

ジギタリス再興



岩手医科大学内科学講座循環器内科分野講師

那須崇人

2013 年山形大学医学部卒業。岩手医科大学内科学講座循環器内科分野入局後、大阪大学重症心不全・移植専攻医育成プログラムを経て、岩手医科大学に帰院。2025 年から現職。心不全診療をメインに心筋症、臨床研究、一般住民コホート研究（いわて東北メディカル・メガバンク計画）に取り組んでいる。

1 はじめに	p02
2 ジギタリスの歴史的背景：古代から現代へ	p02
3 薬理学的作用機序の要点と臨床意義	p05
4 ジギタリス中毒	p08
5 心房細動合併心不全におけるレートコントロールの位置づけ	p09
6 薬物相互作用への注意：P-glycoprotein 阻害薬など	p10
7 コスト面と経済的意義	p10
8 スペシャリストとチーム医療の重要性	p10
9 遠隔モニタリングと AI の可能性	p11
10 DIGIT-HF 試験とデジトキシンの存在	p11
11 再興のカギとなる“低用量・厳格モニタリング”の普及	p12
12 私的ジギタリスの使用法	p12
13 心不全治療の進歩の中で再評価される理由	p15
14 将来的な社会背景とジギタリスの意義	p15
15 結論：ジギタリス再興への展望	p15

アイコン説明

-  注意事項/課題・問題点
-  補足的事項/エッセンス
-  お役立ち/スキルアップ
-  関連情報へのリンク

HTML 版

スマホでも読みやすいブラウザ表示です。本コンテンツ購入後、無料会員登録することでご利用いただけます。

無料会員登録

無料会員登録の手順とシリアルナンバーによる HTML 版の閲覧方法の解説です。

オリジナルコンテンツ

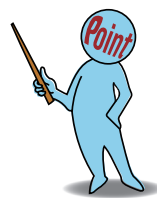
日本医事新報社のオリジナル Web コンテンツの一覧をご覧ください。

ご利用にあたって

本コンテンツに記載されている事項に関しては、発行時点における最新の情報に基づき、正確を期するよう、著者・出版社は最善の努力を払っております。しかし、医学・医療は日進月歩であり、記載された内容が正確かつ完全であると保証するものではありません。したがって、実際、診断・治療等を行うにあたっては、読者ご自身で細心の注意を払われるようお願いいたします。本コンテンツに記載されている事項が、その後の医学・医療の進歩により本コンテンツ発行後に変更された場合、その診断法・治療法・医薬品・検査法・疾患への適応等による不測の事故に対して、著者ならびに出版社は、その責を負いかねますのでご了承下さい。

私が伝えたいこと

- ジギタリスは、頻脈性心房細動合併心不全管理の一助となりうる。
- 血中濃度の定期的な測定は重要である（できない場合は、極低用量以外での使用はやめたほうがいい）。
- 今後の臨床研究の結果次第では、脚光を浴びる可能性もある。



1 はじめに

ジギタリス（ジゴキシン）は、かつて心不全治療や心房細動のレートコントロール手段として広く用いられてきた薬剤である。20世紀中盤までは、利尿薬と並び心不全治療の中心的な地位を占め、多くの臨床医が“とりあえず処方する薬”として重宝してきた。一方で、1990年代以降にアンジオテンシン変換酵素（angiotensin converting enzyme：ACE）阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blocker：ARB）、 β 遮断薬、さらにはミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（mineralocorticoid receptor antagonist：MRA）などが相次いで登場し、それらが総死亡率低下のエビデンスを示す中で、ジギタリスは必ずしも第一選択とは見なされなくなっていった。加えて、血中濃度管理が難しく、中毒症状を引き起こすリスクもあることから、一時期は使用頻度が大きく後退した経緯がある。しかし、2010年代後半から2020年代にかけて、ジギタリスへの再評価の動きが国内外で起きつつある。たとえばRATE-AF試験では、高齢の心房細動合併心不全患者において β 遮断薬と同等のQOL改善効果を示し、さらに最新のDECISION試験では、心不全患者に対する低用量ジゴキシンの有用性をより大規模に検証している。

本稿では、ジギタリスの歴史を振り返り、新旧のエビデンスを整理し、ジギタリスの歴史や薬理学的特徴、毒性リスクとその管理、さらには今後の展望を包括的に論じることで、ジギタリス再興の可能性を探ってみたい。

