

## [原著論文]

## Mohs ペーストの調製方法に関する検討

長岡 匠<sup>\*1</sup> 白井 悟<sup>\*1</sup> 川上 和宜<sup>\*2</sup> 本田 雅巳<sup>\*1</sup><sup>\*1</sup> 獨協医科大学病院薬剤部<sup>\*2</sup> 公益財団法人がん研究会有明病院薬剤部

(2017年3月13日受理)

【要旨】 Mohs ペーストはがんによる皮膚浸潤などの出血，感染による異臭，疼痛のコントロール，滲出液の軽減，腫瘍縮小の目的で使用されているが，調製に時間を要する院内製剤である．今回，自転・公転ミキサー NRE-250 を用いた調製方法を検討し，乳鉢で調製した Mohs ペーストと物性の相違を比較したので報告する．乳鉢および NRE-250 で Mohs ペーストを調製し，調製直後，1，3，6 日後の硬さおよび伸びを測定し，Student の *t* 検定を用いて比較した．NRE-250 および乳鉢で調製した Mohs ペーストは，伸びにおいて有意な差は認められなかったが，硬さでは調製直後 ( $p = 0.0018$ )，3 日後 ( $p < 0.001$ )，6 日後 ( $p < 0.001$ ) で有意な差が認められた．NRE-250 を用いて調製すると，乳鉢で調製するより軟膏は硬くなった．

キーワード：Mohs ペースト，自転・公転ミキサー NRE-250，院内製剤

## 緒言

Mohs ペーストは，1930 年代に Frederic E. Mohs らにより考案された腫瘍組織を固定するための軟膏であり，腫瘍組織を化学的に固定し削り取る chemosurgery である<sup>1)</sup>．原法は塩化亜鉛，Stibnite，Sanguinaria canadensis が使用されたが，本邦では Stibnite と Sanguinaria canadensis の入手が不可能なため，重山ら<sup>2)</sup> が入手可能な薬剤に変更したのについて報告した Mohs ペーストが，院内製剤として調製されている．

現在，Mohs ペーストは主に産婦人科，皮膚科，耳鼻咽喉科などの領域で使用されており，乳がんの皮膚浸潤，悪性黒色腫，頭頸部がんなどの出血，感染による異臭，疼痛のコントロール，滲出液の軽減，腫瘍縮小の目的で使用されている<sup>3-8)</sup>．作用機序として，塩化亜鉛の亜鉛イオンが蛋白質を沈殿させる作用を有するので，組織の収れんや腐食を起し，殺菌作用もあることが報告されている<sup>9)</sup>．また，亜鉛華デンプンには，皮膚の蛋白質と結合して被膜を形成し，局所に対して保護作用，緩和な収れん，消炎，防腐作用を表わし，散布剤として使用すると，患部を保護し，分泌物を吸収し，収れん作用により患部を乾燥させる効果がある<sup>9)</sup>．これらの作用により，腫瘍の縮小や止血，感染による悪臭，疼痛のコントロール，滲出液の軽減などの効果が得られると考えられている．

Mohs ペーストと同様に，腫瘍の皮膚浸潤による感染のコントロールに使用されているメトロニダゾール軟膏は，

すでに販売が開始されている．いまだに製品化されていない Mohs ペーストは，感染のコントロールだけでなく，上記のようにさまざまな目的で使用されている．平成 26 年度学術委員会学術第 4 小委員会報告の「医療現場に必要な薬剤の市販化に向けた調査・研究」<sup>10)</sup> においても使用頻度も多く，調製に時間がかかるため製品化が望まれる製剤として挙げられているが，院内製剤として調製されているのが現状である．

