

ジギタリス中毒で可逆性の高度視力低下を来した2例

永井 紀博¹⁾, 大出 尚郎¹⁾, 別院 泰樹¹⁾, 松倉 修司²⁾
 気賀沢一輝²⁾, 真島 行彦¹⁾, 小口 芳久¹⁾

¹⁾慶應義塾大学医学部眼科学教室

²⁾東海大学医学部眼科学教室

要 約

背 景：羞明, 黄視などの眼症状で初発し, 可逆性の高度視力低下および中心暗点を呈した稀なジギタリス中毒の2例を電気生理学的に検討した。

症 例：症例はジギタリス中毒症状を呈した72歳男性(症例1)と54歳男性(症例2)である。

所 見：ジギタリス中毒時の矯正視力は, 症例1で右眼0.02, 左眼0.1, 症例2で右眼0.04, 左眼0.2であり, 高度の視力低下を示した。血中ジギタリス濃度の低下とともに視力は回復し, 矯正視力は症例1で右眼0.7, 左眼0.8, 症例2で右眼0.8, 左眼0.9となった。両症例に30 Hz-flicker electroretinography (ERG), single flash ERG, photopic ERG, scotopic ERG を中毒時および軽

快時に施行した。ジギタリス中毒時に施行した30 Hz-flicker ERG および photopic ERG の振幅は低下しており, ジギタリス中毒の機序として錐体優位の視細胞の機能不全が推定された。

結 論：ジギタリス中毒の診断には心電図, 血中濃度とともに30 Hz-flicker ERG が比較的簡便で有効と考えられた。ジギタリス投与中の患者では, 高度の視機能障害の鑑別診断としてジギタリス中毒を考慮する必要があった。(日眼会誌 105: 24-30, 2001)

キ ー ワ ー ド: ジギタリス, ジギタリス中毒, 30 Hz-flicker ERG, 視力低下

Two Cases of Digitalis Toxicity with Reversible and Severe Decrease of Visual Acuity

Norihiro Nagai¹⁾, Hisao Ohde¹⁾, Yasuki Betsuin¹⁾, Shuji Matsukura²⁾
 Kazuki Kigasawa²⁾, Yukihiko Mashima¹⁾ and Yoshihisa Oguchi¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine

²⁾Department of Ophthalmology, Tokai University School of Medicine

Abstract

Background : We performed electrophysiologic tests on two patients with digitalis toxicity who first had photophobia and xanthopsia and revealed reversible reduced visual acuity and binocular central scotoma.

Cases : The patients were a 72-year-old male and a 54-year-old male who had symptoms of digitalis toxicity.

Findings : The corrected visual acuity was severely decreased during digitalis toxicity, 0.02 oculus dexter (OD) and 0.1 oculus sinister (OS) in case 1 and 0.04 OD and 0.2 OS in case 2. But visual acuity recovered as the blood levels of digitalis decreased to the normal level and the corrected visual acuity was 0.7 OD and 0.8 OS in case 1 and 0.8 OD and 0.9 OS in case 2. We recorded 30 Hz-flicker electroretinogram

(ERG), single flash ERG, photopic ERG, and scotopic ERG when digitalis blood levels were elevated and normal. Decreased amplitudes of 30 Hz-flicker ERG and photopic ERG suggested that photoreceptor function was disturbed at digitalis toxicity and cone dysfunction was more severely disturbed than rod dysfunction.

Conclusion : 30 Hz-flicker ERG, as well as electrocardiogram and digitalis blood level, is a relatively convenient and useful measure of digitalis toxicity. It is necessary consider toxicity when severe visual dysfunction is observed in patients with digitalis therapy. (J Jpn Ophthalmol Soc 105: 24-30, 2001)

Key words : Digitalis, Digitalis toxicity, 30 Hz-flicker ERG, Decreased visual acuity

別刷請求先: 160-8582 東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部眼科学教室 永井 紀博
 (平成 12 年 2 月 2 日受付, 平成 12 年 6 月 7 日改訂受理)

Reprint requests to: Norihiro Nagai, M.D. Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine,
 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

(Received February 2, 2000 and accepted in revised form June 7, 2000)

