

— Review —

ジギタリス様物質に関する研究：医療薬学的取り組み

井尻好雄*, 加藤隆児

Research into Digitalis-like Immunoreactive Substances: The Approach for Clinical-pharmacy Studies through Therapeutic Drug Monitoring

Yoshio IJIRI,* Ryuji KATO

Laboratory of Cardiovascular Pharmacotherapy and Toxicology, Osaka University of Pharmaceutical Sciences,
4-20-1 Nasahara, Takatsuki 569-1094 Japan

(Received October 15, 2012; Accepted December 28, 2012)

Digitalis preparations have been used as an inotropic agent by inhibiting Na^+/K^+ ATPase in patients with acute heart failure. In 1997, digoxin therapy for patients with chronic heart failure was reported to have no effect on mortality. Furthermore, in 2003, a serum digoxin concentration of 0.5–0.8 ng/mL was reportedly associated with lower rates of mortality and hospitalization. Such evidence resulted in a change in the optimum range of serum digoxin concentrations from 1.0–2.0 ng/mL to 0.5–0.8 ng/mL. Since 2012, a guideline for therapeutic drug monitoring (TDM) for digoxin has been under preparation. The aim of this guideline is the confirmation of side effects and determination of optimum doses in patients with renal failure and elderly patients. In conducting research into digitalis-like immunoreactive substances (DLIS), we found cross-reactions between anti-digoxin antibodies and the following substances: eprelone; dehydroepiandrosterone sulfate/progesterone (pregnant women and fetuses); bilirubin/urobilinogen (neonates, patients with renal insufficiency and hepatic disease); and endogenous digitalis-like factor (patients with hypertrophic cardiomyopathy). We also clarified associations between various DLISs and pathophysiologies. The research into DLIS involved a clinical-pharmacy study, which was adapted to facilitate progress in digoxin therapy by proposing the usefulness of low-dose digoxin therapy. Our clinical-pharmacy studies such as research into DLIS might thus be associated with translational research for drug fostering and evolution.

Key words — clinical pharmacy; translational research; TDM; DLIS

1. はじめに

薬学6年制は、「コミュニケーション能力」, 「臨床対応能力」, 「医療人としての判断能力を養成する」ことを目的として制定された。一方, 「医療薬学」は, 薬学教育6年制導入により, 薬学の基礎で培われた様々なデータを臨床に応用することにより, 薬剤の適正使用に寄与することを目的とした学問領域と考えられる。さらに新たに設立された4年制薬学専攻大学院は, がんプロフェッショナル養成講座のように, 基礎実験, 臨

床試験, (薬剤)疫学研究, 実務に関する研究など, 様々な分野が集まった学問領域である。

近年の社会からの薬剤師に対するニーズは, 「薬の専門家」から「副作用の責任者」に変貌しており, 副作用あるいは有害事象においても, 薬剤師に責任が課せられる時代になっている。さらに, 厚生労働省の「重篤副作用疾患別対応マニュアル」は, 「事後対応型の医療」から「予測・予防型の医療」に変貌するための政策のひとつである。重篤な副作用の初期症状を患者に伝え, 重篤副作用の予測・予防に努めることは薬剤師の使命

* Corresponding author; E-mail: ijiri@gly.oups.ac.jp
大阪薬科大学 循環病態治療学研究室

である。従って、薬学6年制教育においては、薬剤評価ができる薬学士を養成することを目的として、薬物の「主の作用」についての教育のさらなる充実とともに、「副の作用」に関する教育の強化を図らなければならない。さらに、研究に関しては、「副の作用」をはじめとした、臨床で起こる薬学的問題に関する基礎研究を行い、得られた情報を再度臨床にフィードバックする、いわゆるトランスレーショナルリサーチ（橋渡しの研究）を実践することが重要であると考えられる。

本稿では、このような取り組みの一例として、著者らが行ってきたジギタリス様物質（digitalis-like immunoreactive substances; DLIS）に関する研究について自験例を中心に紹介する。

