

令和7年度 分担研究報告書

在宅医療における外用薬に対する介入方法の検討

研究分担者 大井 一弥 鈴鹿医療科学大学・薬学部 臨床薬理学研究室・教授

研究要旨

我々は、皮膚バリア機能低下時における軟膏塗布方法の違いによる血中濃度変化と安全な介入方法の確立に関する研究を基礎と臨床の両面から検討を行った。まず皮膚バリア機能が低下した状態では、亜鉛華軟膏塗布によって血中亜鉛濃度が上昇することが明らかとなった。また亜鉛は炎症制御にも関与し、炎症性反応を抑制することで皮膚恒常性維持に寄与している可能性が考えられた。今後は混合や重層塗布、塗布順序や時間差塗布といった使用方法の違いが血中亜鉛濃度に及ぼす影響を明らかにすることは、安全な使用方法の確立につながると考えられる。このようなことから、基礎研究の結果と合わせて適正使用推進に向けた介入方法が提案できると考えられる。

A. 研究目的

我々は、皮膚バリア機能低下時における軟膏塗布方法の違いによる血中濃度変化と安全な使用方法の確立に関する研究を基礎と臨床の両面から検討を行った。低亜鉛血症に対しては、内服亜鉛製剤が投与されるが、同時に亜鉛華軟膏を併用した際に、血中亜鉛濃度が中毒域に達する症例が報告されている。しかしながら、亜鉛華軟膏の皮膚からの吸収に関する臨床的知見は十分ではなく、現場における安全な使用指針が確立されていないのが現状である。

そこで本研究では、基礎実験と併せて、実臨床での使用実態や経験を把握するため、医師にアンケート調査を施行した。

B. 研究方法

本研究は、亜鉛を材料として基礎実験および臨床でのアンケート調査から介入方法の検討を行った。

1. 基礎実験では、ヘアレスマウス（Hos: HRM-2）を用いて亜鉛の経皮吸収による血中動態への影響を検討した。まず皮膚バリア機能低下状態を模倣し、亜鉛内服群、亜鉛華軟膏塗布群、両者併用群、および対照群を設定した。評価項目は、主に血中亜鉛濃度とし、皮膚バリア機能の指標として経表皮水分喪失量（transepidermal water loss : TEWL）を測定した。さらに、皮膚組織における分子生物学的変化を評価した。

アンケート調査は、医師を対象として行

った。調査内容は、亜鉛華軟膏および内服亜鉛製剤の使用状況、亜鉛華軟膏塗布時の血中亜鉛濃度測定の実施状況、ならびに血中亜鉛濃度上昇に関連する事例の経験の有無とした。

なお本研究は、鈴鹿医療科学大学研究倫理審査委員会の承認を得て行っている。

C. 研究結果

まず血中亜鉛濃度の変化では、皮膚バリア機能が低下した条件において、亜鉛華軟膏塗布群では、血中亜鉛濃度が有意に上昇した。この上昇は、亜鉛内服製剤併用の有無にかかわらず認められた。

次に、皮膚バリア機能への影響を評価したところ、亜鉛不添加条件では TEWL の上昇が認められた。

さらに、皮膚バリア機能への影響を分子レベルで解析するため、細胞接着分子 Claudin-1 および表皮分化マーカー Cytokeratin14 の発現を評価した。その結果、Claudin-1 発現は低下し、特に亜鉛不添加条件でその低下は顕著であり、Cytokeratin14 発現も低下していた。

加えて、亜鉛関連因子および炎症性因子について検討したところ、亜鉛トランスポーター ZIP2 の発現は亜鉛不添加条件で低下し、亜鉛製剤投与により増加した。

なおアンケート調査は、現在集計中である。

D. 考察

本研究により、皮膚バリア機能が低下した状態では、亜鉛華軟膏塗布によって血中亜鉛濃度が上昇することが明らかとなった。この変化は亜鉛内服製剤併用の有無に依存

しなかったことから、当初想定していた内服併用の影響よりも、皮膚バリア機能低下部位への亜鉛華軟膏塗布そのものが、血中亜鉛濃度上昇の主因である可能性が示唆された。

近年、亜鉛が皮膚恒常性維持や皮膚バリア機能に重要な役割を果たすことが報告されている。本研究においても、亜鉛不添加条件では TEWL が上昇し、皮膚バリア機能低下後に皮膚バリア回復速度が低下していたことから、亜鉛不足は皮膚バリア機能低下をさらに促進する可能性が考えられた。

また、Claudin-1 発現低下が亜鉛不添加条件で顕著に認められたことから、亜鉛不足はタイトジャンクション機能低下を介して皮膚バリア障害を増悪させる可能性が示唆された。さらに、Cytokeratin14 発現低下も認められたことから、角化細胞分化異常による皮膚構造の脆弱化が関与している可能性が考えられた。

加えて、ZIP2 発現が亜鉛不添加条件で低下し、亜鉛投与により回復したことから、亜鉛輸送機構そのものが亜鉛状態に応答して変動している可能性が示された。また、IL-6 が亜鉛不添加条件で増加し、亜鉛投与により低下傾向を示したことから、亜鉛は炎症制御にも関与し、炎症性反応を抑制することで皮膚恒常性維持に寄与している可能性が考えられた。

E. 結論

本研究により、皮膚バリア機能が低下した条件下において、亜鉛華軟膏の塗布が血中亜鉛濃度の上昇に関与することが示された。今後は皮膚の状態の違いによる比較を行い、皮膚の状態と血中亜鉛濃度の関係を

より詳細に検討する必要がある。さらに、亜鉛華軟膏の塗布による血中亜鉛濃度の上昇を抑制する観点から、白色ワセリンやヘパリン類似物質などの保湿剤・皮膚保護剤との併用が有効である可能性が考えられる。そのため、これらの製剤との併用が亜鉛の経皮吸収に及ぼす影響について検討することが重要である。特に、今後は混合や重層塗布、塗布順序や時間差塗布といった使用方法の違いが血中亜鉛濃度に及ぼす影響を明らかにすることは、安全な使用方法の確立につながると考えられる。加えて、またアンケート調査により、亜鉛華軟膏および内服亜鉛製剤の使用状況や血中亜鉛濃度の測定状況が把握できるため、基礎研究の結果と合わせて適正使用の推進に向けた介入方法が提案できると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 大井一弥, 今井雅嗣, 岡山芽生, 伊藤由香, 特別養護老人ホームにおける保湿剤の塗布労作に関する研究, 医療薬学, 51(10), 589-594, 2025
- 2) 大井一弥, 柴田ゆうか, 飯島勝矢, 山田成樹, 岸本桂子, 神村英利, 山浦克典, 高齢者の皮膚外用剤の調剤に関する声明～薬剤師の貢献すべき役割～, 日本老年薬学会雑誌, 9(1), 1-7, 2026

2. 学会発表：なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得： なし
2. 実用新案登録： なし
3. その他： なし