I 緒 言

ジギタリスは代表的な強心配糖体であり、経口投与が可能であることから、うっ血性心不全、心房細動、発作性上室性頻拍などの上室性不整脈の治療薬として頻用されている。ジギタリスには腎排泄性で血中濃度の測定が容易で、半減期が30~40時間と短いジゴキシンと、肝排泄性で半減期が4~6日と長いジギトキシンがあるが、ジゴキシンが一般的である¹⁾。しかし、ジギタリスの治療域(血中濃度0.5~2.0 mg/dl)と中毒域(血中濃度2.0 mg/dl)は接近しており、過剰投与による中毒症状が生じやすい¹⁾。ジギタリス中毒の症状は心性症状として心不全の増悪、不整脈があり、心外症状として悪心、嘔吐などの消化器症状、頭痛などの神経症状や眼症状が知られる^{1)~4)}。眼症状は霧視、黄視、羞明、視力低下があり、その機序として視細胞錐体の機能障害が報告^{2)~4)}されている。また、ジギタリスの治療域においても視力低下などの眼症状を生じることがある⁵⁾。今回、著者らは両眼の視力低下で発症したジギタリス中毒の患者を2例経験し、視機能障害を電気生理学的に検討したので報告する。

II 症 例

1. 症例1: 72歳, 男性.

主 訴: 両眼の羞明.

現病歴: 平成7年心房細動に対し、ジゴキシンを0.25 mg/日投与されていたが、平成10年10月から0.5 mg/日に増量された。平成11年1月12日頃から感冒症状があり、下痢を併発した。1月16日から両眼の羞明、視力低下を自覚し、近医を受診した。視力は右眼0.1(矯正不能)、左眼0.6(0.8×+0.50 D=cyl. -0.75 D Ax. 160°)で、両眼に軽度の白内障と右眼の眼底に加齢黄斑変性があった。視神経乳頭陥凹比が右眼0.6、左眼0.7であり、緑内

障を疑い Humphrey 静的視野検査を施行したが、緑内障は否定的であった。その後も視力低下感が増悪したため、2月2日当科を紹介され、原因の精査および加療目的のため入院となった。

入院時所見: 視力は右眼0.03(矯正不能)、左眼0.1(矯正不能)。直接対光反応および間接対光反応は両眼ともに迅速で、Marcus Gunn's pupil は陰性であった。前眼部所見に異常はなく、中間透光体は両眼に軽度の白内障を有した。眼底所見は右眼に加齢黄斑変性があり、左眼に異常はなかった。色覚はパネル D 15 test で非定型的な異常を示し、視野は Goldmann 視野検査で右眼に V/4 の中心暗点を、左眼に I/4 の中心暗点が検出された。flash 視覚誘発電位(VEP)で振幅の軽度の低下、潜時の軽度の延長を呈した。蛍光眼底造影では右眼に加齢黄斑変性による過蛍光があったが、左眼は特記すべき所見はなかった。また、頭部computed tomography(CT)検査で異常所見はなかった。

既往歴: 心房細動, 高血圧, 高尿酸血症.

家族歴: 特記すべきことなし.

内服薬: Digoxin 0.5 mg/日, Indapamide(利尿薬)1 mg/日, Triamteren(利尿薬)50 mg/日, Aspirin(消炎鎮痛薬)81 mg/日, Amlodipine besilate(降圧薬)2.5 mg/日, Imidapril hydrochloride(降圧薬)10 mg/日, Allopurinol(尿酸合成阻害薬)200 mg/日.

経 過: 入院後も特に羞明を強く訴え、常にサングラスを装着していた。2月7日全身倦怠感と嘔気を訴え、心電図で心拍数45/分程度の徐脈と不整脈を呈した。血中ジゴキシン濃度を測定したところ3.9 ng/mlであり、ジギタリス中毒と診断した。羞明、視力低下などの症状はジギタリス中毒によるものと考えられた。同日の視力は右眼0.02(0.03×cyl. -0.25 D Ax. 170°)、左眼0.1(矯正不能)であったが、サングラス装着下で、右眼0.06、左眼

