

[原著論文]

モーズペーストの利便性改善に向けた研究
～基剤変更が組織深達度に及ぼす影響～佐藤 淳也^{*1,*2} 藤澤 晨^{*1} 茂庭 美希^{*1} 工藤 賢三^{*1,*2}^{*1} 岩手医科大学薬学部臨床薬剤学講座^{*2} 岩手医科大学附属病院薬剤部

(2015年7月27日受理)

【要旨】 モーズペーストは、表在性腫瘍の縮小や止血、滲出液制御を目的とした院内製剤である。しかし、その粘性は経時的に高くなり、適用皮膚の状態に応じて調節する必要がある。粘性変化を減らし、利便性の高い製剤として、組成の変更が有効である。そこで、これら変更が組織深達度や被洗浄性に及ぼす影響を検討した。亜鉛華デンプンおよびグリセリン量を変更した製剤、さらに亜鉛華デンプンの代わりにマクロゴール軟膏、親水軟膏、亜鉛華軟膏、吸水軟膏、プラチベースを使用した製剤を作製し、烏ムネ肉での組織深達度を測定した。また、各製剤の被洗浄性を測定した。その結果、基剤を親水軟膏に変更した製剤の組織深達度は、基本組成と同等であり、被洗浄性は向上した。さらに、滲出液の吸収性も良好であり、吸収後および温度変化による粘性の変化にも安定であった。以上のことから、親水軟膏を基剤としたモーズペーストは、利便性の高い製剤となる可能性がある。

キーワード：モーズペースト、利便性、基剤変更、深達度、被洗浄性

緒 言

モーズペーストは、主成分の塩化亜鉛がタンパク質を変性・収斂させる作用を利用して、表在性腫瘍の変性壊死および壊死組織を固定乾燥させ、これをデブリードメントすることにより腫瘍の根治を目指す製剤である¹⁾。また、最近では、皮膚に表出した腫瘍からの滲出液や出血の制御、悪臭の軽減といった緩和用途での高い有用性が報告されている²⁻⁴⁾。しかし、モーズペーストは、調製直後から粘性が高く、餅様の製剤は患部への塗布性が悪い。さらに、経時的に硬化するため、塗布直前に調製する必要がある。また、モーズペーストの効果は、塗布の厚さと塗布時間に左右されるため、やや厚めにかつ均一に塗布する必要がある。一方で、正常皮膚への製剤の付着は炎症を生じるため、隆起病変には硬め、陥没病変には軟らかめに製剤を調製するなど、適用皮膚の状態に応じて粘性を調節する必要がある。さらに、モーズペースト適用時には疼痛を生じる例が多く、疼痛を生じた場合、速やかに生理食塩液などで洗浄し除去する必要がある。しかし、モーズペーストの被洗浄性は不良である。このように薬理効果として有用なモーズペーストであるが、これら利便性の低さがその普及を妨げているものと思われる。

我々はこれまで、経時的な粘性変化が少なく利便性が高い製剤への改良を目的に、既存のモーズペーストに含まれ

る亜鉛華デンプンやグリセリン量の調節、および基剤を亜鉛華デンプンからマクロゴール軟膏、親水軟膏、亜鉛華軟膏、吸水軟膏、プラチベースに変更した製剤の粘性を検討し、グリセリンの増加および亜鉛華軟膏以外への基剤変更により粘性変化が少ない製剤となりうることを確認していた⁵⁾。しかし、これら組成や基剤の変更が、薬理効果である組織深達度に及ぼす影響は検討していない。そこで本研究では、モーズペーストの有効性であるそれら組織深達度への影響と、利便性である被洗浄性を検討した。さらに、製剤の安全性に関わる滲出液吸収性や吸収後の粘性の変化、温度変化による粘性への影響を検討した。

方 法

1. 製剤の調製

モーズペーストは、医師の要求および各種報告を参考に、自施設の倫理委員会での審議を経て調製されている組成とした^{6,7)}。その組成および調製方法は、塩化亜鉛(和光純薬(株)、試薬特級) 30gを蒸留水(大塚蒸留水) 25mlにて飽和水溶液とした後、日本薬局方亜鉛華デンプン(健栄製薬(株)) 27.5gに混合し、日本薬局方グリセリン(健栄製薬(株)) 20mlにて粘度調節した。これを基本組成として、亜鉛華デンプンを1/4倍量(6.9g)およびグリセリンを1.5倍量(30ml)に変更した製剤を作製した(表1A)。また、塩化亜鉛30gに混合する亜鉛華デンプンの代わりに日本薬局方マクロゴール軟膏(丸石製薬(株)) 28.5g、日本薬局方親水軟膏(丸石製薬(株)) 34.5g、日本薬局方亜鉛華軟膏(丸石製薬(株)) 34.5g、

