

[総 説]

褥瘡および慢性皮膚潰瘍の治療のための外用ヨウ素製剤

野田 康 弘

金城学院大学薬学部

(2013年5月22日受理)

【要旨】 外用ヨウ素製剤は、褥瘡および慢性皮膚潰瘍の治療において、滲出液・壊死組織・感染の制御の目的で広く用いられている。最初にポビドンヨード・シュガーが開発され、吸水性を高める目的で、カデキソマー・ヨウ素軟膏、ヨウ素軟膏が開発された。基剤には吸水性の製剤添加物が使用され、有効成分としてヨウ素を含み、これらは、褥瘡のガイドライン中で同効薬として挙げられている。しかし、試験法を統一して、おのおのの薬剤を評価すると、吸水性およびヨウ素の放出性が異なることが明らかになった。特に、吸水性については、能動的吸水によって創面を乾燥させる作用が期待されるものと、受動的吸水によって創面に湿潤を保つ作用が期待されるものに区別される。また、ヨウ素には、殺菌作用だけでなく、低濃度で細菌類の細胞機能を調整する働きがある。ヨウ素製剤で創傷が改善されることも、確かのようなのである。ヨウ素製剤が創傷治癒過程に働く可能性も考えられる。

キーワード：褥瘡，ヨウ素製剤，吸水性，ヨウ素の放出性

はじめに

2012年に、褥瘡予防管理ガイドライン第3版が日本褥瘡学会よりリリースされた。褥瘡の滲出液、感染、壊死組織の制御を目的とする外用薬として、ヨウ素類を含む製剤が多く掲載されている(表1)。ヨウ素製剤の褥瘡および皮膚潰瘍に関する論文を解説するにあたり、まず、ヨウ素製剤の開発の歴史をポビドンヨードからたどってみる。

1956年、Shelanskiらにより、ポビドンヨードが開発された¹⁾。ヨウ素はヨウ素ヨウ化カリウム液やヨードチンキが消毒剤として用いられていたが、ラット経口毒性実験において、これらの消毒剤をポビドンと併用すると毒性が低下することを見出したことが、開発の手がかりとなった。ポビドンヨードは、広い抗菌スペクトルをもつと同時に細胞毒性も有する。ポビドンヨードは、濃度10% (w/v) の液が消毒剤として使用されているが、Berkelmanらは、ポビドンヨードを希釈すると殺菌作用が増強することを報告している²⁾。Zamoraは総説の中で、ポビドンヨードが0.1% (w/v) 以下ではポビドンヨードの濃度が高くなるにつれて遊離ヨウ素 (I_2) の濃度も高くなるが、ポビドンヨードの濃度が0.1% (w/v) を超えると逆に、 I_2 の濃度が釣鐘状に降下すると説明している³⁾。Robertsらは、50倍希釈したポビドンヨード液が、イヌの角膜に対して殺菌効果をもち、障害性もないことを報告している⁴⁾。しかし、Balinらが、低濃度のポビドンヨードがヒト培養皮膚線維芽細胞の増殖を阻害することを報告して⁵⁾ 以来、ポビドンヨードを創傷の消毒剤として用いるべきでないとする報告

が多数みられるようになった。一方、Banwellらは、創傷治療に関する論文をレビューし、質のよいヒューマンスタディーのデータでは、ポビドンヨードで消毒した場合のほうが治療経過がよいとする報告が多いことを見出している⁶⁾。この報告に基づき、褥瘡予防管理ガイドライン第3版においては、感染創にかぎりポビドンヨードで消毒してもよいとしている⁷⁾。

1981年、Knutsonらにより、ポビドンヨード・シュガーがはじめて臨床に用いられた⁸⁾。白糖の滲出液吸収作用および創傷治癒作用とポビドンヨードの殺菌作用をあわせもつ製剤で、当初は院内製剤として、褥瘡や皮膚潰瘍に使用されていた。しかし、製剤的にpHの低下、転化糖の生成、およびポビドンヨードの分解など、安定性に乏しいという欠点があった⁹⁾。1991年に製品化され、さらに滑らかさを改良するために水素添加レシチンが添加された製剤が、2006年に承認されている。

