

Silver sulfadiazine (T 107) 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——

山 良 二 郎・安 藤 正 英・石 川 周

名古屋市立大学医学部第一外科

大 橋 勝・石 垣 優

名古屋大学医学部皮膚科

上 田 宏・栄花芳典・山田雅啓・飯田芳樹

名古屋保健衛生大学医学部皮膚科

森 俊 二・古 田 博 子

岐阜大学医学部皮膚科

浜 口 次 生・清 水 正 之・水 谷 仁

三重大学医学部皮膚科

山 田 瑞 穂・奥 知 三・深 水 秀 一

浜松医科大学皮膚科

吉 田 一 郎

中部労災病院整形外科

福 井 良 昌

静岡済生会病院皮膚科

宇 佐 神 治 子

静岡厚生病院皮膚科

コントローラー

中 島 光 好

浜松医科大学薬理学

(昭和 58 年 12 月 5 日受付)

中部地区 9 施設の協同研究により、昭和 57 年 6 月から昭和 58 年 6 月までの期間に、感染を伴った褥瘡、慢性皮膚潰瘍を対象に、placebo を対照薬とする二重盲検法により、silver sulfadiazine (以下、T 107) の臨床評価を行なった。

解析対象例は T 107 群 37 例、placebo 群 (以下、TP 群) 40 例であった。計数データには χ^2 検定、FISHER の直接確率法、U 検定を用いた。

解析の結果、抗菌効果に関しては主治医判定で T 107 群で有効率 (著効、有効を含む) は 64.7%、TP 群で 27% と有意差をもって T 107 群が優れていた。また小委員会判定においても、T 107 群の有効率 67.6%、TP 群 24.3% と有意差をもって T 107 群が優れていた。

創の良化に関しては、主治医判定では、T 107 および TP 群に有意差は認めなかったが、総合判定を主治医判定でみると、T 107 群の有効率 70.6%、TP 群 32.4% と有意差をもって T 107 群が優れていた。

副作用に関しては接触皮膚炎を T 107 群で 1 例、TP 群で 2 例を認めたのみで、両群に有意差を認めなかった。また臨床検査値の変動においては、両群とも本薬剤によると判定される異常変動は

全例に認めなかった。

以上の結果から、褥瘡、慢性皮膚潰瘍に対して、T 107 は優れた抗菌力と治療効果を有する安全な薬剤であることが認められた。

Silver sulfadiazine(以下、T 107)は1967年にColumbia大学のCHARLES L. FOX JR.¹⁾により初めて合成されたものであり、本剤は強い抗菌作用と緑膿菌をはじめとしたグラム陰性桿菌から *Staphylococcus* などのグラム陽性球菌、さらには *Candida* などにも及ぶ幅広い抗菌スペクトラム²⁾を有するため、既に本邦においても広く熱傷の二次感染³⁾に対して外用剤として用いられている。

熱傷と同様に褥瘡、慢性皮膚潰瘍においても、二次的な細菌感染の抑制がその治療には欠くことのできない項目である。しかし、これらの病巣では、局所の循環不全などにより、全身性に投与された抗生物質の局所移行は極めて悪く、その感染治療には局所療法を欠くことができない。

褥瘡よりの分離細菌についての報告は少ないが、岡田⁴⁾、伊藤⁵⁾らは *Proteus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* などのグラム陰性桿菌および *Staphylococcus*, *Streptococcus* が多いと報告している。

今回、われわれはこれらの菌種に対して優れた抗菌力を有する T107 を褥瘡、慢性皮膚潰瘍を対象疾患として使用し、その臨床評価を placebo を対照薬として二重盲検法により検討したので報告する。

I. 試験方法

1. 対象

昭和57年6月から昭和58年6月まで、本研究施設に収容された脳血管障害いわゆる“ねたきり老人”や、脊椎損傷などによる褥瘡、血栓性静脈炎による下腿潰瘍など、いわゆる慢性皮膚潰瘍に伴う二次感染が疑われた症例を試験対象とした。感染菌は、緑膿菌、エンテロバクター属、クレブシエラ属、ブドウ球菌属、溶血性連鎖球菌およびカンジダ属などを対象とした。ただし、薬剤使用開始時、肉眼的に感染が疑われたにもかかわらず、細菌培養の結果細菌が検出されなかった場合は試験を中止し、その症例は除外することとした。本試験の目的は、皮膚感染創に対する本剤の抗菌力を主体とした臨床効果を客観的に検討することであり、その目的のため今回我々は T107 基剤を対照とした試験を計画した。したがって、試験にあたり患者の選択と管理には十分な注意を払い、原疾患の病態が安定した症例を対象とした。

試験期間中は毎日担当医が観察し、たとえば分泌物が増加したり、創の汚染が進行するような感染の悪化を示す症状や、また重篤な副作用が発現した場合は中止する

よう申し合わせた。

2. 使用薬剤と割付け

試験には次の2種類の薬剤を用いた。

1) 被験薬: 1% silver sulfadiazine を含有するクリーム (T107 群)

2) 対照薬: 被験薬から主薬を除いた基剤 (TP 群)

被験薬および対照薬は東京田辺製薬株式会社にて製造し、両薬剤はコントローラーにより外観上の識別不能性が確認された。抜き取られたサンプルの製剤試験を東京薬科大学第二薬品分析化学教室 高村喜代子教授に依頼し、試験に適合することが保証された。

薬剤は一症例分が1,000g (500g 入りポリ容器2個)として包装し、あらかじめコントローラーが、両薬剤をおのおの3症例ずつ計6症例分を1組として無作為に割付け、Key code はコントローラーが保管した。

3. 投与方法

薬剤の投与期間は2週間とし、創を洗浄し細菌培養用の試料を採取後、ガーゼ等のにぼし貼布するか、滅菌手袋を用い直接創面に塗布した。1日1回投与し、2日目以降は前回塗布した本剤を清拭または温水浴等で洗い落した後、新たに本剤を使用した。複数部位へ投与する場合はすべて同一薬剤とし、細菌培養は一部位のみから行なった。