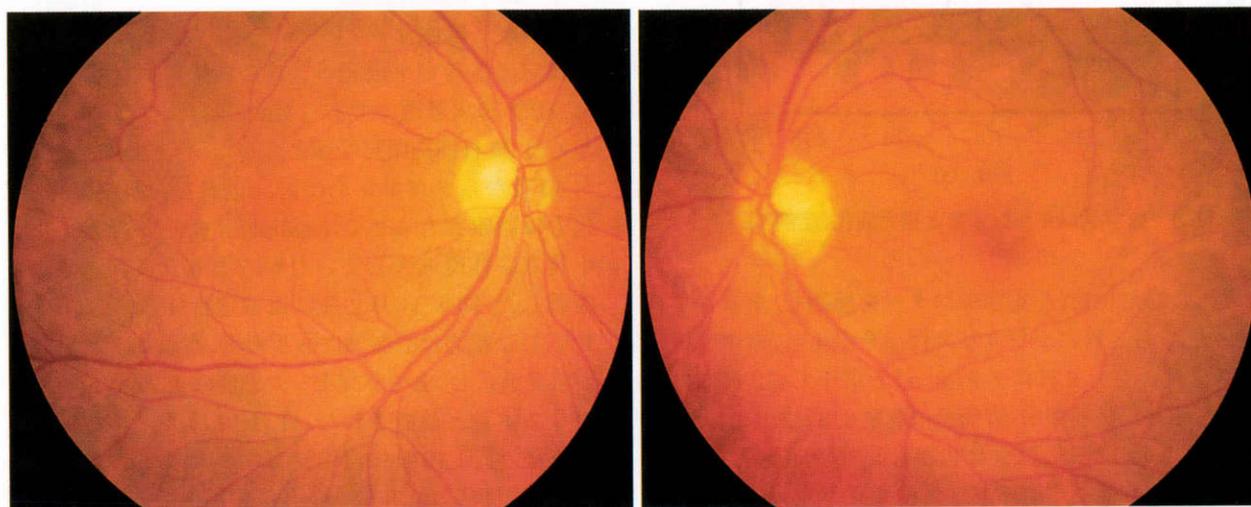


図1 初診時眼底(症例1).
右眼に加齢黄斑変性を有する.

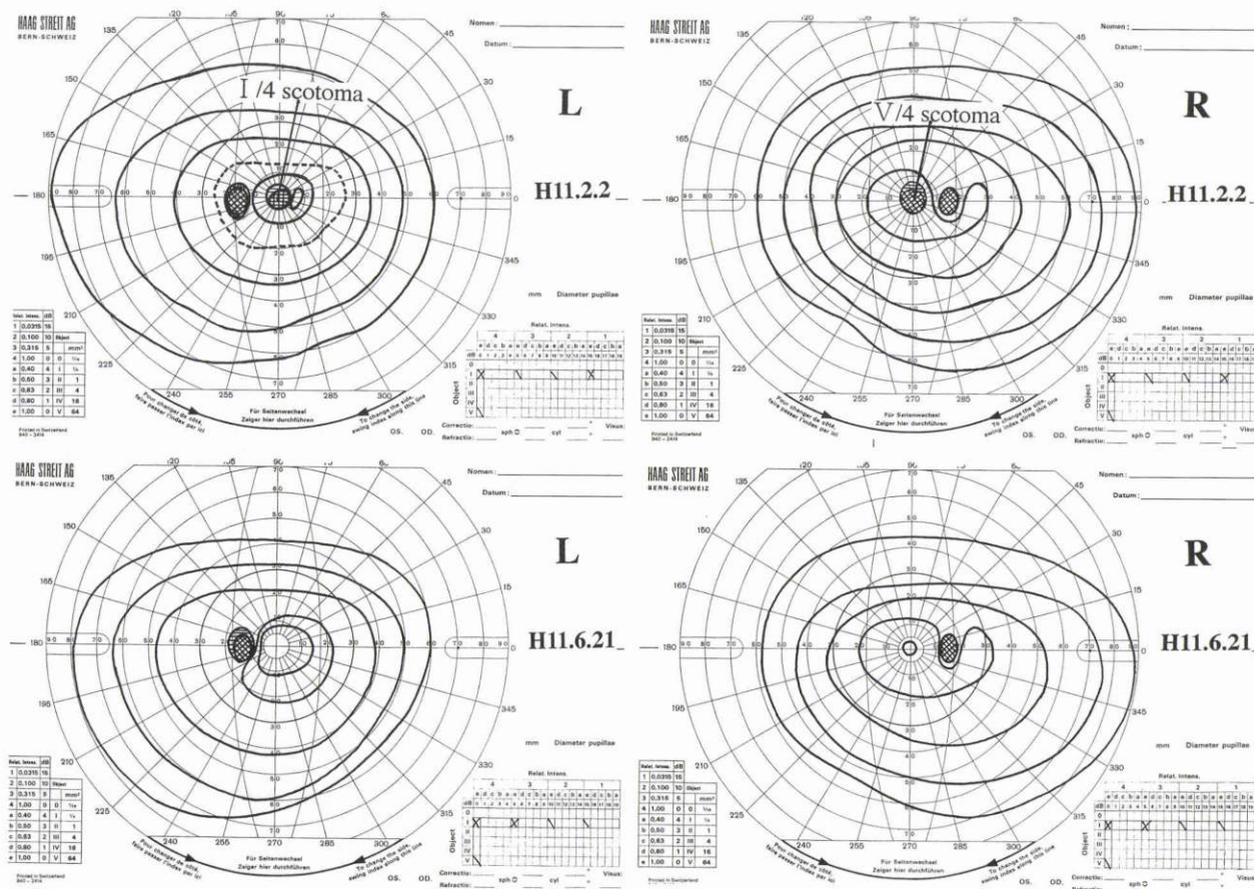


図2 視野(症例1).

