

## 原著

A-C バイパス手術患者における  
硝酸イソソルビドの経皮的吸収に  
関する研究

福井 明\* 酒井 資之\*  
福富 悌\* 高折 益彦\*

## 要 旨

経皮吸収型 ISDN 製剤 80 mg を低体温・体外循環使用の A-C バイパス手術症例に使用し、本剤の経皮的吸収についての検討を行った。すなわち、テープ貼付前、貼付後 3, 8, 16, 24 時間の動脈血中 ISDN 濃度と直腸温、貼付部皮膚温を測定した。

この結果、対照に比して血中 ISDN 濃度は貼付後 3, 16 時間では有意に低値、貼付後 8 時間では低値傾向であった。しかし血中 ISDN 値が最低値を示した貼付後 8 時間でも  $3.52 \pm 2.06$  ng/ml を示し、本剤の抗狭心症作用を有するとされている血中濃度以上となっていた。また貼付部位による血中濃度におよぼす影響を一般手術症例について検討したがその影響は認められなかった。

## はじめに

最近、虚血性心疾患患者の増加に伴って、これらに有する患者に、手術・麻酔を施行しなければならない場合も増加してきた。このような症例に対しては手術前は言うに及ばず、手術・麻酔中も冠血流量を維持する処置が必要である。しかし経口的（消化管吸収的）摂取が不可能である手術・麻酔中ではもっぱら静脈内、あるいは筋肉内薬剤投与に頼らざるをえないが、このような場合その薬

効を一定に維持することが困難で、とかく消長的とならざるをえない。しかしこれに対して最近開発された経皮吸収型の isosorbide dinitrate（以下 ISDN）製剤は、この目的をほぼ満足させるものとして注目されている。すなわち本剤は肝での“fast pass effect”も受けず、急激な血中濃度の上昇もなく、しかも 24 時間以上安定した血中濃度を得られるなどの利点を有する<sup>1)2)</sup>。

しかし、経皮吸収剤であるため、その吸収には、貼付場所、皮膚の種々の条件による吸収の差が出てくるものと思われる。ましてや、低体温併用の体外循環使用時や、麻酔中などの皮膚血流の異常をきたしている時にも ISDN が吸収されているのかは誰もが疑問をいだくところである。本論文においては上記の疑問点に対して ISDN 経皮的投与を必要とする症例を対象に検討を加えた。

## 対象ならびに研究方法

## 1) 対象症例

対象は本院にて手術が予定された 40 歳以上の全身麻酔症例で、術前の収縮期血圧 100 mmHg 以下の低血圧症例は除外した。これらの症例を体外循環使用の有無、ISDN テープ 80 mg 貼付の部位によって以下の 3 群に分類した。すなわち、A 群は体外循環を使用した A-C バイパス手術症例 8 例で ISDN テープを背部肩甲骨部貼付、B 群は上腹部手術症例 8 例で背部肩甲骨部貼付、C 群は上腹部手術症例 8 例で前胸部第 2～第 5 肋間部

\*川崎医科大学麻酔科学教室

貼付したものとした。なお本研究を行うに先立ち、患者および主治医に研究の内容を説明し同意を得た。

## 2) 麻酔方法

これらの症例に対して、前投薬として臭素水酸スコポラミン 0.3 mg, 塩酸プロメタジン 12.5 mg, 塩酸モルフィン 10 mg を麻酔開始30分前に筋肉内投与した。麻酔導入はジアゼパム 20 mg とフェンタニール 0.3 mg の静脈内投与で行い、サクシニルコリン 1 mg/kg を静脈内投与した後気管内挿管を行った。麻酔維持はA群では酸素 6 l/min の吸入下にフェンタニール 50~100 µg/kg を投与した。パンクロニウムは 4 mg を初回投与量とし、以後 2 mg を適時追加投与した。B群ならびにC群では笑気 5 l/min, 酸素 2 l/min の吸入にフェンタニール 0.1 mg の45分毎の追加投与によって行った。なおパンクロニウムの投与法はA群のそれに準じた。

