

氏 名（本籍）	りき 力	まる 丸	ひろ 裕	と 人
学 位 の 種 類	博	士	（	医 学）
学 位 記 番 号	医	第	3 2 5 7	号
学位授与年月日	平 成	13 年	9 月	12 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当			
最 終 学 歴	平 成	4 年	3 月	27 日
	東北大学医学部医学科卒業			
学 位 論 文 題 目	下肢慢性動脈閉塞症における虚血肢に対するニト ログリセリンの経皮的直接投与の意義			

（主 査）

論 文 審 査 委 員	教 授	里 見	進	教 授	田 林 暁 一
	教 授	山 田	敦		

論 文 内 容 要 旨

目 的

下肢慢性動脈閉塞症における，ニトログリセリン（Nitroglycerin，以下 NTG）の虚血肢への経皮的直接投与の有用性を明らかにすることを目的として，以下の検討を行った。

方 法

経皮酸素・二酸化炭素分圧測定

下肢慢性動脈閉塞症症例 15 例を対象とし，NTG テープ剤 5mg を下腿後面に貼付し，経皮酸素・二酸化炭素分圧の変化を測定した。

近赤外分光法による下腿筋血流評価

閉塞性動脈硬化症症例 25 例を対象とし，NTG テープ剤 5mg を下腿後面に貼付し，トレッドミルにて時速 2.4km，距離 100m，傾斜 12% の歩行負荷を施行し，2 波長型近赤外分光測定装置にて，酸素化ヘモグロビンが検査前安静時の値に戻るまでの時間（回復時間）を測定した。

レーザードップラー血流計による皮膚血流の測定

下肢慢性動脈閉塞症症例 17 例を対象とし，NTG 軟膏 12mg を Lisfranc 関節より遠位に投与後，レーザードップラー血流計を用い，皮膚血流および，皮膚温度の変化を記録した。

NTG テープ剤，軟膏投与症例における NTG 血中濃度測定

下腿への NTG テープ剤 5mg 投与例 6 例の，投与側大腿静脈血ならびに上肢静脈血について，また，足部への NTG 軟膏 12mg 投与例 8 例の，投与側大腿静脈血，ならびに上肢静脈血について NTG 血中濃度測定を行った。

下肢虚血性疾患を有さない被験者における下肢への NTG 経皮的直接投与の影響

下肢虚血性病変を有さない，腹部大動脈瘤術後症例 4 例を対象とし，足背，もしくは足底に，NTG テープ剤 5mg を投与後，レーザードップラー血流計を用い，皮膚血流および，皮膚温度の変化を記録した。

結 果

経皮酸素・二酸化炭素分圧測定では，NTG テープ 5mg の虚血肢への直接投与後，経皮酸素分圧は 24.3 ± 19.6 mmHg から 41.1 ± 22.0 mmHg へと有意に上昇し ($p < 0.0001$)，二酸化炭素分圧は， 50.1 ± 8.54 mmHg から 44.5 ± 5.53 mmHg へと有意に低下した ($p < 0.001$)。78% に自覚症状の改善を認めた。

近赤外分光法による下腿筋血流の評価では、NTG テープ 5mg 投与前の回復時間 (4.26 ± 2.60 分) に比べ、測定側投与後は有意な短縮を認めた (3.65 ± 2.06 分; $p < 0.05$)。また、対側投与後も、投与前に比べて短縮を認めた (3.84 ± 2.20 分; $p < 0.05$)。測定側投与後と、対側投与後の回復時間の間に、有意差を認めなかった。64%に自覚症状の改善を認めた。