2. 本研究の発端および経緯

ジゴキシンの有効血液中濃度域は 1.0-2.0 ng/mL とされていたが、1990 年代になると慢性心不全患者に対しては、より低い濃度域で使用されるようになった。つまり、慢性心不全患者に対するジゴキシンの血中濃度低下は、その処方意図が「強心作用」から「整脈作用」へとシフトしたのである¹⁾。このことは、1997 年（New England Journal of Medicine）に報告された「digoxin trial」²⁾と 2003 年（The Journal of the American Medical Association; JAMA）に報告された「digoxin trial 事後解析」³⁾により示された。前者の「digoxin trial」は、慢性心不全患者を対象としてジゴキシンの投与者（n=3,397）と非投与者（n=3,403）に分類して 1991-1995 年の間に行われた生存率試験の結果、両群の生存率に有意差は認められなかったことを示した²⁾。その後、2003 年 JAMA に後者の digoxin trial の無作為割付け、二重盲検、偽薬対照の事後解析研究（post hoc analysis; 前者の対象患者を再解析した臨床研究）結果が発表された³⁾。その中で、慢性心不全患者がジゴキシンの血液中濃度により、0.5-0.8 ng/mL 群（n=572）；0.9-1.1 ng/mL 群（n=322）；>1.2 ng/mL 群（n=277）の 3 群に分類され、ジゴキシンの非投与群（n=2611）と比較することで、次のような結果が得られた。即ち、死

亡率は 0.5-0.8 ng/mL 群で 29.9%，0.9-1.1 ng/mL 群で 38.8%，>1.2 ng/mL 群で 48.0% となり、ジゴキシンの血液中濃度が高いほど死亡率の増加が認められた（P=0.006）。ジゴキシンの血液中濃度と死亡率の間を多変量解析した結果、ジゴキシンの非投与群の死亡率を 1.0 とした場合、ジゴキシンの血液中濃度 0.5-0.8 ng/mL 群のハザード比（HR）は、0.80（95%信頼区間；0.68-0.94）、0.9-1.1 ng/mL 群の HR は 0.89（95%信頼区間；0.74-1.08）、>1.2 ng/mL 群の HR は 1.16（95%信頼区間；0.96-1.39）であった。

2003 年の報告により、慢性心不全患者に対するジゴキシンの有効血液中濃度は 1.0-2.0 ng/mL から 0.5-0.8 ng/mL に引き下げられた³⁾。これらの臨床試験の結果は、洞調律の心不全患者においてジゴキシンの生存率に対する有意性を示さなかった。しかし、洞性頻脈や心房細動を伴う心不全患者の場合では、ジゴキシンの生存率に対する有用性が認められた。このことは、ジゴキシンの慢性心不全に対する作用は、Na⁺-K⁺ ATPase 阻害作用では説明できず、むしろ、この作用が強く出過ぎると重篤副作用である心室性不整脈を起こすことを示唆している。従来ジゴキシンの主な作用として考えられていた Na⁺-K⁺ ATPase 阻害作用の次に注目されたのは、「神経体液因子（交感神経の抑制など）」であった。同時期に、本来禁忌であった心不全に対するβ遮断薬少量投与の臨床試験が行われていた（現在カルベジロールのみが心不全の効能を取得している）。しかし、ジゴキシンの交感神経抑制に関する作用機序はほとんど解明されていなかった。そこでジゴキシンの慢性心不全の治療における意義を再検討するために、1990 年から臨床現場で行っていた Therapeutic Drug Monitoring（TDM）と DLIS の研究に加え、1995 年、大阪医科大学内科学Ⅲ教室・循環器内科 林哲也先生（現 大阪薬科大学循環病態治療学研究室 教授）らと内因性ジゴキシンの物質（Endogenous Digitalis-Like Factors; EDLF）の研究を開始した。

一方、2012 年、日本 TDM 学会は TDM ガイドラインの作成を開始した。その中でジゴキシンの

TDM ガイドラインの作成も行われた。本ガイドラインの主眼は、その有効血中濃度域 1.0-2.0 ng/mL から 0.5-0.8 ng/mL への変更であり、ジゴキシンの TDM の目的は、副作用の確認と腎機能障害者、高齢者に対するジゴキシンの投与量の決定へと変化した。また、低濃度域のジゴキシンの測定を行う場合には、DLIS は大きなコンタミナントとなるため、DLIS 研究継続の意義が高まったと考えられる。

