

褥瘡の回復期の治療に適するゲル化軟膏基剤の調製と軟膏基剤を使い分けた ステージ別治療の有効性評価

重山昌人,^{*,a} 大萱豊秋,^a 米山哲司,^b 二村 学,^b

村川孝次,^c 柴田博次,^d 竹内洋文,^e 川島嘉明^e

高山赤十字病院薬剤部,^a 同外科,^b 同脳神経外科,^c 同整形外科,^d 岐阜薬科大学製剤学教室^e

Preparation of a Gel-Forming Ointment Base Applicable to the Recovery Stage of Bed sore and Clinical Evaluation of a Treatment Method with Different Ointment Bases Suitable to each Stage of Bed sore

Masato SHIGEYAMA,^{*,a} Toyoaki OOGAYA,^a Tetuzi YONEYAMA,^b Manabu FUTAMURA,^b
Takatugu MURAKAWA,^c Hirotsugu SHIBATA,^d Hirofumi TAKEUCHI,^e and Yoshiaki KAWASHIMA^e

*Department of Pharmacy,^a Department of Surgery,^b Department of Neurosurgery,^c Department
of Orthopedics,^d Takayama Red Cross Hospital, 3-11, Tenman-cho, Takayama, Gifu 506,
Japan and Department of Pharmaceutical Engineering, Gifu Pharmaceutical University,^e
5-6-1, Mitahora-higashi, Gifu 502, Japan*

(Received January 12, 2001; Accepted March 8, 2001)

A novel ointment base suitable for the treatment of bed sore at the recovery stage was developed by the use of hydroxypropyl methylcellulose (HM-HPMC) modified on the basis of the hydrophobicity. A considerable sustained release of drug (minocycline hydrochloride) formulated to the ointment (T_{50} of 170 min) was attained with a macrogol ointment (MO) mixed with the HM-HPMC and Carbopol (CP) of the formulating ratio of 3 : 7. It was also found that a change in the formulating ratio of HM-HPMC and CP lead to a change in the drug release rate. The water absorption property of the ointment base, required to absorb on exudative solution in applying to the bed sore treatment, was as high as that of an ointment base containing hydroxypropyl cellulose (HPC) and CP reported in our previous paper. We clinically evaluated the effectiveness of the bed sore treatment, in which different ointment bases were applied to patients at different stages of the bed sore. A total of 22 cases were divided into two categories for applying to the different treatments. One category comprised of 11 subjects was treated with a povidone-iodine sugargel, which was the conventional method in our hospital, while the other 11 subjects were treated by the use of the newly developed ointment bases in consideration for the different stages of the bed sore. In comparison of the clinical results with the healing index, we ascertained that the latter method was significantly more efficacious ($p < 0.01-0.05$) than the conventional one. The effectiveness was emphasized in treating the intractable bed sore classified into the grades IV and V. Therefore, we confirmed that the newly developed ointment base formulation is useful in treating bed sore at each stage.

Key words—gel-forming ointment; hydroxypropyl cellulose; hydrophobically modified hydroxypropyl methylcellulose; carbopol; controlled release; bed sore

緒 言

皮膚潰瘍はその病期により、感染期、壊死付着期、肉芽増殖期、上皮形成期に分類される。¹⁾ 感染期においては除菌行為が優先され、局所的な抗菌剤の投与や消毒が必要となる。米国の褥瘡治療ガイドライン Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) では、局所の抗菌剤の使用は適切な患者管理を2—4週間行っても治癒が起らないか、引き続いて滲出液が生じるような褥瘡に対しては2

週間の局所抗菌剤の投与を考慮すると述べている。²⁾ また、感染期とは潰瘍部に細菌の存在する場合すべてを言うのではなく、その菌量が $10^5/g$ 以上で、潰瘍周囲の皮膚発赤や白血球の増加がある場合という考え方も示されている。²⁾ 既報^{3,4)} において、著者らは薬物の放出性と吸水性を考慮した褥瘡治療用 β -cyclodextrin (β -CyD) 及び精製ラノリン含有親水軟膏について報告した。これらの軟膏基剤の特性は、褥瘡治療の初期の病期、感染期、壊死付着期に選択されるべき軟膏基剤である。

近年細胞生物学の進歩とともに、創傷治癒の機構が徐々に解明されつつある。皮膚の創傷治癒に際しても、表皮細胞、皮膚線維芽細胞、血管内皮細胞などの増殖を制御する細胞成長因子やサイトカインは、創部で活性化された血小板や増殖している表皮細胞、皮膚線維芽細胞、血管内皮細胞などによって産生、放出される。⁵⁾ 肉芽増殖期以降は、創傷部浸出液はこれらの因子を豊富に含んでおり^{6,7)} 創部浸出液を確保するいわゆる、湿潤環境を保つ治療法が、より効率の良い創傷治療の条件と考えられる。⁸⁻¹⁰⁾ 現在では、ハイドロコロイド系をはじめ各種創傷被覆材が開発され、^{11,12)} それらによる湿潤密閉法は治療促進効果も高く、長期間連続して貼付されることが多いことから看護面の省力化にも貢献している。^{13,14)} しかし、フィルムによる密閉療法であることと、抗菌剤等の薬物は含まれていないため、感染状態が悪化する場合も多々みうけられる。