問合せ：佐藤淳也 〒020-8505 盛岡市内丸19-1

岩手医科大学病院薬剤部

E-mail: junya02377@nifty.com

表1 亜鉛華デンプン、グリセリン量変更 (A) および基剤変更 (B) の組成

A: 亜鉛華デンプンおよびグリセリン量を変更した調製方法					
	塩化亜鉛	蒸留水	亜鉛華デンプン	グリセリン	
基本組成	30 g	25 ml	27.5 g	20 ml	
亜鉛華デンプン 1/4 倍			6.9 g		
グリセリン 1.5 倍			27.5 g	30 ml	

B: 軟膏基剤を変更した調製方法					
	軟膏基剤	塩化亜鉛	蒸留水	流動パラフィン	亜鉛イオン (%)
マクロゴール軟膏	28.5 g	30 g	15 ml	—	20%
親水軟膏	34.5 g	30 g	9 ml	—	20%
亜鉛華軟膏	34.5 g	30 g	—	9 ml	20%
プラスチックベース	28.5 g	30 g	—	15 ml	20%
吸水軟膏	34.5 g	30 g	—	9 ml	20%

プラスチックベース (大正富山医薬品(株)) 28.5 g および日本薬局方吸水軟膏 (健栄製薬(株)) 34.5 g を使用した製剤を作製した (表 1B)。

2. 組織深達度の測定

組織深達度は、35℃に保温した 5 cm 厚の鳥ムネ肉上に直径 5 cm のステンレス金型を設置し、その内部に 1 cm 厚に各製剤を塗布した。組織深達度は、製剤塗布から 1 時間後および 2, 3 時間後に精製水にて製剤を洗浄し、固定径中央断面においてタンパク質が変性固定 (白色化) された厚さを肉眼的に測定した。

3. 被洗浄性の測定

各製剤 0.5 g を 45 度の角度に設置したステンレス板上に設置した。これに対して 35℃に加熱した精製水を 60 ml/分にて緩やかに滴下し、各製剤がステンレス板から落下するか 5 cm 以上移動するまでの時間を測定した。

4. 製剤の滲出液吸収性および吸収後の展延性

基本組成および親水軟膏を基剤とした製剤 10 g を直径 3 cm の軟膏壺に 1 cm 厚に充填し、その上に 2 ml の生理食塩液およびそれぞれ 5%, 12.5%, 25% のヒト血清アルブミン (アルブミン 25% 静注; CSL ベーリング(株)) を含む生理食塩液を人工的な滲出液として滴下した。1 時間後に吸収されず表層に残存した滲出液を除き、滴下前後の軟膏重量から滲出液吸収量を測定した。さらに、滲出液吸収後の展延性は、その 0.5 g を室温 (25℃) に設定された薬剤用平行板粘度計 (スプレッドメーター; 井元製作所(株)) に充填し、615 g の加重にて平行板を落下させ、30 秒後の軟膏の展延半径を指標とした。

5. 製剤の温度変化による展延性への影響

基本組成および親水軟膏を基剤とした製剤について、その 0.5 g を 25℃ および 35℃, 40℃, 45℃ に設定されたスプレッドメーターに充填し、同様に軟膏の展延半径を測定した。

6. 統計的事項

各評価項目については、いずれの製剤についても 3 製剤を作製し、それぞれ 3 回の測定を行った。得られた測定値について、同一条件の 2 群の比較はスチューデントの *t* 分布による unpaired *t*-test, 多群の比較は一元配置分散分析 (One way ANOVA) 後に Dunnett test にて多重比較した。

