

透析患者のシャント穿刺の痛みに対する局所麻酔法としての リドカインの iontophoresis 投与の有用性の検討

桐山典子^{*1}, 山村恵子^{1,2}, 矢野亨治¹, 櫻井恒久³, 野田幸裕^{1,4}, 鍋島俊隆¹

名古屋大学大学院医学系研究科医療薬学・医学部附属病院薬剤部¹

愛知学院大学薬学部², かわな病院³, 名城大学薬学部医薬連携実習部門病態解析学⁴

Usefulness of Iontophoresis for Delivering Lidocaine in Local Anesthesia for Pain Related to Shunt Puncture in Patients Undergoing Dialysis

Noriko Kiriya^{*1}, Keiko Yamamura^{1,2}, Koji Yano¹, Tsunehisa Sakurai³,
Yukihiro Noda^{1,4} and Toshitaka Nabeshima¹

*Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy
Nagoya University Graduate School of Medicine¹*

School of Pharmacy Aichi Gakuin University², Kawana Hospital³

*Division of Clinical Science in Clinical Pharmacy Practice, Management and Research,
Faculty of Pharmacy, Meijo University⁴*

[Received January 17, 2006]
[Accepted April 24, 2006]

We investigated the usefulness and effectiveness of iontophoresis (IP) for the delivery of lidocaine in local anesthesia during shunt puncture for patients undergoing dialysis since IP has not previously been used for this purpose. Initially, we determined the optimal dosing time and concentration of lidocaine in 14 healthy adults by the pin prick method, finding that the administration of a 1% lidocaine solution by IP for 15 min induced significant local anesthesia and the anesthetic effect was comparable to that achieved by Lidocaine tape (Penles[®]) for 120 min. These two methods of administering local anesthesia were also similar as regards adverse reactions. We then investigated the usefulness of IP for delivering the 1% lidocaine solution for 15 min in obtaining local anesthesia for shunt puncture in 14 patients undergoing dialysis. Again there was no marked difference in the local anesthetic effect between IP and Penles[®]. The incidence of adverse reactions, however, was significantly lower with IP than with Penles[®], though there was no difference in the degree of patient satisfaction. These findings suggest that the administration of lidocaine via IP is superior to Penles[®] as a method of delivering lidocaine, and would be useful for patients undergoing dialysis who have forgotten to apply Penles[®] before dialysis sessions at a hospital and patients in whom the puncture site has to be changed due to dermal disorders.

Key words — dialysis, local anesthesia, Penles[®], iontophoresis

緒 言

日本の透析患者は現在約24万人であるが、高齢化社会の到来、糖尿病、高血圧などの生活習慣病の増加に伴い、今後ますます透析患者は増加するものと予想される。実際最近では、毎年1万人前後の透析患者の増加が認められている(<http://www.jsdt.or.jp/overview/pdf/2005/p03.pdf>)。透析時には、シャントへの穿刺が不可

欠である。透析患者にとって穿刺時の痛みは、治療を受ける上で大変大きな苦痛であり¹⁾、透析患者のQOLを低下させる原因の一つとなっている。

リドカインテープ剤のペンレス[®](ワイズ株)(以下、ペンレスと略す)は、静脈穿刺時における局所麻酔を目的として開発された経皮吸収型貼付製剤である。最近、ペンレスは透析施行時のシャント穿刺に局所麻酔効果を期待して使用されるようになってきている^{2,3)}。本来皮膚は、外部環境から身を守る組織であり、特に皮膚の最外部に

* 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65番地 ; 65, Tsuruma-cho, Showa-ku, Nagoya-shi, Aichi, 466-8560 Japan

存在する角質層は、体内からの水分の蒸発、体外から体内への物質の侵入も防いでいる。このような特徴から、角質は経皮吸収型製剤における薬物吸収過程の律速段階となる。ペンレスは、臨床試験において30分間の貼付により有効な局所麻酔効果が得られるとされているが、実際には90分間以上の貼付が必要であると報告されている³⁻⁵⁾。また、ペンレスのような貼付剤は発赤、掻痒感などの皮膚障害を発生し、その頻度は、貼付時間に比例して増加する^{6,7)}。透析施行時において、貼付剤によって生じる皮膚のしわや発赤は、シャント穿刺の血管確保を妨げる一因となるため、医療従事者にとっても問題となっている²⁾。

