



Semipermeable Membrane Dressings Can be Used with the Nicotine Transdermal System and Do Not Interfere with Nicotine Absorption

Hazeki, Nobuko

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2016-04-20

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙第3310号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2003310>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(論文博士関係)

学位論文の内容要旨

Semipermeable Membrane Dressings Can be Used with the Nicotine Transdermal System and Do Not Interfere with Nicotine Absorption

半透明膜ドレッシング材は経皮吸収ニコチン製剤との併用でニコチンの経皮吸収を阻害しない

(指導教員：神戸大学医学部附属病院呼吸器内科 西村 善博特命教授)

榎木 暁子

(背景) ニコチン置換療法は禁煙時に認められるニコチン離脱症状を軽減することで禁煙を補助する有効な治療法とされ、経皮吸収ニコチン製剤 (NP) が広く使用されている。しかし、経皮吸収ニコチン製剤は、局所副作用として、紅斑や搔痒などの皮膚障害の発現頻度が高く、時に禁煙治療継続の妨げとなることがある。

半透明膜ドレッシング材 (SMD) は透明な薄いポリウレタンフィルムに耐水性のあるアクリル系粘着剤を塗布したものである。水蒸気や酸素などの小さい分子を通過させるが、水やバクテリアの侵入を防止できるため、傷口の保護や点滴用の針の固定に使用されている。

(目的) 半透明膜ドレッシング材の上から経皮ニコチン製剤を貼付することで、ニコチンの経皮吸収を妨げることなく、局所副作用の発現を抑制または軽減できるか検討する。

(方法) <研究1> 非喫煙健常者を対象として、高感度酵素抗体法を用いてニコチン代謝産物である尿中コチニン濃度を SMD の上に NP10 (17.5mg nicotine/24h) を貼った群と NP 単独使用の群で比較することにより、SMD が経皮的に投与されたニコチン代謝に影響しないかを検討した。

<研究2> 2008年4月から2010年3月までの間に神戸大学医学部附属病院の禁煙外来を受診した患者の内、NP30 (52.5 mg nicotine/24h) で禁煙治療を開始した患者を無作為でA、Bの2群に割り付け、前向きに検討した。A群は禁煙前半2週間SMDの上にNPを貼付し、次の2週間はNPのみを使用した。一方、B群は逆に、前半2週間はNPのみ貼付し、後半2週間にSMDの上にNPを貼付することとし、それぞれの群で禁煙開始2週目、4週目の尿中コチニン濃度を比較した。医師は対象者に対して、毎日NPを使用すること、貼付する場所は毎日変えること、完全禁煙をして、受動喫煙もさけるように指導した。また、皮膚症状について禁煙開始から4週目まで毎日Gradeで記載することを説明し、2週目、4週目の受診時に皮膚症状と呼気一酸化炭素濃度を確認した。禁煙外来は2、4、8、12週で来院してもらい、24、48週後の禁煙率を電話またはカルテ記載によって確認した。本試験は神戸大学医学部附属病院の倫理委員会にて承認され、本試験の対象者全員に対してインフォームドコンセントを得た。

(結果) <研究1> 非喫煙健常者8名において、尿中コチニン濃度はSMDの有無で有意差を認めなかった (SMDあり: 平均尿コチニン濃度 45.73 ng/ml, SMDなし: 平均尿コチニン濃度 53.48 ng/ml, p=0.44)。また、重篤な皮膚障害を認めなかった。

<研究2> 28人から研究参加の同意を得た。内、7名が途中で再喫煙し、2名が皮膚障害のため中止、2名が途中で経皮吸収ニコチン製剤のニコチン濃度の減量を行い、2名が尿の採取不可、1名が治療法変更を希望され、計14名については尿コチニン濃度や皮膚障害についての検討ができないため除外した。患者背景として、年齢、性別、ニコチン依存度、プリンクマシンインデックス、初診時の呼気一酸化炭素濃度において差は認められなかった。両群ともに、

