

博士論文

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース
(L-HPC) ハイドロゲルシートの
新規外用被覆材としての特性評価研究

平成 28 年 3 月

小川 敦

岡山大学大学院
医歯薬学総合研究科
博士後期課程 創薬生命科学専攻

目 次

要 約	1
第1章 緒 言	6
1-1 節 創傷の治療	6
1-1-1 創傷治癒過程	6
1-1-2 創傷治療戦略と創傷治癒阻害因子	8
1-1-3 損傷皮膚面の湿潤療法	8
1-1-4 創面の状態と滲出液量の関連	10
1-2 節 湿潤療法とドレッシング材	11
1-2-1 ドレッシング材の有用性および機能性	11
1-2-2 ドレッシング材のタイプ別の特徴	12
1-2-3 L-HPC ハイドロゲル	18
1-2-4 ドレッシング材の適応性	21
1-3 節 本研究の目的	22
第2章 L-HPC ハイドロゲルシートの機械的強度特性評価	24
2-1 節 背景	24
2-2 節 L-HPC ハイドロゲルシートの機械的特性評価	25
2-2-1 L-HPC ハイドロゲルシートおよびグリセロール含浸 ゲルシートの調製	25
2-2-2 機械的強度評価試験	27

第3章	L-HPC ハイドロゲルシートの剥離特性評価	36
3-1節	背景	36
3-2節	粘着力評価試験	38
3-3節	ボールタック法	38
3-4節	フェノール樹脂板法	42
3-5節	アルミニウムプローブ法	47
3-6節	テフロンプローブ法	51
3-7節	宙吊りテフロン板を使った粘着力の測定	55
3-8節	自着性評価試験	63
第4章	L-HPC ハイドロゲルシートの湿潤環境維持特性評価	68
総括		80
謝辞		83
参考文献		84

要 約

創傷とは、物理的外力によって身体組織に起こる損傷で、構造の正常な連続性がさまざまな形で断たれた状態のことを指す。創傷の治療管理において、湿潤環境下における創傷治癒の促進が認識されるようになり、創面を保護し、湿潤環境を維持するための適切な外用被覆材（ドレッシング材）の開発が求められてきた。現在までに開発されているドレッシング材は、フィルムタイプ、ハイドロコロイドタイプ、フォームドレッシングタイプ、シリコーンゲルタイプ、およびハイドロゲルタイプに分類でき、それぞれ水分保持特性や創面への粘着特性が異なり、臨床では、創面の滲出液量や治療段階に応じた使い分けがなされている。特に褥瘡や広範囲の火傷などの治療管理において、ドレッシング材の貼付・剥離に伴う新生組織あるいは創周辺部位の損傷リスクは、治療上最も配慮すべき点とされている。このような背景から、創面の湿潤環境を良好に維持でき、創面から容易に剥離することができる粘着力が低い製剤特性を有する新規外用被覆材の開発が望まれている。

本研究では、錠剤の添加剤にも汎用される素材である低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）を水酸化ナトリウム水溶液で高粘度のゾルに変化させ、中和することでL-HPCハイドロゲルシート（L-HPC HGS）を新たに調製し、その機械的強度特性、剥離特性、外用剤としての使いやすさ（易用性）、水分保持特性を指標として新規外用被覆材としての有用性について評価し、以下の知見を得た。

L-HPC HGSの引張強度は、約0.12~0.14 MPaであり、L-HPC濃度（7%~10%）が高くなるに従って増大する傾向にあった。また、グリセロールの含浸により引張強度は増大し、ヤング率も増大した。

L-HPC HGSの伸長率は、L-HPC濃度の増大あるいはグリセロールを含浸して

も著明な変化を認めなかったが、最大で約 90%伸長し、屈曲部への貼付にも十分対応する伸長率を示した。

また、創傷治療過程において、治癒が完結するまでドレッシング材の貼付・剥離が繰り返される。つまり、粘着力の強いドレッシング材を選択・適応した場合には、新生肉芽の損傷や創周辺皮膚の損傷が懸念される。そこで、L-HPC HGS の粘着力を測定し、L-HPC HGS と同系統で粘着力が低いとされる、ハイドロゲルタイプの市販ドレッシング材 VIEWGEL[®]、さらに系統は異なるが粘着力が低いシリコーンゲルタイプの市販ドレッシング材 SI-AID[®]と比較することで、創面からの剥離特性の評価を試みた。これまで、様々な粘着力測定法が開発されているものの、ドレッシング材の標準化された粘着力測定法は存在しないため、工業用の粘着力測定法に準じた測定法で評価されている。これらの測定法は、工業製品に準ずる程度の比較的高い粘着力の製剤に対応しているため、低粘着力の製剤に対応する粘着力の測定法は、これまで確立されていなかった。

本研究では、工業用粘着テープおよび医療用外用剤の粘着力評価に適応されている、スチールボールを転がすボールタック法に加え、垂直剥離法であるプローブタック法として、フェノール樹脂板、アルミニウム、あるいは食品の粘着力測定に適用されているテフロン棒をプローブとする評価法、さらに外用被覆材の剥離を再現した新規粘着力測定法として考案した、宙吊りにしたテフロン板をプローブとして用いた粘着力測定を行い、市販ドレッシング材と比較することでL-HPC HGS の粘着力の相対的評価およびグリセロール含浸の効果について検討した。次いで、易用性を検討するために、製剤同士を密着した際の粘着力（自着力）の測定も行い以下の知見を得た。

ボールタック法の結果では、市販ドレッシング材の SI-AID[®]では No.3（直径 6.3 mm、質量 1.0 g）のボールが、VIEWGEL[®]では No.1（直径 3.2 mm、質量 0.1 g）あるいは No.2（直径 4.8 mm、質量 0.5 g）のボールがそれぞれ製剤面に停止したのに対し、L-HPC HGS およびグリセロール含浸ゲルシート（G-HGS）では、製

創面に停止するボールはなく、これらの粘着力は市販ドレッシング材より小さいことが明らかになった。

フェノール樹脂板を用いた剥離速度が速いプローブタップ法では、L-HPC HGS の粘着力は、SI-AID[®]および VIEWGEL[®]より小さく、SI-AID[®]の約 1/25、VIEWGEL[®]の約 1/60 であった。また、L-HPC HGS と G-HGS の比較では、グリセロールを含浸しない L-HPC HGS の粘着力の方が小さい結果となった。一方、フェノール樹脂板法より剥離速度が遅い測定法であるアルミニウムプローブを用いたプローブタップ法の結果は、L-HPC HGS は、SI-AID[®]および VIEWGEL[®]より粘着力は小さく SI-AID[®]の約 1/5、VIEWGEL[®]の約 1/15 であった。また、L-HPC HGS と G-HGS の比較では、フェノール樹脂板法と同様に L-HPC HGS の方が粘着力は小さかった。

アルミニウムプローブ法の結果を受けて、アルミニウムプローブ法と同様に剥離速度が遅い測定法であるテフロン棒をプローブとして用いて粘着力の評価を行った。その結果、L-HPC HGS の測定結果の変動係数は、1.67 と大きく、精度の高い測定結果を得ることができなかった。そこで、宙吊りテフロン板をプローブとして用い、プローブを下降し、試料に接触後、宙吊りの状態を維持したまま上昇させることで外用被覆材を四隅から剥離する臨床現場における剥離方法を再現した測定方法を新たに考案した。その結果、L-HPC HGS の変動係数は、0.40 となり、信頼性のある測定結果を得ることができた。さらに、L-HPC HGS および G-HGS は、同系統のハイドロゲルタイプである VIEWGEL[®]より粘着力は小さかった。以上より、皮膚に実際に貼付し、剥離する条件を再現した新たな測定系は、L-HPC HGS および G-HGS の低い粘着力にも対応できただけでなく、L-HPC HGS および G-HGS が市販ドレッシング材より粘着力が小さいことが明らかになった。従って、L-HPC HGS および G-HGS を外用被覆材として創面に適用する場合、剥離の際に新生組織を損傷するリスクは市販品よりも低いと考えられた。

さらに外用被覆材の使用時の易用性を検討した自着性の測定では、アルミニウムプローブに試料を固定し、試料同士を接触させた。その結果、SI-AID[®]の約1/3、VIEWGEL[®]の約1/20であった。自着性の測定では、L-HPC HGS および G-HGS は、市販ドレッシング材より自着性が低かった。従って、L-HPC HGS および G-HGS は、易用性に優れている外用被覆材として、臨床現場において汎用される製剤になりうると考えられた。

次に、創傷治療において重要な治療促進因子として挙げられる湿潤環境の維持能について評価を試みた。そこで、L-HPC HGS および G-HGS が、どの程度湿潤環境を維持することができるかを検討する目的で、37℃の恒温条件下において外用被覆材に含まれる水分量の経時的変化を測定した。湿潤環境維持の指標としては、残存重量率および L-HPC の重量を差し引くことで算出される残存重量に占める溶媒率の経時的変化を検討し、含水量の高いハイドロゲルタイプのドレッシング材である VIEWGEL[®]と比較し、以下の知見を得た。

残存重量率の経時変化に対する L-HPC HGS の L-HPC 濃度の影響は、認められなかった。残存重量に占める溶媒率が 50%になるまでの時間は、VIEWGEL[®]では約 2 時間であったのに対して、7% L-HPC HGS では約 5 時間であり、L-HPC HGS の優れた水分保持性が明らかとなった。7LOG に 20%、50%、および 90%の各濃度のグリセロールを含浸させた G-HGS (7L20G、7L50G、および 7L90G) では、不揮発性のグリセロールをゲル中に含浸させることでゲルシートの残存重量率および溶媒率の減少を抑えることができ、ゲルの硬化を抑制し、「しっとりとした」質感を維持できた。残存重量率および溶媒率の減少を抑制する効果はグリセロール濃度が高いほど大きかった。従って、湿潤環境維持特性は L-HPC HGS は同系統であるハイドロゲルタイプである VIEWGEL[®]より優れており、グリセロールを含浸することによって、湿潤環境維持能を向上させることが可能になることが明らかになった。つまり、L-HPC HGS は臨床現場において、湿潤環境を維持することで創傷治癒を促進する外用被覆材となると考えられた。

以上、本研究において、L-HPC HGS および、これにグリセロールを含浸させた G-HGS は、市販ドレッシング材である SI-AID[®] および VIEWGEL[®] よりも粘着力および自着力が低いため、剥離時に新生組織を損傷するリスクが少なく、易用性に優れ、水分保持特性にも優れる新規外用被覆材として応用が期待される製剤であり、さらに調製時の L-HPC 濃度やグリセロール濃度を適宜選択することで機械的強度特性や水分保持特性を制御することが変化させることができる製剤であった。従って、L-HPC を用いた新規ハイドロゲルシートである L-HPC HGS および G-HGS は、臨床現場において、汎用性に優れ、有用な製剤機能を有する外用被覆材と考えられる。

第1章 緒 言

1-1節 創傷の治療

1-1-1 創傷治癒過程

創傷とは、物理的外力によって身体組織に起こる損傷で、構造の正常な連続性がさまざまな形で断たれた状態のことを指す¹⁾。「創」は皮膚や粘膜の一部が開放性に離断を来しているものであり、「傷」は皮膚の連続性が保たれた非開放性の損傷であると定義される²⁾。創傷が治癒していく過程は4段階に分類される³⁾。経時的な創の治癒過程および組織学的な創の治癒過程をそれぞれ Figure 1 および Figure 2 に示す。創傷治癒の第1段階は、損傷を負った後に創が血小板の凝集により形成される血餅に覆われる段階である。続く第2段階の炎症期（受傷後、約4～5日間）では、創傷部位に好中球やマクロファージが浸潤し、感染を防止するとともに、壊死組織を融解・貪食して創を清浄化する。第3段階の増殖期（受傷後、1週間～2週間）では、血管新生が起こるとともに肉芽組織が発達する⁴⁾。治癒の最終段階である再構築期（受傷後、数か月～1年）では、過剰産生された細胞外マトリックスが再構築する。再構築期の後、赤色で隆起した癒痕組織は、治癒に至るまでに軟化し白色化する⁵⁾。(Figure 1^{6,7)}, Figure 2⁸⁾)

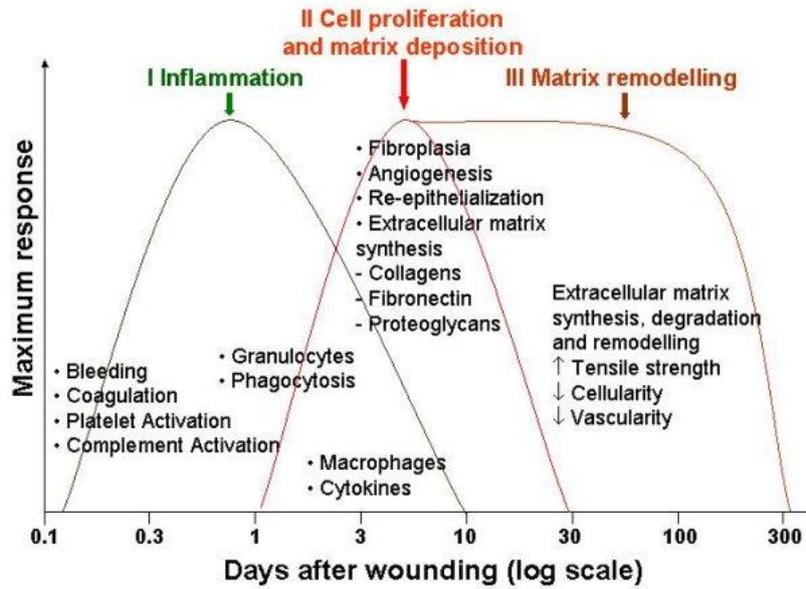


Figure 1 創傷治癒過程における生体反応の概略^{6,7)}

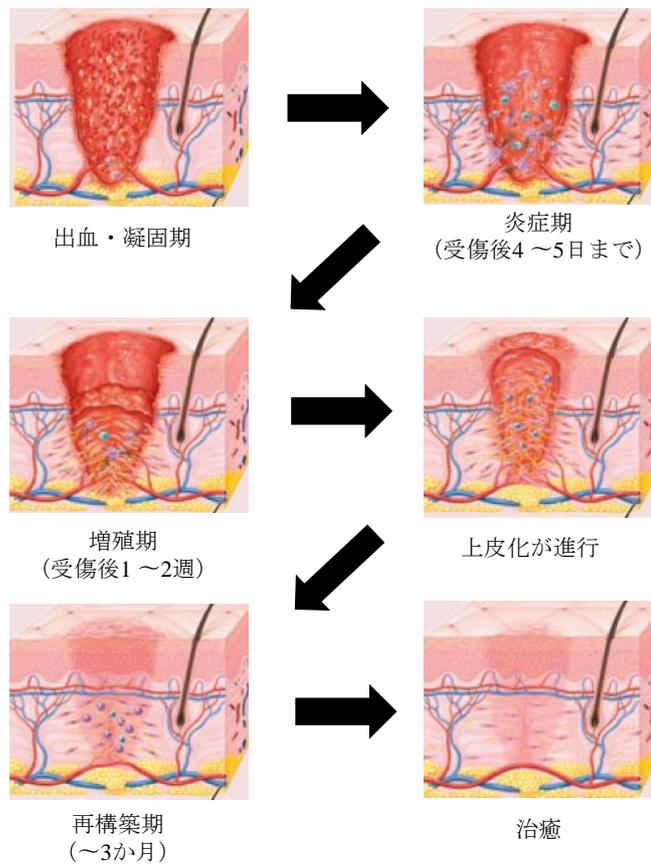


Figure 2 創の治癒過程⁸⁾

1 - 1 - 2 創傷治療戦略と創傷治癒阻害因子

創傷の治癒過程には、創の局所的な環境が関与しており、創環境を整えることにより治癒を促進できると考えられている⁹⁾。特に、褥瘡に代表される慢性創傷においては、創の治癒を阻害している要因の有無を探索・評価し、改善する必要がある。慢性創傷の治癒を促進する際の概念として、いわゆる“Wound bed preparation”が提唱されている¹⁰⁾。Sibbaldらは、“Wound bed preparation”の具体的な管理項目を「壊死組織を除去するデブリードマン」、「湿潤環境維持」、および「感染管理」とし、創傷治療パラダイムに変化を与えるものと定義した¹¹⁾。一方、Falangaは、創面のアセスメントを行うには肉芽の発達状況や滲出液量のステージ分類の概念が必要であると提唱した¹²⁾。その後、Chinらは、Falangaの提唱を受けて慢性創傷治癒における“Wound bed preparation”に関与し、創面の治癒を妨げる要因として以下の4つの指標、すなわち、①壊死組織の残存 (**T**issue management)、②感染および炎症 (**I**nfection or inflammation)、③湿潤環境 (**M**oisture imbalance)、および④創収縮の停止 (**E**dge of wound) を提唱した^{10,13)}。これらは、4つの要因の頭文字をとって **TIME** 理論と呼ばれ¹³⁾、現在、最も汎用される創面管理の指標となっている。このように、創傷を被覆する理想的な被覆材には、単なる創面の保護だけでなく、創面の状況に応じた湿潤環境の維持が併せ求められる所以である。

1 - 1 - 3 損傷皮膚面の湿潤療法

創からの滲出液は、血管内から漏出してくる体液であり、その成分は血漿に類似している¹⁴⁾。滲出液量が増減する要因はTable 1に示すように多様であるが、損傷皮膚面の湿潤療法管理ではそれぞれの要因に応じた対処が必要となる。

Table 1 滲出液の増加あるいは減少に関連する要因¹⁴⁾一部抜粋

産生量増加	産生量減少
創傷の炎症期	創面の治癒直前 (肉芽の増殖・成熟段階)
創傷の慢性化	乾燥した痂皮のある創
壊死組織の融解	不適切なドレッシング材の適応
局所感染、局所の炎症	
不適切なドレッシング材の適応	

創の治癒、とりわけ早期治癒には、TIME 理論の中でも壊死組織の除去および感染制御が重要であることが古くから指摘されてきたため²⁾、1960年代以前には、創傷管理は、創傷被覆および細菌増殖を防止する観点から創の乾燥状態を維持することが原則とされていた^{15,16)}。一方で、1958年の Odland による「水疱をそのままにしておいた方が早く治癒する」という報告¹⁷⁾ や、1962年の Winter による「ドレッシング材で被覆し湿潤環境を維持した方が上皮化は促進する」というブタの皮膚での報告¹⁸⁾、さらに翌1963年、「乾燥させることで上皮化が遅れる」との報告がなされた¹⁹⁾。また同年、Hinman らによる「ヒト皮膚での湿潤環境下における治癒促進効果の確認に関する報告²⁰⁾」など、1960年代に入り、創面の湿潤環境の重要性が指摘されるようになってきた。その後、臨床現場における「創面の湿潤環境維持は化膿の誘発に繋がるのではないかという懸念」から、普及に半世紀近くかかったものの²¹⁾、湿潤環境の有用性に関する多くの研究成果を基盤として、湿潤環境下において創傷治癒が促進されることが徐々に認識されるようになった²²⁾。このような経緯を経て、種々のドレッシング材が開発され、臨床使用されることとなった。

1 - 1 - 4 創面の状態と滲出液量の関連

適度な滲出液を創面に保持することは創の治療に不可欠なものであるが、一方で過剰な滲出液は炎症を惹起し、創の治療を妨げることも指摘されている⁹⁾。従って、創の治療を促進するためには創面を適切な湿潤環境に維持することが求められる。滲出液量を評価する方法は、未だ明確に定まっていないが、ドレッシング材が滲出液により汚染された面積を指標に滲出液量を間接的に評価する方法が提唱²³⁾されている (Table 2)。しかし、創の治療において、滲出液が過剰である場合、肉芽が浮腫を起し、創の治療は遅延するため²⁴⁾、湿潤状態の維持のみを目的とするべきではないとされる。従って、TIME 理論における「湿潤環境の維持」に基づいて治療を行っていくためには、滲出液量や創面の状態に最適なドレッシング材を選択し、治療過程における滲出液の汚染面積の変化に応じたドレッシング材の変更が重要となる。

Table 2 創面の状態とその指標¹⁴⁾

創の状態	指標
Dry	創面が明らかに乾燥している状態。 最初に適応したドレッシング材を剥離した際に滲出液が全く付着せずドレッシング材が創面に固着している。
Moist	創面に少量の滲出液が確認できる状態 ドレッシング材を剥離した際に滲出液が少量付着している。 ドレッシング材の種類および交換頻度が適切であることを示唆する。
Wet	創面に少量の滲出液が確認できる状態 ドレッシング材を剥離した際に滲出液を吸収した染みを作っているが、滲出液がドレッシング材の反対面まで透過していない。 ドレッシング材の種類および交換頻度が適切であることを示唆する。
Saturated	滲出液がドレッシング材の反対面まで透過している。 交換頻度を多くする必要がある。 創の周辺に浸軟が起こっている。
Leaking	一次および二次ドレッシングまで滲出液が侵入している。 交換頻度をかなり多くする必要がある。

1-2節 湿潤療法とドレッシング材

1-2-1 ドレッシング材の有用性および機能性

何らかの物理的影響により皮膚が損傷した場合に、創を何かで物理的に覆い、保護する処置のことを“ドレッシング”といい、創傷を覆って保護する医療材料（外用被覆材）を総称し“ドレッシング材”という¹⁵⁾。本論文では、市販されている外用被覆材については“ドレッシング材”の用語で表記することとする。現在、本邦で市販されているドレッシング材を組成物に基づいて分類し、それぞれの機能的特性とともにTable 3に示す。1960年代にWinter¹⁸⁾ およびHinman²⁰⁾の報告により湿潤療法が有用であることが指摘されたが、臨床において湿潤療法の有用性が重要視されるようになったのは1980年代後半から1990年代前半になってからであり、湿潤療法の有用性が認知されるとともにドレッシング材の開発が盛んに行われるようになった²⁵⁾。その後、多様なドレッシング材が開発され、近年では単に滲出液を吸収するだけではなく、抗菌活性機能、創面pHの低減機能²⁶⁾等、種々の機能を有するドレッシング材（Table 3）が研究・開発され²⁷⁻²⁹⁾、それらの機能性が比較検討され³⁰⁾、臨床で選択・使用されている。

臨床における創傷管理においては、滲出液の量や創の状態に応じたドレッシング材の選択（使い分け）が重要とされており^{14, 31)}、本邦においても上述の通り、様々なタイプのドレッシング材が上市されている、次項では、代表的なドレッシング材とそれらの製剤的特徴について概説する³²⁾。

Table 3 市販されている機能性ドレッシング材^{28, 33)}

	構 造	主な特徴
Aquacel [®]	抗菌作用のあるハイドロファイバー carboxymethyl cellulose に銀イオンを含浸している	<ul style="list-style-type: none"> ・ 感染部位が比較的表面に留まる創に適している ・ 細菌を含む滲出液を吸収しドレッシング材に留めることができる
MediHoney [®]	アルギン酸カルシウムに 95%以上のマヌカ蜂蜜を含む	<ul style="list-style-type: none"> ・ 表皮に局限する火傷に適応される ・ 創面の湿潤環境を調整することで創傷治癒促進する ・ 高浸透圧性であり創面の pH を低減する
Regranex [®]	carboxymethyl cellulose ナトリウム塩に組換えヒト血小板由来成長因子を含浸している	<ul style="list-style-type: none"> ・ 創傷治癒を促進し上皮組織の修復を促進する ・ FDAが認可する血小板由来の成長因子を使用 ・ 創の閉鎖促進する
Kaltostat [®]	アルギン酸のナトリウム塩あるいはカルシウム塩の繊維を含有する	<ul style="list-style-type: none"> ・ 滲出液の吸収性は良好 ・ カルシウムイオン存在下で線維からゲル状に変化する

1 - 2 - 2 ドレッシング材のタイプ別の特徴

本邦で市販されているドレッシング材は、フィルムタイプ、ハイドロコロイドタイプ、フォームドレッシングタイプ、シリコーンゲルタイプ、およびハイドロゲルタイプの5種に大別される。以下にそれぞれ代表的なドレッシング材の製剤的特性について概説する。

(a) フィルムタイプ (商品名例：テガダーム[®])

フィルムタイプのドレッシング材は、滲出液を吸収することはできないが、創の保護に加え、フィルムを透過する水分をドレッシング材表面から蒸散させることで湿潤環境を維持するとされているが、蒸散速度は小さいため滲出液の少ない創への適用が推奨されるドレッシング材である。このため、本材は創面の保護および湿潤環境の維持を目的とする。

(b) ハイドロコロイドタイプ

(商品名例：レプリケア[®]、デュオアクティブ[®]など)

ハイドロコロイドタイプのドレッシング材は、カルボキシメチルセルロースやゼラチンあるいはペクチンといった粘弾性高分子をゲル化して製したドレッシング材である^{34,35}。これらのハイドロコロイドは水分透過性が良好であり³⁶、ハイドロコロイド層に、防水層としてポリウレタンフィルムを積層して調製したハイドロコロイドタイプのドレッシング材は、皮膚側が創面からの滲出液を親水性のコロイドであるハイドロコロイドが吸収し、湿潤環境を保つ。ハイドロコロイドタイプのドレッシング材は、フォームタイプのドレッシング材よりも滲出液の吸収性に優れているため、治療過程の創面の浸軟を抑制できるとされている³⁷。しかし、創面への粘着力が比較的に強いことにより、交換時のドレッシング材剥離に伴う貼付部位（創面およびその周囲）の皮膚の損傷（治療行為に起因する治療の後退）に注意が必要とされている³⁸。

