経時の多段階 Treadmill 運動試験による経皮 吸収 Nitroglycerin (TTS-NTG) の抗狭心 症薬効評価

野 田 省 二^{*1} 外 畑 巖^{*1} 都 築 雅 人^{*1}
横 田 充 弘^{*1} 山 内 一 信^{*1} 宮 口 和 彦^{*2}
都 築 実 紀^{*2} 後 藤 純 規^{*3} 稲 垣 春 夫^{*4}
志 貴 一 仁^{*5} 斎 藤 二 三 夫^{*6} 平 山 治 雄^{*7}

(受付: 1986 年 3 月 10 日) (特別掲載)

Clinical Evaluation of the Antianginal Effects of Transdermal Therapeutic System-Nitroglycerin (TTS-NTG) by the Serial Multistage Treadmill Exercise Testing

Shoji NODA^{*1} Iwao SOTOBATA^{*1} Masato TSUZUKI^{*1}
Mitsuhiro YOKOTA^{*1} Kazunobu YAMAUCHI^{*1} Kazuhiko MIYAGUCHI^{*2}
Jitsuki TSUZUKI^{*2} Junki GOTO^{*3} Haruo INAGAKI^{*4}
Kazuhiro SHIKI^{*5} Fumio SAITO^{*6} and Haruo HIRAYAMA^{*7}

^{*1} First Department of Internal Medicine, Nagoya University
School of Medicine

^{*2} Department of Internal Medicine, Daido Hospital

^{*3} Department of Cardiovascular Medicine, Chubu Hospital of
National Sanatorium

^{*4} Department of Cardiovascular Medicine, Toyota Hospital

^{*5} Department of Cardiovascular Medicine, Okazaki City Hospital

^{*1} 名古屋大学医学部第一内科

〒466 名古屋市昭和区鶴舞町 65

^{*2} 大同病院内科 ^{*3} 国療中部病院循環器科

^{*4} トヨタ病院循環器科 ^{*5} 市立岡崎病院循環器科

^{*6} 愛知県厚生連昭和病院内科 ^{*7} 県西部浜松医療センター循環器科

*⁶ Department of Internal Medicine, Showa Hospital

*⁷ Department of Cardiovascular Medicine, Hamamatsu Medicine
Center

A placebo-controlled study was performed in 13 patients with stable effort angina pectoris in order to evaluate the effect of TTS-NTG on exercise tolerance. Multistage treadmill exercise testing was performed according to the modified Bruce protocol before and 2, 7, and 24 hours after a single topical application of a placebo identical in appearance to the active TTS-NTG at 9 : 30 to 10 : 00 am. One or 2 days later, the exercise testing was repeated on active TTS-NTG at 25 mg/10 cm² or 50 mg/20 cm².

1) In the pre-treatment period, there were no significant differences in exercise duration, pressure- rate product (PRP) , or ST deviation between TTS- NTG placebo/10 cm² and TTS-NTG 25 mg/10 cm². There was no significant difference in exercise duration between placebo/20 cm² and TTS-NTG 50 mg/20 cm², but at the exercise endpoint, TTS-NTG 50 mg/20 cm² increased PRP and tended to increase ST deviations.

2) Both TTS-NTG 25 mg/10 cm² and 50 mg/20 cm² significantly prolonged or tended to prolong exercise duration at 2, 7, and 24 hours after topical application as compared with the control (data from the placebo study of corresponding duration).

3) In comparison with the control, PRP at the endpoint significantly increased or tended to increase with TTS-NTG 50 mg/20 cm², but showed no constant tendency with TTS-NTG 25 mg/10 cm².

4) Active TTS-NTG showed no significant changes in ST deviation at the endpoint as compared with the control.

5) The mean plasma nitroglycerin concentration was maintained within the ranges of 0.29 to 0.34 ng/ml and 0.30 to 0.41 ng/ml during the interval of 2 to 24 hours after a single application of TTS-NTG 25 mg/10 cm² and 50 mg/20 cm², respectively. In one patient in whom the exercise testing was also conducted with TTS-NTG 50 mg/20 cm², the plasma concentration reached a higher level and the exercise duration was much more prolonged as compared with TTS-NTG 25 mg/10 cm².

In conclusion, it was demonstrated that TTS-NTG maintained a constant plasma concentration of nitroglycerin through 24 hours after a single application and improved the exercise tolerance in patients with stable effort angina pectoris. Thus, it is concluded that TTS-NTG is a useful long-acting antianginal agent.

Key words : TTS-NTG, effort angina pectoris, treadmill exercise testing, placebo-controlled study

緒 言

Nitroglycerin (NTG) の舌下投与による抗狭心症効果はよく知られており、確立された治療法とされている。しかし NTG の舌下投与は速やかに効果が発現するため狭心発作の寛解には著効を呈するが、血中消失半減期が著しく短いため持続的な発作予防には適さない。また NTG は内服投与すると肝臓で速やかに代謝される（初回通過効果）ため内服で効果を得るには大量投与が必要とされる。

一方、皮膚に塗布した NTG が経皮的に吸収されて抗狭心症効果を発揮することは古くから知られている¹⁾。近年では nitroglycerin 軟膏や nitroglycerin 貼付薬として狭心発作予防に用いられ²⁾³⁾、その持続的な抗狭心症効果が注目されている。TTS (transdermal therapeutic system)-NTG は NTG 層と皮膚接着面の間に放出制御膜を設けて NTG の単位時間放出量を制御するようにした貼付薬であり⁴⁾、貼付後 24 hr においても安定した血漿 NTG 濃度を維持しうることが報告されている⁵⁾。本研究では、労作狭心症の運動耐容能から見た TTS-NTG 1 回貼付の効果およびその持続時間を placebo 貼付試験を control として treadmill 運動試験を用いて検討したので報告する。

