

## 市販ステロイド外用剤の混合が与えるヒトの血管収縮効果への影響

大谷道輝,<sup>\*,a</sup> 山田伸夫,<sup>b</sup> 高山和郎,<sup>c</sup> 小瀧 一,<sup>d</sup>  
江藤隆史,<sup>e</sup> 假家 悟,<sup>a</sup> 内野克喜,<sup>a</sup> 伊賀立二<sup>c</sup>

**Effect of Admixture of Commercially Available Corticosteroid Ointments  
and/or Creams on Vasoconstrictor Activity**

Michiteru OHTANI,<sup>\*,a</sup> Nobuo YAMADA,<sup>b</sup> Kazuo TAKAYAMA,<sup>c</sup> Hajime KOTAKI,<sup>d</sup>  
Takafumi ETOH,<sup>e</sup> Satoru KARIYA,<sup>a</sup> Katsuyoshi UCHINO,<sup>a</sup> and Tatsuji IGA<sup>c</sup>  
*Department of Hospital Pharmacy<sup>a</sup> and Dermatology,<sup>e</sup> Tokyo Postal Services Agency Hospital,  
Department of Dermatology, Yamanashi Medical University,<sup>b</sup> Department of Pharmacy,  
The University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, The University of Tokyo,<sup>c</sup>  
Department of Pharmacy, The Research Hospital, The Institute  
of Medical Science, The University of Tokyo<sup>d</sup>*

(Received September 18, 2001; Accepted October 31, 2001)

A commonly used admixture of commercially available ointments and/or creams was selected from the prescribed sheets in our hospital, and questionnaire to dermatologists. To assess the relationship between permeability of corticosteroid through murine skin and clinical effects in human, we attempted to investigate the vasoconstrictor activity of these admixtures of topical corticosteroid by double-blind controlled study. Test samples were occluded at random on the back of 20 healthy volunteers for 4 hours. The vasoconstrictor activity of corticosteroid creams (Lidomex<sup>®</sup>) alone was significantly large as compared with that of ointments alone. The vasoconstrictor activity of corticosteroid in the admixture of Lidomex<sup>®</sup> ointment and urea ointments or heparinoid ointment was 1.5—2 fold significantly larger than that from ointments alone. The extent of the stability of the emulsion after mixing was related to the vasoconstrictor activity. These experiments demonstrated a close relationship between the vasoconstrictor activity of human skin and permeability of hairless mice skin. These results suggested that the vasoconstrictor activity of topical corticosteroids mixed with commercially available ointments and/or creams depends upon their physicochemical characteristics.

**Key words**—vasoconstrictor activity; skin permeability; corticosteroids; admixture, stability

緒 言

従来から皮膚科領域での薬物療法において、軟膏剤の多剤併用が多く行われてきたが、軟膏剤を時間をあけて交互にあるいは、重ねて塗布する処方等ではコンプライアンスが低下するために、併用される軟膏剤を混合する処方が増加している。<sup>1)</sup> 江藤ら<sup>2)</sup>のアンケート調査によると副腎皮質ホルモン（ステロイド）の軟膏剤と他剤との混合は83%の皮膚科医が行っており、その理由としてコンプライアンスの向上の51.3%が最も多く、次いで副作用の軽減が41.4%を占めていた。2001年に厚生科学研究班

より発表された治療指針によると、アトピー性皮膚炎のスキンケアは原因物質の除去及び薬物療法と並び3本柱の一つとされ、<sup>3)</sup>コンプライアンスの向上を目的として保湿剤である尿素軟膏やヘパリノイド軟膏等とステロイドの軟膏とが処方・混合されることが多い。しかしながら、ステロイドの軟膏やクリームとの混合は物理・化学的变化を生じるばかりでなく、主薬の皮膚移行性にも大きく影響を及ぼすことがあるので、安定した臨床効果が得られないばかりでなく、副作用が増加することも考えられる。これまで、混合した製剤（混合製剤）における混合後の主薬の安定性についての報告はいくつかあるが、<sup>4-7)</sup>混合後のステロイドの皮膚透過性とその臨床効果との相関性について検討した報告は少ない。

