

<皮膚科>

①熱傷診療ガイドライン 5.局所治療 2)外用薬

②間所直樹

③

④創傷・熱傷ガイドライン

⑤第1版 P268-276

創傷・熱傷 ガイドライン

日本皮膚科学会
創傷・熱傷ガイドライン策定委員会 ―●編

外用薬

CQ22

広範囲Ⅲ度熱傷にスルファジアジン銀外用は有用か？

推奨度
B

広範囲Ⅲ度熱傷にはスルファジアジン銀外用を推奨する。

● 解説

- Ⅲ度熱傷に対するスルファジアジン銀の外用に関しては、有効性を示した非ランダム化比較試験が2編^{1,2)}あり、エビデンスレベルⅢである。広範囲Ⅲ度熱傷における外用治療の主目的は外科的デブリードマンが施行されるまでの間、創面よりの感染を予防することにあるが、スルファジアジン銀はわが国、海外ともに熱傷治療に広く使用されており優れた抗菌作用を示す報告が複数存在している。また、乳剤性基剤のため広範囲に外用しやすいことなどを考慮し、推奨度Bとした。
- Peggらは種々の程度の熱傷患者に対し、スルファジアジン銀治療群314例、Maphenide（本邦未発売）治療群156例、対照群としてゲンタマイシン硫酸塩などで治療された歴史対照175例を含めた非ランダム化比較試験¹⁾を行い、スルファジアジン銀治療群は対照群、Maphenide治療群と比較して死亡率、細菌培養の陽性率、並びに細菌培養における緑膿菌、ブドウ球菌、プロテウス、カンジダの検出率が有意に低下していたと報告している。わが国では大山らにより Artz の基準に準じた中等症から重症の熱傷患者31例に対して、スルファジアジン銀とゲンタマイシン硫酸塩の効果を検討した非ランダム化比較試験²⁾が行われており、スルファジアジン銀はクレブシエラ、セラチア、他のグラム陰性菌、カンジダなどに対して高い有効性を示したと報告している。
- 小野らは熱傷創より分離される細菌のうち、経時的に緑膿菌の検出率が高くなること

から緑膿菌に対する各種抗菌薬の MIC (minimum inhibitory concentration) を検討している。これによるとスルファジアジン銀と Maphenide には耐性株が認められなかったことから、これら 2 剤を熱傷創の局所抗菌薬として推奨している³⁾。また、由良らは緑膿菌に対するスルファジアジン銀の耐性獲得試験、殺菌能試験を行い、耐性が生じにくいこと、良好な殺菌能を有することを報告している⁴⁾。一方でスルファジアジン銀を含む銀製剤に抵抗性を示す感染症の報告⁵⁾もなされている。Li らの報告⁶⁾では、低濃度の銀の存在下で銀に対する細菌の抵抗性が獲得されることが示されており、Atiyeh らは十分な濃度では銀に対する抵抗性を生じないが、MIC に近い低濃度では抵抗性が生じ得るため創部に適切な銀濃度を維持する必要性を指摘している⁷⁾。また、多量の滲出液を伴う広範囲熱傷ではスルファジアジン銀が失活し、その効果が著しく低下するとの報告⁸⁾もあり、このような状況下では複数回の外用を考慮すべきである。

- スルファジアジン銀は乳剤性基剤のため高い組織浸透力を有し、壊死組織の自己融解を促進させることで壊死組織除去効果が期待できる (熱傷 [CQ23] を参照)。
- スルファジアジン銀の副作用として白血球減少、メトヘモグロビン血症、銀の沈着、サルファ剤に対するアレルギー反応などが報告されている。特に広範囲の熱傷創にスルファジアジン銀を外用する際には、これら副作用の発現に十分な注意が必要と考えられる。なお、白血球減少に関しては他の外用薬でもみられることがあり、スルファジアジン銀に特異的な副作用とみなすべきではないとの意見がある⁹⁾。また、銀の細胞毒性が創傷治癒を遅らせるため、採皮創や浅達性Ⅱ度熱傷など表皮角化細胞が活発に増殖している創部では極力スルファジアジン銀は使用すべきではないとの意見もある⁷⁾。