4. 併用薬剤および併用療法

被験部位に他の外用抗菌剤の併用を禁止したほか、創の洗浄にグルコン酸クロルヘキシジンなどの殺菌消毒剤の使用を禁じた。Debridement は止むを得ぬ場合を除き、積極的には行なわないこととした。その他、抗生剤および原疾患治療薬の全身投与については制限を設けなかった。

5. 観察項目、時期および評価判定

細菌検査、症状項目(肉芽の状態、分泌物、創の大きさ)および副作用について投与前、1週後、2週後に評価を行ない、必要に応じて3日目についても行なった。中止した場合には中止時点で判定した。

1) 細菌検査

創面を洗浄後、壊死組織の下から滅菌綿棒で塗擦し採取後、各施設の細菌検査室にて検出菌の同定を行ない、菌数を卅(無数)、卅(多数)、+(少数)、-(集落を認めず)の4段階で、菌種ごとに判定した。

2) 症状項目

(1) 肉芽の状態

肉眼的な創の大きさ、壊死組織の量、肉芽の状態などから、卍(極めて不良)、卍(不良)、+(やや不良)、-(良好)の4段階で判定した。

(2) 分泌物

創からの滲出液の量を 卍(多い)、卍(中等度)、+(少ない)、-(無し)の4段階に判定した。

(3) 創の大きさ

創の長径と短径 (cm×cm) の実測値を記録した。

3) 副作用

副作用の程度を 卍(中止を要する)、卍(治療を要する)、+(治療を要する程ではない)、-(無し)の4段階で判定した。

4) 臨床検査

投与前および投与終了時に、RBC、WBC、Ht、Hb、GOT、GPT、Al-P、Total protein、A/G、BUNを検査した。投与中検査値の異常が認められた場合には、担当医が 1) 原疾患による、2) 本剤による、3) 併用薬剤による、4) 原因不明かを判定し、必要と思われた場合には追跡調査を行なうこととした。

5) 総合評価

(1) 抗菌効果

① 主治医による判定

Table 1 Criteria of bacteriological efficacy by the committee

Excellent : Score of infection becomes to 0% at the end of medication.

Good : Score of infection reduced to 51~99% at the end of medication compared with pre-medication.

Fair : Score of infection reduced to 30~50% at the end of medication compared with pre-medication.

Poor : Score of infection reduced to less than 30% at the end of medication compared with premedication.

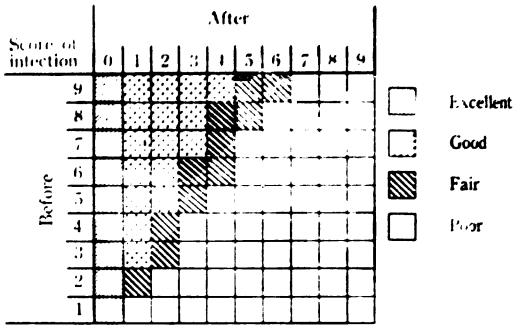


Fig. 1 Item of patients

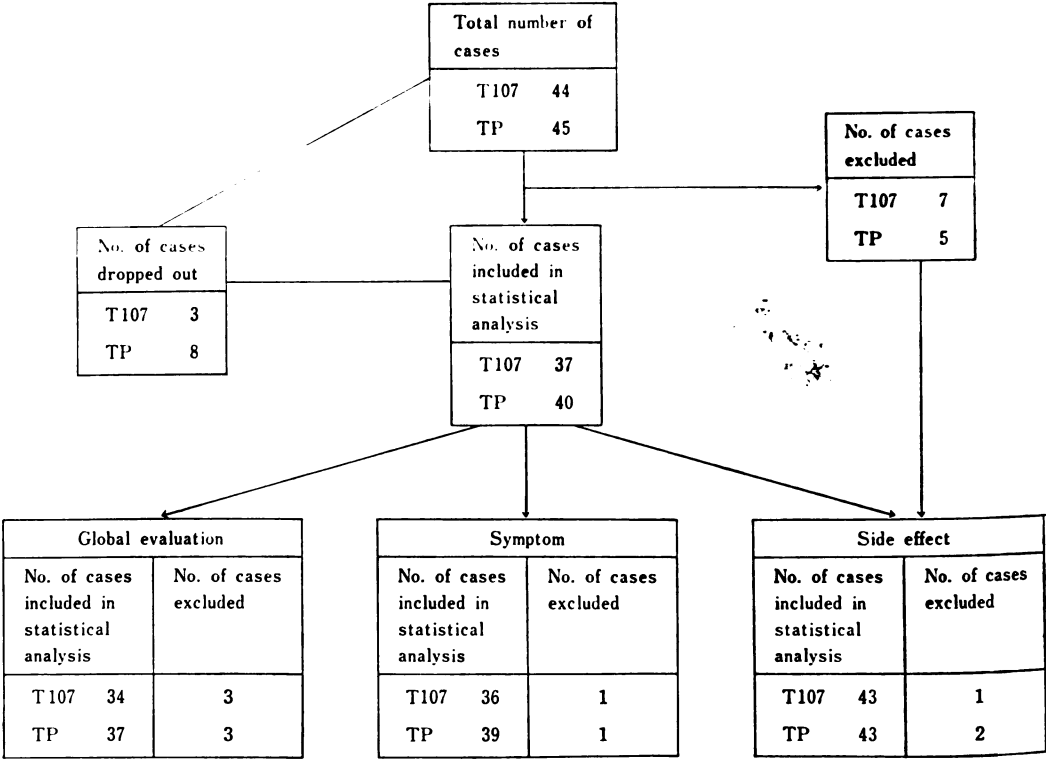


Table 2 Reason for drop-out

	T107	TP	Total
Aggravation of basal disease	1	2	3
Aggravation of symptom		2	2
Side effect		1	1
Replaced on other medical treatment	2	2	4
Change to other hospital		1	1

投与後2週間における細菌の推移をもとに、各主治医が抗菌力の強さを著効、有効、やや有効、無効の4段階で評価した。

② 小委員会判定

抗菌効果については、主治医判定とは別に小委員会(由良、大橋、中島、石川)として判定基準(Table 1)を設け、著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。

(2) 創の状態

肉芽に対する影響を、主治医が、良化した、影響なし、不良化したの3段階で評価した。

(3) 総合判定

主治医が抗菌効果、創の状態、分泌物の程度および副作用などを総合して、外用抗菌剤としての臨床の評価を、著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。