我々は、ステロイドの軟膏と保湿剤である尿素軟

<sup>a)</sup>東京通信病院薬剤部, <sup>b)</sup>山梨医科大学病院皮膚科,  
<sup>c)</sup>東京大学医学部附属病院薬剤部, <sup>d)</sup>東京大学医科学研究  
所附属病院薬剤部, <sup>e)</sup>東京通信病院皮膚科  
e-mail: mootani@tpth.go.jp

膏やヘパリノイド軟膏との混合により、ステロイドの濃度は希釈されるものの、ヘアレスマウスの皮膚透過性は増大することを明らかにした。また混合後の基剤の乳化が破壊されるとステロイドの皮膚透過性が減少することを報告している。<sup>8)</sup>

本研究では、混合製剤のヒトにおける臨床効果について、McKenzie ら<sup>9)</sup>が報告している血管収縮試験法、すなわちステロイドの血管収縮反応による皮膚蒼白化現象を用いて評価した。さらに、ヒトにおける血管収縮とヘアレスマウスの *in vitro* での皮膚透過性との関係についても検討を行った。

## 方 法

**試料** 血管収縮試験に使用した軟膏及びクリームの商品名、成分及び基剤型を Table 1 に示す。これらの軟膏及びクリーム剤は、各製薬会社から購入して使用した。また、パッチテスト用絆創膏はスモールサイズを鳥居薬品より購入して使用した。

**混合製剤の選択** 混合に用いるステロイドの軟膏は、処方せん調査<sup>10)</sup>から最も繁用されており、ヘアレスマウスの皮膚を用いて拡散セルにより皮膚透過性を評価したりドメックス®(L) 軟膏を選択した。また L 軟膏と混合・希釈する軟膏、あるいはクリームは、前報の処方せん調査及び皮膚科学会総会のアンケート調査<sup>2)</sup>の結果において、混合される頻度の高かった尿素軟膏のケラチナミン®(K) 軟膏とパスタロンソフト®(PS) 及び、ヘパリノイド製剤のヒルドイドソフト®(HS) を選択した。混合製剤の調製にあたり、混合比は調査の結果、処方頻度の高かった 1:1 とした。

**混合製剤の調製** 混合製剤は攪拌播潰機<sup>10)</sup>を用いて調製した。すなわち、L 軟膏に PS, K 軟膏及

び HS 50 g ずつを攪拌播潰機 (石川工場, 東京) に同時に入れ, 2 分間攪拌混合した。次いで乳鉢・乳棒に付着した軟膏をかき落とし乳鉢の底に集めた後, 再び 2 分間混合した。この操作を計 3 回繰り返して, 全質均等として試験に供した。各混合製剤は血管収縮試験の直前に調製し, 均質性を高速液体クロマトグラフ法により<sup>8)</sup>確認後使用した。

**乳化状態の破壊** 混合後の基剤の乳化の破壊が血管収縮効果に及ぼす影響を検討するために, 前報<sup>8)</sup>にて混合により乳化の破壊が著しく, 乳化の破壊によりヘアレスマウスのステロイド皮膚透過量が大きく低下した L 軟膏と K 軟膏との混合製剤の組み合わせを選択した。選択した混合製剤は遠心分離により乳化を破壊した。<sup>10)</sup>すなわち, 混合製剤 10 g ずつを温度 25°C, 100000 g で 40 分間遠心分離 (日立高速冷却遠心機 70P-72, 日立工機) し, 分離した水相を注射器を用いて吸い取り除去した。実際に患者が塗布する場合, 分離した水相以外の固相部分を塗布すると考えられることから, 試料は水相を除去したものを血管収縮試験に使用した。

