多量の浸出液を伴うがん性悪臭に対して ダラシンパテが有用であった一例と軟膏基剤の吸水性の評価

志田敏宏^{*1}, 山川真由美², 金野 昇¹, 豊口禎子¹, 白石 正¹

山形大学医学部附属病院薬剤部¹, 山形大学医学部附属病院麻酔科²

Case Study on Usefulness of Clindamycin-pate in Treatment of Extensive Malodorous Effusion from Malignant Melanoma and Evaluation of Water Absorbability of Ointment Base

Toshihiro Shida^{*1}, Mayumi Yamakawa², Noboru Konno¹,
Teiko Toyoguchi¹ and Tadashi Shiraishi¹

Division of Pharmacy, Yamagata University Hospital¹,
Anesthesiology, Yamagata University Hospital²

[Received January 28, 2011]
[Accepted July 4, 2011]

Cancerous malodor remarkably decreases the quality of life of patients. However, in the absence of a standard topical therapy for it, we have to use a hospital preparation.

We report the case of a patient with extensive malodorous malignant effusion who was successfully treated with clindamycin-pate. The patient was a 49-year-old man who had malignant melanoma. The melanoma had spread to the intracranial region and left axillary and para-aortic lymph nodes. The metastatic lesion in the left axillary lymph node released a strong odor. Cadexomer-iodine ointment was first used for treatment of the lesion but was ineffective against the effluvium so we changed it to clindamycin-pate.

In a survey of hospital staff, 87.5% stated that the foul smell had disappeared after treating the patient with clindamycin-pate. Clindamycin-pate has been seen to exhibit significant antimicrobial activity against gram-positive and anaerobic bacteria and this is probably the reason for its effectiveness against the foul smell. It also absorbed a considerable amount of the effusion, eliminating the need to use carboxymethylcellulose sodium salt (CMC-Na). Therefore, clindamycin-pate is considered to be an effective adjuvant therapy for controlling malodorous effusion in cancer patients. Furthermore, in a comparison of hydrophilia with various external preparations, clindamycin-pate was found to have remarkable moisture absorption capability, providing further evidence of its usefulness in the control of effusions.

Key words — cancerous malodor, clindamycin-pate, effusion, moisture absorption

緒 言

がん性悪臭は身体的のみならず心理社会的な苦痛でもあり、患者のQOLを著しく低下させる原因となる。さらに、患者の尊厳を守り、家族を含む周囲との関係を維持するために迅速かつ有効な対策を要する。しかし、がん性悪臭に保険適応を有する外用剤はなく、院内製剤にて対応せざるを得ないのが現状である。

一方、がん性悪臭に対する院内製剤の有効性について、多くの報告がある¹⁻⁶⁾。その作用機序は、抗菌作用による

悪臭原因菌の除去に加え、軟膏基剤による病巣からの浸出液の吸水も効果に関与していると考えられている⁷⁾。そのため、悪臭の原因となる嫌気性菌等に抗菌力を示すメトロニダゾールやクリンダマイシンを含んだ製剤がほとんどで、さらに、軟膏基剤は、浸出液を吸収できるマクロゴール等の水性基剤である製剤が多い⁸⁾。しかし、多量の浸出液を伴う場合は基剤の最大吸水量を大きく超えてしまう可能性があり、基剤の選択も重要な因子となると考えられる。一方でパテ剤を用いた臭気管理の報告もあり、吸水および臭気のコントロールに対する有効性が示されている²⁾。今回、多量の浸出液を伴うがん性悪臭に対