対象と方法

対象：本試験は昭和58年6月から昭和59年2月まで、Tab. 1 に示す施設において実施された。病歴上安静狭心症を有さない労作狭心症患者 15 名（男 12 名，女 3 名，年齢 45～65 歳，平均 55.8 歳）を対象とした（Tab. 2）。心筋梗塞の既往は 4 名に認められた（前壁 1 名，下壁 1 名，後壁 1 名，側壁 1 名）。対象は全例入院患者であり，1 ヶ月間以上狭心発作発現様式に変化の見られない安定労作狭心症であった。本治験開始前に実施した数回の treadmill 運動試験において全例に狭心痛の発現と有意な虚血性 ST-T 変化が観察された。冠動脈造影を施行し得た 13 名では，主要冠動脈の少なくとも一枝以上に 75% 以上の器質的内腔狭窄が認められた。薬効評価に重大な影響を与えると考えられる Ca 拮抗薬， β 遮断薬および持続性有機硝酸薬の使用は本治験開始 24 hr 以上前から中止したが，その他の薬物は試験期間中用法・用量を変更せず継続使用した。狭心発作寛解に NTG あるいは isosorbide dinitrate の舌下使用は可としたが，その場合は次の運動試験実施までに 1.5 hr 以上の間隔をおくこととした。

対象症例 15 名中 1 名（症例 14）は placebo 貼付前と TTS-NTG 貼付前の運動時間差が 120 sec 以上であり再現性が不良と考えられたため、また他の 1 名（症例 15）は運動中止徴候が下肢倦怠感であったため解析対象から除外し，これらの 2

Tab. 1 共同研究施設一覧表

共同研究施設	科 名	担 当 医
名古屋大学	第一内科	外畑 巖*，野田省二**，横田充弘，山内一信 近藤照夫，都築雅人，小出正文，喜多村治郎 谷口直樹
大同病院	内 科	都築実紀，宮口和彦，加藤和重
国立療養所中部病院	循環器科	後藤純規，榎本信雄，高木茂人
トヨタ病院	循環器科	稲垣春夫，上原 晋，古井宏彦
市立岡崎病院	循環器科	伊藤厚士，志貴一仁，前田雅彦，鈴木敏和
昭和病院	内 科	宮垣仁實，石川慎一，斎藤二三夫
県西部浜松医療センター	循環器科	平山治雄，長坂 誠，津田 誠，宮田晴夫

* 世話人 **論文執筆者

Tab. 2 対象患者

症例	患者名	性別	年齢	試験薬	NYHA	心筋梗塞 の既往	冠動脈造影所見	運動試験 プロトコール
1	S.H.	男	54	25mg/10cm ²	II	前壁	RCA 遠位90%、LCX 近位90% LAD 近位99%	1
2	K.F.	男	59	25mg/10cm ²	III	—	LMT 100%	2
3	H.T.	男	52	25mg/10cm ²	II	—	RCA 遠位99% LAD 近位75%	2
4	S.T.	男	57	25mg/10cm ²	II	—	LCX 近位99% LAD 近位90%	2
5	K.M.	男	65	25mg/10cm ²	III	—	RCA 近位90% LAD 近位99%	2
6	U.K.	女	50	25mg/10cm ²	II	—	未施行	1
7	M.I.	男	59	25mg/10cm ² ↓ 50mg/20cm ²	I	側壁	RCA 近位95% LAD 近位90%	2
8	I.K.	男	47	50mg/20cm ²	II	—	LAD 近位100%	1
9	T.N.	女	63	50mg/20cm ²	II	後壁	LCX 近位90%、遠位99%	2
10	H.S.	女	55	50mg/20cm ²	III	—	RCA 近位99%、LMT 50% LAD 近位99%	2
11	Y.K.	男	60	50mg/20cm ²	II	—	LAD 近位75%	1
12	Y.I.	男	45	50mg/20cm ²	I	—	LAD 近位100%	1
13	S.H.	男	58	50mg/20cm ²	III	—	LAD 近位99%	1
14	K.F.	男	49	50mg/20cm ²	II	下壁	RCA 近位100%、LCX 近位100% LAD 近位75%、遠位75%	2
15	M.I.	男	64	50mg/20cm ²	I	—	未施行	2

RCA：右冠動脈 LAD：左冠動脈前下行枝
 LCX：左冠動脈回旋枝 LMT：左冠動脈主幹部

症例14は placebo および TTS-NTG 貼付前運動試験の運動時間差が120secと長く、再現性不良と考えられたため、症例15は運動中止徴候が下肢倦怠感であったため、本研究の解析対象から除外した。

名を除く13名を本研究の解析対象とした。このうちTTS-NTG 25 mg 貼付試験、TTS-NTG 50 mg 貼付試験を実施したのはそれぞれ7名ずつであった（1名（症例7）はTTS-NTG 25 mg 貼付試験に引き続き2日後に50 mg 貼付試験を実施した）。

TTS-NTG 25 mg 貼付試験を実施した7名の冠動脈病変は一枝病変なし、多枝病変6名（未施行1名）であり、TTS-NTG 50 mg 貼付試験を実施した7名では、一枝病変5名、多枝病変2名であった（ $P < 0.05$, Fisherの直接確率計算法）。

試験薬：NTG 25 mg を含有し 10 cm²の貼付面

運動試験の方法：修正 Bruce 法多段階 treadmill 運動試験
 測定項目：心電図（ST 偏位，心拍数）
 血圧
 血漿 NTG 濃度

Fig. 1 試験スケジュール.

