amsterdam: Alterations of hemodynamics and myocardial mechanics in pa-

tients with congestive heart failure: Pathophysiologic mechanisms and assessment of cardiac function and ventricular contractility. *Progr Cardiovasc Dis* 12 507 (1970)

- 2) 田中 護・藤野澄子：強心薬の薬理，朝倉書店東京（1971）
- 3) Okita, G.T.: Distribution, disposition and excretion of digitalis glycosides. In digitalis edited by Charles Fisch and Borys Surawicz, Grune & Stratton, New York, London (1969)
- 4) Spann, J.F., Jr., R.A. Buccino, E.H. Sonnenblick and E. Braunwald: Contractile state of cardiac muscle obtained from cats with experimentally produced ventricular hypertrophy and heart failure. *Circulation Res* 21 341 (1967)
- 5) Mason, D.T., J.F. Spann, Jr. and R. Zelis: New developments in the understanding of the action of the digitalis glycosides. *Progr Cardiovasc Dis* 11 443 (1969)
- 6) Greenspan, K. and R.E. Edmonds: The inotropic effects of digitalis. In digitalis edited

- by Charles Fisch and Borys Surawicz. Grune & Stratton, New York, London (1969)
- 7) **Dresdale, D.T., Y.Z. Yuceogle, R.J. Mich-  
tom, M. Schultz and M. Lunger:** Effects  
of Lanatoside C on cardiovascular hemo-  
dynamics. *Amer J Cardiol* **4** 88 (1959)
  - 8) **Selzer, A., H.N. Hultgren, C.L. Ebnother,  
H.W. Bratley and A.O. Stone:** Effect of  
digoxin on the circulation in normal man.  
*Brit Heart J* **21** 335 (1959)
  - 9) **Lyon, A.F. and A.C. DeGraff:** Reappraisal  
of digitalis. Part II. Hemodynamic effects of  
the cardiac glycosides. *Amer Heart J* **72** 565  
(1966)
  - 10) **Bloomfield, R.A., B. Rapoport, J.P. Mil-  
mor, W.K. Long, J.G. Mebane and L.B.  
Ellis:** The effects of cardiac glycosides upon  
the dynamics of the circulation in congestive  
heart failure. I. Ouabaip. *J Clin Invest* **27**  
588 (1948. 19) より引用
  - 11) **Kinoshita, M.:** Studies on cardiac output  
to blood volume, and renal circulation in  
chronic congestive heart failure. *Jap Circula-  
tion J* **32** 249 (1968)
  - 12) **Braunwald, E.:** On the difference between  
the heart's output and its contractile state.  
*Circulation* **43** 171 (1971)
  - 13) **Mason, D.T. and E. Braunwald:** Studies  
on digitalis. X. Effects of ouabain on forearm  
vascular resistance and venous tone in normal  
subjects and in patients in heart failure. *J  
Clin Invest* **43** 532 (1964)
  - 14) **Ross, J., Jr., E. Braunwald and J.A. Wald-  
hausen:** Studies on digitalis. II. Extracar-  
diac effects on venous return and on the ca-  
pacity of the peripheral vascular bed. *J Clin  
Invest* **39** 937 (1960)
  - 15) **Lyon, A. and A.C. DeGraff:** Reappraisal  
of digitalis. Part III. Electrophysiology of  
digitalis action. *Amer Heart J* **72** 705 (1966)
  - 16) **Hoffman, B.F.:** Effects of digitalis on elec-  
trical activity of cardiac fibers. In digitalis  
edited by Charles Fisch and Borys Surawicz.  
Grune & Stratton, New York, London (1969)
  - 17) **Bellet, S.:** Clinical disorders of the heart  
beat. Lea & Febiger, Philadelphia. 3rd. Ed.  
(1971)
  - 18) **Fisch, C. and S.B. Knoebel:** Recognition  
and therapy of digitalis Toxicity. *Prog Car-  
diovasc Dis* **13** 71 (1970)
  - 19) **Chung, E.K.:** Digitalis intoxication. Ex-  
cerpta Medica Foundation. Amsterdam (1969)
  - 20) **Dreifus, L., E.H. McKnight, M. Kalz and  
W. Likoff:** Digitalis intolerance. *Geriatrics*  
**18** 494 (1963)
  - 21) **Surawicz, B. and S. Mortelmans:** Factors  
affecting individual tolerance to digitalis. In  
digitalis edited by Charles Fisch and Borys  
Surawicz. Grune & Stratton, New York,  
London (1969)
  - 22) **Selzer, A.:** The use of digitalis in acute  
myocardial infarction. *Progr Cardiovasc Dis*  
**10** 518 (1968)
  - 23) 日野原重明: 本邦人のアミロイドージス (1)  
心アミロイドージス. *日本内科学会誌* **61** 15  
(1972)
  - 24) **Doherty, J.E., W.H. Perkins and M.C.  
Wilson:** Studies with tritiated digoxin in  
renal failure. *Amer J Med* **37** 536 (1964)
  - 25) **Bloom, P.M. and W.B. Nelp:** Relationship  
of the excretion of tritiated digoxin to renal  
function. *Amer J Med Sci* **251** 133 (1966)
  - 26) **Doherty, J.E.:** The clinical pharmacology  
of digitalis glycosides: A review. *Amer J Med  
Sci* **255** 382 (1968)
  - 27) **Doherty, J.E. and W.H. Perkins:** Digoxin  
metabolism in hypo- and hyperthyroidism.  
Studies with tritiated digoxin in thyroid  
disease. *Ann Int Med* **64** 489 (1966)