3. DLIS について

DLIS とは、抗ジゴキシンの抗体と交叉反応を示す物質と定義されている⁴⁾。近年では、検体に存在する夾雑物によるバックグラウンドの蛍光強度が大きい場合に、DLIS として測定されることが報告されている⁵⁾。DLIS は、高血圧、心不全、腎不全、肝障害のある患者、さらに妊婦や胎児・新生児などの血中や尿中に存在することが知られている⁶⁻¹¹⁾。

一方、EDLF は元来生体に存在するジギタリス様物質であり、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase を阻害し血圧・体液量調節系へ作用する因子とも考えられている^{12, 13)}。EDLF と DLIS とは厳密に区別されることもある¹³⁾。DLIS や EDLF の化学構造は、現在のところステロイド骨格を有したウアバインと極めて相同性の高い物質¹³⁾であるという考え方が一般的であるが、正確な由来や生理的意義は未だ不明である。

実際に臨床現場において、TDM を行う場合、迅速・簡便な酵素免疫法 (Enzyme Immuno Assay; EIA) が一般的に用いられており、使用している抗ジゴキシンの抗体と交叉 (交叉) 性のある物質が存在する。現在ジゴキシンの血液中濃度測定で用いられている EIA としては、Enzyme Multiplied Immunoassay Technique (EMIT)、Fluorescence polarization Immunoassay (FPIA)、Microparticle Enzyme multiplied Immunoassay (MEIA)、Affinity Column-Mediated Immunoassay (ACMIA)、Electro Chemiluminescent Immunoassay (ECLIA)、Chemiluminescent Immunoassay (CLIA) などがある。

DLIS が問題となる場合は、次の 3 つが考えら

れる。

- 1) 抗ジゴキシンの抗体と交叉反応性 (cross reactivity; CR) が高い場合：抗ジゴキシンの抗体と CR を示し DLIS となり得る物質は、①薬剤 (スピロノラクトン、カンレノ酸、エプレレノン)、②生体内の存在するホルモン (副腎皮質ホルモン、性ホルモン) などがある。
- 2) 測定される物質の量が微量である場合：Background (ビリルビンの存在など) が測定を妨害することがある。
- 3) EDLF が存在する場合：肥大型心筋症 (HCM) 患者のように、病態により自身でジゴキシンの様物質を合成している可能性が考えられている¹³⁾。

FPIA では、1)、2) が起こりやすいことから、DLIS の出現しやすい測定法であり、市場から減少傾向にある。

3-1. 抗ジゴキシンの抗体と CR が高い場合

抗ジゴキシンの抗体と CR が高い場合、測定原理により測定値が高く出る場合と低く出る場合がある。前者の代表的なものとして FPIA があり、抗ジゴキシンの抗体と結合することでジゴキシンのように測定されるため、実際の血液中濃度よりも高い値として測定される。後者の代表的なものとしては MEIA がある。MEIA は固相法であり、固相に結合させた抗体にジゴキシンの抗原抗体反応により結合させた後、洗浄を行うことで不純物を洗い流し、抗体に結合しているジゴキシンの測定する方法である。ジゴキシンの構造が類似した薬物は抗体に結合して測定されるため、FPIA のように測定値が高くなるはずであるが、抗体との結合力がジゴキシンのよりも弱いために、洗浄の際に洗い流されてしまう。固相に結合されている抗体数は限られているため、ジゴキシンの構造類似体が多く存在すると、ジゴキシンの抗体に結合する割合が減少するため、実際の測定値よりも低い値として測定される。

スピロノラクトンおよびカンレノ酸は、それらの構造がジゴキシンのと類似しており、抗ジゴキシ

ン抗体に結合する CR を有する。Steimer ら¹⁴⁾は、EMIT を用いた EMIT[®]、FPIA を用いた TDx[®]、MEIA を用いた AxSYM[®]、IMx[®]、ACMIA を用いた Dimension[®]、ECLIA を用いた Elecsys[®] などの各種測定機器を用いてスピロノラクトンおよびカンレノ酸がジゴキシンの血液中濃度測定に及ぼす影響を調べた。その結果、ジゴキシンの非存在下で既知濃度 3,125 ng/mL のカンレノ酸をジゴキシンの血液中濃度として FPIA (TDx[®]) では 0.62 ng/mL、ECLIA (Elecsys[®]) では 0.58 ng/mL 以上と観測されることが明らかとなった。