近年、角質の透過性を改善し、迅速な効果を期待する皮膚適用法が注目されている。その一つである Iontophoresis(以下、IP と略す)は、正 [or 負] に荷電した薬物を陽極 [or 陰極] に含有させ、通電することにより薬物の皮膚透過性を改善するシステムである⁸⁾。これまでに局所麻酔薬、非ステロイド性消炎鎮痛薬や麻薬性鎮痛薬などさまざまな薬物の IP 投与が試みられている⁸⁾。現在、米国において IP 投与専用リドカイン製剤が販売されている。その適応は生検時の局所麻酔に限定されているが、臨床研究段階において静脈穿刺に対する局所麻酔剤としての有効性が認められている。したがって、透析患者におけるシャント穿刺に対する局所麻酔にもリドカイン IP 投与が応用できる可能性がある。

本研究では、透析患者におけるペンレス貼付の使用頻度の調査や頻回使用における有害事象の検討は行われていないことから、始めに透析患者および医療従事者(医師・看護師)を対象として、透析患者におけるシャント穿刺時に用いられる局所麻酔薬ペンレスについてアンケート調査を行った。次に、透析患者におけるシャント穿刺時の局所麻酔の導入にリドカイン IP 投与が応用できるかどうかを調べるために、健常人における IP の至適通電時間、至適濃度および安全性を検討した。その結果を基に、健常人および患者における IP 投与とペンレス貼付の局所麻酔効果、有害事象の発生頻度および満足度について併せて比較検討し、リドカイン IP 投与の有用性と有効性について調べた。

方 法

1. 透析患者および医療従事者におけるペンレスに関する意識調査

本試験実施は、かわな病院の治験審査委員会の審査・承認を得た上で「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(新 GCP)」に準拠して実施した。

1) 対象とペンレス使用現状調査

対象は、かわな病院(愛知県名古屋市昭和区川名)に勤

務する医療従事者19名(医師 5 名、看護師14名)および同医療施設における透析患者140名とした。なお、意識障害等のため観察者との間に信頼できる会話が不可能な患者は除外した。

ペンレス使用現状は、全患者のうちペンレス使用者数をカルテにて調査した。

2) アンケート調査

本調査の対象となるペンレス使用患者、医師および看護師に対してアンケート用紙を手交にて配布した。アンケートを回収後に名古屋大学医学部附属病院薬剤部にて集計・解析した。なお、本調査は無記名方式とし、個人が特定されたり、不利益を受けたりすることは一切ない旨を説明した。ペンレス使用患者、医師および看護師に対する調査項目を以下に記載した。

「ペンレス使用患者に対する調査項目」

①ペンレスの使用頻度、②ペンレスの貼付時間、③ペンレスを貼付することによって皮膚障害を経験したことがあるか(ある・ない)、④ペンレスへの満足度(不満・やや不満・ほぼ満足・満足)、⑤その他意見

「医療従事者(医師または看護師)に対する調査項目」

①患者の皮膚障害に遭遇したことがあるか(ある・ない)、②患者の皮膚障害が処置の妨げになったことがあるか(ある・ない)、③その他意見

2. リドカインの Iontophoresis 投与による局所麻酔効果

1) 対象および方法

本試験は、2004年4月から12月の間に、かわな病院において実施した。なお、本試験実施にあたり、かわな病院の治験審査委員会の審査・承認を得た上で「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(新 GCP)」に準拠して実施した。健常人の対象は、以下の除外基準を満たし、本治験参加に同意が得られた成人男女14名(男性7名、女性7名、平均年齢 25.4 ± 6.8 歳)とした(Table 1)。患者の対象は、以下の除外基準を満たし、本治験参加に同意が得られた透析患者14名(男性6名、女性8名、平均年齢 65.2 ± 7.8 歳)とした(Table 1)。

Table 1. 対象背景

		健常人	透析患者
人数	(男性 / 女性)	14 (7/7)	14 (6/8)
年齢	歳	25.4 ± 2.4	65.2 ± 7.8
身長	cm	165.7 ± 8.2	159.7 ± 9.1
体重	kg	53.4 ± 6.5	49.4 ± 8.3

結果は健常人および透析患者それぞれ 14 名の Mean $\pm$ S.E. で示している

「除外基準」

以下の者は除外した。

- ① リドカインまたはアミド型局所麻酔薬に対して過敏症の既往歴のある患者
- ② ペンレス以外の同種の同効薬および鎮痛薬等を使用している患者
- ③ 貼付予定部位に皮膚炎、外傷のある患者
- ④ 四肢に知覚障害のある患者
- ⑤ 薬物アレルギーを生じたことのある患者
- ⑥ 試験薬の効果が影響を及ぼすと考えられる薬剤服用のある患者
- ⑦ 心臓ペースメーカーを使用している患者
- ⑧ 妊娠又は妊娠している可能性のある患者および授乳中の患者
- ⑨ 意識障害等のため観察者との間に信頼できる会話が不可能な患者

