透析患者へのリドカインテープ貼付における 保湿剤前処置の影響

高井 靖^{*1}, 木村匡男², 松尾浩司³, の村信介³, 八重徹司⁴, 大井一弥⁴
三重ハートセンター薬局¹, 鈴鹿回生病院薬剤管理課²
鈴鹿回生病院腎臓内科³, 鈴鹿医療科学大学薬学部⁴

Influence of Pre-treated Moisturizer on the Application of Lidocaine Tape for Patients Undergoing Dialysis

Yasushi Takai^{*1}, Masao Kimura², Hiroshi Matsuo³, Shinsuke Nomura³,
Tetsuji Yae⁴ and Kazuya Ooi⁴

Department of Pharmacy, Mie-Heart Center Hospital¹,

Department of Pharmacy, Suzuka Kaisei Hospital²,

Department of Nephrology, Suzuka Kaisei Hospital³,

Department of Pharmaceutical Sciences, Suzuka University of Medical Science⁴

〔 Received August 8, 2015 〕
〔 Accepted October 6, 2015 〕

The study was performed to evaluate the effects of pre-treated heparinoid lotion on the adhesion (peeling force), amount of stripped stratum corneum and drug release rate from of lidocaine tape in patients undergoing dialysis. The subjects consisted of 10 males and 6 females (mean age: 65.8 ± 13.6 years). The application of heparinoid lotion significantly elevated the water content of the stratum corneum. The application of lidocaine tape in hydrated skin induced by heparinoid lotion significantly reduced the amount of stripped stratum corneum without influencing peeling force. The release rate from the patch showed a tendency to increase in hydrated skin induced by heparinoid lotion. These results suggest that the usability of lidocaine tape is improved by pre-treatment of heparinoid lotion.

Key words — lidocaine tape, abrasion, water content of the stratum corneum, adhesive force, heparinoid lotion

緒 言

現在、我が国では2014年12月現在、319,388人の慢性透析患者がいるというデータがある（日本透析医学会）。血液透析では、施行ごとにシャント部位へ穿刺を行うが、それによる疼痛は患者に大きな負担となる。穿刺時の疼痛対策として局所麻酔薬であるリドカインテープが広く用いられている。しかし透析患者では、一般的に乾燥皮膚¹⁾であるため、健康成人に比して製剤の粘着力が低下することが経験的に知られており、主成分であるリドカインの経皮吸収が低下することが予想さ

れる。実際に、実験的に作製された乾燥皮膚ラットにおいて、薬物の吸収性が低下することが報告されている。²⁾ また、ブタ皮膚を用いた *in vitro* 試験において、水和した皮膚でのリドカインテープの薬物皮膚透過性の促進が示唆されている。³⁾ このように、乾燥皮膚による皮膚からの薬物吸収性の低下は、水和した皮膚により改善されることが期待できるが、一方で、脱脂綿等による水和は煩雑でありスタッフや患者への負担となる。そこで、我々は、水和に代わる代替方法として、すでに臨床現場で汎用されている保湿剤をリドカインテープ投与前に処置することの妥当性につき検証した。

*〒515-0302 三重県多気郡明和町大字大淀2227-1

方 法

1. 試験施設と被験者

この試験は、社会医療法人峰和会鈴鹿回生病院で透析施行中の患者を対象とし、本研究を説明して文書で同意が得られた患者について試験を行った。

2. 試験物質

試験物質として、現在市販されているヘパリン類似物質ローション 0.3%「ニプロ」およびリドカインテープ 18 mg「ニプロ」を使用した。ヘパリン類似物質ローションは、薬効成分であるヘパリン類似物質 0.3%を含み、その他の添加剤としてカルボキシビニルポリマー、ヒプロメロース、1,3-ブチレングリコール、濃グリセリン、ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール、トリエタノールアミン等が配合されている。また、リドカインテープは、アクリル系粘着剤に 15 cm^2 あたり 18 mg のリドカインが配合されている。