【文献】

- 1) Pegg SP, Ramsay K, Meldrum L, et al. Clinical comparison of maphenide and silver sulfadiazine. *Scand J Plast Reconstr Surg*, 1979; 13: 95-101. (エビデンスレベルⅢ)
- 2) 大山勝郎. 熱傷創に対する silver sulfadiazine cream (T-107) と Gentamycin 軟膏の比較検討. *熱傷*, 1980; 6: 87-96. (エビデンスレベルⅢ)
- 3) 小野一郎, 大浦武彦, 真部正志, ほか. 熱傷患者に対する軟膏療法について—silver sulfadiazine cream と他剤との比較—. *熱傷*, 1982; 8: 3-12. (エビデンスレベルⅥ)
- 4) 由良二郎, 安藤正英, 石川 周. Silver sulfadiazine (T107) の褥瘡, 慢性皮膚潰瘍に対する臨床評価—二重盲検法による placebo との比較検討—. *Chemotherapy*, 1984; 32: 208-222.
- 5) Hegggers JP, Robson MC. The emergence of silver sulphadiazine-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Burns*, 1979; 5: 184-187.
- 6) Li XZ, Nikaido H, Williams KE. Silver-resistant mutants of *Escherichia coli* display active efflux of Ag⁺ and are deficient in Silver Sulfadiazine. *J Bacteriol*, 1997; 179: 6127-6132. (エビデンスレベルⅥ)
- 7) Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN, et al. Effect of silver on burn wound infection control and healing Review of the literature. *Burns*, 2007; 33: 139-148. (エビデンスレベルⅤ)
- 8) Hoffmann S. Silver sulfadiazine: An antibacterial agent for topical use in burns. *Scand J Plast Reconstr Surg*, 1984; 18: 119-126. (エビデンスレベルⅤ)
- 9) Frederick W. The Side Effect of silver sulphadiazine. *J Burn Care Res*, 2009; 30: 464-470. (エビデンスレベルⅤ)

小範囲Ⅲ度熱傷の壊死組織を除去するためにどのような外用薬を用いればよいか？

推奨度
C1

小範囲Ⅲ度熱傷に対し、壊死組織除去を目的とした外用薬としてプロメライン、カデキソマー・ヨウ素、デキストラノマー、スルファジアジン銀を選択肢の1つとして推奨する。

◎ 解説

- プロメラインについてはⅢ度熱傷に対する壊死組織除去効果を検討したランダム化比較試験¹⁾が1編あり、エビデンスレベルⅡであるが、他剤と同程度の効果であり、また乾燥した創では効果が劣るため推奨度C1とした。
- デキストラノマー、カデキソマー・ヨウ素に関しては、熱傷潰瘍を含む各種皮膚潰瘍を対象とした非ランダム化比較試験^{2,3)}、症例集積研究⁴⁾があり、エビデンスレベルⅢ、Ⅴである。これらの報告では壊死組織除去効果を含む高い改善率を示しているが、熱傷に特化した報告ではなく症例数も少ない。なお、いずれも滲出液の多い創が適応となるが、滲出液が乏しい時は創面が乾燥してかえって創傷治癒を遷延させる可能性があるため注意が必要である⁵⁾。
- スルファジアジン銀については褥瘡に関するエキスパートオピニオン^{3,4)}以外に壊死組織除去効果を検討した論文はなく、エビデンスレベルⅥである。しかし、スルファジアジン銀は熱傷に対する使用経験が多く感染予防効果も期待できる(熱傷 [CQ22] を参照)。
- 幼牛血液抽出物含有軟膏についてはⅢ度熱傷に対する有用性を示したランダム化比較試験⁶⁾が1編あり、エビデンスレベルⅡである。しかし、本剤は1963年に製造、承認された薬剤であり、近年は使用される頻度が非常に低いことから推奨度評価は行わなかった。
- フラジオマイシン硫酸塩・結晶トリプシンの壊死組織除去効果に関してはエキスパートオピニオンしかなく、エビデンスレベルⅥである。本剤も1962年に製造、承認された薬剤であり、近年は使用される頻度が非常に低いことから推奨度評価は行わなかった。
- 安西らは33例の深達性Ⅱ度ないしⅢ度熱傷患者(受傷後7~10日)に対し、プロメラインと不活性化されたプロメラインを同基剤に混合したプラセボを使用したランダム化比較試験¹⁾を行っている。この報告では同一患者の創面を二分して実薬と偽薬とを外用し、壊死組織の融解度、出血、疼痛を評価しており、Ⅲ度熱傷患者では壊死組織除去効果において実薬が有意に優れていたと報告している。その他、プロメラインの有用性を報告した症例報告は多数存在する。小川らは熱傷潰瘍28例を含む潰瘍に対するプロメラインの壊死組織除去効果を検討し、熱傷潰瘍においては86%の有用率が得られたと報告している⁷⁾。プロメラインを使用する場合には、疼痛が高頻度に発生することに注意を払う。吸水性の高いマクロゴール基剤のため、滲出液の減少

