

[原著論文]

褥瘡に対する白糖・ポビドンヨード配合軟膏の異なる2製剤の
治癒期間への影響鷺尾 彩菜^{*1} 高田 昂輔^{*1,*2} 山根 麗子^{*3} 島田 洋子^{*4}
大塚 尚治^{*5} 縄田 修一^{*1,*2} 佐々木忠徳^{*6}^{*1} 昭和大学横浜市北部病院薬剤部^{*2} 昭和大学薬学部病院薬剤学講座^{*3} 昭和大学横浜市北部病院看護部^{*4} 昭和大学横浜市北部病院皮膚科^{*5} 昭和大学横浜市北部病院形成外科^{*6} 昭和大学統括薬剤部

(2021年8月21日受理)

【要旨】 終末期がん患者の褥瘡は、患者のQOL (Quality of Life) を低下させ、治療期間が延長すると介護者の負担につながり、経済的負担も増すため、早期の治癒が必要である。褥瘡治療薬の白糖・ポビドンヨード配合軟膏は、製剤によって基剤や添加物が異なるため滲出液の吸水作用に違いがある。しかし、この違いが治癒期間に影響を及ぼすかどうかは明確でない。そこで、基剤・添加物の異なるユーパスタ[®]コーワ軟膏 (興和株式会社, 以下、先発品 A) とメイスパン[®]配合軟膏 (Meiji Seika ファルマ株式会社, 以下、後発品 B) の違いによる褥瘡治癒への影響を検討した。白糖・ポビドンヨード配合軟膏の先発品 A を使用した患者 38 例と後発品 B を使用した患者 39 例における外用剤の投与期間、治癒期間を後方視的にカルテ調査した。投与期間は先発品 A 7 日間 (1-64 日間)、後発品 B 11 日間 (3-210 日間)、治癒期間は先発品 A 14 日間 (1-64 日間)、後発品 B 15 日間 (3-218 日間) で、有意差は認められなかった。白糖・ポビドンヨード配合軟膏の先発品 A と後発品 B の治癒期間は同等であることを示唆した。

キーワード：褥瘡, 白糖・ポビドンヨード配合軟膏, 後発品, 水溶性基剤, 終末期がん

緒 言

褥瘡は活動の低下している高齢者に高頻度で発生するだけでなく、若年者においても術後の体動困難によって発生し、誰にでも生じうる疾患である。2016年の国内の病院における褥瘡有病率は0.80～2.81%であるが、施設外発生褥瘡の増加により褥瘡有病率は上昇している¹⁾。さらに、終末期がん患者の褥瘡発生率は栄養状態の低下や疼痛による行動制限などの理由によって、他疾患の入院患者における褥瘡発生率よりも大きく上回るとの報告がある^{2,3)}。

褥瘡の発生メカニズムは、身体に加わった外力によって、骨と皮膚表層の間の軟部組織の血流が低下あるいは停止する。その状況が一定時間持続されると、組織は不可逆的な阻血性障害に陥ることで褥瘡となる⁴⁾。

終末期がん患者の褥瘡は十分に発生予防を行っても発生する場合があります。褥瘡治療に難渋すると、患者に身体的、精神的な負担だけでなく、経済的にも負担が生じるため、早期の治癒を目指す必要がある。褥瘡の治療には、保存的治療、物理療法および外科的治療がある⁴⁾。その中でも外

用剤や創傷被覆材を使用する保存的治療では、褥瘡部位の状態に応じた適切な外用剤や創傷被覆材を選択する必要がある。特に、滲出液の多い褥瘡に対しては、創部の滲出液を吸水する外用剤を選択し、滲出液をコントロールすることが重要である⁴⁾。外用剤の基剤の特性を活かして水分コントロールを行い、病態に合わせて湿潤環境を調節すると、治癒日数が有意に短くなることが報告された⁵⁾。