尿中コチニン濃度は SMD の有無で有意差をみとめなかった (A 群 : SMD あり : 平均尿コチニン濃度 46.77×10^2 ng/ml, SMD なし : 平均尿コチニン濃度 27.69×10^2 ng/ml, $p=0.18$) 、 (B 群 : SMD あり : 平均尿コチニン濃度 19.13×10^2 ng/ml, SMD なし : 平均尿コチニン濃度 36.33×10^2 ng/ml, $p=0.13$) 、 (AB 混合 : SMD あり : 平均尿コチニン濃度 32.95 ng/ml, SMD なし : 平均尿コチニン濃度 32.01 ng/ml, $p=0.55$) 。 SMD 使用によって皮膚障害が抑制されたまたは改善したと考えられたものは 42.8% (6/14) であり、 SMD によって紅斑が改善したものは 6 名

(A 群で 3 名、 B 群 3 名) 、搔痒が改善したものは 2 名 (A 群 1 名、 B 群 1 名) であった。

Grade2 以下の搔痒悪化をみとめたものは 4 名 (A 群 2 名、 B 群 2 名) で、 Grade1 の紅斑の悪化は A 群で 1 名認められた。 A 、 B 群ともに Grade3 以上の皮膚障害を認めず、禁煙率は 12 週目 92.8% 、 24 週目 78.5% 、 48 週目 64.2% であった。禁煙開始 12 週後の禁煙率は全国的な禁煙率が 6 割程度であることから考えると本試験の参加者の禁煙率は非常に高く、また長期にわたって禁煙を継続できていた。

(考察) 半透明膜ドレッシング材の上に経皮吸収ニコチン製剤を貼っても、半透明膜ドレッシング材はニコチンの経皮吸収を阻害しないことが確認できた。経皮吸収ニコチン製剤の皮膚障害による禁煙の失敗率は 5~7% とされ、経皮吸収ニコチン製剤では皮膚障害を防ぐことが重要である。経皮吸収ニコチン製剤の皮膚炎は刺激性のものとアレルギー性のものがあり、 40~50% が刺激性のものであり、 1.6~8.3% がアレルギー性であると報告されている。半透明膜ドレッシング材を使用することによって、経皮吸収ニコチン製剤の粘着剤の直接的な皮膚刺激を防ぐことを可能にし、経皮吸収ニコチン製剤の皮膚障害を抑制できた。

(結語) 半透明膜ドレッシング材とニコチン製剤の併用はニコチンの経皮吸収を阻害することなく皮膚障害を予防または軽減することができ、安全で有効な方法と考えられる。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	乙 第 2151 号	氏名	榎木 暁子
論文題目 Title of Dissertation	Semipermeable Membrane Dressings Can be Used with the Nicotine Transdermal System and Do Not Interfere with Nicotine Absorption		
半透明膜ドレッシング材は経皮吸収ニコチン製剤との併用でニコチンの経皮吸収を阻害しない			
審査委員 Examiner	主査 Chief Examiner	平岡 建一	
	副査 Vice-examiner	眞庭 謙昌	
	副査 Vice-examiner	平井 みどり	

(要旨は1,000字~2,000字程度)

【目的】ニコチン置換療法は禁煙時に認められるニコチン離脱症状を軽減することで禁煙を補助する有効な治療法とされ、経皮吸収ニコチン製剤 (NP) が広く使用されている。しかし、経皮吸収ニコチン製剤は、局所副作用として、紅斑や搔痒などの皮膚障害の発現頻度が高く、時に禁煙治療継続の妨げとなることがある。半透明膜ドレッシング材 (SMD) は透明な薄いポリウレタンフィルムに耐水性のあるアクリル系粘着剤を塗布したものであり、水蒸気や酸素などの小さい分子を通過させるが、水やバクテリアの侵入を防止できるため、傷口の保護や点滴用の針の固定に使用されている。申請者らは、半透明膜ドレッシング材の上から経皮ニコチン製剤を貼付することで、ニコチンの経皮吸収を妨げることなく、局所副作用の発現を抑制または軽減できるかについて検討した。

