皮膚損傷治療薬としての胃粘膜保護剤の応用

柳川 明・福村 正・嶋田甚五郎・水島 裕^{*1)}、熊谷守可^{*2)}、中島一彦^{*3)}

The new application of gastric protective agents to wound healing

Deterpens(plaunotol, gefarnate and teprenone) and isoprenyl chalcone derivatives of sofalcone have been extensively employed as a gastric protective agents. The role of these drugs in cytoprotection have been reported, e.g. mucous secretion, macromolecular synthesis, gastric blood flow, bicarbonate secretion and newly formed capillaries and granulation tissue. Furthermore, it is recently indicated that these gastric protective agents promote increase of the migration of fibroblast and epithelial cells. Accordingly, we investigated the accelerating effect of topical preparation of gastric protective agents on healing of ducubitus and skin ulcers caused by vasculitis. Each topical preparation contained same dosage as orally administration dosage and was once a daily administered to ulcerative lesion.

In 20 cases of patients with intractable decubitus, the wound area was significantly reduced within 1 week and re-epithelization of the ulcer edge and the increase of granulation tissue were also observed in 2 weeks after treatment. Healing acceleration rate by these drugs were about the same. In cases of patients with skin ulcers, healing acceleration was also confirmed.

These results suggest that topical preparation of gastric protective agents are useful for the treatment of wound healing.

Akira Yanagawa・Tadashi Fukumura・
Jingoro Shimada・Yutaka Mizushima^{*1)},
Moriyoshi Kumagaya^{*2)}, Kazuhiko Nakajima^{*3)}
**key words : gastric protective drug decubitus,
plaunotol, teprenone, gefarnate, sofalcone**

わが国では本格的な高齢化時代を迎え、寝たきり老人の数は年々増加している。また、交通事故などによる外傷性皮膚創も増加の傾向にあり、そのような背景から最近皮膚損傷治療薬の重要性が

見直されてきている。

一方、寝たきりの患者に多い褥創、低温熱傷などの皮膚潰瘍やバージャー病、糖尿病性壊疽、静脈血栓などによる循環障害のため生じた皮膚潰瘍の治療は、適切な外用剤が存在しないため困難をきたすことが多い。また、感染などの二次的要因も加わり、生命維持に重大な影響を与えることもしばしばである。したがって、臨床的に有用性の高い皮膚損傷治療薬の開発が望まれている。

今回筆者らは、従来胃粘膜保護剤として繁用されてきたテルペン系胃粘膜保護剤 [plaunotol (Kelnac[®], 三共)¹⁻³⁾, gefarnate (Gefanil[®], 住友製薬)⁴⁾, teprenone (Selbex[®], エーザイ)⁵⁻⁷⁾] とイソプレニールカルコン化合物 [sofalcone, (Solon[®], 大正製薬)^{8,9)}] に皮膚潰瘍および外傷性皮膚創の治療に際し、もっとも重要な肉芽増生ならびに痂皮形成促進作用があることを見出したので報告する。

対象と方法

対象としたのは、聖マリアンナ医科大学の関連教育病院(熊谷記念病院、たま日吉台病院)に入院または通院している患者である。

症例の内訳としては、寝たきりの状態で、かつ既存の褥創治療薬(ソルコセソル軟膏、ジルダザック軟膏、バリダーゼバツカル、U-パスタ軟膏)を1日2回局所投与し、少なくとも6カ月以上改善が認められない褥創例20例、閉塞性動脈硬化症による皮膚潰瘍でPGE₁製剤により改善が得られなかった例1例、強皮症による皮膚潰瘍例1例、そして全身性エリテマトーデス(SLE)による指尖壊死例2例の総計24例である。全症例とも本外用剤の治療に先立ち、本外用剤試用における効果と予想される副作用を、本人そして家族に十分説明し、同意が得られた例を対象とした。

