

[短 報]

ソルビトールの添加で塗布性を改善した新処方 Mohs ペーストの臨床使用の 1 例

橋口 宏司^{*1} 田口 真穂^{*2} 菊池 絵里^{*3} 飯村 仁美^{*1}
 横山 敦^{*1} 久保 雅恵^{*1} 神谷 武伺^{*1} 藤澤 順^{*4}
 重山 昌人^{*5} 寺町ひとみ^{*6}

^{*1} 国家公務員共済組合連合会横浜南共済病院薬剤科

^{*2} 横浜薬科大学実務実習センター

^{*3} 国家公務員共済組合連合会横浜南共済病院看護部

^{*4} 国家公務員共済組合連合会横浜南共済病院緩和支援療法科

^{*5} 横浜薬科大学臨床薬剤学研究室

^{*6} 岐阜薬科大学病院薬学研究室

(2017 年 8 月 1 日受理)

【要旨】 現在臨床で使用されている Mohs ペースト (MP) は、調製後から経時的に硬度や粘弾性が著しく変化するために塗布性が悪く、各施設で塗布方法の検討が行われている。これらの物性変化を改善するために、ソルビトールを添加した新処方 MP を、乳がんの皮膚自壊創に対し臨床使用した。新処方 MP は従来問題であった塗布性を改善し、安全性や効果は同等であると推察された。

キーワード：Mohs ペースト、乳がん、ソルビトール

緒 言

Mohs ペースト (以下、MP) は Frederic E. Mohs により 1941 年に考案された塩化亜鉛を主成分とした外用剤であり¹⁾、表在性腫瘍に塗布することで化学的に組織を固定し、除去することが可能である。近年、MP は腫瘍の除去だけでなく、頭頸部がんや乳がんなどの体表部悪性腫瘍からの出血に対する止血目的や、二次感染による悪臭防止の目的で使用され²⁾、進行がん患者の quality of life (QOL) の維持に貢献している。

MP は現在、医薬品として市販されていないため、各施設で院内製剤として調製されている。院内製剤として調製される MP は、調製後の硬度変化が著しく、経時的に軟化して強い粘着性を示すようになる。これらの物性から、塗布剤として取り扱いにくく、目的とする病巣部に効率よく均一に塗布することが困難なことが、問題点として挙げられる³⁾。塗布性を改善するために、各施設ではガーゼに塗布し創部に貼付する方法⁴⁾ や、MP の濃度を変更する方法⁵⁾ などさまざまな方法が検討されている。

MP の物性の変化は、亜鉛華デンプンに含まれているバレイショデンプンの糊化に由来すると考えられている。MP の調製時にソルビトールを添加することでデンプンの

糊化が穏やかになり、物性の変化が抑えられ、市販の軟膏の物性に近づけることができたとの報告がある⁶⁾。今回、横浜南共済病院で、このソルビトールを添加した新処方 MP を臨床使用した 1 例について報告する。

方 法

新処方 MP の調製

1. 原 料

MP の調製には、塩化亜鉛 (和光純薬工業)、日局亜鉛華デンプン (丸石製薬)、日局 D-ソルビトール (丸石製薬)、精製水を用いた。

2. 調 製 法

新処方 MP の組成を図 1 に示す。塩化亜鉛 50g を精製水 25ml に溶解させ、塩化亜鉛水溶液とした。室温で放冷した後、塩化亜鉛水溶液を攪拌しながらソルビトール 4g を加えて溶解した。この溶液に亜鉛華デンプン 25g を加

新処方 Mohs ペースト 104g 中	
塩化亜鉛	50g
精製水	25mL
亜鉛華デンプン	25g
ソルビトール	4g

図 1 新処方 Mohs ペーストの組成

えて混和・均一化し、ペーストを得た³⁾。調製は塗布の前日に行い、使用時まで冷蔵庫で保管した。

3. 倫理的配慮

新処方 MP の使用に際しては横浜南共済病院倫理委員会の承認を得た。新処方 MP の使用に際し、患者には書面および口頭で説明して同意を得た。

症 例

1. 患者背景

67 歳女性。4 年前に乳房腫瘍を自覚し、近医を受診した。かかりつけ医からの紹介で、横浜南共済病院外科を受診。

左乳がん T4cN3cM1 stage IV (皮膚、肝臓、骨転移)。

病理診断： 充実腺管がん, ER8, PgR0, Her2 (2+), FISH(-), ki67 (5 ~ 15%)。

2. 治療経過

原疾患に対しては、過去 4 年間に経口アロマターゼ阻害薬、タモキシフェン、カペシタビンが順次投与されていた。皮膚浸潤に対して自宅でセルフケアを行っていたが、出血が著明となったため、止血目的で入院し、新処方 MP 処置を実施することとなった。新処方 MP 処置時の経過を図 2 に示す。