上段：初診時, 両眼の中心暗点。
下段：軽快時, 正常範囲内となった。

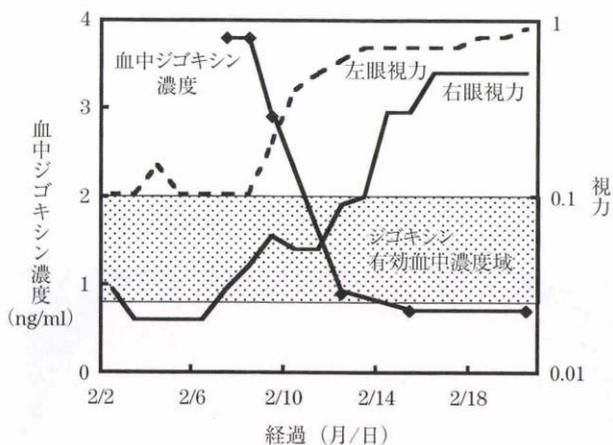


図3 血中ジゴキシン濃度と視力変化(症例1).

0.3と改善していた。心電図モニターを開始し, 全身管理を行った。2月8日にジギタリス投与を中止し, 血中ジギタリス濃度は2月9日に2.9 ng/mlと低下し, 12日には0.9 ng/mlと正常範囲内(有効血中濃度0.8~2.0 ng/ml)となった。2月12日には全身状態も改善傾向を示し, 視力も右眼0.09(矯正不能), 左眼0.6(矯正不能)となった。2月18日には, 視力は右眼0.3(0.5×cyl. -0.5 D Ax. 160°), 左眼0.6(0.8×+0.25D=cyl. -0.50D Ax. 170°)

となった。視力がほぼ回復するには血中ジギタリス濃度が正常化してから, さらに1週間程度要した。また, 視野, 色覚検査も正常範囲内となった。最終受診時の視力は右眼0.5(0.7×-0.25 D=cyl. -0.50 D Ax. 160°), 左眼0.6(0.8×-0.75 D=cyl. -0.75 D Ax. 170°)であった。

2. 症例2: 54歳, 男性。

主 訴：両眼の黄視。

現病歴：慢性腎不全のため, 東海大学医学部附属東京病院泌尿器科で平成元年5月から持続携行式腹膜透析(CAPD)導入管理中であったが, 視力障害のため平成10年6月29日同院眼科受診となった。心不全のため同年6月15日からジゴキシン0.25 mg/日を内服中であった。視力は両眼とも0.4で, Goldmann 視野検査上マリOTT盲点軽度拡大していたが, 7月6日には両眼1.0と改善した。同年11月2日に血液透析(HD)導入後, 11月12日には視力は右眼20 cm 手動弁, 左眼0.1と視力障害が再発進行し, 血中ジゴキシン濃度は4.7 ng/mlで, ジギタリス中毒と診断された。11月12日にジゴキシン投与中止後, 11月16日に血中ジゴキシン濃度は2.4 ng/ml, 11月24日には0.8 ng/mlと正常範囲内となった。電気生理学的検査を目的に当科を紹介され, 11月17日に当科初診となった。