6. 開票

試験終了後、小委員会において全症例の調査表記載内容を確認し、解析対象の症例の採否(除外および脱落)、その他問題症例の取扱いについて検討し、得られた協議事項を各研究施設の代表者が出席した研究会において承認を得、コントローラーによりデータ固定が保証された上で開票した。

7. 解析方法

結果の解析は次のように行なった。

患者の背景は χ^2 検定およびU検定を用い、総合評価(抗菌効果、創の状態、総合判定)、細菌の推移および症状項目(肉芽の状態、分泌物、創の大きさ)は FISHER の直接確率法およびU検定を用いた。危険率は両側危険率を採用し、有意水準は5%以下を採用し、10%は有意の傾向ありとした。

II. 試験成績

1. 解析対象

対象症例数の内訳を Fig.1 に示す。薬剤投与症例数は89例であったが、コントローラーを交えた小委員会において、プロトコルの規約に従い投与前の細菌検査が陰性の12例(T107群、7例、TP群5例)を除外した。したがって解析対象はT107群37例、TP群40例の計77例である。ただし、安全性の評価は、投与期間が5日以内と短かった3例を除いた86例について行なった。また、試験途中で脱落した11例について、その理由をTable 2に示し、解析への採否に関してはTable 3の基準に従って行なった。

2. 解析結果

1) 患者背景

解析対象77例について、両群間の背景因子および投与前の検出菌を分析した結果をTable 4,5に示す。両群間の構成に有意の偏りはなく公平性が保たれていた。

2) 総合評価

(1) 抗菌効果

主治医の判定ならびに小委員会判定による抗菌効果をTable 6に示した。主治医の判定では、T107群で著効および有効と判定された症例は64.7%(34例中22例)に対し、TP群で27.0%(37例中10例)と少なく、一方無効と判定された症例はT107群が11.8%(4例)に対し、TP群では51.1%(19例)と多く、有

Table 3 Decision for drop-out cases

	Global evaluation	Symptom	Side effect
Cases having treatment period within 5 days	×	○	×
Cases having treatment period more than 6 days with effective judgement by doctor	×	○	○
Cases having treatment period more than 6 days with ineffective judgement by doctor	○	○	○

○: Included in analytical cases

×: Excluded from analytical cases

Table 4 Background of patients

Item		T 107	TP	Statistical test
Age (yrs)	30 >	3	1	N.S.
	30 -	3	6	
	40 -	3	3	
	50 -	3	5	
	60 -	5	8	
	70 -	16	9	
	80 -	4	8	
Sex	Male	21	24	N.S.
	Female	16	16	
Disease	Decubitus	25	30	N.S.
	Leg ulcer	6	5	
	Others	6	5	
Period of disease (month)	3 >	12	9	N.S.
	3 -	10	11	
	6 -	4	5	
	12 -	11	15	
General condition	Good	19	18	N.S.
	Poor	18	22	
Incontinence	None	14	15	N.S.
	Yes	23	25	
Depth of wound	Subcutaneous	17	15	N.S.
	Fascia	6	7	
	Muscle tissue	14	18	
Size of wound (area)	9cm ² >	13	9	N.S.
	9cm ² -	11	11	
	25cm ² -	11	17	
	100cm ² -	2	3	
Times of application in a day	Once	33	35	N.S.
	Twice	3	5	
	Thrice	1		
Warm bathing	None	35	38	N.S.
	Yes	2	2	
Débridement	None	32	37	N.S.
	Yes	5	3	
Concomitant drugs (Systemic medication)	None	21	20	N.S.
	Antibiotics	3	4	
	Others	13	16	
Topical agents used before treatment	None	12	13	N.S.
	Antibiotics	19	16	
	Bactericidal agents	2	4	
	Others	4	7	
State of infection	Single infection	22	27	N.S.
	Mixed infection	15	13	

N.S.: Not significant

Table 5 Organisms isolated before treatment

	Organism	T 107 (n=37)	TP (n=40)	Statistical test
GNR	<i>P. aeruginosa</i>	14	16	N.S.
	<i>Pseudomonas</i> sp.	2	1	N.S.
	<i>Enterobacter</i> sp.	3		N.S.
	<i>Klebsiella</i> sp.	2	1	N.S.
	<i>E. coli</i>		1	N.S.
	<i>Proteus</i> sp.	2	3	N.S.
	<i>Serratia</i> sp.	1	1	N.S.
	<i>Alcaligenes</i> sp.	1	1	N.S.
	<i>Citrobacter</i> sp.	1		N.S.
	<i>Aeromonas</i> sp.	1		N.S.
GPC	<i>Staphylococcus</i> sp.	16	20	N.S.
	<i>Streptococcus</i> sp.	5	5	N.S.
	<i>Peptococcus</i> sp. ^{a)}	1		N.S.
Fungus	<i>Candida</i> sp.	6	5	N.S.
	Fungus	1		N.S.

^a: Anaerobic bacteria

N.S.: Not significant

Table 6 Evaluation of bacteriological effectiveness

		T107	TP	Statistical test
Judged by doctors	Excellent	6	3	Fisher T 107 > TP** U T 107 > TP**
	Good	16	7	
	Fair	8	8	
	Poor	4	19	
	Total	34	37	
	Efficacy rate	64.7%	27.0%	
Judged by committee	Excellent	14	5	Fisher T 107 > TP** U T 107 > TP**
	Good	9	4	
	Fair	4	6	
	Poor	7	22	
	Total	34	37	
	Efficacy rate	67.6%	24.3%	

Efficacy rate: Excellent + Good/Total

**: P < 0.01

意差をもって T 107 群が優れていた。また、小委員会判定においても T 107 群は著効および有効と判定された症例は 67.6% (34 例中 23 例) に対し、TP 群では 24.3% (37 例中 9 例) と少なく、有意の差で T 107 群が優れており、主治医の判定とはほとんど同様の成績であった。