Mohs ペーストの調製には重山らの報告<sup>2)</sup> が参考にされており，塩化亜鉛を注射用水で溶解し，亜鉛華デンプンを少量ずつ加えてペースト状にし，最後に硬さの調節のためにグリセリンを加えている．しかし，亜鉛華デンプンを塩化亜鉛水溶液に加えると塊になりやすく，すりつぶしながら混合するので時間がかかる．上記のように Mohs ペーストは手間のかかる院内製剤であるが，自転・公転ミキサー NRE-250 (以下，NRE-250) を用いた調製方法を検討したので報告する．また，従来の方法で調製した軟膏と NRE-250 で調製した軟膏で物性の相違が認められるか否かを確認した．

## 方法

## 1. Mohs ペーストの調製方法

## 1-1. 乳鉢を用いた調製方法

重山ら<sup>2)</sup> の報告を参考に，当院では表 1 に示す組成で調製している．まず，ガラス乳鉢上で塩化亜鉛 (関東化学) 25 g を注射用水 (扶桑薬品工業) 25 ml で溶解し，塩化亜鉛水溶液に亜鉛華デンプン (日興製薬) 25 g を少量ずつ，塊をガラス乳棒ですりつぶしながら加え混和する．全量を混和後，グリセリン (吉田製薬) 5 ml を加え混和する．

### 1-2. 自転・公転ミキサー NRE-250 (シンキー) を用いた調製方法

塩化亜鉛 25 g を注射用水 6 ml で溶解し、塩化亜鉛飽和水溶液とする。100 g の軟膏壺に亜鉛華デンプン 25 g を秤量し、注射用水 19 ml を加え NRE-250 で回転数 2,000 rpm, 30 秒混和する。泥状になった亜鉛華デンプンに塩化亜鉛飽和水溶液を加え、NRE-250 で回転数 2,000 rpm, 90 秒混和する。混和物にグリセリン 5 ml を加え、NRE-250 で回転数 2,000 rpm, 90 秒混和する。

### 2. テクスチャーアナライザー TA.XT plus (Stable Micro Systems) を用いた Mohs ペーストの硬さおよび伸びの測定

ガラス乳鉢で調製した軟膏と NRE-250 で調製した軟膏をそれぞれ 10 g の軟膏壺に用意し、調製直後、1 日後、3 日後、6 日後に硬さおよび伸びの測定を行った。また、測定は室温環境下で行い、Mohs ペーストの保存は軟膏壺に密閉し室温に保存した。

#### 1) 硬さ測定

Mohs ペーストの硬さ測定のプロープとして、P/20 (アルミニウム製 20 mm  $\phi$  円柱プロープ) を用いた。侵入速度 2 mm/s、軟膏に接触後のトリガー荷重を 5 g、侵入距離 3 mm に設定した。3 mm 侵入したときの重さ (g) を測定し、得られた値を力 ( $N/m^2$ ) に換算し、Mohs ペーストの硬さとして記録した。

#### 2) 伸び測定

Mohs ペーストの伸び測定のプロープとして、P/0.25S

(ステンレス製 1/4 inch  $\phi$  球状プロープ) を用いた。侵入速度 1 mm/s、軟膏に接触後の保持条件を 5 g で 5 秒間保持し、5 mm/s の速度でプロープを上昇させた。プロープを上昇させ重さが 0 g になったときの距離 (mm) を、Mohs ペーストの伸びとして記録した。

### 3. 統計学的処理

テクスチャーアナライザー TA.XT plus による硬さおよび伸びの測定は、ガラス乳鉢で調製した軟膏で調製直後、1 日後、3 日後、6 日後にそれぞれ 10 回、NRE-250 で調製した軟膏で調製直後、1 日後、3 日後、6 日後にそれぞれ 15 回測定を行い、平均値 $\pm$ 標準偏差で示した。軟膏の硬さおよび伸びについて、ガラス乳鉢で調製した軟膏と NRE-250 で調製した 2 群間における、調製直後、1 日後、3 日後、6 日後の比較を Student の *t* 検定を用いて比較した。危険率 5% 以下 ( $p < 0.05$ ) を統計学的に有意と判定した。