用いた製剤は、テルペン系胃粘膜保護剤としてplaunotol (Kelnac[®])、gefarnate (Gefanil[®])そして

^{*1)} Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

^{*2)} Kumagaya Memorial Hospital 熊谷記念病院

^{*3)} Tama Hiyoshidai Hospital たま日吉台病院

図 1

表 1 Formulation of topical preparations

• plaunotol, gefarnate, teprenone, sofalcone	8~10%
• fatty acid ester	20~40%
• olive oil	2~10%
• polyalcohol	2~10%
• surface active agents	3~15%
• propylparaben	0.1%
• methyparaben	0.1%
• purified water	remains

て teprenone (Selbex®) の 3 剤と、イソプレニルカルコン化合物の sofalcone (Solon®) の 4 剤である。それぞれの薬剤は経口的に胃粘膜保護剤として用いている濃度、すなわち plaunotol 8%, gefarnate 10%, teprenone 10%, そして sofalcone 10% 含有外用剤を作製し使用した(表 1)。外用剤の処方設計の際、それ自身に肉芽増生作用のある白色ワセリンやプラスチックベースは用いなかった。

本外用剤の投与方法は、原則として 1 日 1 回の投与とし、イソジン消毒後、ヘラにて塗擦して用いた。皮膚欠損部の縮小化と肉芽の増生の判定は、

潰瘍の大きさ(長径, 短径の長さ), 潰瘍の深達度 (I : 硬結, 水疱またはびらんおよび真皮にいたるもの, II : 潰瘍底が脂肪組織に達するもの, III : 潰瘍底が筋膜に達するもの, IV : 潰瘍底が筋組織およびそれより深部に達するもの), 性状所見(肉芽形成 : 0 なし, 1 軽度, 2 中等度, 3 高度, 表皮形成 : 0 なし, 1 不全, 2 良好, 3 極めて良好または完了, 周囲の発赤・分泌物・壊死物質の付着・疼痛・悪臭 : 0 なし, 1 軽度, 2 中等度, 3 高度)の 3 項目で行った。

なお, 本外用剤の臨床効果判定に用いた評価用紙は表 2 に示した。また, 評価期間については既存の褥創治療薬の臨床試験プロトコルを参考にし, 8 週間とした。

結 果

まず, テルペン系胃粘膜保護剤の臨床効果について示す。

gefarnate cream (10% gefarnate 含有) 1 日 1 回塗擦例(総計 12 例)では, 図 1 に示したように, 皮膚欠損部の大きさ, 潰瘍底の深さ, 肉芽形成, 表皮形成の 4 項目とも, 治療前に比して治療後 1

表 2

経過観察および検査

観 察 期 間	外用開始日	1 週 後	2 週 後	3 週 後	4 週 後	5 週 後	6 週 後	
	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日
潰瘍の大きさ(mm)	L : S :	L : S :	L : S :	L : S :	L : S :	L : S :	L : S :	L : S :
潰 瘍 の 深 さ	Ⅳ Ⅲ Ⅱ Ⅰ	Ⅳ Ⅲ Ⅱ Ⅰ	Ⅳ Ⅲ Ⅱ Ⅰ	Ⅳ Ⅲ Ⅱ Ⅰ	Ⅳ Ⅲ Ⅱ Ⅰ	Ⅳ Ⅲ Ⅱ Ⅰ	Ⅳ Ⅲ Ⅱ Ⅰ	Ⅳ Ⅲ Ⅱ Ⅰ
肉 芽 形 成	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
表 皮 形 成	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
周 囲 の 発 赤	3 2 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0
分 泌 物	3 2 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0
壊死物質の付着	3 2 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0
疼 痛	3 2 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0
悪 臭	3 2 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0
感 染 の 有 無	なしあり	なしあり	なしあり	なしあり	なしあり	なしあり	なしあり	なしあり
培 養 の 有 無	なしあり	なしあり	なしあり	なしあり	なしあり	なしあり	なしあり	なしあり
細 菌 名								
Débridement	なしあり	なしあり	なしあり	なしあり	なしあり	なしあり	なしあり	なしあり
写 真 撮 影	なしあり	なしあり	なしあり	なしあり	なしあり	なしあり	なしあり	なしあり
外用開始日と比較した 全 般 改 善 度		5.著明改善 4.改 善 3.軽度改善 2.不 変 1.悪 化	5.著明改善 4.改 善 3.軽度改善 2.不 変 1.悪 化	5.著明改善 4.改 善 3.軽度改善 2.不 変 1.悪 化	5.著明改善 4.改 善 3.軽度改善 2.不 変 1.悪 化	5.著明改善 4.改 善 3.軽度改善 2.不 変 1.悪 化	5.著明改善 4.改 善 3.軽度改善 2.不 変 1.悪 化	5.著明改善 4.改 善 3.軽度改善 2.不 変 1.悪 化