2) 被験者への説明事項と同意

治験担当医師は、本治験実施に際し、必要な事項を記載した説明文書を基に、被験者に本治験の内容を十分に説明し、被験者本人が内容をよく理解したことを確認した上で、自由意思により文書による同意を得た。

3) 試験の中止

試験続行不可能とする症状等が発現した場合、重篤な有害事象が発現した場合、被験者の申し出があった場合、その他、治験担当医師が試験中止を適当と判断した場合は試験を中止することとした。

4) 局所麻酔効果判定

健常人において、あらかじめ被験者の前腕部にマンドリン線で刺激し、選定した痛点での痛みを最大の痛みとし、Visual Analogue Scale(以下、VAS と略す)において10と定義した。定義した痛みと比較し、薬物投与における局所麻酔効果をVASにより判定した(pinprick 法)。

透析患者においては、リドカインのIP投与後またはペンレス貼付後17G針で従来どおりシャントに穿刺して、無処置時の穿刺時の痛みを10とし、薬物投与における局所麻酔効果をVASにより判定した。

5) 使用局所麻酔薬

IP投与群には、表面麻酔に適応を有する塩酸リドカイン注射剤のキシロカイン®ポリアンプ1%および2%(以下、キシロカイン1%あるいは2%：アストラゼネカ株)を、ペンレス投与群には、リドカインテープ剤のペンレス®(リドカイン18mg含有、30.5×50.0mm：ワイズ株)を用いた。

6) 局所麻酔方法

IP投与群においては、リザーバー(TransQ®2, IOMED, Inc.)の陽極部に塩酸リドカイン注射剤1.8mLまたは生理食塩水1.8mLを添加した。その後、痛点を中心として陽極部を貼付した。陰極部は上腕部に貼付した。IP

駆動装置にはHisamitsu Iontophoresis System Pocket ver. 1を用いた。ペンレス貼付群においては、痛点を中心としてペンレスを120分間貼付した。

① 健常人におけるリドカインIP投与の通電時間と局所麻酔効果の比較

クロスオーバー法により、第1回目はリドカイン溶液1%、第2回目はリドカイン溶液2%、第3回目は生理食塩水をそれぞれ1週間以上の間隔をおいてIP投与した。所麻酔効果の判定には、投与5分後から5分間隔で30分までの6回(各ポイントで3回)、ピンプリック試験を用いて行った。

② 健常人におけるリドカインのIP投与とペンレス貼付による局所麻酔効果持続時間の比較

クロスオーバー法により、1週間以上の間隔をおいて第1回目はリドカイン溶液1%を15分間IP投与、第2回目は生理食塩水を15分間IP投与、第3回目はペンレスを120分間貼付した。薬剤除去0、5、15、30、45、60分後の6回(各ポイントで3回)、ピンプリック試験を用いて局所麻酔効果を判定した。

③ 透析患者におけるリドカインのIP投与とペンレス貼付の比較

キシロカイン1%を15分間IP投与またはペンレスを貼付した。ペンレス貼付時間は通常患者が貼付している時間とした。薬剤除去直後に局所麻酔効果を経時的に判定した。

7) 有害事象の調査

健常人、透析患者において客観的有害事象として発赤、皮膚のしわを、主観的観察として電氣的刺激、搔痒感の有無をそれぞれ確認した。また、透析患者においてはリドカインのIP投与前後に血圧を測定した。

8) 満足度調査

薬剤除去後、両群の薬剤の使用感と利便性に対する満足度を健常人および透析患者に聞き取り調査を行い、満足の場合を10、不満の場合を0としてVASにより評価した。

9) 統計学的解析

統計学的解析はMann-Whitney's U testと χ^2 検定を用い、5%未満を有意水準とした。

結 果

1. 透析患者におけるペンレスに関する意識調査

1) ペンレス使用現状

かわな病院で血液透析療法を受けている患者140名のうち69名(49.3%)がペンレスを使用していた。ペンレス使用者(69名)のうち35名(男性18名、女性17名、平均年齢64.0±11.5歳；男性63.3±12.8歳、女性64.7±10.8歳)が調査対象に適合し、35名に対してアンケート調査を