結 果

1. 組織深達度

基本組成において、組織深達度は、1 時間にて平均 2.2 mm であり、2 および 3 時間までの計測で平均 3.3 mm および 3.8 mm 厚となり、いずれも統計的に有意に増加した ($p < 0.001$, $F = 137.6$, ANOVA) (図 1)。これに対して、基剤の変更は、親水軟膏およびプラスチックベースを基剤としたものを除き、基本組成に対して組織深達度が統計的に有意に低下した ($p < 0.001$, $F = 8.4$, ANOVA) (図 2)。

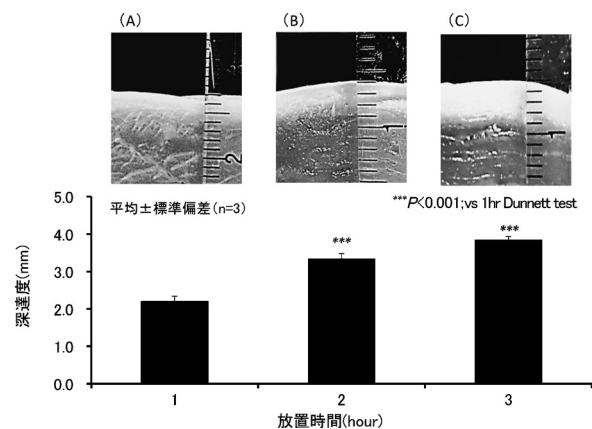


図1 基本組成の組織深達度 (写真 A; 1 h, B; 2 h, C; 3 h)。棒グラフは、組織深達度の測定値 (mm) の平均値と標準偏差 ($n = 3$) を示した。*** $p < 0.001$ は、基本組成に対する組織深達度の有意差 (Dunnett test) を示した。

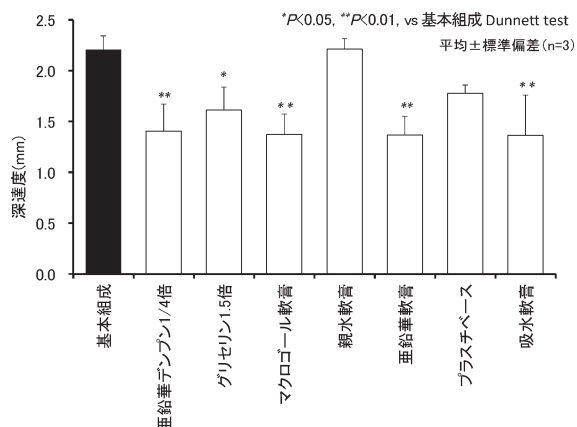


図2 基剤変更による組織深達度への影響. 棒グラフは、組織深達度の測定値 (mm) の平均値と標準偏差 (n = 3) を示した. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ は、基本組成に対する組織深達度の有意差 (Dunnnett test) を示した.

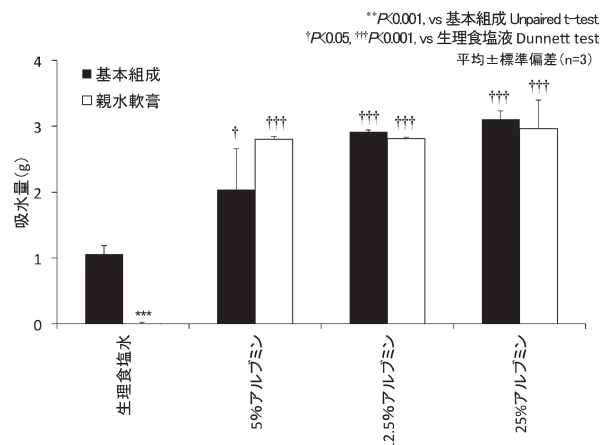


図4 基本組成および親水軟膏を基剤とした製剤の滲出液吸収性. 棒グラフは、各種滲出液の吸収量 (g) (n = 3) の平均値と標準偏差を示した. *** $p < 0.001$ は、基本組成に対する吸収量の有意差を示した (unpaired t-test).