(c) フォームタイプ（商品名例：ハイドロサイトプラス[®]、ハイドロサイト AD ジェントル[®]など）

ポリウレタンまたはシリコーンを原料とするフォームタイプのドレッシング材は、2～3層構造の多孔質材料を積層して製したドレッシング材である（Figure 3）。創面に接する面は滲出液の吸収性に優れており、反対側はバックリングシートで被覆されている^{28,39}。そのため吸収した滲出液は積層した基材中を拡散し保持される。ポリウレタンを使用したドレッシング材であり、その吸水量は、自重の約10倍とされている。さらに、多孔質材料（フォーム）層が厚みと弾力性を有することから創部にかかる圧力を減少させ、疼痛を緩和させるという特徴を併せ持っている。一方で、滲出物の少ない創に適用した場合、フォーム層の強い吸水性のために創面を過度に乾燥させてしまうという問題点が挙げられる。また、このタイプのドレッシング材もハイドロコ

ロイドタイプと同様に、その比較的強い粘着性のために交換時に新生組織の剥離が懸念されることから頻回の交換は避けるべきとされている。また、その他の特徴として、基剤の孔を通したガス交換が可能になっているため、上皮化の程度、および感染の有無に問題がなければ、交換頻度は週 1 回程度が適当とされている⁴⁰⁾。

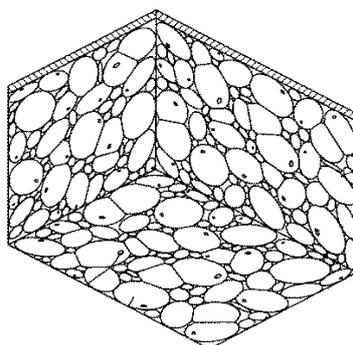


Figure 3 ポリウレタンフォームドレッシング材の構造⁴¹⁾

(d) シリコーンゲルタイプ (商品名例：SI-AID[®]、CICA-CARE[®])

あらゆる溶媒に不溶の架橋構造を有する三次元網目構造を持つ高分子であるシリコーンゲル (Figure 4)⁴²⁾ を用いたシリコーンゲルタイプのドレッシング材として、本邦では SI-AID[®] (Figure 5) や CICA-CARE[®] (Figure 6) が市販されている。その用途は創の治癒目的ではなく、創の治癒後の癒痕の保護に特化したドレッシング材⁴³⁻⁴⁵⁾ である。そのため、本材の皮膚への付着には、静電氣的相互作用が関与していると考えられている⁴⁶⁾。

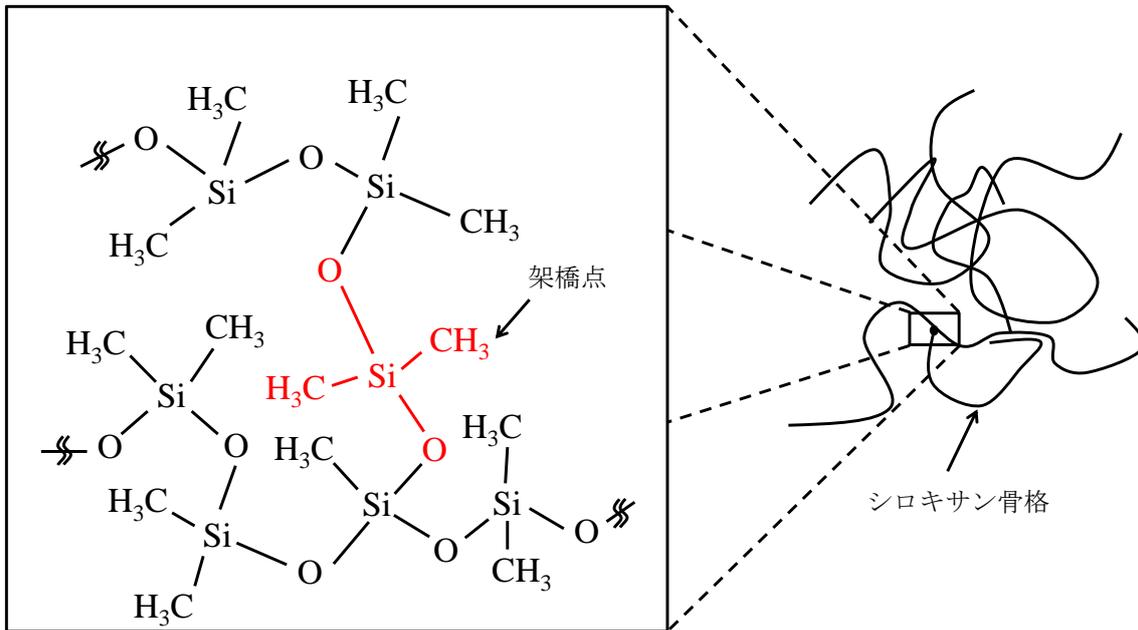


Figure 4 シリコーンゲルの構造⁴²⁾



Figure 5 SI-AID[®]

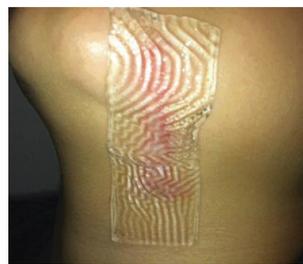


Figure 6 左：CICA-CARE^{®47)} 右：癬痕に貼付した適応写真⁴⁵⁾

(e) ハイドロゲルタイプ (商品名例: VIEWGEL®)

親水性高分子を材料としてナノメートルオーダーの3次元の網目構造を持ち、網目構造の大部分を水で占めているゲルをハイドロゲルと定義される²⁸⁾。

(Figure 7)⁴⁸⁾

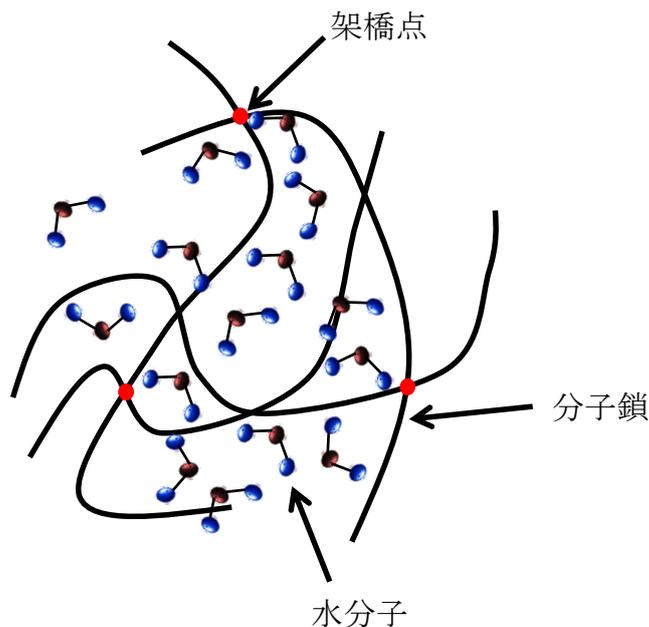


Figure 7 ハイドロゲルの構造

創面に直接ガーゼを適用した場合には創面が乾燥し、ガーゼと創面が固着するため、剥離の際に創面を損傷してしまう⁴⁹⁾。一方、ハイドロゲルは滲出液を吸収し、創面に適切な湿潤環境を提供することができる⁵⁰⁾。ハイドロゲルが有する、その他の特徴として、アレルギー反応を起こしにくい基剤⁵¹⁾であることが挙げられる。ハイドロゲルは粘着力が小さいため、ハイドロゲルタイプのドレッシング材を創面に適用する際には、二次ドレッシング材による本材の固定が必要であるとされる⁵²⁾。さらに、他のドレッシング材にはないハイドロゲルタイプのドレッシング材の特徴として、ハイドロゲルタイプのドレッシング材にゲル中の水の気化熱により創部を5°C程度冷却し、疼痛を

緩和する作用がある⁴⁵⁾ 点が挙げられる。この特徴は火傷に対する応急処置用のドレッシング材の選択の指標⁵³⁾にも応用されている。また、Obilor らの創部痛の経験頻度と要因についての調査によれば、8 割の患者では創部痛は QOL に影響を及ぼし、約 6 割の患者でドレッシング材の交換の際に疼痛を経験することが報告されている⁵⁴⁾。ハイドロゲルは、低い粘着力および創部の冷却効果を有していることから、Obilor らが指摘する問題点を解決するドレッシング材となり得る。

市販されている代表的なハイドロゲルシートとして VIEWGEL[®] (Figure 8) がある。VIEWGEL[®]の約 80%は精製水であり、他にポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、およびフェノキシエタノールから構成される⁵⁵⁾。



Figure 8 VIEWGEL[®]

1 - 2 - 3 L-HPC ハイドロゲル

本節では、本研究で著者が着目し、新規外用被覆材としての適用性について検討した低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよびそのハイドロゲルについて詳述する。

セルロースは、野菜や果物等に多く含まれており、通常食品として摂取されているが、ヒトの消化管内では消化されないため栄養源とはならない。このような特徴を有するセルロースを原料として各種のセルロース誘導体が合成され、医薬用錠剤や顆粒剤等の医薬品添加剤として賦形剤、結合剤、崩壊剤、コーティング剤、懸濁化剤等の様々な用途に古くから使われている。生体に対する安全性が確認された医薬品添加剤としてセルロース誘導体として、日本薬局方（第一部）および United States Pharmacopoeia - National Formulary には、ヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、メチルセルロース、カルメロース（カルボキシメチルセルロース）などが収載されている^{56,57)}。

セルロース誘導体の中で Figure 9 に示す構造を有するヒドロキシプロピルセルロース（HPC）は、セルロース骨格中の 2 位、3 位、6 位の水酸基の水素原子の一部をヒドロキシプロピル基で置換した非イオン性の高分子である。グルコース 1 ユニットあたりのヒドロキシプロピル基の置換モル数が 2.0~4.5 の HPC は、水およびアルコール類に可溶であり、医薬品製剤分野では錠剤のコーティング剤などに使用される。これに対し、置換モル数が 0.1~0.5 と低い HPC は低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）と呼ばれ、水や有機溶媒に溶解しない性質を有する。L-HPC はやや長細い形態をしており（Figure 10）、水に不溶であるが、水中で膨潤し⁵⁸⁾、圧縮すると繊維の絡み合いにより強固に結合する⁵⁹⁾。このような性質を有することから、L-HPC は錠剤の崩壊剤あるいは結合剤として汎用されている。

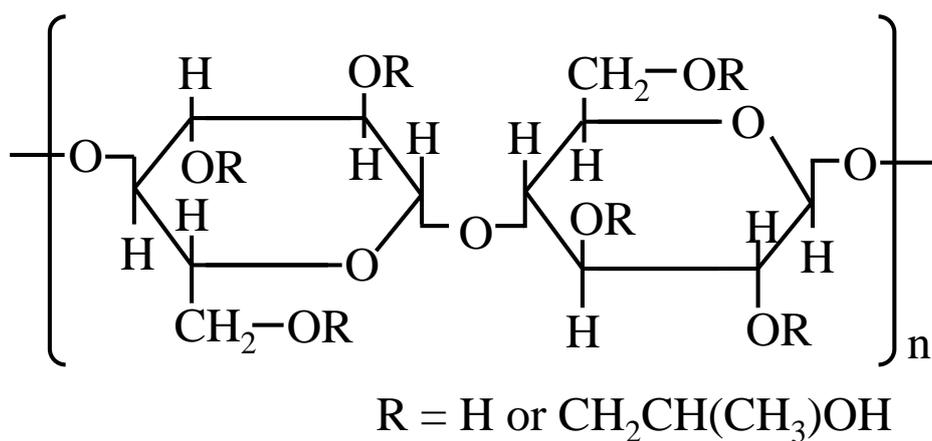


Figure 9 L-HPC の分子構造



Figure 10 L-HPC (LH-21 グレード) 粉末の電子顕微鏡写真⁵⁹⁾より引用

L-HPC は、水には不溶ではあるが、水中に分散させて水酸化ナトリウムを添加するとほぼ透明な極めて粘稠な溶液状のゾルとなり、この溶液を酸に接触させると高度な含水状態で析出し、弾性を有する無色透明なゲル（L-HPC ハイドロゲル）として凝固する（Figure 11）⁵⁸⁾。L-HPC ハイドロゲルの製剤学的な応用に関しては、黒崎らの研究チームによるこれまでの予備的な検討の中で、一定の厚さに展延した極めて粘稠な L-HPC の水酸化ナトリウム溶液を酸に接触させることによって高含水の L-HPC ハイドロゲルシート（L-HPC HGS）の作製が可能であること、さらに、L-HPC HGS を薬液に浸漬することで容易に薬物を含浸できることから、新規被覆型外用製剤としての応用の可能性があること、加え、ゲル中の水をグリセロールに置換して得たグリセロール含浸 HGS とすることに

より L-HPC HGS の水分保持特性および水蒸気透過特性が修飾可能であることなどが示されている。



Figure 11 L-HPC ハイドロゲルシート

また、市販ドレッシング材において、無色透明なものは創面の状態を観察できる点から、その有用性が報告されている⁶⁰⁾。上述の知見や L-HPC HGS も無色透明であることを考え併せ、著者は、L-HPC HGS が創傷治療におけるドレッシング材として他の市販ドレッシング材にない特性を有する極めて有用な素材になり得ると考えるに至った。L-HPC は、その使用用途別に、様々なグレードが開発されている⁵⁹⁾。本研究では、標準グレードとされる、ヒドロキシプロポキシ基が 10.0~12.9%である LH-21 を用いた。前述の TIME 理論¹³⁾ によると適切な湿潤環境を維持することは、創傷治療において極めて重要な要素の一つと考えられる。これまでの予備的な検討から、L-HPC HGS の水分保持性、水蒸気透過性の検討から L-HPC が外用剤としての機能性を有する可能性が示されている。

1-2-4 ドレッシング材の適応性

現在までに多くのドレッシング材が開発されてきているが、市販されている各々のドレッシング材には、創面からの滲出液量その他、粘着力の大小により、新生組織の損傷リスクやドレッシング材の剥離を防止する措置の必要性を考察し、創面に適応することが重要になってくる。Table 4に各ドレッシング材の特徴を示した。

また、創傷の治療管理において、創傷治癒の進行とともに滲出液は変化するため、1種類のドレッシング材を継続使用しての治療は困難であり、創面の状態および創傷の部位に応じてドレッシング材の変更が行われる⁶¹⁾ (Figure 12)。

Table 4 各種ドレッシング材の適応と特性^{32, 33, 45, 62-64)}

ドレッシング材のタイプ	創面の視認性	二次ドレッシングの必要性	水蒸気透過性	新生組織の損傷リスク	滲出液の多い創への適応	壊死創への適応
フォーム	不良	要	高い	低い	適	不適
フィルム	良好	不要	高い	高い	不適	不適
ハイドロコロイド	不良	不要	低い	高い	適	不適
ハイドロゲル	良好	要	高い	低い	不適	適
アルギン酸	不良	要	高い	低い	適	不適
シリコーン	良好	要	低い	低い	不適	不適

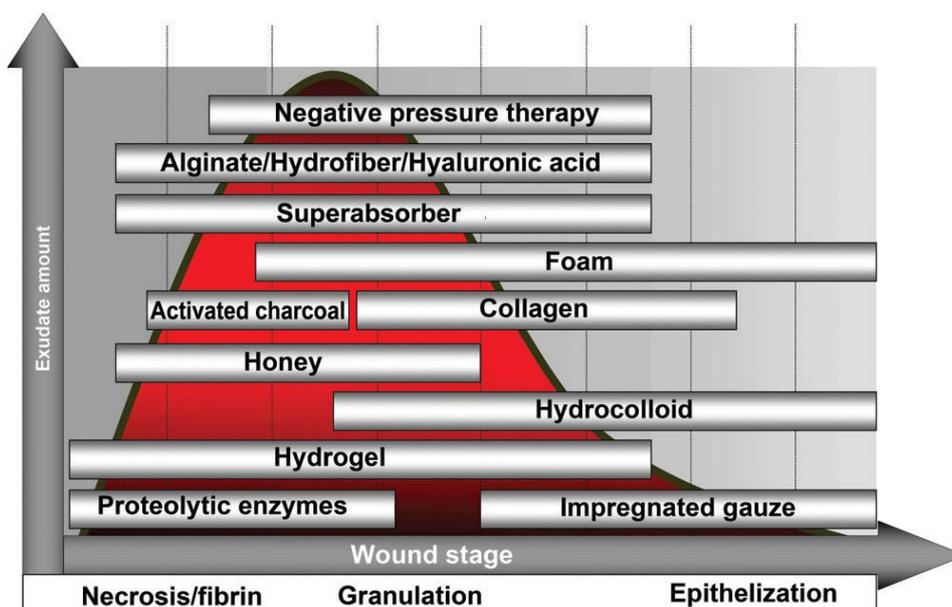


Figure 12 治癒段階および滲出液量におけるドレッシング材の選択 ⁶¹⁾ から引用

Table 4 に示したように、ドレッシング材を創面に適用する際には、創面の状態と各ドレッシング材の特性を加味して選択する必要がある。例えば、ハイドロコロイドタイプのドレッシング材であれば、滲出液量の多い創、すなわち治癒段階で言えば肉芽形成が盛んに起こっている創に対して適用するのが好ましいが、創面を外部から確認できないことや粘着力が高いためにドレッシング材の交換の際には注意が必要となる。

1 - 3 本研究の目的

上述したように湿潤環境維持が創傷の早期治癒に有用であることが報告されている。その後、創傷面での好中球やマクロファージ等の遊走が湿潤状態により活発になることがポリウレタンドレッシングを用いた検討で明らかにされており、免疫細胞レベルにおいても、湿潤環境維持の有用性が報告されている ⁶⁵⁾。

さらに、メタ解析によっても湿潤療法が、創傷治癒期間、創から生じる疼痛、および感染リスクを有意に低減させるといった臨床アウトカムが明らかにされている^{66,67)}。また、最新の米国内科学会が発表した褥瘡ガイドラインでは創傷面積の縮小効果があるとしてハイドロコロイドドレッシング材の使用を推奨している⁶⁸⁾。一方、ハイドロコロイドドレッシング材は、皮膚への粘着力の強さから、他のドレッシング材と比較して剥離時の疼痛が強いこと、さらに創周辺部位あるいは新生組織の損傷が生じ得る可能性が指摘されている⁶⁹⁾。創傷治療管理においては、ドレッシング材の貼付・剥離が頻回行われることから、粘着力の低いドレッシング材が理想とされている。つまり、創面の湿潤環境を整えるだけでは創傷治療は完結せず⁷⁰⁾、ドレッシング材の粘着特性を考慮して創傷治療を行う必要があると考えられる。

また、ハイドロゲルタイプのドレッシング材は、創傷治癒段階のうち上皮化までの比較的広範囲に適応することができる特性を有しているものの、滲出液の多い創に対しては不適とされる。そこで本研究では、既存の市販の欠点として挙げられる「粘着力が強いこと」、「滲出液量の多い創には不適」の問題点を解決することを目的としてL-HPCハイドロゲル（以下、L-HPC HGS）をシート状に加工した製剤を調製し、（1）機械的強度が十分で、（2）粘着力が低く、および（3）良好な湿潤環境を提供することが可能でありながら、滲出液量が少なく乾燥している創だけでなく、滲出液が多い創に対しても適応可能な新規創傷被覆材の創製に向けて製剤学的な基礎的知見を得ることを目的として次章以下の検討を行った。

第2章 L-HPC ハイドロゲルシート of 機械的強度特性評価

2-1節 背景

創傷治療において、ドレッシング材は、通常、創面に「① 貼付」、古いドレッシング材の「② 剥離」、新しいドレッシング材に交換しての「③ 再貼付」の手順を繰り返して使用される。ドレッシング材は、必要に応じて二次ドレッシング材による固定が行われるため、「① 貼付」時に問題なるのはドレッシング材の機械的強度と伸長性となる。

また、創傷被覆材貼付の目的の一つに、外界の物理的影響からの創面の保護がある。従って、創傷被覆材は外界からの機械的ストレスに耐えうるものでなければならない。創傷の中でも火傷を含む外傷は身体のどこにでも生じ得る。一方、褥瘡には好発部位が存在する (Figure 13)。本邦の入院中および在宅療養中に発生した褥瘡の 50%~60%が仙骨部に発生すると指摘されている⁷¹⁾。その要因として、仰臥位での身体各所への体重分散を検討した研究では、全体重の 44%が仙骨部にかかり、荷重比率が最も高く⁷²⁾、また、仙骨部は最低でも 5.3 kPa の圧力がかかっているとされている^{73,74)}。このように褥瘡の好発部位である仙骨部に適用するドレッシング材は、体重による負荷に耐える必要がある。また、関節部分を含むような部位に適用する場合には、同時に屈曲・伸展時にも程度耐える必要がある。そこで、本章では、L-HPC ハイドロゲルシート (L-HPC HGS) のドレッシング材としての機械的強度特性に関する基礎的知見を得るために、L-HPC 濃度の異なる L-HPC HGS およびグリセロール含浸ゲルシート (G-HGS) を調製し、L-HPC 濃度およびグリセロール含浸が機械的強度特性及ぼす影響について検討することを試みた。

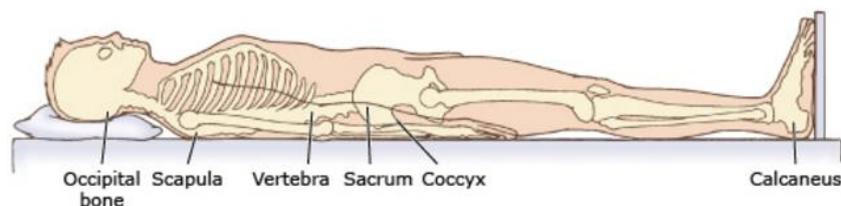


Figure 13 褥瘡好発部位⁷⁵⁾より引用

2-2節 L-HPC ハイドロゲルシート of 機械的特性評価

ドレッシング材の機械的特性の評価項目としては、ドレッシング材自体が有する外力に対する機械的強度である引張強度、ドレッシング材自体の柔軟性を反映する伸張率、および弾性の指標となるヤング率等のパラメータが汎用されており、これらのパラメータを同時に求めることができる引張強度試験が行なわれる^{76,77)}。本節では、L-HPC HGS の機械的強度試験を行い、L-HPC HGS の被覆型外用製剤としての適用性の評価を試みた。

2-2-1 L-HPC ハイドロゲルシートおよびグリセロール含浸ゲルシートの調製

(1) 実験材料

本研究では、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) として、粒子形態が繊維状でヒドロキシプロポキシ基含有量が 10.0~12.9% と高く、標準グレードとして市販されている LH-21 (平均分子量 120,000 Da) (信越化学工業、東京) を用いた。L-HPC HGS の調製に際しては、水酸化ナトリウム (試薬特級、ナカライテスク、京都) および塩酸 (試薬、ナカライテスク) を使用した。ゲルの展延時にバックリングシートとしてポリエチレンテレフタレートフィルム (ルミラー[®]50S10 100 m × 250 mm × 50 mm、東レ、東京) を使用した。ポリエチレンテレフタレートフィルムを以後の本論文では展延シートと記述する。

(2) L-HPC ハイドロゲルシートの調製方法

L-HPC (7~10 g) を秤量し、精製水に分散させた後、水酸化ナトリウム 5 g を適量の精製水に溶解して製した水酸化ナトリウム水溶液 (9%以上の濃度ゲルシートを調製する場合には氷冷する) と混合し、全量 100 g のアルカリ溶液とした。得られたアルカリ性の高粘度のゾルを分取し、遠心脱泡 (高速冷却遠心機 CR20F、日立工機、東京、3,000 g × 15 min または 5,000 g × 30 min) した。脱泡して得た粘稠溶液を展延シート上に移し、アプリケーション (寺川製作所、東京) を用いて 1.0 mm の均一な厚さになるようシート状に展延した。得られたシート状のゾルを展延シートと共に 7%塩酸に 10 分間浸漬し、ゲルを析出させた。30 倍量の精製水に 30 分間浸漬することで、脱塩処理を行った。pH 試験紙にて浸漬液が中性となる条件として、脱塩処理を 3 回繰り返した。L-HPC HGS を得た。なお、L-HPC HGS として調製するためには、L-HPC の濃度を 6%以下ではゲルシートの形状を保つことが困難であった。反対に 11%以上では水酸化ナトリウムを添加後、高粘度のゾルが均一にならず、シート状に加工することが困難であった。このため本研究では、L-HPC の濃度は 7%~10%にする必要があった。