行った。大部分の患者が透析時に毎回貼付していた。平均貼付時間は 126.3 ± 61.8 分間であった。

2) ペンレスによる皮膚障害

アンケート回答患者35名中22名(62.9%)がペンレスを貼付することにより何らかの皮膚障害を経験しており(**Fig. 1 A**)、そのうち掻痒感を訴える患者が最も多かった。皮膚障害を経験した患者の平均的貼付時間は 138.6 ± 78.6 分間であるのに対し、経験していない患者の平均貼付時間は 112.6 ± 24.4 分間と有意ではないが、皮膚障害を経験した患者の貼付時間は、経験していない患者のそれと比べて長い傾向であった。大部分の患者の皮膚障害は1日以内に消失する軽度のものであり、皮膚障害が発生した場合にペンレスの使用を中止した患者はいなかった。

3) ペンレスに対する満足度

透析患者のペンレスに対する満足度の内訳は不満が0名(0%)、やや不満が11名(31.4%)、ほぼ満足が21名(64.0%)、満足が3名(4.6%)であった。多くの患者は満足しているが、3割程度の患者は不満と感じていることが明らかとなった。不満である理由としては皮膚障害の発生が最も多かった。

4) その他意見

その他、汗をかいた場合に剥がれやすくなるため十分な局所麻酔効果が得られないとの意見が5例あった。

2. 医療従事者におけるペンレスに関する意識調査

かわな病院に勤務する医療従事者19名(医師5名、看護師14名)にアンケート調査を行った。

1) 皮膚障害に対する意識調査

患者の皮膚障害に遭遇した医療従事者は13名(93.0%)であった。その場合の対処として、医師はステロイド軟膏剤を処方し、症状により次回の使用を中止するように求めた。一方、看護師は位置を変えて貼付するように指導した。

2) ペンレスによって生じた皮膚障害の透析療法への影響

ペンレスを貼付することにより起こる皮膚障害が処置の妨げになったと回答した医療従事者は10名(52.3%)であった(**Fig. 1 B**)。

3) その他意見

その他、患者は毎回同一箇所ペンレスを貼付するため、穿刺部位が限定されシャントの寿命が短くなる恐れがあるという意見が2例あった。

3. リドカインの Iontophoresis 投与による局所麻酔効果

1) 健常人における局所麻酔効果の評価

リドカイン IP 投与の通電時間と局所麻酔効果を比較したところ、1%および2%キシロカインを投与すると、投与10分後より生理食塩水に比べて有意に強い局所麻酔効果を示し、その効果は投与15分まで通電時間に比例し、30分後も同程度であった。しかし、リドカインの濃度による局所麻酔効果に差は認められなかった(**Fig. 2 A**)。

一方、リドカインの IP 投与とペンレス貼付による局所麻酔効果を比較したところ、キシロカイン 1%15分間 IP 投与とペンレス120分間貼付における局所麻酔効果は、薬剤除去後20分までは持続し、その後60分までに速やかに消失した(**Fig. 2 B**)。また、どの群においてもリドカイン IP 投与とペンレス間で局所麻酔効果に差は認められなかった。

2) 健常人における有害事象の評価

リドカインまたは生理食塩水の IP 投与およびペンレス貼付によって発生した有害事象について **Table 2 A** に示す。いずれの有害事象も局所的で、それらは薬剤除去後30分以内に消失した。

3) 健常人における満足度の評価

使用感に対する満足度は両群で有意な差は認められなかったが(**Fig. 3 A**)、IP 投与群の利便性に対する満足度は、ペンレス貼付群のそれと比較して有意に高かった(**Fig. 3 B**)。リドカインおよび生理食塩水を IP 投与した被験者14名中7名が、貼付時間(15分間)の短縮を希望

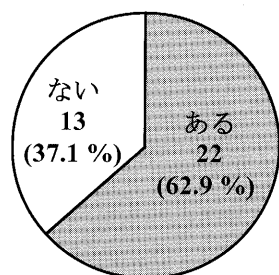


Fig. 1A. ペンレスを貼付することによる皮膚障害の経験の有無(n=35)

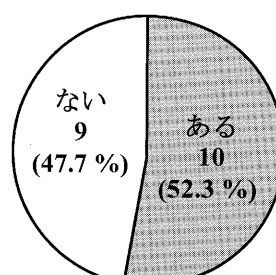


Fig. 1B. ペンレスによる皮膚障害によって治療が妨げられた経験の有無(n=19)

