

(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
資 料
24(5) 526 — 532 (1998)

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

飯塚敏美*, 峯岸祥子, 平本 要, 三溝和男, 石塚英夫, 石倉千代治
望星薬局†

Relationship between Skin Irritation and the Amount of Stripped Stratum Corneum following the Use of Adhesive Tape for the Treatment of Ischemic Heart Disease

TOSHIMI IIZUKA*, SACHIKO MINEGISHI, KANAME HIRAMOTO, KAZUO SAMIZO,
HIDEO ISHIZUKA and CHIYOJI ISHIKURA
Bohsei Pharmacy†

(Received September 26, 1997)
(Accepted May 6, 1998)

The relationships between the amount of stripped stratum corneum and both the development of skin irritation and the adhesiveness of three different types of tape used for the treatment of ischemic heart disease were investigated in elderly patients (14 to 16 patients/group). The tapes tested in this study were isosorbide dinitrate [Frando[®] tape S (FDS)] was nitroglycerin [Nitroderm[®] TTS[®] (TTS) and Minitro[®] tape (MTT)]. Each tape was applied to the breast of each patient for 24 h. The amount of stripped stratum corneum and the adhesiveness of each tape were measured by the colorimetric method and the adhesion test described in the Japanese Pharmacopoeia, respectively. The ratio of patients who complained of skin irritation such as redness or contact dermatitis 24 h after application was approximately 20%, 56% and 70% and for FDS, TTS and MTT, respectively. The amount of stripped stratum corneum by MTT and TTS was thus significantly higher than that by FDS, however, no significant difference was observed between MTT and TTS. The amount of stripped stratum corneum correlated significantly with the incidence of skin irritation. The adhesiveness was the highest with MTT (379.1 ± 23.8 g/12 mm), but did not correlate with the amount of stripped stratum corneum. Our findings in this small group of patients therefore suggest that incidence of skin irritation after the application of tape can be accurately estimated based on the amount of stripped stratum corneum.

Key words — stratum corneum, heart disease, skin irritation, adhesiveness, isosorbide dinitrate, nitroglycerin

緒 言

† 神奈川県伊勢原市下粕星96-2; 96-2, Shimokasuya, Isehara, Kanagawa, 259-1143 Japan

近年, わが国においても人口の高齢化や, 動物性脂肪を多量に摂取する食生活の欧米化に伴い,

狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患が増加している。狭心症の治療薬としては、ニトログリセリン、硝酸イソソルビトなどの硝酸・亜硝酸薬が古くから用いられている。

1981年アメリカのAlza社がスコポラミン経皮吸収製剤を開発してから、全身作用を目的とした薬物の適用部位としての皮膚が注目され様々な経皮吸収製剤が開発されている。わが国においても1984年に硝酸イソソルビトの経皮吸収貼付製剤としてフランドルテープが開発され、その後、硝酸・亜硝酸薬の経皮吸収製剤が各種発売され繁用されている^{1,2)}。これらの狭心症治療貼付剤は、1日に1回の貼付で長時間血中濃度が維持される特効性製剤であり、経口投与に比べて頭痛などの副作用が軽減できるため、コンプライアンスの観点からも非常に有用な製剤である。その反面、継続して貼付することにより、貼付部位のかゆみや発疹などの皮膚刺激が発現しやすい製剤である。

これら貼付剤の皮膚刺激は、剥離時に生じる一次刺激と免疫反応による二次刺激があり、既存の硝酸エステル系の貼付剤では、一次刺激が大部分である³⁾。一次皮膚刺激性による皮膚反応と貼付剤を貼付し剥がす際に生じる角質の剥がれ、すなわち角質剥離量との間には、ウサギを用いた実験で正の相関があると報告されている¹⁾。

今回我々は、角質剥離量と一次皮膚刺激の関係を明らかにするため、貼付剤の使用患者を対象に皮膚刺激に関するアンケート調査を行い、同時に貼付後の薬剤を回収し、貼付剤に付着した角質剥離量を測定した。また、角質剥離量に影響すると考えられる貼付剤の粘着力との関係を各種貼付剤について比較検討した。