Table 5 L-HPC HGS の調製可能範囲

L-HPC濃度	6%以下	7%	8%	9%	10%	11%以上
調製可否	不可	可	可	可	可	不可

(3) グリセロール含浸ゲルシートの調製

(2)で調製した L-HPC 濃度が 7%になるように調製した L-HPC HGS の表面の付着水をキムワイプ (クレシア) で拭き取った後、含水ゲルシートの重量を上皿電子天秤 (GX-200、エー・アンド・デイ) で測定した。含水ゲルシートを浸漬させるグリセロール水溶液は含水ゲルシートの内部に取り込まれている水分量を考慮して置換後のグリセロール濃度が目的の濃度になるように調製した。調製したグリセロール水溶液に 7% L-HPC 含水ゲルシートをそれぞれ 2 時間浸漬し、グリセロール含浸ゲルシート (G-HGS) とした。なお、L-HPC HGS を高濃度のグリセロール水溶液に含浸するとゲルが不可逆的に湾曲するため、60～90%のグリセロール水溶液を含浸した G-HGS を調製する場合、変形を回避する目的であらかじめ目的とするグリセロール含浸濃度の半分の濃度のグリセロール水溶液 (60% グリセロールの場合 30% グリセロール水溶液) を調製し、これに 7% L-HPC 含水ゲルシートを 2 時間浸漬し、その後、目的とするグリセロール濃度に調製したグリセロール水溶液に 2 時間浸漬させることを 3 回繰り返して、目的の G-HGS を得た。調製したグリセロール含浸ゲルシートの本論文での表記は、以下に従うものとした。

$\alpha\beta\text{G}$: $\alpha\%$ の L-HPC ゲルから調製したゲルシートに、 $\beta\%$ のグリセロール水溶液を含浸させて製したゲルシート

2 - 2 - 2 機械的強度評価試験

(1) 実験方法、試験装置、および実験材料

(i) 実験方法、試験装置

試料となる厚さ 1 mm の L-HPC ハイドロゲルシート (L-HPC HGS) を 10 mm × 80 mm の大きさに切り取り、表面の余分な水分を拭き取った後、FUODOH RHEO

METER (RT-2010J-CW レオテック) に、はさみ間距離 40 mm で装着し、引っ張り速度 20 mm/min における応力変化を測定し、常法に従って機械的強度特性を評価した (Figure 14)。

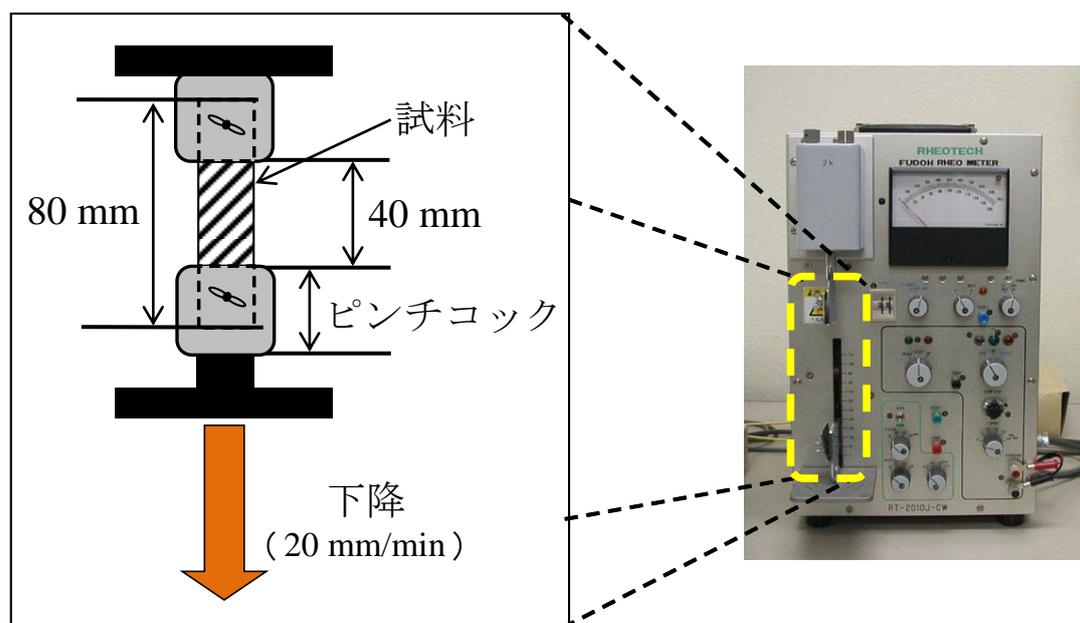


Figure 14 FUDOH RHEO METER と L-HPC HGS のセッティング

(ii) 実験材料

7%~10% L-HPC HGS (7L0G、8L0G、9L0G、10L0G)、7% L-HPC ハイドロゲルシートに 50%グリセロールを含浸したゲルシート (7L50G) を用いた。

(2) 機械的強度の解析

実長 40 mm の L-HPC HGS を定速 (20 mm/min) で引っ張った際の応力変化を記録した stress-strain curve の模式図を Figure 15 に示す。引張強度 (σ_{\max})、伸長率 (ϵ) およびヤング率 (E) は、測定した stress-strain curve から、常法にしたがい (1) ~ (3) 式を用いて算出した。

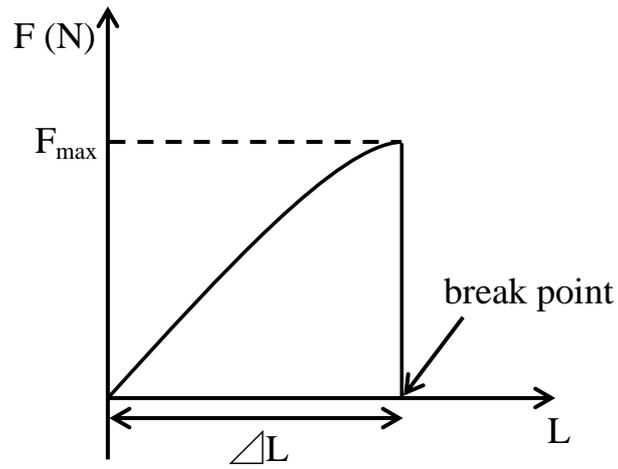


Figure 15 記録された stress-strain curve の模式図

引張強度 (σ_{\max}) は、(1) 式にしたがい含水ゲルシート破断時の応力をシートの断面積で除した値として算出した。

$$\sigma_{\max} = \frac{F_{\max}}{A} \quad (1)$$

σ_{\max} (MPa) : 引張強度

F_{\max} (N) : 破断応力

A (mm^2) : 初期断面積

伸長率 (ε) は、(2) 式にしたがい伸長開始から破断までの伸長を伸長前のシート長で除した値として算出した。

$$\varepsilon = \frac{\Delta L}{L} \times 100 \quad (2)$$

ε (%) : 伸長率

ΔL (cm) : 破断時の伸長

L (cm) : 伸長前シート長さ

ヤング率 (E) は、stress-strain curve の初期の傾きから求められるが、本研究で調製した含水ゲルシートの stress-strain curve は直線的に推移したため、引張強度を伸長率で除した値で近似した (3) 式)。

$$E = \frac{\sigma_{\max}}{\varepsilon} \times 100 \quad (3)$$

E (MPa) : 伸長率

σ_{\max} (MPa) : 引張強度

ε (%) : 伸長率

(3) 統計処理

得られた機械的強度特性パラメータは平均 \pm 標準誤差 (mean \pm S.E.) で示し、Dunnett の多重比較検定を用いて、統計的に検討した。有意水準は 5% とし、 p 値がこれ未満のものを有意差ありとした。

(4) 結果・考察

調製した各種 L-HPC HGS の引張強度 (σ_{\max}) を Figure 16 に、伸長率 (ϵ) を Figure 17 に、ヤング率 (E) を Figure 18 にそれぞれ示す。

Figure 16 から明らかなように、ゲルシートの引張強度は、L-HPC 濃度が上昇するにつれて増大し、グリセロール含浸によっても引張強度が著しく増大した。一方、伸長率 (ϵ) は、何れのゲルシートでもほぼ一定 (55~90%) であり (Figure 17)、その結果、50%グリセロール含浸ゲルシートでは、グリセロールを含まない 7L0G と比較して、ヤング率に約 3 倍の増大が認められた (Figure 18)。

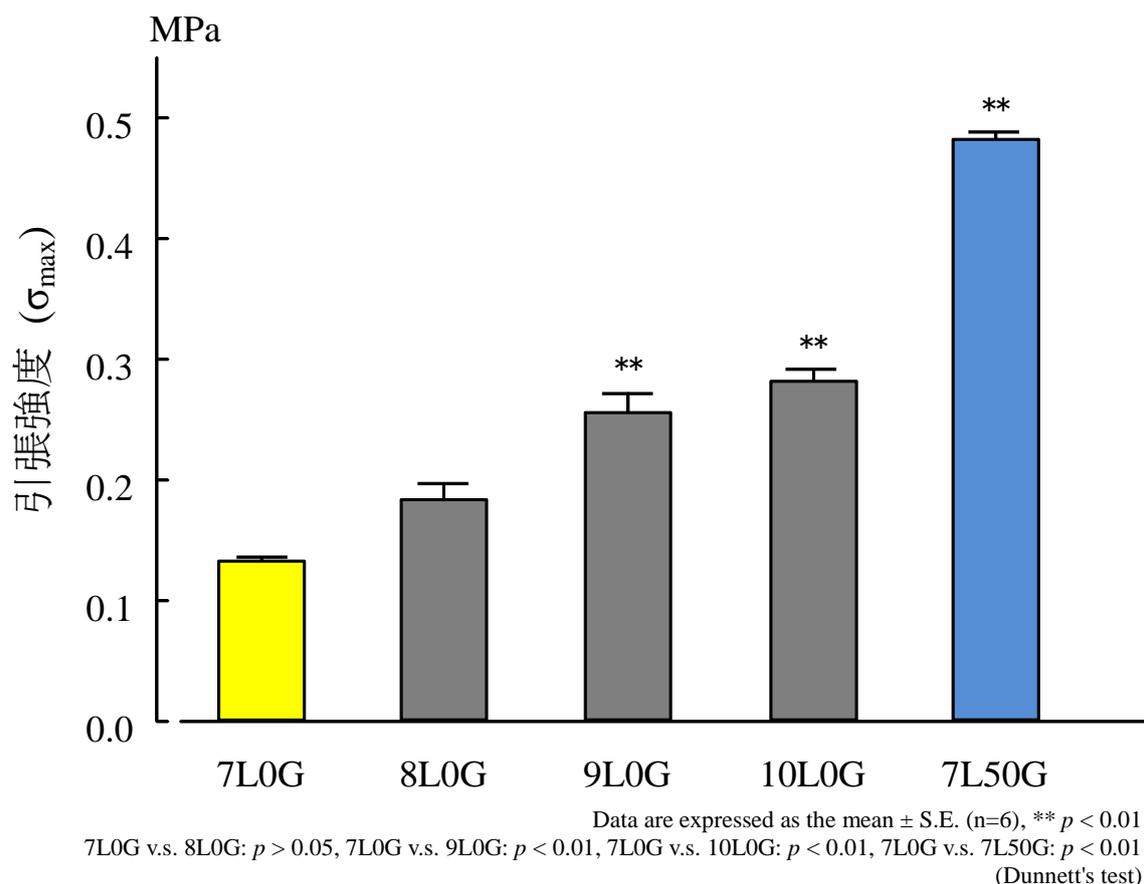


Figure 16 L-HPC HGS の引張強度 (σ_{\max}) に及ぼす L-HPC 濃度とグリセロール含浸の影響

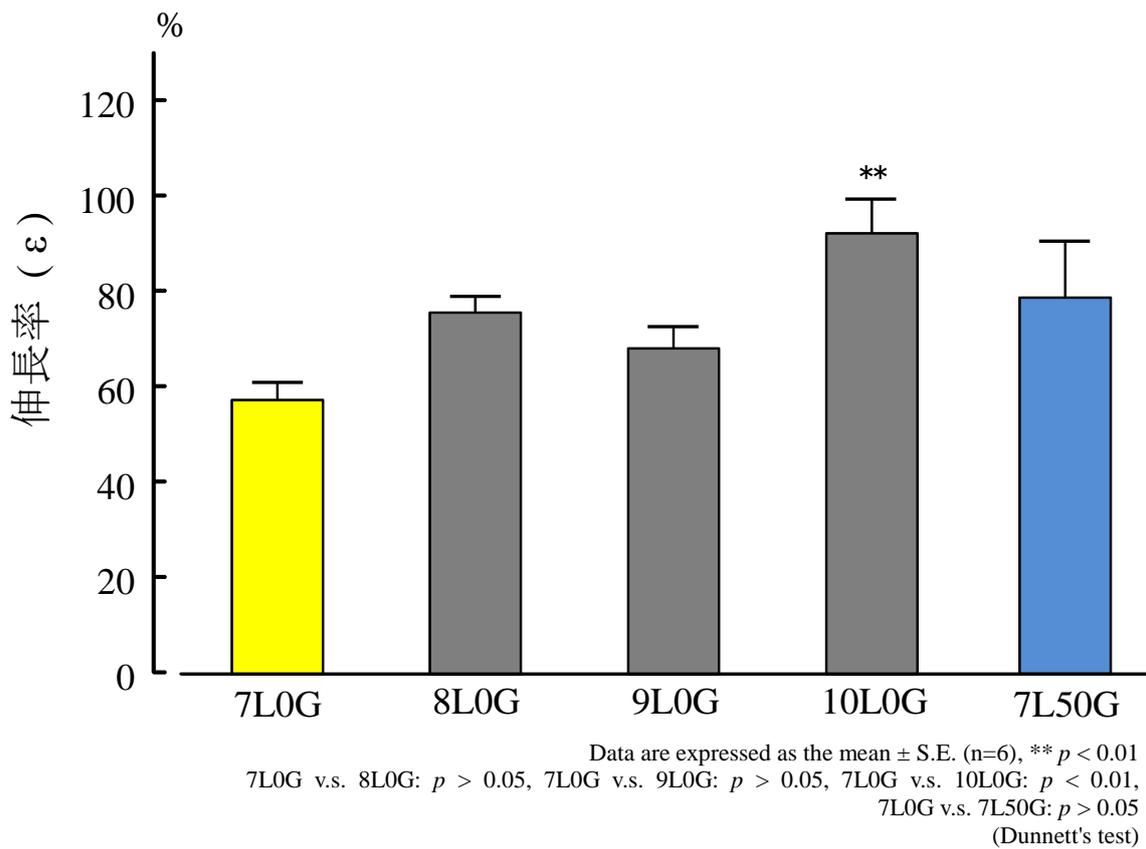


Figure 17 L-HPC HGS の伸長率 (ε) に及ぼす L-HPC 濃度と
 グリセロール含浸の影響

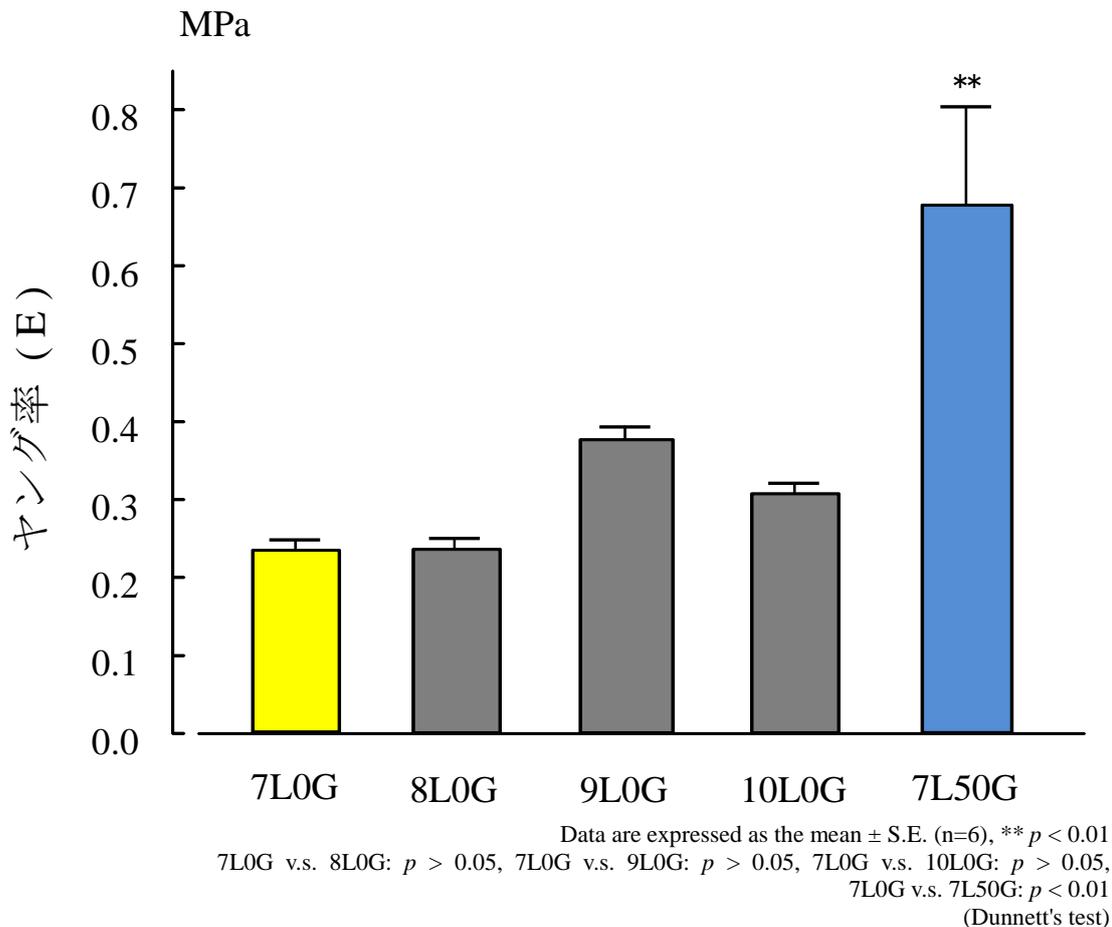


Figure 18 L-HPC HGS のヤング率 (E) に及ぼす L-HPC 濃度とグリセロール含浸の影響

L-HPC の類縁化合物であり、分子鎖へのヒドロキシプロポキシ基の置換度が L-HPC に比べ著しく高いヒドロキシプロピルセルロース (HPC) については、HPC の分子間で水素結合が形成されていることが報告されている⁷⁸⁾。L-HPC も分子内にヒドロキシル基を有する高分子であるが、HPC よりもヒドロキシル基の置換度が低いため水に不溶である。アルカリでの溶解とその後の酸との接触で形成された L-HPC 含水ゲルにおいては、L-HPC の濃度の高いゲルでは、濃度の低いゲルに比べてゲルの分子鎖間におけるヒドロキシル基同士の相互作用が増すことが推測され、ゲルの機械的強度が増大することが考えられる。Figure 16

で認められたゲルの L-HPC 濃度の上昇に伴う引張強度の増大にはこのようなゲルの構造的な力学的安定化が何らかの形で関与するものと推察される。

伸長率に関しては、7LOG に対して 10LOG の伸長率が有意に高かったものの L-HPC 濃度依存的な著明な変化は認めなかった (Figure 17)。この理由として、含水ゲル中の L-HPC 濃度が増大すると、L-HPC 分子鎖の伸縮性(分子鎖のズレ)が阻害される反面、断裂に対する抵抗も増すことが推察される。これらがどのように応力を負荷した際のゲルシートの伸長率に影響を及ぼすか詳細な機構については不明である。Figure 17 に示すように、何れのゲルシートも伸長率は約 55~90% であり、ほぼ元のサイズの 1.5~1.9 倍に伸長するまで破断しないことが明らかとなった。これは肘や膝等の屈曲部位に適用しても破断しにくいことを意味する。

固体(弾性体)の機械的特性指標であるヤング率は、引張強度が大きく伸長率が低いゲルで高くなる。すなわち、ヤング率の高いゲルは「外部から力をかけても破断しにくく、変形しにくいゲル」を意味する。L-HPC 濃度の高いゲルシートは、L-HPC 分子鎖間の相互作用が大きくなり引張強度が上昇したものの、伸長率は大きくならず、結果として「L-HPC 濃度に従って、引っ張っても伸びにくく、切れにくい」という特性を有するゲルシートを調製できることが明らかとなった。

一方、グリセロール含浸ゲルシートでは、引張強度は格段に増強するが、伸長率は含水ゲルシートとほぼ変わらない、すなわち「引っ張ると含水ゲルシートと同様に伸ばすには大きな力を要するため、力が加わっても切れにくい」という特性を有するゲルシートを調製することが出来ることが明らかとなった。

これまでに、高分子同士、あるいは高分子と低分子の間にも水素結合を介した相互作用に関する報告が数多くなされている^{79,80)}。例えば Zhiwei らは、セルロース分子鎖と尿素分子が形成する水素結合の詳細な様式を NMR および水素結合形成のシミュレーションから、推察している⁸¹⁾。本研究においても、グリ

セロールを含浸した 7L50G では、L-HPC HGS の分子鎖と含浸したグリセロール分子が水素結合を形成し、L-HPC 分鎖同士のズレ (伸び) を阻害し (Figure 19)、結果として 7L50G の引張強度やヤング率が 7L0G に比べて有意に大きくなったものと推察する。

以上の知見から、L-HPC HGS の機械的強度は、(1) L-HPC 濃度を上げること、および (2) グリセロールを含浸することで製剤設計時に様々に制御変化させることができることを明らかにすることができた。

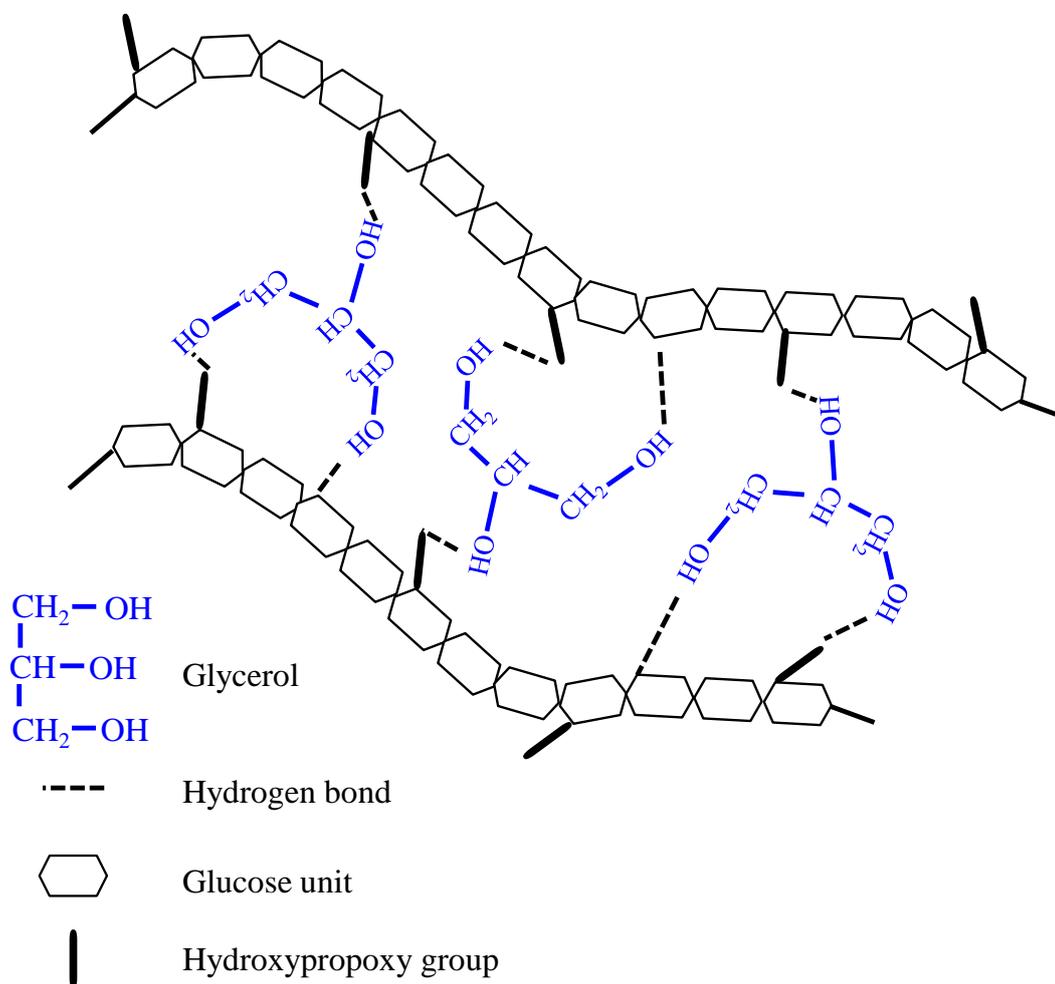


Figure 19 Glycerol と L-HPC 分子鎖との相互作用推定モデル

第3章 L-HPC ハイドロゲルシートの剥離特性評価

3-1節 背景

ドレッシング材を用いた創傷治療は、創部の色調、創周囲の浸軟の有無、およびドレッシング材の汚染面積等から、創面および滲出液量を評価した上で、最適なドレッシング材を選択し適応することから開始される。ドレッシング材は、創の状態を考慮し⁸²⁾、適切なタイミングで貼付と剥離が繰り返される¹⁰⁾。再生した新生肉芽は、粘着力の強いドレッシング材を貼付した場合、容易に損傷する⁸³⁾。また、臨床現場において、ドレッシング材交換時には80%以上の患者が疼痛を訴えているとの報告⁸⁴⁾や、ドレッシング材の剥離による皮膚損傷の発生が報告⁸⁵⁾されており、ドレッシング材の粘着力の強さが問題視されている。従って、創傷治療過程において、粘着力の低いドレッシング材が理想とされている^{45, 69)}。