1983年、Mobergらは、カデキソマー・ヨウ素の外用散剤の褥瘡に対する臨床試験について報告している¹⁰⁾。カデキソマー・ヨウ素の外用散剤は、カデキソマーにヨウ素を含有したビーズ状の製剤で、スウェーデンの企業によって開発された。カデキソマーの滲出液吸収作用とヨウ素の持続放出による持続的な殺菌作用を期待した製剤である。投与時の利便性を高めるために、カデキソマー・ヨウ素を水溶性基剤マクロゴールと配合した軟膏剤が、2001年に承認されている。同年、Bianchiらは、カデキソマー・ヨウ素軟膏の静脈性下腿潰瘍に対する治療効果について報告している¹¹⁾。

ヨウ素軟膏は、カデキソマー・ヨウ素の外用散剤の剤形追加として日本の企業によって開発され、2005年に承認されている。製剤添加物として水溶性高分子等を配合する

表1 褥瘡の感染、壊死組織、滲出液の制御を目的とするヨウ素製剤

成分	製品名
カデキソマー・ヨウ素	カデックス [®] 軟膏 0.9%
ポビドンヨード・シュガー	ユーパスタ [®] コーワ軟膏, ソアナース [®] 軟膏, イソジン [®] シュガーパスタ軟膏, スクロード [®] パスタ, ドルミジン [®] パスタ, ネグミン [®] シュガー軟膏, ポビドリン [®] パスタ軟膏
ヨウ素 (ヨウ素ヨウ化カリウム)	ヨードコート [®] 軟膏 0.9%

表2 ヨウ素製剤の成分の化学的特徴

製品名	含有ヨウ素濃度	ヨウ素の形態	放出制御の担体
カデックス [®] 軟膏 0.9%	0.9%	I ₂	カデキソマー
ユーパスタ [®] コーワ軟膏	0.3%	I ₃ ⁻	ポビドン
ヨードコート [®] 軟膏 0.9%	0.9%	I ₃ ⁻	ポリアクリル酸 カルメロース Na

ことにより吸水性を示す。吸水するとゲル化するという基剤特性をあわせもつ。ゲル化によって、創面に適度な湿润環境を保つ効果と、ヨウ素の殺菌作用を期待した製剤である。永井らおよび立花らは、ヨウ素軟膏の褥瘡に対する治療効果について報告している^{12, 13)}。

褥瘡予防管理ガイドライン第3版によれば、これらヨウ素製剤は感染創に対して使用することが推奨されている⁷⁾。ヨウ素製剤に含まれているヨウ素が感染を制御する。感染創は一般に滲出液を伴うので、ヨウ素製剤は、滲出液を制御できるように製剤設計されている。基剤が滲出液の制御をする。表2に示すように、含有されているヨウ素の形態は異なっており、基剤も異なっている。殺菌作用の強度や滲出液の処理能力に差が生じるはずであるが、販売当初は、どのように使い分けるべきかを示す系統的研究がなされていなかった。ヨウ素製剤を適正に使用するためには、薬剤の特徴について根拠に基づいた確かな予測、評価、判断を行う科学が必要である。ヨウ素製剤について、レギュラトリーサイエンスの観点から述べることにする。

ヨウ素製剤のヨウ素放出性

黒崎らは、ラット欠損創モデルの創傷患部に薬剤を適用、創傷面における薬剤のヨウ素放出性について、カデキソマー・ヨウ素軟膏とポビドンヨード・シュガーを比較し、カデキソマー・ヨウ素軟膏のほうが創傷表面のヨウ素残存率が大きいことを報告している¹⁴⁾。ポビドンヨード液は溶液なので速やかにI₃⁻を放出するが、カデキソマー・ヨウ素は、ビーズ状の担体の中にI₂が分散しているので、徐々にI₂を放出すると考えられていた(図1)。Zhouらは、この徐放性が、慢性創傷に対する毒性の小ささの原因であるとしている¹⁵⁾。

ヨウ素の放出性に関する物性研究として、樋掛らは、回転バスケットに試料を入れ、ヨウ化カリウム溶液中でのヨウ素の放出量をチオ硫酸ナトリウムで滴定測定してい

る¹⁶⁾。カデキソマー・ヨウ素軟膏とヨウ素軟膏を比較したところ、両者は同等のヨウ素放出性を示したと報告している。この系は、放出された有効ヨウ素、すなわちチオ硫酸ナトリウムで滴定可能なヨウ素を測定している。有効ヨウ素とはI₂とI₃⁻を一緒に測定したものであるため、真の殺菌力を予測できない可能性がある。