* 山形県山形市飯田西2-2-2

しダラシンプアテの有効性が認められた症例を報告する。さらに、軟膏基剤の最大吸水量を測定し、ダラシンプアテの吸水性を評価した。

方 法

1. 使用薬剤および試料

リン酸緩衝生理食塩水(以下、PBSと略す)は、塩化カリウム(和光純薬工業(株))0.2 g、リン酸二水素カリウム(和光純薬工業(株))0.24 mg、塩化ナトリウム(大塚製薬(株))8 g、リン酸二水素ナトリウム(和光純薬工業(株))1.44 gを蒸留水で溶解し1000 mLとし、pH 7.4とした。2%アガロースゲルはアガロース 900(和光純薬工業(株))2 gをPBS 100 mLで溶解し30 mLを薬杯(50 mL)に流し込み固化させた。

また、ダラシンプアテの組成は、ダラシンプセル[®](ファイザー(株))300 mg力価、イソジンゲル[®](明治製菓(株))20 g、カルボキシメチルセルロースナトリウム(和光純薬工業(株)、以下、CMC-Naと略す)35 gおよび白色ワセリン(吉田製薬(株))45 gの混合製剤である。ダラシンプセル[®]150 mg 2カプセルをカプセルから外しイソジンゲル[®]20 gおよび白色ワセリン45 gに加えて均一に練合した。さらに、CMC-Na 35 gを少量ずつ加え、均一に練合し全量100 gとした。メトロニダゾール軟膏の組成はフラジール錠[®](塩野義製薬(株))800 mg力価、ソルベース[®](明治薬品(株))100 gの混合製剤である。フラジール錠[®]250 mg 4錠を粉碎後、800 mg力価相当量を分取し、調製後にプラスチベース[®](大正富山医薬品(株))100 gに練合した。さらに、カデキソマーヨード軟膏はカデックス軟膏[®](スミス・アンド・ネフュー(株))、ポピドンヨード白糖軟膏はユーパスタコーワ軟膏[®](興和創薬(株))を用いた。

2. 軟膏基剤における吸水量の測定

野田らの英国工業規格試験のドレッシング材料試験法による軟膏基剤の最大吸水量測定⁹⁾を基に測定した。50 mLの薬杯にPBSで調製した2%アガロースゲルを流し込み、固化後、薬杯全体の質量を測定した。ゲル上に軟膏10 gを展延し、パラフィンフィルムで密封し、25℃で3時間、6時間および24時間放置した。その後、軟膏を除去し、アガロースゲルの経時的重量変化を測定した。また、24時間後の吸水量を最大吸水量とした。

3. ダラシンプアテの各成分の吸水量比較

ダラシンプアテを構成するCMC-Na、イソジンゲル[®]および白色ワセリンについて、それぞれ10 gあたりの最大吸水量を測定し、ダラシンプアテ10 g相当量の吸水量を算出した。

4. 統計解析

データは平均値±標準偏差としてあらわした。多群間

の最大吸水量の比較は一元配置分散分析法を用い、多重比較検定としてBonferroni/Dunn法にて比較した。また、有意水準は危険率1%未満とした。

5. 倫理的配慮

本研究を報告するにあたり、ダラシンプアテの有効性を示す報告²⁾、本症例のカルテおよび本研究の結果をもとに、本研究の有用性について山形大学医学部附属病院倫理委員会にて審査および承認を受けた(承認番号:第123号)。

症 例

1. 現病歴

49歳男性。悪性黒色腫の患者で、頭蓋内、左腋窩リンパ節および傍大動脈リンパ節転移を認めた。左腋窩リンパ節転移の増大および自壊により出血、浸潤、強い疼痛およびがん性悪臭を呈し、潰瘍部の処置および疼痛緩和目的に入院となり、緩和ケアチームに紹介となった。疼痛に対してはモルヒネ塩酸塩錠10 mgを屯用、さらに潰瘍部にはポピドンヨード白糖軟膏およびカデキソマーヨード軟膏を使用し、ガーゼで保護することで対処していた。しかし、多量の浸出液を認めるため頻回のガーゼ交換が必要な状態であった(図1)。