記 載 方 法

潰瘍の大きさ：長径(L)， 短径(S)の長さ (mm)

潰 瘍 の 程 度 (深達度)

I 硬結，水疱またはびらん（潰瘍前期）および真皮にいたるもの

II 潰瘍底が脂肪組織に達するもの

III 潰瘍底が筋膜に達するもの

IV 潰瘍底が筋組織およびそれより深部に達するもの

性 状 所 見

肉芽形成

0 な し 1 軽 度 2 中 等 度 3 高 度

表皮形成

0 な し 1 不 全 2 良 好 3 きわめて良好または完了

周囲の発赤，分泌物，壊死物質の付着，疼痛，悪臭

3 高 度 2 中 等 度 1 軽 度 0 な し

(注：各性状の程度が治療開始前3で治療開始後増悪した場合には3を◎で囲み増悪とする)

全般改善度： 5. 著明改善 4. 改 善 3. 軽度改善 2. 不 変 1. 悪 化

図 2

週目より有意の改善が得られた。個々のパラメーターでは、皮膚欠損部の大きさの治療前値を100%として治療後の推移をみると(縮小率, diminished % : dim %), 4週間後で約70%程度縮小し, 6週では約80%程度, そして最終の8週目では約5%程度の大きさとなり, 有意な経時的縮小を観察した。なお, 皮膚欠損部の大きさが3 cm以下の例では, 全例が4週間以内に治癒した。

つぎに, 潰瘍底の深さと肉芽形成についてであるが, この両者は肉芽形成によって潰瘍底が浅くなるわけで一体のものと考えられるが, 当初12例中の10例(83.3%)が深達度IV度そして肉芽形成0であったが, 治療1週目より有意な肉芽の増生とともに深達度の改善が得られ, 治療後経過では図1に示したごとく経時的ないちじらしい治療促進効果が認められた。表皮形成についても, 治療後1週目より軽度の表皮形成化が観察され, 4週目以降は良好からきわめて良好となった。

つぎに, plaunotol 外用剤治療例を示す(図2)。5例(4例は褥創, 1例は膠原病による指尖壊死)での検討では, 治療前の皮膚欠損部の大きさを100%とすると, 治療1週目では約45%の縮小, 2

週目には約75%の縮小といちじらしい治療促進効果が認められた。潰瘍底の深さならびに肉芽の増生についても, 図2に示すように, 投与後1週目より顕著な改善を認め, 投与2週後には5例中3例が治癒を示すなどいちじらしい効果が認められた。

plaunotol 外用剤による治療例を図3に示す。これは29歳の全身性エリテマトーデス(SLE)で右足指に多発指尖壊死を伴ってきた例である。治療前には右足指に多発性の指尖部潰瘍と滲出液を認めたが, 治療2週後には肉芽の盛り上がり表皮形成により治癒している。

teprenone 外用剤による治療例の経過は, 図4に示した。皮膚欠損部の縮小化は, 他のテルペン系消化器用剤と比較し2週目で約60%程度と遅いようにも思われたが, 治療後6週目には縮小率約80%程度を示し, 臨床的には満足できる治療促進効果を示した。潰瘍底の深さと肉芽増生, 表皮形成についても, 4週目で最大の改善率が得られ, それに伴って大きさの顕著な縮小化が観察された。