一般に、ヨウ素の殺菌作用の強さは、製剤から放出されるI₂の濃度と比例すると考えられている。したがって、放出されたI₂の濃度を測定したほうが適切に評価できると考えられる。I₂の濃度は、波長520 nmの吸光度から測定可能である。Rodeheaverは、この方法を用いてポビドンヨード液中のI₂濃度を測定し、殺菌作用の強さとI₂濃度の関係について報告している¹⁷⁾。しかし、ヨウ素製剤は固形であり、溶かしたときに添加剤の影響で濁りが生じることから、吸光度法では正しく測定できない。I₂は脂溶性で、シリコン膜に分配しやすいという性質をもつ。Takikawaらは、シリコン膜で隔てた拡散セルを用いた方法を考案している¹⁸⁾。ドナー側にヨウ素溶液、リセプター側にヨウ化ナトリウム溶液を満ちし、透過したI₂の量を測定するというものである。これは、リセプター側のI₂の濃度とI₂の膜透過速度が比例するという原理に従う。著者らは、Takikawaらの方法を用いて、ヨウ素製剤からのI₂の放出性を比較した¹⁹⁾。ヨウ素製剤が滲出液に溶けた場合を想定して、見かけのヨウ素濃度を0.1% (w/v)に調製し、リン酸緩衝液中に放出されるI₂の濃度を測定した。カデキソマー・ヨウ素軟膏がもっとも高い値を示し、ヨウ素軟膏、ポビドンヨード・シュガーの順に低値を示した。カデキソマー・ヨウ素軟膏とポビドンヨード・シュガーでは、I₂の放出性に約9倍の差があった。高井らは、カデキソマー・ヨウ素軟膏が創傷部周囲の皮膚組織を黄色く着色することを報告しており、I₂が高濃度に創部に滞留し皮膚障害性を生じる可能性を指摘している²⁰⁾。高木らは、慢性創傷におけるヨウ素製剤の細菌制御効果について、カデキ

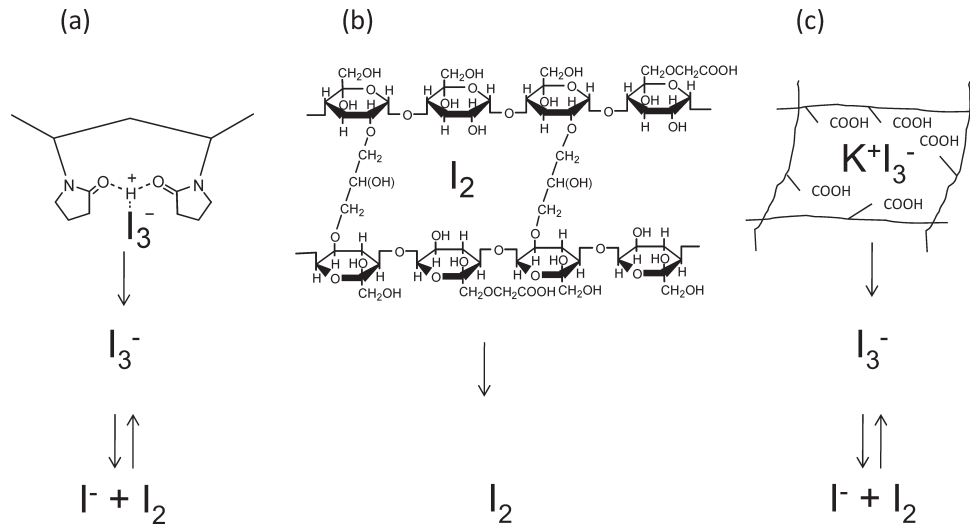


図1 ヨウ素製剤からのヨウ素の放出モデル (文献¹⁹⁾ より引用, 一部改変). (a) ポビドンヨード・シュガー, (b) カデキソマー・ヨウ素軟膏, (c) ヨウ素軟膏.

