

血管性間歇性跛行肢に対する経皮的ニトログリセリン投与の効果

瑞慶覧 努¹ 佐藤 成¹ 後藤 均¹ 橋本 宗敬¹ 赤松大二郎¹ 菅原 宏文¹
清水 拓也¹ 三浦 禎司¹ 芹澤 玄¹ 濱田 庸¹ 力丸 裕人² 里見 進¹

要 旨：32 人の間歇性跛行を有する末梢動脈疾患 (PAD) 患者において、患肢と胸部にニトログリセリン (GTN) テープ 5 mg を投与し、患肢安静時下腿筋血流量、下腿運動能力、運動後下腿血流量を評価した。患肢投与時には非投与時、胸部投与時に比べ、安静時血流量、運動能力、運動後血流量の有意な増加がみられた。PAD 患肢への GTN 直接投与は、間歇性跛行の有効な治療法となる可能性がある。
(J Jpn Coll Angiol, 2010, 50: 443-448)

Key words: transdermal administration, glycerol trinitrate, peripheral arterial disease, intermittent claudication, plantar flexion

序 言

ニトログリセリン (glycerol trinitrate; GTN) は虚血性心疾患に対する治療薬として広く用いられているが¹⁾、末梢動脈疾患 (peripheral arterial disease; PAD) に対する使用の報告は少ない。われわれは PAD 患者の患肢に GTN テープ剤を直接経皮投与すると、胸部に投与した場合に比べ、より間歇性跛行症状の改善を認める症例を経験した。これまで、PAD 患者の患肢に GTN テープ剤を直接経皮投与すると、安静時経皮酸素分圧の増加と二酸化炭素分圧の低下がみられること、皮膚血流は投与側で有意な増加がみられることを報告した²⁾。

患肢に対する GTN 経皮投与が間歇性跛行の治療法として有効であるか検討する目的で、患肢と胸部投与時について安静時および運動後下腿筋血流量、運動能力の評価を行った。

本研究は、東北大学大学院医学系研究科・倫理委員会の審査・承認を受け患者の同意を得て行った。

対象と方法

間歇性跛行を有する PAD 患者 32 人を対象に行った。

男性 26 人、女性 6 人、年齢は 50 歳から 85 歳で平均は 70.1 歳であった。患肢の ankle brachial pressure index (ABI) は 0.4 から 0.86 で中央値は 0.71 であった。患肢の病変部位別の人数は、大動脈-腸骨動脈領域 10 人、大腿動脈-膝窩動脈領域が 8 人、下腿 3 分枝以下 0 人、大動脈-膝窩動脈領域の 2 領域に及ぶ複合領域 9 人、大腿動脈-下腿 3 分枝以下までの 2 領域に及ぶ複合領域 3 人、3 領域全てに及ぶ複合領域 2 人であった。合併疾患として、高血圧症が 27 人 (84.3%)、脂質異常症が 11 人 (34.3%)、糖尿病が 17 人 (53.1%) に認められた。冠動脈疾患 (coronary arterial disease; CAD) の既往がある患者は 7 人 (21.9%)、脳血管疾患 (cerebrovascular disease; CVD) の既往がある患者は 7 人 (21.9%) であった。CAD の既往がある患者で GTN を常時使用している患者は排除した。喫煙歴のある患者は 29 人 (90.6%) であった。また、抗血小板内服による治療を行っている患者は 24 人 (75.0%) だった。血行再建術を施行した患者はいなかったが、経皮的血管形成術 (percutaneous transluminal angioplasty; PTA) を施行したことのある患者は 3 人 (9.4%) だった。