ドレッシング材の貼り替え時の新生組織の損傷リスクを評価するためには、粘着力の評価を行う必要がある。粘着力の測定法は、ボールタック法、ピール粘着試験(90°剥離試験法、180°剥離試験法)、プローブタック法、および官能試験が汎用されている⁸⁶⁾。ボールタック法、90°剥離試験法、180°剥離試験法、プローブタック法は、日本工業規格(JIS)にも収載されており評価方法が標準化されている^{87, 88)}。これら各種粘着力測定法は、測定対象とする試料の性質によって使い分けられている。例えば、ボールタック法は工業用粘着テープ以外にもロキソプロフェン Na テープ「NP」といった比較的高粘着性の医療用外用剤の粘着力の測定に使用されている。90°剥離試験法および180°剥離試験法は、主に工業用テープなどの粘着力の比較的高い試料の測定に適しているとされている。これらに対し、プローブタック法は、粘着面に押し当てるプローブの材質

を目的に応じて選択することが可能であり、ロキソプロフェン Na テープ「NP」やツロブテロールテープ「EMEC」の粘着力の測定に適用されている^{89,90}。さらに、工業、医療以外にも食品分野では、嚥下困難者用食品（ゼリーやムース）の粘着力の測定にもテフロン等の樹脂製プローブを使用した適応基準^{91,92}に基づいたプローブタック法が応用されるなど、幅広い分野に用いられている。また、ヒトの感覚に基づいて評価する方法である官能試験では、食品の粘着性に関連する様々な特性、例えば「麺のコシ」、「かたさ」、「やわらかさ」、「ねばつき」等^{93,94}が、それらの特性評価を特別に訓練したパネル（評価者）により評価されるが、ヒトの感覚をセンサーとして用いるため、感覚感度、経験、興味などによって評価結果が影響を受けたり、定量化するのが困難であったりといった短所を持つ。外用被覆材の粘着特性の評価にも官能試験に替わる機械的評価系での評価が待たれる所以である。Table 6 にそれぞれの粘着力測定法の特徴を示す。

Table 6 各種粘着力の測定法と特徴

	主な試験対象	特 徴
ボールタック法	粘着テープ、医療用外用剤	簡便に評価できる。定量的な比較は困難
90°または180° 剥離試験	粘着テープ	比較的強い粘着力を持った製剤適している 低粘着力の製剤には不適
プローブタック法	食品、粘着テープ 医療用外用剤	汎用性は高く、医療用外用剤の評価にも応用
官能試験	食品	ヒトの感覚に基づいて、その感触などを評価 定量的な比較は困難

L-HPC ハイドロゲルシート（L-HPC HGS）は、官能的評価では「つるつるしており、粘着力は小さい」と評価できる。しかし、低い粘着力特性を有する材料を対象とする測定法を比較検討した報告はない。そのため、著者は、L-HPC

HGS の低い粘着力を評価するためには、まず既存の測定法での測定可否を検討する必要があると考えた。そこで、粘着テープや医療用テープ剤の粘着力の評価に汎用されているボールタック法、プローブタック法を用いて、L-HPC HGS の粘着力の評価を試みた。

3 - 2 節 粘着力評価試験

ボールタック法は、測定機器の上部からサイズおよび重さの異なるスチールボールを転がし、粘着面に停止するボールナンバーから粘着力の強さを評価する方法である。これに対し、プローブタック法は、プローブを下降させ、試料表面に一定圧力で一定時間接触させ、そののち一定速度でプローブを上昇させた際の粘着力を測定する方法である。プローブタック法では、プローブの素材を目的に応じ選択することができる点に特徴がある。本節では、L-HPC ハイドロゲルシート (L-HPC HGS) およびグリセロール含浸ゲルシート (G-HGS) の粘着特性を評価するために医療用医薬品の外用剤の粘着力測定に汎用されているボールタック法およびプローブタック法による検討を試みた。なお、プローブタック法では、プローブの素材としてフェノール樹脂板^{89,90)}、アルミニウム、さらに食品の粘着力の測定に用いられているテフロンプローブを用いて粘着力の測定を行った。

3 - 3 節 ボールタック法

(1) ボールタック法による粘着力評価

ボールタック法は、医薬品製造販売指針⁹⁵⁾に記載された粘着力試験法であり、消炎鎮痛目的の外用テープ剤であるロキソプロフェン Na テープ「NP」およびファルジー[®]テープの粘着力の測定に採用^{90,96)}されている。L-HPC ハイドロゲ

ルシート（L-HPC HGS）の粘着力においても医薬品製造販売指針に基づいてボールタック法による粘着力測定を行った。

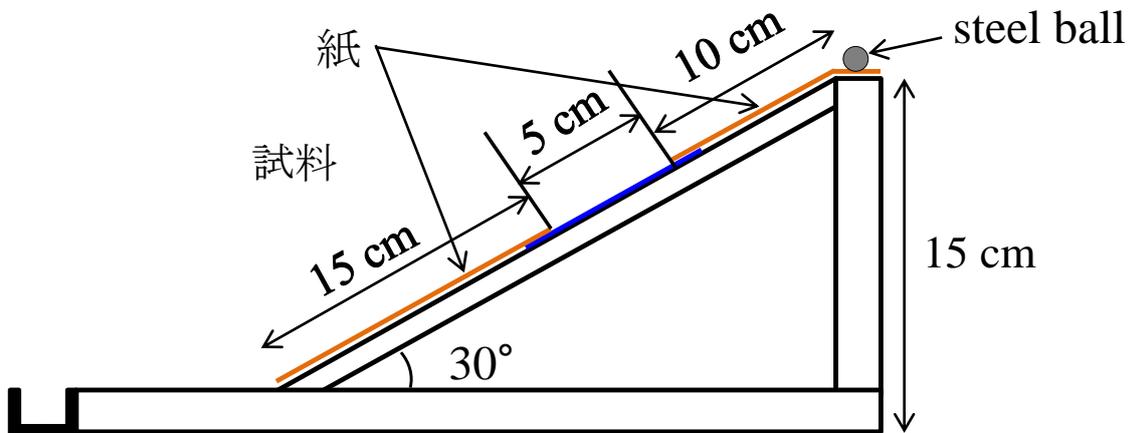
（２） 実験方法、試験装置、および実験材料

（i） 実験方法、試験装置

本研究で実施したボールタック法は、医薬品製造販売指針⁹⁵⁾に準じ、Figure 20 に示す試験装置を用いて試験を行った。使用するボールは、錆、脂肪などの付着していない清浄なスチールボールを用いた。試験装置を水平に固定し、Figure 20 に示すように試験片の粘着面が 5 cm 露出するように残して、傾斜面の上部 10 cm および下部 15 cm を紙で覆い、適当な粘着テープで固定した。助走路の長さが 10 cm となるようにボールの中心をスタート位置に調整して、各番手のスチールボール（Table 7）を転がし、粘着面上に停止する、もしくは通過するのに 5 秒以上かかる最大のスチールボールナンバーを決めた。さらに、見いだした最大のスチールボールと、その前後の大きさのスチールボールを 1 回ずつ転がして、粘着面で止まる最大のスチールボールであることを確認した。

（ii） 実験材料

7% L-HPC ハイドロゲルシート (7L0G)、7% L-HPC ハイドロゲルシートに 50% グリセロールを含浸したゲルシート (7L50G)、市販ドレッシング材として SI-AID[®]（アルケア、東京）および VIEWGEL[®]（大鵬薬品、東京）を用いた。



*試験器の材質はすべて硬木製として塗料を施している。また傾斜面は平滑である。

Figure 20 ボールタック法 試験装置

Table 7 ボールタック法で使用するスチールボールの規格

ボール No.	直径 (mm)	質量 (g)
1	3.2	0.1
2	4.8	0.5
3	6.3	1.0
4	7.9	2.1
5	9.5	3.6
6	11.1	5.7
7	12.7	8.6
8	14.3	12.1
9	15.9	16.6

(3) 結果・考察

7L0G、7L50G、市販ドレッシング材である SI-AID[®]および VIEWGEL[®]について、Figure 20 に示す装置を用いて実施したボールタック法での粘着力評価結果を Table 8 に示す。

Table 8 ボールタック法での粘着力評価結果

試料	試験結果		
	1回目	2回目	3回目
7L0G	無し	無し	無し
7L50G	無し	無し	無し
SI-AID [®]	No.3	No.3	No.3
VIEWGEL [®]	No.2	No.2	No.1

$\alpha\beta$ G: $\alpha\%$ L-HPC, $\beta\%$ glycerol 含浸

ボールタック法において、No.4 以上の重いボールが停止した場合に粘着力が「良好」とされている^{95,97)}。市販品の SI-AID[®] および VIEWGEL[®] では、No. 1 ~ 3 のボールがドレッシング材の表面に停止した。しかし、L-HPC HGS および G-HGS は、いずれの規格のボールもゲルシート上に停止することはなかった (Table 8)。すなわち、本研究で新規作製した L-HPC HGS の粘着力は、市販ドレッシング材と比較して十分に小さいことが明らかになった。しかしながら、本法では L-HPC HGS および G-HGS の粘着力が市販品と比較して、どの程度粘着力が小さいのか評価不能であった。

本研究で比較対象とした SI-AID[®] は粘着面にシリコーンを使用しており、

VIEWGEL[®] はポリビニルピロリドンおよびポリビニルアルコールを基剤とする
ハイドロゲルである。Klode らは、シリコーンドレッシングの粘着力は低く、剥
離時に疼痛を生じないことを報告している³⁸⁾。一方、ハイドロゲルタイプであ
る VIEWGEL[®] も粘着力は小さい製剤と位置づけられている³²⁾。

ボールタック法の結果、SI-AID[®] および VIEWGEL[®] では、No.4 より小さいボ
ールが停止（粘着）したことから、これら 2 つの製剤の粘着力は「良好」とは
言えない、すなわち、粘着力の低い製剤と分類された。一方、7L0G および 7L50G
は、いずれのボールも停止することがなかったことから、SI-AID[®] および
VIEWGEL[®] よりも粘着力が低く、創面に適応した場合も剥離時の疼痛や創面へ
の障害性が小さい製剤であることが推察された。

以上、纏めると、本節では粘着テープや外用医薬品の粘着力の測定に応用さ
れている測定系を用い、官能的評価で「つるつるして、低粘着力」であるゲル
と評価される L-HPC HGS および G-HGS の粘着力の評価、および市販ドレッシ
ング材との比較を試みたが、定量的に評価することができなかった。このため、
7L0G および 7L50G が、どの程度、市販ドレッシング材である SI-AID[®] および
VIEWGEL[®] より粘着力が小さいのか明らかにするためには他の試験法で検討す
る必要があると考えられた。

3 - 4 節 フェノール樹脂板法

(1) フェノール樹脂板を用いた粘着力測定の背景

ヒトが物質の表面に指を押し付けた際の剥離特性を代替評価する手段として
タック試験が考案された。1960 年代以降、粘着特性評価法として様々な機械式
プローブタック試験法が開発されてきたが^{98,99)}、近年においても、機械式プロ
ーブによる試験法は、粘着力の測定に汎用されている¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾。

ボールタック法は、傾斜面をボールが転がり落ちる際の荷重と、それに対抗

する動的抵抗を粘着力として評価する方法である。これに対して機械式プローブタック試験法の一つであるフェノール樹脂板法は、剥離する際に皮膚にかかる粘着力を定量的に評価する測定法であり、湿布などの貼付剤に対して適用される。ドレッシング材の適用においても製剤を皮膚に適応し剥離する一連の過程は貼付剤と同様であるので、フェノール樹脂板法による L-HPC ハイドロゲルシート (L-HPC HGS) およびグリセロール含浸ゲルシート (G-HGS) の粘着力評価を試み、市販ドレッシング材と比較した。

(2) 実験方法、試験装置、および実験材料

(i) 実験方法、試験装置

本節のフェノール樹脂板をプローブとするプローブタック法による検討では、ツロブテロールテープ 0.5「EMEC」およびロキソプロフェン Na テープ 50mg「NP」の粘着力の評価法^{89,90)}を参考にフェノール樹脂製の試験板を用いた垂直剥離法を試みた。

試験装置は定速伸張試験機 (オリエンテック製) (Figure 21) を用いた。プローブとしてフェノール樹脂板を用いた。試料は、粘着面を上にして試料台に吸引又は粘着テープなどを用いて固定した。あらかじめ 2-プロパノールを用いて表面を清浄にした縦 10 mm、横 10 mm の滑らかな面を持つフェノール樹脂板を 100 g の分銅に固定し、プローブを下降させ試料とフェノール樹脂板を 3 秒間接触させた。その後、試料台を 300 mm/min の速さで下方に移動し、本品の粘着面がフェノール樹脂板から剥がれる時にフェノール樹脂板にかかる最大荷重を測定した。出力される粘着力プロファイルを Figure 22 に示す。なお、プローブタック法で測定される粘着力は共通して Figure 22 に示すプロファイルを描いた。この測定されたプロファイルから剥離時の最大剥離力を粘着力として評価した。

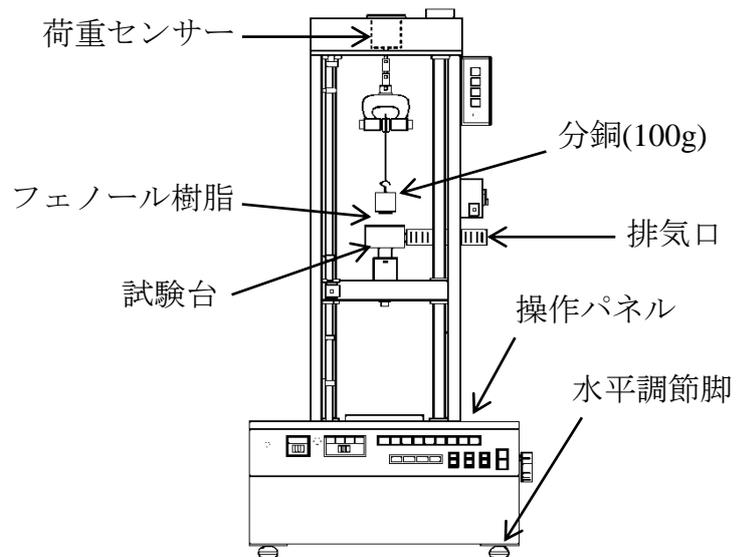


Figure 21 フェノール樹脂板を用いた粘着力測定装置

(ii) 実験材料

前節に準じた。

(3) 統計処理

得られた実測値は平均 ± 標準誤差 (mean ± S.E.) で示し、Tukey の多重比較検定を用いて、統計的に検討した。有意水準は 5% とし、 p 値がこれ未満のものを有意差ありとした。

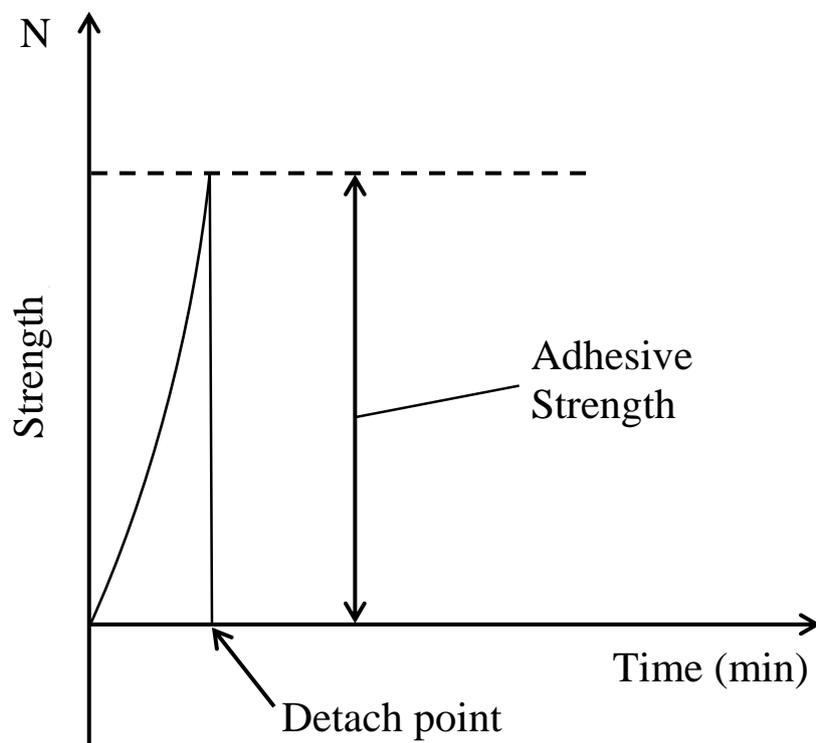
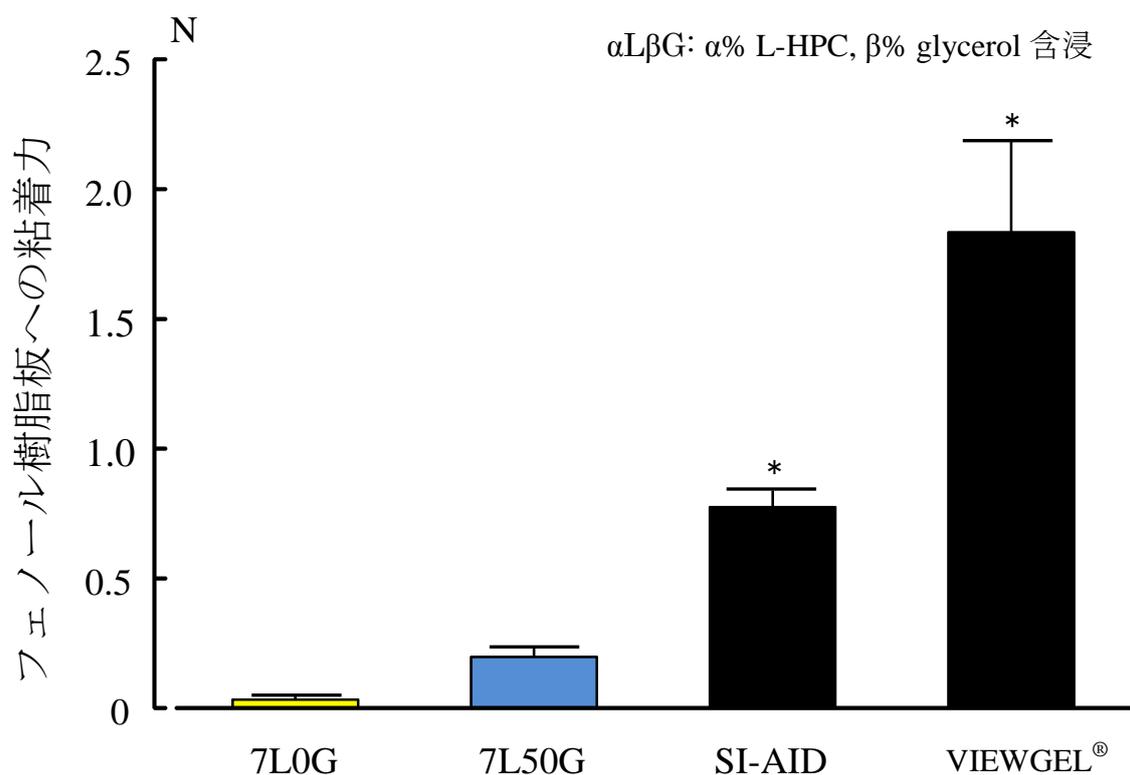


Figure 22 粘着力プロファイル

(4) 結果・考察

本節の検討では、前節でボールタック法にて評価不能であった L-HPC HGS と市販ドレッシング材の粘着力を評価する目的で行った。測定結果を Figure 23 に示す。L-HPC HGS (7L0G) の粘着力は SI-AID[®] の約 1/25、VIEWGEL[®] より 1/60 であり、グリセロール含浸ゲルである G-HGS (7L50G) の粘着力は、市販品である SI-AID[®] および VIEWGEL[®] より小さく、SI-AID[®] の約 1/5、VIEWGEL[®] の約 1/10 であった (Figure 23)。前節のボールタック法では粘着力がどの程度小さいか評価することができなかったが、フェノール樹脂板法を用いることで、7L0G および 7L50G は市販ドレッシング材である SI-AID[®] および VIEWGEL[®] の粘着力を評価することができた。



αLβG: α% L-HPC, β% glycerol 含浸
 Data are expressed as the mean ± S.E.
 The numbers of determination for L-HPC HGS, G-HGS and commercial dressings were 6, 6, and 3, respectively.
 * $p < 0.05$, 7L0G v.s 7L50G: $p > 0.05$, 7L0G v.s SI-AID®: $p < 0.05$, 7L0G v.s VIEWGEL®: $p < 0.05$
 (Tukey's test)

Figure 23 フェノール樹脂板を用いた粘着力測定結果

本節で用いたフェノール樹脂板をプローブに用いた粘着力評価試験では、粘着面に 100 g の荷重を 3 秒間かけた後に、フェノール樹脂板を 300 mm/min の一定速度で剥離する方式を取った。この試験条件は、市販ドレッシング材を用いた角質剥離試験で用いられている条件（ドレッシング材の剥離速度を 300 mm/min に設定して試験する）¹⁰³⁾ に相当する。しかし、このフェノール樹脂板法で設定した剥離速度は、臨床現場における外用剤の剥離速度に比べ著しく剥離速度が速いと考えられた。通常、創面からドレッシング材を剥離する際には創面や新生組織の損傷を防止するためにゆっくりと剥離される。従って、角質剥離試験で用いられるフェノール樹脂板法では測定精度は優れているが、臨床

現場での外用被覆材の使用方法を反映した結果になっていないと考えられた。

以上、纏めるとフェノール樹脂板法では、L-HPC HGS と市販ドレッシング材の粘着力に有意な差があることが明らかになった。しかし、フェノール樹脂板法の測定方法では、プローブを剥離する速度を角質剥離試験と同一にしているため、必ずしも外用被覆材の剥離状況を反映していない点が問題点として挙げられる。そこで、剥離速度を遅くした条件でプローブタック法を検討し、L-HPC HGS および G-HGS の粘着力測定を行う必要があると考えた。

3-5 節 アルミニウムプローブ法

(1) アルミニウムプローブを用いた粘着力測定の背景

前節では、ドレッシング材の角質剥離試験に準じフェノール樹脂板を用いるプローブタック法で L-HPC ハイドロゲルシート (L-HPC HGS) およびグリセロール含浸ゲル (G-HGS) の粘着力の測定を行った。測定結果から L-HPC HGS、G-HGS が市販ドレッシング材より粘着力が小さいことが明らかになったが、フェノール樹脂板を剥離する速度が高く、必ずしも官能的評価を反映した試験結果が得られたとは言えないと考えられた。このため、剥離する速度を変更した検討を行う必要があると考えた。そこで、前節におけるフェノール樹脂板に替え、本節では、接触角がフェノール樹脂板より小さいアルミニウム製のプローブを用いて、L-HPC HGS および G-HGS の粘着力の測定を試みた。

(2) 実験方法、試験装置、および実験材料

(i) 実験方法、試験装置

適度な大きさ (約 40 mm × 40 mm) に切り取ったゲルシートをステンレス板に固定し、表面の余分な水分を拭き取った。口径 25 mm のアルミニウム製のプローブを装着したテクスチャーアナライザー (TA-XT Plus 英弘精機) を用い、プ