**血管収縮試験** ステロイドは外用により経毛包あるいは経表皮経路により真皮に達し, 血管を収縮し, その部位に皮膚蒼白化現象が起こり, この蒼白度とステロイド外用剤の皮膚吸収度が相関することが認められており, 第 1 相試験としても行われている。そこで, 調製した混合製剤の皮膚吸収を評価するために血管収縮試験を行った。

1) 血管収縮反応陽性率 被験者は事前に試験内容を十分に説明し, 自由意思による同意を得た健康志願者 20 名 (男性 10 名, 女性 10 名, 年齢 25~30 歳平均 28.4 歳) とした。血管収縮試験は被験者の背中に L 軟膏あるいは L クリーム単独及び各混合

Table 1. Products Lists of Vasoconstrictor Activity Tests

Products	Ingredient	Base	Lot. No.	Manufactures
Corticosteroids				
Lidomex ointment	Betamethasone valerate	O <sup>1)</sup>	SK1W	Kowa
Lidomex cream	Betamethasone valerate	O/W <sup>2)</sup>	KJ1A	Kowa
Moisturized creams				
Pastaronsoft	urea	W/O <sup>3)</sup>	BABN	Sato
Keratinamin ointment	urea	O/W	D01A	Sato
Hirudoidsoft	heparinoid	W/O	19406	Maruho

1) O: ointment, 2) O/W-cream, 3) W/O-cream.

製剤を 50 mg ずつを直径 15 mm のパッチテスト用絆創膏に塗布したものの 6 種類と、コントロールとして塗布しなかったものの合計 7 種類を任意に貼付した。貼付 4 時間後に絆創膏を除去し、皮膚に残った試料をガーゼで軽く拭き取った。判定は皮膚科医師 1 名により絆創膏除去後 2, 5, 及び 20 時間後に皮膚の蒼白化現象について以下の基準に従い判定した。なお、本試験は二重盲検法に準じて行うこととし、ランダムに割り付けた試験試料を貼付する者と判定者は異なる人間とした。試験終了後、key code を開封し、結果の集計・解析を行った。

蒼白化現象の判定基準には一般に行われている次の 4 段階の評価を<sup>11)</sup>使用した。すなわち、「反応なし」(-)；「微弱な蒼白化現象」(±)；「かなり明らかな蒼白化現象」(+ )；「著明な蒼白化現象」(++ )である。各混合製剤ごとに皮膚蒼白化現象(++ )及び(+ )を血管収縮反応陽性とみなし、その陽性率を経時的に算出した。

2) Total score の比較 皮膚蒼白化現象について(-)を 0 点、(±)を 0.5 点、(+ )を 1 点、(++ )を 2 点として、<sup>11)</sup> 観察時間毎に L 軟膏あるいは L クリーム単独及び各混合製剤の平均値を算出した。

3) ヘアレスマウス皮膚透過量とヒトでの血管収縮反応の相関 皮膚蒼白化現象から算出した total score のうち最もスコアの高かった観察時間のスコアを、前報<sup>8)</sup>にて求めたヘアレスマウスの拡散セルによる 24 時間後のステロイド皮膚透過量と比較した。

検定 試験成績の解析は L 軟膏単独と PS, K 軟膏及び HS との 1 : 1 の混合製剤 3 群とについ

て、累積  $\chi^2$  検定を行った。さらに、L 軟膏単独とこれら混合製剤 4 群との比較について、Wilcoxon の順位和検定 (Matched-pairs signed-ranks test) も行った。また、L 軟膏と K 軟膏との等量の混合製剤の乳化破壊前後及び L 軟膏と L クリーム間について、血管収縮反応陽性率を累積  $\chi^2$  検定により解析した。検定結果は、危険率 5% 未満を有意差ありとした。

