Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

Jpn. J. Hosp. Pharm. 一般論文
22(4) 322 — 329 (1996)

カラヤ軟膏の吸水挙動

千葉 薫†1, 小川 聡†1, 新田弘美†2, 宮本和俊†3, 阿久津茂隆†1, 稲垣俊一†1
旭川医科大学医学部附属病院薬剤部†1, 同看護部†2, 同第一外科†3

The Water Absorption Behavior of the Karaya Gum Ointment

KAORU CHIBA†1, SATOSHI OGAWA†1, HIROMI NITTA†2,
KAZUTOSHI MIYAMOTO†3, SHIGETAKA AKUTSU†1, SHUN-ICHI INAGAKI†1
Department of Pharmacy†1, Department of Nursing†2, and First Department of Surgery†3,
Asahikawa Medical College Hospital

(Received September 5, 1995
Accepted February 5, 1996)

The water absorption behavior of karaya gum ointment, which improves perianal dermatitis following definitive operation for diseases, such as Hirschsprung was investigated to elucidate the mechanisms of its action. Forty percent karaya gum ointment (10g) swelled and absorbed 7.5 and 16g of saline solution under the experimental condition of after 6 and 24hr, respectively. The water absorption was not saturable during the experimental periods. The linear square root of time plots suggested that the water absorption properties of karaya gum ointment are controlled by the diffusion model of water into ointment, and the observed absorption rate constant of 40% ointment was 0.426g/10g/min$^{1/2}$. Distilled water as a tested fluid was absorbed more rapidly than saline solution.The effect of concentration on the absorption behavior for the karaya gum and CMC-Na ointment showed that CMC-Na ointment is more absorbent in intermediate concentrations. The water absorption pattern of ointments containing other high molecular compounds was also studied. The order of water absorbency was CMC-Na, sodium alginate, karaya gum, tragacanth gum and acacia at concentration of 40%. Karaya gum ointment exhibited water absorbency comparable to those of the marketed skin barriers containing karaya gum. These results suggest that the water absorption effect of karaya gum ointment is associated with one of the mechanisms by which it improves perianal dermatitis.

Key words —— karaya gum ointment, CMC-Na ointment, water absorption, swelling, perianal dermatitis, skin barriers, Hirschsprung disease

緒 言

ストーマ（人口肛門）周囲は皮膚炎を生じやすく，その治療と予防にストーマ用皮膚保護剤が使

†1-3 旭川市西神楽4線5号3-11; 3-11, Nishikagura 4 Sen 5 Go, Asahikawa-shi, 078 Japan

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

用されるようになってからストーマ管理は飛躍的に進歩してきた[1]．現在，カラヤガム系，CMC-Na系および合成ゴム系などの皮膚保護剤が市販されている[2]．

一方，ヒルシュスプルング病，鎖肛あるいは潰瘍性大腸炎などにおいて造設されるストーマは一時的な場合がある．これらの根治手術によるストーマ閉鎖後の肛門機能回復期における肛門周囲は排便調節機能の低下による漏便などのため難治性の便因性皮膚炎を生じやすく，その臀部ケアは永久ストーマと同様に患者のQOLの視点からも重要である．しかし，肛門周囲や臀部の湾曲部分にはシート状の皮膚保護剤は装着性が悪く使用不適当であった[3]．最近，カラヤガムやCMC-Naを軟膏にすることで利便性を向上させ，この肛門周囲皮膚炎に有効であったとの報告が散見され[4,5]，当院においても40%カラヤ亜鉛華単軟膏（カラヤ軟膏）の使用を試みた．その結果，皮膚炎の著しい改善効果が認められ良好なケアが可能となった．

カラヤガムは英国薬局方収載品[6]であり，インド原産Sterculia urensからの乾燥した分泌物で，部分的にアセチル化された多糖類の複合体である[7]．特徴としては水を吸収して粘着性のコロイド状ゲルを形成することが知られており，便汁や消化液などの水分を吸収・保水し，皮膚との接触を防ぐことがあげられる．また，この分散液は皮膚とほぼ同じpH約4.5の弱酸性で緩衝作用を有することから，便汁に含まれるアミラーゼなどの消化酵素を失活させ，菌の増殖を抑制することなどが作用機構[8]として考えられている．