一方、ジゴキシンの 0.5-2.0 ng/mL の血漿に既知濃度 3,125 ng/mL 相当のカンレノ酸溶液を各種測定法により測定した結果、ジゴキシンの既知濃度 (0.5-2.0 ng/mL) は MEIA では 42% (AxSYM[®]) および 51% (IMx[®]) 低下、ACMIA では 78% (Dimension[®]) 低下することが明らかとなった。心不全でスピロノラクトンやカンレノ酸をジゴキシンの併用している患者において、ジゴキシンの血液中濃度を MEIA や ACMIA による測定では、実際の血液中濃度より低い値で測定結果 (負の DLIS) が出ることから、ジゴキシンの有効濃度域 (1.0-2.0 ng/mL; 当時の有効濃度) にするためにジゴキシンの増量する可能性が考えられる。その結果、ジゴキシンの過量投与となり血液中濃度が有効域以上となるため、心不全を悪化させることが考えられた。Steimer ら¹⁴⁾の報告は、その可能性を提示したことから、臨床への寄与は非常に大きいものと考えられる。

前述の背景のもと、我々は 2007 年に販売された新しい抗アルドステロン薬エプレレノンの DLIS の可能性について研究を行った¹⁵⁾。FPIA、MEIA、ACMIA の 3 種類の測定法で抗ジゴキシンの抗体との CR について検討を行った。エプレレノン (1-100 µg/mL) とジゴキシンの (1-3 ng/mL) の既知濃度の混合液の測定結果は、FPIA ではジゴキシンの濃度が既知濃度よりも高い値として測定されたが、MEIA と ACMIA では既知濃度のジゴキシンの濃度よりも低い値として測定された。以上の研究結果は、エプレレノンもまたスピロノラクトン/カンレノ酸と同様、DLIS である可能性を

示唆した。

さらに、ジゴキシンの非服用の妊婦 19 名を対象として、FPIA 法および MEIA 法により妊婦 (母体血) と胎児 (臍帯血) の DLIS¹⁶⁾を測定した。その結果、FPIA 法では、頸管熟化ホルモン (デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩; DHEA-S) と黄体ホルモン (プロゲステロン; Pro) 母体血から 0.23 ± 0.11 ng/mL、臍帯血から 0.55 ± 0.22 ng/mL の DLIS が検出され、有意差が認められた。一方、MEIA 法では DLIS は検出されなかった。MEIA 法で DLIS が検出されなかった理由は、MEIA 法の CR が FPIA 法のそれよりも低いためか、あるいは、前述の負の DLIS であった、などが考えられる。FPIA 法では表 1 に示すように各種ホルモンは、濃度依存的にジゴキシンの濃度 (DLIS) として測定され、0.1% 以下の CR が確認された。DHEA-S の血中濃度が 1.0 µg/mL 以上、Pro は 0.5 µg/mL 以上である場合、FPIA 法では 0.2 ng/mL のジゴキシンの濃度 (DLIS) として測定される可能性がある。測定機器の添付書に各ホルモンとジゴキシンの対する CR は、1% 未満と記載されているが、DHEA-S は基準値が 1.0 µg/mL 前後であるため、妊婦及び臍帯血以外でも DLIS として検出されることがある。一方、Pro の基準値が 1.8 ng/mL であるため DLIS として測定されないが、妊婦は 100 倍以上に上昇することがあるため、DLIS として測定された。