前報^{15,16)}において、この肉芽増殖期以降の褥瘡治療に適した軟膏基剤の開発を目的として、マクロゴール軟膏 (MO) を基本成分とする基剤の処方設計を検討した。また、吸水性及びゲル形成能力の高いヒドロキシプロピルセルロース (HPC) 及びカーボポール (CP) を用いて、薬物の徐放化と共に浸出液の吸水保持を目的としたゲル化軟膏基剤の製剤設計を試みた。その結果、HPC : CP = 3 : 7 の処方基剤を用いることにより、 T_{50} を約 90 分にまで遅延化することができた。また、この HPC-CP 添加 MO 基剤は、HPC 添加 MO 基剤よりも吸水性が高く、褥瘡部の浸出液を吸水保持し患部の湿潤状態を維持する機能をも兼ね備えている。今回さらにこの基剤特性を改善することを目的として、長鎖アルキル基を導入することにより部分的に疎水化したヒドロキシプロピルメチルセルロース (HM-HPMC)^{17,18)} を使用し得られたゲル化軟膏基剤の特性を評価した。HM-HPMC は近年、軟膏基剤の新しい基剤としてその特性が注目、研究されている。^{19,20)}

皮膚潰瘍、特に褥瘡の治療は非常に困難である。従来の褥瘡治療は、保存的治療として線維素溶解酵素剤^{21,22)} や抗潰瘍剤、^{23,24)} 殺菌目的として局所への抗生物質や抗菌剤の投与²⁵⁻²⁹⁾ さらに、イソジン・シュガー (ポピドンヨード・シュガー)^{30,31)} も使用され、多くの試みがなされてきている。本院においても画一的に感染期、壊死付着期、肉芽増殖期、上

皮形成期に対してイソジンシュガーゲル及び感染状態が悪化している症例の場合、油脂性基剤に抗生物質を添加した軟膏の局所的投与を行ってきた。³²⁻³⁵⁾ 今回、この従来法を対照として、褥瘡の病期に対して、我々が開発した最適な基剤をそれぞれ選択し、特に肉芽増殖期、上皮形成期に対しては湿潤環境を保つ基剤を使用し、病期別治療を行い治療法の比較検討を行った。その結果、新知見が得られたので報告する。

実験の部

1. 使用薬品及び試料 抗生物質である塩酸ミノサイクリン (MH)、線維素溶解酵素剤であるバリダーゼ局所[®] は日本ワイスレダリー株式会社製をそのまま使用した。軟膏基剤である親水軟膏 (HO) は丸石製薬製を、マクロゴール軟膏 (MO) は大日本製薬製を、精製ラノリン (PL) は吉田製薬製を、そのまま使用した。 β -シクロデキストリン (以下 β -CyD) は和光純薬工業製を、そのまま使用した。水溶性高分子である、カーボポール[®] (934P, 粘度 : 0.5%, 25,000 cps) (CP) は B. F. Goodrich 製をそのまま使用した。疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HM-HPMC) はメトキシ基 (MO 基) 22.9%, ヒドロキシプロポキシ基 (HP 基) 8.2%, 長鎖アルキル基 (LA 基) 0.35% の置換度の T-5059, MO 基 23.2%, HP 基 8.8%, LA 基 1.41% の置換度の T-5060, MO 基 27.8%, HP 基 7.9%, LA 基 1.18% の置換度の T-5061, MO 基 29.9%, HP 基 8.1%, LA 基 3.08% の置換度の T-5062, 以上 4 種類のサンプルを信越化学工業株式会社より提供を受け使用した。また、薬物の放出試験・軟膏基剤の吸水試験に使用する試験液は、乳酸リンゲル液 (ラクテック液[®]) 大塚製薬製をそのまま使用した。

2. 塩酸ミノサイクリン含有軟膏の調製法 軟膏基剤に、MH 及び水溶性高分子を、磁器製の練合台上に全質均等になるまで軟膏ベラを用いて練合した。さらに、80°C 温水浴下で全質均等になるまで溶融分散した後放冷したものを使用した。なお、MH は 1%, 各種水溶性高分子は 5% で調製を行った。

3. 各軟膏基剤から塩酸ミノサイクリンの放出試験³⁾ 各軟膏基剤 5 g について、回転ディスク法

により測定した。ディスクの面積(軟膏の装着面積)は 8.0 cm^2 、回転数は 100 rpm で行った。溶出液は、乳酸リンゲル液(大塚製薬)を 37°C に保ち、定量は紫外外部吸収スペクトル法(検出波長 349 nm)により行った。

4. 軟膏基剤の吸水試験⁴⁾ Franz 型拡散セルを用いて、試料軟膏 5 g をセルローズ膜に密着させ、レシーバー側セルで押さえ、ドナー側セルに乳酸リンゲル液 50 ml を入れた。これを 37°C 恒温槽中に入れ 3 時間放置後軟膏を取り出し、重量を測定しそれを (W_1) とした。さらに、その軟膏をデシケータ(シリカゲル)中で重量減少がなくなるまで乾燥し、その重量を測定した (W_2)。重量差 ($= W_1 - W_2$) を吸水量 (A) とした。

5. 硬度及び粘度の測定¹⁶⁾ MO に、各種水溶性高分子 ($w/w\%$) を添加し、 0.5% の水を添加混合し試料を作製した。試料は、プラスチック製の内径 40 mm 、深さ 20 mm の容器に、気泡を生じないように注意して容器一杯に充填した。硬度の測定はカードテンションメーター(Techno Corporation 製)を用い、 100 、 200 及び 400 g のウェイト、 100 、 200 及び 400 g 用のスプリングを用いた。感圧軸は直径 5 、 6 、 8 、 11.3 又は 16 mm の円板を有するものを用いて、上昇台板は 0.36 cm/sec の速さで上昇させた。粘度の測定はレオメーター(NRM 100-0, 日本レオロジー機器)を用いた。コーンの半径は 4.64 cm 、コーンの角度は $20'$ である。測定時の最大剪断速度は 1800 sec^{-1} であり、加速及び減速にはそれぞれ 60 秒要してコーンを等加速度回転した。