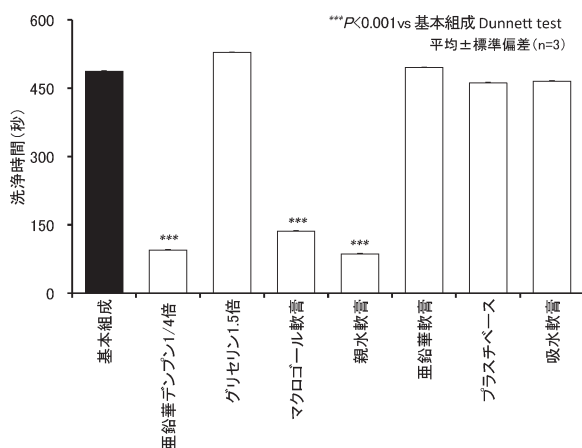


図3 基剤変更による被洗浄性への影響. 棒グラフは、洗浄時間 (秒) の測定値 (n = 3) の平均値と標準偏差を示した. *** $p < 0.001$ は、基本組成に対する洗浄時間の有意差を示した (Dunnnett test).

2. 被洗浄性

実験的条件において、基本組成 0.5 g を加温した精製水で洗浄する時間は、平均 487.2 秒必要であった。これに対して、基剤の変更は、亜鉛華デンプンを 1/4 倍とした製剤およびマクロゴール軟膏、親水軟膏を基剤とした製剤において平均 86.6 ~ 136.3 秒へと洗浄時間が統計的有意に低下した ($p < 0.001$, $F = 87.1$, ANOVA) (図3)。

3. 滲出液吸収性及び吸収後の展延性

滲出液吸収後の展延性は、親水軟膏を基剤としたものにおいて、いずれの滲出液を吸収後も基本組成に比べ展延性が統計的有意に高い結果を示した。生理食塩液の吸収性は、基本組成と比較して親水軟膏を基剤としたものでほとんど認められなかった。しかし、アルブミンを含む生理食

塩液に対する吸水性は、いずれの組成とも増加した (基本組成; $p < 0.001$, $F = 25.3$, および親水軟膏; $p < 0.001$, $F = 128.2$, ANOVA)。また、それぞれ 5% アルブミンおよび 12.5%, 25% アルブミンを含む生理食塩液に対する吸水性は、親水軟膏を基剤とした製剤と基本組成との間に有意差を認めなかった (図4)。これら滲出液を 1 時間滴下した後の製剤について展延性を比較した結果、基本組成については、いずれの組成の滲出液を吸収させた後においても対照群と大きな変化は認められなかった ($p < 0.05$, $F = 5.3$, ANOVA)。しかし、親水軟膏を基剤とした製剤では、生理食塩液および 5%, 12.5% のアルブミンを含む生理食塩液を吸収後、対照群に対して展延性の有意な増加を認めた ($p < 0.001$, $F = 48.9$, ANOVA) (図5)。

4. 温度変化による展延性への影響

温度変化による展延性への影響は、親水軟膏を基剤としたものが、いずれの温度においても基本組成に比べ展延性が統計的有意に高い結果を示した。また、調製環境である 25℃ に対して、いずれの製剤も統計的有意な変化を認めなかった (基本組成; $p = 0.14$, $F = 2.4$, および親水軟膏; $p = 0.38$, $F = 1.2$, ANOVA) (図6)。

考 察

モーズペーストは、塩化亜鉛を主成分とした製剤で、腫瘍の固定と切除を繰り返す根治的な治療法として半世紀前より開発されている¹⁾。しかし、原法で使用される塩化亜鉛以外の成分の入手困難などから、本邦では長らく普及していなかった。近年、重山らは亜鉛華デンプンを用いた製剤を開発し、ようやく本邦でもモーズペーストが使用されるようになってきている⁸⁾。現在、本邦におけるモーズペーストの使用用途は、①腫瘍からの出血や滲出液が多くなり

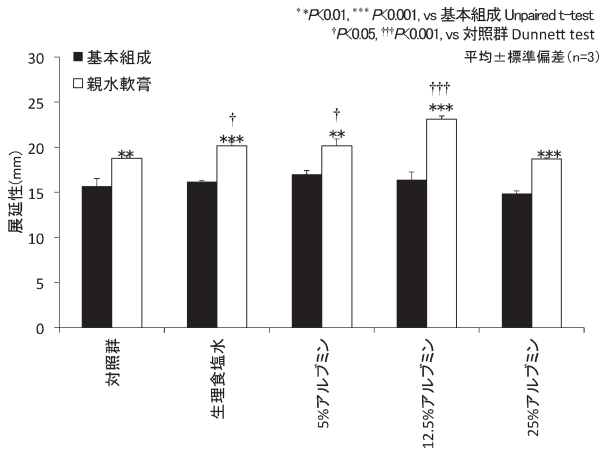


図5 基本組成および親水軟膏を基剤とした製剤の滲出液吸収後の展延性。棒グラフは、スプレッドメーターによる展延性の測定値 ($n = 3$) の平均値と標準偏差を示した。** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ は、基本組成に対する有意差を示し (unpaired t -test), † $p < 0.05$, †† $p < 0.001$ は、各製剤の対照群に対する有意差を示した (Dunnett test)。

