

## 薬剤紹介

## 新しい硝酸薬 Isosorbide 5-mononitrate

大島 茂\*, 谷口興一\*

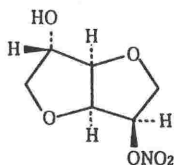
## はじめに

抗狭心薬として古くから使用されている硝酸薬は、現在でもなお狭心症治療における中心的薬物であり、経口薬、舌下錠、貼付薬、スプレー、注射薬など種々の剤型がある。経口薬としては、二硝酸イソソルビド (ISDN) 徐放錠が主に用いられているが、ISDN には肝臓における初回通過効果 (first pass effect) を受けやすいという問題点がある。

最近、使用可能となった isosorbide 5-mononitrate (5-ISMN) (アイトロール® 錠) (図1) は、ISDN の生体内における主要活性代謝物であり、初回通過効果を受けにくいと、生体内利用率が高く、血中濃度のばらつきも少ない硝酸薬として注目されている。ここでは、5-ISMN の薬理作用、臨床効果などについて概説する。

## 1. 薬物動態

健康人における、5-ISMN 経口投与後の血漿中濃度の推移を図2に示した<sup>1)</sup>。10 mg, 20 mg, 40 mg の各用量とも、服用15分後には血漿中に検出され、2時間後ではほぼ最高血漿中濃度を示す。

分子式  $C_8H_9NO_6$ 

分子量 191.14

化学名 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol 5-nitrate

図1 Isosorbide 5-mononitrate の構造式

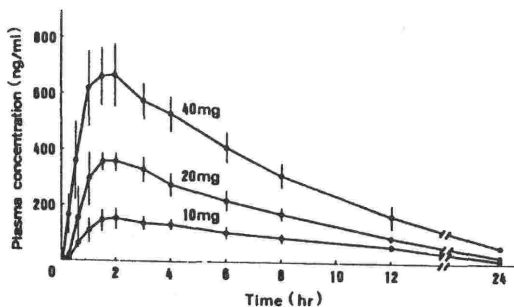
また、半減期は5.0~6.0時間である。

5-ISMN の血漿中濃度曲線下面積 (AUC) は経口投与の場合と静脈内投与の場合ではほぼ同等であることより、5-ISMN は初回通過効果を受けず、経口投与時の生体内利用率はほぼ100%とされている<sup>2)</sup>。これに対し ISDN は、経口投与後ほぼ完全に吸収されるが、肝臓における初回通過効果が大きいため、生体内利用率は7~23%と低い<sup>1)</sup>。

消化管から吸収された5-ISMN は主に肝臓で代謝され、経口投与後48時間までに、投与量の29%が5-ISMN のグルクロン酸抱合体として、42%がイソソルビドとして、2%が未変化体として尿中に排泄される。残りはD-ソルビトールなどに代謝されるものと思われる<sup>3)</sup>。反復投与した場合も、5-ISMN は速やかに排泄され、最終投与後48時間で排泄はほぼ終了する。

## 2. 薬理作用

5-ISMN は、ISDN と同様血管拡張作用を示す。5-ISMN によって内皮由来の一酸化窒素 (NO) が生成され、血管が拡張すると考えられている。この血管拡張作用は静脈系に強く、心臓への静脈還流を減少させる (前負荷軽減)。この結果、左

図2 5-ISMN 10 mg, 20 mg, 40 mg, 経口投与後の血漿中濃度の変化 (文献<sup>1)</sup>より改変)

\*群馬県立循環器病センター循環器内科

室拡張終期圧は減少し、拡張期の冠灌流、特に心内膜側心筋血流量を増して心筋虚血を改善する。また、末梢動脈の拡張作用により、左室仕事量が減じ、心筋酸素需要が減少することも心筋虚血を改善させる。これらの作用と冠動脈拡張作用により、5-ISMNの抗狭心症作用が発現すると考えられる。

5-ISMNの細胞レベルにおける作用機序は必ずしも明確でないが、現在のところ以下のように考えられている(図3)<sup>4)</sup>。すなわち、生体内のSH基により亜硝酸イオン(NO<sub>2</sub><sup>-</sup>)に還元された5-ISMNは、酸化窒素(NO)に変化し、guanylate cyclaseを活性化する。活性化されたguanylate cyclaseはcGMPの生成を促進し、その結果、cGMP依存性の蛋白リン酸化酵素(G-Kinase)の活性化が起こり、細胞外へのCa<sup>2+</sup>の排出や筋小胞体へのCa<sup>2+</sup>取り込み促進による細胞内の遊離Ca<sup>2+</sup>濃度の低下などを介して、血管平滑筋が弛緩すると考えられる。

健康人に5-ISMNを経口投与した場合の血圧は、服薬1時間後から有意に低下し、12時間後まで効果が持続する。また、脈拍数は有意な変動を示さない<sup>5)</sup>。