実験方法

1. 対象薬剤

現在当薬局で主に処方されている虚血性心疾患治療貼付剤のうち以下の製剤を選択した。各製剤の粘着剤および添加剤の成分、組成は極秘事項であるため、メーカーからの明確な回答は得られな

かった。

①イソソルビド製剤のフランドルテープS(トリアエイヨー、以下FDSと略記)；Lot No. FM 663
粘着剤；アクリル系粘着剤、軟化剤としてミリスチン酸イソプロピルを含有

②ニトログリセリン製剤のニトロダームTTS(日本チバガイギー、以下TTSと略記)；Lot No.B 664600

粘着剤；シリコン系粘着剤

③ニトログリセリン製剤のミニトロテープ(ベリンガー・マンハイム、以下MTTと略記)；Lot No. MT 075 KK

粘着剤；アクリル系粘着剤

2. 調査対象患者

虚血性心疾患患者の多くは、皮膚の生理機能が衰えている高齢者であることを考慮し、当薬局で対象薬剤が処方された65歳以上の患者を無作為にそれぞれ20名、合計60名を対象とした。また、調査対象患者に皮膚疾患およびアレルギーとみられる症状がないことを口頭で確認した。

3. アンケート調査および使用後の貼付剤の回収

調査対象患者に薬剤交付時にその調査目的を口頭で説明した。了解を得た患者に対して心臓用貼り薬アンケート用紙および使用後の貼付剤を密封するアルミ袋を渡し、心臓用貼り薬アンケート用紙と一緒に24時間貼付後の貼付剤を郵送により回収した。

アンケート内容(Fig. 1)は、貼付中および剥離後の反応の状態を調査するものとし、貼付中のかゆみの有無、剥離直後、剥離1時間後、剥離24時間後の赤みまたはかぶれの有無を調査した。また、テープ剤の貼付部位はすべて胸と限定した。調査期間は1996年5月1日から30日とした。

4. 角質剥離量の測定

角質剥離量の測定は、富田らの方法³⁾により測定吸収波長595nmで測定した。

5. 貼付剤の粘着力の測定

粘着力の測定は、日局「絆創膏」の粘着力試験を準用した。ただし、試験温度は日本工業規格

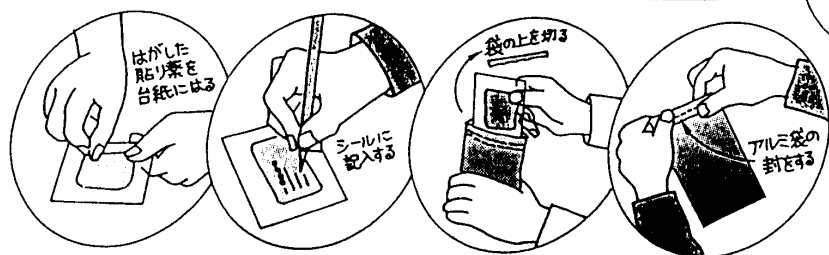
ご協力をお願い致します

心臓用貼り薬アンケート用紙

～記入と投函方法について～

①～⑤は、貼り薬を剥がした時 すぐ 行って下さい

- ① はっていた心臓用貼り薬を皮膚よりはがして下さい。
- ② はがした心臓用貼り薬を台紙にはり、台紙の裏のシールに
はった時間とはがした時間を記入して下さい。
- ③ 台紙にはった心臓用貼り薬をアルミ袋に入れ、封をして下さい。



