

第 2 5 号

出典：月刊 薬事 1997. 4 Vol.39

アドリアマイシン軟膏および メトロニダゾール軟膏について北
里大学病院薬剤部 佐川賢一 松原肇 島田慈彦

癌の悪臭除去

月刊 薬事

The Pharmaceuticals Monthly



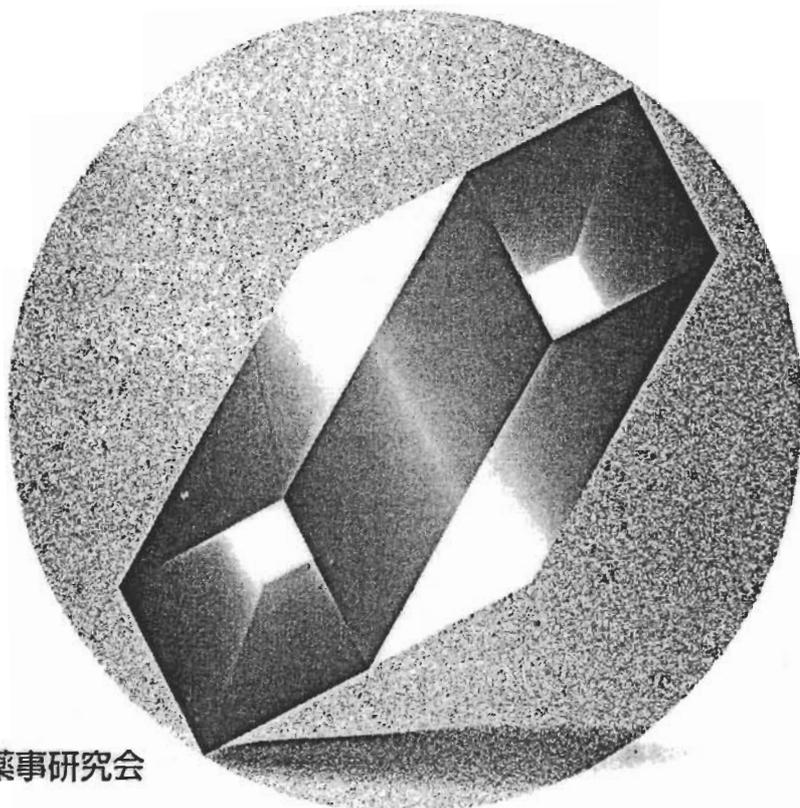
厚生省
薬務局推薦

1997.
vol.39

特集

薬剤疫学と臨床データ どう収集・評価するか

- 患者の訴えから気づく薬の副作用 [4] / 薬剤性肝障害 (3)
- 薬剤部におけるインターネットの活用について
- [図解] 人体のしくみ、はたらきと疾患 [1] / 循環器系 (1)
- [新連載] 薬剤師・薬局スタッフに役立つカウンセリング講座 実践編 [1]
- [新連載] 学会・論文発表のための統計の使い方 [1]



発行 薬業時報社

編集 薬事研究会

院内特殊製剤の解説

(5) アドリアマイシン軟膏および
メトロニダゾール軟膏について

佐川賢一 松原 肇 島田慈彦

北里大学病院薬剤部

はじめに

院内特殊製剤の解説—第5回目として、今回は乳癌術後潰瘍用アドリアマイシン（以下ADRと略す）軟膏、および同潰瘍の悪臭除去用メトロニダゾール軟膏について解説する。

乳癌術後潰瘍用
アドリアマイシン軟膏

(a) 乳癌の病態と一般的治療法

【病態】

乳癌は乳腺組織の腺房、または末梢乳管の上皮に発生する悪性の腫瘍である。そこで増殖した癌細胞は腺管から基底膜を破り、周囲間質、脂肪組織へと浸潤・増殖し続けて乳房内に腫瘤を形成する。また乳癌細胞は女性ホルモン依存性を有することが知られている。すなわち、特に卵胞ホルモンであるエストロゲンが、乳癌の発生・促進に関係している。