A群では塩酸ドパミン 3~10 µg/kg·min, ニトログリセリン 0.2~0.4 µg/kg·min を, B, C群ではニカルジピン 0.2~0.4 µg/kg·min を血圧調節のため適宜使用することがあった。

## 3) 研究方法

麻酔導入直前に ISDN テープ 80 mg をそれぞれの部位に貼付し、24時間そのままの状態として以下の観察、測定を行った。

貼付前、貼付 3, 8, 16, 24時間後の計 5 回、動脈血採血を行い、動脈血中 ISDN 濃度を測定した。さらに各採血時の動脈血液ガス分析、血圧、心拍数、直腸温、テープ貼付部の皮膚温、尿量、ヘマトクリット値、心電図所見 (II誘導) を測定した。動脈血圧を予め Allen's test を施行し異常の認められなかった橈骨動脈にテフロン静脈留置針挿入を行い、観血的連続測定した。血中 ISDN 濃度測定のための採血はこの橈骨動脈カニューレより行った。採血した血液は直ちに血漿を分離し、-10°C 以下で冷凍保存し、後日ガスクロマトグラフィ法による Rosseel-Bogart 法<sup>3)</sup> で血中 ISDN 濃度を測定した。直腸温は、直腸内に挿入したサーミスタプローブにて電氣的に測定した。皮膚温は可及的テープ貼付部に隣接した皮膚に皮膚温測定用サーミスタプローブ (日本光電社製 type D) を貼付し日本光電社製温度計 ModelMGA-III type 219 を用いて測定した。

なお、A群に 5 例、B群に 1 例、C群に 1 例の計 7 例が、術前より徐放性 ISDN 製剤を服用していた。これらの 7 例については、血中 ISDN の半減期を 4 時間<sup>4)</sup> として貼付後の血中 ISDN 値を補正することによりテープからの吸収量を推定することを試みた。すなわち、 $y = Ae^{-0.173287t}$

A : 貼付前の血中 ISDN 濃度 (ng/ml)

t : 貼付後採血までの時間 (分)

を用いて算出された補正值を実測された血中 ISDN 濃度値より減じた。

データの統計学的処理は、対応性 t テストおよび、対応性のない Student t テストをそれぞれ用いて行った。

## 成 績

表 1 に示すごとく、3 群間における年齢、男女比、体重、麻酔時間、手術時間、出血量、輸血量、輸液量には有意差は認められなかったが、尿量にのみ A 群で 3377±2222 ml, B 群で 1129±1085

表 1 対 象

	A	B	C
年 齢 (才)	57.3±5.2	64.1±7.6	64.1±8.0
男, 女 (人)	6, 2	7, 1	7, 1
体 重 (kg)	56.1±5.6	55.6±4.3	53.0±14.1
麻酔時間 (分)	411±83.9	339±158	329±167
手術時間 (分)	336±82.0	269±133	230±145
出 血 量 (ml)	1410±645	1679±2882	1431±2965
輸 血 量 (ml)	1286±607	1309±2867	1286±1070
輸 液 量 (ml)	5280±2102	4684±3306	4385±3652
尿 量 (ml)	3377±2222*	1129±1085	1376±1078

mean±S. D. n=8 \*0.01<p<0.05

ml と有意差が認められた (0.01<p<0.05)。

血中 ISDN 濃度は、徐放性 ISDN 製剤を前夜まで服用していた症例の血中 ISDN 濃度の貼付前値は A 群の 5 例では平均 5.39±4.93 ng/ml, B 群の 1 例が 7.33 ng/ml, C 群の 1 例が 0.97 ng/ml であった。この 7 例の ISDN 値を方法で述べた式にて補正し表 2 の下段に示した。3 群とも ISDN 貼付 3 時間後より血中 ISDN 濃度の上昇がみられ、8 時間後に最高値を呈し、24 時間後にもなお安定した血中濃度を維持した。A 群の血中 ISDN 濃度は貼付 3 時間後に 3.52±2.06 ng/ml に比し、B 群は 9.02±5.85 ng/ml, 16 時間