白糖・ポビドンヨード配合軟膏は肉芽形成促進作用と滲出液の吸水作用、殺菌作用を有する薬剤であり、感染の制御や滲出液の多い褥瘡に頻用される⁶⁾。白糖・ポビドンヨード配合軟膏の吸水作用は、主成分である白糖と水溶性基剤であるマクロゴールによる。また、白糖・ポビドンヨード配合軟膏の主成分であるポビドンヨードは、水溶液中で遊離ヨウ素を放出し、その遊離ヨウ素が殺菌作用を示す。外用剤の先発品と後発品は、主成分が同一であっても、製剤ごとに基剤および添加物の組成は異なる。白糖・ポビドンヨード配合軟膏は、先行研究の非臨床試験において、先発品は後発品と比較して吸水作用が高いことが報告されている⁷⁾。この報告では、相対湿度97%のガラスデンキケター中に異なる白糖・ポビドンヨード配合軟膏3種類を放置して吸水率を測定したところ、先発品と後発品で吸水率が約2%異なるという結果であった。他の先行研究

においても、肉芽表面のモデルとしてフランツセルに半透膜を挟んだ装置を用いて、基剤および添加物の異なる白糖・ポビドンヨード配合軟膏6種類の吸水作用を比較したところ、最大で約26%異なると報告されている⁸⁾。

しかしながら現状では、基剤や添加物の違いによる吸水作用の差が、褥瘡治療の治癒期間に影響を及ぼすか否かは明らかとなっていない。そこで本研究では、先発品と後発品において、基剤や添加物の違いによる吸水作用の差が褥瘡治癒に与える影響を検討することを目的とした。

方 法

1. 対 象

昭和大学横浜市北部病院（以下、当院）に入院し、ユーパスタ[®]コーワ軟膏（興和株式会社、以下、先発品A）とメイスパン[®]配合軟膏（Meiji Seika ファルマ株式会社、以下、後発品B）を処方された褥瘡患者のうち、DESIGN-R^{®9)}の評価がカルテに記載されている患者とした。先発品Aと後発品Bの組成は表1に示した。なお、当院入院中に褥瘡が治癒しなかった患者は対象から除外した。

2. 調査期間

先発品Aは2013年7月から2015年6月、後発品Bは2016年8月から2018年7月に処方された患者とした。

3. 調査項目

患者背景としての調査項目は、年齢、性別、褥瘡部位、発生場所（院内もしくは院外）、血中アルブミン値（Alb）、血中ヘモグロビン値（Hb）、Performance status（PS）、既往歴（悪性腫瘍、心血管疾患の有無）、DESIGN-R[®]の評価点、および処置回数とした。

なお、複数カ所の褥瘡を併発している患者は、1カ所につき1症例として評価した。

4. 評価項目

評価項目は、白糖・ポビドンヨード配合軟膏の投与期間および褥瘡の治癒期間とした。投与期間は白糖・ポビドン

ヨード配合軟膏開始日から塗布中止日までの期間とした。治癒期間は白糖・ポビドンヨード配合軟膏開始日から褥瘡部位が上皮化するまでの期間とした。また、吸水作用の影響が大きいと考えられる滲出液の多いDESIGN-R[®]のe3および、E6に該当する患者のみを対象として、先発品Aと後発品Bの投与期間ならびに治癒期間についても比較検討を実施した。

5. 倫理的配慮

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき、昭和大学横浜市北部病院における当院臨床試験審査委員会（17H087）の承認を得て実施した。

6. 統計解析

統計解析は、JMP[®] Pro 14.0.0（SAS Institute Inc., Cary NC, USA）を使用した。連続尺度の比較は、Wilcoxon順位検定を用いた。名義尺度の比較は χ^2 検定を用いた。 p 値はすべて両側検定により、有意水準を0.05未満とした。

結 果

1. 患者背景

先発品Aを使用した患者は32人、38例、後発品Bを使用した患者は33人、39例であった（図1）。先発品Aを使用した患者で、2カ所の褥瘡を有している患者は4人、3カ所の褥瘡を有している患者は1人であった。後発品Bを使用した患者で、2カ所の褥瘡を有している患者は4人、3カ所の褥瘡を有している患者は1人であった。患者背景を表2に示した。年齢、性別、発生部位、発生場所は両群間において、有意差は認められなかった。また、治療に影響があると考えられる、Alb、PS、悪性腫瘍と心血管疾患の有無、DESIGN-R[®]にも、両群間に有意差は認められなかった。処置回数はすべて1日1回であった。

DESIGN-R[®]の合計点が9点以下の患者は、先発品A 19例、後発品B 20例であり、その中で1カ月未満に治癒した患者は先発品A 15例（78.9%）、後発品B 18例（90%）