2. 治療経過

緩和ケアチームに紹介後、疼痛にモルヒネ硫酸塩徐放錠(ビーガード錠[®]、田辺三菱製薬(株))60 mgが処方となり疼痛は改善された。さらに悪臭に対してダラシンプアテを提案した。図2Aに示すように、患部をダラシンプアテで被い、その上からガーゼおよび包帯で保護した。12時間後、浸出液を吸収したダラシンプアテはゲル状となり、ガーゼに吸着していた(図2B)。特に患部の洗浄処置が困難になることはなかった。その効果について、使用開始1週間後に、担当スタッフ(医師2人、看護師5人)に聞き取り調査を行った。

結 果

1. 軟膏基剤における吸水量

軟膏10 gあたりの吸水量はダラシンプアテが最大吸水量(24時間後の吸水量)においては11.9 g/10 g製剤であり、他の軟膏に比べ有意に多かった。一方、カデキソマーヨード軟膏は6時間後0.5 g/10 g製剤で、24時間後は1.05 g/10 g製剤であり、わずかな吸水の持続が認められた。白色ワセリンは3時間後まで吸水は認められたが、それ以降吸水量は3時間経過時と比べほとんど変化はなく、定常状態となった。また、メトロニダゾール軟膏、ポピドンヨード白糖軟膏は吸水は認められなかった(図3, 4)。

さらに、ダラシンプアテ10 gあたりに含まれるCMC-Na、

図1. 患部の状態 (介入前)

- A. 左腋下の潰瘍部をガーゼで保護している状態
- B. 左腋下の潰瘍部から浸出液がしみ出し、悪臭を放っている状態

図2. 患部の状態 (介入後)

- A. ダラシンプアテで患部を処置
- B. ダラシンプアテ処理後12時間後の患部

イソジンゲル[®]および白色ワセリンの各成分について、24時間の吸水量を比較したところ、CMC-Naの吸水量が8.7gと最も多かった(図5)。

2. 悪臭の改善効果

ダラシンプアテ使用開始1週間後に、担当スタッフ(医師2人、看護師5人)に聞き取り調査をしたところ、医師2人および看護師4人が、悪臭が改善されたと答え、看護

師1名がダラシンプアテ使用前と比較して変化がないと答えた。また、悪化したと答えたスタッフはいなかった。以上は担当スタッフの主観的評価である。

考 察

がん性悪臭を有する患者の管理は、患部の感染腐敗を防止することに加え、浸出液の除去が重要であるとされ

図3. 軟膏10gあたりの吸水量の経時的変化

軟膏10gあたりの3, 6, 24時間後の吸水量を比較した。各軟膏について3回測定し、グラフは平均値±標準偏差で示した。各時間の吸水量はダラシンパテが最も多かった。一方、カデキソマーヨード軟膏は6時間後0.5g/10gで、24時間後は1.05g/10g製剤であり、わずかな吸水の持続が認められた。白色ワセリンは3時間後まで吸水は認められたが、それ以降吸水量は3時間経過時と比べほとんど変化はなく、定常状態となった。また、メトロニダゾール軟膏、ポビドンヨード白糖軟膏は吸水が認められなかった。

図4. 軟膏基剤の最大吸水量

軟膏10gあたりの最大吸水量を比較した (Bonferroni/Dunn法)。各軟膏について3回測定し、グラフは平均値±標準偏差で示した。その結果、ダラシンパテが11.9g/10g製剤であり、他の軟膏に比べ有意に多かった。

ている¹⁰⁾。潰瘍部への感染は、全身感染に発展する可能性があり、適切な管理が必要になる。さらに、浸出液量のコントロールに、カデキソマーヨード製剤が有効であることが報告されており^{10, 11)}、今回の症例においても、緩和ケアチーム介入前はカデキソマーヨード軟膏が使用されていた。ガーゼおよび包帯で患部を保護することで対処していたが、多量の浸出液のため、頻回のガーゼ交換が必要な状態であった。そこで、カデキソマーヨード軟膏に代えてダラシンパテを提案した。

