

■Reports

東京医療保健大学大学院 International Conference 2012 II

Axel Kramer 教授の

「Properties of antiseptics in wound management-comparison of efficacy and tolerance」を聴講して

神 貴子

東京医療保健大学大学院 博士課程 感染制御学コース

THCU PGS International Conference 2012 II

「Properties of antiseptics in wound management-comparison of efficacy and tolerance」

Axel Kramer Report

Takako Kami

Division of Infection Prevention and Control, Tokyo Healthcare University Postgraduate School

Institute of Hygiene and Environmental Medicine University Medicine Greifswald 主任教授、東京医療保健大学大学院教授（非常勤）の Axel Kramer 先生の講演が、第 13 回滅菌供給業務世界会議（The 13th World Forum for Hospital Sterile Supply, WFHSS 2012）会期中の、2012 年 11 月 23 日、東京医療保健大学大学院、小林寛伊学長司会のもと開催されました。当学会に参加した東京医療保健大学大学院生、研究生に聴講する機会を与えて頂きました。消毒薬の特性、新しい創傷治療のお話しを伺うことが出来ましたので概要を報告します。

「Properties of antiseptics in wound management-comparison of efficacy and tolerance」のテーマでご講演され、創傷消毒薬の効能と耐性について、また特性を比較した内容を示されています。今までの消毒薬の臨床応用研究では、創傷のコンディションの比較、ランダム試験、ブラシーボ、またはコントロールを持った 2 つをダイレクトに比較する RCT（Randomized Controlled Trial ランダム化比較試験）等は稀、またはなかったと話され、創傷消毒薬の有効性の評価および一般に使用された局所薬の細胞毒性について、欧州規準を適応して行ったバイオバ

ーデンあり、なしでの基礎的な殺菌効果、in vitro でのバイオフィームに対する効果、患者の創傷消毒のためのランダム化比較試験等の結果を講義され、さらに、Plasma jet というアプリケーションを使って治療し、完治した例を紹介されています。

1) Octenidine、PVP、Polyhexanide、chlorhexidine、Triclosan それぞれの消毒薬の *S. Aureus* (黄色ブドウ球菌)、*P. Aeruginosa* (緑膿菌)、*C. Albicans* (カンジダ・アルビカンス) に対する MIC (最小発育阻止濃度) / MBC (最小殺菌濃度) 24h 値比較データ、バイオバーデンのない基礎的な実験効果、バイオバーデンありの実験、これらの実験から各消毒剤について下記のようにまとめられています。

- Octenidine (オクテニジン) : 低濃度で微生物に即効的に作用する (50 – 10 mg/L)
- PVP-iodine (ポビドンヨード) : 即効性あり (500 – 250 mg/L)
- Triclosan (トリクロサン) : 遅効性である (20,000 – 100 mg/L; *P. aeruginosa*)
- Chlorhexidine (クロルヘキシジン) : 遅効性である (2000 – 50 mg/L)

- ・ Polihexanide (ポリヘキサニド) : 遅効性である (5000 – 12.5 mg/L)

2) in vitro でのバイオフィームに対する効果

in vitro での緑膿菌バイオフィームに対する 0.05% octenidine と 0.02% polihexanide の効果は絶滅させるほどの効果があるとの結果を示されました。

また、細胞培養マイクロプレート 96 ウェル内のバイオフィームに対して、消毒剤と Plasma jet (TTP/Tissue Tolerable Plasma) というアプリケーションを使用した場合の結果は、Plasma jet を治療に加えることで非常に優れた効果が得られると紹介されています。

3) 実際の使用条件下での研究

PHMB (polyhexamethylene biguanide ポリヘキサメチレンビグアニド) と、銀を含有するドレッシングの検討について以下のように述べられました。

感染した傷を持った患者を無作為に選び試した結果、PHMB (ポリヘキサメチレンビグアニド) は、細菌負荷においては、かなり速い時間で効果があつた。

慢性的な創傷への臨床実践における銀含有ドレッシングを使用したことは、抗菌効果を示す絶対的なエビデンスにはならないことを示す、よく設計されたランダム化試験であつたと述べています。

PHMB (polyhexamethylene biguanide ポリヘキサメチレンビグアニド) と、銀を含むドレッシングの効果は、
○短期フォローアップ期間を持つ唯一の3つの試験は、感染または汚染された慢性創傷の治療のための銀含有ドレッシングや外用剤の使用を推奨するにはエビデンスが不十分と考えられる。: 抗感染薬ではない。傷が治るのは遅くなる。

○銀は、創傷の消毒には必ずしも必要ではないように思える。

○銀結合が強いケース、すなわちドレッシングに含有される銀は、消毒効果+エンドトキシンの不活化が、創傷治癒を阻害すると話されました。

TTP (Tissue Tolerable Plasma) +PHMB (ポリヘキサメチレンビグアニド) 使用による慢性創傷治癒の例を紹介いたします。13歳のヨーロッパ短毛猫で、2008年に糖尿病の診断を受け、同年に銃による外傷から、弾丸を取り出した左前方脚に慢性の傷があり、2010年10月に皮膚移