しかし，カラヤガムの吸水特性の詳細は明らかにされていない．そこで今回この吸水性に着目し，皮膚に塗布した状態を想定したカラヤ軟膏の吸水挙動を明らかにすることを目的として検討を行った．さらに関連する他の高分子化合物やカラヤガムを含有する皮膚保護剤と比較した．

実験方法

1. 試料

使用した高分子化合物はカラヤガム（アルケア㈱，特注品，粒子径150メッシュ），カルメロースナトリウム（CMC-Na，和光純薬㈱，Lot.No.CAQ0914），アルギン酸ナトリウム（和光純薬㈱，Lot.No.KCM2471），トラガントゴム（和光純薬㈱，Lot.No.CAN1146）およびアラビアゴム（和光純薬㈱，Lot.No.CAP1029）の5種類である．皮膚保護剤はカラヤシート（アルケア㈱，

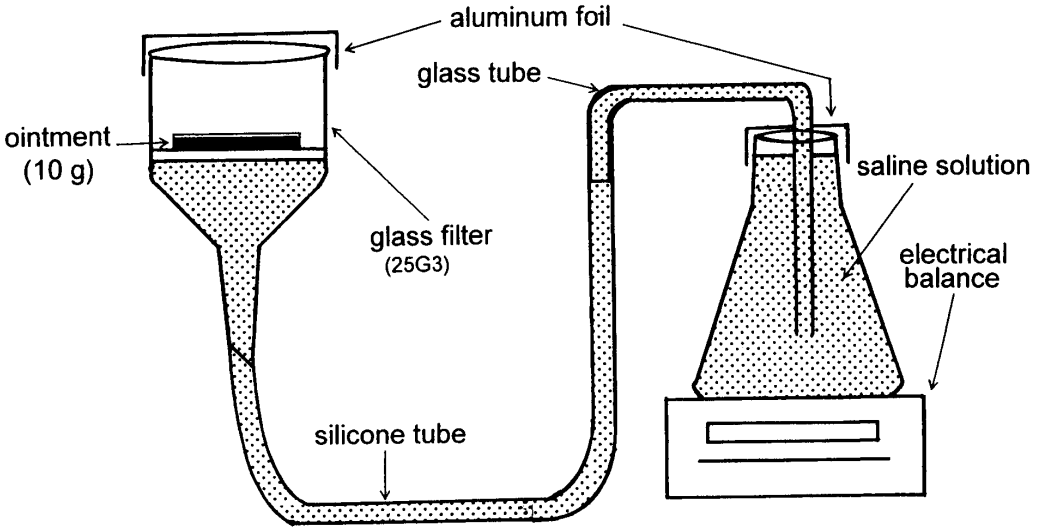

Fig. 1. Schematic Diagram of the Apparatus for Measurement of Water Absorption of Ointment

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

Lot.No. 40726726), カラヤリング(アルケア㈱, Lot.No. 31126000) およびカラヤプラスト (アルケア㈱), Lot.No. 40926926)のカラヤ系保護剤3種類を使用した.

軟膏基剤は酸化亜鉛の局所収れん,保護作用を期待して亜鉛華10%単軟膏 (サトウザルベ10, 佐藤製薬㈱, Lot.No.CPBS) を用いた.

軟膏は所定濃度となるように各高分子化合物をそのまま直接基剤と練合し全質均等として製した.

2. 装置と方法

軟膏を皮膚に塗布したときの吸水挙動を反映する方法として, 渡辺ら[9]による錠剤の吸水膨潤性の評価方法を応用した. すなわち **Fig.** 1に示すように三角フラスコ, ガラス管, シリコンチューブおよびガラスフィルター (三省㈱製, 25G3)内を試験液である生理食塩液で完全に満たし, 電子天秤 (METTLER, PM2500型)上に置いたフラスコ重量の増減がなくなる高さでガラスフィルターを固定する. 次に軟膏10gを直径7.5cmのパラフィン紙上に厚さ約3mmで均一に延ばし, 軟膏面を下にしてフィルター上に置くことで吸水を開始させ, 吸水によるフラスコ内生理食塩液の重量減少を経時的に測定し吸水量とした.