表1 製剤の成分

	先発品A	後発品B
主薬	・精製白糖 700 mg/g ・ポビドンヨード 30 mg/g	・精製白糖 700 mg/g ・ポビドンヨード 30 mg/g
基剤	・マクロゴール 400	・マクロゴール 400 ・マクロゴール 1540
添加物	・グリセリン ・ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール ・ヨウ化カリウム ・ペクチン ・水添大豆リン脂質 ・クエン酸 ・水酸化ナトリウム	・濃グリセリン ・ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール ・プルラン ・ヨウ化カリウム ・カルボキシビニルポリマー ・尿素 ・水酸化ナトリウム ・塩酸

であった。DESIGN-R[®]の合計点が18点以下は、先発品A 33例、後発品B 35例であり、その中で3カ月未満に治癒した患者は先発品A 33例 (100%)、後発品B 35例

(100%)であった (表3)。

2. 投与期間・治癒期間

投与期間は、先発品A 中央値7.0日間 (1-64日間)、後発品B 中央値11.0日間 (3-210日間)であり、有意差は認められなかった ($p = 0.72$) (表4)。治癒期間は、先発品A 中央値14.0日間 (1-64日間)、後発品B 中央値15.0日間 (3-218日間)であり、有意差は認められなかった ($p = 1.00$) (表4)。滲出液の多いe3, E6に該当する患者における投与期間は、先発品A 中央値12.5日間 (3-64日間)、後発品B 中央値13.0日間 (3-210日間)であり、有意差は認められなかった ($p = 0.93$) (表5)。治癒期間は、先発品A 中央値20.0日間 (4-64日間)、後発品B 中央値21.0日間 (3-218日間)であり、有意差は認められなかった ($p = 0.60$) (表5)。

後発品Bで治癒期間218日間の患者は、DESIGN-R[®]の肉芽組織G4、壊死組織N3、ポケットP9であり、これらの項目が重度であった。なお、深さは判定不能であり、その他の項目は軽度であった。

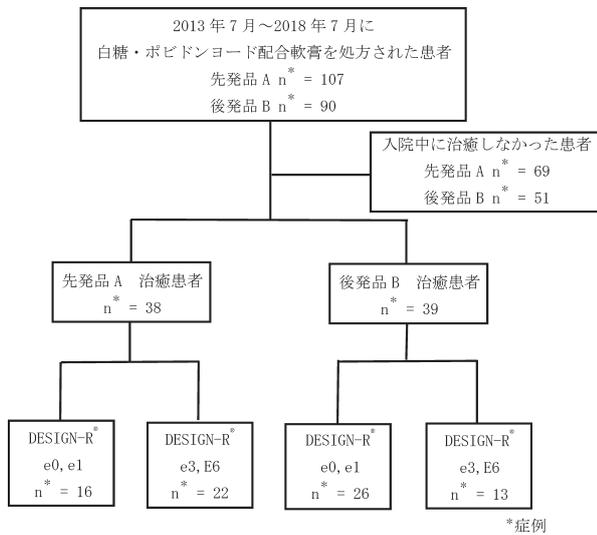


図1 e0：滲出液なし，e1：滲出液少量，e3：滲出液中等量，E6：滲出液多量。

表2 患者背景

	先発品A n = 38	後発品B n = 39
年齢 (歳)*	75 (33-91)	76 (37-90)
性別 (例)	男/女 19/19	19/20
部位 (例)	仙骨部 踵部 大転子部 その他 18 1 2 17	13 2 4 20
発生場所 (例)	院外/院内 19/19	11/28
Alb (g/dL)*	2.8 (1.4-3.9)	2.8 (1.1-4.4)
Hb (g/dL)*	10.8 (5.1-12.4)	10.4 (6.0-15.1)
PS (例)	1・2 3・4 3 35	4 35
悪性腫瘍 (例)	あり/なし 13/25	13/26
心血管疾患 (例)	あり/なし 8/30	7/32
DESIGN-R [®] *	9.5 (3-25)	9.0 (0-27)
処置回数 (回/日)*	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)

*中央値 (範囲)。

表3 DESIGN-R[®]の合計点と褥瘡治癒予測妥当性

DESIGN-R [®] 合計点	治癒期間	先発品A n = 38	後発品B n = 39
9点以下 (例)		19	20
	1カ月未満 (例)	15 (78.9%)	18 (90.0%)
	1カ月以上 (例)	4 (21.1%)	2 (10.0%)
18点以下 (例)		33	35
	3カ月未満 (例)	33 (100%)	35 (100%)
	3カ月以上 (例)	0 (0%)	0 (0%)

表4 全対象患者における評価項目

	先発品 A n = 38	後発品 B n = 39	p
投与期間 (日)*	7.0 (1-64)	11.0 (3-210)	0.72
治癒期間 (日)*	14.0 (1-64)	15.0 (3-218)	1.00

*中央値.