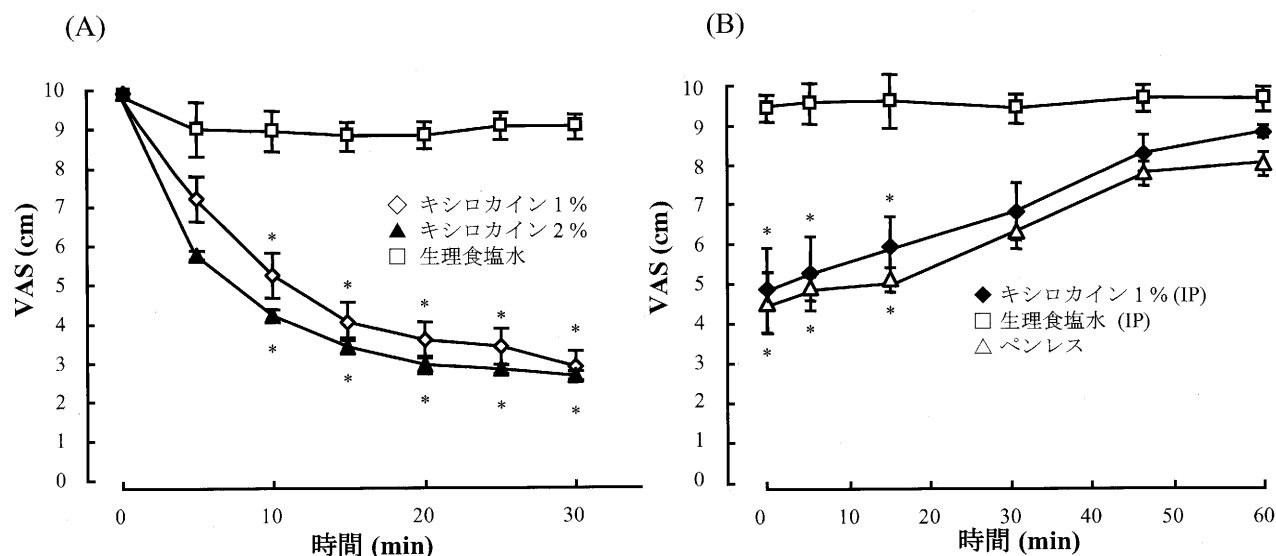


Fig. 2. 健常人におけるリドカイン IP 投与の通電時間と局所麻酔効果の比較(A)およびリドカイン IP 投与とペンレス貼付による局所麻酔効果持続時間(B)
 健常人14名にキシロカイン1%, 2%および生理食塩水をIP投与し, マンドリン線で刺激した時の痛みを5分後から5分間隔で30分まで測定した(A). 健常人14名にキシロカイン1%および生理食塩水15分間IP投与, およびペンレス120分間貼付し, 薬剤除去0, 5, 15, 30, 45, 60分後, マンドリン線で刺激した時の痛みをVASを用いて判定した(B). 結果はMean±S.E.で示している. * $p<0.05$, versus 生理食塩水 (Mann-Whitney's U test).

Table 2. 健常人(A)および透析患者(B)における有害事象

(A) 健常人		IP# n=42			ペンレス## n=28 (%)
		キシロカイン1% n=14 (%)	キシロカイン2% n=14 (%)	生理食塩水 n=14 (%)	
客観的観察	発赤	2 (14.3)	1 (7.2)	3 (21.4)	16 (57.1)
	皮膚のしわ	2 (14.3)	0 (0)	3 (21.4)	14 (50.0)
主観的観察	掻痒感	1 (7.2)	1 (7.2)	4 (28.6)	15 (53.5)
	電氣的刺激	0 (0)	0 (0)	2 (14.3)	—

(B) 透析患者		IP# n=14 (%)	ペンレス## n=14 (%)
客観的観察	発赤	3 (21.4)	7 (50.0)
	皮膚のしわ	0 (0)	5 (35.7)*
主観的観察	掻痒感	2 (14.3)	6 (42.9)*
	電氣的刺激	2 (14.3)	—

* $p<0.05$, versus ペンレス (χ^2 検定). #IP 15分間投与. ##ペンレス 120分間貼付.

し, その希望貼付時間は平均 7.8 ± 2.4 分であった.