実験は約25℃において行い3回測定した平均値と標準偏差を求めた. なお, この実験系は開放系であり水の自然蒸発による重量減少は約15mg/10分であった. この重量減少を累積補正し, 実験終了時に軟膏の重量測定から求めた実際の吸水量はフラスコ内生理食塩液の重量減少から求めた値とほぼ一致していた.

結果と考察

1. 40%カラヤ軟膏の吸水挙動

軟膏剤の吸水性の評価方法としては従来から軟膏100gが保有し得る水の最高g数である水数[10]や, 軟膏を水に浸漬して重量を測定する方法などが考えられるが, いずれも経時変化を追跡することはできず臨床的でない. 今回用いた方法は水分が常に軟膏の下方から浸透し, 実際に皮膚に塗布した状態に近いモデルと考えられる.

40%カラヤ軟膏10gの吸水挙動を経時的に測定した結果を **Fig.** 2に示す. 測定直後から吸水が起こり6時間後で平均7.5g, 24時間後で16gの吸水量であった. 軟膏は吸水に伴って膨潤するがゲル状態を保っており形状の崩壊は認められなかった. このようにカラヤ軟膏は便汁を吸水して皮膚との接触を抑制することが予想され, 肛門周囲皮膚炎

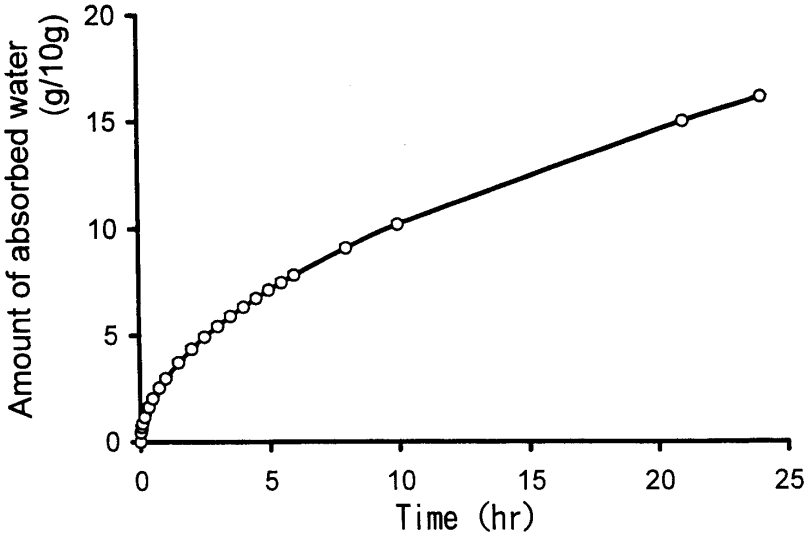

Fig. 2. Water Absorption Profile of 40% Karaya Gum Ointment (10g)
Each point represents the mean+S.D. of three experiments.

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

の改善にこの吸水効果が関与していることが強く示唆された．またFig. 2には示していないが，72時間までの連続測定においても吸水が持続していた．カラヤガムは水に不溶性[7]であるためその吸水性は飽和性，すなわち平衡膨潤[11]を示すと考えられる．しかし，カラヤ軟膏はカラヤガムを油性基剤に混合した軟膏剤であることや，水が軟膏の下方のみから浸透することなどの原因により膨潤が遅延し，この実験系ではカラヤ軟膏の吸水に飽和性が認められなかったものと考えられる．