レーザードップラー血流計による皮膚血流測定では、NTG 軟膏 12mg 投与前の皮膚血流 (68.74 ± 58.74 BPU) に対し、投与 2 時間後では (143.46 ± 106.63 BPU) と、有意な上昇を認めた ($p < 0.001$)。対側も上昇を認めたが (79.53 ± 54.51 vs. 97.66 ± 54.13 BPU; $p < 0.05$)、増加率でみると、投与側 $266.2 \pm 197.0\%$ に対して、対側 $138.7 \pm 61.0\%$ と、投与側で有意に増加率が高かった ($p < 0.05$)。皮膚温度は、軟膏投与前 ($30.33 \pm 3.12^\circ\text{C}$) に対し、投与後 2 時間後では ($34.07 \pm 2.73^\circ\text{C}$) と、有意な上昇を認めた ($p < 0.0001$)。対側も上昇を認めたが ($32.60 \pm 2.22^\circ\text{C}$ vs. $34.70 \pm 1.74^\circ\text{C}$; $p < 0.0001$) (図 9)、これも上昇率でみると投与側 $112. \pm 5.9\%$ に対して、対側 $106.9 \pm 4.8\%$ と、投与側で有意に増加率が高かった ($p < 0.01$)。82%に自覚症状の改善を認めた。

NTG テープ剤 5mg、NTG 軟膏 12mg 投与 2 時間後の投与側大腿静脈血中での NTG 血中濃度は、 9.99 ± 7.09 、 23.55 ± 27.46 ng/ml であり、上肢静脈血中濃度は、0.3ng/ml 未満、 0.399 ± 0.224 ng/ml で、投与側大腿静脈で、有意に高濃度を示した (いずれも $p < 0.05$)。

虚血を有さない被検者では、NTG テープ剤 5mg 投与前後で、有意な皮膚血流、皮膚温度の変化を認めなかった。

結 論

NTG の経皮投与により、虚血状態の改善を示す結果が得られ、また、患肢に対する直接的投与に意義があることを示す結果が得られた。本法は、下肢慢性動脈閉塞症に対する有用な治療法となりうると考えられた。

審査結果の要旨

ニトログリセリン (Nitroglycerin, 以下 NTG) 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。一方、NTG の下肢慢性動脈閉塞症に対する効果についての過去の報告は 2 編のみで、いずれも、虚血肢に直接投与することの意義について示したものではない。

本研究は、下肢慢性動脈閉塞症に対する治療法としての、NTG の虚血肢への経皮的直接投与の意義、有用性を明らかにすべく、下肢の経皮酸素・二酸化炭素分圧測定、近赤外分光法による下腿筋血流評価、レーザードップラー血流計による皮膚血流測定を施行し、また、虚血肢への直接投与の有用性の機序を解明すべく、NTG 投与側大腿静脈血中の NTG 血中濃度測定を施行し、検討したものである。

経皮酸素・二酸化炭素分圧測定では、NTG テープ 5 mg の虚血肢への直接投与後、経皮酸素分圧の有意な上昇、二酸化炭素分圧の有意な低下を認め、虚血状態の改善を示す結果が得られた。また、近赤外分光法による下腿筋血流の評価では、NTG テープ 5 mg 投与前の回復時間に比べ、投与後は有意な短縮を認め、間欠性跛行症例に対して、本法が有効であることが示された。さらに、レーザードップラー血流計による皮膚血流測定では、NTG 軟膏 12mg 投与前の皮膚血流に対し、投与側の 2 時間後の皮膚血流は有意な上昇を認め、かつ、対側に比べ、投与側において増加率が有意に高いことから、虚血肢に対する直接投与に意義があることが示された。

NTG テープ剤 5 mg、NTG 軟膏 12mg 投与 2 時間後の投与側大腿静脈血中での NTG 血中濃度は、胸部への経皮投与時の十～数十倍であり、上肢静脈血中濃度に比べ、有意に高濃度を示しており、患肢において NTG が非常に高濃度となることによって効果が得られていることが示唆された。

以上のように、本研究によって、NTG の経皮投与により、虚血状態の改善を示す結果が得られ、また、患肢に対する直接的投与に意義があることを示す結果が得られたことにより、本法は、下肢慢性動脈閉塞症に対する有用な治療法となりうることを示された。本法を、下肢慢性動脈閉塞症に対する治療法として、その意義を示した論文は他になく、また、本法は、安価で、患者自身が、簡便に、継続して行える治療法であり、その臨床的意義は大きいものと考えられた。

以上より、本論文は、学位に値するものと判定する。