4) 透析患者における局所麻酔効果の評価

透析患者において, キシロカイン1%15分間IP投与とペンレス貼付(平均貼付時間: 167.2 ± 17.9 分)におけ

る局所麻酔効果には, 有意な差は認められなかった (Fig. 4).

5) 透析患者における有害事象の評価

リドカインのIP投与群で14例中3例(21.4%)に発赤

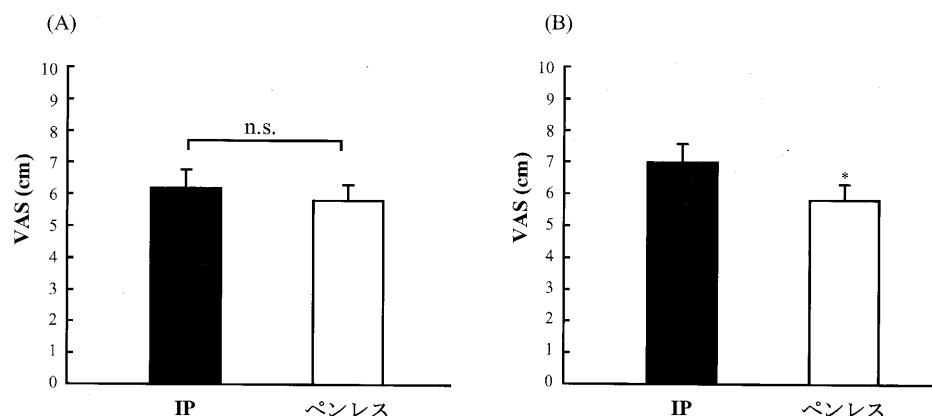


Fig. 3. 健常人におけるリドカイン IP 投与とペンレス貼付による使用感(A)および利便性(B)

健常人14名にキシロカイン1%, 15分間 IP 投与(IP)およびペンレス120分間貼付(ペンレス)し, 使用感(A)および利便性(B)をそれぞれVASを用いて判定した. 結果は14例の Mean±S.E.で示している.

* $p<0.05$, versus IP (Mann-Whitney's U test).

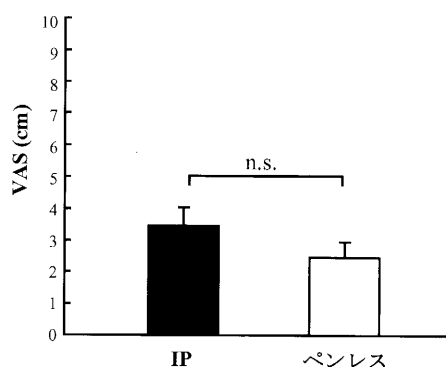


Fig. 4. 透析患者におけるリドカイン IP 投与とペンレス貼付による局所麻酔効果

透析患者14名にキシロカイン1%15分間 IP 投与(IP)およびペンレス120分間貼付(平均 167.2 ± 17.9) (ペンレス)し, 17G 針で穿刺した時の痛みを VAS を用いて判定した. 結果は14例の Mean±S.E.で示している. n.s. not significance. (Mann-Whitney's U test).

が, 0例(0%)に皮膚のしわが, 2例(14.3%)に掻痒感が, 2例(14.3%)に電気的な刺激が認められた. ペンレス貼付群では14例中7例(50.0%)に発赤が, 5例(35.7%)に皮膚のしわが, 6例(42.9%)に掻痒感が認められた. そのうち IP 投与群における皮膚のしわ, 掻痒感の発生率はペンレスのそれと比較して有意に低いことが認められた.

いずれの有害事象も薬剤除去後30分以内に消失した. 透析患者の血圧は投与前後に有意な変動は認められなかった (Table 2 B).

6) 透析患者における満足度の評価

使用感に対する満足度は両群で有意な差は認められな

かったが (Fig. 5 A), IP 投与群の利便性に対する満足度は, ペンレス貼付群のそれと比較して有意に高かった (Fig. 5 B). リドカインを IP 投与した患者14名中9名が, IP 投与時間(15分間)の短縮を希望し, その希望貼付時間は平均 10.3 ± 2.4 分であった.