6. 水の浸入度試験¹⁷⁾ Fig. 1 に示した装置を

用い、川島らの方法³⁶⁾に従って CP, HPC, HM-HPMC、及び HM-HPMC : CP = 3 : 7 の混合物粉体層への水の浸入実験を行った。各粉体層 (5 g) の空隙率が約 0.6 になるように体積を一定に保ちつつ水を浸入させ、その浸入量 (ml) を経時的に測定した。なお粉体の真密度は、空気比較式比重計(930 型, Beckman 東芝)を用いて、空気置換法により測定した。それぞれの水の浸入量を時間の平方根に対してプロットし、直線の傾きにより水の浸入速度係数 ($\text{ml}/\sqrt{\text{min}}$) を算出した。

7. 各軟膏の処方 下記 Rp.1—Rp.4 に示す各試料及び各軟膏基剤を、陶磁器製の練合台上で全質均等になるまで軟膏ベラを用いて練合し、 80°C 温水浴下で全質均等になるまで溶融分散後臨床適用した。なお、Rp.1, Rp.2 における処方は、既に報告した結果に基づくものである。^{3,4)}

(Rp.1)

MH	-----	1 g
β -CyD	-----	5 g
HO	-----	65.8 g
PL	-----	28.2 g
全量		100 g

(Rp.2)

バリダーゼ®局所用	-----	0.4 g
β -CyD	-----	1 g
HO	-----	13.1 g
PL	-----	5.5 g
全量		20 g

(Rp.3)

MH	-----	1 g
----	-------	-----

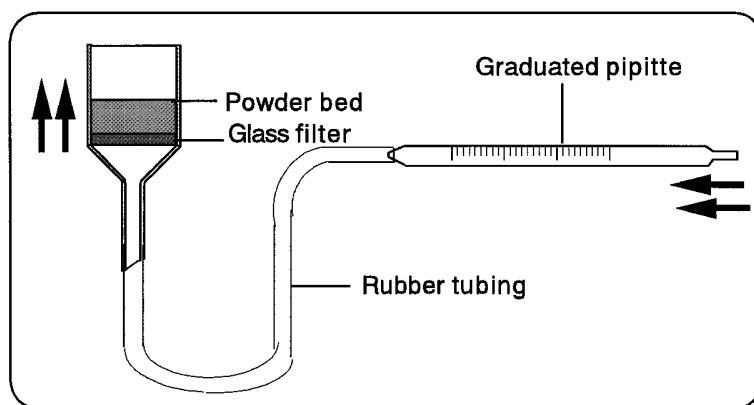


Fig. 1. Apparatus for Measurement of Water Uptake

HM-HPMC (T-5062)-----	1.5 g
CP-----	3.5 g
MO-----	94 g
全量	100 g
(Rp.4)	
(Povidone-iodine sugargel)	
グラニュー糖-----	150 g
イソジン液®-----	10~14 ml
イソジンゲル®-----	50 g
全量	200 g

8. 治療対象 当院外科，脳神経外科，整形外科の入院患者 22 名で，Cambell の進行度³⁷⁾に従えば Grade II から Grade V までであった。その基礎疾患の内訳は，胃癌 2 名，食道癌 1 名，腹腔内腫瘍 1 名，膵臓癌 2 名，急性硬膜下血腫 5 名，小脳出血 3 名，大腿骨頸部外側骨折 4 名，慢性関節リウマチ 4 名である。患者は男性 14 名，女性 8 名でその年齢は 69 歳から 84 歳（平均 78 歳）であった。また，褥瘡の発症部位はすべて仙骨部であった。

9. 治療方法 褥瘡起炎菌の分離と同定は，患者より得た褥瘡部に貼付したガーゼに生理食塩水を加え，その浸出液 1 ml を採り，それを Heart Infusion Agar（栄研）及び GAM 半流動高層培地（ニッスイ）にて増菌培養させたのち常法により菌の同定を行った。また，褥瘡起炎菌の薬剤感受性試験は，一濃度 DISC 法により確認した。使用ディスクはすべて昭和ディスク製のものを使用した。測定用培地としては感受性 DISC 用培地（栄研）を用いた。また，調製した各軟膏はガーゼに展じ，1 日 1 回患部に交換貼付した。褥瘡部の局所評価としては，Daltrey ら³⁸⁾による Healing index を用いて行った。また，褥瘡の臨床状態は，Cambell の分類に従った。治療期間は，すべて 3 カ月間とし，その治療期間内において治療効果の評価を行った。

10. 治療方法に対する患者の同意 今回使用した各軟膏剤に対しては，医師より患者及び家族に使用目的・予想される効果及び副作用を説明し，同意を得て臨床治療に使用した。

11. 各種軟膏基剤の病期を重視した病期別使い分けをした場合と，イソジンシュガーゲルを使用し，画一的治療を行った場合との治療効果の比較検討 1987 年から 1989 年までの間に，褥瘡を合併

した患者 11 名に対して，病期を重視した病期別軟膏基剤の使い分けをせず，イソジンシュガーゲルを用いた画一的治療を行った。それに対して 1995 年から 1996 年までの間に褥瘡を合併した患者 11 名に対して，褥瘡の各病期に対して適切な軟膏基剤を選択し治療を行った。そこで，各種軟膏基剤の病期を重視した病期別使い分けをした場合と，イソジンシュガーゲルを使用し画一的治療を行った場合との治療効果を Healing index の数値により比較検討を行った。