や創面水分量の低下時には壊死組織の除去作用が減弱するので注意する⁵⁾。

- スルファジアジン銀は水分含有量の多い乳剤性基剤を有し、基剤の浸透特性により壊死組織の軟化・融解が生じることで、創面の清浄化作用を発揮するとされる⁸⁾。ただし滲出液が多い時は創面の浮腫を来す恐れがある、ポビドンヨードと併用すると効力が低下する、他剤との併用、特に外皮用酵素製剤との併用は避けるべきである²⁾、など使用上の注意がいくつか存在する点に留意する。

【文献】

- 1) 安西 喬, 富沢尊儀, 村松正久, ほか. プロメライン軟膏の壊死組織に対する影響. 形成外科, 1972; 15: 456-462. (エビデンスレベルⅡ)
- 2) 朝田康夫, 東田敏明, 尾高達雄, ほか. 各種皮膚潰瘍に対する NI-009 の臨床効果 (臨床第三相試験). 臨医薬, 1990; 6: 101-117. (エビデンスレベルⅤ)
- 3) 日本褥瘡学会「褥瘡予防・管理ガイドライン」策定委員会編. Nをnにする壊死組織の除去. 褥瘡予防・管理ガイドライン. 照林社, 東京, 2009; 107-113. (エビデンスレベルⅥ)
- 4) 立花隆夫, 宮地良樹. 薬剤による保存的治療. 形成外科, 2003; 46: 459-47. (エビデンスレベルⅥ)
- 5) SK-P-9701 研究班. 各種皮膚潰瘍に対する SK-P-9701 (デキストラノマーペースト) の臨床試験成績. 臨医薬, 2000; 16: 1419-1437. (エビデンスレベルⅢ)
- 6) 末次敏之, 矢代昭夫, 山崎律子, ほか. 熱傷に対するソルコセリル軟膏の臨床効果. 基礎と臨, 1975; 9: 2433-2452. (エビデンスレベルⅡ)
- 7) 小川 豊, 黒岡定浩, 片上佐和子, ほか. プロメライン軟膏の熱傷, 褥瘡, その他種々の創に対する壊死組織除去効果. 新薬と臨, 1999; 48: 69-77. (エビデンスレベルⅤ)
- 8) 久木田 淳, 大浦武彦, 青木虎吉, ほか. 各種皮膚潰瘍に対する NI-009 の臨床評価—エレース[®] C 軟膏を対照薬とした群間比較試験—. 臨医薬, 1990; 6: 817-848.

外用薬

CQ24

I 度熱傷, 浅達性 II 度熱傷に対して, ステロイド外用薬は有用か?