ソマー・ヨウ素軟膏とポビドンヨード・シュガーを比較し, カデキソマー・ヨウ素軟膏のほうが殺菌性に優れていると結論づけている²¹⁾. I_2 が高濃度で持続的に作用した結果であるとも解釈できる.

ヨウ素製剤の吸水性

金箱らが, ポビドンヨード・シュガーの吸水性についての最初の報告を行った²²⁾. 飽和硫酸カリウム水溶液を入れたデシケーター内に作製した相対湿度 97% の環境下における, 試料の質量増加を測定している. これは, 吸湿性を測定する方法である. この方法により, ポビドンヨード・シュガーでは, 持続性の高い吸水が得られている. 24 時間の吸水率は約 1 ml/g である. 対照として行った, カデキソマー・ヨウ素外用散の実験では, 0.2 ml/g 程度で吸水が頭打ちになった. 高山は, ポビドンヨード・シュガーの後発医薬品の吸水性について金箱らと同じ方法で比較し, 後発医薬品の中には先発医薬品よりも吸水性の劣るものがあることを示している^{23, 24)}.

金子らは, カデキソマー・ヨウ素軟膏の吸水性について報告している²⁵⁾. ネットに入れた試料を試験液に浸して 24 時間放置後, 沈殿物の容積を測定することにより, 吸水量を求めている. 24 時間の吸水量は, 最大 3.7 ml/g である.

樋掛らは, ヨウ素軟膏の吸水性について報告している¹⁶⁾. ガーゼにヨウ素軟膏を塗布し, 試験液に浸して 24 時間放置後, 試験液の減少量を測定することにより, 吸水量を求めている. 24 時間の吸水率は, 最大 7.3 ml/g である. 同法による, カデキソマー・ヨウ素軟膏の 24 時間の吸水率は 4.2 ml/g である.

軟膏類の吸水性の試験に関しては, 日本薬局方に製剤試

験法が規定されておらず, 製品によって測定の装置および試験液が異なっている. 正しく値を比較することができないため, 著者らは, 肉芽表面のモデルとしてフランツのセルに半透膜を挟んだ装置を使った吸水試験法を確立した¹⁹⁾. 類似の方法は, Shigeyama らが報告している²⁶⁾. 半透膜に軟膏を載せたときの累積吸水量を経時的に測定し, 吸水速度を比較すると, ポビドンヨード・シュガー > ヨウ素軟膏 > カデキソマー・ヨウ素軟膏の順に値が小さくなった (図 2).

ポビドンヨード・シュガーの先発医薬品と後発医薬品について, 本試験法で吸水性を弱酸性 (pH 6.8) 条件下で比較すると, 後発医薬品の中には先発医薬品にくらべて吸水性が約 30% 低下するものもあることがわかった. 本方法では, 吸水曲線から吸水機構を判定することも可能であ

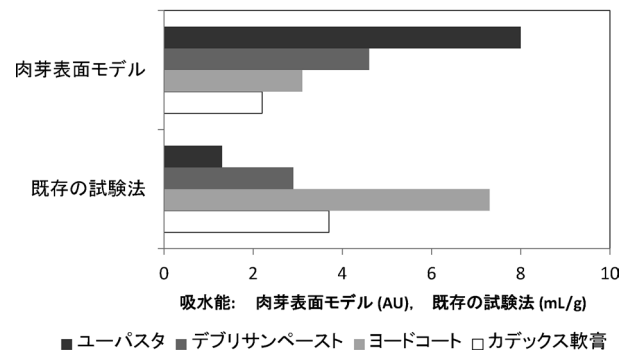


図2 ヨウ素製剤の吸水能 (値は文献^{16, 22, 25, 42)} より引用). ヨウ素製剤の吸水能について, 半透膜を用いた肉芽表面モデルによる吸水試験法と既存の吸水試験法で比較した. 測定原理が異なるため, 吸水能の単位が異なる. デブリサンペーストは, カデキソマーと類似化合物であるデキストラノマーで形成された吸水性ビーズを, マクロゴールに分散させた製剤である.