表5 e3, E6 患者における評価項目

	先発品 A n = 22	後発品 B n = 13	p
投与期間 (日)*	12.5 (3-64)	13.0 (3-210)	0.93
治癒期間 (日)*	20.0 (4-64)	21.0 (3-218)	0.60

*中央値.

考 察

吸水作用に違いのある白糖・ポビドンヨード配合軟膏の先発品 A と後発品 B を比較した結果、投与期間および褥瘡の治癒期間には差がないことが示された。さらに、吸水作用の影響が特に大きい e3, E6 患者においても、先発品 A と後発品 B の投与期間および治癒期間のいずれも有意差は認められなかった。治癒期間の妥当性については、先行研究における NPUAP (National Pressure Ulcer Advisory Panel) による重症度分類から予測されることが多い。一方、DESIGN-R[®]は、褥瘡の重症度分類、治癒形態の数量化、項目ごとの治療への介入、かつ創部の変化をモニタリングでき、日本発のツールとして考案された¹⁰⁾。そこで、当院でも日常診療では、褥瘡アセスメントツールとして、DESIGN-R[®]は汎用されている。DESIGN-R[®]の合計点が9点以下であれば1カ月未満に治癒する割合は78.8%、18点以下であれば3カ月未満に治癒する割合は63.9%であると報告¹¹⁾されている。この報告では、カットオフ値として、DESIGN-R[®]の合計点が9点以下であれば1カ月未満で治癒、18点以下であれば3カ月未満で治癒する目安となる。本研究の先発品 A では DESIGN-R[®]の合計点が9点以下で1カ月未満の治癒する割合は78.9%、18点以下で3カ月未満の治癒する割合は100%であった。後発品 B では、DESIGN-R[®]の合計点が9点以下で1カ月未満に治癒する割合は90.0%、18点以下で3カ月未満に治癒する割合は100%であったため、先行研究の報告¹¹⁾と本研究の治癒期間に差はなく、先行研究と同等の評価が行われていると考えられた。

吉川らの先行研究によると、白糖・ポビドンヨード配合軟膏の先発品群は、後発品群と比較して、褥瘡部位の深

さ、大きさ、肉芽組織、および壊死組織について重度から軽度に変化した割合が多かった¹²⁾。本研究では、創部の評価だけでなく、褥瘡治療全体を考慮した褥瘡治癒期間を評価項目とした。よって、褥瘡治癒過程において、創部の評価では先発品と比較して後発品が劣っている可能性が考えられるが、褥瘡治療全体を考慮した治癒期間においては、先発品と後発品では差がないと考えられる。

褥瘡治療は、壊死組織の除去、滲出液管理、感染制御が重要である。特に滲出液管理は、過剰な滲出液により、創部の治癒が遅延することが報告されており、特に重要である⁴⁾。白糖・ポビドンヨード配合軟膏の非臨床試験では、基剤および、添加物の違いによって吸水作用が異なるとの報告がある^{7, 8)}。その理由として、製剤ごとに基剤のマクロゴールの分子量が異なるため、吸水作用に差が生じたと考えられる。先発品 A または後発品 B においてもマクロゴールの種類が異なるため、吸水作用は異なる。しかし、吸水作用の差は、本研究では褥瘡治療の治癒期間に影響しなかったと考えられる。この理由として、基礎研究での両製剤間の吸水作用の違いには、褥瘡部位の治癒期間に影響するほどの差がなかった可能性が考えられる。

褥瘡部位の湿潤環境に対する両製剤の吸水作用の影響について考察する。軟膏の大部分を占める基剤、および添加物が褥瘡部位の湿潤環境をコントロールできることが報告されている¹³⁾。これは、軟膏は褥瘡部位から水分を吸水した後、軟膏が融解し¹⁴⁾、その水分を創傷被覆材へ移行させる作用があるためである¹⁵⁾。また、創傷被覆材は、湿潤環境を維持して創傷治癒に最適な環境を提供する医療材料であり、褥瘡部位の状態や滲出液量によって使い分けが必要がある。以上のことから、先発品 A および後発品 B の吸水作用は、創傷被覆材の効果と相加的に治癒期間に影響していると考えられる。