## 結 果

### 1. テクスチャーアナライザー TA.XT plus を用いた Mohs ペーストの硬さ

テクスチャーアナライザー TA.XT plus で調製直後の硬さを測定した結果を図 1 に示す。プロープが軟膏に接触したのち、プロープが軟膏に侵入するにしたがって重さは上昇し、3 mm (1.5 秒後) 侵入した時点で最大値となり、その後、プロープを上昇させると重さは急激に下降した。

### 2. Mohs ペーストの硬さの経時的変化

図 2 に、Mohs ペーストの硬さの経時の変化を示す。乳鉢で調製した軟膏、NRE-250 で調製した軟膏の調製直後の硬さはそれぞれ  $4,573.5 \pm 564.2 N/m^2$ ,  $6,026.9 \pm 1,169.8 N/m^2$  であり、6 日後にはそれぞれ  $6,943.9 \pm 821.7 N/m^2$ ,  $13,536.6 \pm 1,732.8 N/m^2$  であった。乳鉢で調製した軟膏と NRE-250 で調製した軟膏の 2 群間をそれぞれ統計学的に比較したところ、調製 1 日後 ( $p = 0.266$ )

薬剤名	用量
塩化亜鉛	25 g
亜鉛華デンプン	25 g
注射用水	25 ml
グリセリン	5 ml

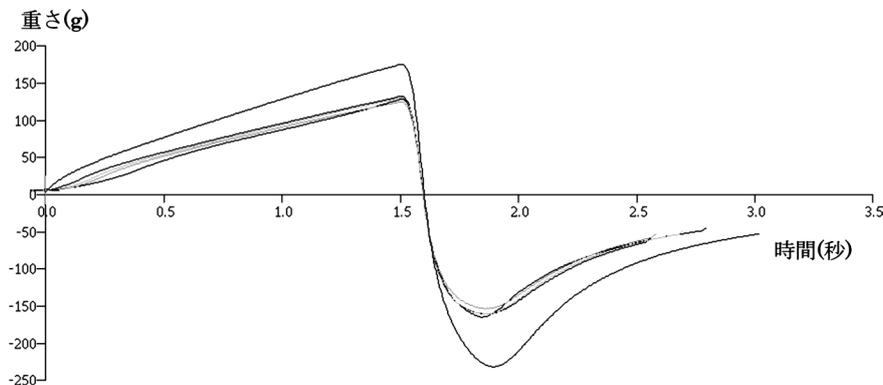


図 1 テクスチャーアナライザー TA.XT plus による Mohs ペーストの硬さ測定。乳鉢で調製した軟膏の調製直後の硬さを 5 回測定したときのグラフ。プロープが軟膏に接触し 5 g の荷重がかかってから測定を開始し、3 mm 侵入したときの重さ (g) を力 ( $N/m^2$ ) に換算した。

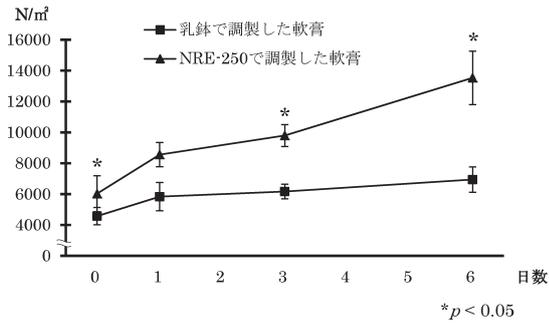


図2 Mohs ペーストの硬さの経時変化. 乳鉢で調製した軟膏, NRE-250 で調製した軟膏ともに経時的に硬くなる傾向であり, その傾向は NRE-250 で調製した軟膏で有意であった.