る。ポビドンヨード・シュガーは時間に対して累積吸水量が直線的に増加したのに対し、ヨウ素軟膏およびカデキソマー・ヨウ素軟膏では、時間の経過につれて吸水量が頭打ちを示す傾向が認められた。この結果は、吸水機構が異なることを示唆しており、前者はショ糖の浸透圧による能動的吸水、後者は高分子・ゲル内への拡散が律速となる受動的吸水であると考えられる(図3)²⁷⁾。能動的吸水には、創面から水分を積極的に吸い上げることにより創面を乾燥させる効果が期待される。一方、受動的吸水では、創面と基剤の間の水の移動が一種の平衡状態となり、創面に湿潤を保つ効果が期待される。

ヨウ素製剤の生物学的化学的反応性

ヨウ素製剤の創傷治癒に対する薬理学的作用については、ほとんど明らかにされていない。Lammeらは、ブタの皮膚欠損モデルに対して、カデキソマー・ヨウ素が表皮化の促進に寄与していることを示している²⁸⁾。Ohtaniらは、カデキソマー・ヨウ素の担体であるカデキソマーが、培養系でマクロファージにおけるIL-1 β 、IL-8、TNF- α およびVEGF産生を高めることにより、創傷治癒の促進に関与していることを報告している²⁹⁾。Brustolinらは、創傷モデルラットを用いて、カデキソマー・ヨウ素が創傷部の線維化を促進することを示している³⁰⁾。一方、Nakaoらは、ポビドンヨード・シュガーに含まれている白糖およびポビドンヨードの双方がヒト培養皮膚細胞に作用すると、 α -PAやTGF- α 、インテグリンが誘導されると報告している³¹⁾。著者らは、ヨウ素製剤に含まれているヨウ素の化学的形態が異なる(表2)ことに注目し、カデキソマー・ヨウ素およびポビドンヨードシュガーのレシチンおよびチロシンに対する反応性を評価した¹⁹⁾。リン酸緩衝食

塩水(pH 7.4)中で反応させると、カデキソマー・ヨウ素はレシチンに対して反応しやすいのに対して、ポビドンヨードシュガーはチロシンに対して反応しやすいことがわかった。脂溶性のI₂は脂質に分配しやすく、炭素鎖の不飽和結合と反応し、水溶性のI₃⁻は水中でHOI次亜ヨウ素酸を生じやすく、アミノ酸と反応すると考えられる。これは、ヨウ素の形態によって反応する標的が異なることを示唆している(表3)。

バイオフィームに対する効果

創傷の治癒を遅延させる要因として、バイオフィームがある。バイオフィームは、グリコカリックス(glycocalyx)で構成されており、細菌類がコロニーを形成しやすい環境を提供する³²⁾。CargillらおよびBrownらはそれぞれ、レジオネラ菌³³⁾および緑膿菌³⁴⁾に対するヨウ素の殺菌性が、バイオフィームの形成によって減弱することを示唆する報告を行った。ヨウ素はバイオフィームを破壊することはできないが、山崎らおよびAkiyamaらは、黄色ブドウ球菌から産生されるバイオフィームが、それぞれ白糖³⁵⁾および、カデキソマー³⁶⁾によって破壊されることを報告した。ポビドンヨード・シュガーおよびカデキソマー・ヨウ素は、バイオフィームを形成した黄色ブドウ球菌に対して効果を発揮することが示唆されている。一方、Tamらは、ポビドンヨードが低濃度で黄色ブドウ球菌のバイオフィームの形成に必要なGTF(glucosyltransferase)を抑制することを示した³⁷⁾。Oduwoleらは、ポビドンヨードによる黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成抑制効果が、icaADBCオペロンの転写活性の低下に関連していることを報告している³⁸⁾。

考 察

ヨウ素製剤(表1)は、感染・炎症、壊死組織、滲出液の制御を目的に使用することが推奨されている⁷⁾。感染は、病原性微生物が増殖し、発赤、腫脹、熱感、疼痛などの炎症症状がみられることを指す。感染に伴う炎症は、褥瘡の治癒阻害因子のひとつで、炎症症状が続いている限り肉芽形成の段階に移行できない。細菌増殖が一定以下の場合、明らかな炎症症状を伴わないことがある。これを臨界的定着(critical colonization)³⁹⁾という。悪臭、滲出液の増加、膿苔の付着、浮腫状の肉芽組織などにより判断される。臨界的定着に対する外用薬の臨床試験はないが、館らは、ヨ