なお、5-ISMNの用量は、20 mgが持続性ISDN 20 mgに対応すると考えられる<sup>6)</sup>。

3. 臨床効果

1) 狭心症

狭心症発作時には速効性のニトログリセリンの舌下が有効であるが、5-ISMNのように長時間作用型の薬剤は発作予防を目的として投与される。5-ISMNは、労作性狭心症、労作および安静狭心症、異型狭心症のいずれの病型に対しても有効

である<sup>7)</sup>。

労作性狭心症患者に対し、5-ISMN投与前後でエルゴメーター運動負荷試験を行った際の肺動脈楔入圧の変化を結果を図4に示す<sup>8)</sup>。運動中、肺動脈楔入圧の増加が有意に抑制されたことより、5-ISMNの抗狭心症作用には前負荷軽減による心筋酸素需要の減少が重要であると思われる<sup>8)</sup>。なお、5-ISMN投与により安静時の収縮期血圧、拡張期血圧、肺動脈楔入圧は有意な低下を示すが、心拍数、心係数、Pressure Rate Product (PRP)、全末梢血管抵抗、冠血管抵抗などには投与前後で有意な変化はない。

ISDNと抗狭心症効果を比較した二重盲検群間比較試験では、5-ISMNを1日40 mg分2投与した場合の「中等度以上」の全般改善度は66%で、ISDN持効錠1日40 mg分2投与の44%よりも優れている<sup>9)</sup>。また、5-ISMNの用量による比較では、40 mg/日あるいは80 mg/日を分2投与した場合、概括安全度は両群間に差はないが、「有用」以上の有用度は40 mg/日群が40.0%、80 mg/日群が50.0%と80 mg/日投与で高い<sup>10)</sup>。

多段階 treadmill 運動試験により、5-ISMNの抗狭心症効果をプラセボと比較した成績において、5-ISMN群では運動時間の延長、運動終点におけるPRPの増加、同一運動時点におけるPRPの減少、同一運動時点におけるST偏位の減少が得られている。特に、運動時間は経口投与7時間後でも有意に延長しており、5-ISMNは経口投与後7時間以上にわたって労作性狭心症患者の運動耐容能を改善することを示している<sup>11)</sup>。

2) 心不全

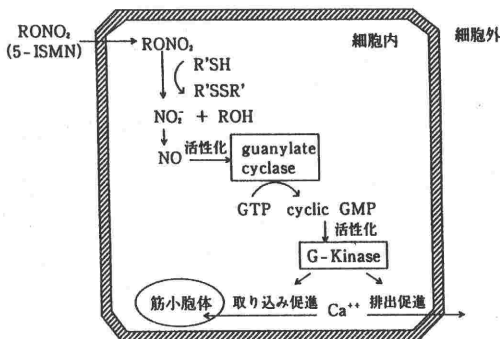


図3 5-ISMNの血管平滑筋弛緩の作用機序

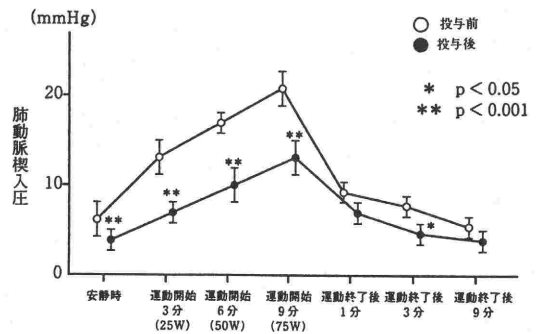


図4 自転車エルゴメーター負荷試験における肺動脈楔入圧の推移(文献<sup>8)</sup>より引用)

5-ISMN は減負荷作用により、心不全に対しても有効である。うっ血性心不全症例に5-ISMN を内服させると、肺動脈楔入圧は30.7~35%低下し、後負荷軽減作用により平均動脈圧も軽度低下する。なお、心拍出係数、末梢血管抵抗、心拍数は有意な変化を示さない<sup>6,12,13</sup>。5-ISMN の効果は血漿中濃度と相関して投与後1~2時間で最大となり、6時間以上持続する。

虚血性心疾患による心不全症例では、前負荷の軽減によって冠灌流が改善し、心内膜側の虚血が軽減することも、心収縮性の改善に関与していると思われる。

#### 4. 耐性について

drug delivery system (DDS) の進歩により、長期連用可能な硝酸薬が多くなったが、その結果、硝酸薬耐性 (nitrate tolerance) が問題となってきた。その機序については、NO 産生に必要な組織内 SH 基の低下が原因であるとする報告もあるが、詳細は不明である。5-ISMN は ISDN に比して耐性の出現頻度が低く<sup>14</sup>、一日一回投与では耐性はほとんど出現しないが、12時間毎に投与する一日二回投与では耐性が出現することもある<sup>15</sup>。①耐性を予防するためには、投与量が多いほど長い nitrate-free interval が必要である、②十分な効果を得るためには、nitrate-free interval の最後に血漿濃度が十分に下がっていることが必要である、③24時間以上高い血漿濃度を維持するべきではない、とする報告<sup>16</sup>もあり、耐性に関するかぎり、一日一回投与の方が好ましい。