(2) 創の状態

肉芽への影響を懸念して検討したが、Table 7 に示す

ように、創の不良化した症例は T 107 群 2 例 (5.9%)、TP 群 5 例 (13.5%) と、やや TP 群に多い傾向がみられた。

(3) 総合判定

主治医による総合判定では、Table 8 に示すように、T 107 群で著効および有効と判定された例は 70.6% (34 例中 24 例) に対し、TP 群は 32.4% (37 例中 12 例) と低率であった。一方無効と判定された症例は、

Table 7 State of wound (%)

	T107	TP	Statistical test
Good	15 (44.1)	13 (35.1)	N.S.
Unchanged	17 (50.0)	19 (51.4)	
Aggravated	2 (5.9)	5 (13.5)	
Total	34	37	

N.S.: Not significant

T107 群, TP 群, それぞれ 11.8% (4 例), 54.1% (20 例) と明らかに TP 群に多く, いずれの検定法によっても有意差をもって T107 群が TP 群よりも優れていた。

3) 細菌の推移

菌種ごとに, 投与前と各評価時期を比較し, 消失 (投与前陽性菌が投与中全く消失), 減少 (1 段階, 2 段階), 不変, 増加, 投与後の新たな菌の出現の 6 段階で効果を検討した結果を Table 9 に示した。有効率は, 消失および減少した症例を有効として求めた。

P. aeruginosa における有効率は, T107 群で 3 日後 100% (4 例中 4 例), 1 週後 85.7% (14 例中 12 例), 2 週後 85.7% (14 例中 12 例) に対し, TP 群では各々 20% (5 例中 1 例), 66.7% (15 例中 10 例), 53.3% (15 例中 8 例) と, いずれも T107 群が良好で, 3 日後および 2 週後では T107 群が TP 群よりも有意の差で優れていた。また, 消失例をみても TP 群では 3 日後に消失した症例はなく, 1 週後, 2 週後, においても 26.7% (15 例中 4 例) と低いのに比べ, T107 群では 3 日後に 75% (4 例中 3 例), 1 週後 57.1% (14 例中 8 例), 2 週後 71.4% (14 例中 10 例) の消失を示し, T107 が *P. aeruginosa* に対し投与早期より著明な抗菌効果を表わすことが認められた。一方, 投与後に *P. aeruginosa* が出現した症例は, 3 日後では両群いずれも無かったが, 1 週後, 2 週後には T107 群は各々 1 例 (7.1%) であったのに対し, TP 群では 1 例 (6.7%), 3 例 (20%) と増加の傾向を示した。

Staphylococcus sp. では, T107 群では 3 日後 60% (10 例中 6 例), 1 週後 64.7% (17 例中 11 例), 2 週後 47.4% (19 例中 9 例) に対し, TP 群はおおの 12.5% (8 例中 1 例), 18.8% (22 例中 4 例), 25% (16 例中 4 例) といずれも T107 群が良好で, 3 日後および 1 週後では T107 群が TP 群よりも有意の差で優れて

Table 8 Overall clinical effectiveness

	T107	TP	Statistical test
Excellent	4	2	Fisher T107>TP** U T107>TP**
Good	20	10	
Fair	6	5	
Poor	4	20	
Total	34	37	
Efficacy rate	70.6%	32.4%	

Efficacy rate: Excellent + Good/Total

**: $P < 0.01$

いた。

また, 菌数が増加した例が, T107 群では試験期間中 1 例も認められなかったが, TP 群では 3 日後 12.5% (8 例中 1 例), 1 週後 22.7% (22 例中 5 例), 2 週後 37.5% (16 例中 6 例) と日を追って増える傾向がみられた。一方, 投与後に *Staphylococcus* が出現した症例は両群とも 3 日後にはなく, 1 週後 T107 群は 1 例 (5.9%), TP 群 2 例 (9.1%), 2 週後はそれぞれ 3 例 (15.8%), 1 例 (6.3%) であった。その他 *Enterobacter* sp., *Klebsiella* sp., *Streptococcus* sp., *Candida* sp. などについても検討したが症例数が少なく, 両薬剤間に有意の差は認められなかった。

4) 局所所見の評価

(1) 肉芽の状態

肉眼的に創の肉芽の状態について観察し, 主としてクリーム製剤の創への影響について検討した。投与前と各評価時期とを比較し, 良化 (明らかに改善しているもの), 不変 (変化のみられないもの), 悪化 (増悪したもの) の 3 段階に評価した結果を Table 10 に示した。

3 日後, 1 週後, 2 週後の各時期とも T107 群に悪化例は全くみられず, また TP 群でもわずかに認められた程度で, 本クリーム製剤の創への影響はほとんど認められなかった。

(2) 分泌物

ガーゼ等にしみ出た分泌物の量を, 投与前と各評価時期とを比較し, 減少, 不変, 増加の 3 段階に評価した結果を Table 11 に示した。

3 日後, 1 週後, 2 週後を通して T107 群に比べ TP 群に分泌物が増加した例が多くみられたが, 推計学的に有意差は認められなかった。

(3) 創の大きさ

実測された創の長径と短径から面積 (cm²) を求め, 投与前と各評価時期と比較して, 縮小 (面積が小さくな

Table 9 Bacteriological effectiveness

Organism	Drugs	after 3 days										after 7 days										after 14 days													
		Eradicated					Improved rate (%)					Eradicated					Improved rate (%)					Eradicated					Improved rate (%)								
		3	1	1	4	4	75.0	100.0	100.0	20.0	More than decreased (-2)	4	75.0	100.0	100.0	20.0	More than decreased (-1)	14	57.1	71.4	85.7	10	71.4	78.6	85.7	14	57.1	71.4	85.7	10	71.4	78.6	85.7		
<i>P. aeruginosa</i>	T107	3	1	1	4	4	4	5	0	0	0	8	2	2	4	4	1	1	1	14	57.1	71.4	85.7	4	3	1	1	1	1	1	1	14	57.1	71.4	85.7
	Test	Fisher : Eradicated Decreased (> -2) T107>Tp** Decreased (> -1) T107>Tp** U-test : T107>Tp**										N.S.										Fisher : Eradicated T107>Tp** U-test : T107>Tp**													
<i>Enterobacter</i> sp.	T107					1	1	0	0	0	0	2	1						3	66.7	100.0	100.0	2								2				
	Test	N.S.										N.S.										N.S.													
<i>Klebsiella</i> sp.	T107	1				1	100.0	100.0	100.0			2							2	100.0	100.0	100.0	2	1							2	100.0	100.0	100.0	
	Test	N.S.										N.S.										N.S.													
<i>Staphylococcus</i> sp.	T107	2	2	2	4	1	20.0	40.0	60.0			3	2	6	5	1	17	17.6	29.4	64.7	5	4	1	7	3	19	26.3	47.4	47.4						
	Test	Fisher : More than decreased (-1) T107>Tp* U-test : T107>Tp*										Fisher : More than decreased (-1) T107>Tp** U-test : T107>Tp**										N.S.													
<i>Staphylococcus</i> sp.	T107	1			1	2	50.0	50.0	50.0			3	1	1	1		5	60.0	80.0	80.0	3	1	1	1	1	1	5	60.0	60.0	40.0					
	Test	N.S.										N.S.										N.S.													
<i>Candida</i> sp.	T107	1		1	1	1	25.0	25.0	50.0			3	1	1	2	1	7	42.9	42.9	57.1	4			1		5	80.0	80.0	80.0	80.0					
	Test	N.S.										N.S.										N.S.													