3. 試験デザイン

(1) 試験 1

試験 1 は、Fig 1 に示した手順で実施した。透

析患者前腕部内側を各 $20 \times 35 \text{ mm}$ の範囲で 2 区画に区切り、各区画の角層水分量を SKICON-200 (アイ・ビー・エス(株), 大阪) を用いて測定した。ヘパリン類似物質ローション $5 \mu\text{L}$ を均一に塗布し、1 区画は無処置とした。2 分後に、再度、それぞれの区画における角層水分量を測定した。その後、各区画に $20 \times 35 \text{ mm}$ に裁断したリドカインテープを貼付し、30 秒間手で抑えた。剥離力は引張試験機 (CR-200DS, (株)サン科学, 東京) を用い、 300 mm/min の速度で引き剥がした際の力 (g) を測定した。測定終了後、試験物質を回収し、ブリリアントブルー染色により角質剥離量測定を行った。⁴⁾ 具体的に、1%ブリリアントブルー染色液に試験物質を 16 時間浸漬後、流水で染色液を十分に洗い流した。試験製剤を 1%ドデシル硫酸ナトリウム水溶液 3 mL に浸漬し、1 時間超音波照射することで角質細胞中の色素を抽出し、抽出液の吸光度を測定した ($\lambda = 630 \text{ nm}$)。なお、ブランク抽出液は、未貼付製剤を同様の操作により染色、抽出することにより調製した。

(2) 試験 2

試験 2 は、Fig 2 に示した手順で実施した。透析患者前腕部内側を各 $20 \times 35 \text{ mm}$ の範囲で 2 区画に区切り、そのうち 1 区画にヘパリン類似物質

Fig 1 The examination protocol 1
Schematic diagrams of the examination protocol 1.

Fig 2 The examination protocol 2
Schematic diagrams of the examination protocol 2.

ローション 5 μ L を均一に塗布し、1 区画は無処置とした。2 分後に、20 × 35 mm に裁断したリドカインテープを各区画に貼付した。貼付後、1.5～2.0 h に、製剤を剥離し、バイアル瓶に回収した。製剤中薬物残存量を測定し、薬物放出率を算出した。

4. 統計解析

結果は、平均 $\pm$ 標準偏差で示した。角層水分量は、ヘパリン類似物質ローション塗布前の値に対する変化量として示した。また、薬物放出率は、次式のように算出した。

$$\text{薬物放出率(\%)} = \{(\text{投与前の製剤中薬物理論含量}) - (\text{投与後の製剤中薬物残存量})\} / (\text{投与前の製剤中薬物理論含量}) \times 100$$

統計解析は、対応のある Student's *t* 検定を用いて実施し、危険率 5% 未満 ($P < 0.05$) を有意差ありとした。

5. 薬物残存量の測定

回収されたリドカインテープの入ったバイアル瓶に内標準溶液としてパラオキシ安息香酸メチルのメタノール溶液 (5 mg/mL) 1 mL を加え、メタノールで 20 mL とした。30 分間振とうすることで薬物を抽出し、抽出液 1 mL と移動相 4 mL を混和し、ろ過して試料溶液とした。移動相として、リン酸一水素二ナトリウムおよびリン酸を含

む水 / メタノール溶液 (65/35, v/v) を用い、試料溶液中の薬物濃度は、(株)島津製作所 (京都) の HPLC Prominence シリーズ (ポンプ: LC-20AB, 検出器: SPD-M20A, オートインジェクター: SIL-20ACHT, カラムオープン: CTO-20AC, デガッサ: DGU-20A3 より構成) により測定した。また、測定は、分離カラムとして一般財団法人化学物質評価研究機構製 (東京) L-カラム (ODS 5 μ m, 150 × 4.6 mm) を用い、230 nm の測定波長で行った。

6. 倫理委員会

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、社会医療法人峰和会鈴鹿回生病院の倫理委員会にて承認 (承認番号 26-17) を得て実施した。