GTN テープ剤はミリステープ[®] 5 mg を使用し、投与部位は患肢下腿後面下 3 分の 1 の部位と胸部とした。

下腿筋血流量の測定には strain gauge plethysmography

¹東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座先進外科学分野

²登米市立佐沼病院外科

2010 年 3 月 3 日受付 2010 年 6 月 21 日受理

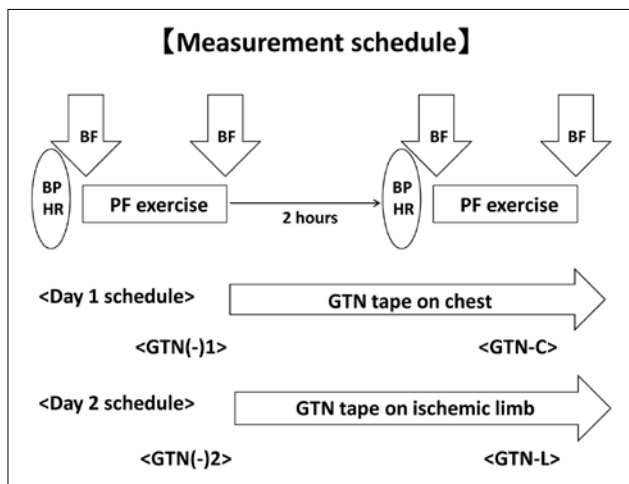


Figure 1 Day1; Calf blood flow was measured at rest and after plantar flexion exercise without GTN tape (GTN(-)1). Two hours after administration of GTN tape on chest, calf blood flow was measured in the same way (GTN-C).

Day2; The same schedule as Day1 without tape (GTN(-)2) and with tape on ischemic limb (GTN-L).

BF: measurement of calf blood flow, PF exercise: plantar flexion exercise, BP/HR: measurement of blood pressure/heart rate, GTN(-)1: no GTN tape on Day 1, GTN-C: GTN tape on chest, GTN(-)2: no GTN tape on Day 2, GTN-L: GTN tape on ischemic limb.

(SGP)を使用し、NIVP3にて解析した(ml/min/100 ml tissue)。大腿部に静脈駆血用のカフを、下腿にストレンゲージを装着し、7秒間大腿部のカフを50 mmHgで駆血し8秒間駆血を解除する15秒サイクルで下腿筋血流量を測定した。安静時血流量は3分間測定の平均値とし、運動負荷後血流量は5分間測定の最大値とした。

下腿筋への運動負荷にはplantar flexion(PF)を使用した。PFは仰臥位で足関節運動を行い下腿筋に負荷をかける装置であり、体重の15%の負荷をかけた。足関節運動を3秒に1回のペースで施行し、疼痛出現までの回数をpain-free exercise times(PETs)、限界までの回数をmaximum exercise times(METs)として測定した。

測定は24°Cの部屋で午前8時から2日に分けて施行した。2日目の測定は1週間後とした。測定前日の21時以降絶食とし、検査終了まで当日の内服薬も中止とした。第1日目は仰臥位で15分安静にして血圧と脈拍数の測定を行った後、SGPを用いて安静時患肢下腿筋血流量を測定した。その後PFによる最大運動負荷をかけ、患肢下腿筋血流量を測定した。次に胸部にGTNテープ剤を投与し、2時間後同様に安静時およびPFによる最大

運動負荷後の患肢下腿筋血流量を測定し終了した。第2日目はGTNテープ剤の投与部位をPAD患肢下腿後面下1/3の部位に変更して同様に測定した(Fig. 1)。

統計は、関連のある2群間の検定にはWilcoxon符号付順位検定を使用し、2変数間の相関関係の検定にはPearsonの相関係数を使用した。p値が0.05未満の場合、有意差ありとして評価した。

結 果

GTNテープ剤非投与時の収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、脈拍数、安静時患肢下腿筋血流量、運動負荷後患肢下腿筋血流量、PETs、METsの8項目において、1日目と2日目の間で有意差は認めなかった。

1. 血圧および脈拍数

胸部投与時の収縮期、拡張期および平均血圧は、それぞれ125.94±19.98 mmHg、69.91±10.13 mmHg、88.67±12.08 mmHgであり非投与時の138.81±15.02 mmHg、75.59±9.97 mmHg、96.67±10.27 mmHgと比較して有意に低下した(全てp<0.05)。患肢投与時には血圧の変動はみられなかった。脈拍数は、胸部投与時に75.72±15.02/minであり非