N.S. : Not significant
+ : $P < 0.1$, * : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$

Table 10 Granulation of wound

() %

	3 days later		7 days later		14 days later	
	T107	TP	T107	TP	T107	TP
Good		2(11.8)	8(23.5)	12(32.4)	10(31.3)	14(46.7)
Unchanged	18(100.0)	14(82.4)	26(76.5)	21(56.8)	22(68.7)	14(46.7)
Aggravated		1 (5.9)		4(10.8)		2 (6.7)
Total	18	17	34	37	32	30
Statistical test	N.S.		N.S.		N.S.	

N.S. : Not significant

Table 11 Secretion of wound

() %

	3 days later		7 days later		14 days later	
	T107	TP	T107	TP	T107	TP
Decreased	2(10.0)	2(12.5)	10(27.8)	14(37.8)	12(35.3)	12(40.0)
Unchanged	16(80.0)	12(75.0)	24(66.7)	15(40.5)	20(58.8)	13(43.3)
Increased	2(10.0)	2(12.5)	2 (5.6)	8(21.6)	2 (5.9)	5(16.7)
Total	20	16	36	37	34	30
Statistical test	N.S.		N.S.		N.S.	

N.S. : Not significant

Table 12 Size of wound

() %

	3 days later		7 days later		14 days later	
	T107	TP	T107	TP	T107	TP
Reduced	3(17.6)		12(34.3)	14(37.8)	14(42.4)	16(53.3)
Unchanged	10(58.8)	12(80.0)	14(40.0)	12(32.4)	11(33.3)	8(26.7)
Enlarged	4(23.5)	3(20.0)	9(25.7)	11(29.7)	8(24.2)	6(20.0)
Total	17	15	35	37	33	30
Statistical test	N.S.		N.S.		N.S.	

N.S. : Not significant

ったもの), 不変(同一のまま), 増大(面積が大きくなったもの)の3段階に評価した結果を Table 12 に示した。

3日後, 1週後, 2週後を通して T107 群と TP 群の創の大きさの変化はほとんど同じで, 両群間に推計学的有意差は認められなかった。

5) 層別解析

褥瘡, 慢性皮膚潰瘍の二次感染治療の経過に影響を及ぼすと考えられる年齢, 疾患, 罹病期間, 創の深さ, 創の大きさ, 全身状態, 失禁の有無, 抗生剤全身投与の有無, 前治療外用抗菌剤の有無, および感染(単独, 混

合)の状態の10項目について抗菌効果(主治医による), および総合判定の層別解析を行なった。

(1) 抗菌効果 (Table 13)

疾患, 罹病期間, 創の深さ, 全身状態, 失禁の有無, 感染の状態については層別にかかわらず, T107 群が TP 群より有意の差で優れていた。さらに, 年齢が 60 歳以上, および創の大きさが 25 cm² 未満の層で, T107 群が TP 群より有意に優れていた。また, 抗生物質が全身的に投与されていた層と, いらない層に分けて解析してみると, 投与を受けていない患者層で, T107 群が TP 群より有意に優れていた。一方, 本試験開始前に外用抗

Table 13 Stratified analysis on bacteriological effectiveness

Item		Drugs	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%)	Statistical test
Age (yrs.)	60>	T107	3	5	1	3	12	66.7	N.S.
		TP	3	3	3	6	15	40.0	
	60≤	T107	3	11	7	1	22	63.6	Fisher T107>TP**
		TP		4	5	13	22	18.2	U T107>TP**
Disease	Decubitus	T107	2	11	8	2	23	56.5	Fisher N.S.
		TP	3	6	6	12	27	33.3	U T107>TP*
	Chronic dermal ulcers	T107	4	5		2	11	81.8	Fisher T107>TP**
		TP		1	2	7	10	10.0	U T107>TP**
Period of disease (month)	6>	T107	3	9	4	4	20	60.0	Fisher T107>TP*
		TP	2	3	4	10	19	26.3	U T107>TP*
	6≤	T107	3	7	4		14	71.4	Fisher T107>TP*
		TP	1	4	4	9	18	27.8	U T107>TP**
Depth of wound	Subcutaneous	T107	4	7	6	4	21	52.4	Fisher T107>TP*
		TP	2	1	7	10	20	15.0	U T107>TP*
	Muscle tissue	T107	2	9	2		13	84.6	Fisher T107>TP**
		TP	1	6	1	9	17	41.2	U T107>TP**
Size of wound (area)	25cm ² >	T107	5	11	4	3	23	69.6	Fisher T107>TP**
		TP		3	5	11	19	15.8	U T107>TP**
	25cm ² ≤	T107	1	5	4	1	11	54.5	N.S.
		TP	3	4	3	8	18	38.9	
General condition	Good	T107	5	9		3	17	82.4	Fisher T107>TP*
		TP	2	4	3	8	17	35.3	U T107>TP*
	Poor	T107	1	7	8	1	17	47.1	Fisher N.S.
		TP	1	3	5	11	20	20.0	U T107>TP**
Incontinence	None	T107	4	5	1	2	12	75.0	Fisher T107>TP*
		TP	1	2	2	9	14	21.4	U T107>TP**
	Yes	T107	2	11	7	2	22	59.1	Fisher T107>TP†
		TP	2	5	6	10	23	30.4	U T107>TP*
Systemic medication of antibiotics	None	T107	6	13	8	4	31	61.3	Fisher T107>TP*
		TP	3	7	7	17	34	29.4	U T107>TP**
	Yes	T107		3			3	100.0	Fisher N.S.
		TP			1	2	3	0	U T107>TP†
Bactericidal topical agents used before treatment	None	T107	4	7	3	2	16	68.8	Fisher N.S.
		TP	2	5	3	8	18	38.9	U T107>TP†
	Yes	T107	2	9	5	2	18	61.1	Fisher T107>TP**
		TP	1	2	5	11	19	15.8	U T107>TP**
State of infection	Single infection	T107	5	11	2	3	21	76.2	Fisher T107>TP**
		TP	3	4	5	12	24	29.2	U T107>TP**
	Mixed infection	T107	1	5	6	1	13	46.2	Fisher N.S.
		TP		3	3	7	13	23.1	U T107>TP*