図 4 初診時眼底(症例 2).
両眼に高血圧性変化(H₂S₃ Kw II)と視神経乳頭の軽度蒼白がある。

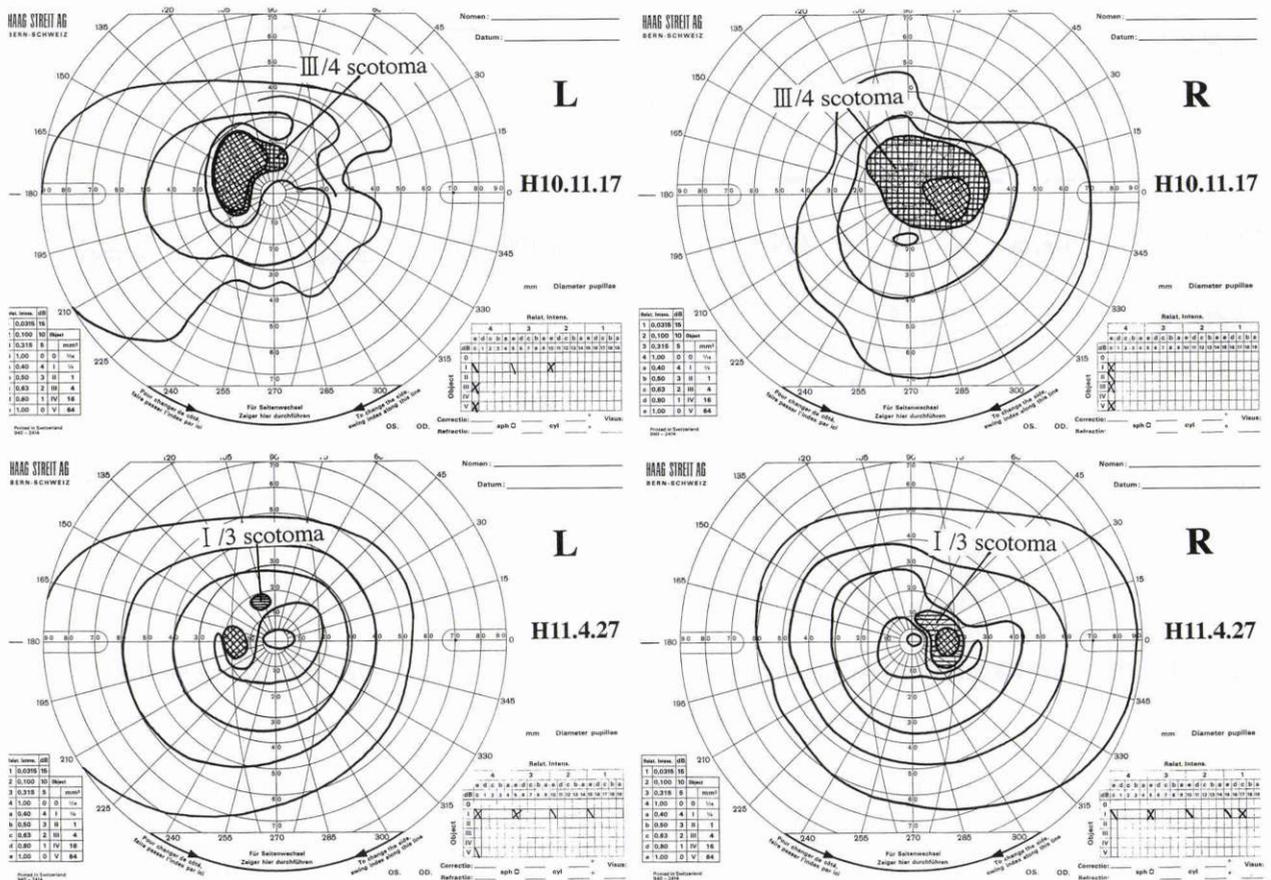


図 5 視野(症例 2).
上段：初診時. 右眼は傍中心暗点, 左眼は中心暗点を呈する。
下段：軽快時. 両眼に傍中心暗点が残存した。

既往歴：慢性腎不全, 高血圧。
家族歴：特記すべきことなし。
初診時所見：視力は右眼 0.04(矯正不能), 左眼 0.08 (0.2×-1.50 D=cyl. -0.75 D Ax. 75°). 直接対光反応

および間接対光反応は両眼ともに迅速で, Marcus Gunn's pupil は陰性であった。前眼部, 中間透光体に異常所見はなかった。眼底所見は両眼に動脈の白鞘化と狭細化を呈し, 高血圧性変化(H₂S₃ Kw II a), 腎性網膜症が

表1 症例と経過

症例	年齢	性別	全身合併症	血中ジゴキシン濃度(中毒時)	中毒時視力	中毒時視野	中毒時色覚(パネル D 15test)	眼底	最終視力	最終観察時視野
1	72	男	心不全	3.9ng/ml	右 0.03 左 0.1	右 III/4 中心暗点 左 I/4 中心暗点	右 非定型的異常 左 非定型的異常	右 加齢黄斑変性	右 0.7 左 0.8	右正常範囲内 左正常範囲内
2	54	男	慢性腎不全で血液透析施行	4.7ng/ml	右 0.04 左 0.02	右 III/4 中心暗点 左 III/4 傍中心暗点	右 非定型的異常 左 非定型的異常	両眼高血圧性眼底	右 0.8 左 0.9	右 I/3 傍中心暗点 左 I/3 傍中心暗点