Tab. 3 treadmill 運動試験プロトコール

速 度 (mph)	1.0	1.7	2.5	3.4	3.8
傾 斜 (%)	10	10	12	14	14
プロトコール 1		I	II	III	IV
プロトコール 2	I	II	III	IV	

各段階 3 min 間

積を有する TTS-NTG 25 mg/10 cm²と，NTG 50 mg を含有し 20 cm²の貼付面積を有する TTS-NTG 50 mg/20 cm²の 2 種を用いた。Placebo としては 2 種の試験薬と同一貼付面積を有し，これらと識別できない NTG を含有しない貼付剤（placebo 10 cm²および placebo 20 cm²）を用いた。

試験方法：初めに placebo 貼付試験を実施したのち 1～2 日後に TTS-NTG 貼付試験を実施し

た。Placebo および TTS-NTG (25 mg もしくは 50 mg) は午前 9 時 30 分～10 時に右前胸部に貼付し，貼付前（午前 9 時～9 時 30 分），貼付後 2 hr（午前 11 時 30 分～12 時），7 hr（午後 4 時 30 分～5 時），24 hr（翌日午前 9 時～9 時 30 分）にそれぞれ運動試験を実施した。TTS-NTG 貼付時には貼付後 2, 7, 24 hr の運動試験実施直前に血漿 NTG 濃度測定用の採血を行った。食事は午前 7 時 30 分～8 時に軽い朝食を，2 hr 後の第 2

回運動試験終了後に昼食を、7 hr 後の第3回運動試験終了後に夕食を摂らせた。食後は十分な安静時間をとらせるようにした (Fig. 1)。運動試験は修正 Bruce 法 treadmill 方式⁶⁷⁾を用いたが、運動時間が長くなりすぎる、あるいは短くなりすぎるのを避けるために、本治験に組み入れる前にあらかじめ実施した運動試験成績より判定した被験者の運動耐容能に応じて初段階を 1.7 mph 10%、もしくは 1.0 mph 10%とした (Tab. 3)。本治験中は同一患者では同一運動試験方式を用いた。Treadmill 運動試験の運動終点は中等度の胸痛あるいは胸部絞扼感とした。運動試験中はあらかじめ実施した多誘導心電図運動試験で最も強い ST 偏位の見られた誘導を含む 3-6 誘導の連続心電図記録を行い、これより 1 min ごとに心拍数、ST 偏位を求めた。ST 偏位の計測は全運動試験を通じて同一誘導を用い、J 点より 80 msec の点で行った。血圧は左上腕に cuff を巻き、1 min ごとに水銀血圧計にて聴診法で求めた。

血漿 NTG 濃度の測定：ヘパリン加ガラスシリンジを用いて採血後ただちに血漿を分離し、 -40°C で凍結保存した。NTG が採血された血中でも代謝を受けることを考慮し、採血後の操作はすべて 4°C 以下で行い、5 min 以内に完了した。血漿 NTG 濃度は後日チバガイギー研究所にてガスクロマトグラフィ・マススペクトロメトリー法 (GC-MS) で測定した。本研究において血漿 NTG 濃度測定用の採血を実施しえたのは TTS-NTG 25 mg 貼付群 6 名、50 mg 貼付群 6 名であった。

データの解析：運動時間、心拍数、血圧、pressure-rate product (PRP, 心拍数×収縮期血圧) および ST 偏位を解析対象とした。これら諸項目について placebo 貼付試験、TTS-NTG 25 mg 貼付試験および TTS-NTG 50 mg 貼付試験のそれぞれにおける運動試験成績の検討、および placebo 貼付試験と TTS-NTG 貼付試験の時刻対応する運動試験成績の比較検討を行った。運動時間については、患者により運動開始 stage が異なるためすべて 1.7 mph 10% 段階 (Bruce 原法

の初段) から運動終点までの時間として表した。同一患者の 2 回の運動試験で運動時間が異なる場合、運動中の諸指標の比較は運動時間が短い方の運動成績の運動終点までを行った。各計測値の推計学的検定には paired t-test または nonpaired t-test を用い、危険率 5 % 未満を有意とした。

結 果

対象 13 名は placebo および TTS-NTG 貼付前後とも中等度胸痛または胸部絞扼感により運動を終了した。

Placebo 貼付試験：Tab. 4 に placebo 10 cm² および placebo 20 cm² 貼付前および貼付後 2, 7, 24 hr における運動時間の推移と、安静時および運動終点における心拍数、収縮期血圧、PRP, ST 偏位の推移を示す。Placebo 10 cm² 貼付試験においては上記諸指標のいずれも貼付前後で有意変化を示さなかった。Placebo 20 cm² 貼付試験においては貼付後 7 および 24 hr の運動終点心拍数が貼付前に比しそれぞれ 6.0 ± 1.3 拍/分 (平均±標準誤差, 以下同じ) ($P < 0.01$) および 6.4 ± 1.4 拍/分 ($P < 0.01$) 増加したが、これ以外の項目は貼付前後で有意変化を示さなかった。

TTS-NTG 25 mg 貼付試験：Tab. 5 左に TTS-NTG 25 mg 貼付前および貼付後 24 hr までの運動時間の推移と、安静時および運動終点における心拍数、収縮期血圧、PRP, ST 偏位の推移を示す。運動時間は貼付前の 266.9 ± 33.3 sec に比し貼付後には 2 hr 325.0 ± 28.5 sec ($P < 0.05$)、7 hr 324.6 ± 33.6 sec ($P < 0.05$)、24 hr 323.0 ± 24.0 sec ($P < 0.05$) といずれも有意に延長した。安静時においては心拍数、収縮期血圧、PRP, ST 偏位はいずれも貼付前後で有意変化を示さなかった。運動終点では心拍数が貼付前に比し貼付後 2 hr で 8.4 ± 3.0 拍/分増加 ($P < 0.05$)、7 hr で 8.4 ± 2.3 拍/分増加 ($P < 0.05$)、24 hr で 8.9 ± 2.3 拍/分増加 ($P < 0.01$) し、これらの心拍数増加はすべて有意であったが、これ以外の項目は貼付前後で有意変化を示さなかった。

TTS-NTG 50 mg 貼付試験：Tab. 5 右に

Tab. 4 Placebo 貼付試験 (placebo 10 cm² 群: 左表, placebo 20 cm² 群: 右表)

Mean±SE.