まったく構造の異なる胃粘膜保護剤 isoprenyl

図 3

(upper) : pretreatment,
(lower) : 2 weeks after
treatment of plaunotol
cream, showing improve-
ment of multiple finger
tip ulcers

chalcone 誘導体の sofarcone で検討した結果を図 5 に示す。sofarcone 外用剤における治療もテルペン系胃粘膜保護剤と同様に 8 週間で行った。皮膚欠損部は、治療前を 100% とすると、治療後 2 週目には約 80% の縮小、4 週目には約 75%、最終の 8 週目では約 95% 程度の縮小が得られた。

皮膚潰瘍の深さと肉芽の増生についても、治療後 2 週目には中等度、4 週目には高度となり、それに伴い潰瘍深達度はびらん程度に改善した。表皮形成についても、治療 2 週後には良好、4 週目には潰瘍深達度の改善と同様きわめて良好な結果を示した。

考 案

消化性潰瘍治療薬を新たな用途として皮膚損傷治療薬へ転用したり、また逆に皮膚損傷治療薬として開発した薬剤を消化性潰瘍治療薬へ転換した例は、これまでいくつか報告されている。前者の

例としては azulene (Azunol®)¹⁰⁾ や、幼牛血液抽出物 (Solcoseryl®)¹¹⁾ などがあり、後者としては prostaglandin (PG) 誘導体¹²⁾ などがあげられる。

そもそも、消化性潰瘍治療薬のうち、防御因子増強剤のカテゴリーに入る薬剤は粘膜抵抗性増強作用・粘液物質生成促進作用・粘膜微小循環増加作用の 3 薬理作用の一つを有するとされてきた。また最近では、こういった薬理作用に加えて内因性 PG に対する作用 (内因性 PG 生成促進作用、内因性 PG 分解抑制作用) も合わせもつ薬剤も出現してきている (表 3)。

この表 3 は各社添付文書をもとに作成したものであり、plaunotol, teprenone そして gefarnate は diterpene の類似構造をしており、ほぼ同様の薬理作用を有すると思われる。sofarcone についても表内のごとくほぼ類似の薬理作用を示すとされている。ここで興味あることは、すでに皮膚損傷治療薬として発売されている azulene の薬理作

図 4

図 5

表 3 主要防禦因子增強劑一覽表

[illegible]

(出典・各社添付文書より)

用である。azulen は防御因子増強剤として、粘液物質生成促進作用と粘膜抵抗性増強作用の二つの薬理作用により効果を発揮する。しかしながら、内因性 PG に対する作用、血液増加作用、そして粘膜再生促進作用などの cytoprotection に係わる薬理作用は必ずしも明確にはされていない¹³⁾。また、表内には入っていないが、胃潰瘍治療薬として、そして外用剤化により皮膚潰瘍治療薬としても用いられている幼牛血液抽出物(Solcoseryl®、大鵬薬品)もどちらかといえば組織修復促進剤のカテゴリーに入るものの、いま一步その作用機序は明確でないと思われる。

今回、筆者らが皮膚損傷治療薬として検討した diterpen 系胃粘膜保護剤 (plaunotol, teprenone, gefarnate), ならびに sofarncone と既存の胃粘膜保護剤から皮膚潰瘍治療薬に転用されたものとの違いは、内因性 PG に対する作用・粘膜血流増加作用・粘膜再生促進作用の有無と考えられる¹⁴⁾