## 結 果

1) 各試験試料別の血管収縮反応陽性率 コントロールを含む 7 試料を貼付後 4 時間に除去した後の 2, 5 及び 20 時間後におけるコントロール以外の 7 試料の血管収縮反応の陽性率を Table 2 に示す。

L 軟膏の陽性率は、2, 5 及び 20 時間後でそれぞれ 50, 55 及び 0% であり、L クリームは 90, 95 及び 35% であった。いずれの観察時間においても陽性率はクリームの方が軟膏よりも有意に高かった。

L 軟膏を PS, K 軟膏及び HS と 1 : 1 に混合した場合、主成分のステロイド濃度は半分になったものの、2 時間後の陽性率は L 軟膏単独の 50% からそれぞれ 85, 80 及び 65% に増加した。また 5 時間後においても同様に増加した。20 時間後においても L 軟膏単独では 0% であったがそれぞれ 20, 10 及び 5% であった。L 軟膏単独と比較して PS と混合した場合では、すべての観察時間において K 軟膏と混合した製剤では、2 及び 5 時間後において混合製剤の方が陽性率が有意に高かった。

前報<sup>8)</sup>において、乳化の破壊によりステロイドの皮膚透過性の低下が認められた L 軟膏と K 軟膏との混合製剤における乳化の破壊後の陽性率は、破壊

Table 2. A Comparison of Positive Frequency of Vasoconstrictor Reaction among Five Test Preparations at Each Evaluation Time

Drugs	2 hours						5 hours						20 hours					
	Ranking				% Cases	Wilcoxon -test	Ranking				% Cases	Wilcoxon -test	Ranking				% Cases	Wilcoxon -test
	++	+	±	-			++	+	±	-			++	+	±	-		
Lidomex (L) Ointment (O)	0	10	3	7	50	—	0	11	2	7	55	—	0	0	2	18	0	—
LO+Pastaronsoft (1 : 1)	4	13	2	1	85	$p=0.004$	3	13	3	1	80	$p=0.020$	0	4	7	9	20	$p=0.002$
L+Keratinamin O (1 : 1)	3	13	2	2	80	$p=0.017$	2	13	2	3	75	$p=0.090$	0	2	5	13	10	$p=0.053$
LO+Hirudoidsoft (1 : 1)	2	11	4	3	65	$p=0.143$	0	12	4	4	60	$p=0.542$	0	1	2	17	5	$p=0.604$
L Cream	5	13	2	0	90	$p<0.001$	4	15	1	0	95	$p<0.001$	0	7	5	8	35	$p<0.001$
$\chi^2$ tests	$\chi^2_{\text{cal}}(10.86)=58.65, p<0.001$						$\chi^2_{\text{cal}}(10.59)=61.99, p<0.001$						$\chi^2_{\text{cal}}(12.36)=47.84, p<0.001$					

Table 3. Effects of Emulsion Stability of Total Score of Positive Blanching Phenomenon by Vasoconstrictor Activity of Admixture Lidomex Ointment and Keratinamin Ointment in Human

Drugs	2 hours					5 hours					20 hours				
	Ranking				% Cases	Ranking				% Cases	Ranking				% Cases
	+	+	±	-	+ ≤	+	+	±	-	+ ≤	+	+	±	-	+ ≤
before destruction	3	13	2	2	80	2	13	2	3	75	0	2	5	13	10
after destruction	0	9	3	8	45	0	8	1	11	40	0	0	2	18	0
$\chi^2$ test	$\chi^2_{cal}(2.11) = 13.27, p = 0.009$					$\chi^2_{cal}(1.98) = 14.15, p = 0.002$					$\chi^2_{cal}(2.68) = 5.69, p = 0.079$				