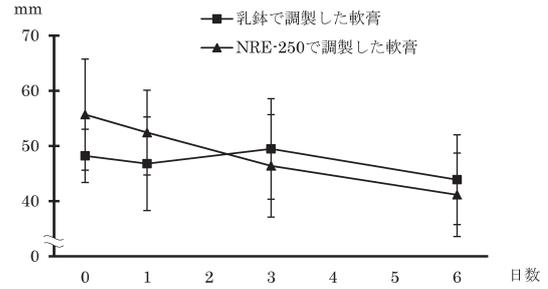


図4 Mohs ペーストの伸びの経時変化. 乳鉢で調製した軟膏は測定期間を通して伸びに変化はなかったが, NRE-250 で調製した軟膏は経時的に伸びなくなった.

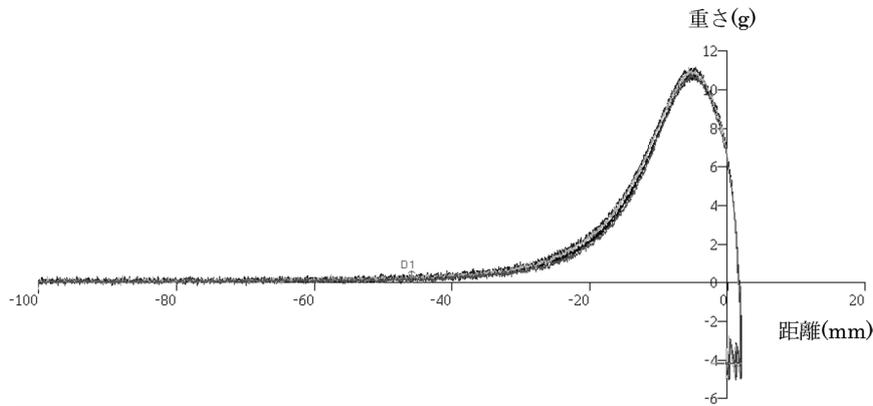


図3 テクスチャーアナライザー TA.XT plus による Mohs ペーストの伸び測定. 乳鉢で調製した軟膏の調製直後の伸びを 5 回測定したときのグラフ. プローブを 1 mm/s で侵入させ, 軟膏に接触後 5 g で 5 秒間保持したのち, 5 mm/s の速度でプローブを上昇させていき, 重さが 0 g になったときの距離を伸びとして記録した.

では差が認められなかったが, 直後 ( $p = 0.0018$ ), 3 日後 ( $p < 0.001$ ), 6 日後 ( $p < 0.001$ ) で有意に差が認められた.

### 3. テクスチャーアナライザー TA.XT plus を用いた Mohs ペーストの伸び

図3に, テクスチャーアナライザー TA.XT plus で調製直後の伸びを 5 回測定した結果を示す. プローブを軟膏に 5 秒間保持したのち 5 mm/s の速度で上昇させていくと, 最初は重さが徐々に上昇したが, プローブが上昇するにしたがって重さは徐々に減少していき, やがて 0 になった.

### 4. 伸びの経時変化

図4に, Mohs ペーストの伸びの経時変化を示す. 乳鉢で調製した軟膏, NRE-250 で調製した軟膏の調製直後の伸びはそれぞれ  $48.2 \pm 4.82$  mm,  $55.7 \pm 10.08$  mm であり, 6 日後には  $43.9 \pm 8.12$  mm,  $41.2 \pm 7.55$  mm であった. 乳鉢で調製した軟膏と NRE-250 で調製した軟膏の 2 群間をそれぞれ統計学的に比較したところ, 調製直後 ( $p = 0.063$ ), 1 日後 ( $p = 0.196$ ), 3 日後 ( $p = 0.567$ ), 6

日後 ( $p = 0.291$ ) であり, 有意な差はなかった.