貧血や低タンパク血症が進行した場合、②腫瘍からの悪臭が強い場合、③腫瘍からの滲出液の制御に頻回にガーゼを取り替える必要がある場合など、がん患者のQOL改善を目的とした緩和的処置として使用され、その有用性が多数報告されている²⁻⁴⁾。しかし、調製後の粘度変化や塗布性、周辺組織へのマスキングの必要性、処置時の疼痛管理、洗浄処置などの煩雑さが適用を妨げているものと思われる。そこで、利便性の高いモーズペーストを作製すれば、適用患者はさらに増える可能性があると思われる。

これまでの研究で、まず臨床現場で慣習的に行われている亜鉛華デンプンの減量やグリセリンの増量、さらに亜鉛華デンプン以外の基剤への変更が粘性に及ぼす影響を評価した。その結果、グリセリンの増加および亜鉛華軟膏以外への基剤変更により、経時的な粘性変化が少ないモーズペーストを調製できることを確認している⁵⁾。しかし、これら組成の変更が組織深達度に及ぼす影響は、これまで不明であった。今回の検討の結果、基剤を親水軟膏に変更した製剤において、組織深達度は基本組成と差がなかった。今回得られた組織深達度の妥当性については、次のように考える。Mohsの報告による原法では、ヒト組織に1mm厚に18時間ペーストを塗ると、5mmの組織深達度が得られるとされる¹⁾。また、他報では、1mm厚にそれぞれ48および72時間ペーストを塗ると、5および10mmまで固定されることが報告されている²⁾。今回の検討では、塗布時間が3時間までと少なかったため基本組成の組織深達度は平均3.8mmであったが、塗布時間に応じて組織深達度が増加する結果を考えると、塗布時間を延長すれば深達度は同等に延長するものと推測される。これを基準製剤および実験条件とした今回の結果は、一定の妥当性があると

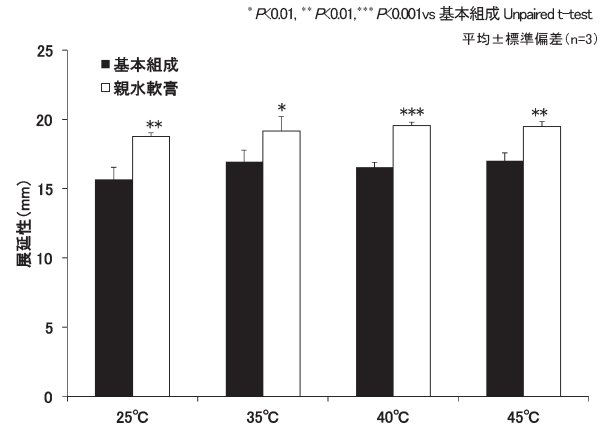


図6 基本組成および親水軟膏を基剤とした製剤の展延性に及ぼす温度の影響。棒グラフは、スプレッドメーターによる展延性の測定値 (mm) の平均値と標準偏差 ($n = 3$) を示した。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ は、基本組成に対する有意差を示した (unpaired t -test)。

考えられる。しかし、組織深達度に関する目標値は明確ではない。例えば、モーズペーストの使用目的が、組織を固定して削ることである場合と、低濃度モーズペーストの使用目的に代表されるように出血や滲出液、悪臭の制御の場合、深い固定厚が必要ない場合では違いがある。さらに、一度の塗布で組織深達度が深いほどよいわけではないものと思われる。南らの報告によれば、15例の患者に30分から24時間の塗布を行った結果、組織深達度は、2時間で1cm以内としており、一度にこれ以上の深達度を求める場合、新生血管の損傷による出血を増やすことも指摘されている⁴⁾。