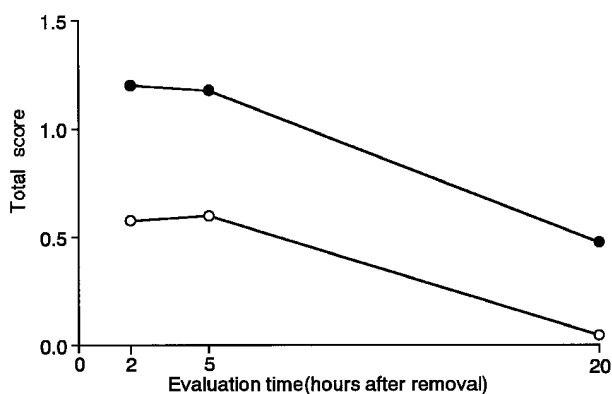


Fig. 1. Time Course of Total Score of Positive Blanching Phenomenon by Vasoconstrictor Activity of Lidomex (L) Ointment and Cream in Human.

○=L ointment, ●=L cream.

前と比較して2及び5時間後で有意差が認められ、いずれも35%ポイント低下した (Table 3).

2) Total score の比較 2, 5 及び 20 時間後における市販の L 軟膏と L クリームによる蒼白化現象の total score の経時変化を Fig. 1 に示す。市販の L 軟膏と L クリームの場合ではいずれの観察時間においても L クリームは L 軟膏と比較して高い total score を示した。2 及び 5 時間後における total score は、L 軟膏と L クリームともそれぞれの値はほとんど変わらなかった。20 時間後では L 軟膏の total score はほぼ 0 であった。

L 軟膏と尿素軟膏の PS あるいは K 軟膏との等量の混合製剤では、いずれも主成分のステロイド濃度は半減したものの、すべての観察時間に L 軟膏単独よりも total score は高く、L 軟膏単独よりも total score が 70% 以上増加した (Fig. 2)。ヘパリノイド製剤の HS との等量の混合製剤では、すべての観察時間において L 軟膏単独よりも total score が 50% 増加した。尿素軟膏あるいはヘパリノイド

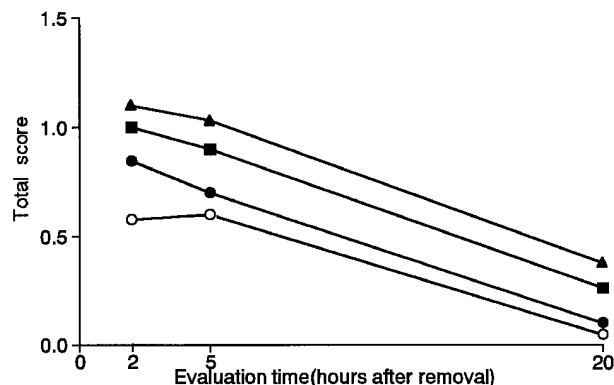


Fig. 2. Time Course of Total Score of Positive Blanching Phenomenon by Vasoconstrictor Activity of Lidomex Ointment (LO) and Admixture with Moisturized Creams in Human

○=LO, ▲=LO+Pastaronsoft, ■=LO+Keratinamin O, ●=LO+Hirudoidsoft.

製剤との等量の混合製剤いずれも total score は 2 時間後が最も高く、その後減少した。

一方、基剤の乳化の破壊による血管収縮反応への影響では、L 軟膏と K 軟膏との混合製剤を乳化破壊した場合、total score は破壊前と比べて、約 50% 減少し、L 軟膏単独とほぼ同等の値を示した (Fig. 3).

3) ヘアレスマウス皮膚透過量とヒトでの血管収縮反応 ヒトにおける血管収縮反応による陽性率は、L 軟膏以外は 2 時間後が最も高かったことから、2 時間後の血管収縮による total score と前報<sup>8)</sup>でのヘアレスマウスの 24 時間後の *in vitro* でのステロイドの皮膚透過量とを比較した。

Figure 4 に示すように、ヒトにおける血管収縮による蒼白化現象の total score とヘアレスマウスのステロイド皮膚透過量との間には良好な対応関係が認められた。