ローブを 5N の荷重状態で 2 秒間保持した後、30 mm/min の速度で引き剥がした時に測定された粘着力を測定した (Figure 24)。

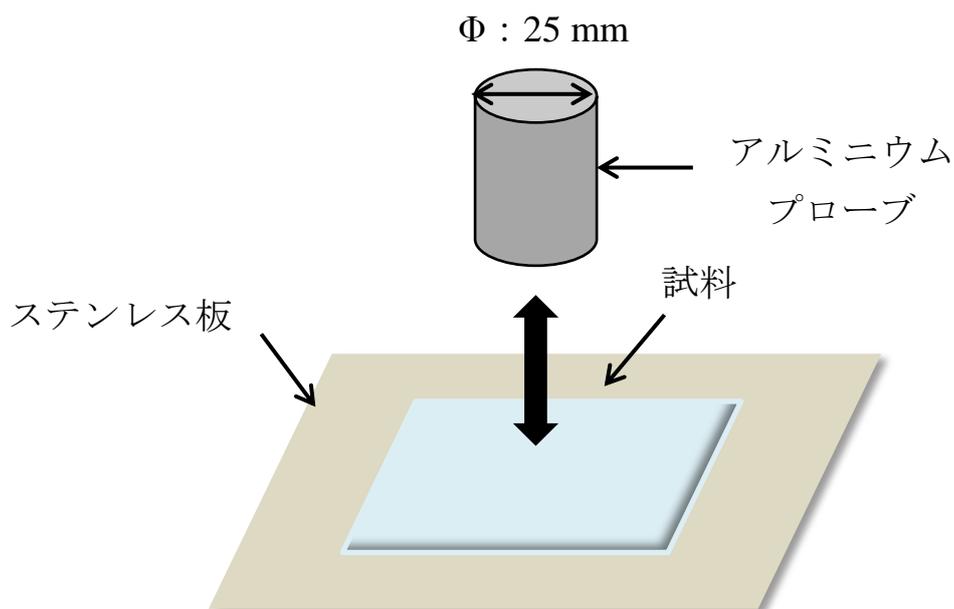


Figure 24 アルミニウムプローブを用いた粘着力測定の設定図

(ii) 実験材料

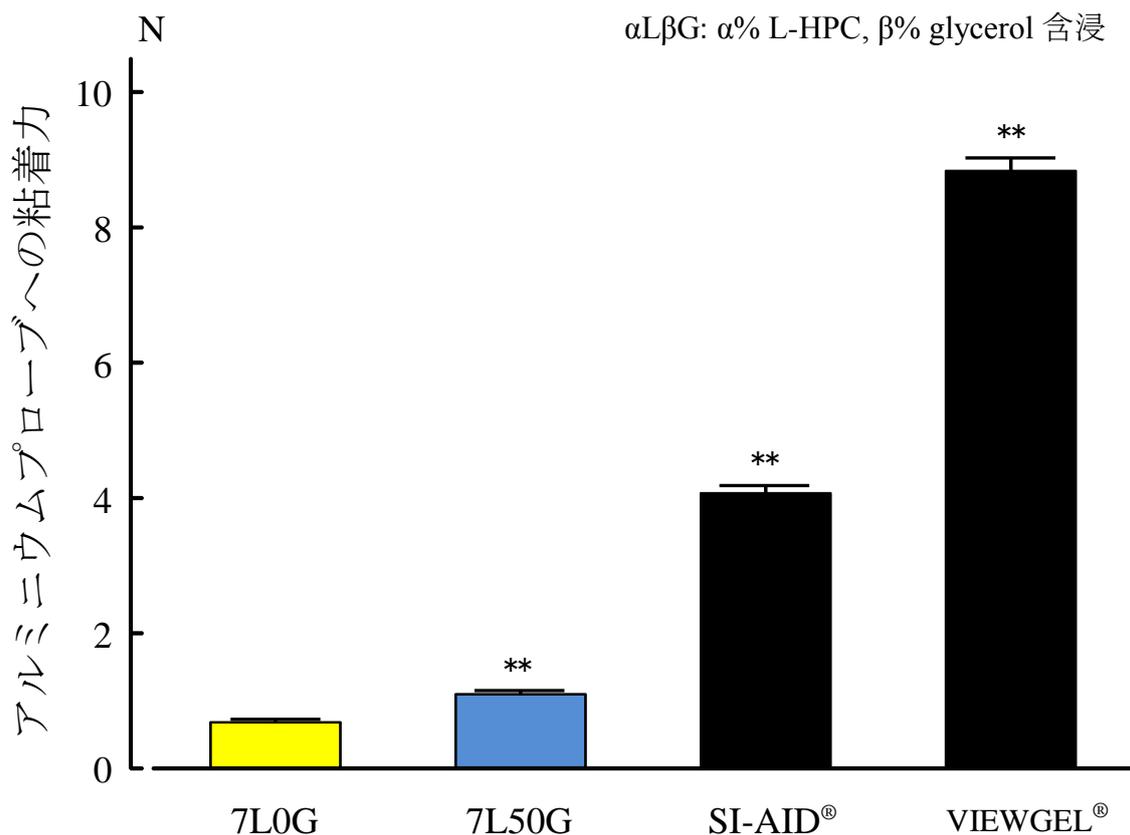
前節に準じた。

(3) 統計処理

得られた実測値は平均 ± 標準誤差 (mean ± S.E.) で示し、Tukey の多重比較検定を用いて、統計的に検討した。有意水準は 5% とし、 p 値がこれ未満のものを有意差ありとした。

(4) 結果・考察

アルミニウムプローブを用いて、30 mm/min の剥離速度で測定した L-HPC HGS (7L0G) の粘着力は、SI-AID[®] の約 1/5、VIEWGEL[®] の約 1/15 と有意に小さいものであった (Figure 25)。



Data are expressed as the mean \pm S.E.
The numbers of determination for L-HPC HGS, G-HGS and commercial dressings were 6, 6, and 3, respectively.
** : $p < 0.01$, 7L0G v.s 7L50G: $p < 0.01$, 7L0G v.s SI-AID[®]: $p < 0.01$, 7L0G v.s VIEWGEL[®]: $p < 0.01$ (Tukey's test)

Figure 25 粘着力の測定結果

前節の検討で、フェノール樹脂板法では、L-HPC HGS および G-HGS が市販ドレッシング材より粘着力が低いことは明らかにできたが、剥離速度が臨床現場における、外用剤の剥離速度より明らかに早いと考えられた。そこで、アルミニウムプローブを用いた粘着力評価試験では剥離速度を 30 mm/min とフェノ

ール樹脂板法より遅い速度とした。一般に、剥離速度大きいと、測定される粘着力が大きくなることが知られている¹⁰⁴⁾。しかしながら、測定結果から、粘着力の絶対値としてはフェノール樹脂板を用いた粘着力評価試験での測定結果

(Figure 25) の絶対値はアルミニウムプローブを用いた結果の方が大きかった。

粘着力は水素結合、ファンデルワールス力、試料とプローブの「ぬれやすさ」等、様々な要素が関わっているとされている¹⁰⁵⁾。アルミニウムプローブでの測定結果が大きかった理由として、水を90%以上含有するL-HPC HGSとプローブの粘着では、プローブと水との相互作用の強さ(プローブと水の「ぬれやすさ」)が粘着性と密接な関わりを持つと推察される。「ぬれやすさ」はプローブと水の接触角として表現される。すなわち、粘着力は、接触角と密接な関連性が指摘¹⁰⁴⁾されていることに対応する。本節で用いたアルミニウムプローブは、空气中で酸化されており、プローブ表面には酸化アルミニウムの被膜が形成されていると考えられる。このため、アルミニウムプローブの水に対する接触角は、酸化被膜の厚さによって $0^{\circ}\sim 40^{\circ}$ ¹⁰⁵⁾の範囲で変動すると考えられる。本研究で用いたアルミニウムプローブの酸化被膜の厚さは不明であったが、フェノール樹脂板の水に対する接触角が 60° ¹⁰⁶⁾であることを考え併せると、アルミニウムプローブの方がフェノール樹脂板よりも「ぬれやすい(接触角が小さい)」、すなわち粘着力が大きく測定されたと推察される。

剥離速度を遅くしたアルミニウムプローブ法は、臨床現場における外用被覆材の剥離速度を反映するものであり、L-HPC HGS および G-HGS の低い粘着力を測定することが可能となった。しかし、フェノール樹脂板やアルミニウムプローブは接触角が小さい素材であり、L-HPC HGS のような低粘着力のゲルシートに対して最適なプローブを検討するためには、接触角が大きい素材、いわゆる「ぬれにくい」プローブによる評価法を新たに考案する必要があると考えられた。

3-6節 テフロンプローブ法

(1) テフロンプローブを用いた粘着力測定の背景

前節までにフェノール樹脂板あるいはアルミニウムプローブを用い L-HPC ハイドロゲルシート (L-HPC HGS) の粘着力を測定し、剥離速度、プローブ素材の接触角の影響について考察した。その結果、フェノール樹脂板法およびアルミニウムプローブ法は、L-HPC HGS およびグリセロール含浸ゲル (G-HGS) の低い粘着力に対応できるものの、フェノール樹脂板法では剥離速度が速いことに加え、これらのプローブ素材は、「ぬれやすい=接触角が小さい」ため、粘着力が市販品よりも小さい L-HPC HGS および G-HGS の特性を詳細に評価するためには、「ぬれにくい=接触角が大きい」プローブ素材を用いた粘着力評価を実施する必要があると考えた。

近年、高齢化の進行とともに嚥下困難者用食品等、特別用途食品の開発が盛んに行われるようになった。嚥下困難者にとって、食品の粘着力は、嚥下過程に影響を及ぼす因子として考えられている¹⁰⁷⁾。一般的に食品の粘着力は低く、「ねばねば」、「ねとねと」あるいは「するり」といった官能表現が行われる。1970年代、食品の硬さや粘着力を数値化するための測定系が確立¹⁰⁸⁾された。それ以後、様々な食品の品質評価の一つとして粘着力の測定¹⁰⁹⁾が盛んに行われてきた。そのような中、厚生労働省から嚥下困難者用食品の許可基準⁹²⁾が示され、食品の粘着力を測定する方法としてテフロン樹脂 (PTFE) 製プローブを使用する測定法が規定されている。PTFE の接触角は文献値を参考にすると、 114° ¹¹⁰⁾であり、前節までに検討したフェノール樹脂およびアルミニウムより接触角が大きい素材である。PTFE の接触角は、 114° ¹¹⁰⁾であり、前節までに検討したフェノール樹脂およびアルミニウムより接触角が大きい素材である。秋山は、20～30歳代の男女、計5名を被験者として、ヒトの皮膚および PTFE の接触角を $\theta/2$ 法にて測定し、皮膚の接触角は $70^{\circ} \sim 80^{\circ}$ ^{111, 112)}であったとし、皮膚と PTFE の

接触角に有意差はなかったことを報告している¹¹³⁾。 $\theta/2$ 法は接触角の簡便な測定法であるが、液滴が大きい場合に自重でつぶれてしまうため、真の値より接触角が小さくなる可能性が指摘されている¹¹⁴⁾。秋山は、水滴を100 μL としていたが、福山は水滴を1 μL とし、PTFEの接触角を116°と報告している¹¹⁴⁾。以上より、皮膚およびPTFEの接触角が70°～80°であったとする秋山の報告は、小さく見積もられている可能性が考えられる。しかしながら、PTFEの水に対する接触角が皮膚に近いことは、皮膚とPTFEの表面張力が類似しているため同程度の接触角として測定されたと考えられる。

上述したようにPTFEの水に対する接触角は皮膚に近いとされることから¹¹⁵⁾、皮膚の代替として、アルミニウムプローブよりも接触角が大きいPTFEを用い粘着力の測定を行った場合には、実際のヒトの皮膚を用いた場合と類似した結果を得ることができると期待される¹¹⁶⁾。そこで、「つるつるして、粘着力は低い」と官能表現されるL-HPC HGS およびG-HGSの低い粘着力の測定に食品の粘着力の測定にも応用され、さらに皮膚の接触角に近いとされるPTFEプローブを用い、これら2製剤と市販ドレッシング材との粘着特性の比較を試みた。

(2) 実験方法、試験装置、および実験材料

(i) 実験方法、試験装置

試料の粘着力の評価には、島津小型卓上試験機EZ Test (EZ-S、島津製作所)を使用した。粘着力は、嚥下困難者用食品の許可基準の測定法を参考にステンレス製の平板に固定した25 mm角の試料にPTFE製の円柱のプローブ(直径2 cm)を押しつけ、押し込み力が5Nに達した時点で2秒間保持した後、試料表面からの3 mm/minの速度で剥離した際の粘着力を測定した (Figure 26)。

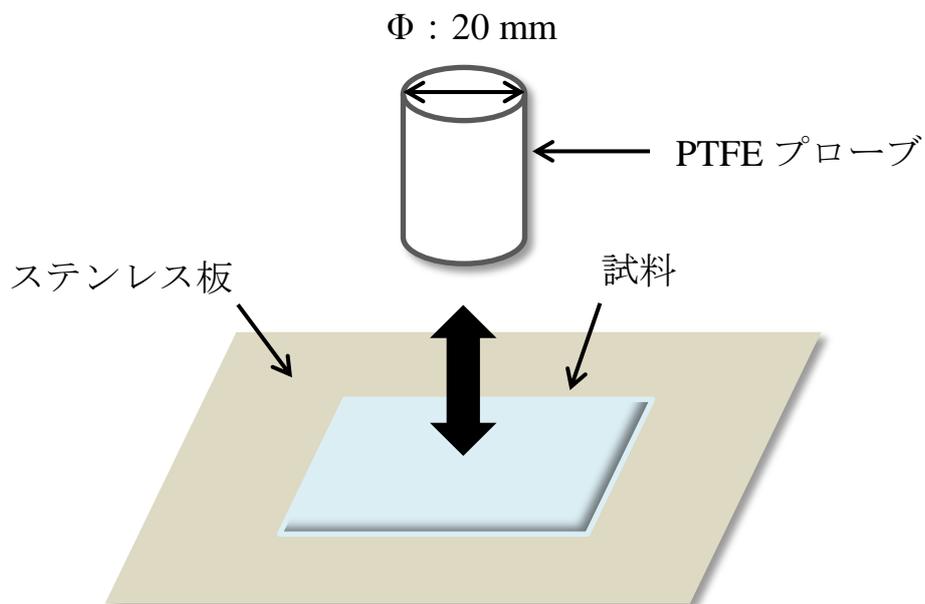


Figure 26 PTFE プローブを用いた粘着力測定の設定図

(ii) 実験材料

7% L-HPC HGS (7L0G) および 50%グリセロール含浸ゲル (7L50G) を試料とした。

(3) 統計処理

得られた実測値は平均 ± 標準誤差 (mean ± S.E.) で示し、Welch の t 検定を用いて、統計的に検討した。有意水準は 5% とし、 p 値がこれ未満のものを有意差ありとした。

(4) 結果・考察

本節では、PTFE プローブを用い、ゲルの粘着力を検討した。その結果を Figure 27 に示す。フェノール樹脂板法およびアルミニウムプローブ法と比較して、測定結果の絶対値は小さくなり、L-HPC HGS (7L0G) および G-HGS (7L50G) の低い粘着力にも対応できたと考えられた。しかし、PTFE プローブ法での L-HPC

HGS (7LOG) の測定値の変動係数 (Coefficient of Variation: C.V.) は、それぞれ 1.67 と非常に大きな値を示し、測定精度に欠ける結果であった。従って、グリセロール含浸が粘着力に及ぼす影響についても評価不能であった。

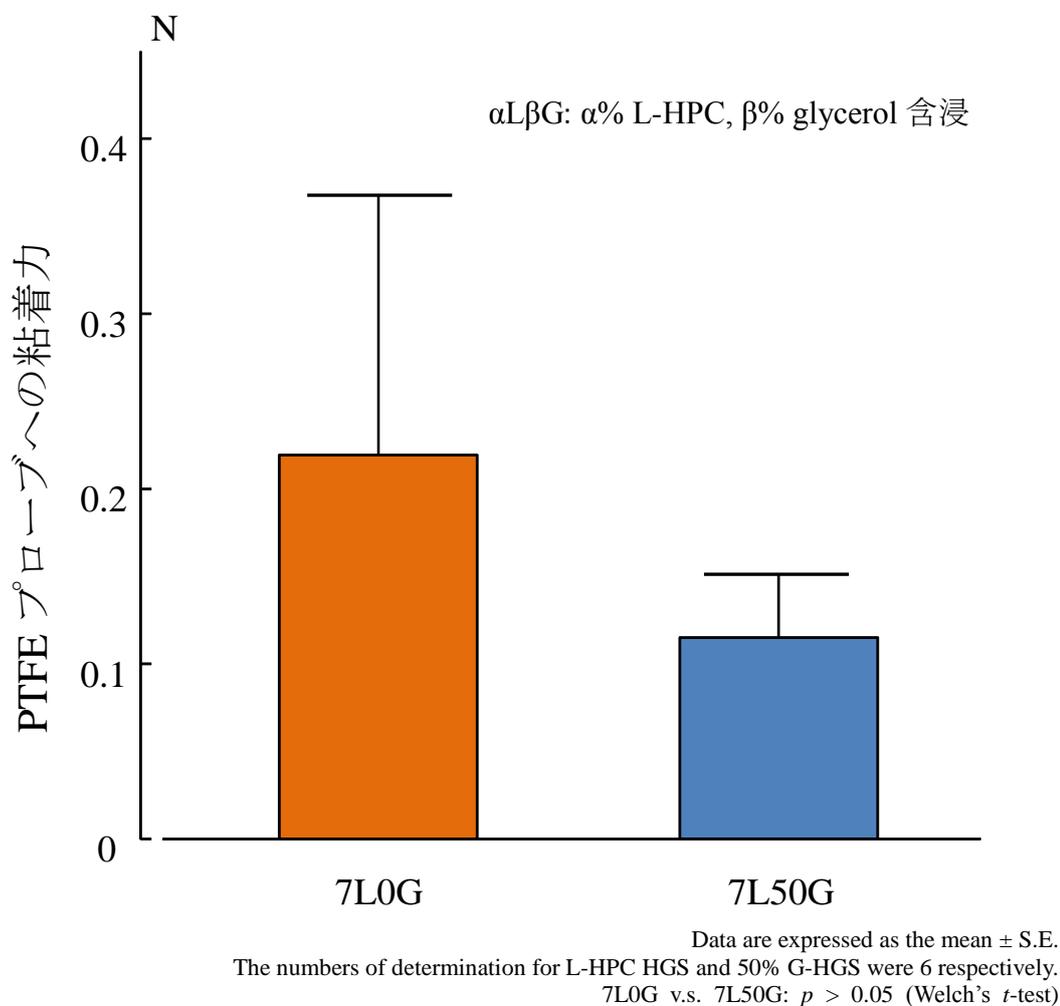


Figure 27 PTFE プローブを用いた粘着力測定結果

PTFE の水に対する接触角は 114° である¹¹⁰⁾ ことから、PTFE の水に対する高度の「ぬれにくさ」が PTFE プローブを用いての粘着力の測定結果のばらつきに関連していると推察された。すなわち、水を 90%以上含有する L-HPC HGS は PTFE には「ぬれにくい」ため、PTFE プローブとゲルシートの接触を十分にさせるために、PTFE プローブの面積をより大きくした測定系とし、さらにプロー

ブをゲルシートから引き離す際に徐々に製剤が剥離するような工夫が必要であると考えられた。

以上、纏めると、アルミニウムプローブに代えて「皮膚への接触により近い＝接触角が皮膚に近い」材質である PTFE をプローブ素材として選び、プローブの剥離速度を遅くした条件とした PTFE プローブ法での粘着力評価を試みた。PTFE プローブ法で測定した粘着力は、絶対値としてフェノール樹脂板法およびアルミニウムプローブ法での測定値よりも小さくなり、低粘着力である L-HPC HGS、G-HGS に対応できたと考えられた。しかし、低粘着性の試料である L-HPC HGS の測定精度に劣っており、何らかの改善が必要と考えられた。

3 - 7 節 宙吊りテフロン板を使った粘着力の測定

(1) 宙吊りテフロン板を用いた粘着力測定の背景

前節ではテフロン (PTFE) プローブを用い粘着力を測定したものの、L-HPC ハイドロゲルシート (L-HPC HGS) の測定精度は悪く、粘着力の評価は困難であった。そこで、試料との接触面積を大きくすれば、粘着力の測定精度を向上させることができると考えた。そこで、PTFE プローブより接着面積の大きい PTFE 板を用いた測定法を新たに考案し、L-HPC HGS および G-HGS の粘着力を評価することを試みた。さらに、この PTFE 板を用いた測定法では、臨床現場における外用被覆材の剥離方法を再現するために、試料の四隅からゆっくりと剥離が起こるようにテフロン板プローブの四隅に糸を取り付け、プローブを宙吊りの状態で上昇させることとした。

(2) 実験方法、試験装置および実験材料

(i) 実験方法、試験装置

試料の粘着力の評価には、FUDOH RHEO METER (RT-2010J-CW レオテック) を使用した。四隅に綿糸を括り付け、FUDOH RHEO METER の上部に宙吊りにした PTFE 板 (40 mm 角、厚さ 2 mm、重量 5 g) をプローブとして用いた (Figure 28)。試料はアルミニウム製の平板に 30 mm 角に切断して固定した。試料の上方より PTFE 板を下降させ、1 分間接触、その後、20 mm/min の速度で PTFE 板上昇させ、試料から剥離する際の粘着力を測定した (Figure 29)。

(ii) 実験材料

7%、8%、および 9% L-HPC HGS、50%グリセロール含浸ゲル (G- HGS) を試料とした。市販ドレッシング材として、L-HPC HGS と同系統のハイドロゲルタイプの創傷被覆剤である VIEWGEL[®] (大鵬薬品) を用いた。

(3) 統計処理

得られた実測値は平均 \pm 標準誤差 (mean \pm S.E.) で示し、Tukey の多重比較検定を用いて、統計的に検討した。有意水準は 5% とし、 p 値がこれ未満のものを有意差ありとした。

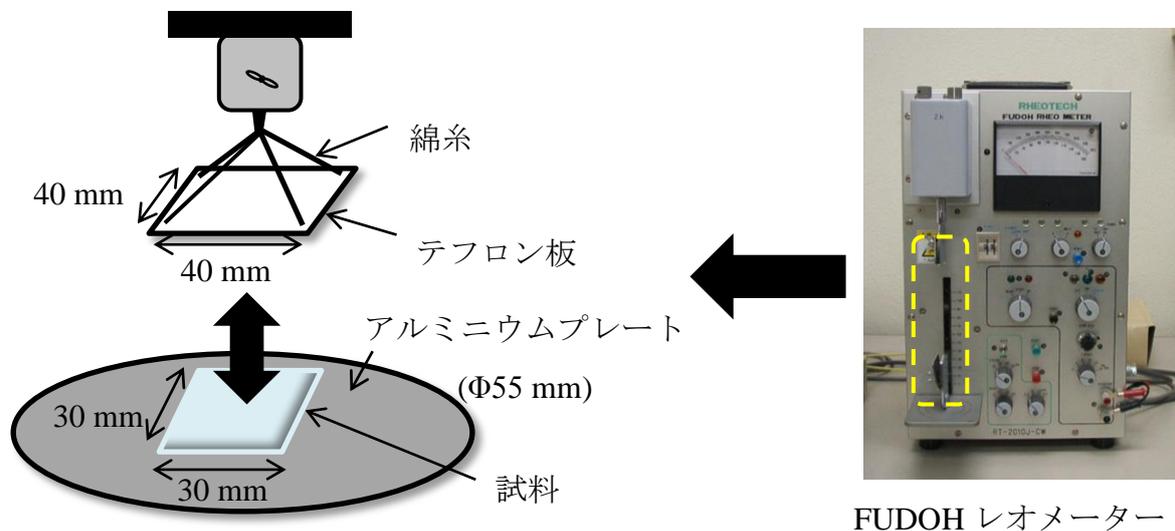


Figure 28 PTFE 板を用いた粘着力測定の設定（左）と試験装置（右）

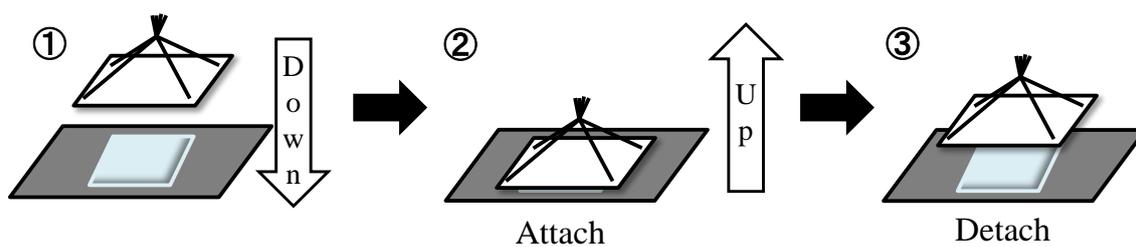


Figure 29 PTFE 板を用いた粘着力の測定手順

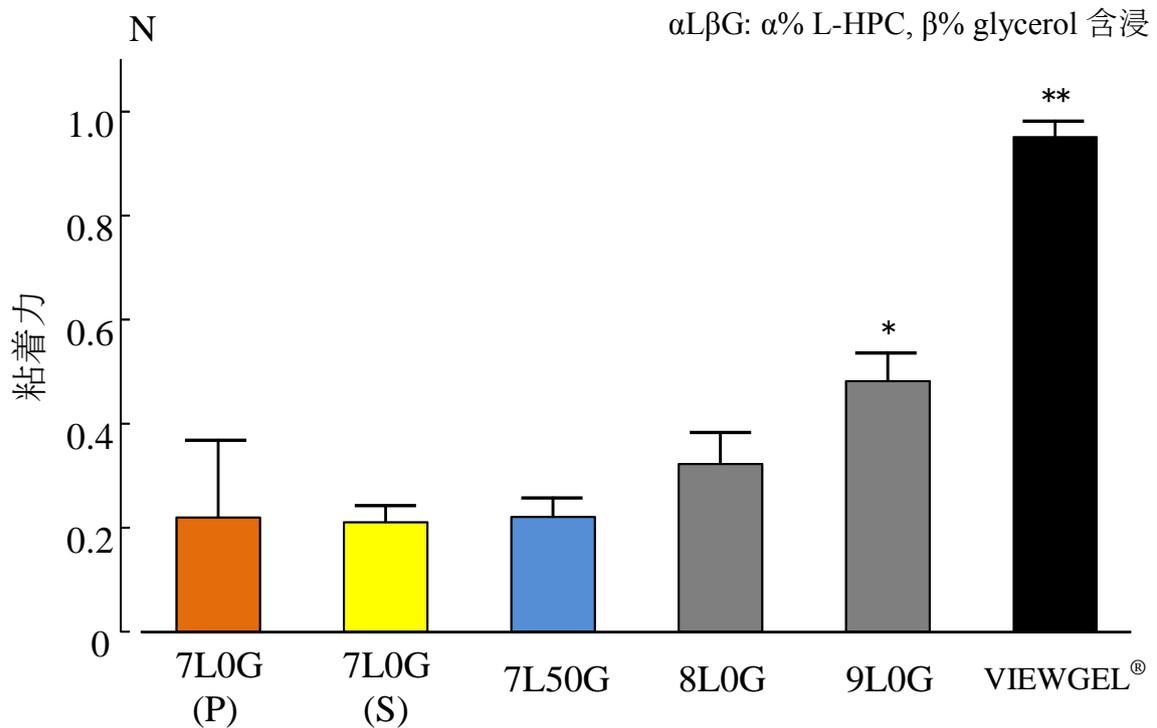
(4) 結果・考察

PTFE は、一般に粘着力が低い食品の粘着力測定にも応用される素材であり、また、接触角が皮膚に近い¹¹³⁾とされている。さらに、前項までのフェノール樹脂板法、アルミニウムプローブ法と比較して、L-HPC HGS の皮膚からの剥離時の粘着力評価への応用が期待できるプローブタック法と考えられた。また、PTFE 板を宙吊りすることで外用被覆剤適用時の剥離状況のある程度再現できることが期待される。