表 2

血中 ISDN 濃度	群	貼付前	3 時間後	8 時間後	16 時間後	24 時間後
		A	5.39±4.93	6.70±4.16	9.90±5.18	9.31±3.32
B	0.92±2.59	9.57±6.27	15.62±8.05	14.23±5.57	12.31±4.48	
C	0.12±0.34	8.82±4.78	11.42±4.64	10.80±4.78	9.17±3.43	
血中 ISDN 濃度 (補正值)	A	0	3.52±2.06*	8.55±4.46**	8.98±3.20*	9.00±2.88
B	0	9.02±5.85	15.39±7.97	14.17±5.51	12.29±4.46	
C	0	8.75±4.81	11.39±4.63	10.79±4.79	9.16±3.43	

mean±S. D. (ng/ml) \*0.01<p<0.05 \*\*0.05<p<0.10

上段:実測によりえられた血中 ISDN 濃度

下段:補正(方法の項参照)によりえられた濃度,この皮膚貼付剤によってえられた血中 ISDN 濃度

表 3 3群における ISDN 濃度・直腸温・皮膚温

ISDN 濃度 ng/ml	群	貼付前	3 時間後	8 時間後	16 時間後	24 時間後
		A	0±0	3.52±2.06*	8.55±4.46†	8.98±3.20*
B	0±0	9.02±5.85	15.39±7.97	14.17±5.51	12.29±4.46	
C	0±0	8.75±4.81	11.39±4.63	10.79±4.79	9.16±3.43	
皮膚温 °C	A	32.9±2.1†	22.0±7.0**	35.9±0.8	37.5±0.6†	36.9±0.5
	B	34.5±0.5	34.1±0.8	35.3±1.9	35.8±2.1	36.8±1.0
	C	33.4±1.2	34.5±1.2	36.0±1.2	36.2±0.8	36.4±1.1
直腸温 °C	A	35.8±0.7	32.2±5.9	35.8±0.7†	37.2±0.2	37.1±0.5
	B	36.3±0.3	35.8±0.6	36.6±0.8	37.2±0.7	37.0±0.6
	C	35.7±0.4	36.0±0.8	36.9±0.6	37.3±0.3	37.3±0.3

mean±S. D. n=8 \*\*p<0.01 \*0.01<p<0.05 †0.05<p<0.10

後に8.98±3.20 ng/ml に比し, 14.17±5.51 ng/ml とA群で有意に低値を示し, 貼付8時間後に 8.55±4.46 ng/ml に比して, 15.39±7.97 ng/ml とA群で低値を示す傾向にあった。しかしA群の最低値でも 3 ng/ml 以上を示した。B群とC群の比較においては貼付後いずれの時間帯においても血中 ISDN 濃度に有意差を認めなかった。

皮膚温ではA群の貼付前 32.9±2.1°C, 16時間後 37.5±0.6°C であったのに比し, B群ではそれぞれ 34.5±0.5°C, 35.8±2.1°C とA群で低値傾向を示し, 貼付3時間後ではA群が 22.0±7.0°C に比して, B群では 34.1±0.8°C と有意に低値を示した (p<0.01) (表3)。

皮膚温と血中 ISDN 濃度を比較すると, 貼付3時間後ではA群で皮膚温 22.0±7.0°C, 血中 ISDN 濃度 3.52±2.06 ng/ml, B群で皮膚温 34.1±0.8°C, 血中 ISDN 濃度 9.02±5.85 ng/ml と皮膚温低下と血中 ISDN 濃度とに比例関係が認められた。しかし, 皮膚温が 34°C 以上に保たれていた ISDN テープ貼付3時間後におけるB

群, C群間には有意差は認められなかった。

ISDN テープ貼付後の各時間毎に測定したそれぞれの脈圧の変化度と血中 ISDN 濃度との間には正の相関を認めた (r=0.28, p<0.01)。また, それぞれの収縮期血圧の変化度と血中 ISDN 濃度との間にも正の相関を認めた (r=0.23, 0.01<p<0.05)。しかし血中 ISDN 濃度と体温の変化度 (r=0.13), 皮膚温の変化度 (r=0.17), 拡張期血圧の変化度 (r=-0.09), 脈拍数の変化度 (r=-0.02) の間に相関関係を認めなかった。