3-2. 測定される物質の量が微量である場合

Blank-I 値とは、測定前の検体自体に存在する夾雑物の蛍光強度を表し、測定後の検体から得られた蛍光偏光度の値を補正するためのものである。従って、blank-I 値が異常に大きくなると (通常の 3 倍以上)、測定誤差が生じると言われている。FPIA (TDx[®]) は、蛍光免疫法による液相法であり、485nm の励起光をあてて蛍光偏光度を測定する方法である。ビリルビンは蛍光物質であるため、blank-I 値に影響を及ぼすと考えられた^{17, 18)}。また、青野らは、蛍光免疫法において肝障害時に出現する DLIS は、ビリルビンやポル

表1. FPIA 法による各種ホルモンの測定値に与える影響

| Concentration of human plasma solution ($\mu\text{g/mL}$) | 0.1 | 0.5 | 1.0 | 5.0 | 10.0 | 100.0 | 1,000 | p-value |
|---|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------|
| DLIS concentration (ng/mL) by FPIA | | | | | | | | |
| Dehydroepiandrosterone | Low Low | Low Low | Low 0.01 | 0.10 0.06 | 0.14 0.12 | 0.73 0.92 | 1.52 1.31 | *** |
| Dehydroepiandrosterone Sulfate | Low Low | Low Low | 0.20 0.21 | 0.28 0.23 | 0.30 0.28 | 1.06 1.52 | 4.05 4.31 | *** |
| Estradiol | Low Low | Low Low | Low Low | 0.04 0.01 | 0.01 0.01 | 0.02 Low | Low 0.01 | N.S. |
| Estriol | Low Low | Low Low | Low Low | Low Low | Low Low | Low 0.01 | Low 0.03 | N.S. |
| Hydrocortisone | Low Low | Low Low | Low 0.02 | 0.16 0.13 | 0.27 0.24 | 0.78 0.81 | 1.89 2.07 | *** |
| Progesterone | 0.05 0.08 | 0.20 0.24 | 0.38 0.46 | 1.21 1.12 | 1.81 1.86 | 4.32 4.07 | - - | *** |
| Testosterone | Low 0.07 | 0.11 0.10 | 0.19 0.14 | 0.46 0.52 | 0.96 0.75 | 2.03 2.56 | 4.01 4.98 | *** |

フィリンであることを報告している⁵⁾。

高ビリルビン血症であることが多い新生児と胎児の DLIS の違いを検討するために、新生児 10 例（生理的黄疸 5 例，黄疸なし 5 例）と健常乳児 10 例（2 ヶ月～1 歳）を対象として，FPIA および MEIA にて DLIS の測定を行った。さらに FPIA 測定時の蛍光バックグラウンド（blank-I）値およびビリルビン値を測定し，これらの値の関連性について検討した。なお，黄疸が出現した新生児 5 例は光線療法を受けている。新生児黄疸 5 例の FPIA 法における DLIS 濃度は光線療法前が $0.58 \pm 0.13 \text{ ng/mL}$ ，後が $0.35 \pm 0.06 \text{ ng/mL}$ ，blank-I 値は光線療法前が $2,598 \pm 408$ ，後が $1,886 \pm 237$ で，光線療法前の方が後よりも，それぞれ有意に高値を示した。光線療法前における新生児の DLIS 濃度，blank-I 値は，健常新生児の FPIA によるそれらの値（DLIS; $0.34 \pm 0.04 \text{ ng/mL}$ ，blank-I; 1764 ± 278 ）よりも，それぞれの値が有意に高値を示した。既述した全ての値は，健常乳児の値（DLIS; $0.12 \pm 0.06 \text{ ng/mL}$ ，blank-I; 400.7 ± 4.6 ）よりも有意に高値を示した（健常成人・妊婦や胎児の blank-I 値は 400 前後であった）。しかし，MEIA による DLIS 濃度は，黄疸を呈した新生児

（ $0.07 \pm 0.11 \text{ ng/mL}$ ），健常新生児（ $0.08 \pm 0.11 \text{ ng/mL}$ ）および健常乳児（ $0.08 \pm 0.08 \text{ ng/mL}$ ）の間で有意差は認められなかった。一方，ビリルビン値は光線療法の前後（ $17.98 \pm 1.13 \text{ mg/dL}$ vs. $15.16 \pm 2.07 \text{ mg/dL}$ ）で有意に改善し，新生児黄疸例 > 健常新生児（ $10.37 \pm 4.54 \text{ mg/dL}$ ）> 健常乳児（ $0.42 \pm 0.13 \text{ mg/dL}$ ）の順に低下した。従って，FPIA により検出された新生児における DLIS 値は，上昇した blank-I 値および上昇したビリルビン値の影響を受けていると考えられた¹⁷⁾。