また、7L0G、8L0G、および 9L0G は、それぞれ L-HPC 濃度が 1% ずつ異なる。つまりの PTFE 板は、1% の L-HPC 濃度の違いで変化した粘着力を検出できる優れた測定法であると考えられた。

粘着力の測定結果から PTFE プローブ法では 7L0G の C.V. は 1.67 (7L0G (P)) であった (Figure 27) のに対し、宙吊り PTFE 板法での 7L0G の C.V. は 0.40 (7L0G (S), Figure 30) と大幅に減少し、測定精度の向上が認められた (Figure 30)。また、Figure 30 に示すように、宙吊り PTFE 板法で測定された 7L0G の粘着力 (7L0G (S)) の平均値は、PTFE プローブ法 (7L0G (P)) の平均値と変わらず、低粘着力である L-HPC HGS の粘着力を精度よく測定することが可能となった。

宙吊り PTFE 板で精度よく測定できるようになった 7L0G および 7L50G の粘着力を比較すると、L-HPC HGS へのグリセロール含浸は L-HPC HGS 粘着力にほとんど影響を及ぼすことがないことが明らかになった。他方、L-HPC の濃度が上昇するにつれて、粘着力が徐々に高くなることも明らかになった。宙吊り PTFE 板法により、7L0G の粘着力は、比較対象とした市販ドレッシング材である VIEWGEL[®] の約 1/5 であることを明らかにすることができた (Figure 30)。



Data are expressed as the mean \pm S.E.
 The numbers of determination for L-HPC HGS, G-HGS and commercial dressings were 6, 6, and 3, respectively.
 *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$
 7L0G (P): result of PTFE probe, 7L0G (S): result of PTFE sheet
 7L0G (S) v.s 7L50G: $p > 0.05$, 7L0G (S) v.s 8L0G: $p > 0.05$, 7L0G (S) v.s 9L0G: $p < 0.05$,
 7L0G (S) v.s VIEWGEL®: $p < 0.01$ (Tukey's test)

Figure 30 PTFE 板での各種製剤の粘着力および

宙吊り PTFE 板をプローブとして用いることで測定結果のバラツキが少なくなった理由として、PTFE プローブ法ではプローブの接触面積が 314 mm^2 であるのに対し、宙吊り PTFE 板法の接触面積は 900 mm^2 であり、試料との接触面積が約 3 倍となるため、PTFE と L-HPC に含有する水との接触が十分大きくなったため粘着力が精度よく測定できたと推察される。

ハイドロゲルの含水率と粘着力について、鈴木^{117, 118)} や逆瀬川ら^{117, 118)} は、ハイドロゲルは含水率によって粘着力が影響を受けることを報告している。しかし、7L0G、8L0G および 9L0G の含水率の違いは最大 2% であり、L-HPC HGS

の含水率の違いによる粘着力への影響は小さいと考えられた。L-HPC 濃度が高くなるにつれて L-HPC HGS の粘着力が徐々に大きくなった理由としては、第 2 章の機械的強度特性評価で明らかにしたように、L-HPC 濃度上昇により、伸長率およびヤング率が高くなる傾向にあることから、8LOG や 9LOG の場合では 7LOG と比べ、ゲルの変形量が大きくなり、結果として PTFE 板が試料から剥離する際にたわむことができる PTFE 板から剥離しにくかったことが原因として考えられた。

また、L-HPC HGS の粘着力が VIEWGEL[®]より粘着力が小さかった理由として、素材自体の性質が関わっていると考えられた。官能評価において、VIEWGEL[®]は、L-HPC HGS より柔らかかった。従って、L-HPC HGS と VIEWGEL[®]を比較した場合、L-HPC HGS は、「VIEWGEL[®]より固体に近いゲル」としての性質を持つと考えられる。一方、VIEWGEL[®]は、「L-HPC HGS より液体に近いゲル=ゾルとしての性質に近い」性質を持つと考えられる。したがって、「L-HPC HGS より液体に近いゲル=ゾルとしての性質に近い」VIEWGEL[®]は、L-HPC HGS よりプローブにより密着した状態を作り出すことができたため、粘着力が大きくなったと考えられた。

以上、纏めると、PTFE をプローブ素材として、さらに測定精度を向上させることを目指し、(1) プローブと試料の接触面積を大きくした PTFE 板を用い、さらにプローブの剥離過程を臨床現場での外用被覆材の剥離状況に近づけて再現するためにプローブである PTFE 板の四隅を宙吊りとした宙吊り PTFE 板法を新たに考案した。その結果、測定精度の著しい改善が認められ、宙吊り PTFE 板法で L-HPC HGS、G-HGS、VIEWGEL[®]の粘着力を詳細に検討した結果、7LOG の粘着力は VIEWGEL[®]より小さいことが明らかになった。さらに、L-HPC HGS の粘着力は L-HPC 濃度依存的に大きくなることも明らかになった。このように、臨床使用時の外用被覆材の剥離状況に近い剥離過程をプローブタップ法に組込

むことで、低粘着力の製剤である L-HPC HGS、G-HGS にも対応する測定精度が良好な新規測定法として宙吊り PTFE 板法を提示することができたと考える。

フェノール樹脂板法およびアルミニウムプローブ法による測定では、L-HPC HGS と G-HGS の粘着力に差が認められたが、本節で明らかになったように、より精度の高い測定ができると考えられる宙吊り PTFE 板法により測定した粘着力は、L-HPC HGS と G-HGS とでほぼ同等であった。グリセロール含浸の有無にかかわらず L-HPC HGS の粘着力が不変であった詳細な機構は不明であるが、粘着力は試料とプローブの「ぬれやすさ」以外に、水素結合が関連していることが報告されている¹⁰⁵⁾。一般に水素結合が作用するためには、分子内に極性が存在することが必要である。フェノール樹脂およびアルミニウムは極性を有するが¹¹⁹⁾、PTFE は無極性である^{120, 121)}。グリセロールは、分子内に 3 つの OH 基を有する。そのため、極性のあるフェノール樹脂およびアルミニウムの両素材に対して、水よりも相対的に強い相互作用が発生したことが、グリセロールを含浸した G-HGS の粘着力が L-HPC HGS よりも大きな値として測定されたかったものと推察する。一方で、極性に乏しい素材である PTFE 板をプローブに用いた場合では、水素結合の影響がほとんどなくなるため、両製剤の粘着力は同程度となったと考えられた。L-HPC HGS と G-HGS の粘着特性を評価する方法としては、本節で検討した宙吊り PTFE 板法が、①外用被覆材の剥離方法を再現していること、②皮膚の接触角に類似していること、さらに③再現性が優れることなどから、フェノール樹脂およびアルミニウムをプローブ素材とする方法よりも優れていると考える。

以上、本節の L-HPC HGS の剥離特性の検討から、L-HPC HGS および G-HGS の粘着力は、同系統で一般的に粘着力が低い¹²²⁾とされるハイドロゲルタイプのドレッシング材より粘着力が低いことが明らかになったが、米国内科学会が発表した最新の褥瘡ガイドライン⁶⁸⁾において、ハイドロコロイドドレッシング材が推奨されている。推奨される理由として、創傷サイズの有意な減少にハイド

ロコロイドドレッシング材が寄与していると考えられたためである。しかし、エビデンスレベルは高くなく、臨床現場においてハイドロコロイドドレッシング材の使用を強く推奨するまでには至っていないため、今後のエビデンスの蓄積が待たれている状況である。また、その他の研究グループの報告では、ハイドロコロイドドレッシングは、創傷治癒期間では他のドレッシング材と比較しても有意差は報告されていない^{123, 124)}。むしろ粘着力が強いため剥離時の疼痛が強く、さらには新生組織あるいは創周辺部位の損傷が生じ得る可能性が指摘³⁸⁾されていることから、ハイドロコロイドドレッシングの剥離の際には、皮膚の損傷に対する注意喚起がなされている¹²⁵⁾。通常、ドレッシング材は吸収した滲出液量に応じて、毎日あるいは隔日で交換される⁵⁴⁾。皮膚表面の角質は、10～20層の重層構造¹²⁶⁾となっているものの、角質は薄く、厚みは約30 μmとされている¹²⁷⁾。従って、粘着力の強いドレッシング材では、非常に薄い角質あるいは新生組織を容易に損傷すると考えられる¹²⁸⁾。粘着力の強いハイドロコロイドタイプのドレッシング材の交換が頻回に必要な創では、特に注意が必要であることが専門家の意見として出されている¹²⁹⁾。

粘着力の低い被覆材は、裂傷や皮弁損傷に対して適応できるとされている¹³⁰⁾。粘着力の低い被覆材を適応した場合に創面からの被覆材の脱落を防ぐためには、ポリウレタンフィルムなどの2次ドレッシング材や粘着テープが使用される¹³¹⁾。従って、粘着力の低い被覆材を開発した際に問題とされる「容易に剥離し、創面から脱落する」欠点は、バッキング材として、ドレッシング材背部に粘着性のフィルムを積層することなどにより解決できると考えられる。

以上より、L-HPC HGS あるいは G-HGS は、創傷治癒過程に影響が少なく、患者 OQL を損ねにくい新規外用被覆材として臨床現場で汎用されることが期待されると考えられる。

3 - 8 節 自着性評価試験

(1) 自着性評価の背景

1980年代以降、非ステロイド系消炎鎮痛薬（NSAIDs）を含有する貼付剤の開発が盛んに行われてきた。NSAIDs含有貼付剤に求められる製剤特性としては、適用性の観点からは「剥がれにくさ」のみが必要¹³²⁾とされる。その一方で角質剥離による皮膚の損傷防止の観点からは「剥がれやすい」特性も必要とされる¹³³⁾。これらの相反する特性がNSAIDs含有貼付剤に望まれている。一方、ドレッシング材においては、「剥がれにくい」あるいは「粘着力の強い」製剤は治療過程の新生組織の損傷の可能性があるため好ましくなく、臨床現場では「剥がれ易」く、かつ「貼り易い」特徴を合わせ持った製剤が求められてきた¹³⁴⁾。

貼付剤の使用感の評価につながる検討として、後藤は基剤同士を接触・剥離する際の引張力を測定することで外用剤同士の自着性（基剤同士の粘着力）を評価^{135, 136)}しており、自着性評価の重要性を示している。さらにハイドロゲルについても、同様の方法で粘着力の測定が可能であることを示している^{117, 137)}。

L-HPC HGSの外用被覆材としての汎用性を高めるためには、「剥がれ易い」特性、および「貼り易い」特性を持つ製剤が必要であると考えられる。前節において、L-HPC HGSの粘着力は市販ドレッシング材よりも低く、「剥がれ易い」特性を有することを明らかにした。そこで本節では、L-HPC HGSの外用被覆材としての使用感（貼り易さ＝易用性）を評価するために製剤同士を接触させる評価法を用いて粘着力（自着性）の評価を試みた。

(2) 実験方法、試験装置、および実験材料

(i) 実験方法、試験装置

各種のドレッシング材試料を口径 20 mm の円になるように切り取り、アルミニウムプローブおよびステンレス板に、固定し、被粘着側試料とした (Figure 31)。試料同士の接触時間、荷重、プローブの上昇速度はアルミニウムプローブ法と同様の条件で測定を行った。

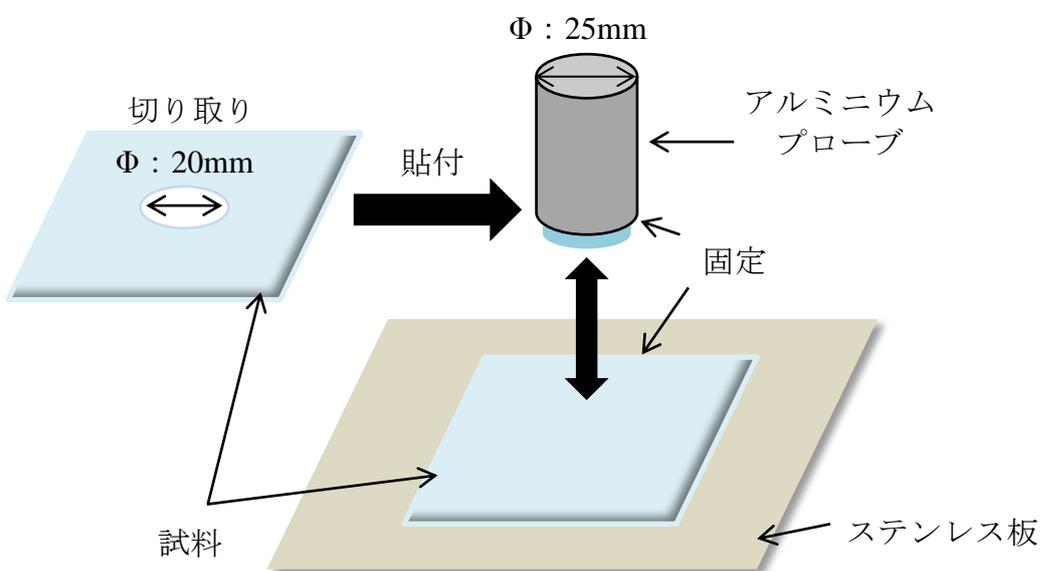


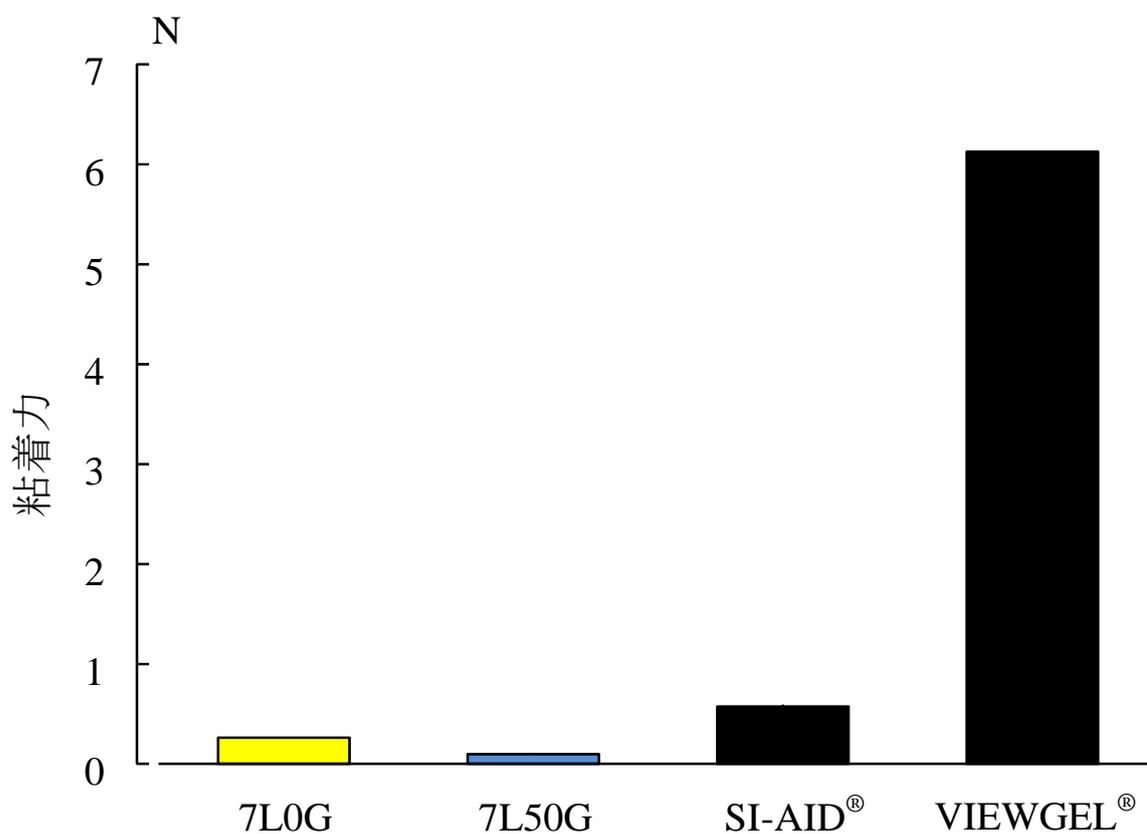
Figure 31 アルミニウムプローブを用いた自着性評価試験

(ii) 実験材料

7% L-HPC HGS (7L0G)、50%グリセロール含浸ゲル (7L50G) を用い。これらの製剤の比較対象とした市販ドレッシング材は SI-AID[®] および VIEWGEL[®] とした。

(3) 結果・考察

各被験薬剤の自着性を検討した結果を Figure 35 に示す。同一の製剤同士を接触させた際の自着性は、VIEWGEL[®] が最も高く、次いで SI-AID[®] が高い結果となった。これら市販の 2 製剤の自着力と比較して、L-HPC HGS および G-HGS の自着力は低く、L-HPC HGS の自着力は VIEWGEL[®] の約 1/20 であり、G-HGS の自着力は VIEWGEL[®] の約 1/60 であった (Figure 32)。



Data are expressed as the mean \pm S.E. The numbers of determination for L-HPC HGS, G-HGS and commercial dressings were 6, 6, and 2, respectively.

Figure 32 自着力測定結果

VIEWGEL[®] は、本来は水に溶解するポリビニルアルコールに電子線を照射することで、分子鎖間に架橋構造を形成させてゲルに変化させている。さらに、弾性を持たせる目的でポリビニルピロリドンを追加し製剤化を実現している²¹⁾。これらの製剤を構成する要素がどのように自着力に影響しているかは不明であるが、ハイドロゲルにおける基剤同士の接触－剥離における粘着力（自着力）には Van der Waals 力¹³⁸⁾、水素結合^{139, 140)}の他、基剤の弾性も自着力の強さに関わっているとされている⁸⁶⁾。

前節において、宙吊りテフロン (PTFE) 板法による粘着力測定において、L-HPC 濃度上昇に伴い、粘着力が大きくなった理由として、L-HPC 濃度上昇でヤング率（弾性率）が高くなる＝剥離時にゲルが伸長し、粘着力が大きくなることを論述した。L-HPC HGS は製剤中に水を約 90% 含むのに対し、VIEWGEL[®] は水を約 80% 含むハイドロゲルである。VIEWGEL[®] は、バックング材を有する製剤であるためハイドロゲル単体での機械的特性評価は出来なかったが、ハイドロゲル自体の弾性率が高いため製剤同士を接触させた際に粘着力が高く出てしまった可能性が考えられた。一方、SI-AID[®] と VIEWGEL[®] の自着力を比較した際に、SI-AID[®] の自着力の方が VIEWGEL[®] よりも低かったのは、SI-AID[®] の表面が「メッシュ構造」(Figure 8) をしているため製剤同士の接触面積が VIEWGEL[®] よりも小さかったことが考えられる。また、SI-AID[®] は、シリコーン自体に自着性を有するよう設計されているため^{141, 142)}、SI-AID[®] の自着力は 7LOG よりも大きなものとなっていることが推察された。官能的評価においても、SI-AID[®] は 7LOG と比較すると「手に引っ付く」印象を有する製剤であった。

以上、纏めると、ドレッシング材を適用する際の使用性の評価として、製剤同士が接触した際の粘着力の評価、すなわち自着性試験を行った結果、L-HPC HGS および G-HGS の自着性は、市販ドレッシング材の自着性よりも小さいものであり、易用性の面でも優れていることが明らかになった。つまり、臨床現場においても汎用性に優れた新規外用被覆材となり得る可能性を明らかにするこ

とができたと考える。

第4章 L-HPC ハイドロゲルシートの湿潤環境維持特性評価

(1) 背景

創傷治癒過程において、“Wound bed preparation”の概念にも含まれているように、創傷治癒には湿潤環境維持が非常に重要である¹⁴³⁾。その根拠として、滲出液には、様々なサイトカインや細胞成長因子が含まれており¹⁴⁴⁾、それらが創傷治癒の各段階において血小板や線維芽細胞、表皮細胞の増殖・遊走を秩序立って機能させるために重要な役割を担っている明らかになっている^{6,14)}。このように適度な滲出液を創面に保持することは創の治療に不可欠なものであるが、一方で過剰な滲出液は炎症を惹起し、創の治癒を妨げることも指摘⁹⁾されており、創の乾燥を防ぎつつも、滲出液が過剰にならないように適度な湿潤環境維持を行うことが重要となる。

また、ハイドロゲルタイプのドレッシング材は、創傷治癒段階のうち上皮化までの比較的広範囲に適応することができる特性を有しているものの、滲出液の多い創に対しては不適とされる⁴⁵⁾。滲出液が多い創に対しても適切な湿潤環境を提供できるドレッシング材があれば、創傷治療における治療選択肢が広がると考えられる。そこで本章では、適応可能な新規創傷被覆材の創製に向けて製剤学的な基礎的知見を得ることを目的として、L-HPC ハイドロゲルシート (L-HPC HGS) およびグリセロール含浸ゲルシート (G-HGS) の定温条件下におけるゲル中に含浸している溶媒量の経時的な変化を測定し、湿潤環境維持特性としての評価を試みた。さらに、水分保持特性および溶媒率を L-HPC HGS と同系統のハイドロゲルタイプである VIEWGEL[®]と比較した。

(2) 実験方法、試験装置、および実験材料

(i) 実験方法および試験装置

40 mm 角に切断した L-HPC HGS、G-HGS、および VIEWGEL[®]を試料とした。L-HPC HGS、G-HGS は、表面の余分な水分はキムワイプで拭き取り、測定装置にセットした。一方、VIEWGEL[®]は、基剤自体の特性を評価するため、バックキングシートおよびライナーを剥離して測定した (Figure 33)。

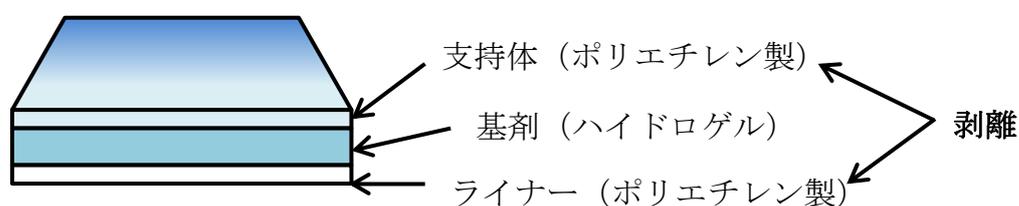


Figure 33 ⁵⁵⁾を改変 VIEWGEL[®]の前処理

また試験装置は、加熱乾燥式水分計 (MS-70、エー・アンド・デイ) (Figure 34) を用いて、37°C の恒温条件下における経時的な重量変化を測定し、水分保持特性として評価した。

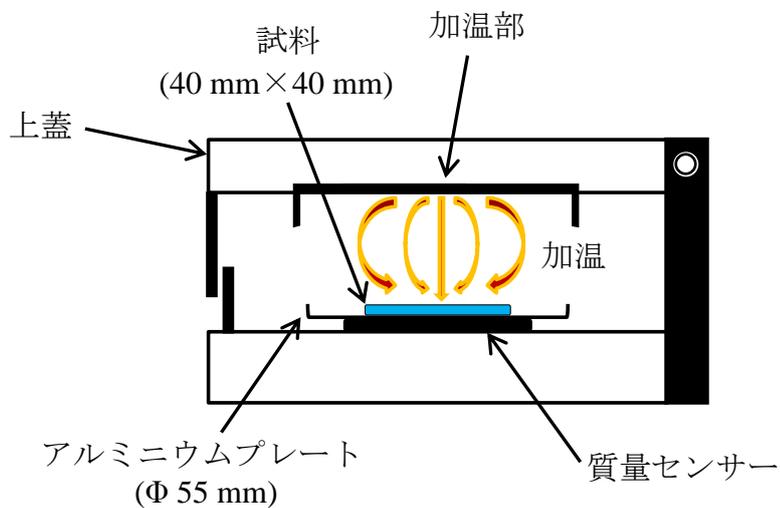


Figure 34 加熱乾燥式水分計（上）とセッティング（下）

(ii) 実験材料

7%、8%、および9% L-HPC HGS (7L0G、8L0G、9L0G) および7% L-HPC HGS に20%、50%、および90%グリセロールを含浸させたゲル(7L20G、7L50G、7L90G) を調製した。L-HPC HGS の調製方法は第2章の方法に準じた。また、市販の医療用創傷被覆剤として VIEWGEL[®] (大鵬薬品) と比較した。