さらにこの吸水挙動を明らかにすべくFig. 2の結果を経験的指数モデル式[12]：

$$W = Kt^n \quad \cdots\cdots\cdots (1)$$

W：吸水量，K：定数，t：時間，

n：吸水次数

にあてはめて吸水次数の推定を行った（**Fig.** 3）．その結果，良好な直線関係が得られ吸水次数（n）は0.512であった（r=0.999）．このことは吸水量が時間の平方値に比例することを示している．そこで吸水量を時間の平方根に対してプロットすると，**Fig.** 4に示すように直線関係が得られ，傾きは$K=0.426 g/10g/min^{1/2}$であった（r=0.999）．この値を今回の実験系における40%カラヤ軟膏の見かけの吸水速度定数とした．また，吸水量が時間の平方根に比例するということはFickの拡散法則に適合することを示しており，カラヤ軟膏における吸水は水の軟膏への拡散律速であることが示唆された．以上のように吸水機構に経時的な変化が認められなかったことから，以下では実験時間を6時間とした．

2. **試験液の影響（40%カラヤ軟膏）**

試験液として蒸留水を使用したときの吸水挙動を**Fig.** 5に示す．生理食塩液と蒸留水における吸水速度定数はそれぞれ$0.417, 0.661 g/10g/min^{1/2}$と蒸留水の方が約1.6倍吸水が早い結果であった．カラヤガムはイオン性高分子であり，一般にイオン性高分子の膨潤はその分子内でイオン化している電離基の静電的斥力の関与が大きく，高分子の有効電荷密度が大きいほど，また，外部電解溶液の濃度が小さいほど膨潤は大きくなると考えられている[11]．すなわち，生理食塩液中のNa^+イ

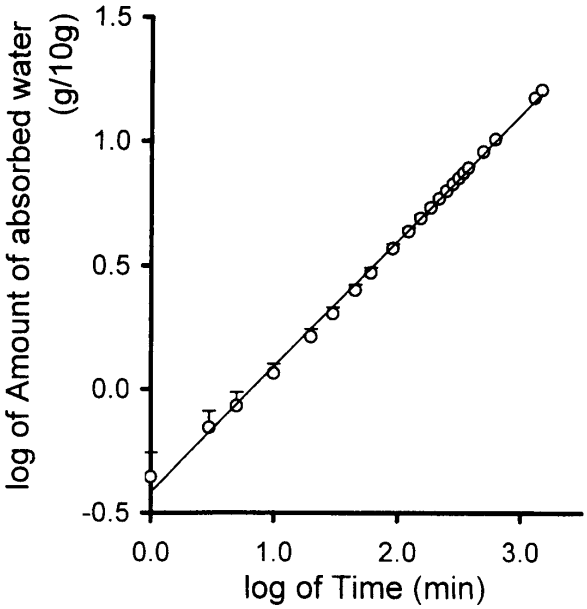

Fig. 3. Plot of the log of the Amount of Absorbed Water against the log of Time for 40% Karaya Gum Ointment
Each point represents the mean+S.D. of three experiments.

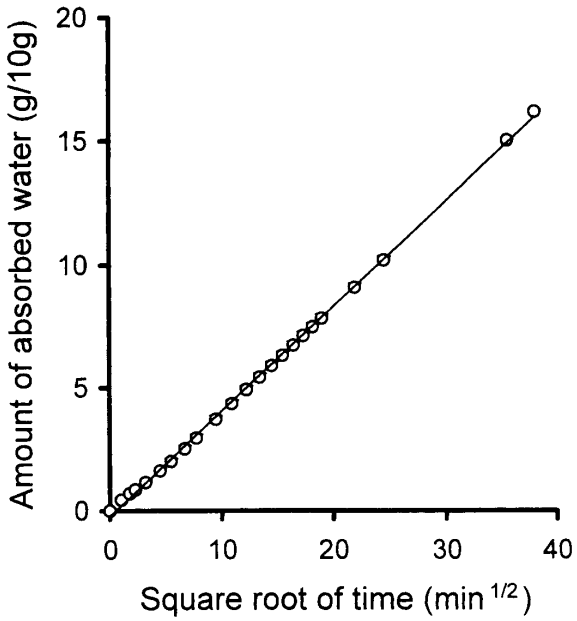

Fig. 4. Square Root Plot of the Amount of Absorbed Water for 40% Karaya Gum Ointment
Each point represents the mean+S.D. of three experiments.