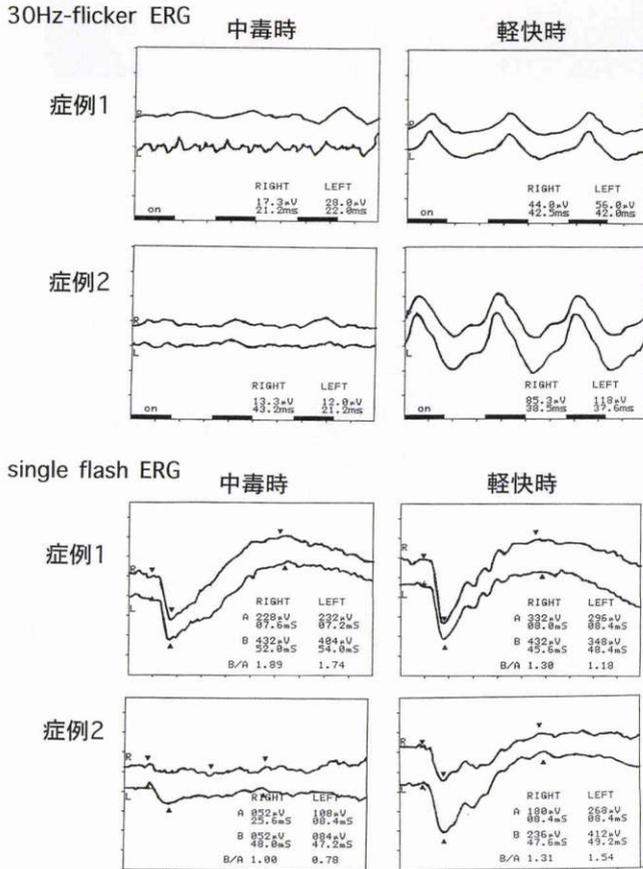


図6 30Hz-flicker 網膜電図(ERG)と single flash ERG.

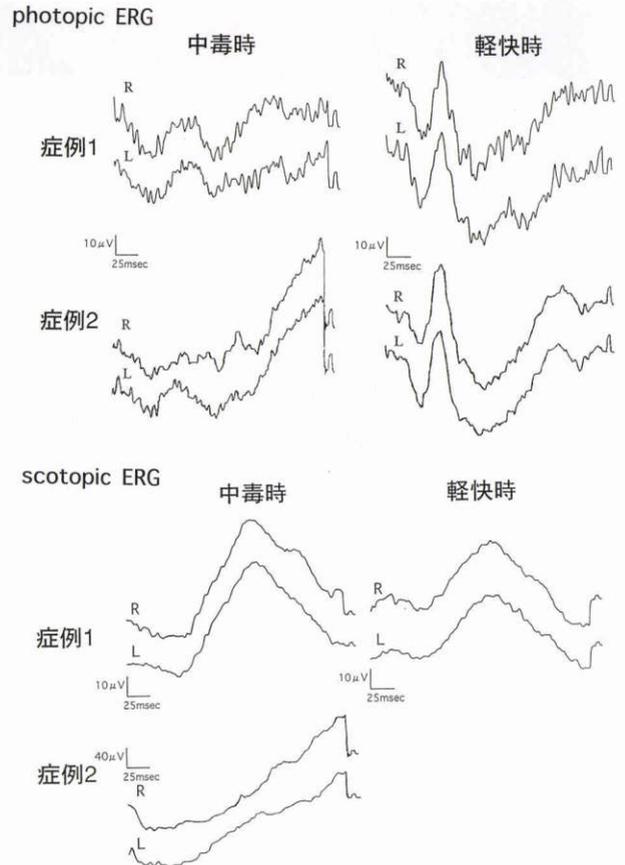


図7 photopic ERG と scotopic ERG.

あった。両眼視神経乳頭は軽度に着白であったが、浮腫はなかった。色覚は両眼に非定型的な異常を示し、視野はGoldmann 視野検査で右眼に III/4 の中心暗点、左眼に III/4 の傍中心暗点が検出された。

経過：平成 11 年 2 月 9 日には視力は右眼 0.8(矯正不能)、左眼 0.8(0.9×cyl. -0.50 D Ax. 90°)と回復した。色覚は正常範囲内となり、視野は両眼に I/3 の傍中心暗点が残存した。