	貼付前	placebo 10cm ² 貼付後				貼付前	placebo 20cm ² 貼付後		
		2時間(N=7)	7時間(N=7)	24時間(N=7)			2時間(N=7)	7時間(N=7)	24時間(N=7)
運動時間(sec)	0時間(N=7)	256.7±36.4	265.6±44.2	278.1±29.1	運動時間(秒)	0時間(N=7)	321.3±49.0	297.3±47.3	326.9±42.7
心拍数(拍/分)	59.1±4.4	59.9±3.5	57.9±2.8	59.1±3.1	心拍数(拍/分)	64.6±4.1	66.7±4.1	63.0±3.5	62.7±3.2
安静時収縮期血圧(mmHg)	131.4±8.5	138.6±11.2	135.1±6.5	131.4±10.2	安静時収縮期血圧(mmHg)	138.6±8.9	138.3±9.5	142.9±8.9	139.4±8.1
P R P (×10 ³)	79.0±9.3	82.8±7.6	78.5±6.2	79.4±9.6	P R P (×10 ³)	90.4±9.7	92.8±9.9	91.1±9.6	88.5±8.8
S T 偏位 (mV)	-0.09±0.03	-0.06±0.02	-0.06±0.02	-0.06±0.02	S T 偏位 (mV)	-0.04±0.03	-0.04±0.02	-0.04±0.02	-0.03±0.02
心拍数(拍/分)	107.3±6.5	106.7±6.4	108.3±6.2	108.6±6.3	心拍数(拍/分)	106.7±3.6	109.1±3.8	112.7±3.1	113.1±3.9
運動終点収縮期血圧(mmHg)	149.1±10.9	146.6±15.7	138.0±13.6	150.0±12.9	運動終点収縮期血圧(mmHg)	164.9±6.6	157.1±14.2	167.7±8.7	160.09±7.3
P R P (×10 ³)	160.5±14.7	157.1±20.1	149.7±17.8	164.8±18.7	P R P (×10 ³)	176.2±10.0	173.1±18.8	189.5±12.5	182.8±12.2
S T 偏位 (mV)	-0.24±0.05	-0.22±0.03	-0.24±0.03	-0.24±0.04	S T 偏位 (mV)	-0.14±0.03	-0.14±0.03	-0.17±0.03	-0.17±0.05

貼付前値との paired t-test : * P<0.05, ** P<0.01

Tab. 5 TTS-NTG 貼付試験 (TTS-NTG 25 mg/10 cm² 群 : 左表, TTS-NTG 50 mg/20 cm² 群 : 右表)

Mean±SE

		貼 付 前 0 時間 (N=7)	TTS-NTG 25mg/10cm ² 貼 付 後				貼 付 前 0 時間 (N=7)	TTS-NTG 50mg/20cm ² 貼 付 後		
			2 時間 (N=7)	7 時間 (N=7)	24時間 (N=7)			2 時間 (N=7)	7 時間 (N=7)	24時間 (N=7)
運 動 時 間 (sec)	運 動 時 間 (秒)	266.9±33.3	325.0±28.5	324.6±33.6	323.0±24.0	運 動 時 間 (秒)	312.7±36.0	417.4±50.8	373.7±57.1	372.7±33.2
	心 拍 数 (拍/分)	58.3±3.6	61.1±3.1	62.7±5.5	60.3±3.7	心 拍 数 (拍/分)	65.0±5.0	65.7±4.9	71.7±6.5	67.1±3.4
安 静 時 収 縮 期 血 圧 (mmHg)	安 静 時 収 縮 期 血 圧 (mmHg)	130.6±7.1	123.1±10.3	125.1±9.2	126.9±10.4	安 静 時 収 縮 期 血 圧 (mmHg)	141.1±7.2	127.7±8.1	134.3±5.9	129.4±7.0
	P R P (×10 ²)	76.7±7.3	76.6±9.3	80.5±11.3	78.1±10.0	P R P (×10 ²)	92.6±9.7	85.2±10.5	98.2±12.9	88.0±8.3
	S T 偏 位 (mV)	-0.08±0.03	-0.08±0.02	-0.07±0.03	-0.09±0.03	S T 偏 位 (mV)	-0.06±0.03	-0.04±0.02	-0.04±0.03	-0.04±0.03
	心 拍 数 (拍/分)	102.6±5.4	111.0±5.2	111.0±5.7	111.4±5.1	心 拍 数 (拍/分)	114.9±3.0	122.9±2.9	118.7±4.8	115.0±3.8
運 動 終 点 収 縮 期 血 圧 (mmHg)	運 動 終 点 収 縮 期 血 圧 (mmHg)	141.4±15.2	143.7±14.6	145.7±14.1	141.7±15.8	運 動 終 点 収 縮 期 血 圧 (mmHg)	170.9±9.3	163.7±11.3	168.3±9.6	167.4±9.5
	P R P (×10 ²)	145.8±17.9	157.5±14.2	162.4±19.0	159.4±20.7	P R P (×10 ²)	196.6±12.5	202.2±16.8	200.9±16.0	193.8±15.0
	S T 偏 位 (mV)	-0.25±0.04	-0.24±0.04	-0.24±0.03	-0.26±0.05	S T 偏 位 (mV)	-0.19±0.06	-0.16±0.04	-0.18±0.05	-0.17±0.06