次に、患者の基礎疾患や栄養状態の違いが褥瘡治療の治癒期間に影響を及ぼすことが報告されている⁶⁾。また、悪性腫瘍、心血管疾患は褥瘡治癒を遅延させる因子となることが報告されている^{16, 17)}。本研究では、両製剤を比較するうえで栄養状態の指標である Alb や Hb に有意差はなかった。また、患者の年齢、PS、発生部位、悪性腫瘍や心血管疾患の罹患割合などの患者背景に有意差はなかった。悪性腫瘍患者に関して、抗悪性腫瘍薬、術後期などの影響により、治癒期間に影響することが考えられる。しかし、本調査では、手術や抗悪性腫瘍薬による積極的な治療を行った患者はいなかったため、治癒期間への影響はなかったと考えられる。以上から、患者の背景因子がどちらかの製剤の治癒期間に影響した可能性は低いと考えられる。

本研究には限界が存在する。調査期間において、先発品 A と後発品 B の使用時期が異なっている点である。使用時期により、褥瘡の処置方法や先に述べた使用する創傷被

覆材の変更などが治癒期間に影響を及ぼした可能性は否定できない。しかし、当院における褥瘡患者は、全例褥瘡対策チームが介入している。また、調査期間の褥瘡対策チームのメンバーは同一である。さらに、褥瘡対策チームの治療方針は、「褥瘡予防・管理ガイドライン」⁴⁾に準じて実施しており、使用期間の違いによる治癒期間への影響は少ないと考えられる。また、後発品は製剤ごとに基剤が異なり、先発品に比較して後発品は、5～26%の範囲で吸水率が異なる⁸⁾。そのため、基剤による治癒期間の違いを多角的に検討するには、他の後発品でも同様に比較する必要がある。

本研究では、褥瘡治療の治癒期間は、先発品Aと後発品Bの2製剤間で違いは認められなかった。白糖・ポビドンヨード配合軟膏は、先発品と後発品で基剤や添加物が異なることで、軟膏塗布のしやすさや融解後の性状も異なる。この特性を活かして、薬剤費、療養環境の違い、医療者や介護者など処置をする人の簡便さ、軟膏処置時の疼痛などによる患者の負担を考慮して薬剤を選択することで、治癒期間に影響なく褥瘡を有する終末期がん患者のQOL向上につなげることができると考えられる。

利益相反：報告すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 紺家千津子, 志渡晃一, 安部正敏, 他. 療養場所別自乗関連褥瘡と医療関連機器圧迫創傷を併せた「褥瘡」の有病率, 有病者の特徴, 部位, 重症度. 褥瘡会誌 2018; 20: 423-445.
- 2) 藤岡正樹, 田崎 公. 褥瘡対策施行後の褥瘡発生 237 例の検討. 褥瘡会誌 2006; 8: 49-53.
- 3) 三木 仁, 住友美智子, 加藤三貴, 他. 末期がん患者においても DESIGN-R による褥瘡治癒予測は可能か? 一比較的軽症の褥瘡はほぼ予定通りに治癒する一. 四国医誌 2012; 68: 245-250.
- 4) 門野岳史, 古田勝経, 永井弥生, 他. 褥瘡予防・管理ガイドライン (第4版). 褥瘡会誌 2015; 17: 487-557.
- 5) Furuta K, Mizokami F, Sasaki H, et al. Active topical therapy by “Furuta method” for effective pressure ulcer treatment: A retrospective study. J. Pharm. Health Care Sci. 2015; 1: 21.
- 6) 藤原 浩, 磯貝善蔵, 入澤亮吉, 他. 創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン—2: 褥瘡診療ガイドライン. 日皮会誌 2017; 127: 1689-1744.
- 7) 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. 医学と薬学 2000; 43: 91-96.
- 8) Noda Y and Fujii S. Critical role of water diffusion into matrix in external use iodine preparations. Int. J. Pharm. 2010; 394: 85-91.
- 9) 立花隆夫, 松井優子, 須釜淳子, 他. 学術教育委員会報告—DESIGN 改定について. 褥瘡会誌 2008; 10: 586-596.
- 10) 森口隆彦, 宮地良樹, 真田弘美, 他. 「DESIGN」—褥瘡の新しい重症度分類と経過評価のツール—. 褥瘡会誌 2002; 4: 1-7.
- 11) 古江増隆, 真田弘美, 立花隆夫, 他. 第3期学術教育委員会報告—DESIGN-R 合計点の褥瘡治癒に対する予測妥当性. 褥瘡会誌 2010; 12: 141-147.
- 12) 吉川奈都子, 山本実佳, 黒田 幸, 他. 精製白糖・ポビドンヨード配合製剤の先発医薬品と一後発医薬品についての検討. 褥瘡会誌 2017; 19: 137-143.
- 13) 古田勝経. 褥瘡治療薬: 外用薬の選び方・使い方. 褥瘡会誌 2009; 11: 92-100.
- 14) Knutson RA, Merbitz LA, Creekmore MA, et al. Use of sugar and povidone-iodine to enhance wound healing: Five years' experience. South. Med. J. 1981; 74: 1329-1335.
- 15) 高山幸三. 処方改良ユーバスタコーワと類似との製剤特性の比較. 医学と薬学 2005; 54: 827-832.
- 16) Jones KR and Fennie K. Factors influencing pressure ulcer healing in adults over 50: An exploratory study. J. Am. Med. Dir. Assoc. 2007; 8: 378-387.
- 17) McNees P and Meneses KD. Pressure ulcers and other chronic wounds in patients with and patients without cancer: A retrospective, comparative analysis of healing patterns. Ostomy Wound Manage. 2008; 53: 70-78.