結果と考察

1. HM-HPMC 添加 MO 基剤の特性 各種 HM-HPMC 添加 MO 基剤の褥瘡部の浸出液を吸水保持する機能を検討するため，吸水力試験を重量法にて行った。HPC 添加 MO 基剤での検討結果に基づき，MO に各種 HM-HPMC を 5% 添加し，蒸留水を 0.5% 添加後混合した軟膏基剤の 1 g 中当たりの吸水量を測定した。なお，蒸留水を 0.5% 添加した理由は前報¹⁵⁾に報告したように少量の水分を軟膏基剤に添加することにより水溶性高分子のゲル化が促進され，薬物放出性をさらに延長させることができたためである。その結果，Fig. 2 に示すように，HM-HPMC の中で唯一水溶液に溶解する T-5059 を使用した軟膏基剤が，各種 HM-HPMC 添加 MO 基剤中最も吸水性が高かった。しかし，既に報告した HPC 添加 MO 基剤と比較すると，LA 基の置換度が最も大きい T-5062 を使用した軟膏基剤でも同程度の吸水量を示した。

各種 HM-HPMC を MO 基剤に添加し，その基剤を熔融分散後，カードテンションメーターを用いて硬度を測定した。その結果，Fig. 3 に示すように HPC 添加 MO 基剤よりも各種疎水化 HPMC 添加 MO 基剤のほうが硬度が低く，軟膏基剤としては，適度な硬度であることが判明した。

MO に各種 HM-HPMC を 5% 添加することによる，薬物の放出特性の変化を調べた。モデル薬物としては，塩酸ミノサイクリンを用い薬物の放出性は，回転ディスク法を用いて評価を行った。その結果，Fig. 4 に示すごとく各種 HM-HPMC 添加 MO 基剤で 50% 薬物溶出時間 (T_{50}) を約 22 分までにしか延長することができず，HM-HPMC 単独では薬物の放出を徐放化することができなかった。

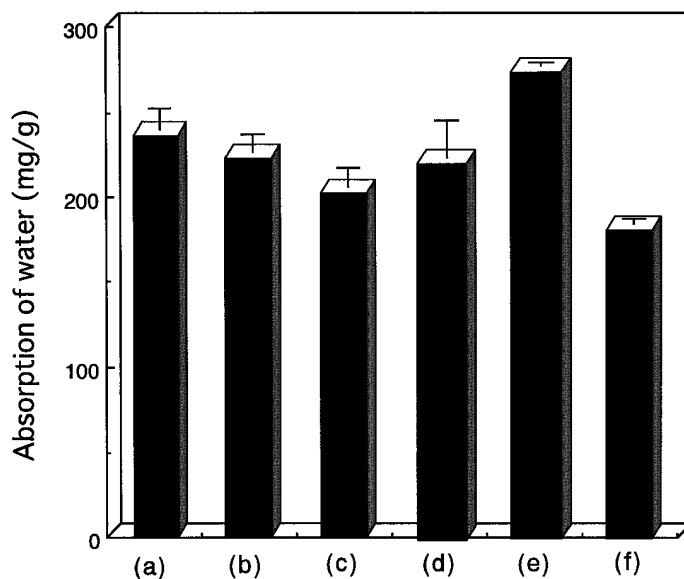


Fig. 2. Effect of Addition of Hydrophobically Modified Hydroxypropyl Methylcellulose on Absorption of Water
 (a) HM-HPMC (T-5059), (b) HM-HPMC (T-5060), (c) HM-HPMC (T-5061), (d) HM-HPMC (T-5062), (e) HPC, (f) None
 Data represent the mean \pm S.E. of three experiments.

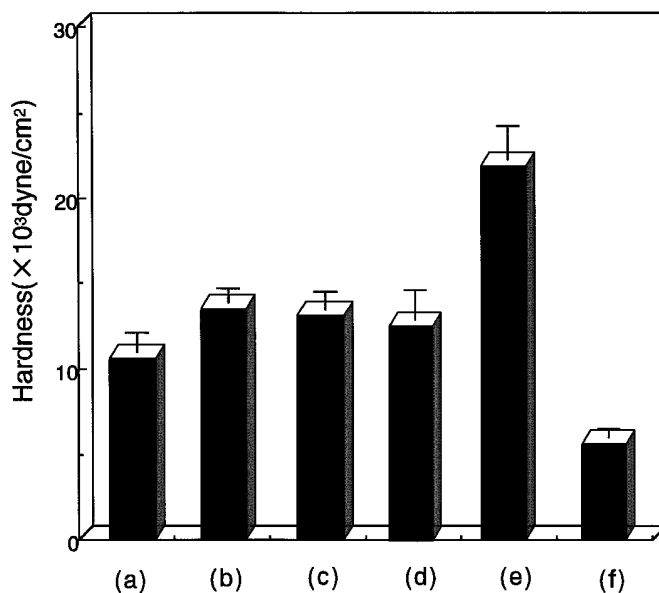


Fig. 3. Effect of Type of Hydrophobically Modified Hydroxypropyl Methylcellulose on the Hardness of Macrogol Ointment Base
 (a) HM-HPMC (T-5059), (b) HM-HPMC (T-5060), (c) HM-HPMC (T-5061), (d) HM-HPMC (T-5062), (e) HPC, (f) None
 Data represent the mean \pm S.E. of three experiments.