貼付前値との paired t-test : * P<0.05, ** P<0.01

Fig. 2 Placebo 貼付運動試験と TTS-NTG 貼付運動試験の運動時間の比較. (TTS-NTG 25 mg/10 cm² : 左図, TTS-NTG 50 mg/20 cm² : 右図)

Fig. 3 安静時および運動終点における心拍数, 収縮期血圧, PRP, ST 偏位—TTS-NTG 25 mg/10 cm² 貼付運動試験と placebo 貼付運動試験との比較—.

Fig. 4 安静時および運動終点における心拍数, 収縮期血圧, PRP, ST 偏位—TTS-NTG 50 mg/20 cm² 貼付運動試験と placebo 貼付運動試験との比較—.

TTS-NTG 50 mg 貼付前および貼付後 24 hr までの運動時間の推移と、安静時および運動終点における心拍数、収縮期血圧、PRP、ST 偏位の推移を示す。運動時間は貼付前 312.7 ± 36.0 sec に比し貼付後は 2 hr 417.4 ± 50.8 sec ($P < 0.01$), 7 hr 373.7 ± 57.1 sec, 24 hr 342.7 ± 33.2 sec ($P < 0.01$) と延長もしくは延長傾向を示した。安静時においては収縮期血圧が貼付前に比し貼付後 2 hr で -13.4 ± 1.4 mmHg ($P < 0.01$), 7 hr で -6.9 ± 3.5 mmHg, 24 hr で -11.7 ± 2.7 mmHg ($P < 0.01$) と低下もしくは低下傾向を示したが、心拍数は貼付前後で有意変化を示さなかった。運動終点では貼付後 2 hr の心拍数が貼付前に比し有意

に増加 ($+8.0 \pm 2.5$ 拍/分, $P < 0.05$) した以外、収縮期血圧、PRP、ST 偏位のいずれも貼付前後で有意変化を示さなかった。

TTS-NTG 貼付試験と placebo 貼付試験の比較：TTS-NTG 貼付運動試験と時刻対応する placebo 貼付運動試験の運動時間の比較を Fig. 2 に示す。TTS-NTG 25 mg 貼付運動試験、TTS-NTG 50 mg 貼付運動試験ともに貼付前では placebo 貼付運動試験に比し有意差を示さなかったが、TTS-NTG 25 mg 貼付後は 7 hr ($+59.9 \pm 23.0$ sec, $P < 0.05$), 24 hr ($+44.9 \pm 11.1$ sec, $P < 0.01$) で、TTS-NTG 50 mg 貼付後は 2 hr ($+96.1 \pm 16.2$ sec, $P < 0.01$), 7 hr ($+76.4 \pm 18.7$

Fig. 5 TTS-NTG 25 mg/10 cm² 貼付試験に引き続き、TTS-NTG 50 mg/20 cm² 貼付試験を施行した 1 例(症例 7)における血漿 NTG 濃度と ΔExD (TTS-NTG 貼付試験の運動時間—時刻対応する placebo 貼付試験の運動時間) の関係。

図中の肩数字は貼付後の時間を表す。TTS-NTG 50 mg/20 cm² 貼付後は、TTS-NTG 25 mg/10 cm² 貼付後に比し、血漿 NTG 濃度が高値となり、 ΔExD も大となった。

sec, $P < 0.01$) で、いずれも placebo 貼付後に比し、有意に運動時間が延長した。Fig. 3 および Fig. 4 は、安静時および運動終点における心拍数、収縮期血圧、PRP、ST 偏位について TTS-NTG 貼付運動試験と placebo 貼付運動試験とを比較したものである。TTS-NTG 25 mg 貼付運動試験と placebo 貼付運動試験との比較を Fig. 3 に、TTS-NTG 50 mg 貼付運動試験と placebo 貼付運動試験の比較を Fig. 4 に示す。貼付前において、TTS-NTG 25 mg 貼付運動試験と placebo 貼付運動試験とは安静時および運動終点の各指標とも全般に良い再現性を示したが、TTS-NTG 50 mg 貼付運動試験では placebo 貼付運動試験に比し運動終点心拍数、PRP が有意に増加し、運動終点 ST 偏位が大なる傾向にあった。貼付後は TTS-NTG 貼付後の安静時収縮期血圧が低下もしくは低下傾向を示し、TTS-NTG 50 mg 貼付後 2 hr の運動終点心拍数および 24 hr の運動終点

PRP が有意に増加したが、ST 偏位は安静時、運動終点ともに有意差を示さなかった。

TTS-NTG 25 mg 貼付試験と TTS-NTG 50 mg 貼付試験の比較：Placebo 10 cm²貼付前運動試験においては、placebo 20 cm²貼付前運動試験に比し運動時間が短い傾向にあり、運動終点 ST 偏位が大なる傾向にあった。TTS-NTG 25 mg 貼付前運動試験においても、TTS-NTG 50 mg 貼付前運動試験に比し運動時間が短い傾向にあり、運動終点 ST 偏位が大なる傾向にあった。TTS-NTG 25 mg および TTS-NTG 50 mg 貼付試験の ΔExD (Δ exercise duration, TTS-NTG 貼付試験の運動時間－時刻対応する placebo 貼付試験の運動時間) は、どの時点においても両貼付試験間で有意差を示さなかった。

血漿 NTG 濃度と treadmill 運動時間：TTS-NTG 25 mg 1 回貼付後の血漿 NTG 濃度は貼付後 2 hr 0.34 ± 0.06 ng/ml, 7 hr 0.29 ± 0.05 ng/ml, 24 hr 0.31 ± 0.05 ng/ml

Fig. 6 ΔExD (TTS-NTG 貼付運動試験の運動時間－placebo 貼付運動試験の運動時間) と血漿 NTG 濃度の推移。

(左図：TTS-NTG 25 mg/10 cm² 群，右図：TTS-NTG 50 mg/20 cm² 群)

Fig. 7 TTS-NTG 25 mg/10 cm² 貼付前後の運動試験の 1 例 (症例 2).