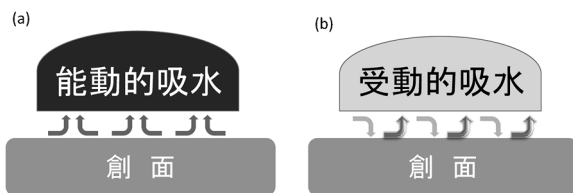


図3 基剤の吸水モデル(文献²⁷⁾より引用)。(a)能動的吸水:創面から積極的に水分を吸い上げ、創面を乾燥させる。(b)受動的吸水:創面上の過剰の水分が基剤内へ拡散し、創面には湿潤が保持される。

表3 ヨウ素の反応特性

分子種	物性	反応分子	想定される標的
I ₂	脂溶性	脂質	細胞膜
I ₃ ⁻	水溶性	アミノ酸	アルブミン、膜タンパク

ヨウ素製剤を用いて褥瘡創部の細菌数を減少させることにより、良好な肉芽形成が得られることを報告している⁴⁰⁾。臨界的定着にはバイオフィルムの形成も関与しており、ポビドンヨード・シュガーやカデキソマー・ヨウ素軟膏は、有効な製剤の候補に挙げられる。創傷部に I₂ を高濃度で放出するカデキソマー・ヨウ素軟膏には、より強い作用が期待できる。

損傷が皮下組織にまでおよぶ深い褥瘡は、壊死組織を伴うことが多い。壊死組織は感染の温床となる。付着している壊死組織は、物理的に取り除く必要がある。しかし、ヨウ素製剤には、壊死組織を分解除去する作用はない。小林らは、ポビドンヨード・シュガーを用いた場合、壊死組織が部分的に残存していても、褥瘡の治癒が総合的に進行することを報告している⁴¹⁾。ヨウ素製剤は、壊死組織の付着に伴う感染を制御することにより治癒を促進することが示唆される。

壊死組織や感染を伴う場合は一般に、滲出液が多くなる。余分な滲出液を吸収させる目的でヨウ素軟膏を用いると、肉芽が浮腫状になり¹²⁾、治癒が停滞する。受動的吸水による湿潤過多が、原因であると考えられる。カデキソマー・ヨウ素軟膏も同様である。滲出液が多い場合は、能動的吸水性を示すポビドンヨード・シュガーを用いるほうが良好な効果を期待できる⁴²⁾。

まとめ

ヨウ素は細胞毒性を有するため、ヨウ素製剤を創傷治療に用いることに対しては賛否両論がある。高濃度のヨウ素には、細胞毒性や殺菌性が認められる。しかし、ヨウ素製剤は、感染が疑われる創傷部に対しては、治癒を阻害しないことが明らかとなっている。低濃度のヨウ素には、細菌類の細胞機能を調節する作用があることもわかってきた。ヒトの皮膚細胞に対しても、低濃度のヨウ素の機能を明らかにすることにより、新しい治療法へと展開することが期待される。

文献

- 1) Shelanski HA and Shelanski MV. PVP-iodine: History, toxicity and therapeutic uses. *J. Int. Coll. Surg.* 1956; 25: 727-734.
- 2) Berkelman RL, Holland BW, and Anderson RL. Increased bactericidal activity of dilute preparations of povidone-iodine solutions. *J. Clin. Microbiol.* 1982; 15: 635-639.
- 3) Zamora JL. Chemical and microbiologic characteristics and toxicity of povidone-iodine solutions. *Am. J. Surg.* 1986; 151: 400-406.
- 4) Roberts SM, Severin GA, and Lavach JD. Antibacterial activity of dilute povidone-iodine solutions used for ocular surface disinfection in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1986; 47: 1207-1210.
- 5) Balin AK and Pratt L. Dilute povidone-iodine solutions inhibit human skin fibroblast growth. *Dermatol. Surg.* 2002;