結 果

1. 患者背景

本研究は、2015 年 1 月 28 日に鈴鹿回生病院で行われた。登録患者は 16 名 (男性 10 名 62.5%) で平均年齢は 65.8 $\pm$ 13.6 歳であった。

(1) 試験 1

透析患者にヘパリン類似物質ローションを塗布した際の角層水分量の変化を **Fig 3** に示した。角層水分量を指標とした初期皮膚伝導率 (conductance)

Fig 3 Change in skin moisture after application of heparinoid lotion

Data are mean $\pm$ SD values for sixteen volunteers. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs un-treatment.

は、男性患者平均 $60.60 \pm 35.36 \mu\text{S}$ 、女性患者平均 $70.00 \pm 18.25 \mu\text{S}$ および総数平均 $64.13 \pm 29.72 \mu\text{S}$ であった。これに対し、ヘパリン類似物質ローションを塗布した区画での初期値からの皮膚伝導率変化は、男性平均 $150.70 \pm 127.50\%$ 、女性平均 $297.83 \pm 191.28\%$ および総数平均 $205.88 \pm 165.42\%$ となり、無処置区画の伝導率変化（それぞれ -17.20 ± 29.00 , -6.67 ± 18.67 および $-13.25 \pm 25.47\%$ ）に比して有意に高値を示した。両区画にリドカインテープを貼付した際のテープ剤の剥離力変化を **Fig 4** に示した。無処置およびヘパリン類似物質ローションを前処置した区画にリドカインテープを貼付した際のテープ剤の剥離力は、それぞれ男性患者平均 23.05 ± 8.31 および $21.60 \pm 6.05 \text{ g}$ 、女性患者平均 30.27 ± 14.30 および $27.82 \pm 4.98 \text{ g}$ 、総数平均 25.76 ± 11.07 および $23.93 \pm 6.32 \text{ g}$ となり、ヘパリン類似物質ローションの前処置による粘着力への明確な影響は観察されなかった。本試験において剥離されたテープ剤に付着した角質量の測定結果を **Fig 5** に示した。無処置区画およびヘパリン類似物質ローション前処置区画に貼付されたリドカインテープの角質剥離量（吸光度）は、それぞれ男性患者平均 0.040 ± 0.031 および 0.026 ± 0.026 、女性患者平均 0.043 ± 0.027 および 0.018 ± 0.011 、総数平均 0.041 ± 0.029 および 0.023 ± 0.021 となり、男性では統計

Fig 4 Change in peeling force of lidocaine tape after application of heparinoid lotion

Data are mean $\pm$ SD values for sixteen volunteers.

Fig 5 Effects of skin hydration by heparinoid lotion on amounts of stripped stratum corneum with lidocaine tape

Data are mean $\pm$ SD values for sixteen volunteers. * $P < 0.05$ vs un-treatment.

学的な有意性は確認されなかったが、女性および総数において、ヘパリン類似物質ローションを前処置された区画において角質剥離量の有意な低下が確認された。

(2) 試験 2

ヘパリン類似物質ローション前処置によるリドカインテープ剤からの薬物放出性への影響を検討した結果を **Fig 6** に示した。無処置区画およびヘパリン類似物質ローションを塗布した区画にリドカインテープを貼付した際の薬物放出率は、それ

Fig 6 Effects of skin hydration by heparinoid lotion on release rate of the drug from lidocaine tape

□ Un-treatment, ■ Heparinoid lotion. A: mean $\pm$ SD values for sixteen volunteers. B: individual data.