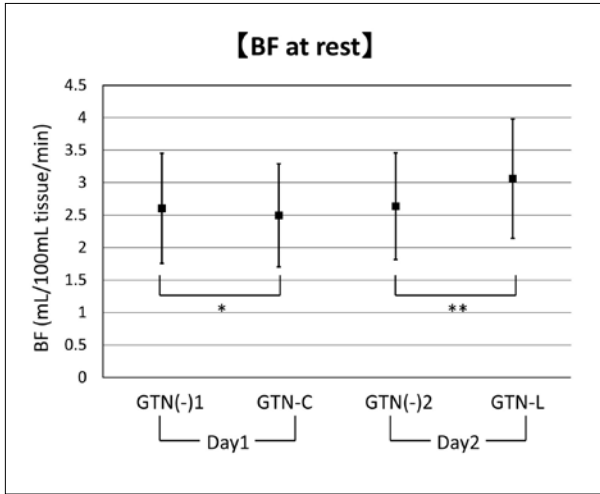


Figure 2 Calf blood flow (ml/100 ml tissue/min) at rest. Calf blood flow at rest in GTN-C significantly decreased compared with that in GTN(-)1 ($p<0.05$). Calf blood flow at rest in GTN-L significantly increased compared with that in GTN(-)2 ($p<0.0001$). Values are mean \pm SD. BF: calf blood flow, GTN(-)1: no GTN tape on Day 1, GTN-C: GTN tape on chest, GTN(-)2: no GTN tape on Day 2, GTN-L: GTN tape on ischemic limb, * $p<0.05$, ** $p<0.0001$.

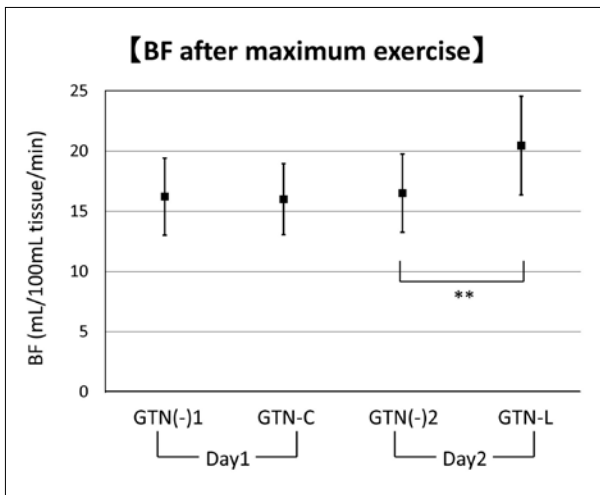


Figure 3 Calf blood flow (ml/100 ml tissue/min) after maximum exercise. There were no significant differences between calf blood flow after plantar flexion exercise in GTN(-)1 and that in GTN-C. Calf blood flow after plantar flexion exercise in GTN-L significantly increased compared with that in GTN(-)2 ($p<0.0001$). Values are mean \pm SD. BF: calf blood flow, GTN(-)1: no GTN tape on Day 1, GTN-C: GTN tape on chest, GTN(-)2: no GTN tape on Day 2, GTN-L: GTN tape on ischemic limb, ** $p<0.0001$.

投与時 $72.44\pm 12.46/\text{min}$ と比べて有意に増加した($p<0.05$)。患肢投与時には脈拍数の変動はみられなかった。

2. 患肢下腿筋血流量

a. 安静時血流量

安静時の患肢下腿筋血流量は、胸部投与時に 2.50 ± 0.79 ml/100 ml tissue/min(以下、血流量の単位省略)であり、非投与時 2.60 ± 0.85 と比べて有意に低下した($p<0.05$)。患肢投与時は 3.06 ± 0.92 で、非投与時 2.64 ± 0.82 に比べて有意に増加した($p<0.0001$)(Fig. 2)。

b. 運動負荷後血流量

最大運動負荷後の患肢下腿筋血流量は、胸部投与時

に 16.00 ± 2.95 であり、非投与時 16.22 ± 3.20 と比べ変化はみられなかった。患肢貼付時は 20.45 ± 4.10 で、非投与時 16.51 ± 3.25 に比べて有意に増加した($p<0.0001$)(Fig. 3)。

3. 患肢の PF 回数

a. PETs(pain-free exercise times)

PETs は、胸部投与時に 63.6 ± 21.1 回であり、非投与時 59.4 ± 21.5 回と比べて有意に増加した($p<0.05$)。患肢投与時は 85.2 ± 39.2 回で、非投与時 62.4 ± 22.8 回に比べてさらに有意に増加した($p<0.0001$)(Fig. 4)。

b. METs(maximum exercise times)