図5. ダラシンパテの軟膏基剤に含まれる各成分の24時間吸水量

ダラシンパテ10gあたりに含まれるCMC-Na、イソジンゲル®および白色ワセリンの各成分について、24時間の吸水量を比較した (Bonferroni/Dunn法)。ダラシンパテを構成するCMC-Na、イソジンゲル®および白色ワセリンについて、それぞれ10gあたりの最大吸水量を測定し、ダラシンパテ10g相当量の吸水量を算出した。その結果、CMC-Naの吸水量が8.7gと最も多かった。

ダラシンパテはがん性悪臭に対して有効であったことが報告されており、易出血性の腫瘍および潰瘍を呈した有棘細胞がんの臭気コントロールに有効であったことが示されている²⁾。今回の症例は多量の浸出液を伴う悪性黒色腫の臭気改善を目的として使用した。担当したスタッフは、ダラシンパテ変更後に悪臭が改善されたと回答しており、ダラシンパテは多量の浸出液を伴うがん性悪臭の予防に有効であったと考えられる。クリンダマイシンは多くのグラム陽性菌や嫌気性菌に抗菌スペクトルをもち、悪臭の原因となる細菌に有効である。また、軟膏基剤の吸水量を比較したところ、他の外用剤に比べ、ダラシンパテは明らかに吸水性に優れていることが示された。今回の症例においても、基剤による浸出液の吸収が悪臭の改善に大きく寄与していると考えられる。ダラシンパテを構成する各成分について吸水量を測定したところ、CMC-Naが最も多く、CMC-Naが多量の浸出液を吸収したと考えられる。一方、カデキソマーヨード軟膏の吸水量はわずかであり、24時間後も吸水が認められたが、多量の浸出液を速やかに吸収することは困難であると思われる。これは吸収した水分または溶解したマクロゴールがカデキソマービーズに拡散する段階が律速であるためと考えられる⁹⁾。また、メトロニダゾール軟膏およびポビドンヨード白糖軟膏は吸水性を示さず、水分を放出した結果となった。詳細は明らかではないがアガロースゲルの水分を吸収することで軟膏自体が溶解し、軟膏に保持することができなくなり、再度アガロースゲルに水分が吸収されたことが原因と考えられた。したがって、水分を吸収した結果、基剤が形をとどめるかまたは溶解するかが吸水量と関係していると考えられる。これらの外用剤は、浸出液が少ない症例においては、患部洗浄のしやすさ等の便宜性において有用であると考えられる。このように、軟膏基剤は、その種類や組成により吸水力が大

大きく異なる。さらに主薬の放出性や組織内移行率等により治療効果が大きく異なることが知られており、基剤の選択が悪いと予想外の副作用も生じる可能性があると考えられる。したがって、外用剤は主薬成分だけではなく、症状にあわせた基剤を選択することが重要である。今回の研究では、浸出液の除去に着目したが、今後、主薬である抗菌薬や消毒薬の放出性および安定性についても検討する必要がある。

ところで、これら抗菌薬含有外用剤を使用する場合、菌交代¹²⁾や耐性化による薬効低下が問題となる。臨床で高頻度に分離される *Bacteroides fragilis* はがん性悪臭の原因菌の1種であり¹²⁾、クリンダマイシン耐性株が高頻度に認められる¹³⁾。今回の症例ではクリンダマイシンを主成分とする製剤を使用した¹⁴⁾が、耐性菌が起因菌の場合には有効性が心配される。しかし、メトロニダゾールに感受性を示す菌種では耐性株が存在しないと考えられており、多量の浸出液を吸収できるメトロニダゾール製剤の調製も検討する必要がある。しかし、近年、メトロニダゾールに対する耐性株が報告され始めている^{14, 15)}。したがって、これらの抗菌薬含有製剤の使用は、適切な軟膏基剤や抗菌薬の選択に加え、耐性化に対する対策も必要であると思われる。