考 察

透析療法を行う上でシャントへの穿刺は, 必要不可欠である. 通常は, 1回の透析に2カ所の穿刺が必要であり, 透析療法は生涯に及ぶため, 患者にとって穿刺時の痛みに伴う肉体的, 精神的苦痛は計り知れない. 現在, シャント穿刺に対する局所麻酔には, ペンレスが使用されている. ペンレスは元来, 静脈留置針穿刺に対する局所麻酔を目的に開発され⁵⁾, 最近では透析療法施行時のシャント穿刺に対する局所麻酔効果も報告されている²⁾. 添付文書上の至適貼付時間は30分であるが, 90分もしくはそれ以上の貼付が望ましいという報告もある³⁻⁵⁾. かわな病院において透析療法を受けている患者の49.3%がシャント穿刺に対してペンレスを使用しており, その平均貼付時間は約120分であった. 今回の調査において透析患者のペンレス貼付による皮膚障害の発生頻度は62.9%であり, 添付文書上の5%よりも明らかに高かった. すなわち, 患者は, 添付文書上有効とされている30分間添付では局所麻酔効果は不十分であるため, 長時間貼付し, それにより皮膚障害が問題となっていることが明らかとなった. また, 患者は痛みを避けるため, 皮膚障害が発生した後にも繰り返しペンレスを貼付していた. 実際の透析時には, あらかじめ患者がペンレスを貼付して来院している. 患者は経験上痛みが最も少

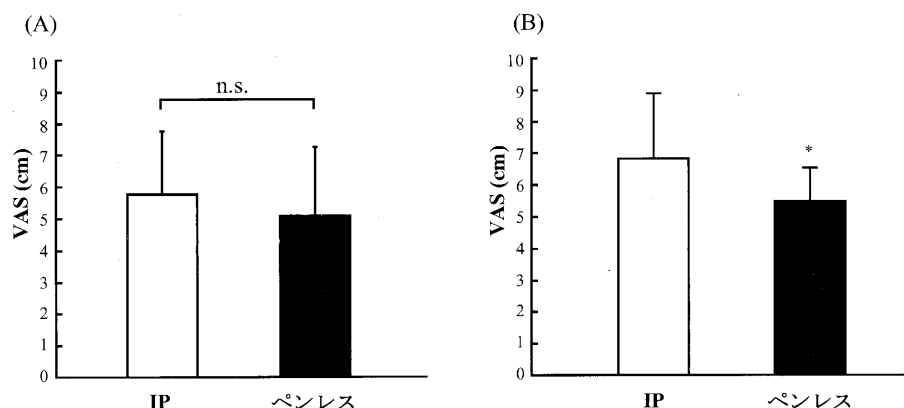


Fig. 5. 透析患者におけるリドカイン IP 投与とペンレス貼付による使用感 (A)と利便性(B)

透析患者14名にキシロカイン1%15分間IP投与(IP)およびペンレス120分間貼付(ペンレス)し、使用感(A)および利便性(B)をそれぞれVASを用いて判定した。結果は14例のMean±S.E.で示している。

n.s. not significance. * $p < 0.05$, versus IP (Mann-Whitney's U test).

ない箇所への穿刺を好んでペンレスを貼付するため、同一箇所への頻回の穿刺によりシャントの寿命を縮める恐れがある。そこで、麻酔部位を選ばずに、より迅速に局所麻酔効果を得ることができれば、そのような問題点の解決に結びつくのではないかと考えられる。そこで、われわれは、リドカイン IP 投与に着目した。

リドカインのIP投与は当初歯科治療に用いられていた⁹⁾。その後、Russoが穿刺における局所麻酔への有効性を確認しており、5—15分の通電で効果的な局所麻酔作用が期待できると報告している¹⁰⁾。今回、健康人におけるリドカインIPの至適通電時間と至適濃度を検討したところ、マンドリン線による刺激では、キシロカイン1%15分間IP投与において十分な局所麻酔効果が認められた。その結果を基に、透析患者における局所麻酔効果、有害事象検討したところ、シャント穿刺に対するキシロカイン1%15分間IP投与とペンレス120分間貼付の局所麻酔効果は同程度であった。この結果から、IP投与により局所麻酔効果に要する時間を大幅に短縮することができるといえる。このような迅速な局所麻酔効果が得られた理由として、薬物の経皮吸収経路の違いが考えられる。薬物の経皮吸収は、角質層を経由する遅い透過(transepidermal route)と毛根等の皮膚付属器官を経由する早い透過(transfollicular route)が存在する。一般的に、transfollicular routeの皮膚透過性はtransepidermal routeのそれと比較してはるかに高いものの、その寄与は約1/1000と小さい。しかし、IP投与では、皮膚に電流を負荷し、イオン性薬物の皮膚透過速度を増大させることで、transfollicular routeによる寄与が高まり、薬物の皮膚透過性が促進すると考えられる¹¹⁾。