【方法】非喫煙健常者を対象として、高感度酵素抗体法を用いてニコチン代謝産物である尿中コチニン濃度を測定し、SMD の上に NP10 (17.5mg nicotine/24h) を貼った群と NP 単独使用の群で比較し、SMD が経皮的に投与されたニコチン代謝に影響しないかを検討した。

次に、2008年4月から2010年3月までの間に神戸大学医学部附属病院の禁煙外来を受診した患者の内、NP30 (52.5 mg nicotine/24h) で禁煙治療を開始した患者を無作為で A、B の 2 群に割り付け、前向きに検討した。A 群は禁煙前半 2 週間 SMD の上に NP を貼付し、次の 2 週間は NP のみを使用した。B 群は逆に、前半 2 週間は NP のみ貼付し、後半 2 週間に SMD の上に NP を貼付し、両群で禁煙開始 2 週目、4 週目の尿中コチニン濃度を比較した。また、皮膚症状について禁煙開始から 4 週目まで毎日 Grade で記載することを説明し、2 週目、4 週目の受診時に皮膚症状と呼気一酸化炭素濃度を確認した。さらに、24、48 週後の禁煙率を確認した。

【結果】非喫煙健常者 8 名において、尿中コチニン濃度は SMD の有無で有意差を認めなかった (SMD あり : 45.73 ng/ml、SMD なし : 53.48 ng/ml)。

禁煙外来患者を対象とした研究では、研究参加の同意を得た 28 人の内、7 名が途中で再喫煙し、2 名が皮膚障害のため中止、2 名が途中で経皮吸収ニコチン製剤の減量を行い、2 名が尿の採取不可、1 名が治療法変更を希望されたため、14 名を除外した。患者背景として、年齢、性別、ニコチン依存度、プリンクマンインデックス、初診時の呼気一酸化炭素濃度において差は認められなかった。両群ともに、尿中コチニン濃度は SMD の有無で有意差を認めなかった。SMD 使用によって皮膚障害が抑制または改善したと考えられたものは 42.8% (6/14) であり、SMD によって紅斑が改善したものは 6 名、搔痒が改善したものは 2 名であった。Grade2 以下の搔痒悪化をみとめたものは 4 名 (A 群 2 名、B 群 2 名) で、Grade1 の紅斑の悪化は A 群で 1 名認められた。A、B 群ともに Grade3 以上の皮膚障害を認めず、禁煙率は 12 週目 92.8%、24 週目 78.5%、48 週目 64.2% であった。禁煙開始 12 週後の禁煙率は全国的な禁煙率が 6 割程度であることから考えると本試験の参加者の禁煙率は非常に高く、また長期にわたって禁煙を継続できていた。

【結論】半透明膜ドレッシング材の上に経皮吸収ニコチン製剤を貼っても、半透明膜ドレッシング材はニコチンの経皮吸収を阻害しないことが確認できた。経皮吸収ニコチン製剤の皮膚障害による禁煙の失敗率は 5~7% とされ、経皮吸収ニコチン製剤では皮膚障害を防ぐことが重要である。経皮吸収ニコチン製剤の皮膚炎は刺激性のものとアレルギー性のものがあり、40~50%が刺激性のものであり、1.6~3.3%がアレルギー性であると報告されている。半透明膜ドレッシング材を使用することによって経皮吸収ニコチン製剤による皮膚障害を抑制できた。

本研究は、半透明膜ドレッシング材が、ニコチン製剤の経皮吸収を阻害することなく皮膚障害を軽減することを明らかにし、禁煙治療の有効性を高める可能性を示した価値ある研究であると認める。したがって、本研究者は博士（医学）を得る資格があると認める。