今回、利便性における重要な要素として、処置後の被洗浄性も検討した。臨床現場においては、組織固定後のモーズペーストの洗浄は、加温した生理食塩液で、出血しないよう緩徐に洗い流す必要がある。しかし、その被洗浄性は良好とはいいがたく、塗布以上に煩雑である。今回、亜鉛華デンプンを1/4倍とした製剤やマクロゴール軟膏、親水軟膏を基剤とした製剤において、洗浄に要した時間は1/4～1/5に短縮された。以上の結果を踏まえると、展延性の経時変化が少なく、かつ組織深達度が低下せず被洗浄性の良好な製剤として、親水軟膏を基剤とした製剤が有用である可能性が考えられた。

モーズペーストの薬理効果は、塩化亜鉛が潰瘍面の水分でイオン化し、亜鉛イオンのタンパク凝集作用により腫瘍細胞や腫瘍血管、および二次感染した細菌の細胞膜硬化作用により、腐食壊死させるものとされる¹⁾。われわれの経験からも、モーズペーストの副作用というべき塗布中の疼痛、出血、滲出液の漏出が多く、これらには製剤による炎症の発生と炎症性メディエーターによる血管透過性の向

上、腫脹、発熱、発痛などが考えられる。基本組成においては、亜鉛華デンプンが消炎や滲出液の吸収に重要な役割を果たしている。また、滲出液の吸収や炎症による発熱により製剤の粘性が著しく低下した場合、剥離した製剤が正常皮膚に流下する危険性がある。これを親水軟膏に置き換えた製剤における滲出液の吸収性が乏しい場合、塗布した軟膏が剥離し、効果を減弱する可能性がある。現在、塗布中にモーズペーストが正常皮膚に垂下して炎症を生じないようにするため、腫瘍周囲を軟膏で固める、マニキュアで塗布する、滲出液を吸水するため吸水性ガーゼに軟膏を塗布することなどが、製剤適用の技術的ノウハウとして報告されている^{9, 10)}。これらのことから、基剤を変更した製剤においても、滲出液の吸収性と吸収後の展延性、温度変化が展延性に及ぼす影響を評価することは重要であると考えた。今回、親水軟膏を基剤とした製剤における生理食塩液の吸収性は、基本組成に比べ不良であった。しかし、滲出液は、毛細血管から体組織に漏出する血漿を基本とした液体である。炎症が生じると、その程度に従ってタンパク分解酵素や好中球、マクロファージ、血小板などが増えて粘稠度が高くなるとされる¹¹⁾。今回、生理食塩液に各種濃度のアルブミンを加えた人工的な滲出液を作製し、その吸収性を検討した結果、親水軟膏を基剤とした製剤においても基本組成同等の滲出液吸収性が認められた。また、滲出液吸収後の展延性については、基本組成では、生理食塩液から25%アルブミン液までの滲出液各組成の吸収にかかわらず、統計的变化を認めなかった。一方、親水軟膏を基剤としたものでは、生理食塩液から12.5%までのアルブミンを含む滲出液を吸収後、展延性はやや増加した。一方で、発熱など温度変化による展延性の変化については、親水軟膏を基剤としたものにおいても変化を認めなかった。これまでの試験条件において、スプレッドメーターの展延性(平均値±標準偏差($n = 3$))は、白色ワセリン 19.8 ± 0.3 mm および親水軟膏 17.0 ± 0.0 mm, マクロゴール軟膏 13.5 ± 0.0 mm, 亜鉛華軟膏 15.3 ± 0.2 mm, 吸水軟膏 15.7 ± 0.3 mm, プラスチベース 17.0 ± 0.0 mm であった。これら値をもとに、隆起病変において流下せず保持でき、陥没に富む病変の隙間にも軟膏成分が密着できる適正な粘度は、上記の軟膏基剤の測定値から16~20 mm程度であると思われた。これらを踏まえると、親水軟膏を基剤とした製剤では、滲出液の組成によっては、粘性がわずかながら低下する点で注意が必要と思われた。