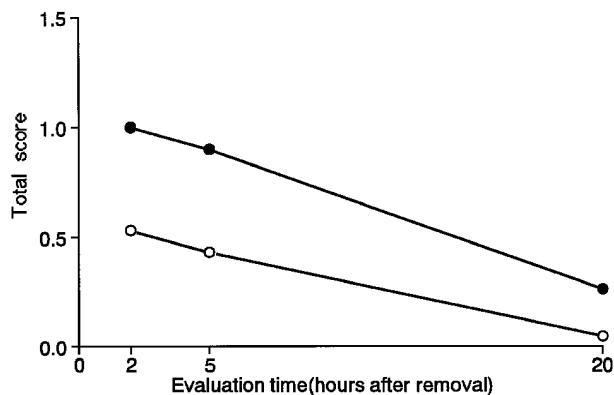


Fig. 3. Effects of Emulsion Stability of Total Score of Positive Blanching Phenomenon by Vasoconstrictor Activity of Lidomex Ointment (LO) and Admixture with Keratinamin O in Human

○=after destruction; ●=before destruction

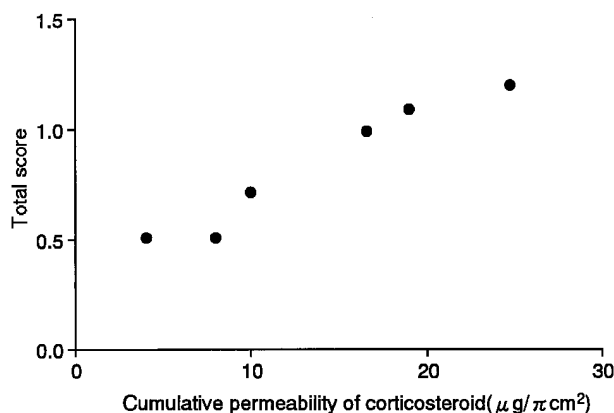


Fig. 4. Correlation between Total Score of Positive Blanching Phenomenon by Vasoconstrictor Activity and Permeability of Corticosteroid through Hairless Mice Skin

## 考 察

本研究において、市販品のステロイド軟膏剤であるL軟膏とLクリームを塗布した場合、陽性率はすべての観察時間において有意にLクリームの方が高く、主成分の濃度は同じでも基剤が異なると効果が大きく異なることが明らかとなった。このことから、ステロイドの経皮吸収しやすい顔や陰部及び角層が破壊されているような部位では、安易に軟膏からクリームへ処方を変更すると、効果が高まることにより副作用を生じる恐れがあり、基剤の選択には十分な注意が必要であることが示唆された。

L軟膏を保湿剤である尿素軟膏のPSあるいはK軟膏と等量ずつ混合した場合、2時間後ではいずれ

もL軟膏単独と比較して陽性率は高かったが、5及び20時間後ではPSとの混合製剤のみが陽性率が高かった。一方、L軟膏とHSとの混合では有意差は認められなかったものの、L軟膏単独と比較して陽性率はすべての観察時間において高い傾向であった。これら保湿剤により混合後の陽性率には差が認められることから、保湿剤を尿素軟膏からヘパリノイド軟膏、あるいはその逆に切り替えることによりステロイドの吸収が変化し、リバウンドや副作用が発現する可能性が考えられ、臨床効果に影響を与えることが示唆された。また、コンプライアンスを向上させるために、時間をあけて交互に塗布していたステロイド軟膏剤と尿素軟膏あるいはヘパリノイド軟膏を混合して塗布すると、臨床効果に影響を与えることが考えられ、十分な経過観察が必要であることがわかった。