引用文献

- 1) 小西和哉, 長谷川直人, 中山智英, 金古裕之, 市村龍之助, 阿部島滋樹, 川端眞, 大腸癌皮膚病変の悪臭に対しクリンダマイシン軟膏が有効であった1例, 臨床と研究, **83**, 1875-1876 (2006).
- 2) 新山史朗, 佐藤勘治, 金子聡, 饗場伸作, 向井秀樹, 局所処置にダラシンパテが有用であった有棘細胞癌の2例, 臨床皮膚科, **59**, 931-933 (2005).
- 3) 澤田貴裕, 畑地豪, 安田麻衣子, 玉井宏一, 坂川美保, 大戸五百子, 胃がん胸膜転移の胸壁進展によるがん性悪臭に対しメトロニダゾールが有効であった1例, *Palliative Care Research*, **4**, 339-345 (2009).
- 4) 芦埜和幸, 柴崎竹司, 土原一生, 浅沼拓, 小嶋文良, 白石正, がん性悪臭に対するメトロニダゾール軟膏の有用性, 日本病院薬剤師会雑誌, **45**, 945-947 (2009).
- 5) 信濃裕美, 渡部一宏, 中村清吾, 玉橋容子, 土屋雅勇, 木津純子, 井上忠夫, 進行再発乳がん患者のがん性悪臭に対するメトロニダゾール外用剤の有用性に関する検討, *Palliative Care Research*, **2**, 218-222 (2007).
- 6) 松岡綾, 五十崎俊介, 末丸克矢, 脇坂浩之, 荒木博陽, 頭頸部外科領域におけるがん性悪臭に対するメトロニダゾール軟膏の評価, 日本緩和医療薬学誌, **1**, 67-70 (2008).
- 7) 藤原豊博, 適応外使用情報ピックアップ がん患者の悪臭, 月刊薬事, **51**, 1223-1225 (2009).
- 8) 渡部一宏, 土屋雅勇, 信濃裕美, 中村清吾, 木津純子, 井上忠夫, がん性悪臭に対する院内外用製剤調製の実態調査, 日本病院薬剤師会雑誌, **43**, 371-373 (2007).
- 9) 野田康弘, 藤井聡, カデキシマーヨード軟膏とポビドンヨード白糖軟膏の製剤学的同源性評価, 褥瘡会誌, **12**, 36-43 (2010).
- 10) 松原康美, 蘆野吉和, “がん患者の創傷管理 症状緩和ケアの実践”, 照林社, 東京, 2007, pp. 54-59.
- 11) 佐伯美穂, 有棘細胞癌による癌臭にカデックス軟膏が有効であった一例, 医薬の門, **45**, 156-158 (2005).
- 12) 松田絹代, 田嶋美幸, 佐瀬一洋, 重野芳, 関貴善, 佐藤邦義, 齊藤光江, 阿部郁子, 奥出有香子, 乳がんの皮膚浸潤に対する異臭菌同定と院内製剤の使用経験, 日本病院薬剤師会雑誌, **46**, 509-512 (2010).
- 13) 加藤直樹, 薬剤耐性菌をめぐる最近の話題 多剤耐性バクテロイデス・フラジリス, 臨床検査, **45**, 863-868 (2001).
- 14) D. R. Snyderman, N. V. Jacobus, L. A. McDermott, Y. Golan, D. W. Hecht, E. J. C. Goldstein, L. Harrell, S. Jenkins, D. Newton, C. Pierson, J. D. Rihs, V. L. Yu, R. Venezia, S. M. Finegold, J. E. Rosenblatt, S. L. Gorbach, Lessons learned from the anaerobe survey: historical perspective and review of the most recent data (2005-2007), *Clin. Infect. Dis.*, **50**, S26-S33 (2010).
- 15) W. Jamal, M. Shahina, V.O. Rotimia, Surveillance and trends of antimicrobial resistance among clinical isolates of anaerobes in Kuwait hospitals from 2002 to 2007, *Anaerobe*, **16**, 1-5 (2010).