- 28: 210-214.
- 6) Banwell H. What is the evidence for tissue regeneration impairment when using a formulation of PVP-I antiseptic on open wounds? *Dermatology* 2006; 212: 66-76.
- 7) 坪井良治, 田中マキ子, 門野岳史, 他. 褥瘡予防・管理ガイドライン (第3版). 褥瘡会誌 2012; 14: 165-226.
- 8) Knutson RA, Merbitz LA, Creekmore MA, et al. Use of sugar and povidone-iodine to enhance wound healing: Five year's experience. *South. Med. J.* 1981; 74: 1329-1335.
- 9) 白石 正, 邱竜祥, 高橋信明. 院内製剤および市販品ポビドンヨード・シュガー軟膏の安定性および殺菌効果の比較. *病院薬学* 1993; 19: 522-527.
- 10) Moberg S, Hoffman L, Grennett ML, et al. A randomized trial of cadexomer iodine in decubitus ulcers. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1983; 31: 462-465.
- 11) Bianchi J. Cadexomer-iodine in the treatment of venous leg ulcers: What is the evidence? *J. Wound Care* 2001; 10: 225-229.
- 12) 永井弥生, 天野博雄, 田子 修, 他. 褥瘡に対するヨードコート軟膏 0.9% の治療効果. *新薬と臨* 2010; 59: 1215-1223.
- 13) 立花隆夫, 藤井紀和, 若林麻記子, 他. 黄色期褥瘡に対する 0.9% ヨウ素含有軟膏の治療効果の検討. 褥瘡会誌 2010; 12: 513-519.
- 14) 黒崎美保, 能登ゆかり, 竹森 真, 他. カデックス軟膏 0.9% の殺菌作用及びヨウ素放出性について. *薬理と治療* 2001; 29: 839-847.
- 15) Zhou LH, Nahm WK, Badiavas E, et al. Slow release iodine preparation and wound healing: *in vitro* effects consistent with lack of *in vivo* toxicity in human chronic wounds. *Br. J. Dermatol.* 2002; 146: 365-374.
- 16) 樋掛早亜子, 小林勝則, 三輪泰司, 他. 褥瘡及び皮膚潰瘍治療薬 MRX-201 (ヨードコート軟膏 0.9%) の開発と製剤特性. *薬剤学* 2007; 67: 260-265.
- 17) Rodeheaver G, Bellamy W, Kody M, et al. Bactericidal activity and toxicity of iodine-containing solutions in wounds. *Arch. Surg.* 1982; 117: 181-186.
- 18) Takikawa K, Nakano M, and Arita T. Change in apparent permeability of iodine in the presence of polyvinylpyrrolidone. *Chem. Pharm. Bull.* 1978; 26: 874-879.
- 19) Noda Y, Fujii K, and Fujii S. Critical evaluation of cadexomer-iodine ointment and povidone-iodine sugar ointment. *Int. J. Pharm.* 2009; 372: 85-90.
- 20) 高井利浩, 野口まどか, 長野 徹, 他. ヨウ素・カデキソマー軟膏による褥瘡皮膚への着色. 褥瘡会誌 2004; 6: 176-179.
- 21) 高木誠司, 牧野太郎, 小坂正明, 他. 慢性創傷におけるヨウ素製剤の細菌制御効果 精製白糖・ポビドンヨードとカデキソマー・ヨウ素製剤との比較. 褥瘡会誌 2009; 11: 528-532.
- 22) 金箱 真, 稲木敏男. ユーバスタコーワの吸水作用. *医と薬学* 1994; 31: 1159-1162.
- 23) 高山幸三. 白糖・ポビドンヨード配合軟膏の製剤特性の比較について. *医と薬学* 2000; 43: 91-96.
- 24) 高山幸三. 処方改良ユーバスタコーワと類薬との製剤特性の比較. *医と薬学* 2005; 54: 827-832.
- 25) 金子哲男, 松本一騎, 古屋洋子, 他. カデックス軟膏 0.9% の物性及び配合変化に関する研究. *薬理と治療* 2001; 29: 603-610.
- 26) Shigeyama M, Ohgaya O, Takeuchi H, et al. Formulation design of ointment base suitable for healing of lesions in treatment of bedsores. *Chem. Pharm. Bull.* 2001; 49: 129-133.
- 27) 野田康弘. 外用薬の創面薬理学 基剤の「能動的吸水」と「受動的吸水」. 褥瘡会誌 2011; 13: 24-28.
- 28) Lamme EN, Gustafsson TO, and Middelkoop E. Cadexomer-

