

角層シートを用いたサリチル酸塩含有クリーム の角層溶解試験の検討

せつ（いわゆる“おでき”）などの症状は、角層の除去により、毛包内にある膿が排出されることで改善することが知られています。この角層除去に着目し、角層溶解効果の高い成分を探索しました。さらに、臨床でよく使用されるクリーム剤において角層溶解効果の評価方法を確立しました。この方法により、せつ（いわゆる“おでき”）などに有効な外用剤の開発への応用が可能になります。

なお、本研究内容については、第72回日本皮膚科学会中部支部学術大会（2021.11）にて学会発表いたしました。

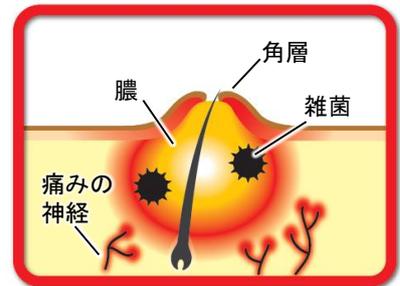
【 研究の背景 】

せつ（いわゆる“おでき”）など膿や皮脂が毛包内に貯留する疾患では、角層の除去により毛包内容物を排出することで顕著な改善がみられることが知られている。

この角層の除去方法には、圧迫や切開による物理的除去と角層溶解剤による化学的除去の2種類がある。この化学的除去の効果を临床上使用されるクリーム剤で評価できる方法は確立されていない。

そこで角層シートを用いた角層溶解試験を、化学的角層除去効果の簡易評価方法として検討した。

おできのイメージ図



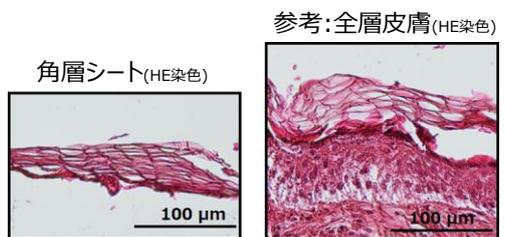
毛穴に雑菌が感染し膿が溜まった状態。この膿が神経を圧迫し、痛みが引き起こされる。

角層溶解剤により、膿などの毛包内容物が減少することで痛みが収まる。

【 研究の概要 】

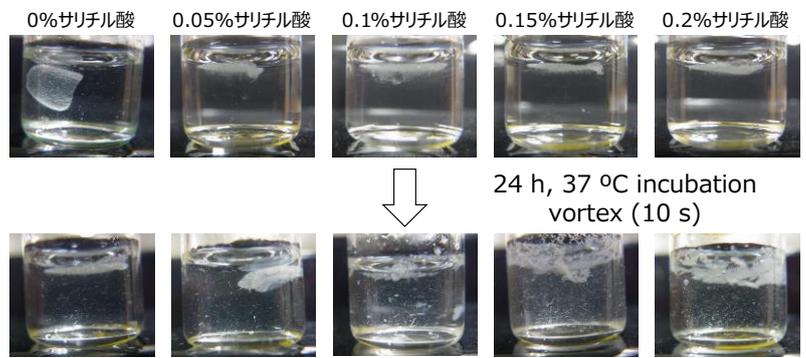
<角層シートを用いた角層溶解の評価法>

- ① 単離した角層シートを代表的角層溶解成分であるサリチル酸水溶液に一定時間浸漬し、vortex 後に角層シートの性状変化を観察した。



単離した表皮シートを0.1% trypsin/EDTA溶液で37°C 1時間処理し表皮生細胞を除去し、角層シートを得た

角層シートを用いた角層溶解評価法



原型を保っている※

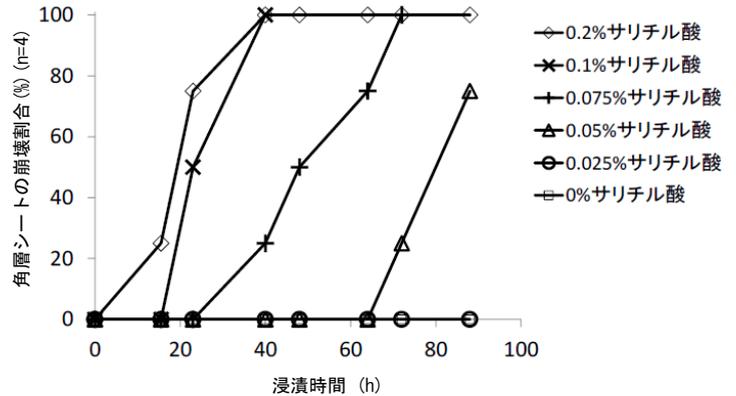
vortex後、断片化し原型を保っていない

※シートに僅かな切れ目があった場合にこれを起点にシートが以後のグラフでは上図のような状態を“崩壊”とした。2~3分割されることがあるが、これは崩壊として算出しない。