横軸は多段階 treadmill 法による運動時および回復期の時間を, 縦軸は心拍数, 収縮期血圧, PRP および ST 偏位を示す.

図中の——は TTS-NTG 25 mg/10 cm² 貼付前, - - - は貼付後 2 hr, - · - · - は貼付後 7 hr および - · - · - は貼付後 24 hr の成績の推移を表す.

貼付前に比し, 貼付後各時間で運動時間の延長と同一運動時における ST 偏位の改善および心拍数, 収縮期血圧, PRP の低下が示される.

ml, 24 hr 0.31 ± 0.05 ng/ml であり, TTS-NTG 50 mg 1 回貼付後の血漿 NTG 濃度は貼付後 2 hr 0.41 ± 0.15 ng/ml, 7 hr 0.41 ± 0.07 ng/ml, 24 hr 0.30 ± 0.07 ng/ml であった. Fig. 5 に TTS-NTG 25 mg 貼付試験実施 2 日後に TTS-NTG 50 mg 貼付試験を実施した 1 例 (症例 7) の血漿 NTG 濃度と Δ ExD の関係を示す. TTS-NTG 25 mg 貼付時には血漿 NTG 濃度は低く, Δ ExD は小であったが, TTS-NTG 50 mg 貼付時には血漿 NTG 濃度が高値となり, Δ ExD も大となった. Fig. 6 に TTS-NTG 25 mg および 50 mg 貼付試験において血漿 NTG 濃度を測定し得た症例における血漿 NTG 濃度推移とそれぞれにおける Δ ExD を示す. 血漿 NTG 濃度は両貼付試験とも貼付後 2 hr から 24 hr までほぼ安定した値を維持し, Δ ExD は血漿 NTG 濃度推移とほぼ類似したパターンを示した.

Fig. 7 に TTS-NTG 25 mg が有効であった 1 例 (症例 2) を示す. Placebo 貼付試験での運動時間は貼付前 176 sec, 貼付後 2 hr 146 sec, 7 hr 157 sec, 24 hr 176 sec であったが, TTS-NTG 25 mg 貼付試験での運動時間は貼付前 191 sec に比し, 貼付後 2 hr 312 sec, 7 hr 297 sec, 24 hr 253 sec へと延長した. 血漿 NTG 濃度は貼付後 2 hr 0.58 ng/ml, 7 hr 0.42 ng/ml, 24 hr 0.43 ng/ml であった. TTS-NTG 25 mg 貼付運動試験において, 運動中の心拍数, 収縮期血圧, PRP および ST 偏位は貼付後に小となる傾向を示したが, 運動終点では心拍数が貼付後に増加傾向を示した以外貼付前後で一定の変化を示さなかった.

なお, TTS-NTG 50 mg/20 cm²貼付群 9 名中軽度の紅斑が 1 名に, 頭痛が 3 名 (軽度 2 名, 中等度 1 名) に発現した. 頭痛を訴えた 3 名中 2 名には鎮痛薬の投与を要したが, 試験の続行は可能であり, 試験終了後 TTS-NTG を除去することにより消失した. TTS-NTG 25 mg/10cm²貼付群 7 名では副作用の発現は認められなかった.

考 案

1) Treadmill 運動試験による抗狭心症薬効評価

従来, 抗狭心症薬の薬効評価は, 試験薬投与前後数週間における狭心発作回数および有機硝酸薬舌下錠数を指標として行われてきたが, この方法は被験者の体調, 身体活動レベルおよび環境因子の変動等により影響を受けるため客観性および再現性に問題があり, 薬効評価に正確さを欠くとされる. 従来の方法のこうした欠点を排除するため, 最近では試験薬投与前後の運動試験成績を指標とする抗狭心症薬効評価法⁸⁹⁾が普及しつつある. しかし, 狭心症患者の運動耐容能の日内変動⁹⁾や運動試験に対する慣れの度合¹⁰⁾等が運動試験成績に影響することが知られており, 単に試験薬投与前に比し投与後の運動時間が延長しても, それがただちに試験薬の薬効であるとは断定できない. そこで著者らは治験開始前に数回以上の treadmill 運動試験を行い, treadmill 運動試験に十分慣れさせた後に試験薬投与試験および同一スケジュールの placebo 投与試験を実施し, 両投与試験成績を時刻対応比較する方法を用いている⁹¹¹⁾. 本研究においてもこの方法を用いた. 本研究の対象は安静狭心症の既往を有さない安定労作狭心症に限定し, TTS-NTG, placebo 両貼付試験の貼付前の treadmill 運動時間差が大きく再現性不良と判定した 1 例, および treadmill 運動試験の運動終点が狭心痛でなかった 1 例を除外することにより対象の均質化を図った. 抗狭心症薬薬効評価のための運動試験プロトコールは 3~6 min の運動時間で狭心痛が誘発されるような多段階漸増方式が良いとされる¹²⁾が, 本研究においては本治験に組み入れる前にあらかじめ実施した運動試験成績より判定した被験者の運動耐容能に応じて初段階を 1.7 mph 10% もしくは 1.0 mph 10% とすることにより貼付前運動試験では全例 3~9 min で中等度胸痛を誘発し得た.