2 例の臨床所見と経過を表 1 にまとめた。

3. 電気生理学的検査

ジギタリス中毒時および軽快時に以下の網膜電図(electroretinogram, ERG)を施行した。① 30 Hz-flicker

ERG, ② single flash ERG, ③ photopic ERG, ④ scotopic ERG. 30 Hz-flicker ERG, single flash ERG の記録は東洋メディカル社製ポータブル ERG PE-300 を使用した。30 Hz-flicker ERG は刺激光に赤色光を用い、刺激頻度 30 Hz, 加算回数 30 回で記録した。single flash ERG は 20 分の暗順応の後, 20 J, 0.2 s のキセノン光で刺激し記録した。photopic ERG, scotopic ERG の記録は、関電極を両下眼瞼中央部皮膚に、不関電極と接地電極を両耳朶に置いた。photopic ERG は明室で 2.0 J のキセノン光源を用い、刺激頻度 2 Hz, 加算回数 32 回で記録した。scotopic ERG は 15 分の暗順応後, 0.3 J のキセノン光源を用い、加算回数 8 回で記録した。また、症例 1 は中毒時に眼球電

図(EOG)を施行した。

① 30 Hz-flicker ERG：中毒時は症例 1, 2 ともに non-recordable であったが、軽快時には振幅の拡大傾向を示した。

② single flash ERG：中毒時に症例 1 は a 波の振幅の低下と b 波の潜時の延長を呈した。症例 2 では non-recordable であった。軽快時は症例 1 ではほぼ正常範囲内となったが、症例 2 では b 波の振幅の軽度の低下が残存した。

③ photopic ERG：中毒時は症例 1, 2 ともに振幅の低下があったが、軽快時はほぼ正常範囲内となった。

④ scotopic ERG：症例 1 は中毒時、軽快時ともに正常範囲内であった。一方、症例 2 は中毒時の振幅が低下していた。

⑤ EOG：症例 1 の中毒時の EOG は、Arden 比が両眼ともに 2.33 と正常範囲内であったが、base value は右眼 143 μ V、左眼 150 μ V と低下していた。

III 考 按

ジギタリス中毒では全身症状として、心不全の増悪、不整脈、嘔吐などの消化器症状、頭痛などの神経症状が知られる。眼症状は中毒患者のおよそ 95% にある、霧視、中心暗点、羞明、黄視、色覚異常が報告⁶⁾⁷⁾されている。眼症状として黄視が有名であるが、最も頻度の高い症状は霧視である⁴⁾。今回の 2 例は高度の視力低下があったが、ジギタリス中毒による視力、色覚、視野の変化は過去の報告と同様に可逆性であった。ジゴキシンの体内半減期は 30~40 時間であり、血中ジゴキシンの濃度は投与中止により数日で正常範囲内となった。視力の変化も血中濃度の改善とともに軽快傾向を示したが、完全に回復するには血中濃度正常化後、さらに 1 週間程度を要した。過去の報告では中毒時の視力は 0.05~0.8 まで様々であり、視力障害は可逆性のものがほとんどであった^{2)~6)}。今回の症例のように、中毒時の視力が 0.1 未満と高度の視力低下後に回復した症例は稀であった⁴⁾。

ジギタリスの視覚系における作用部位として、過去においては視神経、大脳皮質中枢、網膜が報告^{7)~9)}されている。網膜はジギタリスの親和性が最も高いとされる¹⁰⁾。ジギタリス中毒の作用機序として、Weleber ら²⁾は色覚異常、視力低下、photopic ERG の選択的な障害から、Gibson ら¹¹⁾は 30 Hz-flicker ERG の振幅の低下から視細胞錐体の選択的な機能不全を報告した。一方、Madrerperla ら³⁾は photopic ERG および scotopic ERG から錐体優位の錐体および杆体の機能不全を報告した。今回の症例では、症例 1 は電気生理学的に 30 Hz-flicker ERG が non-recordable で、photopic ERG で振幅の低下があり、scotopic ERG は正常であり、錐体の選択的機能不全の所見を呈した。色覚異常を呈すること、両眼に中心暗点を有したこともこれを支持した。一方、症例 2 は scotopic ERG および

single flash ERG も中毒時に non-recordable という所見を有したため、錐体に加え杆体の機能不全も考えられた。症例 2 は症例 1 に比し中毒時の血中ジゴキシンの濃度が高値であったこと、透析導入され全身状態も悪かったことから、より高度のジギタリス中毒であったと考えられる。より高度のジギタリス中毒の状態では錐体に加え、杆体の機能不全も生じる可能性がある。ただし、症例 2 は高血圧眼底および腎性網膜症を有していたことから、ジギタリス中毒以前から杆体機能がある程度障害されていたと思われた。

