A-C bypass 手術症例に isosorbide dinitrate tape を使用した際の血漿中濃度変化

黒田 勤^{*1} 吉原 康博^{*1} 米沢 昭三^{*1}
後藤 武^{*2} 松本 佑志^{*2} 橘 秀夫^{*2}
奥村 勝彦^{*3} 横山 照由^{*4}

(受付: 1989年6月12日)

Changes in Plasma Concentrations after Application of Isosorbide Dinitrate Tape in A-C Bypass Surgical Patients

Tsutomu KURODA^{*1} Yasuhiro YOSHIHARA^{*1} Shozo YONEZAWA^{*1}
Takeshi GOTOH^{*2} Yuji MATSUMOTO^{*2} Hideo TACHIBANA^{*2}
Katsuhiko OKUMURA^{*3} and Teruyoshi YOKOYAMA^{*4}

^{*1} Department of Pharmacy, Miki City Hospital, 58-1 Kasa, Miki 673-04, Japan

^{*2} Department of Cardiovascular Surgery, Miki City Hospital

^{*3} Hospital Pharmacy, Kobe University, School of Medicine

^{*4} Kyoto Pharmaceutical University

The pharmacokinetics of a tape formulation of isosorbide dinitrate (ISDN) was investigated in aorto-coronary bypass (A-C bypass) surgical patients. Transdermal sustained-release dosage forms of ISDN (Frando Tape®) were applied to 6 patients (ages 42 to 68 yr) with angina pectoris, prior to A-C bypass surgery. The plasma ISDN concentrations and urinary volume of these patients were evaluated before, during, and after cardiac operation.

The mean plasma ISDN concentrations fell from 6.5 ng/ml at the start of the extracorporeal circulation (ECC) to 4.7 ng/ml and 4.1 ng/ml after 15 and 60 min of ECC, respectively. Two hr after the end of ECC, however, the mean plasma concentrations of ISDN had risen to 6.8 ng/ml. The forecast of plasma ISDN concentrations after 2 and 6 hr were estimated from the end of ECC by using the population pharmacokinetic analysis.

The calculated concentrations of ISDN were successfully fitted to the observed plasma data. The mean rate of urine flow showed significant correlation with percentage change in plasma ISDN concentration ($P < 0.05$).

From these results, it is concluded that application of ISDN tape before A-C bypass

^{*1} 三木市民病院薬剤部 〒673-04 三木市加佐 58-1

^{*2} 三木市民病院心臓血管外科 ^{*3} 神戸大学医学部付属病院薬剤部 ^{*4} 京都薬科大学病院薬学教室

operation may be useful for drug treatment.

Key words: isosorbide dinitrate, transdermal absorption, aorto-coronary bypass, extra-corporeal circulation, population pharmacokinetics

緒 論

Isosorbide dinitrate (ISDN) は虚血性心疾患に対する治療薬として nitroglycerin とともに広く使用されている。これらの薬物は作用持続時間が短いため、種々の持続性製剤が開発されている。なかでも経皮吸収型の持続性製剤は、経口投与できない患者に対して比較的簡単に投与が可能であるため、開心術の際にも tape 剤や軟膏剤が使用されている。しかし、開心術は心筋保護を目的に低体温で行われ、また末梢循環維持のため血液希釈が行われるなど、手術患者は通常と異なった状態下におかれるため薬物の体内動態も変化すると考えられるが、開心術時の薬物動態についての詳細な報告はほとんどない。

著者らは aorto-coronary bypass (A-C bypass) 手術症例に経皮吸収型持続性製剤の ISDN tape を術前から貼付した場合の、術中術後にわたる血漿中 ISDN の体内動態の変化について検討したので報告する。

対象および方法

1. 被験者

三木市民病院心臓血管外科で狭心症と診断され、A-C bypass 手術が施行された6例（男性5例、女性1例）を対象患者とした。年齢は $58.8 \pm$

9.4 歳、手術時間は 362.0 ± 121.3 min、手術の内訳は1本 bypass が4例、2本 bypass が1例、4本 bypass が1例で、体外循環時間は 141.7 ± 61.4 分、手術中の輸液量は 1775.0 ± 557.4 ml であった。