② サリチル酸濃度と浸漬時間依存的に角層シートの崩壊割合が増加し、古典的角層溶解剤であるサリチル酸による角層溶解効果を評価することができた。

サリチル酸の角層溶解効果

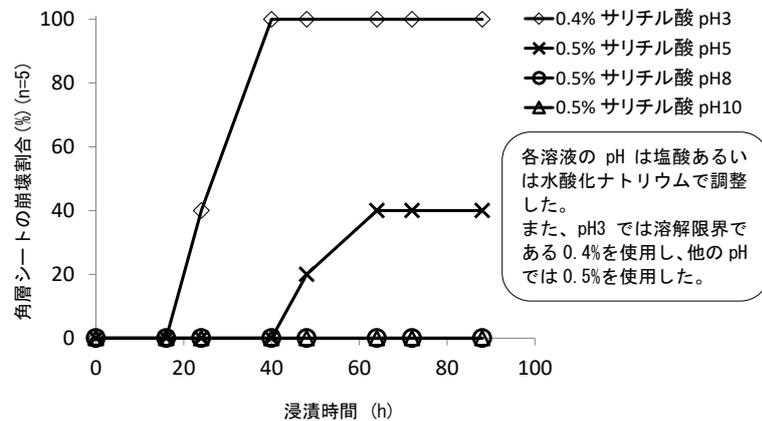
各濃度のサリチル酸溶液に角層シートを浸漬し、経過時間ごとに vortex を行い、壊れた角層シートの割合を下图にプロットした。



＜角層溶解効果に対する pH の影響＞

サリチル酸による角層溶解効果は pH に大きく影響を受け、pH8 以上では角層溶解効果を示さなかった。また、後の実験で pH3 の塩酸が角層溶解効果を示さなかったことから、この溶解効果はサリチル酸によるものであると考えられた。

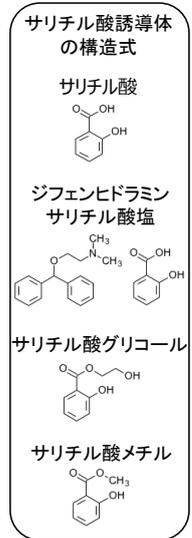
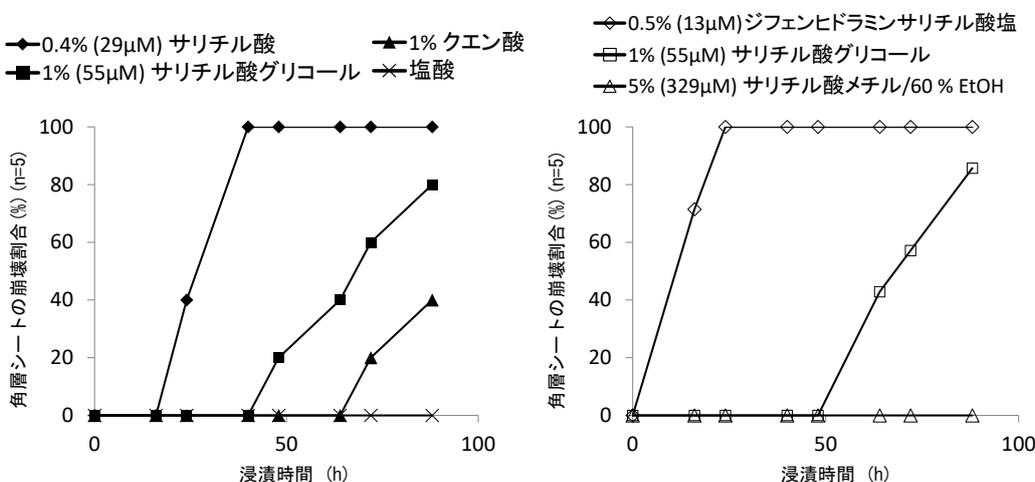
角層溶解効果に対する pH の影響