2 ジギタリスの歴史的背景：古代から現代へ

1 古代から中世

ジギタリスを語る上で歴史は重要であると思われる。ジギタリスを含む植物は、古代ギリシャやローマの時代には既に知られていたとされている。

当時は明確な薬効が科学的に立証されていたわけではないが、植物性の毒薬・薬草として扱われ、浮腫の改善や下剤的な効果を期待して用いられることがあったという記録が残っている。しかし、臨床データが不足し、用量や効果についての体系立った知識がないため、副作用や中毒事故が起こりやすかったと推察される。ヨーロッパの民間療法においては、葉や花を乾燥させて煎じたり、外用薬として利用したりする例もあったようだが、その効果は一貫しておらず、むしろ危険な薬草というイメージが強かったと言われている。

中世ヨーロッパにおいても、修道院や各地方の治療師が民間薬として foxglove を用いることがあったが、特に用途が限定されていたわけではなく、「毒にも薬にもなる植物」というあいまいな扱いが続いたようだ。中世後期になると、一部の文献において浮腫(当時は dropsy と呼ばれた)や心不全様の症状を改善するといった観察が残されるものの、科学的根拠は乏しく、むしろ乱用による中毒事例のほうが目立ったと考えられている。

毒にも薬にもなる植物



2 近代

ジギタリスが本格的に医学の歴史に刻まれる大きな契機となったのは、18世紀末のイギリスでの出来事であった。特に注目されるのが、内科医のウィリアム・ウィザリング(William Withering, 1741~1799)の業績である。彼は、民間療法として使用されていた foxglove の煎じ薬が浮腫の患者に有効であるという噂を聞き、それを体系立てて調査することに成功した。ウィザリングは、自身の臨床経験をもとに160名以上の患者に対する投与結果をまとめ、1785年に『An Account of the Foxglove and Some of its Medical Uses』という著作を発表する。この著作では、foxglove の効果だけでなく、副作用としての嘔吐や視覚異常(黄視、緑視)、徐脈・不整脈などが詳細に記載され、用量選択の重要性が初めて強調された。ウィザリングが行った試みは、当時としては画期的な「科学的観察とデータの蓄積」に基づく医療実践であった。彼の報告によって、ジギタリスが浮腫や心不全の改善に寄与しうる植物性薬剤としてヨーロッパ全土に広まり、従来の“危険な薬草”というイメージから一歩抜け出すことになった。ウィザリングの報告をきっかけに、19世紀にはジギタリス(とりわけジゴキシンやジギトキシンなど)を抽出した製剤が徐々に臨床医の手元に届きはじめた。

当時は浮腫や心不全の原因が明確に解明されていなかったものの、ジギタリス製剤を使うと心拍が力強くなり、利尿効果も得られるという点が評価され、ヨーロッパや米国で広く処方されるようになった。しかし、効果発現がある程度遅く、用量依存的に中毒症状を呈すること、そして個人差が大きいことなどがしばしば問題となり、現代でも同じ問題に直面することがたびたびある。19世紀後半には薬学・化学の進歩により、ジギタリスの中核成分の単離や精製が進むが、まだ厳密な血中濃度モニタリングの概念

浮腫や心不全の改善に寄与する植物性薬剤



は同様であるため、毒性そのものが消えるわけではない。
もしDIGIT-HF試験でデジトキシシンが良好な安全性と有効性を示せば、従来のジゴキシシンより取り扱いやすいデジタリス製剤として普及する可能性があり、ジゴキシシンとともに“デジタリス再興”を具現化する原動力となるかもしれない。

11 再興のカギとなる“低用量・厳格モニタリング”の普及

ジギタリスは、その中毒リスクの高さから一時期大きく敬遠されるようになったが、近年の研究や臨床経験で明らかになってきたのは「実は低用量で十分効果を発揮する」という事実である。DIG試験当時は0.25mgや0.375mgといった用量が普通に使われたが、RATE-AF試験で示されたように0.125mg前後でも目標達成可能な症例が少なくない。この戦略を実践するには、血中濃度測定を積極的に行い、目標レンジ(約0.5~0.9ng/mL)を超えないように維持するという厳格なモニタリングが求められる。腎機能や併用薬によるクリアランス変動をリアルタイムで把握し、異常があれば早期に減量する。こうした取り組みを徹底すれば、ジギタリス中毒の発生を顕著に減らすことが期待でき、同時に心不全入院率の低下やQOL向上といったメリットを得られる可能性が高い。まさに“使い次第”で効果を最大化できる薬剤という点が、ジギタリスの本質なのかもしれない。