さらに，成人男子の尿中 DLIS を検索するため，FPIA 法によりウロビリノゲン（UB）の抗ジゴキシン抗体との交差反応試験を実施し，さらに，5 名のジゴキシン未服用健常男子の血漿と尿をサンプルとして FPIA 法にて測定を行った。交差反応試験の結果， $10 \mu\text{g/mL}$ 以上の濃度の UB は，DLIS 陽性（ $0.65 \pm 0.56 \text{ ng/mL}$ ）で，5 名中 4 名の尿（ $0.56 \pm 0.52 \text{ ng/mL}$ ）から DLIS が検出されたが，血漿から DLIS は検出されなかった。尿中 UB の正常値は $10 \mu\text{g/mL}$ 程度であり，blank-I 値は，DLIS 陽性の UB $10 \mu\text{g/mL}$ 以上で上昇した。同様に，尿中における blank-I 値（ 8267.37 ± 3290.07 ）は，血漿中のそれ（ 97.67 ± 11.67 ）より

有意に高かった ($p<0.05$). 従って, UB は DLIS である可能性が示唆され, 腎不全患者に出現する DLIS は, 尿中排泄されない UB が関与していると考えられた¹⁸⁾.

3-3. EDLF が存在する場合¹⁹⁾

高血圧や心不全患者に DLIS が存在することは古くから知られているが, その本体がどのような物質であるのか, どのような生理活性を有するのかあまり知られていない. この理由のひとつには, 慢性心不全患者の場合, 外因的にジゴキシンが投与されており, 研究が困難な場合が多いことがあげられる. そこで, 我々はジゴキシンが投与されていない「肥好心」のある患者に注目して, 血漿中・心筋における DLIS の検索, および DLIS と心機能の関連性について研究を行った. 肥好心を呈する代表的な疾患に高血圧性心疾患 (HHD) や HCM がある. HHD は, 高血圧に伴う圧負荷により二次的に心筋肥大を生じたものであり, 一方, HCM は, 基本病態として心筋肥大と心室拡張期流入障害を特徴とする疾患で, その多くは原因不明である²⁰⁾. そこで, HHD 症例 40 例及び HCM 症例 77 例を対象として FPIA を用いて血漿中 DLIS 濃度の測定および生検心筋標本において免疫組織化学的検索を行い, さらに心エコー検査および心カテテル検査による血行動態の各種指標と血漿 DLIS 濃度との関連性を検討し, DLIS が単なる夾雑物質であるのか, あるいは肥好心の病態生理と関連する EDLF であるのかを検討することを目的として研究を行った. その結果, DLIS は HCM 患者 77 例中 18 例 (23.4%; $0.56\pm0.37\text{ng/mL}$) の血漿中から検出さ

れ, HHD 患者では 40 例中 3 例 (7.5%; $0.23\pm0.02\text{ng/mL}$) の血漿中から検出された. 陽性例における血漿中 DLIS 濃度は, HCM 群が HHD 群に比べ有意に高値を示した ($p<0.05$). HCM 患者のうち血漿中に DLIS を検出した症例と未検出症例との群間で, 血行動態の各種指標を比較した結果, DLIS 検出群は左室拡張終期圧 (LVedp), 左房径 (LAD) で高値を示した ($p<0.05$). また心係数 (C.I.) は, DLIS 検出群が正常範囲内で有意に低値を示した ($p<0.05$) (表 2). なお, 心筋組織の線維化 (Fib) や心筋細胞横径 (diameter) では有意差が認められなかった. 一方, 光学顕微鏡的免疫組織化学では, HCM 患者 20 例中 12 例に EDLF の陽性所見が認められた. 電子顕微鏡的免疫組織化学からは心筋細胞の形質膜や心筋細胞内の介在板, Z 帯に一致して EDLF 陽性像を認めた. また 12 例の EDLF 陽性所見の中には, 血漿中 DLIS 未検出例 2 例が含まれていた. HCM 患者の左室心筋細胞における免疫組織化学および光学顕微鏡観察において DLIS 陽性が確認された (図 1, 2). 以上より, HCM の患者には血漿中および心筋細胞内に EDLF が存在していると考えられた. 血行動態的 (表 2) には, LVedp, LAD の値が高値を示した患者の血漿中に EDLF が検出され, Fib や diameter には影響されなかったことから, 血漿中 EDLF は心筋細胞の変性よりもむしろ, 心機能が低下し血行動態が悪化することにより出現するものと考えられた. また血漿 EDLF 検出例は非検出例と比べて, C.I. 値が正常範囲内で低値を示したことから, EDLF は心機能を維持するために心筋細胞に代償的に作用している可能性が考えられた.