最近, diterpen の vitamin A と vitamin E を

エステル結合したトコレチナート(オルセノン軟膏[®]，日本レダリー)が発売されているが，この薬理作用をみると線維芽細胞の増殖¹⁵⁾と遊走作用¹⁶⁾，血管内皮細胞の遊走と血管新生により組織修復¹⁷⁾をもたらすとされている．diterpen 系消化器用剤についても，構造的に類似している点で同様の作用機序により効果を発揮するものと考えられる³⁾．

つまり、今回筆者らが用いた胃粘膜保護剤は、粘膜血流増加作用、粘膜再生促進作用、粘膜抵抗性増強作用そして内因性 PG 生成促進・分解抑制作用を有している。これらは胃潰瘍の治癒機転として肉芽の増生が重要な因子と思われるが、褥創などの皮膚損傷でも同様と考えられる。薬剤の作用機序については、このほか、線維芽細胞や血管内皮細胞の migration を亢進することが報告されている¹⁸⁾。4 剤を外用化して検討した結果では、既存の皮膚損傷治療薬とくらべ、肉芽形成と表皮形成の双方ともバランスがとれた卓越した薬理効

果をもたらした。したがって、これらの作用を合わせもつ薬剤が皮膚損傷治療薬としてすぐれた治療効果をもたらすものと思われる。

もともと diterpen の消化器用剤は、Coenzyme Q₁₀ の薬理学的研究の中で indomethacin や寒冷拘束ストレスによる潰瘍発生抑制作用が見出されたことに端を発している⁵⁾。その後、Coenzyme Q₉、Q₁₀ そして Q₁₁ がそれぞれ同等の抗潰瘍作用のあること、quinone 骨格にはその活性がないが、isoprene 側鎖に活性が認められたことから、鎖状 isoprenoid の抗潰瘍剤が登場してきたわけである。ただし、すべての鎖状 polyisoprenoids がよいわけではなく、isoprene 単位の数で 3～4 でもっとも抗潰瘍活性が強く、5～6 では活性が消失あるいは減弱、さらに 9～10 で再び活性が出現するという特異な活性パターンを示すことが報告されている。つまり、polyisoprenoid の薬理作用の発現にはその分子の長さが重要であると考えられている。化合物中の二重結合を順次飽和すると、その活性が減弱することも同時に報告されている。しかし、化合物中の幾何学異性体の検討では抗潰瘍活性に差はなく、合成効率のよいものが消化器用剤として市販されるに至っている。

抗潰瘍作用のもう一つの機序として、diterpen が細胞内で糖のアクセプター、すなわち糖のキャリアリピッドとして糖蛋白合成に関与することが考えられている¹⁹⁾。糖蛋白合成が高まることにより、細胞間接着・構築が起り組織抵抗性の増大と組織の修復がもたらされるわけである。いずれにしても、今回皮膚損傷治療薬として用いた 4 剤はすでに筆者らが報告しているように、抗菌・抗真菌作用も合わせもつ薬剤であり、総合的な薬理作用から皮膚損傷治療薬として安全性も高く理想的薬剤であると思われる。

結 語

① diterpen 系消化器用剤(plaunotol, gefarnate, teprenone)と sofarcone に外用剤を作成し、皮膚損傷治療薬としての有用性を検討した。

② 既存の各種皮膚損傷治療薬に抵抗性を示した褥創例 20 例、膠原病による皮膚潰瘍例 3 例、閉塞性動脈硬化症による皮膚潰瘍例 1 例において 4 剤ともすぐれた治療効果を示した。