#### 5. 副作用

5-ISMN の副作用は、他の硝酸薬と同様血管拡張作用に起因するものが多く、頭痛12.8%、熱感0.4%、めまい0.7%などである。重篤な副作用の出現は報告されていない。頭痛の出現頻度は、冠動脈硬化が軽症な症例ほど高いように思われる。

#### おわりに

DDS の進歩により、硝酸薬にも種々の剤型が登場し、長時間効果を持続させることが可能となっている。経口の ISDN は徐放錠にすることにより持効性を持たせているが、肝臓で初回通過効果を受けるため、作用に個人差が生じやすい。これに対し、5-ISMN は経口投与でも肝臓における初

回通過効果を受けないため、生体利用率が高く、安定した効果が期待できる。また、耐性の面からも、今後期待できる薬物であると思われる。

#### 文 献

- 1) 田原一二, 松岡 功, 木村哲夫ら: 健常人における Isosorbide-5-mononitrate (TY-10368) の単回ならびに反復経口投与後の体内動態-摂食による影響および血漿中 Cyclic GMP 濃度への影響. 臨床薬理 15: 317-328, 1984
- 2) Abshagen U, Bertzig G, Ende R, et al: Pharmacokinetics of intravenous and oral isosorbide 5-mononitrate. Eur J Clin Pharmacol 20: 269-275, 1981
- 3) 千田 敏, 田中 修, 木村哲夫ら: Isosorbide 5-Mononitrate のラット, ウサギおよび犬における代謝の比較. 応用薬理 29: 517-521, 1985
- 4) トーアエイヨー株式会社: アイトロール®錠10・20mg 説明書, 1994, pp.26
- 5) 築山久一郎, 大塚啓子: 健常人における Isosorbide 5-mononitrate 経口投与の降圧効果. 医学と薬学 14: 1345-1350, 1985
- 6) Abshagen U, Spori-Radun S: First date on effects and pharmacokinetics of isosorbide 5-mononitrate in normal man. Eur J Clin Pharmacol 19: 423, 1981
- 7) 新谷博一, 片桐 敬, 小松行雄ら: 狭心症に対する Isosorbide 5-mononitrate 製剤 (TY-10368) の予備臨床評価の検討. 薬理と治療 13: 6739-6751, 1985
- 8) 恒川 純, 横田充弘, 宮原隆志ら: 運動誘発狭心発作時の心血行動態に及ぼす Isosorbide-5-mononitrate (TY-10368) の効果. 臨床薬理 16: 427-435, 1985
- 9) 山田和生, 外山淳治, 渡辺 務ら: TY-10368 (Isosorbide 5-mononitrate 製剤) の狭心症に対する臨床効果 Isosorbide dinitrate 徐放製剤との二重盲検群間比較試験による検討. Geriat Med 23: 1421-1435, 1985
- 10) 新谷博一, 加藤和三, 河合忠一ら: 狭心症に対する TY-10368 (Isosorbide 5-mononitrate 製剤) の用量別有用性の検討-多施設共同による二重盲検比較試験-Therapeutic Research 13: 1337-1362, 1992
- 11) 外畑 巖, 野田省二, 加藤和重ら: 経時的多段階 treadmill 運動試験による, Isosorbide 5-mononitrate (TY-10368) の抗狭心症薬効評価. 臨床薬理 16: 631-646, 1985
- 12) 和田佳子, 長谷川浩一, 忠岡信一郎ほか: Isosorbide 5-mononitrate (TY-10368) の心不全に対する急性効果の検討. 薬理と治療 12: 3529-3535, 1984
- 13) 田中啓治, 高田加寿子, 福岡長知ら: Isosorbide 5-mononitrate (TY-10368) のうっ血性心不全に対する効果. Isosorbide dinitrate との比較. 心臓 18: 1180-1187, 1986
- 14) Mangion NJ, Glasser SP: Phenomenon of nitrate tolerance. Am Heart J 128: 137-146, 1994
- 15) Gersh BJ, Braunwald E, Rutherford JD: Chronic coronary artery disease. In Braunwald E (ed.): Heart Disease (5th ed), Philadelphia, Saunders, 1996, pp.1302-1304
- 16) Rudolph W, Dischinger G et al: When does nitrate tolerance develop? What dosages and which intervals are necessary to ensure maintained effectiveness? Eur Heart J 9(Suppl. A): 63-72, 1988