ぞれ男性患者平均 4.31 ± 1.69 および $4.74 \pm 1.68\%$ 、女性患者平均 3.05 ± 1.38 および $4.72 \pm 1.95\%$ 、総数平均 3.84 ± 1.65 および $4.73 \pm 1.72\%$ となり、ヘパリン類似物質ローション前処置による統計学的有意性は確認されなかったが、薬物放出率が増加する傾向が認められた (**Fig 6A**)。各患者において薬物放出率を個別に比較した結果、男性 10 例中 6 例で、女性 6 例中 5 例で、総数 16 例中 11 例でヘパリン類似物質ローション前処置によるテープ剤からの薬物放出率の増加が確認された (**Fig 6B**)。

考 察

透析患者は、乾燥皮膚を呈するケースが多く、それに伴う皮膚そう痒症を併発する。⁵⁾ このため、臨床上、乾燥皮膚を緩和することを目的に保湿剤が使用されている。一方で、透析患者には、穿刺時の痛み軽減を目的にリドカインテープが処方さ

れているが、保湿剤を前処置した際のリドカインテープへの影響に関する詳細な検討はこれまで実施されていなかった。本試験は、透析患者へのリドカインテープ剤投与におけるヘパリン類似物質ローション前処置の影響につき、物性面(粘着力)、安全性面(角質剥離量)および有効性面(薬物放出性)より考察することを目的に実施した。

本試験において、ヘパリン類似物質ローションは、皮膚に塗布後、速やかに乾燥し、皮膚表面上での視覚的残存は 2 分以内に確認不能となった。一方で、皮膚表面上での視覚的残存が確認されない状態においても、皮内伝導率の顕著な上昇が認められ、皮膚の水和が確認された。ヘパリン類似物質ローションには、主薬効成分であるヘパリン類似物質のほか、保湿効果が期待されるグリセリンや 1,3-ブチレングリコールが配合されており、薬物およびこれら添加剤が皮膚水和に寄与していると考えられる。^{6,7)}

次に、ヘパリン類似物質ローションの前処置で水合された皮膚へリドカインテープを貼付した際の粘着性、角質剥離量および薬物放出性への影響を確認した。これまでの報告で、皮膚の水和は、乾燥皮膚における薬物の皮膚吸収性を高めることが示唆されている。^{3,8)} 一方で、皮膚への軟膏剤、クリーム剤、ローション剤などの残存は、皮膚に対するテープ剤の接触面積を低下させ、粘着性を低下させることが懸念された。今回、ヘパリン類似物質を前処置した皮膚へのリドカインテープ貼付は、男性および女性透析患者の何れにおいても、粘着性にほとんど影響しないことが確認された。本試験では、リドカインテープ貼付 2 分後に粘着力を評価している。通常、テープ剤は、初期の粘着力が最も低く、その後、経時的に増加し、最高強度に到達することが知られており、⁹⁾ 適用初期での製剤剥離のリスクが最も高いと考えられる。そこで我々は、粘着力の変化を鋭敏に評価することが可能であり、且つ、テープ剤剥離の危険性の最も高い適用初期での評価を実施した。本結果より、ヘパリン類似物質ローションの前処置は、テープ剤の粘着性において、製剤剥離のリスクを高めるものではないと考えられた。

一方、安全性の指標として評価したテープ剤に

よる角質剥離量は、ヘパリン類似物質ローションの前処置により、有意に減少することが確認された。特に、本現象は女性において顕著となる傾向であった。これまでに、発赤やかぶれなどの皮膚刺激性と角質剥離量との間の密接な関係性が報告されている。¹⁰⁾ 透析患者は、乾燥皮膚に起因するそう痒感を訴えるケースが多く、角質剥離による皮膚への物理的刺激は、そう痒感を誘発する危険性を高める。このように、ヘパリン類似物質処置による角質剥離量の減少は皮膚刺激性を誘発するリスクを低下させ、テープ剤の使用性を向上させると考えられる。