有害事象においては、リドカインのIP投与による皮

膚のしわ、発赤の発生頻度はペンレスのそれらと比較して低かった。この理由として、IP投与により迅速な局所麻酔効果が得られ、製剤が皮膚に接触する時間を短縮したためと推察される。したがって、リドカインのIP投与は、ペンレスに比べ、薬効発現時間の短縮、有害事象の軽減などの点で優れており、利便性も高かったことから、IP投与がペンレス貼付に代わる局所麻酔法として利用できる可能性が示唆される。しかし、被験者および患者はIP投与中、自由に動けなかったことが苦痛と感じており、15分というIP投与時間の短縮を希望する意見が多かった。したがって、患者に皮膚障害が発生した場合、患者がペンレスを貼付し忘れた場合や穿刺部位を変更する場合に特に有用であると考えられる。一方、今回のリドカインのIP投与による効果や有害事象の評価は、少数の患者を対象とした単回投与の場合であるが、リドカインのIP投与は臨床上繰り返し行われることが想定される。リドカインのIP投与を繰り返し行った場合の効果や有害事象について、今後、多数の患者を対象としてさらに検討する必要がある。

近年、現在よりも小型化したIP駆動装置がいくつか開発されているので¹²⁾、それらを用いることでIP投与中に移動することも可能となると考えられる。また、角質に微小の穴をあけた後にIP投与することで、薬物透過性の向上を図り、貼付時間を短縮する方法も試みられている(<http://www.alza.com/alza/macroflux>)。また、今回は局所麻酔効果に差が認められなかったため、より高濃度のIP投与についても検討してみたい。今後は、それらを組み合わせることにより、さらに患者のQOLの向上を期待できると考えている。

今後、IP投与のみならず、さらに迅速で効果的かつ

安全な局所麻酔効果が得られるような製剤の開発は、患者のQOLの向上、適切な医療の提供につながるものと思われる。

本研究より、ペンレスと比較しより迅速な局所麻酔効果の期待できる製剤の開発が臨床上有用であると示唆される。

引用文献

- 1) 横田秀雄, 北村正孝, 佐々木富男, L-740の生体内動態および安全性に関する検討, 基礎と臨床, **16**, 141-152 (1992).
- 2) 三宅範明, 岡本巳, 福川徳三, 内シャント穿刺時痛に対する(ペンレス®)の有用性, 透析会誌, **29**, 23-27 (1996).
- 3) 嶋武, 滝野和哉, 木下博之, リドカインテープの手術前日貼付による除痛法, 臨床麻酔, **22**, 664-666 (1998).
- 4) 中尾正和, 恩地いづみ, リドカインテープ剤の至適貼付時間の検討, 麻酔, **22**, 1368-1373 (1998).
- 5) 花岡一雄, 角田俊信, 長田理, リドカインテープ(L-740)の手術予定患者における静脈留置心穿刺時痛に対する臨床的有用性の検討, 基礎と臨床, **26**, 261-276 (1992).
- 6) C. Pasero, Lidocaine Patch 5%/How to use a topical method of controlling localized pain, *Am. J. Nurs.*, **103**, 77-78 (2003).
- 7) 江木暁子, 讃岐美智義, 木下博之, 藤井聖士, 電流知覚閾値(CPT)検査によるリドカインテープ至適貼付時間の検討, 麻酔, **50**, 731-735 (2001).
- 8) Y.N. Kalia, A. Naik, J. Garrison, and R.H. Guy, Iontophoretic drug delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **56**, 619-658 (2004).
- 9) L.P. Gangarosa. Sr., Iontophoresis for surface local anesthesia, *J. Am. Dent. Assoc.*, **88**, 125-128 (1974).
- 10) J. Russo. Jr., A.G. Lipman, T.J. Comstock, B.C. Page, R.L. Stephen, Lidocaine anesthesia : comparison of iontophoresis, injection, and swabbing, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **37**, 843-847 (1980).
- 11) G.L. Kearns, J. Heacock, S.J. Daly, H. Singh, S.W. Alander, S. Qu, Percutaneous lidocaine administration via a new iontophoresis system in children/tolerability and absence of systemic bioavailability, *Pediatrics*, **112**, 578-582 (2003).
- 12) S.S. Greenbaum, Iontophoresis as a tool for anesthesia in dermatologic surgery/An overview, *Dermatol Surg.*, **12**, 1027-1030 (2001).