田中らの報告¹⁾で、健常人に ISDN tape を貼付した後の血漿中 ISDN 濃度は約6時間後にプラトーとなることが示されていることから、tape 貼付後6時間前後に体外循環が開始された症例 (5.50 ± 0.62 時間) を対象患者とした。

手術患者のプロフィールは Tab. 1 に示すとおりであった。

2. 試験薬剤

ポリエステル系フィルムを支持体とし、アクリル酸エステル系粘着剤層中に1枚 ($7.1 \text{ cm} \times 7.1 \text{ cm}$) 当り日本薬局方硝酸イソソルビド 40 mg を含有するフランドルテープ S® (トアエイヨー(株)) を用いた。この製剤は従来のフランドルテープと比較して、生物学的には同等であるが、1/2 の面積で厚みも薄くなっており臨床上的有用性がより高められている²⁾。

3. 試験方法

手術患者の前投薬として scopolamine hydrobromide 0.5 mg, morphine hydrochloride 10 mg の筋注が、麻酔導入時に fentanyl citrate 2~6 mg, pancuronium bromide 8 mg, diazepam 10 mg の静

Tab. 1 A-C bypass 手術患者プロフィール

症例 No.	年齢 (歳)	性別	身長 (cm)	体重 (kg)	bypass 本数	手術時間 (min)	体外循環時間 (min)	手術中輸液量 (ml)
1	55	M	164.4	54.5	1本	285	115	1,450
2	61	M	156.0	59.0	1本	455	185	2,150
3	61	M	162.0	57.0	1本	260	110	1,400
4	68	M	159.0	65.5	1本	320	104	1,400
5	66	F	155.0	60.0	4本	565	247	1,500
6	42	M	169.0	68.0	2本	287	89	2,750
mean	58.8	—	160.9	60.7	—	362.0	141.7	1,775.0
S. D.	9.4	—	5.3	5.1	—	121.3	61.4	557.4

注が用いられた。麻酔維持には笑気、酸素が使用された。体外循環は定常流の希釈体外循環で、希釈液は lactated Ringer's solution 2,000 ml を基本にした。人工肺としてはシャイリー社製 S 100 A 気泡型肺または M 2000 膜型肺が使用され、灌流量は 1.6~2.4 l/min/m² であった。

試験薬剤の ISDN tape は、2 枚を手術患者の背部に貼付した。採血は tape 貼付直前、貼付 3 時間後、体外循環開始直前、開始 15 分後、1 時間後、体外循環終了直前、終了 2 時間後、6 時間後に行った。

4. 血漿中 ISDN 濃度の定量

検体血液はヘパリン処理されたガラス製真空採血管を用いて 5 ml 採血し、遠心分離後得られた血漿は定量まで -20°C で凍結保存した。血漿中 ISDN 濃度の定量は加藤ら³⁾の方法に従い、⁶³Ni-ECD 付ガスクロマトグラフ法により測定した。

5. 薬物動態解析

Population pharmacokinetic データは、健常成人男子 16 例の ISDN tape 1 枚貼付後の血漿中 ISDN 濃度データ²⁾を拡張最小二乗法解析プログラム MULTI (ELS)⁴⁾を用いて解析した。

A-C bypass 手術患者の血漿中 ISDN 濃度予測は健常人の解析結果をもとに、ISDN tape 貼付 3 時間後および体外循環開始直前の 2 点の血漿中 ISDN 濃度から術中術後の濃度推移をベジアン最小二乗法プログラム MULTI 2 (BAYES)⁵⁾で推測した。解析のアルゴリズムは simplex 法を使用し、MULTI 2 (BAYES) の重みは 0 とした。

健常人と手術患者では tape 貼付枚数が異なっているが、ISDN の経皮吸収は線形モデルで近似できること¹⁾、また血漿中 ISDN 濃度は tape の投与量 120 mg までの間に比例関係が認められていること⁶⁾から、各速度定数は投与量の変化に従