2) 血漿 NTG 濃度と treadmill 運動時間

本研究の対象とした TTS-NTG は NTG の単位時間放出量を制御するようにした貼付薬で, 貼付 1~2 hr 後から 24 hr 後に除去するまで血漿 NTG 濃度をほぼ一定に維持しうることが報告されている⁹⁾. 日本人健康成人男性 11 名を用いて

TTS-NTG 貼付後の血漿 NTG 濃度推移を検討した中島らの報告⁹⁾によれば、TTS-NTG 25 mg/10 cm²を貼付した場合の血漿 NTG 濃度は貼付後 2～24 hr で平均 0.103-0.178 ng/ml であり、TTS-NTG 50 mg/20 cm²を貼付した場合の血漿 NTG 濃度は貼付後 1～24 hr で平均 0.197-0.332 ng/ml であったという。本研究においては中島らの報告に比し TTS-NTG 25 mg/10 cm²貼付時の平均血漿 NTG 濃度が高く、TTS-NTG 50 mg/20 cm²貼付時とほぼ同様の平均血漿 NTG 濃度が観察された。このことは NTG の経皮吸収、代謝に個体差が存在することを示唆するものであり、TTS-NTG 25 mg 貼付試験と TTS-NTG 50 mg 貼付試験とで運動時間の増加度に明らかな差を認めることができなかったことの一因と考えられる。一方、TTS-NTG 25 mg 貼付試験で十分な効果が得られなかったため引き続き TTS-NTG 50 mg 貼付試験を実施した 1 例では、血漿 NTG 濃度の上昇とともに運動時間の増加が認められており、このことは TTS-NTG 1 回貼付による運動時間増加効果がある程度血漿 NTG 濃度に依存することを示唆する。

TTS-NTG 25 mg 貼付試験と TTS-NTG 50 mg 貼付試験とで運動時間の増加度に明らかな差を認めることができなかった点については、TTS-NTG 25 mg 貼付群に多枝病変患者が多く、TTS-NTG 25 mg 貼付前運動試験の運動時間が TTS-NTG 50 mg 貼付前運動試験の運動時間に比し短い傾向にあったこと等、両貼付試験の対象患者が均質でなかったことも一因と考えられる。

有機硝酸薬耐性については耐性ありとする報告¹³⁾、耐性なしとする報告¹⁴⁾があり議論がなされているが、大量を連続使用した場合に耐性が現れやすいとする意見が多い¹⁵⁾。最近、Parker ら¹⁶⁾は安定労作狭心症患者に NTG patch を 1 回貼付し、貼付後 2、4 hr の treadmill 運動時間は有意に増加したが、24 hr では血漿 NTG 濃度が高く維持されたにもかかわらず placebo 貼付時とほぼ同等の treadmill 運動時間であったと報告した。本研究においては、TTS-NTG 25 mg は 1 回貼付後 24

hr まで安定した血漿 NTG 濃度および運動時間増加効果を維持したが、TTS-NTG 50 mg は 1 回貼付後 24 hr までほぼ安定した血漿 NTG 濃度を維持したにもかかわらず、その貼付後 24 hr の Δ ExD は貼付前の Δ ExD に近づく傾向を示した。このことは TTS-NTG 50 mg 貼付により急速な NTG 耐性が生じたという可能性を示唆するが、前記のごとく TTS-NTG 25 mg 貼付試験と TTS-NTG 50 mg 貼付試験とでほぼ同様の血漿 NTG 濃度推移が観察されており、この NTG 耐性の問題については、なお今後の検討が必要と思われる。

3) TTS-NTG の心拍数、血圧、ST 偏位に及ぼす影響

本研究においては TTS-NTG 50 mg 貼付前運動試験の運動終点心拍数および PRP が placebo 貼付時に比し有意に増加したが、運動終点 ST 偏位も placebo 貼付前運動試験に比し TTS-NTG 50 mg 貼付前運動試験で大なる傾向にあった。このことは TTS-NTG 50 mg 貼付前運動試験が placebo 貼付前運動試験に比し過負荷であった可能性を示唆するものと考えられる。これ以外の TTS-NTG 50 mg 貼付後および TTS-NTG 25 mg 貼付試験のすべてでは、運動終点 ST 偏位は対応する placebo 貼付試験の運動終点 ST 偏位とほぼ同等であり、ST 偏位が心筋虚血の程度の指標となり得るとすれば、対応する TTS-NTG、placebo 貼付運動試験間ではほぼ同等の心筋虚血が誘発されたものと考えられる。TTS-NTG 貼付後は時刻対応する placebo 貼付時に比し全般に安静時収縮期血圧が低下傾向を示し、運動終点心拍数、PRP が増加傾向を示した。これらは有機硝酸薬の運動試験に及ぼす影響を検討した過去の報告⁹⁾¹⁷⁾¹⁸⁾に一致する。

まとめ

安定労作狭心症患者 13 名に placebo および TTS-NTG を 1 回貼付し、それぞれ貼付前、貼付後 2、7、24 hr に中等度胸痛を運動終点とする多段階 treadmill 運動試験を施行し、TTS-NTG

貼付運動試験成績を時刻対応する placebo 貼付運動試験成績 (control) と比較検討した。試験薬として TTS-NTG 25 mg/10 cm² および 50 mg/20 cm² の 2 種を用いた。