【治療法】

一般に乳癌は手術療法、その後の放射線療法、術後の補助療法としてのFAC療法（5-FU注[®]

アドリアシン注[®]、シクロフォスファミド注）の全身的化学療法や抗癌軟膏剤などの局所療法が行われる。さらに、依存ホルモンの遮断を目的に、卵巣摘出、副腎摘出などの外科的内分泌療法やホルモン分泌を阻害する抗エストロゲン薬剤（タモキシフェンなど）が用いられる。

【局所療法】

乳癌は全身性疾患であり、その治療は全身への化学療法、内分泌療法などが施行される。しかし多くの場合、有効性ととも副副作用を発現することが多い。また癌組織・細胞の摘出手術後の局所再発巣や、進行乳癌に対する放射線療法後の皮膚潰瘍巣では疼痛や出血を伴い、さらに悪臭や熱感などの自覚症状を呈することが多い。これらの局所的病変の治療には、全身的副作用を避け高い有効性を期待して抗癌軟膏剤が使用される。

市販軟膏剤は表1に示すように、5-FU軟膏[®]、ブレオS軟膏[®]があるが、腫瘍組織の感受性や耐性の面より有効でないこともあり、個々の病態に適した薬剤の剤形工夫による院内製剤が試みられる。ここでは当院および、他の施設においても調製されているアドリアマイシン軟膏について述べる。

表1 市販されている抗癌軟膏剤

医薬品名	一般名	規格, 基剤	適応	副作用
5-FU軟膏®	5-フルオロウラシル	5%, 白色ワセリン	皮膚悪性腫瘍	塗布部の疼痛, 色素沈着, 皮膚炎, 出血等
プレオS軟膏®	硫酸プレオマイシン	0.5%, プラスチベース	皮膚悪性腫瘍	塗布部の疼痛, 色素沈着, 皮膚炎, び爛等

(b) 進行・再発乳癌に用いる院内製剤アドリアマイシン軟膏

【意義】

ADRは、今から約30年前の1967年イタリアのF. Arcamoneらにより発見された抗腫瘍性抗生物質である。臨床的には注射剤として、悪性リンパ腫、肺癌、消化器癌、乳癌などの腺癌に対して広く使用されている薬剤である。しかし、副作用として心筋障害、骨髄抑制、消化器障害、脱毛などがあり、全身投与時の総投与量に制限が設けられている。そこで乳癌に対する潰瘍面の湿潤、出血、熱感などの病状に対し、局所療法として本成分による軟膏剤が期待され、院内製剤による調製が行われる。

【処方】

ADR軟膏の当院の処方を表2に示す。乳癌術後の表面が浸出液・血液が分泌している潰瘍状態を示す臨床像の場合、軟膏基剤は吸湿性の高いマクロゴール軟膏（ソルベース®）を選択する。固形注射剤であるADRの溶解には注射用水を用いる。その他、組織浸透性の高い親水軟膏、親水ポロイドを基剤とした製剤や経皮浸透促進剤（ラウロマクロゴールあるいは、0.02%プロスタグランジンE₁）を添加した製剤など種々の報告¹⁾²⁾がある。

【安定性】

ADRは注射用水、生理食塩液で溶解した溶液中では比較的安定であり、室温および5℃保存で14日間安定性が保持される³⁾。また、表2の処方では、ほぼ同様の処方内容である片田の報告¹⁾に

表2 ADR軟膏の処方と調製法

処方1 0.5%アドリアマイシン軟膏	
【処方】	塩酸ドキソルピシン注 500mg
	注射用水 15mL
	マクロゴール#400 20g
	マクロゴール軟膏 64.5g
	全量 100g
【処方薬剤規格】	
	塩酸ドキソルピシン注 (共和発酵)
	注射用水 (局方)
	マクロゴール#400 (局方)
	マクロゴール軟膏 (局方)
【調製法】	
	塩酸ドキソルピシン注を少量の注射用水で溶解し、乳鉢にとりマクロゴール#400を徐々に加え均質とした後、マクロゴール軟膏を加え練合し、全質均等に調製する。
【保存方法】	室温保存
【類似処方】	1.0%を調製