属しない変数として解析した。

6. 検査項目

尿量、直腸温は患者が手術室入室時から経時的に測定した。ヘマトクリット値はシスメックス E-3000 を使用し、体外循環開始直前と開始 15 分後に測定した。

統計学的処理には t 検定を用い、 $P < 0.05$ にて有意差があると判定した。また、各種は平均 $\pm$ S.D. で示した。

結 果

健常人に ISDN tape を貼付した後の血漿中薬物濃度のデータは、one-compartment model で simulation を行った。得られた解析結果 (Tab. 2) から吸収速度定数 (k_a) は平均 0.022 hr⁻¹、消失速度定数 (k_{el}) は平均 0.511 hr⁻¹ であった。 k_a と k_{el} の値は田中らの報告¹⁾に近似しており、“flip-flop 現象”が認められた。Lag time は平均 0.313 時間であった。

A-C bypass 手術患者個々の血漿中 ISDN 濃度時間変化を Fig. 1 に示した。ISDN tape 貼付 3 時間後の血漿中 ISDN 濃度は 3.85 ± 1.05 ng/ml で体外循環開始直前まで増加したが、体外循環開始 15 分後には 4.65 ± 1.14 ng/ml、開始 1 時間後は 4.05 ± 1.36 ng/ml と減少し、体外循環終了直前にはいずれの症例も最低値 (2.2~4.4 ng/ml) を示した。しかし、体外循環終了 2 時間後には 6.78 ± 1.47 ng/ml と増加し、終了 6 時間後も 6.08 ± 1.30 ng/ml で、ほぼ一定した血漿中濃度の持続が認められた。

健常人の population parameter から推測した血漿中 ISDN 濃度時間変化を Fig. 1 に点線で示した。予測曲線上 ISDN 濃度は体外循環終了時頃にピークとなり以後ゆるやかに減衰した。得られ

Tab. 2 健常人の Pharmacokinetic Parameters

Parameter	k_a (hr ⁻¹)	k_{el} (hr ⁻¹)	lag time (hr)	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (hr)
Mean	0.022	0.511	0.313	2.67	7.69
ω^2	0.001	0.312	0.195	—	—
S. D.	—	—	—	1.02	4.90

k_a は吸収速度定数, k_{el} は消失速度定数, ω^2 は個体間分散を示す ($n=16$).

Fig. 1 A-C bypass 手術患者における血漿中 ISDN 濃度。
● 実測値, ---- 推測値

た A-C bypass 手術患者の pharmacokinetic parameter を Tab. 3 に示した. k_a は $0.013 \pm 0.044 \text{ hr}^{-1}$, k_{el} は $0.404 \pm 0.099 \text{ hr}^{-1}$ で健常人の値と近似していた. 個体内変動分散 (σ^2) は 0.326 であった.

術中術後の尿量変化は Fig. 2 に棒グラフで示すとおりであった. 体外循環中の平均尿量は $6.61 \pm 1.77 \text{ ml/min}$, 体外循環終了時から終了 2 時間後までの平均尿量は $9.61 \pm 3.39 \text{ ml/min}$ であった. 体外循環開始時から体外循環離脱 2 時間後までの平均尿量と薬物濃度変化の間には有意な相関が認められた (Fig. 3).

開心術においては心筋保護の目的で体外循環開始と同時に血液が強制冷却 (最低脱血温度は $20.5 \sim 24.5^\circ\text{C}$) されるため, 直腸温も急速に低下し最低 $24.8 \pm 1.5^\circ\text{C}$ まで降下した. 一方, 体外循環後半から終了時まで循環血の加温により直腸温は速やかに上昇するが体外循環離脱後の上昇は緩やかであった (Fig. 2). 直腸温と血漿中薬物濃度変化の間に有意な相関は認められなかった.

ヘマトクリット値は体外循環開始直前が $41.0 \pm 3.2\%$ で, 体外循環開始 15 分後には $22.3 \pm 1.8\%$ に減少した.

考 察

ISDN は静脈系容量血管を拡張することにより心臓への静脈還流を減少させ, 前負荷と後負荷を軽減する作用を有し⁷⁾, 代表的な血管拡張剤として外科領域では術中の冠血管攣縮, 心筋虚血の予防に^{8,9)}, また術後における心拍出量の確保の目的で使用されている¹⁰⁾. ISDN tape 剤は経口投与不可能な患者にも使用でき, 長時間にわたり作用が持続する特長を有するため手術患者への適用が考えられる. しかし, ISDN の持効性製剤を開心術前から使用した場合の薬物体内動態への影響については, ほとんど検討されていない.