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

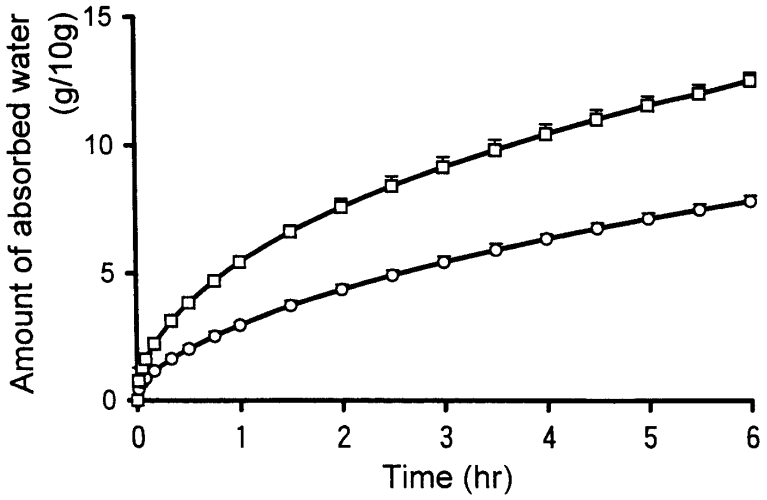

Fig. 5. Effect of Absorbed Fluid on Water Absorption Profiles of 40% Karaya Gum Ointment
○, Saline Solution ; □, Distilled Water
Each point represents the mean + S.D. of three experiments.

オンが静電的斥力を減少させるため蒸留水の方が高い吸水性を示したものと推察される．このことから種々のイオンや分子が溶解している便汁ではカラヤ軟膏の吸水性に影響を与えることが予想される．