よると室温保存での残存力価率は、1カ月間で97.6%、3カ月間で89.1%を示し安定性が確保されている。

【臨床効果】

腫瘍細胞への直接的作用はDNA、RNA双方の生合成の抑制である。これに加え基剤の特性が相乗的に働き、組織吸着性および組織移行性が良好なことから、皮膚潰瘍面の乾燥化がみられ、浸出液、出血が止まり悪臭が改善した例、さらに症例は限られているが、癌細胞の変性壊死と著明な線維瘢痕化が認められ病巣が縮小した例¹⁾もみられる。

【副作用】

全身への吸収が極めて少ないため、注射剤投与に見られるような心筋障害や骨髄抑制などの副作用は皆無である。このことは当院で施行中の患者のADR血中濃度が定量限界(0.005 μ g/mL)以下であったことから裏付けられる。

一方、局所の副作用では、潰瘍面の過度の乾燥に伴い、時々ガーゼを取る際に出血する例がみられる程度である。これは基剤の性質である吸水性によるため、病態の変化に応じ基剤の変更や塗布方法の工夫が必要である。

また、皮膚の刺激性や組織学的影響については、ウサギを用いて刺激性試験を行った報告¹⁾によると、0.5%および1.0%のADR軟膏のいずれの濃度においても、塗布部の皮膚および心、肺、筋、肝、腎、脾の組織学的検討においても著明な変化を認めず、異常を示していない。

乳癌術後潰瘍の悪臭除去用 メトロニダゾール軟膏

(a) 悪臭の病態と一般的な治療法

【悪臭の病態】

悪臭は、日常よく遭遇する口臭をはじめ、医療現場では重症な褥瘡や婦人科領域の悪性腫瘍、耳鼻科領域の上顎癌、皮膚科領域での腋臭症、さらに乳癌術後患者の潰瘍などが発生源であり問題になる場合が多い。

歯槽膿漏症や歯周病に伴う口臭の原因について、佐川ら²⁾は歯垢を培養し、メトロニダゾールを使ってその臭気の強度と発育菌の実験結果から、臭気抑制効果は好気性菌よりもむしろ嫌気性菌の発育阻止によるものと結論づけている。

また、婦人科領域における子宮癌や子宮頸癌、外陰部癌患者の癌性潰瘍および放射線照射による潰瘍部からの悪臭は、激烈な異臭を放ち治療や処

表3 悪臭に対する一般的な治療法

悪臭疾患	治療薬	備考
乳癌潰瘍	メトロニダゾール軟膏	院内製剤
	メトロニダゾールゲル	院内製剤
	0.1%クロロフィル軟膏	院内製剤
	グリーンボール軟膏	院内製剤
歯槽膿漏	フラジール [®] 内服錠	洗浄
	クロルヘキシジン液	
婦人科 悪性腫瘍	フラジール [®] 錠	腔洗浄 腔洗浄 腔洗浄
	フラジール [®] 内服錠	
	1%チモール液	
	3%過酸化水素液	
	0.2%カメレオン水 クロロフィール原末	
褥瘡	グリーンボール軟膏	院内製剤
腋臭	塩化アルミニウム液	院内製剤
	5%ホルマリンアルコール	

置に携わる医師や看護婦を悩ませている。これらの癌性病変に嫌気性菌感染が多いこと、そしてこの嫌気性菌が悪臭産生に密接な関係³⁾を持っており、さらにこれらの病変において、メトロニダゾールの嫌気性菌に対する抗菌作用が有効⁴⁾であることが知られている。

乳癌の腫瘍潰瘍に伴う悪臭の原因は、*Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus sp.*などの嫌気性菌によるもので、この消臭に、メトロニダゾールが有効であることが確認⁵⁾されている。