新処方 MP 塗布前に、疼痛予防のため創部に 2% リドカインゼリーを塗布し、フルルビプロフェン注 50 mg を静注した。なお、病巣部周囲の健常皮膚の保護には白色ワセリンを用いた。新処方 MP 塗布後の疼痛は Numerical Rating Scale (NRS) 0/10 であった。塗布後 30 分間固定させた後に、新処方 MP を洗浄除去した。除去後、腫瘍表面の一

部より持続的な出血があったため、出血部位に再度新処方 MP を塗布した。24 時間後に洗浄除去したところ、すべての部位において止血を確認した。初回処置から 5 日後に再度出血が観察され、12 日後、出血量が多くなってきたため再度新処方 MP 塗布を実施し、30 分間固定により止血された。固定後の疼痛は NRS1/10 であった。また、前回固定した左乳房 B 領域の突出部分 (図 2 : 12 日後) を切除した。24 時間の新 MP の固定により得られた固定深度は、切除部分で 13 mm であった (図 3)。切除部に出血はみられなかった。また、新 MP の効果を確認するために切除部の病理診断を実施した。

3. 切除部の病理診断

最深部の大部分に焼灼による凝固変性が加わっているため、判断困難な部分が多いが、壊死以外のほぼすべてのがん細胞に viability (がん細胞の増殖能) があると考えられる。