今回, 著者らは術前から ISDN tape を貼付した A-C bypass 手術症例の術中術後にわたる血漿中 ISDN 濃度変化について検討した.

血漿中 ISDN 濃度は体外循環開始後, 経時的に減少し, 体外循環終了時には全症例で最低値を示

Fig. 2 A-C bypass 手術患者の
尿量と直腸温の変化。
□ 尿量, ---- 直腸温

した。血漿中 ISDN 濃度減少の原因について、福井ら¹¹⁾は低体温手術と通常の手術との比較から、体外循環時の血漿中 ISDN 濃度の減少は皮膚温の低下、皮膚血流低下が原因と推測している。ま

Fig. 3 体外循環中および体外循環離脱 2 時間後までの平均尿量と血漿中 ISDN 濃度変化の関係。

Tab. 3 A-C bypass 手術患者の pharmacokinetic parameters

患者 No.	k_a (hr^{-1})	k_{el} (hr^{-1})	lag time (hr)
1	0.022	0.255	0.394
2	0.011	0.324	0.488
3	0.012	0.514	0.384
4	0.011	0.397	0.911
5	0.013	0.453	0.451
6	0.011	0.483	0.500
Mean	0.013	0.404	0.521
S. D.	0.004	0.099	0.197

た、中島ら¹²⁾は ISDN tape 貼付後に入浴した場合にみられる一過性の血漿中濃度の上昇は、皮膚温の上昇によりテープ基剤から皮膚表面への薬物の移行および皮膚組織中での透過性が促進されることによると推察している。今回の試験では皮膚表皮温についての検討を行っていないが、直腸は低体温術により体外循環開始と同時に急速に低下した。一方、血液加温により直腸温は体外循環後半から終了時までには速やかに上昇したが体外循環離脱後、血液加温の中止によりやや低下する傾向にあった。しかし、体外循環終了 2 時間後の血漿中 ISDN 濃度はベイジアン推定法で予測した予測曲線とほぼ同じであり、直腸温の変化と血漿中濃度の変化との間に相関性は認められなかった。

術前より長期間 digoxin が投与されていた開心術患者において、術後血中 digoxin 濃度が一過性に上昇することはよく知られており¹³⁻¹⁶⁾、その原因は、骨格筋内の digoxin 放出と腎機能低下によ

ると考えられている¹³⁾。本試験では体外循環終了6時間目までに ISDN の一過性上昇は認められなかった。また、体外循環開始から終了2時間後までの平均尿量と血漿中薬物濃度の変化には有意な相関がみられた。すなわち、血液希釈で増加した体液を排泄する腎機能が開心術における血漿中薬物濃度の変化に強く影響していると考えられた。本試験では血行動態の検討は行っていないが、皮膚温の変化が経皮吸収に影響をあたえる一因に末梢循環血流量の変動があげられる¹²⁾。また尿量は腎臓の毛細血管の血流量に影響されるため、開心術において末梢循環血流量の変動が経皮吸収に影響を与えることが推測された。

健常人の薬物動態解析結果から推測した手術患者の血漿中薬物濃度は、体外循環離脱2時間後、6時間後の実測値とよく近似していた。それゆえ、薬物濃度は体外循環開始と同時に低下するが、体外循環離脱2時間目以後はその影響をほぼ受けなくなると考えられた。

ISDN の有効血漿中濃度はまだ明確にされていないが、清野ら¹⁷⁾は狭心症で 2 ng/ml 以上、前負荷軽減効果は 4.4 ng/ml 以上必要と報告している。ISDN tape を開心術後に貼付すると、血漿中濃度の上昇はゆるやかで、薬効が期待できるまでには時間がかかると考えられる。今回の試験結果から、予想される手術時間を考慮して体外循環開始約6時間前から ISDN tape を貼付すれば、体外循環中も ISDN 濃度は 2 ng/ml 以上を保ち、体外循環離脱2時間後には血漿中濃度は 4.4 ng/ml 以上となり術中術後にわたり ISDN tape の薬効が期待できると考えられた。