(iii) データ解析

加熱乾燥式水分計を用いて、経時的に含水ゲルシートの重量を測定し、初期重量で除することで時間 t における残存重量率を算出した ((1)式)。重量が一定となった際の累積水分蒸散量をハイドロゲルシートの水分含量とし、ハイドロゲルシート中の水分とグリセロールの総量を溶媒量として考え、(2)式に基づいて、時間 t における溶媒率を算出した。

$$\text{残存重量率 (\%)} (R_t) = \frac{W_t}{W_0} \times 100 \quad (1)$$

W_t : 時間 t におけるゲル重量 (g)、 W_0 : 初期ゲル重量 (g)

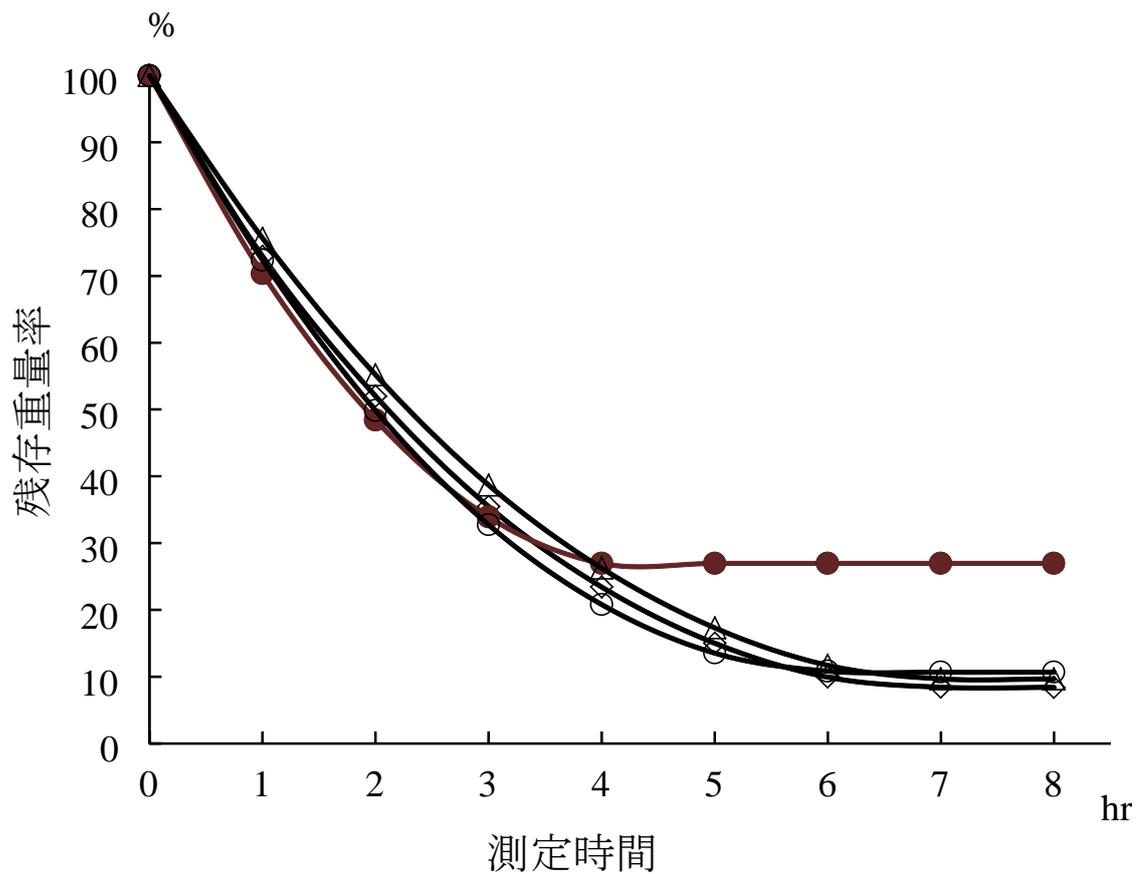
$$\text{溶媒率 (\%)} (F_{st}) = \frac{W_0 \times (R_t - C_{L-HPC})}{W_t} \times 100 \quad (2)$$

R_t : 残存重量率、 C_{L-HPC} : L-HPC 濃度

(3) 結果・考察

本章では、L-HPC HGS、G-HGS、および市販品である VIEWGEL[®]の水分保持特性としての残存重量率および溶媒率の経時的な変化を測定した。その結果、L-HPC 濃度は残存重量率の減少にほとんど影響しないことが明らかとなった (Figure 35)。また、7LOG と VIEWGEL[®]の残存重量率の経時的減少についてもほとんど変わらなかった (Figure 35)。一方、溶媒率の検討においては、VIEWGEL[®]の溶媒率が 50%に達するのが約 2 時間であったのに対して、7LOG は約 5 時間であった (Figure 36)。すなわち、7LOG は市販ドレッシング材より湿潤環境維持特性が優れていた。8LOG、9LOG についても溶媒率が 50%に達するまでに要する時間は VIEWGEL[®]より長かった (Figure 36)。質感は L-HPC HGS および VIEWGEL[®]は経時的に水分が減少し、ゲルは、弾力性を失い、「硬い」質感に変化していた (Figure 37)。

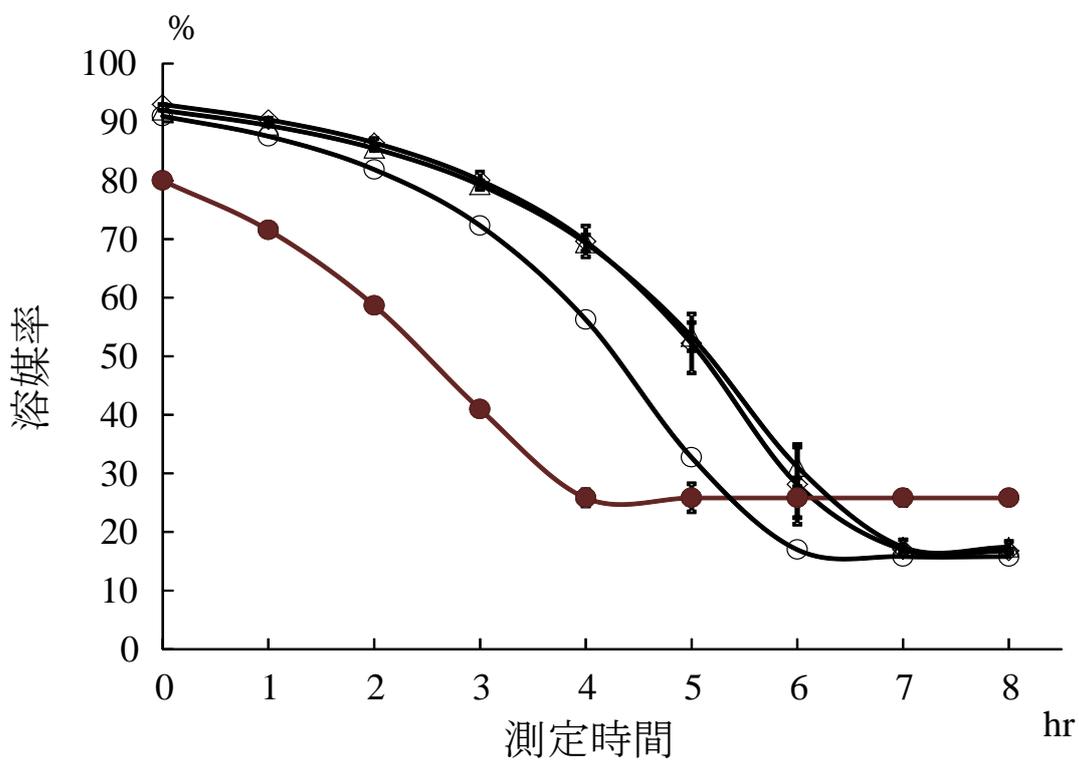
次いで、G-HGS の残存重量率の結果から、7L20G、7L50G、および 7L90G は、グリセロール濃度依存的に残存重量率の経時的な減少を抑えることができた (Figure 39)。さらに、G-HGS の溶媒率の結果から、7L20G、7L50G、および 7L90G はいずれも経時的な溶媒率の減少が顕著に抑制された結果、70%以上の溶媒率を維持した (Figure 39)。グリセロールを含浸していない 7LOG、8LOG、9LOG は硬化したが、グリセロール含浸ゲルは、弾力性を保ち、「しっとりとした」質感であった (Figure 40)。この結果から、グリセロールを含浸することで、L-HPC HGS の湿潤環境維持特性を向上させることが可能となることが明らかになった。



◇:7L0G、△: 8L0G、○: 9L0G、● : VIEWGEL®

Data are expressed as the mean ± S.E.
 The numbers of determination for 7%-9% L-HPC HGS, commercial dressings were 6, 3, respectively.

Figure 35 L-HPC HGS および VIEWGEL®の残存重量率の経時的変化



◇:7L0G、△:8L0G、○:9L0G、●:VIEWGEL®

Data are expressed as the mean \pm S.E.
The numbers of determination for 7%-9% L-HPC HGS, commercial dressings were 6, 3, respectively.

Figure 36 L-HPC HGS および VIEWGEL®の溶媒率の経時的変化

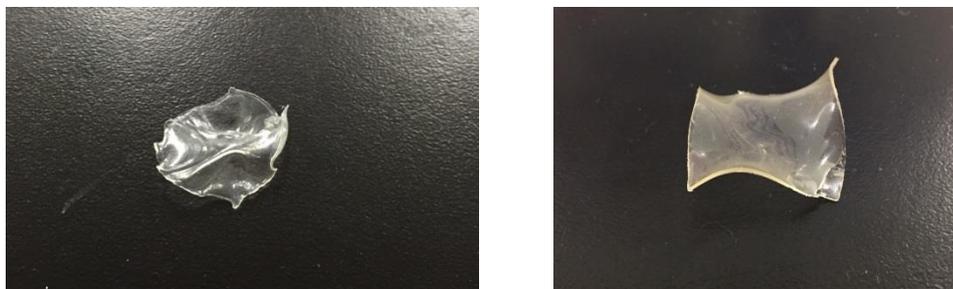
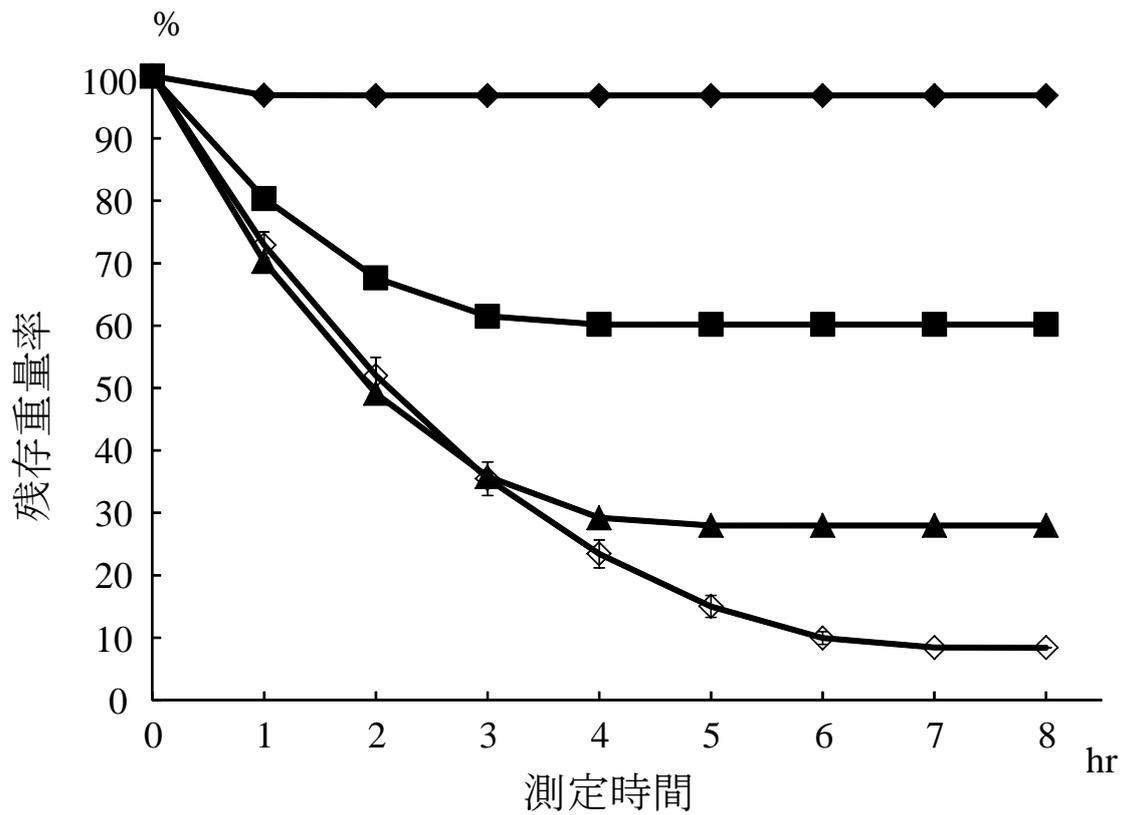


Figure 37 左：水分保持特性評価実験後の L-HPC HGS 右：VIEWGEL®



◇: 7L0G、▲: 7L20G、■: 7L50G、◆: 7L90G
 Data are expressed as the mean ± S.E. The numbers of determination were 6.

Figure 38 L-HPC HGS および G-HGS の残存重量率の経時的変化

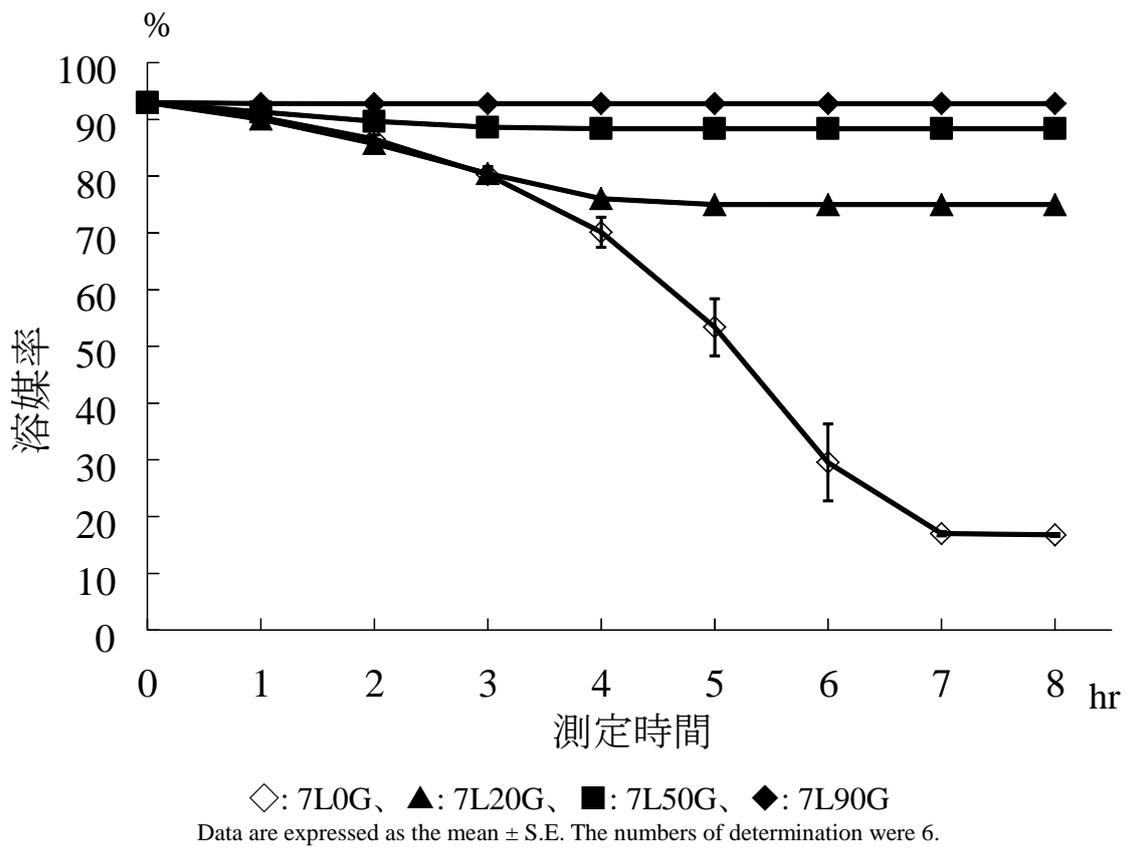


Figure 39 L-HPC HGS および G-HGS の溶媒率の経時的変化

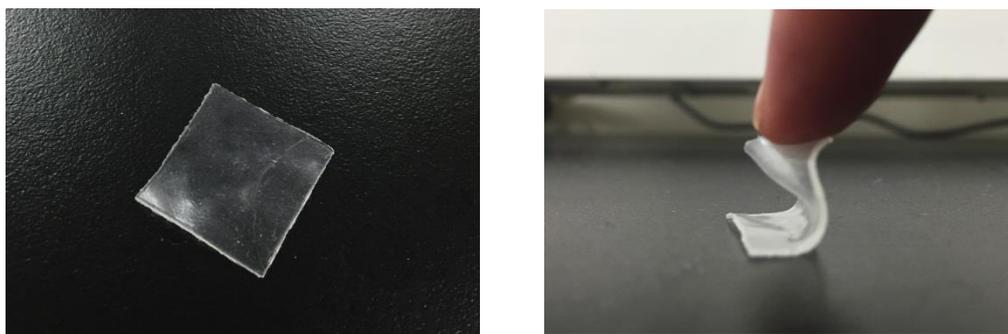


Figure 40 左：水分保持特性評価実験後の G-HGS
右：水分保持特性評価実験後の G-HGS が変形する様子



Figure 41¹⁴⁵⁾から引用 左：ハイドロゲルの均一構造 右：不均一構造

Figure 37 のように L-HPC HGS に歪みが生じた理由として、これまでの研究において、水分が豊富な状態では均一な構造であるが、水分蒸散が進むと、ゲルの構造変化が起こることが報告されている (Figure 41)^{145, 146)}。つまり、L-HPC HGS においても、水分量の減少に伴うゲル構造の変化があったのではないかと推測された。

一般的に、ハイドロゲルは分子鎖の隙間に水分子が存在し⁴⁸⁾、分子鎖近傍には分子鎖のファンデルワールス力や水素結合等の影響を受けている水分子（束縛水）と、分子鎖の影響を受けていない水分子（自由水）に分類できる¹⁴⁷⁾。ハイドロゲル表面からの水の蒸散は、先ず自由水から蒸散し、自由水がなくなった後に束縛水が蒸散するため、残存重量率は直線的に減少しないとされている¹⁴⁸⁾。上記の知見を参考にすると、L-HPC HGS の残存重量率の経時的変化におい

て、直線的なプロファイルを示さなかったのは、自由水および束縛水が何らかの機序で関与したと推測できたが、詳細な蒸散機構については不明である。

さらに本節では 20%、50%、90%の各濃度に調製したグリセロール水溶液を含ませた G-HGS では、グリセロール非含ま浸である 7L0G と比較した。7L20G では溶媒率が 75%程度から平衡状態となり水分蒸散がほとんどなくなっていた。さらに 7L50G および 7L90G では、溶媒率が 90%程度と測定開始からほとんど溶媒率が変化しない結果であった。この理由としてグリセロールが、室温下において不揮発性溶媒であること、また、グリセロールを含ま浸させることによって、グリセロール-水分子間で水素結合が新たに形成され蒸留水と比べ沸点が上昇¹⁴⁹⁾することが考えられる。水素結合が形成されることはゲル中の自由水の運動を束縛することとなり、結果として溶媒率の経時的減少率が小さくなったと考える。

創面の状態は一樣ではなく、治癒の進行、全身状態の改善・悪化、感染などの合併などにより滲出液は増減する。第一章で示したように、湿潤状態の維持のみを目的にすべきではない。その根拠として、滲出液にはタンパク分解酵素が含まれており¹⁵⁰⁾、過剰量存在する場合には治癒を妨げてしまう¹⁵¹⁾ことが報告されているからである。特に慢性化した創傷は、しばしば滲出液の増加が見られる¹⁵²⁾。従って、慢性化の有無や、創傷の治癒過程や、創面の状態に応じて、ドレッシング材を選択する必要がある^{61, 153)}。一般に、ハイドロゲルタイプのドレッシング材は上皮化に至る全段階までが推奨されている⁶¹⁾。本節の検討から、L-HPC HGS および G-HGS は、市販ドレッシング材である VIEWGEL[®]より長時間湿潤環境を維持できる特徴を有することが明らかになった。滲出液が多い創では、L-HPC HGS を適応した場合、滲出液を比較的良好に蒸散させ、創面・創周囲の浸軟を防止し、良好な湿潤環境を保つことができる可能性があると考えられる。一方、G-HGS は、L-HPC HGS より長時間湿潤環境を保つため創面・創周囲の浸軟を惹起する可能性があると考えられる。反対に滲出液量の少ない乾

乾燥傾向にある創では、G-HGS が適していると予測でき、適応することにより長時間、創面の湿潤環境を維持し、上皮化の促進が期待できると考えられる。

以上の知見を纏めると、L-HPC HGS の特性は、同系統のハイドロゲルタイプ VIEWGEL[®]より長時間湿潤環境を維持する特性を有しており、既存の市販品より湿潤環境維持特性は優れていると考えられる。また、グリセロールを含浸することで、乾燥した創に対して湿潤環境の提供・維持が期待できるゲルシートに変化させることができた。すなわち、L-HPC HGS は乾燥した創で適応できるだけでなく、既存のハイドロゲルタイプのドレッシング材では、適応することが困難な滲出液量の多い創に対しても用いることができるため、L-HPC を基剤とするゲルシートは、様々な創に対して適応が期待できる。このため滲出液量によって異なる特性をもった製剤に変更する必要のない新規外用被覆材として、優れた製剤となり得るゲルシートであると考えられる。

総 括

理想的なドレッシング材の条件は、創面に粘着せず、新生組織を損傷しないこと、湿潤環境を提供しつつも過剰な滲出液は除去できること、痛みを軽減すること、アレルギー反応を起こさないこととされている^{154, 155)}。

本研究では錠剤の崩壊剤に汎用されている L-HPC を原料として水酸化ナトリウムで処理することでハイドロゲルをシート状に加工した。得られた L-HPC ハイドロゲルシート (L-HPC HGS) およびグリセロール含浸ゲルシート (G-HGS) を新規外用被覆材への応用を目的として、機械的強度特性、剥離特性評価、および、湿潤環境維持特性について検討し、以下のような結果を得た。

1. L-HPC HGS の機械的強度特性試験

褥瘡において、体重がかかる箇所への適応可否を検討することは新規外用被覆材としての適応範囲を考察する上で重要な要素である。そのために、L-HPC HGS の機械的強度として引張強度、伸長率、ヤング率を測定した。

L-HPC 濃度が上昇するにつれて引張強度は上昇した。伸長率は、L-HPC 濃度が上昇すると高くなる傾向にあった。最後にヤング率はグリセロール含浸により、顕著に上昇することが明らかとなった。以上より、L-HPC 濃度上昇あるいはグリセロール含浸により L-HPC HGS の特性を変化させ適度に伸長し。また、ある程度の荷重に十分耐えられる製剤へ変化させることができることが明らかとなり、L-HPC HGS の適応範囲は体重のかかる部位や、関節部位など幅広い部位に適応できる可能性が明らかとなった。

2. L-HPC HGS の剥離特性評価

剥離特性は、創傷被覆材の交換時に与える創面への影響を検討するために明

らかにする必要があった。また L-HPC HGS は官能評価で低粘着力であり、低い粘着力の製剤に対応する評価系は存在しなかった。このため、L-HPC HGS の粘着力を精度よく測定できる評価系を構築することを目的に既存の評価系を用いて検討を行った。

スチールボールを用いたボールタック法、プローブタック法としてフェノール樹脂板、アルミニウムプローブ、およびテフロン (PTFE) プローブを用いて検討を行った。しかしながら、いずれも臨床現場における外用被覆材を剥離する工程を反映する評価系でないばかりか、測定精度にも問題があった。このため、測定精度の向上を目的として PTFE プローブに代えて、四隅に糸を取り付けることで宙吊りにした PTFE 板を用いて剥離特性の評価を行った。その結果、低粘着力である L-HPC HGS を精度よく測定できる評価系を新たに構築できた。また、L-HPC HGS と同系統のハイドロゲルタイプである VIEWGEL[®]と比較して、有意に粘着力が低いことが明らかになり、L-HPC HGS は剥離に伴う創面の損傷を起こしにくいため、患者 OQL を良好に保つ新規外用被覆材として、臨床現場で汎用されることが期待されると考えられた。

また L-HPC HGS 自着性の検討においても、市販ドレッシング材 VIEWGEL[®]と比較して「使いやすさ (易用性)」に優れた製剤であることが明らかになった。

以上より、L-HPC HGS は、交換時の疼痛や新生組織の損傷を起こしにくく、易用性に優れることから、臨床現場において有用な新規外用被覆材となりうる特徴を有していると考ええる。

3. 湿潤環境維持特性評価

L-HPC HGS の残存重量率および溶媒率を測定することで湿潤環境維持特性を評価した。その結果、溶媒率の検討では、L-HPC HGS と同系統であるハイドロゲルタイプのドレッシング材である VIEWGEL[®]と比較すると、溶媒率が 50% まで減少する時間は、7% L-HPC HGS は VIEWGEL[®]より長かった。さらに、グリ