乳化の破壊が与える血管収縮能は、L軟膏とK軟膏の混合製剤を遠心分離により極端に乳化を破壊した後の陽性率が、破壊前と比較して50%も有意に低下した。L軟膏とK軟膏の混合製剤は混合直後においても肉眼では水分の分離は認められていないが、顕微鏡での観察において乳化の破壊が認められている。そのため、乳化の破壊が血管収縮効果に与える影響は乳化の破壊の程度だけでなく、分離した水分やその水分中への乳化剤や主成分の移行も関与していることが考えられる。桜田ら<sup>12)</sup>はフルオシノド軟膏に尿素軟膏、イブプロフェンピコノートクリームあるいはクロトリマゾールクリームを混合し、経時的に血管収縮試験を行ったところ、混合後1ヵ月で水分の分離を認め、陽性率が約30~50%低下したことを報告している。この原因として、基剤の物理化学的性質の変化であると考察しているが、今回の結果から、物理化学的性質の変化は、乳化の破壊やそれに伴う水分の分離が影響していることが示された。混合による乳化の破壊は、混合方法により異なり、特に機械を用いた混合方法では回転数が高いことから、乳剤性基剤には用いるべきではないと考える。

ヘアレスマウスを始めとした小動物は皮膚が薄いことから、薬物の透過がヒトより速く、吸収促進剤の効果が大きく現れることが報告されている<sup>13)</sup>。しかし、ステロイド等の脂溶性の高い薬物の透過はマウスでもヒトに近いことが報告<sup>14)</sup>されている。今

回、ヒトの血管収縮による蒼白化現象の total score とヘアレスマウスのステロイドの皮膚透過量との間には良好な対応関係が認められた。筆者らの結果は、ステロイドの軟膏やクリーム剤の混合製剤におけるヒトの臨床効果の評価は、ヘアレスマウスの皮膚と拡散セルを用いたステロイド皮膚透過性実験により予測可能であることを示唆している。

本研究の結果から、ステロイド軟膏を他の保湿剤などと混合すると、ステロイドの皮膚透過量変動し、作用が変化するため注意が必要であること、ヘアレスマウスを用いた皮膚透過性試験などを行って作用の変化を事前に予測しておくことが臨床上有益であると考えられた。

#### REFERENCES

- 1) Tokyo Organization of Dermatology., *J. Jpn. Organi. Clin. Dermatol.*, **38**, November, 176-199 (1993).
- 2) Etoh T., *Clin. Dermatol.*, **55**, 96-101 (2001).
- 3) Ministry of Health, Labour and Welfare., A Guideline for The Treatment of Atopic Dermatitis 2001.
- 4) Ohishi T., Shinagawa R., Harada Y., Nagatani K., Nasu K., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **27**, 39-47 (1991).
- 5) Ohishi T., Shinagawa R., Harada Y., Takebayashi Y., Nasu K., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **28**, 93-100 (1992).
- 6) Ohishi T., Shinagawa R., Okazaki Y., Tanabe T., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **29**, 91-100 (1993).
- 7) Ito H., Inoue N., Kusunoki M., Kobayashi D., Kimura M., Ishijima S., Natsume H., Sugibayashi K., Morimoto Y., *Yakuzaigaku*, **53**, 242-248 (1993).
- 8) Ohtani M., Sakuma H., Takayama K., Kotaki H., Sawada Y., Iga T., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **23**, 11-18 (1997).
- 9) McKenzie A., Stoughton R., *Arvh. Derm.*, **86**, 608-610 (1962).
- 10) Ohtani M., Yokoyama M., Kotaki H., Sawada Y., Iga T., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **19**, 493-502 (1993).
- 11) Ishihara M., *The Nishinohon Clin. Dermatol.*, **37**, 86-95 (1975).
- 12) Sakurada K, Ozaki S, Kogori A, Sugawara K., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **13**, 340 (1987).
- 13) Dick I.P., Scott R. C., *J. Pharm. Pharmacol.*, **44**, 640-645 (1992).
- 14) Morimoto Y., Hatanaka T., Sugibayashi K., Omiya H., *J. Pharm. Pharmacol.*, **44**, 634-639 (1992).