また, 本研究中において, 本剤によると思われるその他の副作用(頭痛, テープ貼付部の局所皮膚所見など)は認められなかった。

## 考 察

狭心症の治療薬として古くから広く用いられている isosorbide dinitrate は冠血管拡張作用のほかに, 容量血管拡張作用もあり静脈還流量を減少させ, preload を軽減させるとともに, 末梢小動脈も拡張させて afterload を軽減させる作用も有する。そのため心筋酸素消費-供給バランスを著

しく改善させる<sup>5)</sup>。

今回、われわれの研究では、経皮吸収型の ISDN が低体温麻酔下、体外循環使用下においてどの程度吸収されるものかについて検討を行った。

本剤の抗虚血性心疾患作用の有効血中濃度は、いまだ十分報告がなされていないが、数少ない臨床研究では 1~6 ng/ml の血中濃度で臨床効果が期待されると推測されている<sup>6)</sup>。

今回の研究で、体外循環中の血中 ISDN 濃度 (A群) は対照の B群よりも有意に低値であったが、最も低値であった低体温、体外循環使用時の貼付 3 時間後でも  $3.52 \pm 2.06$  ng/ml を呈し、本剤の有効血中濃度であるとされている 1~6 ng/ml の範囲内にあった。

低体温、体外循環中において血中 ISDN 濃度が低値であった理由として以下の点が推測される。第 1 は麻酔中における皮膚温度の低下、それにとまなう皮膚毛細血管内血流量の減少である。一般に麻酔開始と同時に末梢血管が拡張し皮膚の血流は増加する。しかしまもなく外部環境によって体温や皮膚温は低下し、外部からの侵襲、とくに手術によって末梢血管は収縮しさらに皮膚温低下がもたらされる。また使用する麻酔法、麻酔剤、体外循環の条件 (灌流指数、血液希釈の程度、灌流温度、拍動流の有無など) によって皮膚温度は微妙な影響を受ける<sup>7)</sup>。とくに体外循環中の末梢循環は controlled shock の状態にあるといわれるように皮膚血流量の著しい低下を認める。われわれの成績にもみられるように体外循環使用中、皮膚温は平均  $22.0 \pm 7.0^\circ\text{C}$  と低下している。そしてこの時期における血中 ISDN 濃度は他の対照群、すなわち著しい皮膚温低下を示していない群のそれに比し、有意な低値を示していた。すなわち ISDN の経皮吸収に皮膚温の低下、皮膚血流の低下も影響していたものと考えられた。

第 2 に、体外循環にとまなう体外循環回路充填にとまなう血液希釈の影響がある。すなわち、血中 ISDN は体外循環回路に負荷されたこの充填液約 2~3 l によって希釈される。そしてまたこの循環液が生体内にすべて戻されるとしても、そのすべてが生体内に流入されることはなく一部は限外濾過により失われ、残りの ISDN の一部が生体内に戻されるのでその時点での生体内血中 ISDN 濃度は必ずしも著しい増量が認められるもので

もない。

本剤は、肝の glutathione S-transferase によって、isosorbide 2-mononitrate, isosorbide 5-mononitrate に変化する。しかし経皮吸収剤であるため消化管吸収によって体内とりこみが行われる他剤のごとく肝での“first-pass effect”を受けない。今回の研究で本剤の代謝率、すなわち低体温時に本剤の分解がどのような影響を受けていたかは明らかではないが、低体温時でも ISDN の経皮吸収量が代謝量を上回り、血中濃度を保つことができたものと考えられた。

われわれは当初、背部に貼付する時には仰臥位による体重での圧迫があること、体外循環使用時を除いて背部はシーツでおおわれていて皮膚温も高く、血中 ISDN 濃度は前胸部貼付に比して高値を示すであろうと予測した。しかし B群と C群との比較においてみられるごとく貼付部位による血中 ISDN 濃度への影響を認めなかった。