- ④ 貼り薬をはっている時にかゆみがありましたか。
- ⑤ 貼り薬をはっていたところが赤くなったりかぶれたりしていますか。

はい	いいえ
----	-----

はい	いいえ
----	-----

貼り薬を剥がしてから、1時間後に答えて下さい

- ⑥ はがしたところは、まだ赤くなったりかぶれたりしていますか。

はい	いいえ
----	-----

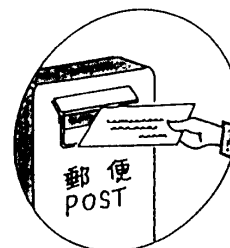
貼り薬を剥がしてから、24時間後に答えて下さい

- ⑦ はがしたところは、まだ赤くなったりかぶれたりしていますか。

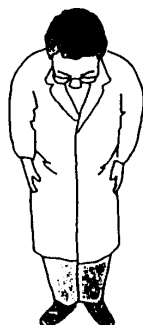
はい	いいえ
----	-----

- ⑧ 心臓用貼り薬アンケートは以上です。

このアンケート用紙と貼り薬の入ったアルミ袋を封筒に入れ、
近くのポストに投函して下さい。



* ご協力大変有り難うございました。
* 質問、ご不審の点がございましたら
ご遠慮なくお問い合わせ下さい。



〒259-11 神奈川県伊勢原市下粕屋上ノ台 162
望星薬局 平本 要
Tel (0463) 94-4193

Fig. 1. アンケート内容

「粘着テープ・粘着シート試験法」を参考に $23 \pm 2^\circ\text{C}$ で行い、各貼付剤は12mm幅に切って試験した。

6. 統計解析

各製剤間の角質剥離層と粘着力の差の検定は、多重比較法の一つである Tukey の方法を用い、有意水準 5%で行った。

結 果

1. 皮膚刺激性に関するアンケート

アンケートの回収人数は、FDS 15名(男性11名、女性4名)、TTS 16名(男性8名、女性8名)およびMTT 14名(男性9名、女性5名)で、その平均年齢はFDS 74.4 ± 7.7 歳、TTS 74.5 ± 5.5 歳およびMTT 71.7 ± 7.6 歳であった。

皮膚刺激を訴えた患者の割合を Fig. 2 に示した。剥離直後、剥離1時間後、剥離24時間後の皮膚刺激発現率はMTTが最も高い割合であったが、剥離後はいずれの製剤も時間経過に従って皮膚刺激発現率の低下がみられた。

2. 角質剥離量

患者から回収した貼付剤の角質剥離量が測定可

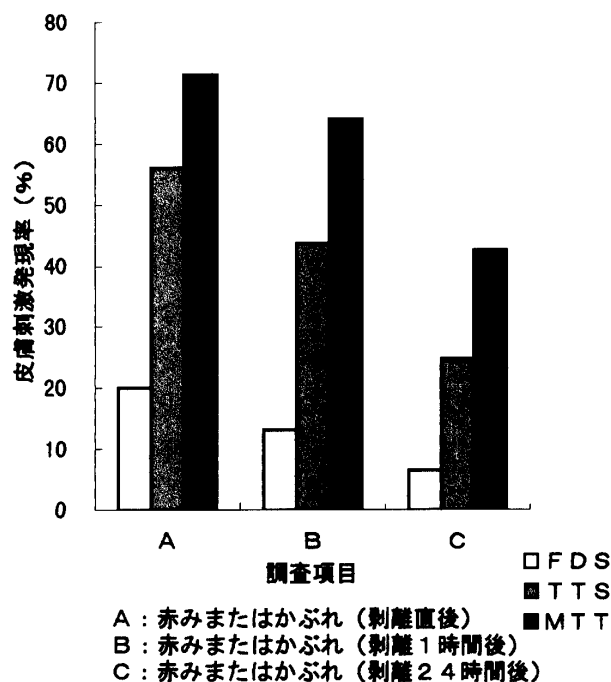


Fig. 2. 各種製剤の剥離後の皮膚刺激発現率

能であったものはFDS 13名、TTS 16名およびMTT 10名であった。貼付剤の単位面積 (4 cm^2) あたりの吸光度を角質剥離量とし、その結果を Fig. 3 に示した。角質剥離量はMTTが最も多く、ついでTTS、FDSの順で、FDSとTTSおよびFDSとMTTの間には有意な差が認められたが、TTSとMTTの間には有意な差が認められなかった ($P < 0.05$, Tukeyの方法)。

3. 粘着力

日局「絆創膏」の粘着力試験に記載されている方法に準じ、 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ で測定した粘着力の結果を Fig. 4 に示した。MTTが最も強い粘着力を示し、ついでTTS、FDSの順であり、各製剤間に有意な差が認められた ($P < 0.05$, Tukeyの方法)。