METs は、胸部投与時に 90.0 ± 31.3 回であり、非投与

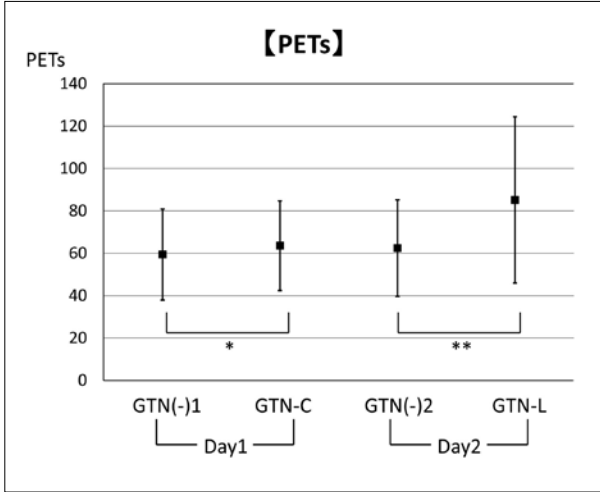


Figure 4 PETs in GTN-C significantly increased compared with those in GTN(-)1 ($p<0.05$). PETs in GTN-L significantly increased compared with those in GTN(-)2 ($p<0.0001$). Values are mean±SD. PETs: pain-free exercise times, GTN(-)1: no GTN tape on Day 1, GTN-C: GTN tape on chest, GTN(-)2: no GTN tape on Day 2, GTN-L: GTN tape on ischemic limb, * $p<0.05$, ** $p<0.0001$.

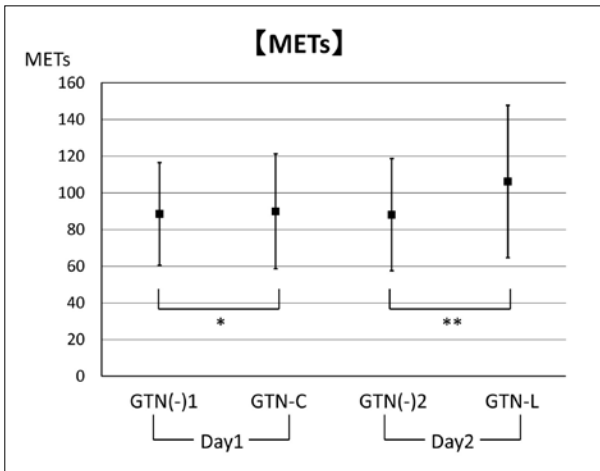


Figure 5 METs in GTN-C significantly increased compared with those in GTN(-)1 ($p<0.05$). METs in GTN-L significantly increased compared with those in GTN(-)2 ($p<0.0001$). Values are mean±SD. METs: maximum exercise times, GTN(-)1: no GTN tape on Day 1, GTN-C: GTN tape on chest, GTN(-)2: no GTN tape on Day 2, GTN-L: GTN tape on ischemic limb, * $p<0.05$, ** $p<0.0001$.

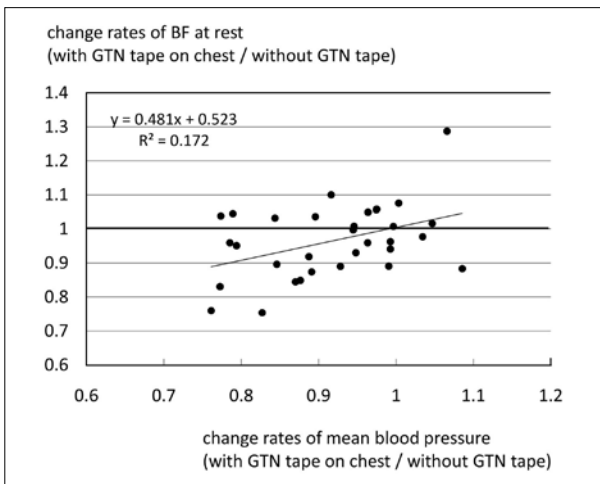


Figure 6 Correlation between change rates of calf blood flow at rest and those of mean blood pressure after GTN tape application on chest. The change rates of calf blood flow at rest by GTN tape application on the chest were significantly correlated with those of mean blood pressure (correlation coefficient: 0.415 $p=0.0173$). BF: calf blood flow