ISDN は前負荷および後負荷を減少させ脈圧を著明に減少させる<sup>1)</sup>といわれるが、われわれの結果では反対にやや増加傾向を示した。この差異についての原因は不明であるが、本研究時に使用したフェンタニール、塩酸ドパミン、ニトログリセリンなどの薬剤の有する循環系への影響が ISDN のそれ以上に作用したのではないかと思われる。

## ま と め

麻酔中、さらには体外循環使用時には、生体は、平常と異なった状態下に置かれており薬物の吸収、代謝は変化するものと考えられる。今回われわれは経皮吸収型 ISDN 製剤 80 mg を低体温、体外循環使用手術に使用し、本剤の経皮吸収についての検討を行った。その結果、対照群の腹部手術群に比して、血中 ISDN 濃度は貼付 3、16 時間後では有意に低値、貼付 8 時間後では低値傾向にあった。しかし血中 ISDN 値が最低値を示した貼付 3 時間後でも  $3.52 \pm 2.06$  ng/ml を示し、低体温、体外循環使用麻酔中でも血中 ISDN 濃度は本剤の抗狭心症作用を有するとされている血中濃度をえるに十分であった。また貼付部位による血中濃度に及ぼす影響は認められなかった。

本稿の要旨は、第 32 回日本麻酔学会総会 (1985 秋田) において発表した。

## 文 献

- 1) 古城健太郎, 田中 修, 木村哲夫, 斉藤輝男: 無麻酔犬における Isosorbide Dinitrate テープ剤の血行動態におよぼす影響とその Pharmacokinetics. 日本薬理学雑誌 80: 279-288, 1982.
- 2) 田中 修, 千田 敏, 木村哲夫, 斉藤輝男, 加藤隆一: Isosorbide Dinitrate 経皮投与製剤 (Frando Tape) 投与時のヒトにおける体内動態. 臨床薬理 13: 463-475, 1982.
- 3) Rosseel, M. T. and Bogaert, M. G.: GLC determination of nitroglycerin and isosorbide dinitrate in human plasma. J. Pharm. Sci. 62:754-758, 1973.
- 4) 加藤隆一, 山添 康: 2種の硝酸イソソルビド徐放性製剤の血中動態の比較. 薬理と治療 10: 5649-5657, 1982.
- 5) Mason D. T.: The effects of nitroglycerin and amyl nitrite on arteriolar and venous tone in the human forearm. Circulation 32:755-766, 1965.
- 6) 加藤隆一, 山添 康, 奈良武志, 木村哲夫, 千田敏: Isosorbide Dinitrate の徐放製剤 (Frando<sup>®</sup>) 投与時の体内動態. 臨床薬理 10: 509-523, 1979.
- 7) 草川 實, 大井 勉, 那須通寛, 新保秀人: 体外循環中の末梢循環. 循環制御 4: 211-219, 1983.

**Transcutaneous absorption of isosorbide dinitrate in cardiac patients  
undergone aorto-coronary bypass grafting surgery**

Akira Fukui, Takayuki Sakai, Osamu Fukutomi  
and Masuhiko Takaori

Department of Anesthesiology, Kawasaki Medical School  
577 Matsushima, Kurashiki City, Okayama, Japan 701-01

Transcutaneous absorption of isosorbide dinitrate (ISDN) from ISDN tape (FRANDOL<sup>®</sup>) was studied in eight patients undergone aorto-coronary bypass grafting operation during hypothermic, extracorporeal circulation and the subsequent period.

ISDN tape (contained 80 mg of ISDN) was put on their back before the induction of anesthesia and serum ISDN concentration, blood pressure, heart rate, temperature of the skin the tape put on and the rectum were measured serially for 24 hours.

The serum ISDN concentration at 3 hours

after the treatment was approximately 2/5 of those in eight patients, as the control, abdominal surgery performed. However the concentration of  $3.52 \pm 2.06$  ng/ml at the 3 hours remained within the effectively protective range for anti-anginal attack. No marked differences between the groups were noted subsequently.

Application of the tape on the frontal chest in other 8 patients with abdominal surgery showed the most identical changes in their serum concentration of ISDN as those in the former control group.

**Key word:** ① transcutaneous absorption  
② isosorbide dinitrate  
③ aorto-coronary bypass