考 察

患者が虚血性心疾患治療貼付剤を使用するとき、同一部位への貼付が頻回に行われている可能

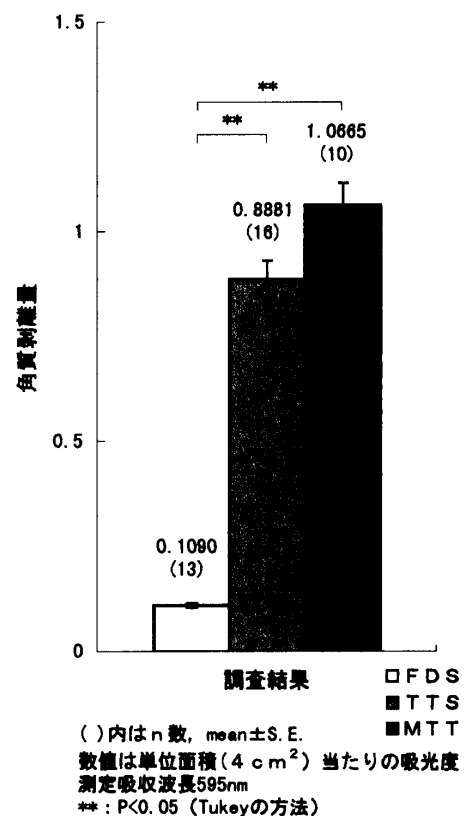


Fig. 3. 各種製剤の角質剥離量

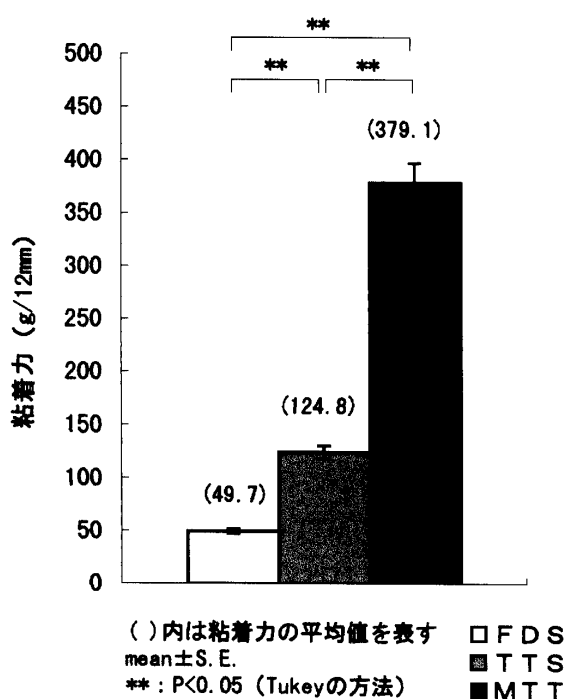


Fig. 4. 各種製剤の粘着力

性が高いと予想される。皮膚は角質層の再生に約2週間を要するとされている⁴⁾ことから、患者にとってテープ剤の使用感や皮膚刺激性は、コンプライアンスに影響を与えかねない重要な問題であるといえる。

臨床治験時の皮膚刺激発現率は、FDS：接触皮膚炎3.3%，TTS：発赤8.2%およびMTT：発赤13.5%である。しかし、今回我々が行った調査によると、剥離直後の赤みまたはかぶれの皮膚刺激発現率は、FDS 20.0%，TTS 56.3%およびMTT 71.4%といずれも高い値を示し、剥離24時間後においても高い値であった (Fig. 2)。これらの結果は、すでに多数の患者を対象に行った調査と同様であり⁵⁾、実際に患者が訴える皮膚刺激発現率と臨床治験時に報告される皮膚刺激発現率との間には、相違があると考えられる。

皮膚刺激の発現原因として、薬物や粘着剤による化学的刺激があげられるが、安全性が厳しく規制されている今日では、粘着力による機械的刺激が大部分であると報告されている^{3,6)}。