3. 吸水挙動に及ぼす濃度の影響

カラヤ軟膏とCMC-Na軟膏の吸水挙動に及ぼす濃度の影響を **Fig.** 6 (A, B)に示す．油性基剤

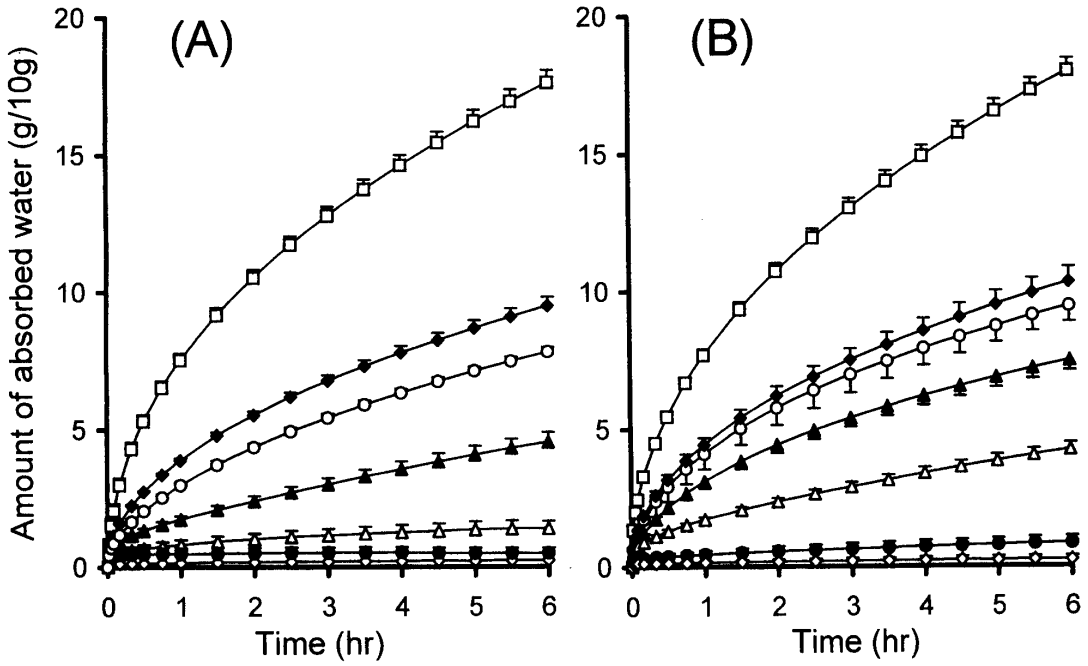

Fig. 6. Effect of Concentration of Karaya Gum (A) and CMC-Na (B) Ointment on Water Absorption Profiles
◇, 0 % ; ●, 10% ; △, 20% ; ▲, 30% ; ○, 40% ; ◆, 50% ; □, 100%
Each point represents the mean ± S.D. of three experiments.

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

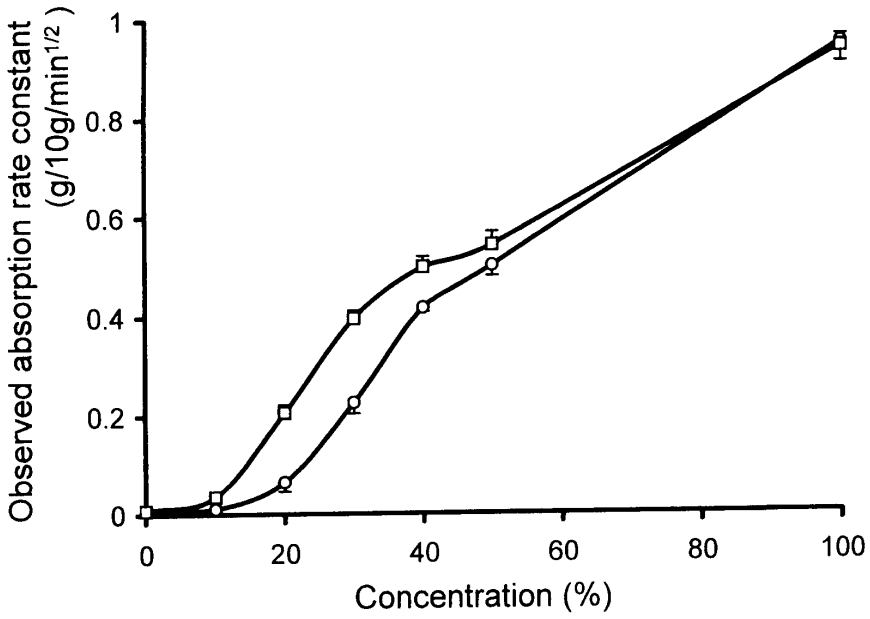

Fig. 7. Concentration Dependence of Karaya Gum (○) and CMC-Na (□) Ointment on the Observed Absorption Rate Constants
Each point represents the mean±S.D. of three experiments.

の亜鉛華10%単軟膏のみである0%では予想どおり吸水は全くみられず，原末のみである100%ではいずれも6時間後で約18gの吸水量であった．中間領域ではCMC-Na軟膏の方が吸水性が高い傾向を示した．これをさらに明確にするため，見かけの吸水速度定数の濃度依存性を検討すると（**Fig.** 7），20%から40%の濃度域ではCMC-Na軟膏の吸水速度定数が高いことが認められたが，それ以外の濃度ではほとんど差がなかった．これら軟膏の吸水性にはカラヤガムとCMC-Naの電荷密度の強弱の差，粒子系の違いおよび油性基剤などが複雑に影響しているものと考えられる．

4. 各高分子化合物40%軟膏および市販皮膚保護剤の吸水挙動

各高分子化合物40%軟膏の吸水挙動を **Fig.** 8に示す．吸水性はCMC-Naが最も高く，次いでアルギン酸ナトリウム，カラヤガム，トラガントゴムの順であり，アラビアゴムはほとんど吸水性を示さなかった．アラビアゴム以外での吸水次数（n）は約0.5であった．アラビアゴムは水に溶けやすく[13]膨潤時間が短いことが吸水性を示さなかった原因と考えられる．アルギン酸ナトリウムの吸水性は実際にストーマ用皮膚保護剤に用いられ