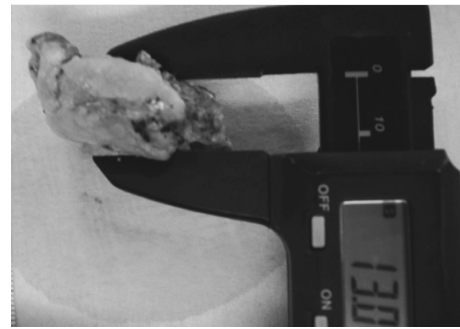


図 3 切除部分の固定深度

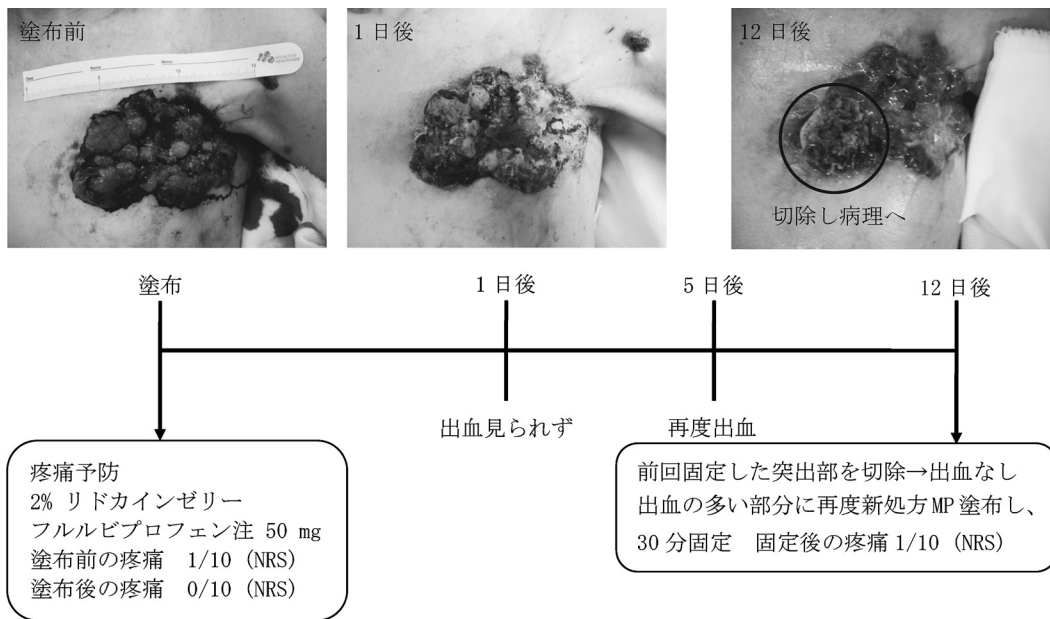


図 2 新処方 Mohs ペースト処置後の経過

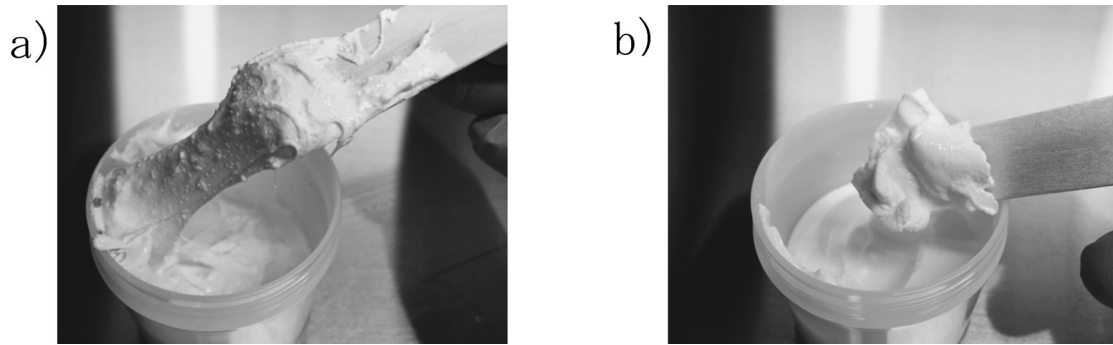


図4 a) 従来型 Mohs ペースト, b) 新処方 Mohs ペースト

考 察

MP は調製後、経時的に硬度や粘度などの物性が変化する。臨床現場では、MP 調製時に適宜グリセリンを加えることによって粘度の調節をする、等の工夫が行われている。しかし、物性が不均質であるため、添加量などをその日のペーストの状態に合わせて調節する必要があり、臨床現場で使用するには不便である⁶⁾。

山本らは、MP の物性の変化が生じる理由として、次のように述べている。塩化亜鉛水溶液中の塩化物イオンや亜鉛イオンによって、アミロースやアミロペクチンを結合させる水素結合が弱まり、デンプン顆粒内への水分子の浸透が可能となる。水分子の浸透が進むとデンプン顆粒の膨潤が起これ、固形成分粒子間に存在する水分が急激に減少した結果、デンプン顆粒同士の固体間摩擦が生じるためペーストの硬度が著しく上昇する。さらに水の浸透が進行すると、デンプン顆粒が破裂し、水を保持したアミロースやアミロペクチンなどの高分子溶液が放出されることで糊化する⁶⁾。

MP は、現在市販化されておらず、院内製剤として作製されている。院内製剤の処方変更を検討する際には、生体に悪影響を及ぼす成分を使用することができない。今回使用したソルビトールは、還元型グルコースのアルデヒド基をヒドロキシ基に変換して得られる糖アルコールの一種で、甘味料や保湿剤として食品や化粧品などとして用いられており、生体には毒性がなく、安価で入手しやすい。さらに、新処方 MP は、従来型 MP の処方混和時にソルビトールを添加するのみであり、調製方法は非常に簡便である。以上のことから、新処方 MP は、院内製剤としても相応しい製剤であると考えられた。

今回調製した新処方 MP (図 4b) は、ソルビトール非添加の従来型 MP (図 4a) と比べて硬度、粘度とも抑えられ、ヘラを用いて容易に病巣部に塗布することが可能であった。山本らは、新処方 MP の物性評価を市販のザーネ軟膏およびプロペト軟膏を対照として行い、市販の軟膏

剤の物性に近づけることができた⁶⁾と述べており、今回の臨床での使用感もこの物性評価と同様であった。

新処方 MP は、ソルビトールを添加することでデンプンの糊化が抑制されるため、使用時に従来型 MP のように、グリセリン添加し攪拌することによる軟膏硬度の調整は不要である。逆に、新処方 MP では攪拌することにより硬度が下がるため、調製後の新処方 MP は、容器内で攪拌せずに使用するよう注意が必要である。また、新処方 MP は、従来型 MP と比べて粘度が低い⁶⁾ため、出血や浸出液が多い症例に用いる場合は創部から流れ出る恐れがある。そのため、創部周囲の健常皮膚の保護を厳重に行う必要があると考えられる。