表 2. 肥大型心筋症患者における EDLF 値と各種パラメータ.

| n=20 | 年齢 | EDLF (ng/mL) | Fib | diameter (μm) | LVedp (mmHg) | C.I. (L/m/mm ²) | LAD (cm) |
|------|------|-----------------|------|-------------------------------|-----------------|--------------------------------|-------------|
| mean | 54 | 0.31 | 1.80 | 15.58 | 14.6 | 2.79 | 4.5 |
| S.E. | 2.00 | 0.08 | 0.1 | 0.36 | 1.3 | 0.16 | 0.1 |

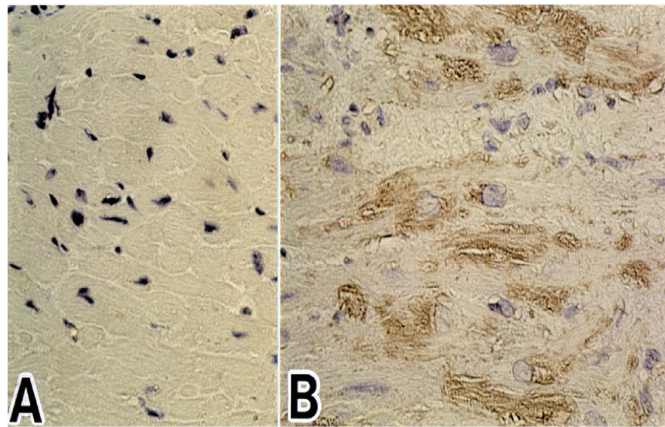


図1. 免疫組織化学光学顕微鏡写真 A; コントロール, B; EDLF 陽性

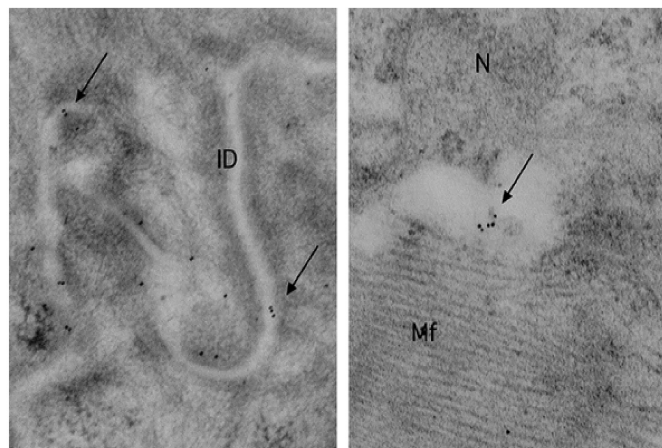


図2. 免疫組織化学電子顕微鏡写真 ID; 介在板, N; 核, Mf; ジゴキシシンと結合した金コロイド

4. さいごに

著者らは1) ジゴキシシンと構造式が類似の薬剤によるDLIS（スピロノラクトン，カンレノ酸，エプレレノン），妊婦・胎児に出現する内因性ホルモン（DHEA-S, Pro），2) 新生児，肝障害時のDLIS（ビリルビン），腎障害時（ウロビリノゲン），そして3) 肥大型心筋症患者（HCM）のEDLFなどのDLISと病態との関連性について医療薬学研究を行ってきた．ここに述べた我々の行っているDLIS研究が，ジゴキシシン低用量療法に対するTDM領域の研究と腎・肝障害者，高齢者，妊婦・新生児などに対するテーラーメイド医療領域におけるトランスレーショナルリサーチとして発展することを願っている．