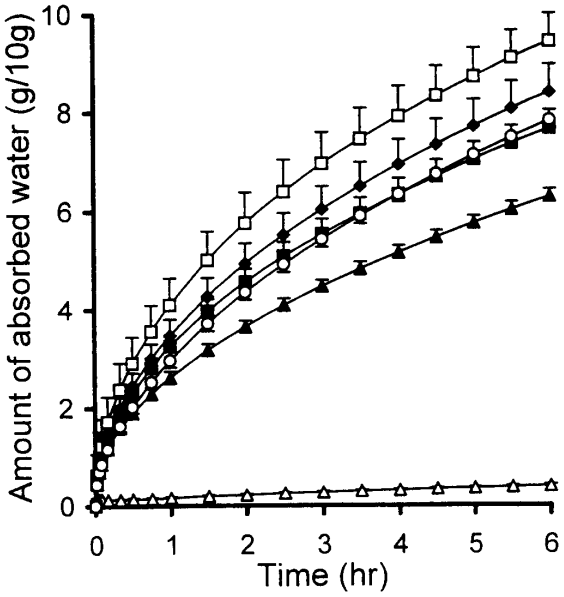

Fig. 8. Effect of Kinds of High Molecular Compoundson Water Absorption Profiles at 40% Ointment
□, CMC-Na；◆, Sodium Alginate；○, Karaya Gum；■, 20% Karaya Gum+20% CMC-Na；▲, Tragacanth Gum；△, Acacia Each point represents the mean±S.D. of three experiments.

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

ているカラヤガムやCMC-Naにほぼ匹敵することから有用性が示唆されるが，今後さらに検討を加える必要があると思われる．また，カラヤガムとCMC-Naの混合系保護剤も市販されていることから，それぞれ20%を含有する混合軟膏で検討したところ40%カラヤ軟膏と同等の吸水性を示した．カラヤガムは皮膚保護剤が具備すべき条件をほぼ満足している[14]とされているが，粘着性や経済性に問題がある．一方，CMC-NaはpH緩衝作用や静菌性に難点があるといわれている[15]．そこで両剤の欠点を補い，また，個別的スキンケアを考える上でもこのような混合軟膏の選択も有効ではないかと思われる．

Fig. 9に3種類のカラヤガム系皮膚保護剤の吸水挙動をカラヤ軟膏と比較して示す．カラヤリング（外径5.5cm，内系1.5cm）以外は軟膏と同一面積で実験を行ったが重量が多少異なる（カラヤシート：平均11.20g，プラスト：6.78g，リング：9.12g）ため，また，これらはいずれもカラヤガム濃度が40%であることから保護剤10gに換算し

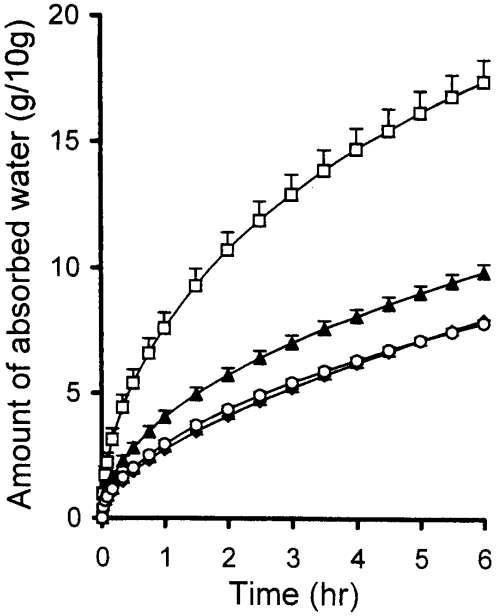

Fig. 9. Water Absorption Profiles of Marketed Skin Barriers
□, Karaya Plast；▲；Karaya Sheet；○, Karaya Gum Ointment；◆, Karaya Ring
Each point represents the meam±S.D. of three experiments.