切除部分の病理診断は、壊死以外のほぼすべてのがん細胞に viability があるとの結果であったが、十分に固定効果は得られており、切除時の出血も認められなかった。また、非切除部分は 30 分の固定時間でも腫瘍表面は硬化し、十分な止血が得られた。出雲らは、自壊乳がんに対し従来型 MP を塗布したところ、30 分で止血が得られた⁷⁾と述べており、新処方 MP は従来型 MP と同等の効果があると考えられた。

結 語

新処方 MP は、従来の製剤に比して塗布性が改善された。また、効果も同等であることが推察され、今後臨床現場で有用な製剤となることが期待される。

利益相反 (COI) : なし。

文 献

- 1) FE, MOHS. Chemosurgery: A microscopically controlled method of cancer excision. Arch. Surg. 1941; 42(2): 279-295.
- 2) 大井裕子, 小穴正博, 林 裕家, 他. 緩和ケア領域における Mohs ペーストの有用性. 日緩和医療誌 2009; 4(2): 346-350.
- 3) 田口真穂, 重山昌人, 伊東奈保美, 他. デンプン非含有 Mohs ペーストの調製と製剤評価. 薬誌 2017; 137(4):

- 477-484.
- 4) 中西敏博, 武内有城, 伊奈研次, 他. Mohs ペーストの塗り方を改良した Mohs ガーゼ法が有用であった転移性皮膚腫瘍の 1 例. 日緩和医療薬誌 2011; 6 (1): 324-329.
- 5) 竹森康子, 安部美穂, 沖山良子, 他. 低濃度モーズ軟膏を使用した原発性および転移性皮膚悪性腫瘍の 3 例. 日病薬誌 2010; 46 (6): 783-786.
- 6) 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 (4): 264-270.
- 7) 出雲信夫, 重山昌人, 田口真穂, 他. 自壊乳がん巨大腫瘍における Mohs' ペースト止血症例と薬理学的作用機序の解明. 医療薬 2016; 42 (4): 246-254.

A Clinical Case Showing Use of Mohs Paste with Sorbitol Caused Improvement in Its Application

Koji HASHIGUCHI^{*1}, Maho TAGUCHI^{*2}, Eri KIKUCHI^{*3}, Hitomi IIMURA^{*1},
Atsushi YOKOYAMA^{*1}, Masae KUBO^{*1}, Takeshi KAMIYA^{*1}, Jun FUJISAWA^{*4},
Masato SHIGEYAMA^{*5}, and Hitomi TERAMACHI^{*6}

^{*1} Yokohama Minami Kyosai Hospital Department of Pharmacy,
1-21-1, Mutuura-higashi, Kanazawa-ku, Yokohama 236-0037, Japan

^{*2} Center for Clinical Pharmacy, Yokohama University of Pharmacy,
601, Matano-cho, Totsuka-ku, Yokohama 245-0066, Japan

^{*3} Yokohama Minami Kyosai Hospital Department of Nursing,
1-21-1, Mutuura-higashi, Kanazawa-ku, Yokohama 236-0037, Japan

^{*4} Yokohama Minami Kyosai Hospital Department of Palliative and Supportive Care,
1-21-1, Mutuura-higashi, Kanazawa-ku, Yokohama 236-0037, Japan

^{*5} Laboratory of Clinical Pharmaceutics, Yokohama University of Pharmacy,
601, Matano-cho, Totsuka-ku, Yokohama 245-0066, Japan

^{*6} Laboratory of Clinical Pharmacy, Gifu Pharmaceutical University,
1-25-4, Daigakunishi, Gifu 501-1196, Japan

Abstract: Mohs paste (MP) has been currently used in clinical practice but has poor application properties due to of changes in hardness and viscoelasticity over time after preparation. Therefore, the application method has been investigated at various facilities. We reported the clinical use of a new formulation of MP, with its physical properties improved by the addition of sorbitol, for breast cancer skin metastasis. We infer that combinational use of MP with sorbitol solves the existing issues and while maintaining its safety and efficacy equivalent.

Key words: Mohs paste, breast cancer, sorbitol