1) Placebo および TTS-NTG 25 mg 貼付前運動試験間では運動時間, pressure-rate product (PRP) および ST 偏位のいずれも有意差を示さなかった。Placebo および TTS-NTG 50 mg 貼付前運動試験間では運動時間は有意差を示さなかったが, 後者では前者に比し運動終点 PRP が増加し, 運動終点 ST 偏位が大なる傾向にあった。

2) TTS-NTG 貼付後の運動時間は 25 mg 貼付運動試験では control に比し, 貼付後 7, 24 hr で有意に延長 (それぞれ $P < 0.05$, $P < 0.01$) し, 50 mg 貼付運動試験では control に比し貼付後 2, 7 hr で有意に延長 (ともに $P < 0.01$) した。

3) TTS-NTG 貼付後の運動終点 PRP は 50 mg 貼付運動試験では control に比し増加もしくは増加傾向を示したが, 25 mg 貼付運動試験では一定の傾向を示さなかった。

4) TTS-NTG 貼付後の運動終点 ST 偏位はどの時刻においても control に比し有意差を示さなかった。

5) TTS-NTG 25 mg/10 cm² および 50 mg/20 cm² 1 回貼付後の平均血漿 NTG 濃度はそれぞれ 0.29~0.34 ng/ml および 0.30~0.41 ng/ml であり, 両者とも 1 回貼付後 24 hr まで安定した血漿 NTG 濃度を維持した。TTS-NTG 25 mg 貼付運動試験の 2 日後に 50 mg 貼付運動試験を実施した 1 例では後者で血漿 NTG 濃度が高値となるとともに運動時間が著しく延長した。

以上より, TTS-NTG は 1 回貼付後 24 hr まで安定した血漿 NTG 濃度を維持し, 労作狭心症患者の運動耐容能を改善することが示され, 臨床上有用な抗狭心症貼付薬であると考えられた。

なお, 本論文の要旨は第 5 回日本臨床薬理学会において発表した。

文 献

1) Davis, J. A. and Wiesel, B. H. : The treatment

- of angina pectoris with a nitroglycerin ointment. *Am. J. Med. Sci.*, 230 : 259-263 (1955).
- 2) Karsh, D. L., Umbach R. E., Cohen L. S. et al. : Prolonged benefit of nitroglycerin ointment on exercise tolerance in patients with angina pectoris. *Am. Heart J.*, 96 : 587-595 (1978).
- 3) Scardi S., Pivotti, S., Fonda, F. et al. : Effect of a transdermal therapeutic system containing nitroglycerin on exercise capacity in patients with angina pectoris. *Am. Heart J.*, 110 : 546-551 (1985).
- 4) Müller, P., Imhof, P. R., Burkart, F. et al. : Human pharmacological studies of a new transdermal system containing nitroglycerin. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 22 : 473-480 (1982).
- 5) 中島光好, 植松俊彦, 橋本久邦ほか : TTS-NTG の臨床第 1 相試験. *臨床薬理*, 16 : 375-384 (1985).
- 6) Sotobata I., Shino T., Kondo T. et al. : Work intensities of different modes of exercise testings in clinical use. *Jpn. Circ. J.*, 43 : 161-169 (1979).
- 7) 外畑 巖, 志野友義 : Treadmill 運動負荷試験. 水野 康, 福田市蔵 (編) : 循環器負荷試験法, 理論と実際, 第 1 版. 診断と治療社, 東京, pp. 172-198 (1978).
- 8) 外畑 巖, 近藤照夫, 野田省二ほか : 運動試験における抗狭心症薬の臨床的薬効評価. *医学と薬学*, 11 : 33-40 (1984).
- 9) 外畑 巖, 野田省二, 加藤加重ほか : 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).
- 10) MacAlpin, R. N. and Kattus, A. A. : Adaptation to exercise in angina pectoris : the electrocardiogram during treadmill walking and coronary angiographic findings. *Circulation*, 33 : 183-201 (1966).
- 11) 外畑 巖, 野田省二, 谷口直樹ほか : Treadmill 運動試験における Nifedipine 持効性製剤 (KB-1712) の抗労作狭心症効果の評価. *臨床薬理*, 16 : 735-748 (1985).
- 12) Redwood, D. R., Rosing, D. R., Goldstein, R. E. et al. : Importance of the design of an exercise protocol in the evaluation of patients with angina pectoris. *Circulation*, 43 : 618-628 (1971).
- 13) Thadani, U., Fung, H. L., Darke, A. C. et al. : Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris : Comparison of duration of action and dose-

- response relation during acute and sustained therapy. *Am. J. Cardiol.*, **49** : 411-419 (1982).
- 14) Lee, G., Mason, D. T., Amsterdam, E. A. et al. : Antianginal efficacy of oral therapy with isosorbide dinitrate capsules—prolonged benefit shown by exercise testing in patients with ischemic heart disease. *Chest*, **73** : 327-332 (1978).
 - 15) Silber, S. : Nitrattoleranz : Pro und Contra. *Dtsch. Med. Wsch.*, **109** : 1124-1132 (1984).
 - 16) Parker, J. O. and Fung, H. L. : Transdermal nitroglycerin in angina pectoris. *Am. J. Cardiol.*, **54** : 471-476 (1984).
 - 17) 近藤照夫, 外畑 巖, 河合直樹ほか : 労作性狭心症における Isosorbide dinitrate 徐放錠 (TY-0031) の運動耐容能に及ぼす効果—Ca 拮抗薬との比較検討—. *現代の診療*, **23** : 395-402 (1981).
 - 18) Clausen, J. P. and Trap-Jensen, J. : Heart rate and blood pressure during exercise in patients with angina pectoris—effects of training and nitroglycerin. *Circulation*, **53** : 436-442 (1976)