植したが成功せず、その創傷に Plasma jet を使用、完治するまでの内容を例に挙げられました。TPP (Tissue Tolerable Plasma : contact time /1cm² に4秒照射) を行い、さらに、毎日2回 lipofundin に0.05%ポリヘキサニドに創傷部を浸す+ドレッシングの交換を実施した例では、14週で創傷が完治するまでの様子を写真で紹介されています。

10cm あつた創傷部は、3週間後には約7cm と小さくなり、6週間後には4cm程度、4カ月後にはほぼ完治しています。

また、マウスの鼻の慢性潰瘍に対し、polihexanide (ポリヘキサニド) による TPP 治療を、11.5週行った例も紹介され、創部が治癒する過程も説明がありました。

4) 患者の創傷消毒のためのランダム化比較試験

octenidine (オクテニジン) 0.05% (n=31)、または、octenidine フリープラセボ創傷ヒドロゲル (n=30) のいずれかで覆った、患者の皮膚移植部位の試験。

- 創傷治癒の潜在的な相互作用までの時間を測定することにより評価した。(100%の再上皮形成の条件)
- 微生物創傷コロニー形成を定量的にすべての皮膚移植部位で決定した。

RCTの結果、7.3±0.2日 対 6.9±0.2日の結果で、皮膚移植部位とプラセボ群の完全な上皮形成のための時間には統計的に有意な差は認められなかった (P=0.236)。

また、微生物創傷コロニー形成群は、プラセボ群に比べて有意に低かつた (p=0.014)。

術後の感染した軟部組織の創部に対し、無作為に選んだ2つのグループ、polihexanide (ポリヘキサニド) 0.04% (n=45)、とリンガー溶液 (生理食塩水) (n=35) を比較したところ、polihexanide (ポリヘキサニド) を使用したグループでは、グラム陽性菌に対し早い減少をみることができた。また別の、PHMB (ポリヘキサメチレンビグアニド) の後ろ向きコホート研究では、農業従事者の土や土壌で汚染した創傷を対象に創縫合前の外科治療後に、比較試験を行った。その結果、0.04% polihexanide (ポリヘキサニド)、10%PVP-1、H₂O₂4%、Ringer solution (生理食塩水 : placebo) を用い、3min でリンスしたデータを表でされ、polihexanide (ポリヘキサニド) は患者の SSI 発生率を抑える効果があると考えられることを説明されました。

また、PHMBによりMRSAが全滅したというデータをもとに書かれた論文の紹介もされています。(Schmit-Neuerburg et al. Chirurg (2001) 61-71)

そして、以前より創傷部位の消毒に適用可能として先生が紹介された octenidine (オクテニジン) (カチオン系界面活性剤に属し、その殺菌活性は4級アンモニウム塩に類似するが、スペクトルはそれより広いとされる。一般に0.1~2.0%で使用され、ドイツはじめヨーロッパ各国で適用されているが、日本では活用されていない。) ¹⁾ の効果に関し、octenidine (オクテニジン) で潤されたガーゼドレッシングを毎日3回潰瘍に使用したところ、*S. aureus* と *P. mirabilis* はすべて根絶され、3週間後、潰瘍のいずれも、感染を発生しなかったという研究内容を紹介されています。クロルヘキシジン、硝酸銀、ゲンタマイシン、ニトロフラゾン、オキシテトラサイクリン、ポピドンヨード、ポリミキシン B、及びバシトラシンを含む抗菌製剤は、治療に使用されてきました。しかし、これらの製剤は、遅延上皮化などの創傷ケアにおける争点を持っています。例えばクロルヘキシジンは、部分的に滲出液および他の有機物によって阻害されます。

ほとんどの傷の消毒や治療については、octenidine (オクテニジン) は効果的であることが発見されています。ドイツでは、一般的に0.07%水性 octenidine (オクテニジン) を使用しています。(octenidine はドイツでは既に知られている)

Kramer先生は、消毒薬について、細胞毒性と感染によるダメージのリスクベネフィットバランスを見ることが重要だと述べられ、さらに、「眼の中に入れてはいけない薬剤は、創傷にも用いてはいけない。」という格言も付け加えて述べられています。この結論のためのルールを紹介します。

- polihexanid (0.04%) (ドイツでは眼の術前消毒のため2004年に導入)
- octenidine < 0.05% (動物実験レベル)
- PVP-iodine 1% (but use conc. on wounds 10% : 創傷への使用は10%にて使用)
- chlorhexidine < 0.006% (0.06%以上は不可)
- silver sulfadiazine (スルファジアジン銀は使用不可能)

また、PVP-iodine、silver compounds、に関しては、創部から大量に吸収されるので、副作用の危険性にさらさ

れることになることから、創傷にはこれらの消毒剤を適用しないで欲しい。そして、chlorhexidine (p-chloroaniline) は、重大な毒性構造に代謝されることが知られているなどの注意事項を加えられました。