2. CP 及び HM-HPMC 添加 MO 基剤の特性
 HM-HPMC の 4 種類のサンプルのうち、LA 基の置換度が最も大きい T-5062 を選択し新たな処方設計の検討を行った。MO に HM-HPMC (T-5062) と、CP を種々の割合で添加し調製した軟膏基剤からの薬物放出試験を、回転ディスク法にて評価を行った。前報^{15,16)}において、フランツ型拡散セル法を

用いて各種水溶性高分子添加 MO からの薬物放出試験を行い、表皮欠損部位への適用を想定した場合、回転ディスク法の方がより適した試験方法であることが示されたため、モデル薬物 MH の放出性は回転ディスク法を用いて評価を行った。Fig. 5 に示すように HM-HPMC に CP を種々の割合で混合し、MO に添加することによりゲル形成能力を高め、

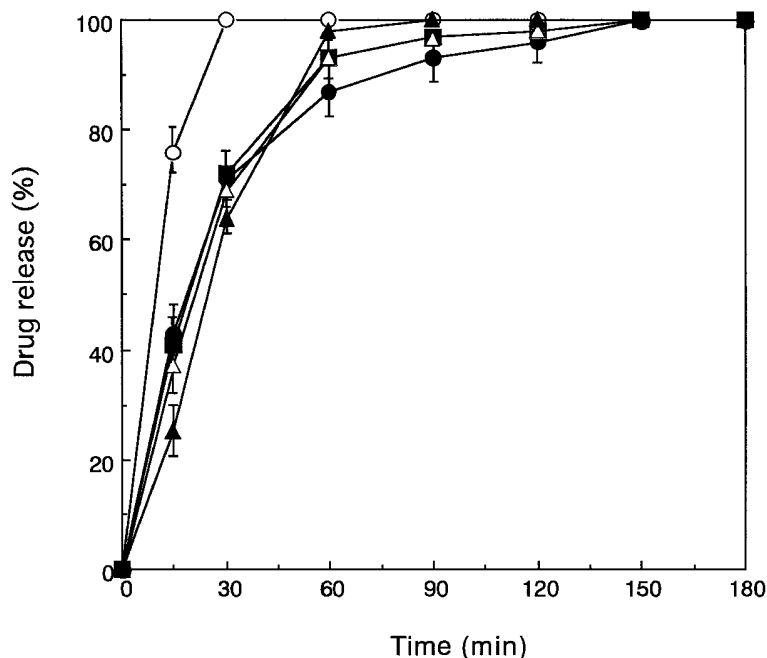


Fig. 4. Release Behavior of Minocycline Hydrochloride from Macrogol Ointment Containing Various Content of Hydrophobically Modified Hydroxypropyl Methylcellulose

○: None+MO, ●: 5% HM-HPMC (T-5059)+MO, ■: 5% HM-HPMC (T-5060)+MO, △: 5% HM-HPMC (T-5061)+MO, ▲: 5% HM-HPMC (T-5062)+MO

Data represent the mean \pm S.E. of three experiments.

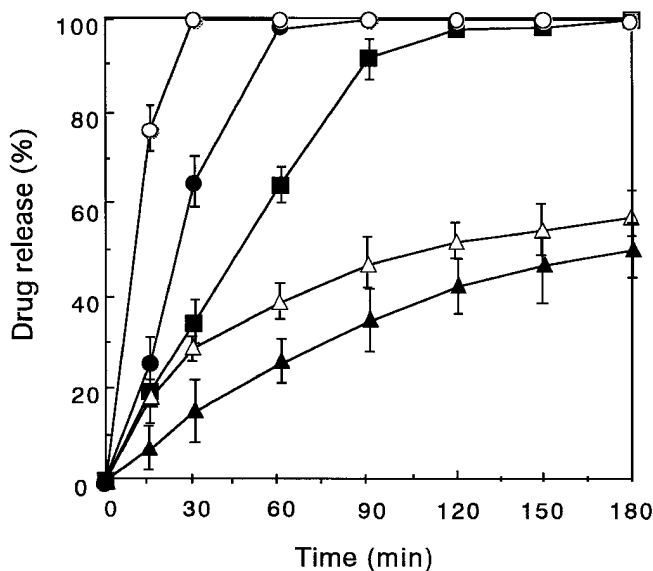


Fig. 5. Effect of the Composition Ratio of HM-HPMC : CP on the Release of Minocycline Hydrochloride from Ointment

○: None, ●: HM-HPMC (T-5062) : CP=10 : 0, ■: HM-HPMC (T-5062) : CP=5 : 5, △: HM-HPMC (T-5062) : CP=4 : 6, ▲: HM-HPMC (T-5062) : CP=3 : 7

Data represent the mean \pm S.E. of three experiments.

HM-HPMC : CP=3 : 7 の処方において T_{50} を約 170 分にまで遅延化することができた。これは、今まで報告してきた中で最も徐放化能力に優れた HPC : CP=3 : 7 添加 MO 処方基剤 (T_{50} =約 90 分)

よりはるかに優れた徐放機能であった。また、HM-HPMC : CP の濃度比を変化させることにより、 T_{50} をコントロールできることが明らかとなった。上記の薬物放出機構は、軟膏基剤中の HM-HPMC

及び CP が迅速に水分を吸収して膨潤してゲル層を形成した後、薬物がこのゲル層を拡散しながら、ゲルの溶解とともに徐々に放出されるものと考えられる。薬物放出試験の結果から、薬物の水に対する放出は CP 含量の増大に伴い遅延する傾向を示した。これは、CP 含量が多いほど吸水が速くかつゲル層の溶解が遅くなったためと思われる。また、同量の CP 含量で HPC より HM-HPMC を添加した方が溶出が遅延したのは、後者が前者より疎水性の高いゲル層を形成したためと推定された。

MO に HM-HPMC (T-5062) と CP を各種割合で添加した軟膏基剤の吸水性を検討した結果、CP の割合が増加するにつれて吸水性が高くなり、良好な吸水力を有していると判断された。また、これら軟膏基剤の硬度を検討した結果、CP の割合が増加するにつれて硬度が高くなり、硬い基剤になることが判明した。しかし、臨床使用上は問題のない硬度であることが明らかとなった。¹⁵⁾