【治療法】

さまざまな悪臭に対する一般的な治療法または処置薬を表3に示す。従来、潰瘍面に対する消臭を目的に、グリーンボール軟膏、クロロフィル軟膏などの院内製剤が使用されてきた。また、メトロニダゾールは、1959年に腔トリコモナス症の治療用に開発された薬剤であるが、一方、癌性の悪臭に内服錠⁹⁾、錠¹⁰⁾および軟膏剤(ゲル)⁸⁾が臨床応用されている。使用量は通常、フラジール[®]錠の場合、1日1錠使用により2~5日間で、およびフラジール[®]内服錠の場合では、1日2錠服

用により1～4日間でそれぞれ悪臭が消失している。

(b) 進行・再発乳癌の悪臭に用いる院内製剤

【意義】

潰瘍を伴った進行性・再発乳癌における悪臭への治療は従来、クロロフィル軟膏などが応用されてきた¹¹⁾が、必ずしも十分な消臭効果が得られていなかった。最近、久下ら⁸⁾が悪臭にメトロニダゾールゲル剤が著効を示した症例を報告している。

当院において、医師からの調製申請理由の中には、患者本人が、自分の悪臭のため、周囲の患者への迷惑を気にし、個室を希望したケースがあったが、QOLの向上ために大部屋が適していると判断し、本軟膏を調製することとなった事例もある。また、軟膏剤は特に吐き気、胃腸障害などの副作用を伴い経口摂取の難しい患者には最適と考えられる。

【処方】

メトロニダゾール軟膏の当院の処方を表4に示す。乳癌術後の潰瘍面に浸出液・血液が分泌する臨床像を示す場合には、軟膏基剤として吸湿性の高いマクロゴール軟膏を選択する。

【臨床効果】

当院において、悪臭を伴う乳癌患者3例に、本軟膏剤を1日1回塗布した。その結果、3例とも2～3日間の使用で悪臭は完全に消失した。また、久下ら⁸⁾は、進行再発乳癌の悪臭患者5例にメトロニダゾールゲルを2～5日間使用して軽減～消失したことを報告している。

【副作用】

副作用の報告は、今のところ症例数が少ないこともあり知られていない。一方、外用剤である膾錠では、ときに痒痒感、膈壁充血などの局所刺激、発赤などの過敏症状の発現が報告¹²⁾されている。

表4 メトロニダゾール軟膏の処方と調製法

処方2 0.8%メトロニダゾール軟膏	
【処方】	
メトロニダゾール	0.8 g
マクロゴール#400	30 g
マクロゴール軟膏	69.2 g
全量	100 g
【処方薬剤規格】	
メトロニダゾール	(試薬)
マクロゴール#400	(局方)
マクロゴール軟膏	(局方)
【調製法】	
メトロニダゾール原末を乳鉢にとり、研和・微細末とする。これにマクロゴール#400を徐々に加え均質とし後、マクロゴール軟膏を加え練合し、全質均等に調製する。	
【保存方法】	室温保存
【類似処方】	メトロニダゾールゲル

おわりに

今回は院内特殊製剤のアドリアマイシン軟膏、およびメトロニダゾール軟膏を中心に、それらの適応となる病態などについて解説した。アドリアマイシン軟膏の使用に当たっては多剤化学療法との併用が原則である。また、メトロニダゾール軟膏は単独使用で著効を示し、臨床的評価は高い。

次回は神経ブロック用製剤について紹介する予定である。

【参考文献】

- 1) 片田隆行：新しい抗癌軟膏剤、塩酸ドキシソルピシン（アドリアマイシン）軟膏の皮膚悪性病変に対する有効性。聖マリアンナ医科大学雑誌，18：818-831，1990。
- 2) 日本病院薬剤師会編：病院薬局製剤，第三版，薬事日報社，東京，1990。
- 3) 共和発酵株式会社社内資料
- 4) 佐川寛典，他：Flagyl (Metronidazole) の口腔内微生物に対する感受性に関する実験。歯科医学，35(2)：311-314，1972。
- 5) 青河寛次，他：産婦の世界，23(10)：57，1971。