## 考 察

Mohs ペーストは, 塩化亜鉛水溶液に亜鉛華デンプンを徐々に混合して調製する院内製剤である. 調製時, 亜鉛華デンプンを塩化亜鉛水溶液に加えると塊になってしまい, すりつぶしながら混合するので手間がかかるが, 今回自転・公転ミキサー NRE-250 を用いた調製方法を報告した. 軟膏壺に塩化亜鉛水溶液と亜鉛華デンプンを入ただけで NRE-250 で混和しても, 塊になってしまい, 乳鉢で調製したようなペースト状の軟膏にはならない. そこで, あらかじめ亜鉛華デンプンと注射用水を NRE-250 で混和して泥状にしたのち, 塩化亜鉛水溶液と NRE-250 で混和することで, 乳鉢で調製したようなペースト状の軟膏を調製することができた. NRE-250 で調製した軟膏は, 乳鉢で調製した軟膏と比較した場合硬い軟膏であった. しかし, 伸びは変わらなかった.

テクスチャーアナライザー TA.XT plus を用いて乳鉢で

調製した軟膏の硬さおよび伸びを測定すると、報告されているとおり、両軟膏とも経時的に硬くなる傾向があった。しかし、乳鉢で調製した軟膏より、NRE-250 で調製した軟膏は経時的に硬くなりやすく、有意な差が認められた。伸びのほうは有意な差は認められなかったが、調製直後と比較して6日後には、NRE-250 で調製した軟膏は伸びなくなった。原因として、亜鉛華デンプン中に含まれるデンプンの物性が考えられる。

デンプンは、 $\alpha$ -グルコースが直鎖上に重合したアミロースと、枝分かれしたアミロペクチンの2つの成分で構成されており、この2成分が水素結合で規則的に配列された結晶性部分（ミセル）と非結晶性部分が組み合わさって形成されている。デンプンを水に浸漬すると、水分子は非結晶性部分に容易に侵入するが、結晶性部分には侵入できない。しかし、水に浸漬したデンプンを加熱すると、ミセルの水素結合が不安定となり、水が侵入してデンプン分子に水和し、デンプンは膨張する。さらに、加熱すると結晶構造を維持している水素結合が切断してミセル構造が崩壊し、糊状となる。この糊化デンプンには、不完全に崩壊したデンプン、溶出したアミロース、アミロペクチン、デンプン粒の破片が不均一に混ざっている。このデンプン粒の数や大きさ、溶出したアミロースやアミロペクチンの量が糊化デンプンの粘度に影響する。また、糊化デンプンを室温に長時間放置すると、アミロースの分子間に水素結合が再び形成されてミセル構造が部分的に形成し、粘度が上昇して硬くなる。この現象は、分枝構造をもっているアミロペクチンでは、分枝間の水素結合の形成が妨げられて起こらないので、アミロースの含量が粘度に影響する<sup>11)</sup>。

上記のデンプンの物性は、塩化物イオンの存在や pH に影響を受けることが報告されている<sup>12-14)</sup>。塩化物イオンは、デンプン粒内に侵入すると、粒内の水素結合を弱めてデンプン粒の膨潤を促進したり、アミロースやアミロペクチンの溶出を促進する作用がある<sup>12, 13)</sup>。また、デンプンを pH 5.5 から 3.5 の間で糊化すると、溶出するアミロースやアミロペクチンの量が増加するため粘度が大きくなる<sup>12, 14)</sup>。塩化亜鉛水溶液中には当然塩化物イオンが存在し、pH は約 4 であるため、Mohs ペースト中には溶出しているアミロースが多いと考えられる。このため、Mohs ペーストは粘度が高く、徐々にアミロース分子間で水素結合が形成されて経時的に硬くなっていったと推察される。

NRE-250 および乳鉢で調製した Mohs ペーストの原料の組成比は同じであるが、調製後の硬さに有意な差が認められた。これは、調製時における応力の差が原因と考えられる。デンプンの懸濁液は攪拌に際して、最初のうちは容易に攪拌できるが、応力の増大に伴い、粘性率が増大、濃厚化して、遂には応力を増大してもずり速度がまったく変化しなくなるダイラタンシーを示す<sup>15)</sup>。NRE-250 で調製