3. 軟膏基剤の硬度と薬物放出速度 薬物の溶出は基剤の溶解とともに起こる。水溶性高分子を添加することにより、薬物溶出が遅延する理由は、軟膏基剤中で水溶性高分子が水分を吸水し膨潤した後、基剤内で徐々に溶解しゲル層を形成する現象と

密接に関係する。このゲル層は薬物の基剤中の拡散を押さえるとともに、基剤の溶解速度を低下させる。これらの効果により、薬物の溶出速度は抑制される。したがって、基剤硬度が高くなるほど薬物溶出は遅くなると考えられる。Fig. 6 には、今までに我々が調製した種々の水溶性高分子添加 MO 基剤について、硬度及び薬物放出時間との相関関係をプロットした。今回、報告した HM-HPMC : CP = 3 : 7 添加の処方は、前報¹⁷⁾に報告した HPC : CP = 3 : 7 添加の処方と同様、CP 単独添加の場合より適切な硬度を保ちながら薬物溶出速度を制御していることが明らかである。HM-HPMC 単独の水の進入速度係数は $0.65 \text{ ml}/\sqrt{\text{min}}$ と小さいが、CP の存在により吸水速度が改善され ($0.98 \text{ ml}/\sqrt{\text{min}}$)、速やかにゲルを形成し、HM-HPMC の疎水性が影響し溶出性を制御したものと推定された。また、HM-HPMC : CP = 3 : 7 添加系の吸水時の硬度は、HM-HPMC ゲルの存在により軟化し、経験的な適正軟膏強度 (Fig. 6) の範疇 (applicable hardness) となった。

4. 治療成績 今回、褥瘡の病期に対して、我々が開発した最適な基剤をそれぞれ選択し、特に肉芽増殖期、上皮形成期に対しては湿润環境を保つ基

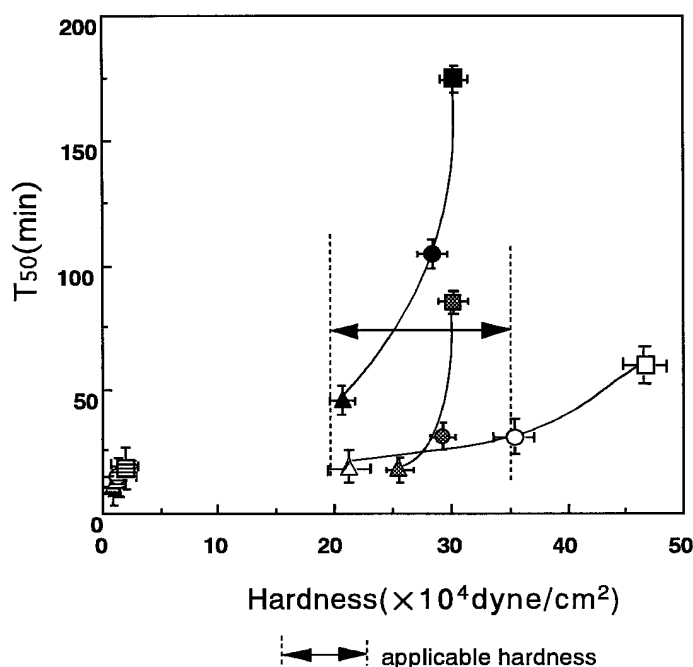


Fig. 6. Relationship between Drug Release Rate and Hardness of Macrogol Ointment

▲: HM-HPMC : CP = 5 : 5, ●: HM-HPMC : CP = 4 : 6, ■: HM-HPMC : CP = 3 : 7, △: 3% CP, ○: 4% CP, □: 5% CP, ▲: 3% HM-HPMC, ●: 4% HM-HPMC, □: 5% HM-HPMC, ▲: HPC : CP = 5 : 5, ●: HPC : CP = 4 : 6, ■: HPC : CP = 3 : 7
Data represent the mean \pm S.E. of three experiments.

剤を使用し治療を行った。そして、以前行っていた治療法と今回行った治療法と比較検討を行った。以下にその症例を示す。

症例 仙骨部 IV 度褥瘡部；55 歳，女性

経過及び治療：1995 年 2 月総胆管結石及びイレウスにて外科病棟へ入院した患者である。8 月 31 日における褥瘡は，Fig. 7 に示す状態であった。本症例では生食で洗浄後，イソジン液による消毒を行っていたが，Fig. 8 に示すごとく，8 月 31 日褥瘡部細菌検査を行った結果 *E.coli* が検出された。そのため，上記細菌に感受性の優れた MH 軟膏（処方 1）を調製し使用した。9 月 6 日淡黄色の浸出液

が減少したため，褥瘡部細菌検査を行った結果 *E.coli* が消失し，褥瘡の深さも浅い状態に改善してきた。しかし，壊死組織が見られたため，壊死組織を除去する目的で処方 2 に変更した。10 月 21 日良好な肉芽組織の増殖を目的として，湿潤環境を重視した処方 3 に変更した。1995 年 11 月 30 日，良好な肉芽の増殖と創の縮小が見られた（Fig. 7）。Healing index は 0.29 であった。

5. 各種軟膏基剤の病期を重視した病期別使い分けをした場合と，イソジンシュガーゲルを使用し画一的治療を行った場合との Healing index による治療効果の比較検討 イソジンシュガーゲルを使用