Efficacy rate : Excellent + Good/Total

N.S. : Not Significant

+ : P<0.1

* : P<0.05

** : P<0.01

Table 14 Stratified analysis on overall clinical effectiveness

Item		Drugs	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%)	Statistical test
Age (yrs.)	60>	T107	2	6	2	2	12	66.7	N.S.
		TP	2	4	2	7	15	40.0	
	60≤	T107	2	14	4	2	22	72.7	Fisher T107>TP**
		TP		6	3	13	22	27.3	U T107>TP**
Disease	Decubitus	T107	1	14	5	3	23	65.2	Fisher T107>TP*
		TP	2	8	5	12	27	37.0	U T107>TP*
	Chronic dermal ulcers	T107	3	6	1	1	11	81.8	Fisher T107>TP**
		TP		2		8	10	20.0	U T107>TP**
Period of disease (month)	6>	T107	3	10	3	4	20	65.0	Fisher N.S.
		TP	1	7	1	10	19	42.1	U T107>TP*
	6≤	T107	1	10	3		14	78.6	Fisher T107>TP**
		TP	1	3	4	10	18	22.2	U T107>TP**
Depth of wound	Subcutaneous Fascia	T107	2	10	5	4	21	57.1	Fisher N.S.
		TP	1	5	3	11	20	30.0	U T107>TP*
	Muscle tissue	T107	2	10	1		13	92.3	Fisher T107>TP**
		TP	1	5	2	9	17	35.3	U T107>TP**
Size of wound (area)	25cm ² >	T107	3	14	3	3	23	73.9	Fisher T107>TP**
		TP		5	2	12	19	26.3	U T107>TP**
	25cm ² ≤	T107	1	6	3	1	11	63.6	N.S.
		TP	2	5	3	8	18	38.9	
General condition	Good	T107	4	10	2	1	17	82.4	Fisher T107>TP*
		TP	2	4	2	9	17	35.3	U T107>TP**
	Poor	T107		10	4	3	17	58.8	Fisher N.S.
		TP		6	3	11	20	30.0	U T107>TP*
Incontinence	None	T107	3	6	1	2	12	75.0	Fisher T107>TP*
		TP		3	1	10	14	21.4	U T107>TP**
	Yes	T107	1	14	5	2	22	68.2	Fisher T107>TP*
		TP	2	7	4	10	23	39.1	U T107>TP*
Systemic medication of antibiotics	None	T107	4	17	6	4	31	67.7	Fisher T107>TP**
		TP	2	9	5	18	34	32.4	U T107>TP**
	Yes	T107		3			3	100.0	N.S.
		TP		1		2	3	33.3	
Bactericidal topical agents used before treatment	None	T107	3	9	3	1	16	75.0	Fisher T107>TP*
		TP	2	5	3	8	18	38.9	U T107>TP*
	Yes	T107	1	11	3	3	18	66.7	Fisher T107>TP*
		TP		5	2	12	19	26.3	U T107>TP**
State of infection	Single infection	T107	4	12	4	1	21	76.2	Fisher T107>TP**
		TP	2	6	3	13	24	33.3	U T107>TP**
	Mixed infection	T107		8	2	3	13	61.5	Fisher N.S.
		TP		4	2	7	13	30.8	U T107>TP*

Efficacy rate : Excellent + Good/Total

N.S. : Not significant

+ : P<0.1

* : P<0.05

** : P<0.01

Table 15 Laboratory findings before and after therapy (abnormal cases)

	No.	Date	RBC	WBC	Ht	Hb	GOT	GPT	Al-P	T.P.	A/G	BUN
T107	1-4	pre	271	73	25.8	8.2	4	10	6.7	6.2	0.57	12.5
		post	259	46	24.4	7.7	24	17	6.9			15.0
	5-1	pre	319	54	29.8	10.3	11	12	6.2	5.3	0.41	11.4
		post	283	153	25.0	8.9				5.0	0.47	66.3
	7-5	pre	285	59	26.0	9.0	36	25	260.0	4.7		
		post	364	54	34.0	9.1	24	10	161.0	4.5		
	8-1	pre	376	65	41.0	12.9	44	30	510.0	7.0		11.0
		post					46	31	565.0	7.6		
TP	11-5	pre	425	58	40.0	13.1	36	13	160.0	7.6		
		post	448	45	43.6	13.8	50	41	195.0			23.0
	14-5	pre	455	57	40.7	13.2	48	80	74.0	6.5		6.0
		post	443	47	39.5	12.6	67	86	63.0	6.3		3.6
	18-1	pre	313	134	29.5	9.5	19	14	170.0	5.5	0.77	16.4
		post	352	173	32.0	11.5	47	26	169.0	6.0	0.88	26.3
	19-1	pre	296	130	25.4	8.0	15	10	241.0	6.6		19.0
		post	293	122	25.0	8.1	18	9	221.0	6.5		14.0
	2-4	pre	435	73	43.0	12.7	35	6	7.5	6.4	0.75	20.0
		post	461	115	47.0	13.3	73	13	8.2	4.4		19.0
TP	7-3	pre	298	70	28.0	9.1	11	15	6.4	5.0	1.50	57.2
		post	308	77	28.0	9.8	11	12	6.4	5.1	1.55	63.4
	7-4	pre	370	105	33.6	11.2	23	42	6.0	6.3	0.91	25.8
		post	320	110	39.1	9.7	16	5	6.7	6.1	1.77	51.7
	8-3	pre	277	80	27.0	8.9	21	8	210.0	7.4		
		post	292	66	29.0	9.4	17	5	166.0	5.2	0.41	
	11-2	pre	343	70	30.5	10.6	8	11	8.8	6.9	1.22	26.0
		post	362	61	32.5	10.8	9	6	10.0	7.1	1.10	20.0
	13-2	pre	429	94	35.0	12.1	167	227	81.0	6.5		20.3
		post	438	86	35.1	12.6	107	191	105.0	6.6		17.6
TP	18-2	pre	374	87	33.0	10.5	170	127	327.0	6.5	0.63	22.9
		post	366	91	33.0	10.5	77	52	267.0	6.2	0.63	17.3
	19-3	pre	402	392	36.9	12.2	29	13	229.0	5.0		41.0
		post	249	135	23.4	7.5	13	5	147.0	5.8		28.0
TP	24-2	pre	461	105	43.7	15.1	30	23		6.8	1.30	
		post	412	99	38.6	12.7	30	19		5.8	1.40	