また、各消毒剤についての、有効性、安全性および臨床応用上を要約されています。

• Octenidine の特性

- 薬用物質として欧州諸国で承認されている。
- MRSAを根絶するための最も効果的な消毒薬であり、鼻、口腔、皮膚のコロニー形成など全身洗浄に使用できる。
- 微生物に対する抵抗性は *in vitro* で検出できなかったが、耐性の発現のリスクがないとは言えない。
- 皮膚や粘膜から吸収しない。ヒト胎盤を通過しないなど吸収性が低い。
- 非発癌性である。
- 感染創傷のための最初の選択でありその際の濃度は0.1%。MRSAを根絶するための第一選択の薬剤であり、創傷には0.1%を使用。感染した慢性創傷の治療に適した濃度は0.05%で使用。

• Polihexanide の特性

- タンパク質または血液障害がない。アレルギーや毒性のリスクがないなどの良い点もあるが、創傷治癒の刺激があることをデメリットとして挙げている。
- 感染した慢性創傷、やけどへの使用は0.02%、外傷汚染創部 SSI 予防のための選択は、0.04%で使用。感染創傷には最初は0.04%、それ以降0.02%で使用する。

• PVP-Iodine

- 創部の消毒にはなくてもよい。蓄膿の洗浄に使用する場合は1%ではなく10%で使用する。

• Chlorhexidin digluconate の特性

- 創部の消毒にはなくてもよい。
- グラム陰性菌臨床分離株に対する有効性の欠如。蛋白質や血液によって有効性が減少する。カルジオリピンにより完全不活化する。創傷治癒の遅延。生体内で p-chloraniline を形成する。アナフィラキ

シー、アレルギー反応のリスクがある。

- Medline 2001-2011 の調査では、米国での創傷消毒にクロルヘキシジンはほとんど使われていない。また、創傷洗浄としてクロルヘキシジン希釈の使用を支持する証拠はほとんどない。

・銀を放出している化合物またはドレッシングの特性

- 創傷消毒薬から廃止すべき。蛋白質の存在下では抗感染症薬ではないが、細胞毒性がある為、創傷治癒が遅延する。

・酢酸の特性

- 3%で、大腸菌、P. ブルガリス、緑膿菌、*A. baumannii*、E. フェカリス、表皮ブドウ球菌、MRSA およびβ-溶血性連鎖球菌に対して効果的な殺菌効果が示された。一部の細菌も良い結果である。消毒剤として適当と思われるが、臨床的な研究が必要である。

・Nitrofurazone 0.2% (ニトロフラゾン 0.2%) の特性

- 低殺菌効果であり、細菌の定着や感染を防ぐことは出来なかった。
- 高い細胞毒性、神経毒を示し、経口にて胎児毒性及び奇形の誘因を示す。

・Fusidic acid 2% (フシジン酸 2%) (bacteriostatic)

- グラム陰性菌に対する有効性が無い。火傷部に MRSA 感染があるラットを使った実験で、2%ムピロシン、1%SDD、2%フシジン酸は同等の効果であった。

・Future prospects -Tissue Tolerable Plasma (TTP)

- 最も重要な創感染制御と、創傷の治癒は、細心の注意のもと行う壊死部のデブリドマンです。これは、外科手術、化学的酵素の使用、例えばうじ虫を使う、または TTP を行うことで達成しますが、これらの方法（うじ虫療法を除いて）は、非壊死

組織と細胞毒性効果に優しいわけではない。

- TTP の将来性：温度は 39℃まで、皮膚や創部にダメージを与えない、プラズマ照射の間、組織相互作用フリーラジカルは、皮膚面で生産される。
- TTP は、緑膿菌や黄色ブドウ球菌に対し、polyhexanide、chlorhexidine より効果的であった ($p < 0.001$)。皮膚を介して局所的に適用される物質の浸透を著しく促進する。細菌や真菌は、皮膚のバリアを通過しなかった。
- Octenisept には高い消毒効果があるものの、プラズマ処理は、より治癒過程を促進できる。温度、UV 照射、電界およびフリーラジカルの形成の相乗効果であると言える。

最後に、Kramer 先生は、「最も広範囲な作用を持つ消毒薬が、最も適切ではない、特別なインジケータのための最も適切なものを最初を選択すべきです。」と、消毒薬を選択する際のゴールデンルールを述べられました。

多くのデータや情報を示され、消毒薬の選択や使用を安易に行ってはならないことも改めて考えることが出来ました。創傷の消毒として必要ない薬剤、廃止した方がよい薬剤の情報等、日本への早急な浸透が必要と感じています。また plasma jet の効果については大変興味深く拝聴しました。少しでも早い医療現場での実用化を願っています。

Reference

- 1) 梶浦 工：(2011) 『第 3 回 東京医療保健大学大学院 海外カンファレンス』 医療関連感染 *Journal of Healthcare-associated Infection* 2011; 2: 50-52.