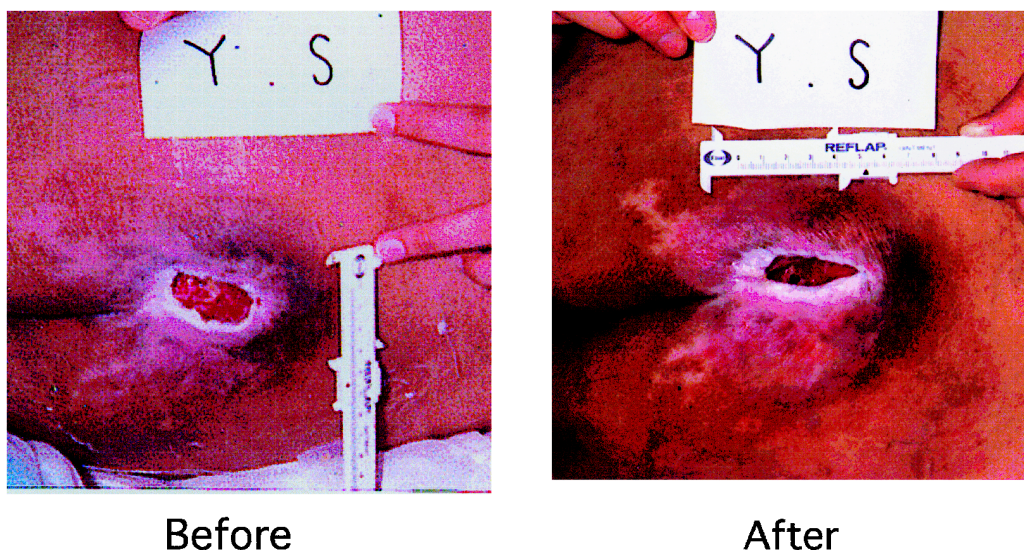


Fig. 7. Photographs of Bedsore before and after Treating with the Ointment

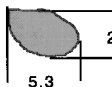
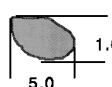
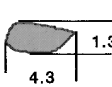
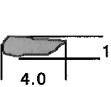
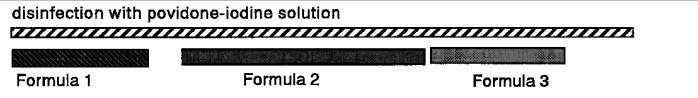


Date	'95 Aug.31	Sep.18	Oct.21	Nov.30
Size of bedsore (cm)				
Treatment plan	disinfection with povidone-iodine solution 			
Volume of exudation	Much Little 			
Depth of bedsore	Shallow Deep 			
Causative bacteria	Aug.31 <i>E.coli</i> (+)	Sep.6 <i>E.coli</i> (-)		

Fig. 8. An Example of Treatment Plan of Bedsore with Various Ointment Bases Suitable to the Respective Stage of Bedsore

Table 1. Healing Index of the Treatment with Alteration of Ointment Base according to the Stage of Bedsore and Conventional Treatment

Grade	II ^{a)}	III ^{b)}	IV ^{c)}	V ^{d)}
①	0.04±0.01	0.15±0.10	0.14±0.03	0.07±0.08
②	0.17±0.02*	0.21±0.11	0.31±0.06**	0.25±0.17**

① : conventional treatment, ② : treatment with alteration of ointment base according to the stage of bedsore

a) n=2, b) n=2, c) n=4, d) n=3.

* : <0.05 vs conventional treatment ** : <0.01 vs conventional treatment

し画一的治療を行った 11 症例と、Fig. 8 の症例に示したような各種軟膏基剤の病期を重視した、病期別使い分け治療（感染期においては Rp.1, 壊死付着期には Rp.2, 肉芽増殖期, 上皮形成期には Rp.3 を臨床使用）を行った 11 症例計 22 症例において、治療効果の比較検討を行った。Cambel の分類による Grade 別症例数は、おのおの Grade II 2 症例, Grade III 2 症例, Grade IV 4 症例, Grade V 3 症例であった。Healing index による治療効果比較は、Table 1 に示すように Grade IV・Grade V という難治性の褥瘡において、各種軟膏基剤の病期を重視した、病期別使い分け治療を行った症例の方が、イソジンシュガーゲルを使用し画一的治療を行った症例よりも治療効果が有意 ($p < 0.01$) に高いことが判明した。また、Grade II の症例に対しても、治療効果が有意 ($p < 0.05$) に高かった。従来から検討を行ってきた水溶性高分子添加 MO 基剤の内、疎水化 HPMC を使用した軟膏基剤は褥瘡の処置回数を 1 日 1 回に減らすことができ、看護の面からも最適な軟膏基剤であると思われる。

結 論

MO に、各種 HM-HPMC を 5% の割合で添加することによりゲル形成能力を期待したが、 T_{50} を約 22 分までにしか延長することができなかつた。しかし、HM-HPC (T-5062) に CP を種々の割合で混合し、MO に添加することによりゲル形成能力を高め、HM-HPMC : CP = 3 : 7 の処方において T_{50} を約 170 分にまで延長することができた。さらに、HM-HPC (T-5062) : CP の組成比により、 T_{50} をコントロールする事ができた。HM-HPMC 添加 MO 基剤の吸水性は、HPC-CP 添加 MO 基剤に対してほぼ同等で、褥瘡部の浸出液を吸水することにより、線維芽細胞や細胞成長因子等を保持するデポ機

能をも兼ね備えていると考えられる。

イソジンシュガーゲルを使用し画一的治療を行った 11 症例と、各種軟膏基剤の病期を重視した、病期別使い分け治療を行った 11 症例計 22 症例において、治療効果の比較検討を行った。その結果、Grade IV・Grade V という難治性の褥瘡において、各種軟膏基剤の病期を重視した病期別使い分け治療を行った症例の方が、イソジンシュガーゲルを使用し、画一的治療を行った症例よりも治療効果が優れていることが判明した。これは、褥瘡の病期に対して最適な基剤をそれぞれ選択し、きめの細やかな治療を行ったことと、さらに肉芽増殖期, 上皮形成期に対しては湿潤環境を保つ基剤を使用し、肉芽組織の増殖と創収縮の促進を行った結果であると考えられる。したがって、これらの結果からも我々が開発した、褥瘡のそれぞれの病期に使用した軟膏基剤は、褥瘡治療に有効であることが示唆された。