乾燥皮膚は、テープ剤の薬物皮膚吸収性を低下させ、皮膚の水和は、薬物吸収性を高めることが示唆されている。^{2,3,7,11)} 本試験においても、ヘパリン類似物質ローションによる皮膚水和は、無処置群に比して、製剤からの薬物放出性を高める傾向を示した。特に、本現象は、女性において顕著に認められた。一方で、本試験における薬物放出性は、製剤剥離後の薬物残存量から算出しており、角質の剥離量に影響を受けた可能性がある。実際に、今回、水和した皮膚への製剤貼付は、角質剥離量を低下させることが確認されており、その現象も同様に女性で顕著となる傾向が示されている。薬物の皮膚からの吸収は、単純拡散により浸透するため、最外層であり、且つ、高い皮膚バリア能を有する角質層において最も薬物濃度が高くなることが知られている。すなわち、本試験で認められた水和による薬物放出量の増加（薬物残存量の減少）は、薬物が高濃度存在する角質剥離量の低下が影響し、結果として、見かけの製剤中薬物残存量が低くなった可能性も考えられる。そのため、ヘパリン類似物質ローションの前処置によるリドカインテープの薬物放出への影響に関しては、角質剥離の影響を受けない試験系により、更に詳細に検討する必要があると考えられた。

以上の結果、ヘパリン類似物質ローションの前処置は、皮膚の保湿性を高めることでリドカインテープによる角質剥離量を減少させることが確認された。本知見は、ヘパリン類似物質ローションの前処置によって透析患者へのリドカインテープの使用性が、高められることを示唆していると考えられる。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 川島 眞, 秋葉 隆, 新田孝作, 透析患者にみられる皮膚症状－特にドライスキンについて－, 腎と透析, 2013, **75**, 275-281.
- 2) 大井一弥, 三谷宜靖, 沼尻幸彦, 森本雍憲, フェンタニルパッチの適切な貼付方法に関する研究, 薬理と治療, 2008, **36**, 589-592.
- 3) Ooi K, Sasaki H, Yoshizawa N, Sugawa T, Kimura S, Ueda H, Numajiri S, Kojima S, Katayama T, Mizutani Y, Morimoto Y, Influence of skin hydration on anesthetic effect of lidocaine tape in hemodialysis patients, *Jpn J Pharm Health Care Sci*, 2008, **34**, 1011-1016.
- 4) Kawamura N, Shinkai N, Yamauchi H, Takayama S, Comparison of poultice-type and tape-type patches containing ketoprofen on human skin irritation, *J Toxicol Sci*, 2003, **28**, 415-425.
- 5) 段野貴一郎, 腎透析のかゆみ, 日本皮膚科学会雑誌, 2005, **115**, 2363-2365.
- 6) 鹿子木宏之, 大森隆司, 最近の保湿研究と保湿剤の開発動向, *Fragr J*, 2005, **33**, 14-19.
- 7) 中島法子, 曾根進吾, 有路智美, 新開規弘, 奥村豊, 高橋 実, 森 剛, 土屋賀生, 山内仁史, 後藤元彰, 川村尚久, ヘパリン類似物質油性クリーム0.3%「ニプロ」の製剤特性, 医学と薬学, 2014, **71**, 2121-2136.
- 8) Björklund S, Engblom J, Thuresson K, Sparr E, Glycerol and urea can be used to increase skin permeability in reduced hydration condition, *Eur J Pharm Sci*, 2013, **50**, 638-645.
- 9) Maillard-Salin DG, Bécourt P, Couaraze G, A study of the adhesive-skin interface: correlation between adhesion and passage of a drug, *Int J Pharm*, 2000, **200**, 121-126.
- 10) 飯塚敏美, 峯岸祥子, 平本 要, 三溝和男, 石塚英夫, 石倉千代治, 虚血性心疾患治療貼付剤による皮膚刺激発現と角質剥離量の関係, 病院薬学, 1998, **24**, 526-532.
- 11) Zhai H, Ebel J, Chatterjee R, Stone KJ, Gartstein V, Juhlin KD, Pelosi A, Maibach HI, Hydration versus skin permeability to nicotines in man, *Skin Res Technol*, 2002, **8**, 13-18.