て結果を示した．これらの吸水次数はいずれも約0.5であり軟膏と同じ吸水機構であった．カラヤ軟膏はカラヤリングやシートにほぼ匹敵する吸水性を示すことが認められた．保護剤を生理食塩液に浸し重量を測定する方法でカラヤディスクの吸水性を検討したところ，3時間後で元の重量の210%の吸水量であったとの報告[15]がある．形状が類似しているカラヤリングでの今回の結果を比較すると，3時間後で約5g（50%）の吸水量であり約4倍の違いであった．軟膏剤や保護剤の吸水性の評価には定まった方法がなく，実際の使用時を想定した場合では今回用いた方法がより臨床に近いモデルと思われる．一方，カラヤプラストは著しく高い吸水性であり，10gに換算していることを考慮しても他との差は顕著であった．カラヤガム濃度は他と同じであることから何らかの製剤的工夫が考えられる．

以上，今回の吸水実験モデルでカラヤ軟膏を検討した結果，その吸水性は拡散モデルに適合することが認められ，見かけの吸水速度定数から吸水量の予測も可能となった．また，現在臨床に用いているカラヤ濃度40%は濃度依存性の検討や皮膚保護剤との比較から，ある程度妥当であったことが確認された．しかし，今回はあくまでも吸水性のみの検討であり，今後，他の高分子化合物を含め，pH緩衝作用や酵素阻害作用などを総合的に検討することにより，病態に応じた個別的スキンケアに対応する軟膏の製剤化も可能になるものと思われる．

謝辞 ストーマ用皮膚保護剤を提供していただきましたアルケア株式会社に感謝いたします．

引用文献

1）田澤賢次，笠木徳三，山本克弥，勝山新弥，新井英樹，坂本隆，山田明，鈴木康将，永瀬敏明，山下芳郎，藤巻雅夫，小児外科，22，227-233 (1990).
2）吉川隆造，五十嵐正利，穴沢貞夫，日本ストーマ学会誌，6，9-14 (1990).

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

3) 石川真里子, "ストーマケア—基礎と実際", 改訂第2版, ストーマリハビリテーション講習会実行委員会編, 金原出版, 東京, 1989, pp. 215-228.
4) 堀裕美子, 中川佳子, 佐藤知子, 飯田みつい, 渡辺澄子, 千葉敏雄, 大井龍司, 片岡ひとみ, *STOMA*, 6, 122-124 (1994).
5) 森, 龍子, 森咲子, 馬場貞子, 清水智美, 折笠初子, 田中静子, 緒方京子, 奥村益子, 梶間和枝, 東海ストーマ会誌, 9, 87-89 (1989).
6) "British Pharmacopoeia 1988", Volume I, Her Majesty's Stationery Office, London, 1988, pp.535.
7) "MARTINDALE The Extra Pharmacopoeia", ed., by J. E. F. Reynolds, The Pharmaceutical Press, London, 1982, pp. 961-962.
8) 田沢賢次, 永瀬敏明, 笠木徳三, 阪本隆, 麓耕平, 眞保俊, 唐木芳昭, 藤巻雅夫, 小児外科, 16, 9-14 (1984).
9) 渡辺敦, 杉原正泰, 薬剤学, 52, 69-78 (1992).
10) 高野正彦, "今日の皮膚外用剤", 南山堂, 東京, 1981, pp. 196-201.
11) P.J.Flory (岡小天, 金丸競共訳), "高分子化学 (下)", 丸善, 東京, 1972, pp. 491-538.
12) N.A.Peppas, *Pharm. Acta HelV.*, 60, 110-111 (1985).
13) 日本公定書協会監修, "第十一改正日本薬局方解説書 縮刷版", 廣川書店, 東京, 1991, D-41.
14) 穴澤貞夫, "ストーマケア—基礎と実際", 改訂第2版, ストーマリハビリテーション講習会実行委員会編, 金原出版, 東京, 1989, pp. 143-156.
15) 岩渕眞, "ストーマケア—基礎と実際", 改訂第2版, ストーマリハビリテーション講習会実行委員会編, 金原出版, 東京, 1989, pp. 243-290.

NII-Electronic Library Service