文 献

- 1) 小木曾彰：抗潰瘍薬ブラウノールの開発研究。医薬品の開発、第 4 巻、広川書店、東京、1990、p 561-583.
- 2) 小池博之、宮本政章、松井研一・他：CS-684 のラット酢酸潰瘍モデルにおける胃組織血流に及ぼす影響。Prog. Med. 5(supple 1)、1985：821-824.
- 3) 牛山 茂、松田啓一、浅井史敏・他：抗潰瘍剤 CS-684 の作用機序の研究。Prog. Med. 5(supple 1)：825-831、1985.
- 4) Adami, E. Marazzi-Uberti, E., Turba, C.：The anti-ulcer action of pome natural and synthetic terpenic compounds. Med. exp. 7：171-176, 1962.
- 5) 村上 学、桶谷 清、藤崎秀明・他：Geranylgeranylacetone の抗潰瘍作用。Prog. Med. 3(supple)、1983 1013-1022.
- 6) 村田博司：テブレノンのヒト胃粘膜血流量およびヘキサミン量に対する効果—急性胃粘膜病変に対するテブレノン意義を探る。メディカルトリビューン、東京、1990、p 33-37.
- 7) 柳川 明、大矢直子、松井秀樹・他：非ステロイド抗炎症剤投与による胃十二指腸粘膜障害とテブレノンおよび H₂ blocker の予防効果。臨床と研究 67(3)：263-268、1990.
- 8) Muramatsu, M., Tanaka, M., Suwa, T. et al.：Effect of 2'-carboxymethoxy-4,4'-bis(3'-methyl-2'-butenyloxy)chalcone(SU-88) on prostaglandin metabolism in hog gastric mucosa. Biochem. Pharm. 33(16)：2629-2633, 1984.
- 9) 佐直隆一、土田勝晴、新井 巖・他：ソファルコンの胃組織酸素消費量に対する作用。診断と新薬 21(1)：185-190、1984.
- 10) 岡部 進、竹内孝治、本田一男・他：実験的胃・十二指腸潰瘍および胃液分泌に対する Azulene, L-Glutamine の効果。応用薬理 9(1)：31-37、1975.
- 11) 山田哲明、榎原典光、武永邦三・他：創傷治癒実験法の王夫と幼牛の血液より得られた組織呼吸賦活物質(ソルコセリル®)を主剤とした斬傷およびゼリーの作用。応用薬理 22：565-579、1981.
- 12) 岡部 進：Prostaglandin E₁ 誘導体、misoprostol, (±)-methyl(11 α , 13E)-11,16-dihydroxy-16-methyl-9-oxoprost-13-en-1-oate のラット各種胃および十二指腸損傷に対する効果。日本薬理学会誌 87：339-350、1986.
- 13) 川村 武、大川淳雄、坂牛省二・他：アスピリン実験潰瘍におけるマーズレン-S の効果—粘膜 PGE₂ との関連において—。基礎と臨床 19(10)：255-259、1985.
- 14) 牛山 茂、松田啓一、浅井史敏・他：抗潰瘍薬 CS-684 の作用機序の研究—胃粘膜プロスタグランジンの生成促進について。Prog. Med. 5(supple. 1)：825-831、1985.
- 15) 左京かつふみ、大塚紀子、浜田浩之・他：正常ヒト皮膚線維芽細胞の増殖に及ぼす Tocoretinate の影響。応用薬理 43：103-110、1992.
- 16) 左京かつふみ、滝沢達也、石川智一・他：ラット皮膚欠損傷モデルを用いた Tocoretinate 軟膏の創傷治癒促進効果に関する薬理的、組織学的検討。応用薬理 43：111-119、1992.

- 17) 左京かつふみ, 石川智一, 西木克侑・他: Tocoretinate
の肉芽形成促進作用および血管新生促進作用. 応用薬
理 43: 87-95, 1992.
- 18) Kobayashi, S., Mori, M., Shimada, Y. et al.: Anti-
ulcer activities of (E, Z, E)-7-hydroxymethyl-3,11,
15-trimethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol (CS-
684), a new acyclic diterpen alcohol from a Thai
medical plant, on experimental acute gastric and
duodenal ulcers. 応用薬理 24(4): 599-607, 1982.
- 19) Glomset, J. A., Gelb, M. H., Farnsworth, C. C.:
Prenyl proteins in eukaryotic cells: a new type of
membrane anchor, TIBS 15: 139-142, 1990.