した Mohs ペーストは、乳鉢で調製するよりも混和時の応力が大きいと考えられ、デンプン分子により多くの水分が侵入するため、崩壊するデンプン分子が多く、溶出するアミロース、アミロペクチンの含量が多くなる。その結果、NRE-250 で調製した Mohs ペーストではアミロースの含量が多く、アミロース分子間で徐々に形成される水素結合により、乳鉢で調製した Mohs ペーストと比較して経時的に物性の変化が大きくなったと考えられる。

この NRE-250 で調製した Mohs ペーストの経時的な物性変化を改善するためには、塩化物イオンや pH に安定なデンプンが必要である。Mohs ペーストに使用されている亜鉛華デンプンのデンプンは、バレイショデンプンである。その特徴として、糊化温度が低い、粘度が高い、曳糸性を有するが酸性化での加熱、高速攪拌などで粘度が安定しない、塩類の影響で粘度が変化すること、などがある。このため Mohs ペーストに適しているデンプンとはいえないが、山本ら<sup>16)</sup> は、デンプン粒への水分子の浸透を防ぐため、水和能力を有する添加剤であるソルビトールを添加することにより、硬度上昇や粘着性の抑制ができることを報告している。

NRE-250 で調製した Mohs ペーストにおいて、物性が経時的に大きく変化するという事は、長期的な保存ができないという点でデメリットになる。しかし、Mohs ペーストの硬さはグリセリンを添加することで調節可能であり、また乳鉢で調製するよりも NRE-250 を用いて調製するほうが調製時間を短縮でき、腐食性のある Mohs ペーストに接触する機会が少なくなるので、調製者が安全に調製できるというメリットがある。

今回は、NRE-250 を使用した Mohs ペーストの調製方法を述べた。NRE-250 で調製した軟膏は硬くなりやすかったが、調製時間を短縮でき、調製者が安全に調製できるメリットがある。しかし、表 1 に示す塩化亜鉛の濃度でしか検討しておらず、Mohs ペーストは腫瘍組織の状態により塩化亜鉛や亜鉛華デンプンの濃度を各施設で調節して使用しているので、異なる濃度においても調製可能かどうか、今後検討が必要である。

利益相反 (COI)：本研究は、獨協医科大学病院の施設および研究費を用いて行われ、報告すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) Mohs EF, Sevringhaus EL, Schmidt ER. Conservative amputation of gangrenous parts by chemosurgery. *Ann. Surg.* 1941; 114: 274-282.
- 2) 重山昌人, 大萱豊秋, 大久保恒正. 患者の QOL 向上と薬剤師の関わり 院内製剤各種疾患に対する特殊院内製剤設計と臨床応用手術不能例に対する chemosurgical treatment