結 語

A-C bypass 手術症例に経皮吸収型の持効性製剤の ISDN tape を術前から貼付し、術中術後にわたる血漿中 ISDN 濃度変化について検討した。

血漿中 ISDN 濃度は体外循環開始とともに減少し、体外循環終了時には各症例とも最低値を示したが、狭心症に対しての最小有効濃度以上を保っていた。また、体外循環終了2時間目以後はベジアン推定法で推定した血漿中 ISDN 濃度とほぼ

同じ値まで増加したことから、体外循環開始と同時に薬物濃度は低下するが、体外循環離脱2時間目以後はその影響を受けなくなると推測された。

それゆえ、ISDN tape を術前から貼付しても、術中術後にわたり ISDN tape の薬効が期待できると考えられた。また、平均尿量と血漿中薬物濃度変化の間には有意な相関がみられた。

本試験の population pharmacokinetic データ解析にあたり健常人に ISDN tape 貼付後の血漿中 ISDN 濃度データを提供していただいたトーアエイヨー株式会社医薬部に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 田中 修, 千田 敏, 木村哲夫ほか: 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).
- 2) トーアエイヨー社内資料: インタビューフォーム・フランドルテープ S, pp. 2-6 (1987).
- 3) 加藤隆一, 山添 康, 奈良武志ほか: Isosorbide dinitrate の徐放性製剤 (Frando) 投与時の体内動態. 臨床薬理, **10**: 509-523 (1979).
- 4) Yamaoka, K., Tanaka, H., Okumura, K. et al.: An analysis program MULTI (ELS) based on extended nonlinear least squares method for microcomputers. J. Pharmacobiodyn., **9**: 161-173 (1986).
- 5) Yamaoka, K., Nakagawa, T., Tanaka, H. et al.: A nonlinear multiple regression program, MULTI 2 (BAYES), based on bayesian algorithm for microcomputers. J. Pharmacobiodyn., **8**: 246-256 (1985).
- 6) 齊藤宗靖, 延吉正清, 中村展昭ほか: 労作性狭心症患者の運動耐容量における Isosorbide Dinitrate (ISDN) Tape の有用性. 心臓, **15**: 335-341 (1983).
- 7) 大原秀人, 竹田三喜夫, 五十嵐俊二: 実験的急性うっ血性心不全に対する Isosorbide dinitrate (ISDN) 静脈内投与の改善作用. 日薬理誌, **82**: 343-350 (1983).
- 8) 西村匡司, 太城力良, 後明郁男ほか: 硝酸イソソルビド貼付剤 (フランドルテープ) を全身麻酔手術管理に使用した際の効果. 治療と新薬, **22**: 994-1002 (1985).
- 9) 新見能成, 森 祐子, 茅 稽二: 体外循環中におけるニトログリセリンおよび硝酸イソソルビド注射薬の体血管拡張作用. 麻酔, **37**: 1492-1497 (1988).
- 10) 今井洋二, 前原正明: 心・大血管術後管理における

- 硝酸イソソルビドテープ (TY-0081) の使用経験.
薬理と治療, **10**: 5709-5713 (1982).
- 11) 福井 明, 酒井資之, 副富 悌ほか: 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. 循環制御, **7**: 731-735 (1986).
 - 12) 中島光好, 滝口祥令, 水野淳宏ほか: 硝酸イソソルビドテープ剤の経皮吸収に関する検討. 臨床薬理, **18**: 627-633 (1987).
 - 13) Coltart, D. J., Chamberlain, D. A., Howard, M. R. et al.: Effect of cardiopulmonary bypass on plasma digoxin concentrations. *Br. Heart. J.*, **33**: 334-338 (1971).
 - 14) Morrison, J. and Killip, T.: Serum digitalis and arrhythmia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Circulation*, **47**: 341-352 (1973).
 - 15) Krasula, R. W., Hastreiter, A. R., Levitsky, S. et al.: Serum, atrial, and urinary digoxin levels during cardiopulmonary bypass in children. *Circulation*, **49**: 1047-1052 (1974).
 - 16) 大路 明: 弁膜症に対する開心術後の不整脈に関する研究—血中ジゴキシン濃度を中心として—. 日胸外会誌, **27**: 1115-1124 (1979).
 - 17) 清野精彦, 高野照夫, 田中啓治ほか: 急性心筋梗塞に伴う心不全に対する徐放性 ISDN-R による減負荷療法の効果について. *ICU と CCU*, **10**: 311-319 (1986).