12 私的ジギタリスの使用法

1 急性期

入院を要する頻脈性心房細動を合併した心不全増悪の場合は、ジギタリス0.25mgを静脈注射する。しかし、即効性には乏しいため、病態に応じて投与前に血中濃度測定を行い、低値であれば0.25mgをさらに静脈注射する場合もある。急性期の血中濃度に関してはエビデンスが限られるが、筆者の場合は2時間程度のインターバルを置いた上で血中濃度が1.0ng/mLを超えていない場合、追加投与することとしている。また、増悪期の心拍数は心不全のコントロールが良好となった時点で低下することも高頻度で遭遇するため、継続の可否に関しては症例ごとに異なる。低下したタイミングと心不全のコントロールの肝であるうっ血(肺うっ血・体うっ血

ジギタリス血中濃度管理

個人的使用感としては、ジギタリスは高濃度を維持させなければ急性期でも比較的 safely 使える薬剤である。逆説的に、濃度が測定できない状況でのジギタリス投与は非常に難しいと考えている。

ともに)の改善の程度は、前述の通り様々である。一般的には、ビソプロロールといった β 遮断薬に切り替えを行うことがあるが、うっ血が残存している段階でジギタリス製剤から β 遮断薬への変更を行うと、稀に心不全の増悪をきたすことを経験する。そのため、心拍数コントロールの継続が必要な場合(筆者の場合は徐脈とならなければ基本的には継続することがほとんどであるが)、少なくともうっ血の残存がある場合は、ジギタリス製剤から β 遮断薬への切り替えは注意深い患者観察が必要であると考えられる。ジギタリス製剤のみで心拍数コントロールが得られない場合もしくは経験するが、その際には徐拍化による心拍出量増加と、陰性変力作用による心拍出量低下を天秤にかけて β 遮断薬やアミオダロンを用いてコントロールを試みることになる。

日本循環器学会学術集会(JCS2023)で発表した当院における頻脈性心房細動合併の心不全急性増悪に対する薬剤使用状況(全例ジギタリス製剤の血中濃度評価を行っている)を図2に示すが、合併症に関しては上記投与方法にて68症例中、嘔気・嘔吐の1例のみであり、比較的安定したコントロールが可能であると考えられる(図3)。



Link 〈Web医事新報掲載記事〉

急性心不全 [私の治療]



図2 当院における頻脈性心房細動合併の心不全急性増悪に対する薬剤使用状況

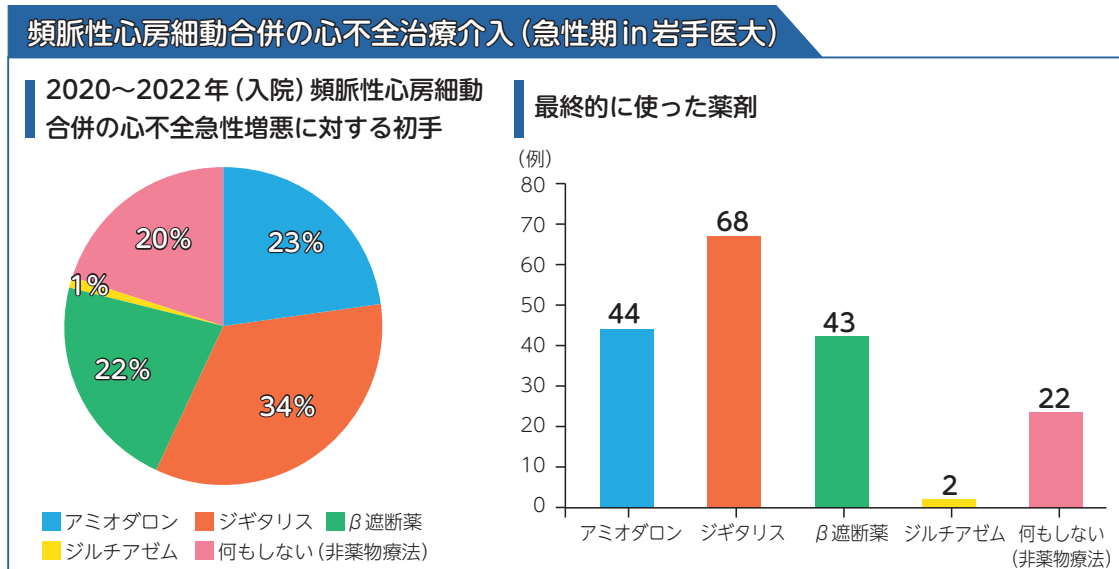


図3 薬剤投与結果

ジギタリスの合併症 (n=68)

SSS(洞不全症候群)を除いた高度徐脈 n=0

嘔気・嘔吐 n=1

低血圧 n=0