時 84.6 ± 28.0 回と比べて有意に増加した ($p < 0.05$)。患肢投与時は 106.2 ± 41.5 回で、非投与時 88.1 ± 30.6 回に比べてさらに有意に増加した ($p < 0.0001$) (Fig. 5)。

4. GTN 投与による平均血圧の変動と安静時下腿筋血流量の関係

胸部に GTN 投与した時に平均血圧の変化率と安静時下腿筋血流量の変化率には有意な相関関係がみられた ($R=0.42$, $p=0.017$) (Fig. 6)。患肢投与時には有意な相関関係はみられなかった ($R=-0.042$, $p=0.54$)。

考 察

これまでにも末梢循環障害に対する GTN テープ剤の有効性の報告は、安静時の皮膚血流改善^{2,3)}や動脈硬化性疾患で上昇している炎症性マーカーを減少させる⁴⁾という報告があるが、安静時および運動後の筋血流量、運動能力に与える影響についての報告はない。今回、PAD 患者において患肢と胸部に GTN テープ剤を投与した際の筋血流、運動能力について比較検討した。

GTN テープ剤を患肢に直接経皮投与すると安静時および最大運動負荷後の下腿筋血流量が増加し、患肢の運動能力も改善した。一方、胸部投与では運動能力の改善はみられたが、その程度は患肢投与に比べて小さく、血流量の増加は確認できなかった。GTN 経皮投与は PAD 患者において、投与部位によって効果が異なること、患肢への投与が間歇性跛行に対して有効な治療である可能性が示された。2日にわたる測定のため、環境や患者の状態が必ずしも同一とは言えないが、患肢投与と胸部投与を比較すると、血流量、運動能力ともに患肢投与が有意に優っていた (全て $p < 0.0001$)。

歩行能力の評価法としてはトレッドミルが一般的である。PF は心肺疾患や整形外科疾患のためにトレッドミル歩行が困難な患者でも評価が可能であり、またトレッドミルの歩行距離と PF の回数は高い相関関係にあると報告されている⁵⁾。PF は仰臥位で SGP の装置を装着したまま下腿筋に運動負荷がかけられるため、安静時血流測定に引き続き、運動負荷直後から連続的に下腿筋血流量が測定できる。以上のような理由で PF を用い検討した。

PAD 患者の患肢にミリステープ®5 mg を投与した場合、120 分後の GTN 血中濃度は、投与側大腿静脈で 9.99 ± 7.09 ng/ml、上肢静脈で 0.3 ng/ml 未満と、有意に投与側大腿静脈内で高値であったと報告した²⁾。また、添付文書によれば、胸部にミリステープ®5 mg を投与し得られる安

静時の上肢静脈血中濃度は、投与 120 分後で最大となり 0.5~0.6 ng/ml である。安静時では患肢投与時の患肢静脈内の GTN 濃度は上肢の 10 倍以上の高値であることとなる。GTN は血管平滑筋で代謝を受け一酸化窒素 (nitric oxide; NO) が放出されることで薬理作用を示すとされている⁶⁾が、先の報告²⁾では、患肢静脈血における高濃度 GTN 由来の NO が側副血管や末梢血管床を拡張し作用を示すと考察した。運動時や運動後の患肢静脈内の GTN 濃度は不明であるが、この検討における安静時、運動後筋血流増加と運動能力の改善にも同様のメカニズムが一つの因子として関係している可能性がある。

胸部投与時にみられた安静時血流量の減少は、その程度と血圧の低下度合に相関がみられたことから、体血圧の低下が一つの要因として関与していると考えられた。心疾患と PAD を合併している患者で硝酸薬貼付薬を胸部に使用する場合、安静時の下肢筋血を悪化させる場合がある可能性を示しており、注意が必要と考えられる。

GTN 剤を使用する際の問題点として、数日間の持続投与により耐性や血管機能障害が出現する場合があります^{7,8)}、これを防止する方法として間歇的投与が推奨されている⁹⁾。したがって、間歇性跛行患者に対して GTN 剤を患肢に用いる場合、活動する日中のみの貼付が適切と考えられる。検討で用いた GTN テープ 5 mg は、作用時間が約 12 時間であり 1 日 1 枚の使用で患者が除去を忘れた場合でも、間歇的投与となり耐性の心配は少ないと思われる。