親水軟膏は、水中油型(O/W)の乳剤性基剤であり、基剤をこれに変更したモーズペーストは粘性の経時的変化がなく、性状もホイップ状で患部への塗布性が良好なもの

と思われた。今回の検討から、組織深達度は、基本組成となるモーズペーストと遜色なく、水が連続相なので被洗浄性が高い点で利便性の向上が期待された。

今回の研究の限界は、組織深達度の評価を実験的に鳥肉で行っている点にある。皮下の筋肉であるムネ肉(筋組織)は、適用となるヒト組織との種差および組織学的違いがある。例えば、モーズペーストがよく適用になる乳がんでは乳管上皮細胞に由来し、有棘細胞がんでは表皮細胞に由来する、などの違いである。さらに、がん組織は、鳥ムネ肉と異なり、脆弱な血管新生に富むことが多い。また、被洗浄性、滲出液吸収性、吸収後の展延性、温度変化への影響は、これまでまったく報告がなく、比較すべき基準がない。実験条件下では、既存のモーズペーストより、親水軟膏を基剤とした製剤で改善される可能性を結論したが、臨床現場における多様な皮膚表層状態、滲出液の漏出状況、温度変化では、結果が再現されるか否かについても、複数例のがん患者での臨床評価が必要であると思われた。

利益相反：本研究は、岩手医科大学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 FE. Chemosurgery: A microscopically controlled method of cancer excision. Arch. Surg. 1941; 42: 279-295.
- 2) 山中敏彰, 森本千裕, 福田多介彦, 他. 緩和医療における Chemosurgery の施行例: 転移性皮膚癌に対する Mohs' ペーストの使用経験. 頭頸部癌 2009; 35: 322-327.
- 3) 伊藤宗成, 堀 夏樹, 五十嵐敦之. 治療 緩和ケアにおける Mohs' chemosurgery の応用. 臨床 2008; 62: 668-671.
- 4) 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.
- 5) 佐藤淳也, 茂庭美希, 藤澤 晨, 他. モーズペーストの利便性改善に向けた研究~基剤変更が粘性に及ぼす影響~. 日緩和医療誌 2015; 8: 103-109.
- 6) 荒木裕子, 松原 肇, 矢後和夫. Mohs ペースト. 薬事 2009; 51: 1281-1285.
- 7) 日本病院薬剤師会監修. 病院薬局製剤. 第6版. 薬事日報社. 東京. p.152.
- 8) 重山昌人, 大萱豊秋, 大久保恒正. 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.
- 9) 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. Palliat. Care Res. 2011; 6: 324-329.
- 10) 森岡直子. 皮膚表出がんへの対応. 日創傷・オストミー・失禁管理誌 2013; 17: 272-276.
- 11) Cutting KF. Exudate: Composition and functions. In: White, R (ed). Trends in Wound Care: Volume III. Salisbury: Quay Books, MA Healthcare Ltd., 2004, p.41-49.

Study for the Convenience Improvement of the Mohs Paste: Effect of Basis Modification Causes to Tissue Invasion Depth

Junya SATO^{*1,*2}, Shin FUJISAWA^{*1}, Miki MONIWA^{*1}, and Kenzo KUDO^{*1,*2}

^{*1} Department of Clinical Pharmaceutics, School of Pharmacy, Iwate Medical University,
19-1, Uchimaru, Morioka 020-8505, Japan

^{*2} Department of Hospital Pharmacy, Iwate Medical University,
19-1, Uchimaru, Morioka 020-8505, Japan

Abstract: Mohs paste is a topical preparation used in hospitals mainly for superficial tumor reduction and control of bleeding or effusion. Following its preparation, the viscosity of Mohs paste increases over time and hence has to be regulated depending on the condition of the skin. Modification of the composition is effective in reducing the viscosity related changes thereby increasing its convenience.

In this study, we investigated the effect of modifying the paste composition on tissue invasion depth and ease of rinsing. The modified paste was prepared by increasing the quantity of glycerin and decreasing the quantity of zinc oxide starch powder. Moreover, the preparation was formulated as macrogol ointment, hydrophilic ointment, zinc oxide ointment, and absorption ointment, where zinc oxide starch powder was substituted by plastibase. The modified paste was evaluated for its invasion depth and ease of rinsing on the bird breast meat.

The modified preparation, which was formulated as a hydrophilic ointment, had an invasion depth equivalent to that of a basic composition and improved rinsing characteristics. Furthermore, the absorptivity of serous effusion was satisfactory and stable for the viscous change after absorbing effusion and the temperature change. These data suggest that hydrophilic ointment based Mohs paste might be a beneficial preparation.

Key words: Mohs paste, convenience, ointment base modification, tissue invasion depth, easiness of rinsing