硝酸イソソルビド、ニトログリセリンは冠動脈

や末梢血管に対して拡張作用を有し、血漿中薬物濃度は貼付剤を剥離した後、速やかに消失する薬物である。今回調査した剥離24時間後の皮膚刺激発現率は、FDS：6.7%，TTS：25.0%およびMTT：42.9%であり、剥離後時間が経過しても皮膚刺激を訴える患者の割合が高く、貼付剤を剥離してから24時間経過しても皮膚に薬物の影響が残っているとは考えにくい。また、FDSと同じ硝酸イソソルビド製剤であるアンタップ(帝三製薬(株))は、角質剥離量および皮膚刺激性がFDSよりも高い、これは粘着力の違いが大きいためと考えられている^{3,4)}。さらに、優肌絆は市販のサージカルテープに比べ角質剥離量が1/3と少なく、皮膚刺激性の面でも優れているという結果がある⁷⁾。このように薬物の入っていない絆創膏においても皮膚刺激発現率に違いがあることから、皮膚刺激の発現は薬物による影響というよりはむしろ、皮膚の角質剥離によるものと考えられる。

虚血性心疾患治療貼付剤による角質剥離量の測定に関しては、健常人を対象とした富田らの報告³⁾や患者を対象とした井上らの報告⁴⁾がある。今回我々が行った角質剥離量の測定値は、これらの報告とほぼ同様な結果が得られ、角質剥離量測定の信頼性、再現性が高かったものと思われる。

角質剥離量の測定結果より、特にFDSは他の2製剤に比べて有意に少ない値であり (Fig. 3)、角質剥離量と剥離直後の赤みまたはかぶれの皮膚刺激発現率をみると各製剤間で相関関係が見られ (Fig. 5)、角質剥離量が少ないほど皮膚刺激を訴える患者が少ないことが明らかとなった。

一般に貼付剤は、貼付中の脱落を防止するため皮膚との粘着力が強くなるように設計されているが、これが逆に角質層の剥離を誘発し皮膚刺激の発生原因になると言われている⁴⁾。そこで我々は、角質剥離量と粘着力の関係を調査するため各製剤の粘着力を測定した。その値の平均は、FDS 49.7g, TTS 124.8g, MTT 379.1gであり、各製剤間に有意な差が認められた (Fig. 4)。角質剥離量と粘着力の関係では (Fig. 6)、FDSの粘着