謝辞

EDLF研究をはじめ，さまざまな研究のご指導をいただいております大阪薬科大学 循環病態治療学研究室・林哲也 教授，仁真会白鷺病院・田中一彦先生に深く感謝申し上げます．

REFERENCES

- 1) 佐藤友英, 川名正敏, 百村伸一, *メディカル
レビュー*, **31**, 24 (1998).
- 2) The Digitalis Investigation Group, *N. Engl. J.
Med.*, **336**, 525-533 (1997).
- 3) Rathore S. S., Curtis J. P., Wang Y., Bristow M. R.,
Krumholz H. M., *J. Am. Med. Assoc.*, **289**, 871-
878 (2003).
- 4) Gruber K. A., Whitaker J. M., Buckalew V. M. Jr.,
Nature, **287**, 743-745 (1980).
- 5) 青野珠可, 河上直美, 加藤 敦, 川上純一, 足
立伊佐雄, *医療薬学*, **27**, 105-112 (2001).
- 6) Seccombe D. W., Pudek M. R., Nowaczynski
W., Humphries K. H., *Clin. Biochem.*, **22**, 17-21
(1989).
- 7) Gottlieb S. S., Rogowski A. C., Weinberg M.,
Krichen C. M., Hamilton B. P., Hamlyn J. M.,
Circulation, **86**, 420-425 (1992).
- 8) Graves S. W., Brown B., Valdes R. Jr., *Ann. Inter.
Med.*, **99**, 604-608 (1983).
- 9) Kulaots I. A., Pudek M. R., Seccombe D. W., *Clin.
Chem.*, **33**, 1490-1491 (1987).
- 10) Graves S. W., Valdes R. Jr., Brown B. A., Knight
A. B., Craig H. R., *J. Clin. Endocrin. Metab.*, **58**,
748-751 (1984).
- 11) Seccombe D.W., Pudek M. R., Humphries K.H.,
Matthewson B., Taylor G. P., Jacobson B. E.,
Whitfield M. P., *Biol. Neonate*, **56**, 136-146
(1989).
- 12) Lloyd M. A., Sandberg S. M., Edwards B. S.,
Circulation, **85**, 1912-1917 (1992).
- 13) Diamandis E. P., Diamandi A. P., Soldin S. J., *Clin.
Biochem.*, **18**, 48-55 (1985).
- 14) Steimer W., Muller C., Emmamulidis K., *The
Lancet*, **354**, 1176-1177 (1999).
- 15) Yamada T., Suzuki K., Iguchi K., Kanada Y., Kato
R., Ijiri Y., Nishihara M., Murakami S., Hayashi T.,
Tamai H., Tanaka K., *Ther. Drug Monit.*, **32**, 774-
777 (2010).
- 16) Ijiri Y., Hayashi T., Kamegai H., Ohi K., Suzuki
K., Kitaura Y., Takenaka H., *Ther. Drug Monit.*,
25, 234-239 (2003).
- 17) Ijiri Y., Hayashi T., Ogihara T., Ohi K., Suzuki K.,
Tamai H., Kitaura Y., Takenaka H., Tanaka K., *J.
Clin. Pharm. Ther.*, **29**, 565-571 (2004).
- 18) Kato R., Hirotsu Y., Tsukura Y., Urashima K.,
Yamada T., Kobayashi T., Hayashi T., Ijiri Y., Tanaka
K., *Probl. Ter. Monit.*, **19**, 3-9 (2008).
- 19) Hayashi T., Ijiri Y., Toko H., Shimomura H., Okabe
M., Terasaki F., Kitaura Y., Kawamura K., *Eur.
Heart J.*, **21**, 296-305 (2000).
- 20) Wynne J., Braunwald E., "The cardiomyopathies
and myocarditis, Heart Disease," ed. by Braunwald
E., 5th ed., W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1997,
pp. 1404-1463.