Effects of Two Different Formulations of Povidone-Iodine Sugar Ointment on Healing Period for Pressure Ulcers

Sana WASHIO,^{*1} Kosuke TAKATA,^{*1,*2} Reiko YAMANE,^{*3}
Yoko SHIMADA,^{*4} Takaharu OTSUKA,^{*5} Shuichi NAWATA,^{*1,*2} and
Tadanori SASAKI^{*6}

^{*1} Department of Pharmacy, Showa University Northern Yokohama Hospital,
35-1 Chigasakichuo, Tsuzuki-ku, Yokohama, Kanagawa 224-8503, Japan

^{*2} Department of Hospital Pharmaceutics, School of Pharmacy, Showa University,
1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8555, Japan

^{*3} Department of Nursing, Showa University Northern Yokohama Hospital,
35-1 Chigasakichuo, Tsuzuki-ku, Yokohama, Kanagawa 224-8503, Japan

^{*4} Department of Dermatology, Showa University Northern Yokohama Hospital,
35-1 Chigasakichuo, Tsuzuki-ku, Yokohama, Kanagawa 224-8503, Japan

^{*5} Department of Plastic Surgery, Showa University Northern Yokohama Hospital,
35-1 Chigasakichuo, Tsuzuki-ku, Yokohama, Kanagawa 224-8503, Japan

^{*6} General pharmacy department, Showa University,
1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8555, Japan

Abstract: Pressure ulcers may develop in patients with terminal cancer even with sufficient prophylaxis. Pressure ulcers are treated with topical agents. Ointments containing sucrose and povidone-iodine contain different bases and additives depending on the formulation; thus, they have different properties in terms of exudate absorption. However, the healing period of these differences is unclear. We examined the healing period of different formulations of povidone-iodine sugar ointment on pressure ulcers. We compared U-PASTA[®] KOWA Ointment (Kowa Company, Ltd.; hereinafter, referred to as original medicine A) and MEISPAN[®] COMBINATION OINTMENT (Meiji Seika Pharma Co., Ltd.; hereinafter, referred to as generic medicine B), which had different clinical effects. We developed a retrospective chart to examine the duration of topical agent administration and the healing period of pressure ulcers in 38 patients who used original medicine A and 39 patients who used generic medicine B. The median treatment period was 7 days (1-64 days) for original medicine A and 11 days (3-210 days) for generic medicine B. The median healing period was 14 days (1-64 days) for original medicine A and 15 days (3-218 days) for generic medicine B. No significant difference was observed in terms of the duration of administration and healing period. Therefore, the healing period of original medicine A and generic medicine B were equivalent.

Key words: pressure ulcers, povidone-iodine sugar ointment, generic medicine, water-soluble base, terminal cancer