心臓におけるジギタリスの作用は、ジギタリスが Na-K ATPase の阻害作用により、細胞内に Na の蓄積を起し、Na-Ca 交換機構を介して強心作用を発揮するものである¹⁾。Na-K ATPase はほとんどの興奮性細胞において膜電位の維持に必要不可欠である。視細胞においてもジギタリスによる Na-K ATPase の阻害作用により暗電流が障害され、視細胞が機能不全を起こしている可能性がある。ジギタリスに対して、錐体が杆体よりも感受性が高い理由として以下のことが推測されている。ジギタリスに対して異なった感受性を有する Na-K ATPase が錐体と杆体に存在すること、錐体が杆体よりも小さいためにジギタリスによる膜電位の変化の影響を受けやすいことである³⁾。これに対しては今後の研究が必要である。

ジギタリス投与中の患者の視機能障害の鑑別診断として、常にジギタリス中毒を考慮することが重要である。しかし、血中ジギタリス濃度が正常範囲内でも眼症状を呈することが報告⁵⁾されており注意を要する。一方、両眼の羞明、視力低下、中心暗点を呈し、瞳孔反応が正常で、黄斑部に所見がなかった場合はジギタリス中毒も考慮し、ジギタリス投与について問診する必要がある。この場合、30 Hz-flicker ERG が鑑別として有用な検査となる。初期の全身症状として重要な嘔気、嘔吐などの消化器症状、全身倦怠感などの全身症状の観察もジギタリス中毒の診断に有用である。症例 1 は両眼性の視力低下、中心暗点、眼底に片眼のみに加齢黄斑変性あるのみであったことから、当初視神経疾患や盲点拡大症候群などが考えられたが、全身症状、心電図、電気生理学的検査からジギタリス中毒と診断された。

ジゴキシンは腎排泄性であることから、症例 1 のように高齢者が下痢を来し脱水状態となった場合、症例 2 のように慢性腎不全のため透析導入されている場合はジギタリス中毒が起りやすい臨床的背景があり、これらにも注意する必要がある¹²⁾。以上のように、ジギタリス中毒の診断は心電図、血中濃度、眼科的検査から総合的に行う¹⁾¹³⁾。眼科的検査では一般的検査の他、動的視野検査、色覚検査、電気生理学的検査を行う。電気学的検査では 30 Hz-flicker ERG が比較的簡便で有効と考えられた。

稀ではあるが、両眼性の中心暗点の鑑別診断にジギタリス中毒があることを念頭に置く必要がある。

ご校閲を賜りました慶應義塾大学医学部眼科学教室小口芳久教授に深謝いたします。

文 献

- 1) 佐藤友英：治療と進歩. ジギタリスと利尿薬. 日本内科学会雑誌 83: 53—58, 1994.
- 2) Weleber RG, Shultz WT: Digoxin retinal toxicity. Arch Ophthalmol 99: 1568—1572, 1981.
- 3) Madrerperla SA, Jhonson MA, Nakatani K: Electrophysiologic and electroretinographic evidence for photoreceptor dysfunction as a toxic effect of digoxin. Arch Ophthalmol 112: 807—812, 1994.
- 4) Piltz JR, Wertebaker C, Lance SE: Digoxin toxicity. J Clin Neuro-ophthalmol 13: 275—280, 1993.
- 5) Wolin MJ: Digoxin visual toxicity with therapeutic blood levels of digoxin. Am J Ophthalmol 125: 406—407, 1998.
- 6) Chumen HA, LeSage J: Color vision deficiencies in two cases of digoxin toxicity. Arch Ophthalmol 100: 682—685, 1985.
- 7) Langdon HM, Mubarger RD: Visual disturbance after ingestion of digitalis. Am J Ophthalmol 28: 639—640, 1945.
- 8) Wagner HP, Smith HL, Nickeson RW: Retrobulbar neuritis and complete heart block caused by digitalis poisoning. Arch Ophthalmol 36: 478—483, 1946.
- 9) Robertson DM, Hollenhorst RW, Calladon JA: Ocular manifestation of digitalis toxicity. Arch Ophthalmol 66: 640—645, 1966.
- 10) Lufkin MW, Harrison CE, Henderson JW: Ocular distribution of digoxin- H^3 in the cat. Am J Ophthalmol 64: 1134—1140, 1967.
- 11) Gibson HC, Smith DM, Alpern M: Pi-5 specificity in digoxin toxicity. Arch Ophthalmol 74: 154—158, 1965.
- 12) 杉下進一, 平田純生, 濱澤三恵子, 和泉 智, 小泉恩伶, 川上美由希: 透析症例のジゴキシン中毒. 臨床透析 14: 1633—1635, 1998.
- 13) 落合雅彦: ジギタリス効果心電図. 検査と技術 23: 729—734, 1995.