- iodine ointment shows stimulation of epidermal regeneration in experimental full-thickness wounds. Arch. Dermatol. Res. 1998; 290: 18-24.
- 29) Ohtani T, Mizuashi M, Ito Y, et al. Cadexomer as well as cadexomer iodine induces the production of proinflammatory cytokines and vascular endothelial growth factor by human macrophages. Exp. Dermatol. 2007; 16: 318-323.
 - 30) Brustolin EV, Skare TL, Nassif PA, et al. Wound healing under the effect of iodine cadexomer in rats. Acta Cir. Bras. 2012; 27: 874-879.
 - 31) Nakao H, Yamazaki M, Tsuboi R, et al. Mixture of sugar and povidone-iodine stimulates wound healing by activating keratinocytes and fibroblast functions. Arch. Dermatol. Res. 2006; 298: 175-182.
 - 32) Percival SL, Hill KE, Williams DW, et al. A review of the scientific evidence for biofilms in wounds. Wound Repair Regen. 2012; 20: 647-657.
 - 33) Cargill KL, Pyle BH, Sauer RL, et al. Effects of culture conditions and biofilm formation on the iodine susceptibility of *Legionella pneumophila*. Can. J. Microbiol. 1992; 38: 423-429.
 - 34) Brown ML and Gauthier JJ. Cell density and growth phase as factors in the resistance of a biofilm of *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) to iodine. Appl. Environ. Microbiol. 1993; 59: 2320-2322.
 - 35) 山崎 修, 秋山尚範, 大野貴司, 他. 黄色ブドウ球菌のバイオフィームに対する白糖・ポビドンヨード配合軟膏(ユーパスタ)の効果. Ther. Res. 2002; 23: 1619-1622.
 - 36) Akiyama H, Oono T, Saito M, et al. Assessment of cadexomer iodine against *Staphylococcus aureus* biofilm *in vivo* and *in vitro* using confocal laser scanning microscopy. J. Dermatol. 2004; 31: 529-534.
 - 37) Tam A, Shemesh M, Wormser U, et al. Effect of different iodine formulations on the expression and activity of *Strep-tococcus mutans* glucosyltransferase and fructosyltransferase in biofilm and planktonic environments. J. Antimicrob. Chemother. 2006; 57: 865-871.
 - 38) Oduwole KO, Glynn AA, Molony DC, et al. Anti-biofilm activity of sub-inhibitory povidone-iodine concentrations against *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus*. J. Orthop. Res. 2010; 28: 1252-1256.
 - 39) 立花隆夫. Critical colonizationとは. 臨皮 2009; 63: 42-46.
 - 40) 館 正弘. 褥瘡創部の細菌コントロール. 褥瘡会誌 2009; 11: 101-104.
 - 41) 小林 綾, 武藤里志, 千野賢一, 他. 『DESIGN ツール』を用いた褥瘡局所治療薬の薬効評価. 褥瘡会誌 2008; 10: 111-116.
 - 42) Noda Y and Fujii S. Critical role of water diffusion into matrix in external use iodine preparations. Int. J. Pharm. 2010; 394: 85-91.

External Use Iodine Preparations for Pressure Ulcers and Chronic Skin Ulcers

Yasuhiro NODA

School of Pharmacy, Kinjo Gakuin University,
2-1723 Omori, Moriyama-ku, Nagoya 463-8521, Japan

Abstract: External use iodine preparations have been used to control wound exudates, necrotic tissue, and infection on pressure ulcers and/or chronic skin ulcers. Povidone-iodine sugar ointment was developed first. Cadexomer-iodine ointment and iodine ointment were developed to improve water-absorbing property. Their bases are made of pharmaceutical additives having water-absorbing property and contain iodine. These ointments are medicines having the same effect on pressure ulcers as those in the guide-lines. Evaluation of these ointments by the unified test cleared the difference on water-absorbing property and that on iodine release. The water-absorbing property was distinguished by two processes. One is an active process. This mode of absorption may dehydrate the wound surface. The other is a passive process. This process may remove excess wound exudates from the wound surface while keeping the surface moist. Moreover, iodine not only disinfects but also affects functions of microbial cells in a diluted iodine condition. Iodine preparations seem to improve wounds and might affect functions of dermal cells to improve the wound healing process.

Key words: pressure ulcer, iodine preparation, water absorption, iodine release