菌剤を使用していたか否かの層別では、外用抗菌剤の治療を受けていた層において、T107 群の抗菌効果は TP 群より有意に優れていた。

(2) 総合判定 (Table 14)

疾患、創の深さ、全身状態、失禁の有無、前治療外用抗菌剤の有無については、層別にかかわらず、T107 群が TP 群より有意の差で優れていた。さらに、年齢が 60 歳以上、罹病期間が 6 か月以上、創の大きさ 25 cm² 未満および感染の状態が単独の層で、T107 群が TP 群より有意に優れており、また抗生剤の全身投与の有無で

も投与無しの層で、T107 群が有意に優れ、投与有りの層では有意差は認められなかった。

6) 副作用

副作用は、投与中に創周囲の紅斑がやや強まった T107 群の 1 例 (2.3%) と、刺激症状がみられた TP 群の 2 例 (4.7%) であった。この 3 例について、小委員会判定ではいずれも接触皮膚炎と判定された。

7) 臨床検査

血液検査、血液生化学検査に及ぼす影響を検討した結果、T107 群 8 例、および TP 群 9 例の計 17 例に異常

値が認められた。異常例は Table 15 に示すとおりであるが、いずれの症例も主治医の判定で原疾患または併用薬に因るものであり、投与薬剤に起因するとされた症例は1例もなかった。

III. 考 察

褥瘡、慢性皮膚潰瘍の治療としては種々のものがあるが、大別すると低蛋白血症、貧血、創傷治癒機転などの改善を目的とした全身療法と、局所療法に分けられる。そして、これらのうち局所療法の主目的は、局所の血行障害の除去、細菌感染に対する治療、肉芽増殖、上皮形成の促進、ならびに蛋白漏出の防止などである。これらのうち、特に細菌感染症は創の治療を妨げるのみならず、患者の全身状態によってこれらの菌が opportunistic pathogen として敗血症を誘発する可能性を常に秘めており、GALPIN⁷⁾も褥瘡に合併した敗血症について報告している。したがって、これら褥瘡における細菌感染の治療は極めて重要な問題である。

しかしながら、壊死物質の存在する褥瘡、慢性皮膚潰瘍等では、全身に投与された抗生剤の局所への移行は低く、その治療の主体は局所療法と考えられる。従来より褥瘡の局所療法としては種々のものが行われてきているが、細菌感染の治療としては創の debridement と局所的抗菌剤の使用である。局所的抗菌剤としては、各種の殺菌消毒剤、コリマイフォーム、gentamicin や dibekacin の軟膏などが用いられ、また、時として適宜に希釈した各種抗生剤溶液が使用されてきている。しかしながら、局所的抗生剤の使用は耐性菌出現のため長期間の使用ができないのが現状である。

今回、われわれはその治療剤として T 107 を使用し、placebo を対照薬とした二重盲検法によりその臨床評価を行なった。T 107 の特徴としては、緑膿菌をはじめとするグラム陰性桿菌から、グラム陽性球菌、*Candida* に至るまで広い抗菌スペクトラムと強い殺菌的抗菌力を有しており、さらに緑膿菌で行なった試験管内耐性獲得試験において、耐性化が認められなかったと報告され²⁾、耐性菌出現傾向が少ないことがあげられる。

今回の検討では、本剤が抗菌剤であることより、その対象となる褥瘡、慢性皮膚潰瘍の症例の中で、細菌学的検査で菌が検出された症例のみを対象とした。そのため本試験前に菌の検出されなかった症例は解析より除外して行なった。

その結果、T 107 群 37 例、TP 群 40 例の計 77 例が解析対象となった。両群間における背景因子（年齢、性、創の状況、罹病期間など）には有意の偏りはなく、その公平性が確認された。T 107 が抗菌剤であることより、その効果判定の主体は、抗菌効果であると考えら

れ、その判定には主治医による判定のほかに、各施設で行なわれた細菌学的検査成績をもとに、小委員会により別途に抗菌効果の判定を行なった。今回検討した症例の薬剤使用前に検出された菌種についてみると、両群とも *P. aeruginosa*, *Staphylococcus* sp. が主体を占め、その他、*Streptococcus* sp., *Candida* sp. がみられ、他施設での報告⁴⁾でみられる *Proteus* sp. や *E. coli* の検出は低い傾向にあった。その結果、抗菌効果は主治医判定において T 107 群での有効率（著効、有効を含む）は 64.7%、TP 群で有効率 27% と有意差をもって T 107 群が優れていた。また小委員会判定においても T 107 群の有効率は 67.6%、TP 群の有効率は 24.3% となり、主治医判定と比較的類似した成績で、有意差をもって T 107 群が優れていた。この成績により、T 107 は褥瘡、慢性皮膚潰瘍の二次感染に対して 2 週間の投与にて、極めて強い抗菌作用があると考えられた。主たる分離菌種別にその効果をみると、*P. aeruginosa* では有意差をもって T 107 群が TP 群に優っていたが、*Candida* sp., *Streptococcus* sp. ではないずれも両群間に有意差はなかった。ただしこれらは症例数が少ないためであり、改善率はいずれの菌も T 107 群の方が TP 群より高い成績であった。*Staphylococcus* sp. では投与 3 日目、7 日目において有意差をもって T 107 群が TP 群に優っていたが、2 週間後では有意差は認められなかった。しかしながら改善率では T 107 群の方が TP 群より良い成績であった。