結 論

GTN 経皮投与は PAD 患者において、投与部位によって効果が異なること、患肢への投与が間歇性跛行に対して有効な治療である可能性が示された。患者自身の管理も容易であり、かつ安価な有意義な治療法である。

文 献

- 1) Ahlner J, Andersson RG, Torfgaud K et al: Organic nitrate esters: clinical use and mechanisms of actions. *Pharmacol Rev*, 1991, **43**: 351-423.
- 2) 力丸裕人, 佐藤 成, 橋爪英二 他: 慢性虚血肢に対する経皮的ニトログリセリン投与の有用性. *脈管学*, 2000, **40**: 443-448.
- 3) Kan C, Akimoto S, Abe M et al: Preliminary thermographic evaluation of new nitroglycerine tape on the peripheral circulatory disturbance in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 2002, **61**: 177-179.

- 4) de Berrazueta JR, Sampedro I, Garcia-Unzueta MT et al: Effect of transdermal nitroglycerin on inflammatory mediators in patients with peripheral atherosclerotic vascular disease. *Am Heart J*, 2003, **146**: E14.
- 5) Yamamoto K, Miyata T, Onozuka A et al: Plantar flexion as an alternative to treadmill exercise for evaluating patients with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2007, **33**: 325–329.
- 6) Murad F, Waldman S, Molina C et al: Regulation and role of guanylate cyclase-cyclic GMP in vascular relaxation. *Prog Clin Biol Res*, 1987, **247**: 65–76.
- 7) Münzel T, Daiber A, Mülsch A: Explaining the phenomenon of nitrate tolerance. *Circ Res*, 2005, **97**: 618–628.
- 8) Daiber A, Oelze M, Wenzel P et al: Nitrate tolerance as a model of vascular dysfunction: roles for mitochondrial aldehyde dehydrogenase and mitochondrial oxidative stress. *Pharmacol Rep*, 2009, **61**: 33–48.
- 9) Parker JD, Farrell B, Fenton T et al: Counter-regulatory responses to continuous and intermittent therapy with nitroglycerin. *Circulation*, 1991, **84**: 2336–2345.

The Effects of Transdermal Glycerol Trinitrate Administration on the Ischemic Limb for Vascular Intermittent Claudication

Tsutomu Zukeran,¹ Akira Sato,¹ Hitoshi Goto,¹ Munetaka Hashimoto,¹ Daijiro Akamatsu,¹ Hirofumi Sugawara,¹ Takuya Shimizu,¹ Teiji Miura,¹ Fukashi Serizawa,¹ Yo Hamada,¹ Hiroto Rikimaru,² and Susumu Satomi¹

¹Division of Advanced surgical Science and Technology, Graduate School of Medicine Tohoku University, Miyagi, Japan

²Surgery, Sanuma City Hospital, Miyagi, Japan

Key words: transdermal administration, glycerol trinitrate, peripheral arterial disease, intermittent claudication, plantar flexion

We evaluated the effects of transdermal administration of glycerol trinitrate (GTN) tape on calf blood flow of the ischemic limbs in 32 patients having intermittent claudication due to peripheral arterial disease (PAD), using strain gauge plethysmography. Calf blood flow was measured at rest and subsequently after plantar flexion exercise. Pain-free exercise times (PETs) and maximum exercise times (METs) were also estimated. Each evaluation was performed without GTN tape (GTN(-)) and subsequently with 5 mg GTN tape on the chest (GTN-C) or on the ischemic limb (GTN-L). Calf blood flow at rest and after plantar flexion exercise in GTN-L significantly increased compared with those in GTN(-) (both: $p < 0.0001$), while those in GTN-C did not show this increase. In addition, PETs and METs, both in GTN-C and GTN-L, significantly increased compared with those in GTN(-) ($p < 0.05$, $p < 0.0001$, respectively), which means GTN tape on the ischemic limb has a greater effect than GTN tape on the chest.

In conclusion, local transdermal administration of GTN on the ischemic limb would be a useful therapeutic choice for vascular intermittent claudication. (J Jpn Coll Angiol, 2010, **50**: 443–448)