REFERENCES

- 1) Kawai S., *Acta Dermatol*, **89**, 693-714 (1994).
- 2) Miyachi Y., *Therapeutic Research*, **16**, 4139-4145 (1995).
- 3) Shigeyama M., Ohgaya T., Kawashima Y., Takeuchi H., Hino T., *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 744-748 (1999).
- 4) Shigeyama M., Ohgaya T., Kawashima Y., Takeuchi H., Hino T., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 617-622 (2000).
- 5) Takehara K., Sannomiya F., *Medicine and Drug Journal*, **30**, 1853-1855 (1994).
- 6) Victoria M. D., Roberta J. M., Matuoka J., Gary R. G., *Surgery*, **112**, 18-23 (1992).
- 7) Matuoka J., Gary R. G., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **86**, 4416-4420 (1989).
- 8) Ishibashi Y., *JJSH*, **30**, 811-816 (1994).
- 9) Sannomiya F., Nakayoshi T., Nakajima S.,

- Jap. J. Dermat., **104**, 861–867 (1994).
- 10) George D. W., *J. Invest. Dermatol.*, **45**, 299–302 (1965).
 - 11) Honda S., Uchida T., Kimura T., Moriai T., Magara A., Hayashi Y., Esumi H., Saito E., Ono M., Ijichi M., Tanaka H., Hayashi T., Noguchi T., Yoshimi S., Nakajima A., Takada S., *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **21**, 3865–3875 (1993).
 - 12) Hashizume K., Kitaya R., Surumi M., Yoshida M., Yasuoka T., Ogawa Y., Nakamura A., Toyoshima J., Murahige F., Tsujikawa K., Masui H., *Medicine and Pharmacology*, **39**, 824–830 (1998).
 - 13) Marjorie T. E., *J. Enterostom. Ther.*, **11**, 102–105 (1984).
 - 14) Stephen J. F., Wollen P. D., *Arch. Dermatol.*, **120**, 1329–1336 (1984).
 - 15) Shigeyama M., Ohgaya T., Kawashima Y., Takeuchi H., Hino T., *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 129–133 (2001).
 - 16) Shigeyama M., Ohgaya T., Kawashima Y., Takeuchi H., *YAKUZAIGAKU*, **60**, 253–260 (2000).
 - 17) Saitoh I., Ikeda K., Takehara M., Takagishi Y., Obara S., Muto H., *YAKUZAIGAKU*, **52**, 280–287 (1992).
 - 18) Saitoh I., Ikeda K., Takehara M., Takagishi Y., Obara S., Muto H., *YAKUZAIGAKU*, **52**, 272–279 (1992).
 - 19) Ikeda K., Saitoh I., Oguma T. M., Takagishi Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 1012–1016 (1995).
 - 20) Ikeda K., Saitoh I., Oguma T. M., Takagishi Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 2320–2326 (1994).
 - 21) Shigemoto Y., Yoshioka Y., Matsuoka T., *Journal of New Remedies and Clinics*, **33**, 454–459 (1984).
 - 22) Hori Y., *Journal of New Remedies and Clinics*, **34**, 846–848 (1985).
 - 23) Tanoue H., Tanida Y., Kumasaka W., Hashimoto I., *Rinshouiyaku (J. Clin. Ther. Med.)*, **6**, 2469–2479 (1990).
 - 24) Izumi Y., Honda M., Watanabe H., Hatano M., Gendai Iryo, **15**, 161–165 (1983).
 - 25) Iida H., Ishiguro S., Ito H., *Or thop. Traum. Surg.*, **42**, 709–712 (1999).
 - 26) Nohara N., Nishinohon J. *Derm.*, **46**, 582–591 (1983).
 - 27) Fukuda K., *Diagnosis and Treatment*, **72**, 175–180 (1983).
 - 28) Sawada K., *Surg. Diag. Treatm.*, **18**, 1117–1120 (1984).
 - 29) Sawada K., Edamatsu M., Ikegami S., *Surg. Diag. Treatm.*, **10**, 694–698 (1984).
 - 30) Sone K., Nakamura Y., Ikeda T., Hanada Y., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **10**, 315–322 (1984).
 - 31) Miyachi Y., Imamura S., *Medicine and Drug Journal*, **26**, 43–48 (1990).
 - 32) Shigeyama M., Ohtani R., Yamazaki F., Sakaguchi Y., Murakawa T., Kiso To Rinshou (Clin. Rep.), **21**, 3793–3801 (1987).
 - 33) Shigeyama M., Ohtani R., Yamazaki F., Murakawa T., Kiso To Rinshou (Clin. Rep.), **22**, 3767–3775 (1988).
 - 34) Shigeyama M., Ohtani R., Yamazaki F., Murakawa T., Kiso To Rinshou (Clin. Rep.), **22**, 5876–5884 (1988).
 - 35) Shigeyama M., Ohtani R., Hashimoto N., Yamazaki F., Murakawa T., Miyata Y., Hirose Y., Kiso To Rinshou (Clin. Rep.), **24**, 2951–2960 (1990).
 - 36) Kawashima Y., Takeuchi H., Hino T., Niwa T., Lin T., Sekigawa F., Kawahara K., *Pharmaceutical Research*, **10**, 351–355 (1993).
 - 37) Campbell R. M., *Clin. North Am.*, **39**, 509–530 (1959).
 - 38) Daltrey D. C., *J. Clin. Pathol.*, **34**, 701–705 (1981).