創の状態に関する主治医判定では、3 日目、7 日目、2 週間目とも両群間に有意差はなく、2 週間判定にて良好化した症例は T 107 群で 44.1%、TP 群で 35.1% で T 107 群がやや良い成績であり、不良化したと判定された症例は T 107 群で 5.9%、TP 群で 13.5% と TP 群に多く、T 107 が特に創の肉芽増進、治癒を抑制しないことが確認された。

また副作用に関しては、両群とも全身的なものは1例もなく、局所の接触皮膚炎としての副作用が T 107 群で1例、TP 群で2例認められた他は疼痛などの症状は全く認めず、両群間に有意差は認められなかった。

臨床検査値の変動においては、褥瘡などの合併する症例において既に全身状態不良な症例が多く、T 107 群で8例、TP 群で9例に異常変動がみられた。しかし、これらの多くは本剤投与前より既に異常値を示した症例であり、主治医のコメントよりいずれも原疾患によるもの、または併用薬によるものと判定され、両群とも外用剤によると思われる異常変動は1例もみられなかった。また T 107 使用時に注意すべき白血球数減少も全例にみられなかった。これら抗菌効果、創の状態、副作用を含んだ主治医による総合判定では、T 107 群の有効率は

70.6%, TP 群 32.4% と有意差をもって T 107 群が優れた成績であった。

以上の成績より, T 107 は褥瘡, 慢性皮膚潰瘍において緑膿菌をはじめとする多くの細菌に対して優れた抗菌力を示し, その有用性, 安全性が十分に認められたと考えられる。しかしながらこれらの疾患はいずれも複雑な背景因子が存在するため, 単なる局所療法のみでは完治せず, その治療には全身状態の改善を含めた多方面よりの対策が必要と考えられる。

文 献

- 1) Fox, C. L. JR.: Silver sulfadiazine, a new topical therapy for *Pseudomonas* in burns, Arch. Surg. 96: 184~188, 1968
- 2) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 松垣啓司, 花井

拓美, 安藤正英: Silver sulfadiazine に関する細菌学的検討。Chemotherapy 28(9): 1163~1170, 1980

- 3) 井沢洋平, 他 (7 施設): Silver sulfadiazine cream (T 107) の臨床的検討, 一中郎地区 7 施設の集計一。外科診療 23: 254~280, 1981
- 4) 岡田 淳, 小酒井 望: 褥瘡の細菌叢, 第 4 回細菌性菌感染症研究会講演記録, 124~129, 1974
- 5) 伊藤機一: 老年者における褥瘡創面からの分離細菌に関する研究。日本老年医学会雑誌 15(5): 471~483, 1978
- 6) 木村哲彦: 褥瘡の病理・予防・治療 (6)。看護学雑誌 39(7): 713~716, 1975
- 7) GALPIN, J. E.; A. W. CHOW, A. S. BAYER & L. B. GUZE: Sepsis associated with decubitus ulcers. Am. J. Med. 61: 346~350, 1976

CLINICAL EVALUATION OF SILVER SULFADIAZINE IN THE TREATMENT OF DECUBITUS ULCER OR CHRONIC DERMAL ULCERS

—DOUBLE-BLIND STUDY COMPARING TO PLACEBO—

JIRO YURA, MASAHIDE ANDO and SHU ISHIKAWA

The First Department of Surgery, Nagoya City University, Medical School

MASARU ŌHASHI and MASARU ISHIGAKI

Department of Dermatology, Nagoya University, School of Medicine

HIROSHI UEDA, YOSHINORI EIKA, MASAHIRO YAMADA and YOSHIKI IIDA

Department of Dermatology, Fujita-Gakuen University,
School of Medicine

SHUNJI MORI and HIROKO FURUTA

Department of Dermatology, Gifu University, School of Medicine

TSUGUO HAMAGUCHI, MASAYUKI SHIMIZU and HITOSHI MIZUTANI

Department of Dermatology, Mie University, School of Medicine

MIZUHO YAMADA, TOMOZO OKU and HIDEKAZU FUKAMIZU

Department of Dermatology, Hamamatsu University, School of Medicine

ICHIRO YOSHIDA

Department of Orthopedics, The Chubu-Rosai Hospital

YOSHIMASA FUKUI

Department of Dermatology, The Shizuoka-Saiseikai Hospital

HARUKO USAMI

Department of Dermatology, The Shizuoka-Kosei Hospital

Controller

MITSUYOSHI NAKASHIMA

Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine

We conducted the double blind clinical study with silver sulfadiazine (T 107) and placebo for the treatment of decubitus ulcer and chronic dermal ulcer with infection as cooperative study from 9 institutes in Central area of Japan.

The period ranged from June 1982 to June 1983. Total analytical cases come up to 37 cases for T 107 group and 40 cases for placebo group (TP group).

For qualitative data, we applied χ^2 test, FISHER exact probability test and U test. Judged by each physicians, efficacy rate (including excellent and good) was analyzed as 64.7% for T 107 group and 27% for TP group with significant difference for T 107 group. In judgement by the committee, efficacy rate was significantly better for T 107 group as much as 67.6% in contrast to 24.3% for TP group. Each physicians did not admit any significant difference between the two groups with respect to improving state of wound, but significant difference was noted in overall judgement by each physicians as better for T 107 group as effective as 70.6% and as 32.4% for TP group. Side effects were only contact dermatitis observed in 1 case for T 107 group and 2 cases for TP group without any significant difference between the two. Both groups had no cases having abnormal changes in laboratory examination values attributable to the drug.

We regarded T 107 to be safe and excellent in bactericidal and therapeutical effects to decubitus ulcer and chronic dermal ulcer from the above mentioned outcome.