- への参画. 医薬ジャーナル 2005; 41: 2289-2294.
- 3) 小暮俊明, 新井隆広, 蛭田英里子, 他. 患者の QOL 向上と薬剤師の関わり 局所進行乳癌における Mohs 軟膏処置の有用性. 医薬ジャーナル 2011; 47: 1701-1706.
  - 4) 上田喬士, 田辺健一, 白井京美, 他. 悪性黒色腫に対する Mohs ペーストの使用経験. 皮膚臨床 2008; 50: 1197-1200.
  - 5) 吉福孝介, 西元謙吾, 川俣洋生, 他. 出血を繰り返す中咽頭癌後発リンパ節転移症例に対する Mohs 軟膏の有用性. 耳鼻と臨 2014; 60: 67-71.
  - 6) 南 和彦, 長谷川直子, 福岡 修, 他. Mohs 軟膏を用いた頭頸部腫瘍の出血, 疼痛制御. 日耳鼻会報 2009; 112: 550-553.
  - 7) 南 和彦, 宮崎拓也, 西村一成, 他. 緩和治療における Mohs 法の応用. 頭頸部外 2012; 22: 247-253.
  - 8) 勝亦秀樹, 高橋保正, 関川浩司. 患者の QOL 向上と薬剤師の関わり 緩和ケア領域における モーズ軟膏の使用と薬剤師の役割. 医薬ジャーナル 2012; 48: 2021-2024.
  - 9) 日本薬局方解説書編集委員会. 第十六改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 東京, 2011.
  - 10) 渡澤亨平, 佐々木忠徳, 濱 宏仁, 他. 平成 26 年度学術委員会学術第 4 小委員会報告 医療現場に必要な薬剤の市販化に向けた調査・研究 (最終報告). 日病薬師会誌 2015; 51: 1057-1059.
  - 11) 長澤治子. 食べ物と健康 食品学・食品機能学・食品加工学, 2 版, 医歯薬出版, 東京, 2012.
  - 12) 平島 円. 澱粉糊の調理特性に及ぼす呈味物質の影響. 調理科学 2007; 40: 47-51.
  - 13) 平島 円, 高橋 亮, 西成勝好, 他. 澱粉糊の諸特性に及ぼす呈味物質の影響 (第 3 報) 塩味調味料 (食塩). 調理科学 2004; 37: 48-55.
  - 14) 平島 円, 高橋 亮, 西成勝好, 他. 澱粉糊の諸特性に及ぼす呈味物質の影響 (第 1 報) 酸味調味料 (クエン酸および酢酸). 調理科学 2003; 36: 225-233.
  - 15) 五十嵐脩. 食品学総論, 弘学出版, 川崎, 1989.
  - 16) 山本浩充, 小林万里, 芳賀吏那子, 他. がん切除手術に用いられる Mohs ペーストに関する製剤学的研究. 薬剤学 2015; 75: 264-270.

## Study of Method for Preparation of Mohs Paste

Takumi NAGAOKA<sup>\*1</sup>, Satoru USUI<sup>\*1</sup>, Kazuyoshi KAWAKAMI<sup>\*2</sup>,  
and Masami HONDA<sup>\*1</sup>

<sup>\*1</sup> Department of Pharmacy, Dokkyo Medical University Hospital,  
880, Kitakobayashi, Mibu, Shimotsuga, Tochigi 321-0293, Japan

<sup>\*2</sup> Department of Pharmacy, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research,  
3-8-31, Ariake, Kohtoh-ku, Tokyo 135-8550, Japan

**Abstract:** Although Mohs paste is widely used to prevent several conditions associated with cancer such as bleeding, odor, pain, exudate from the tumor and tumor progression, this product is difficult to make in the hospital. To compare the utility of two methods for making Mohs paste: “Planetary Centrifugal Mixer NRE-250”, an automatic ointment mixer; and the conventional method using a mortar. The hardness and ductility of Mohs paste were measured using Texture Analyzer TA.XT plus. Measurements of these two parameters were investigated at four time points: Day 0 (the day of creation), 1, 3 and 6. Student’s *t*-test was used to compare values between groups. Although no significant differences between groups were seen in the ductility of Mohs paste at any time point, significant differences were identified in the hardness of Mohs paste on Day 0 (mortar vs. NRE-250:  $4,573.5 \pm 564.2$  N/m<sup>2</sup> vs.  $6,026.9 \pm 1,169.8$  N/m<sup>2</sup>;  $p = 0.0018$ ), Day 3 ( $6,169.0 \pm 469.7$  vs.  $9,795.9 \pm 709.6$ ;  $p < 0.001$ ) and Day 6 ( $6,943.9 \pm 821.7$  vs.  $13,536.6 \pm 1,732.8$ ;  $p < 0.001$ ), but Day 1 ( $p = 0.266$ ). Mohs paste made using NRE-250 was harder than that made using the mortar.

**Key words:** Mohs paste, Planetary Centrifugal Mixer NRE-250, hospital preparation