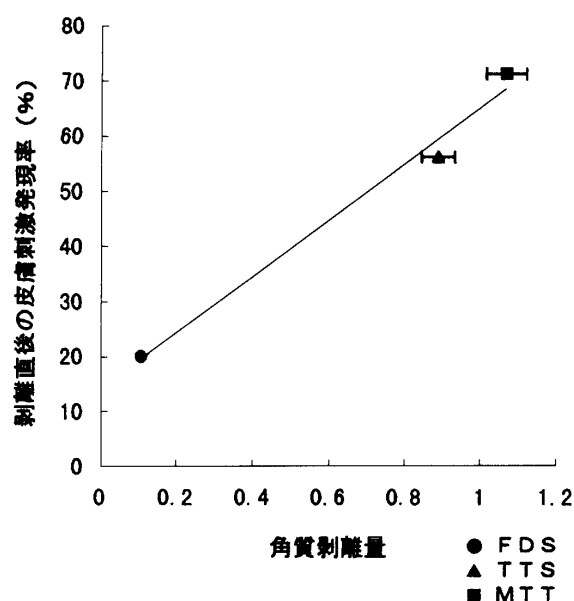


Fig. 5. 各種製剤の角質剥離量と剥離直後の皮膚刺激発現率の関係

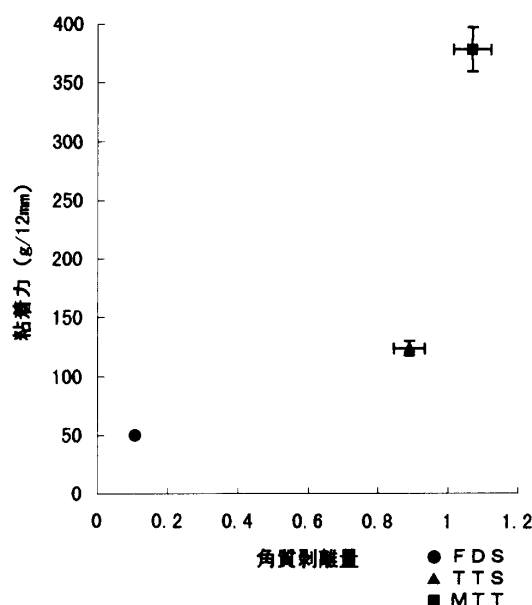


Fig. 6. 各種製剤の角質剥離量と粘着力の関係

力と角質剥離量が共に低く、副作用発現率も低かった。MTTは粘着力、角質剥離量が最も高く、副作用発現率も剥離直後で70%を超えていた。一方、TTSの粘着力はMTTに比べ有意に低い、角質剥離量はMTTと有意な差が見られず、副作用発現率も高くなっていた。これらの結果より、単に粘着力を弱くしたからといって角質剥離量お

よび副作用発現率が低くなるというわけではないと考えられる。ここで、粘着力と角質剥離量との関係に比例関係が認められなかった理由として、軟化剤の影響が考えられる。メーカーへの聞き取り調査を行ったところ、TTSとMTTは製剤中に軟化剤を添加しているという回答はなかった。しかし、FDSは粘着剤に軟化剤を加えることで、皮膚から脱落しない粘着力を維持させ、かつ密着性を保っており、同じ粘着力をもつ製剤に添加する軟化剤の量を変えたとき、軟化剤の量の多い製剤の方が、角質剥離量を少なくさせている⁶⁾。また、小林ら^{8,9)}によると、プラセボを用いた同一貼付剤で軟化剤の入っているものと、そうでないものを比較したとき、軟化剤の入っている貼付剤の方が、粘着力が少なく角質剥離量および皮膚刺激性も少なくなったと報告している。これらのことより、推測ではあるが仮に、FDSに軟化剤が入っていなかった場合、FDSの角質剥離量は今回調査した値より高くなると思われる。

粘着力を維持することは、脱落を防止する上で製剤上重要なことであるが、今回の調査より皮膚角質の損傷を極力抑える製剤上の工夫も必要であることが言える。また、皮膚刺激の発現を最小限に抑える角質剥離量および粘着力の具体的な数値は見出せなかったが、角質剥離量は皮膚刺激発現を予測する一つの指標になることが示唆された。

謝辞 角質剥離量の測定にあたりご協力をいただいた、トーアエイヨー株式会社品質保証課の皆様方に深謝いたします。

引用文献

- 1) 木之下隆士, 明見仁, 大塚三郎, 診療と新薬, **30**(4), 902-911 (1993).
- 2) 大塚三郎, 北村究, 日東技報, **31**(2), 112-115 (1993).
- 3) 富田靖, 田上八郎, 基礎と臨床, **27**(5), 1536-1547 (1993).
- 4) 井上和秀, 黒田健, 仁位隆信, 診療と新薬, **31**(5), 915-917 (1994).
- 5) 橋本京子, 峯岸祥子, 飯塚敏美, 西本圭一, 山口朋恵, 嵯峨幸子, 平木要, 三溝和男, 石塚英

- 夫, 石倉千代治, クリニカルファーマシー, **48**, 51-55 (1996).
- 6) 白井文哉, 国谷正善, 三倉千恵美, 松下知子, 小林一郎, 日東技報, **31**(2), 76-81 (1993).
- 7) 富岡秀行, 平山統一, 中島昌道, 早崎和也, ハートナーシング, **8**(8), 48-55 (1995).
- 8) 小林一郎, 下井美津子, 斎藤恭美, 上野孝, 保坂京子, 今野長八, 基礎と臨床, **26**(14), 83-95 (1992).
- 9) 小林一郎, 佐々木康之, 下井美津子, 保坂京子, 上野孝, 鈴木裕, 日東技報, **31**(2), 42-48 (1993).