各溶液の pH は塩酸あるいは水酸化ナトリウムで調整した。また、pH3 では溶解限界である 0.4% を使用し、他の pH では 0.5% を使用した。

＜各種成分の角層溶解効果比較＞

角層溶解効果が期待される α -ヒドロキシ酸を中心に各種成分の角層溶解効果を評価した。本試験範囲ではサリチル酸とジフェンヒドラミンサリチル酸塩に高い効果が認められた。一方、サリチル酸のカルボキシル基をエステル化したサリチル酸グリコール、サリチル酸メチルではより高いモル濃度を用いたにもかかわらずサリチル酸に劣る結果となった。



各溶液は塩酸あるいは水酸化ナトリウムで pH3 に調整した。また、成分濃度は一般外用剤に用いられる濃度を参考に設定した。

なお、以下の成分では角層シートの崩壊が見られなかった。

- ・10% 乳酸(pH3~10)
- ・0.5% アルクロキサ(pH3~5)
- ・7.7% 水酸化カリウム(pH8~10)
- ・2.3% 酒石酸(pH3~10)
- ・1.4% DL-リンゴ酸(pH3~10)
- ・38% 炭酸水素ナトリウム(pH8~10)

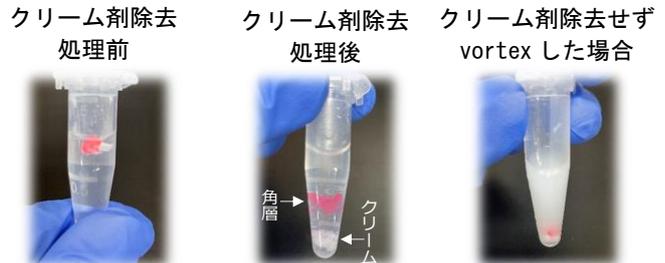
<クリーム剤における角層溶解効果の評価>

① クリーム剤との接触条件やクリーム剤の除去条件を検討した。

※下図は、視認性のため着色した表皮シートを用いた実験イメージを示した。



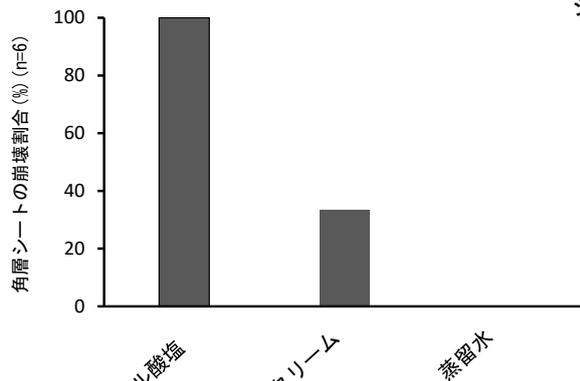
角層シート※をクリーム剤の上に密着するように置き、水分が蒸発しないよう密閉し37°Cで17時間静置した。



角層シートを回収し、60°Cのブチレングリコールに5分間浸漬し、クリーム剤を除去した。クリーム剤を除去しない場合、視認性が落ちることと、壊れた角層シートがクリームで接着され崩壊を見落とす可能性がある。

② これまでの検討で高い角層溶解効果が示されたジフェンヒドラミンサリチル酸塩（DHS）を配合したクリーム剤を調製し、角層溶解効果の評価した。DHS配合クリーム剤では17時間後に全角層シートが崩壊したが、DHSを含まない基剤クリームでは、この割合は大きく減少した。このことから本法は外用剤の角層溶解効果を簡易的に評価できる手法と考えられる。

クリーム剤における角層溶解効果



ジフェンヒドラミンサリチル酸塩配合クリーム適用群 典型例



基剤クリーム適用群 典型例



角層シートを蒸留水に移して10秒間vortex後に性状変化を観察した。

ジフェンヒドラミンサリチル酸塩配合クリームと基剤クリームはpH4で調製した。

0.8%ジフェンヒドラミンサリチル酸塩配合クリーム

基剤クリーム

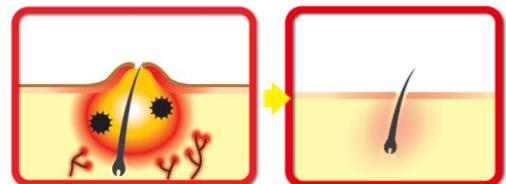
蒸留水

【今後の展望】

本研究により、これまで評価方法が確立していなかったクリーム剤の化学的角層除去効果が簡便に評価可能となった。

この方法は、せつ（いわゆる“おでき”）など、毛包内に膿が溜まり痛みを伴う疾患を治療する外用剤の開発に役立つものと考えられる。

おできなどの治療イメージ



肌を治すチカラ
MUHI