推奨度
C1

ステロイド外用薬の抗炎症作用を期待し, 受傷初期ではその使用を選択肢の1つとして推奨する。

- **解説**
 - 熱傷に対するステロイド外用薬の有用性についてはエキスパートオピニオン¹⁻³⁾ しかなく, エビデンスレベルⅦである。一方, 熱傷を含む物理的損傷を受けた皮膚に対してステロイド外用薬の抗炎症効果はないとするランダム化比較試験 (二重盲検を含む) も3編⁴⁻⁶⁾ ある。しかし, I 度ないし II 度熱傷に対するステロイド外用薬の有用性を指摘するエキスパートオピニオンが大勢をしめること, わが国においては熱傷に対しステロイド外用薬を数多く使用してきたことなどを考慮した。
 - 山中らは I 度熱傷では組織の破壊と炎症を早期に取り除くため, 受傷直後より very strong 以上のステロイド外用薬を短期間用いることを勧めている¹⁾。田熊らは I 度熱傷で発赤・疼痛が強い部位には, ステロイド外用薬を用いることを勧めている²⁾。また, 等らは I 度ないし II 度熱傷において, ステロイド外用薬は急性期の発赤浮腫の抑制, 疼痛の軽減に優れた効果はあるが, 創治癒の遷延作用, 上皮化抑制作用も有することから, その使用期間は受傷当初の2日間が限度としている³⁾。

- 一方、Pedersen らは 12 人の健常人ボランティアに人工的に I 度熱傷ないし浅達性 II 度熱傷を作成し、疼痛と紅斑の程度を指標としてプロピオン酸クロベタゾールとプラセボの抗炎症効果を比較した二重盲検のランダム化比較試験を行い、両群間に有意差はみられなかったと報告しており⁴⁾、Faurischou らの報告⁵⁾では 20 人の健常人ボランティアを対象として sun burn (UVB 照射) に対するステロイド外用薬の効果を検証したが、照射後にステロイドを外用しても臨床的な有用性を認めなかった。
- また、村松らは新鮮 II 度熱傷創に対するベタメタゾン吉草酸塩・ゲンタマイシン硫酸塩の効果について、ゲンタマイシン硫酸塩を対照薬とした二重盲検試験を行っている⁶⁾。これによると腫脹、疼痛を軽減させる作用は両群間で差はなく、ベタメタゾン吉草酸塩・ゲンタマイシン硫酸塩は使用開始 2 日目までは上皮化を促進するが、4 日目以降は抑制するとしている。また、ベタメタゾン吉草酸塩・ゲンタマイシン硫酸塩を 3 日間外用した後にゲンタマイシン硫酸塩を使用した群と当初よりゲンタマイシン硫酸塩のみを使用した群との間で、他覚所見の総合判定、上皮化完成日数、総合的な薬効判定を比較し有意差を認めなかったとしている。

【文献】

- 1) 山中恵一, 水谷 仁. 熱傷創の初期治療の原則. Mon Book Derma, 2008 ; 146 : 16-20. (エビデンスレベルⅥ)
- 2) 田熊清継, 佐々木淳一. 9. 創処置と局所療法. BURN—熱傷の初期治療と局所療法・抗菌化学療法の指標 (田熊清継, 佐々木淳一). 医薬ジャーナル社, 大阪, 2008 ; 129-156. (エビデンスレベルⅥ)
- 3) 等 泰三, 岡野善郎, 森内宏志. 日常の問い合わせから一副腎皮質ホルモン—. 薬局, 1988 ; 1085-1093. (エビデンスレベルⅥ)
- 4) Pedersen JL, Moiniche S, Kehlet H. Topical glucocorticoid has no antinociceptive or anti-inflammatory effect in thermal injury. Br J Anaesth, 1994 ; 72 : 379-382.
- 5) Faurischou A, Wulf HC. Topical corticosteroids in the treatment of acute sunburn a randomized, double-blind clinical trial. Arch Dermatol, 2008 ; 144 : 620-624.
- 6) 村松正久, 関口忠男. 新鮮な II 度熱傷創面に対するステロイド軟膏の使用経験. 形成外科, 1972 ; 15 : 318.