セロール含浸ゲルにおいて、溶媒率の検討を行った結果、一定以上、溶媒率の低下が起こらなくなり、乾燥による硬化を防止し、「しっとりとした」質感が持続し、湿潤環境を維持できる可能性が明らかになった。すなわち、L-HPC HGS は、創の状態に最適な特性を有するゲルシートに変化させることができ、

創面の状態は一樣ではなく、滲出液量は増減するため、既存のドレッシング材では一つの製剤で治療は完結しない。従って、創面の状態に応じて最適な製剤を慎重に選択していく必要があるが、製剤選択を誤ると滲出液量の増加による創面の浸軟あるいは感染を惹起することで創傷治療期間の延長につながる。L-HPC を基剤とするゲルシートは、グリセロールを含浸することで L-HPC HGS より優れた湿潤環境維持特性を有するゲルシートに変化させることが可能である。また、L-HPC HGS は市販のハイドロゲルタイプのドレッシング材である VIEWGEL[®]より長時間、湿潤環境を維持することができるものの、4 時間程度で溶媒率は半減する。従って、乾燥した創だけではなく既存のハイドロゲルタイプのドレッシング材では、適応することが困難な滲出液量の多い創に対しても、適応が期待できる。

以上より L-HPC HGS および G-HGS は臨床現場において、適応部位に応じて機械的強度を任意に変更でき、低粘着力で易用性にも優れ、加えて、滲出液量によらず様々な創に対して適応可能な新規外用被覆材として、臨床現場の創傷治療における新たな治療選択肢を与える製剤となり得る十分な特性を有すると考える。

謝 辞

終わりに臨み、本研究の遂行において終始御懇親なる御指導および御鞭撻を賜り、また著者の人間としての更なる成長のため終始変わらぬ御指導および御鞭撻を賜りました岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 製剤設計評価学分野 黒崎勇二 教授に深甚なる謝意を表します。

また、在学中の研究活動について、貴重な御助言を賜りました岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 臨床薬物動態学分野 合葉哲也 准教授に謹んで深謝致します。

研究材料である L-HPC の提供ならびに取扱いについての御助言を賜りました信越化学工業株式会社 合成技術研究所 早川和久 博士に深謝致します。また、粘着力の測定に際し、定速伸張試験機を用いたフェノール樹脂板法での測定に御協力を頂きましたニプロパッチ株式会社 ビジネス開発部 後藤元彰 博士に厚く御礼申し上げます。

本研究および職務を並行しての学位取得に御理解を賜りました岡山大学病院 薬剤部 千堂年昭 教授 薬剤部長に謹んで深謝致します。また、学位取得に向け精神面における御支援、激励を賜りました岡山大学病院 薬剤部 名和秀起 副薬剤部長に深謝致します。

そして本研究の実施にあたり、実験手法に関する、御助言と御協力をいただきました森 泰裕 修士、本研究に御協力いただきました高橋 舞 学士に深く感謝いたします。

最後になりましたが、温かい励ましとご助力をいただきました岡山大学製剤設計評価学・臨床薬物動態学研究室の皆様、私を心配し、励まし、そして見守っていただいた両親および家族、ならびに私を支えて下さいました全ての方々に心より感謝致します。

参考文献

- 1). 伊藤正男, 井村裕夫, 高久史麿. 医学大辞典 第2版. (2009).
- 2). 門野岳史. 【小外傷・熱傷・褥瘡 創傷に対応する「ワザ」と「知恵」】 創傷治癒の新しいコンセプト Moist wound healing と TIME なぜ、この外用薬・ドレッシング材を選択するのか. *薬局*, **64**, 2945-2952 (2013).
- 3). Bryant Ruth A. Acute and chronic wounds. *Nursing Management Second Edition Mosby*, 413-429 (2000).
- 4). Franz Michael G., Robson Martin C., Steed David L., Barbul Adrian, Brem Harold, Cooper Diane M., Leaper David, Milner Stephen M., Payne Wyatt G., Wachtel Thomas L., Wiersema-Bryant Laurel. Guidelines to aid healing of acute wounds by decreasing impediments of healing. *Wound Repair and Regeneration*, **16**, 723-748 (2008).
- 5). Li Jie, Chen Juan, Kirsner Robert. Pathophysiology of acute wound healing. *Clinics in dermatology*, **25**, 9-18 (2007).
- 6). Enoch Stuart, Price Patricia. Cellular, molecular and biochemical differences in the pathophysiology of healing between acute wounds, chronic wounds and wounds in the aged. *World Wide Wounds*, 1-16 (2004).
- 7). Rosique Rodrigo G., Rosique Marina J., Farina Junior Jayme A. Curbing Inflammation in Skin Wound Healing: A Review. *International Journal of Inflammation*, **2015**, 316235 (2015).
- 8). 五十嵐敦之. Wound bed preparation に基づく創傷管理とフィブラスト[®]スプレーの使い方. 1-8 (科研製薬株式会社, 2008).
- 9). Schultz Gregory S., Sibbald R. Gary, Falanga Vincent, Ayello Elizabeth A., Dowsett Caroline, Harding Keith, Romanelli Marco, Stacey Michael C., Teot

- Luc, Vanscheidt Wolfgang. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair and Regeneration*, **11**, S1-S28 (2003).
- 10). Schultz Gregory S., Barillo David J., Mozingo David W., Chin Gloria A. Wound bed preparation and a brief history of TIME. *International Wound Journal*, **1**, 19-32 (2004).
 - 11). Sibbald RG, Williamson D, Orsted HL, Campbell K, Keast D, Krasner D, Sibbald D. Preparing the wound bed--debridement, bacterial balance, and moisture balance. *Ostomy wound management*, **46**, 14-22, 24-18, 30-15; quiz 36-17 (2000).
 - 12). Falanga V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Repair and Regeneration*, **8**, 347-352 (2000).
 - 13). Chin C, Schultz G, Stacey M. Principles of wound bed preparation and their application to the treatment of chronic wounds. (2003).
 - 14). Expert working group Satellite expert working group. Wound exudate and the role of dressings. A consensus document. *International wound journal*, **5**, iii (2008).
 - 15). 宮地良樹. 新・褥瘡のすべて: よくわかって役に立つ (永井書店: 2006).
 - 16). 小川 豊. 【プライマリケア医のための創傷治療ガイド】 モイストウンドヒーリング. *治療*, **85**, 2721-2727 (2003).
 - 17). Odland G. F. The fine structure of the interrelationship of cells in the human epidermis. *The Journal of biophysical and biochemical cytology*, **4**, 529-538 (1958).
 - 18). Winter George D. Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature*, **193**, 293-294 (1962).
 - 19). Winter George D., Scales John T. Effect of Air Drying and Dressings on the

- Surface of a Wound. *Nature*, **197**, 91-92 (1963).
- 20). Hinman C. D., Maibach H. Effect of Air Exposure and Occlusion on Experimental Human Skin Wounds. *Nature*, **200**, 377-378 (1963).
 - 21). 古郡悦子. ゲルで覆う傷治療の革命. *JST News*, **1**, 12-13 (2004).
 - 22). 館 正弘, 武田 睦. 【創傷治療 プライマリ・ケアで対処できる多種多様な"キズ"とその最新知見!】 創傷被覆材. *治療*, **91**, 283-288 (2009).
 - 23). 安部正敏. The Professional Viewpoint—褥瘡アセスメントと基剤の選択—. (マルホ株式会社, 2014).
 - 24). 庄司理恵. 褥瘡治療を薬剤学的視点から考える. *薬剤学*, **75**, 285-290 (2015).
 - 25). Queen Douglas, Orsted Heather, Sanada Hiromi, Sussman Geoff. A dressing history. *International Wound Journal*, **1**, 59-77 (2004).
 - 26). Percival Steven L., McCarty Sara, Hunt John A., Woods Emma J. The effects of pH on wound healing, biofilms, and antimicrobial efficacy. *Wound Repair and Regeneration*, **22**, 174-186 (2014).
 - 27). Pat Coutts, Gary Sibbald R. The effect of a silver-containing Hydrofiber® dressing on superficial wound bed and bacterial balance of chronic wounds. *International Wound Journal*, **2**, 348-356 (2005).
 - 28). Moura Liane I. F., Dias Ana M. A., Carvalho Eugénia, de Sousa Hermínio C. Recent advances on the development of wound dressings for diabetic foot ulcer treatment—A review. *Acta Biomaterialia*, **9**, 7093-7114 (2013).
 - 29). Elsner J. J., Shefy-Peleg A., Zilberman M. Novel biodegradable composite wound dressings with controlled release of antibiotics: microstructure, mechanical and physical properties. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, **93**, 425-435 (2010).
 - 30). Dumville Jo C, Stubbs Nikki, Keogh Samantha J, Walker Rachel M. Hydrogel

- dressings for treating pressure ulcers. *The Cochrane Library*, (2014).
- 31). Skórkowska-Telichowska Katarzyna, Czemplik Magdalena, Kulma Anna, Szopa Jan. The local treatment and available dressings designed for chronic wounds. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **68**, e117-e126 (2013).
 - 32). Powers Jennifer Gloeckner, Morton Laurel M., Phillips Tania J. Dressings for chronic wounds. *Dermatologic Therapy*, **26**, 197-206 (2013).
 - 33). Broussard K. C., Powers J. G. Wound dressings: selecting the most appropriate type. *Am J Clin Dermatol*, **14**, 449-459 (2013).
 - 34). Fletcher J Moore Z, Anderson I, Matsuzaki K. Hydrocolloids and pressure ulcers Made Easy. *Wounds International*, **2**, 1-6 (2011).
 - 35). Heenan A. Frequently asked questions: hydrocolloid dressings. *World Wide Wounds*, (1998).
 - 36). Nangia Avinash, Lam Frederick, Hung Cheung T. Formulation optimization of a hydrocolloid dressing. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **16**, 2109-2123 (1990).
 - 37). McColl David, Carlidge Brian, Connolly Patricia. Real-time monitoring of moisture levels in wound dressings in vitro: An experimental study. *International Journal of Surgery*, **5**, 316-322 (2007).
 - 38). Klode J., Schottler L., Stoffels I., Korber A., Schadendorf D., Dissemond J. Investigation of adhesion of modern wound dressings: a comparative analysis of 56 different wound dressings. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **25**, 933-939 (2011).
 - 39). Jones Vanessa, Grey Joseph E., Harding Keith G. Wound dressings. *BMJ : British Medical Journal*, **332**, 777-780 (2006).
 - 40). Klein Silvan, Schreml Stephan, Dolderer Juergen, Gehmert Sebastian, Niederbichler Andreas, Landthaler Michael, Prantl Lukas. Evidence-based

- topical management of chronic wounds according to the T.I.M.E. principle. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, **11**, 819-829 (2013).
- 41). バイオポルカンパニー. 保水率を向上させたポリウレタンフォームドレッシング材
- <http://www.ekouhou.net/%E4%BF%9D%E6%B0%B4%E7%8E%87%E3%82%92%E5%90%91%E4%B8%8A%E3%81%95%E3%81%9B%E3%81%9F%E3%83%9D%E3%83%AA%E3%82%A6%E3%83%AC%E3%82%BF%E3%83%B3%E3%83%95%E3%82%A9%E3%83%BC%E3%83%A0%E3%83%89%E3%83%AC%E3%83%83%E3%82%B7%E3%83%B3%E3%82%B0%E6%9D%90/disp-A,2008-149103.html>. Accessed May 3 2015.
- 42). 長田義仁, 梶原莞爾. 普及版 ゲルハンドブック (エヌ・ティー・エス: 2003).
- 43). Bloemen Monica C. T., van der Veer Willem M., Ulrich Magda M. W., van Zuijlen Paul P. M., Niessen Frank B., Middelkoop Esther. Prevention and curative management of hypertrophic scar formation. *Burns*, **35**, 463-475 (2009).
- 44). O'Brien Lisa, Pandit Abhay. Silicon gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars. *The Cochrane Library*, (2006).
- 45). Sood Aditya, Granick Mark S., Tomaselli Nancy L. Wound Dressings and Comparative Effectiveness Data. *Advances in Wound Care*, **3**, 511-529 (2014).
- 46). Mojsiewicz-Pieńkowska Krystyna, Jamrógiewicz Marzena, Żebrowska Maria, Mikolaszek Barbara, Sznitowska Małgorzata. Double layer adhesive silicone dressing as a potential dermal drug delivery film in scar treatment. *International Journal of Pharmaceutics*, **481**, 18-26 (2015).
- 47). Smith&Nephew. CICA-CARE

<http://www.smith-nephew.com/japan/hcps/wound/list/product-information/product-list-by-category/shikakea/>. Accessed May 3 2015.

- 48). 科学技術動向センター. 科学技術動向 2010年4月号. 1-34 (2010).
- 49). 大慈弥裕之. 創傷治癒における湿潤環境--湿潤療法の普及から適応の時代へ (第1土曜特集 創傷治療の最前線)--(基礎から臨床応用まで). *医学のあゆみ*, **237**, 9 (2011).
- 50). Galiano Robert D, Mustoe Thomas A. Wound care. *Grabb and Smith's plastic surgery 6th ed Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins*, 23-32 (2007).
- 51). Goossens A., Cleenewerck M. B. New wound dressings: classification, tolerance. *European journal of dermatology : EJD*, **20**, 24-26 (2010).
- 52). Eaglstein William H. Moist Wound Healing with Occlusive Dressings: A Clinical Focus. *Dermatologic Surgery*, **27**, 175-182 (2001).
- 53). Goodwin Nicholas S., Spinks Anneliese, Wasiak Jason. The efficacy of hydrogel dressings as a first aid measure for burn wound management in the pre-hospital setting: a systematic review of the literature. *International Wound Journal*, n/a-n/a (2015).
- 54). Obilor Helen N., Adejumo Prisca O., Ilesanmi Rose E. Assessment of patients' wound-related pain experiences in University College Hospital, Ibadan, Nigeria. *International Wound Journal*, (2014).
- 55). 大鵬薬品工業株式会社. ビューゲル - VIEWGEL - インタビューフォーム (2005).
- 56). Convention United States Pharmacopeial. In: United States Pharmacopoeia 30/National Formulary 25, Vol. 1 1135 (United States Pharmacopeial, 2006).
- 57). 日本薬局方解説書編集委員会. 第十五改正日本薬局方一条文と解説一. 2502-2504 (廣川書店, 2006).

- 58). Maruyama N. Characterization of transparent hydrogel sheet prepared from Low-Substituted Hydroxypropyl Cellulose(L-HPC). *MATERIAL STAGE*, **8**, 105-108 (2008).
- 59). 信越化学工業株式会社. 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LODICEL カタログ (2008).
- 60). 竹中基晃, 加藤久和. 臨牀経験 外来通院治療外傷症例における新型ハイドロゲル創傷被覆材 (ビューゲル) の使用方法. *臨牀と研究*, **82**, 1742-1746 (2005).
- 61). Dissemond Joachim, Augustin Matthias, Eming Sabine A., Goerge Tobias, Horn Thomas, Karrer Sigrid, Schumann Hauke, Stücker Markus, for the working group for wound healing of the German Society of Dermatology. Modern wound care – practical aspects of non-interventional topical treatment of patients with chronic wounds. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, **12**, 541-554 (2014).
- 62). Kamaratos Alexandros V., Tzirogiannis Konstantinos N., Iraklianiou Stella A., Panoutsopoulos Georgios I., Kanellos Ilias E., Melidonis Andreas I. Manuka honey-impregnated dressings in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. *International Wound Journal*, **11**, 259-263 (2014).
- 63). Campbell N., Campbell D. Evaluation of a non-adherent, povidone-iodine dressing in a case series of chronic wounds. *Journal of wound care*, **22**, 401-402, 404-406 (2013).
- 64). Jude E. B., Apelqvist J., Spraul M., Martini J., the Silver Dressing Study Group. Prospective randomized controlled study of Hydrofiber® dressing containing ionic silver or calcium alginate dressings in non-ischaemic diabetic foot ulcers. *Diabetic Medicine*, **24**, 280-288 (2007).
- 65). Dyson Mary, Young Steve, Pendle C. Len, Webster David F., Lang Stephen M.

- Comparison of the Effects of Moist and Dry Conditions on Dermal Repair. *J Investig Dermatol*, **91**, 434-439 (1988).
- 66). Wiechula Rick. The use of moist wound-healing dressings in the management of split-thickness skin graft donor sites: a systematic review. *International Journal of Nursing Practice*, **9**, S9-S17 (2003).
- 67). Junker Johan P. E., Kamel Rami A., Caterson E. J., Eriksson Elof. Clinical Impact Upon Wound Healing and Inflammation in Moist, Wet, and Dry Environments. *Advances in Wound Care*, **2**, 348-356 (2013).
- 68). Qaseem Amir, Humphrey Linda L., Forciea Mary Ann, Starkey Melissa, Denberg Thomas D. Treatment of Pressure Ulcers: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians Treatment of Pressure Ulcers. *Annals of Internal Medicine*, **162**, 370-379 (2015).
- 69). Selig Harald F., Lumenta David B., Giretzlehner Michael, Jeschke Marc G., Upton Dominic, Kamolz Lars P. The properties of an “ideal” burn wound dressing – What do we need in daily clinical practice? Results of a worldwide online survey among burn care specialists. *Burns*, **38**, 960-966 (2012).
- 70). Leaper David J., Schultz Gregory, Carville Keryln, Fletcher Jacqueline, Swanson Theresa, Drake Rebecca. Extending the TIME concept: what have we learned in the past 10 years? *International Wound Journal*, **9**, 1-19 (2012).
- 71). 石川 治. 群馬県下の病院 老健施設 訪問看護ステーションの褥瘡疫学調査. *日本医事新報*, **3864**, 25-30 (1998).
- 72). 東京都養育院附属病院, 東京都老人研究所. 褥瘡 ; 病態とケア (東京都老人総合研究所: 東京, 1977).
- 73). 須釜淳子 真田弘美, 紺家千津子, 大桑麻由美, 田端恵子, 新谷喜美子. 高齢者における褥瘡予測と仙骨部体圧との関係. *日本褥瘡学会誌*, **2**, 186 (2000).

- 74). 大桑麻由美. K 式スケール (金沢大学式褥瘡発生予測スケール) の信頼性と妥当性の検討 高齢者を対象にして. *日本褥瘡学会誌*, **3**, 7-13 (2001).
- 75). Dan Berlowitz Hilary Sanfey, Kenneth E Schmader, Kathryn A Collins. Clinical staging and management of pressure ulcers http://www.uptodate.com/contents/clinical-staging-and-management-of-pressure-ulcers?source=search_result&search=%E8%A4%A5%E7%98%A1&selectedTitle=1%7E124. (2015). Accessed Oct 18 2015.
- 76). Sudheesh Kumar P. T., Lakshmanan Vinoth-Kumar, Anilkumar T. V., Ramya C., Reshmi P., Unnikrishnan A. G., Nair Shantikumar V., Jayakumar R. Flexible and Microporous Chitosan Hydrogel/Nano ZnO Composite Bandages for Wound Dressing: In Vitro and In Vivo Evaluation. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **4**, 2618-2629 (2012).
- 77). Zurdo Schroeder Ines, Franke Patrick, Schaefer Ulrich F., Lehr Claus-Michael. Development and characterization of film forming polymeric solutions for skin drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **65**, 111-121 (2007).
- 78). Sarode Ashish L., Malekar Swapnil A., Cote Catherine, Worthen David R. Hydroxypropyl cellulose stabilizes amorphous solid dispersions of the poorly water soluble drug felodipine. *Carbohydrate Polymers*, **112**, 512-519 (2014).
- 79). 奈倉正宣, 村井 淳, 大越 豊. 反復凍結・解凍法により作製されたポリビニルアルコールとアルギン酸とのブレンドハイドロゲルの構造. *高分子論文集*, **48**, 775-781 (1991).
- 80). 長田義仁. 普及版 ゲルハンドブック 第一章 (エヌ・ティー・エス: 2003).
- 81). Jiang Zhiwei, Fang Yan, Xiang Junfeng, Ma Yanping, Lu Ang, Kang Hongliang, Huang Yong, Guo Hongxia, Liu Ruigang, Zhang Lina. Intermolecular

- Interactions and 3D Structure in Cellulose–NaOH–Urea Aqueous System. *The Journal of Physical Chemistry B*, **118**, 10250-10257 (2014).
- 82). Falanga Vincent, Saap Liliana J., Ozonoff Alexander. Wound bed score and its correlation with healing of chronic wounds. *Dermatologic Therapy*, **19**, 383-390 (2006).
- 83). Woo Kevin Y., Harding Keith, Price Patricia, Sibbald Gary. Minimising wound-related pain at dressing change: evidence-informed practice. *International Wound Journal*, **5**, 144-157 (2008).
- 84). Woo Kevin, Sibbald Gary, Fogh Karsten, Glynn Chris, Krasner Diane, Leaper David, Österbrink Jurgen, Price Patricia, Teot Luc. Assessment and management of persistent (chronic) and total wound pain. *International Wound Journal*, **5**, 205-215 (2008).
- 85). K.F. Cutting MN RN, Cert Ed. Impact of adhesive surgical tape and wound dressings on the skin, with reference to skin stripping. *Journal of wound care*, **17**, 157-162 (2008).
- 86). Donatas Satas, 水町 浩 (翻訳), 中島常雄 (共訳), 井上雅雄 (共訳), 河崎良和 (共訳). 粘着技術ハンドブック (日刊工業新聞社: 1997).
- 87). 日本工業標準調査会. JIS Z 0109-粘着テープ・粘着シートの用語-. *日本工業規格*, (1992).
- 88). 日本工業標準調査会. JIS Z 0237-粘着テープ・粘着シート試験方法-. *日本工業規格*, 1-29 (2009).
- 89). エルドメッド・エーザイ. ツロブテロールテープ インタビューフォーム (2006).
- 90). ニプロ株式会社. ロキソプロフェン Na テープ インタビューフォーム (2013).
- 91). 神山かおる. 咀嚼・嚥下困難者向け食品の品質評価. In 健康長寿社会を支

- える咀嚼、嚥下研究と食品開発 36.
- 92). 厚生労働省. 食安発第0212001号 特別用途食品の表示許可等について (2009).
 - 93). 日本工業標準調査会. JIS Z 8144-01 -官能評価分析 用語-. *日本工業規格*, (2004).
 - 94). 四宮陽子. 破断試験によるゆで麺のテクスチャーの特徴と官能評価との関係. *日本調理科学会誌*, **33**, 198-203 (2000).
 - 95). レギュラトリーサイエンス学会. 医薬品製造販売指針 2012 (じほう: 2012).
 - 96). ニプロ株式会社. ファルジーテープ インタビューフォーム (2011).
 - 97). 宮本悦子. 製剤の品質と医薬品適正使用. *YAKUGAKU ZASSHI*, **134**, 867-877 (2014).
 - 98). Kambe Hirotarō, Kamagata Kazuo. A method of measuring tackiness. *Journal of Applied Polymer Science*, **13**, 493-504 (1969).
 - 99). Brunt N. An experimental investigation into some problems connected with tackiness and adhesion. *Rheol Acta*, **1**, 242-247 (1958).
 - 100). Creton Costantino. Pressure-Sensitive Adhesives: An Introductory Course. *MRS Bulletin*, **28**, 434-439 (2003).
 - 101). 水町 浩. 特別寄稿 粘着剤のタックと bonding/debonding (粘着テープ技術特集). *日東技報*, **38**, 1-9 (2000).
 - 102). Gutschke Eva, Bracht Stefan, Nagel Stefan, Weitschies Werner. Adhesion testing of transdermal matrix patches with a probe tack test – In vitro and in vivo evaluation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **75**, 399-404 (2010).
 - 103). 高水 勝. ずれや摩擦に万能なドレッシング材はある?! - 貼る前に確認しよう相性と目的-. In 第13回日本褥瘡学会 ワークショップ7.

- 104). 中村吉伸, 藤田和也, 足立 学, 橋 祐太, 飯田健郎, 浦濱圭彬. 碁盤目テープはく離試験の粘着テープに関する因子の再検討. *日本接着学会誌*, **42**, 138-145 (2006).
- 105). 礮山永三, 内山利光. アルミニウム材料の表面物性と接着機能について. *軽金属*, **35**, 176-187 (1985).
- 106). 田坂明政, 渡辺信淳. フッ素と材料. *材料*, **28**, 457-470 (1979).
- 107). 塩澤光一. 摂食回復支援用食品米飯と普通米飯がヒトの咀嚼行動に及ぼす影響の比較. *日本咀嚼学会雑誌*, **21**, 49-56 (2011).
- 108). Pons M., Fiszman S. M. INSTRUMENTAL TEXTURE PROFILE ANALYSIS WITH PARTICULAR REFERENCE TO GELLED SYSTEMS. *Journal of Texture Studies*, **27**, 597-624 (1996).
- 109). Kohyama Kaoru, Mioche Laurence, Martin Jean-Francois. CHEWING PATTERNS OF VARIOUS TEXTURE FOODS STUDIED BY ELECTROMYOGRAPHY IN YOUNG AND ELDERLY POPULATIONS. *Journal of Texture Studies*, **33**, 269-283 (2002).
- 110). Marshall Sally J., Bayne Stephen C., Baier Robert, Tomsia Antoni P., Marshall Grayson W. A review of adhesion science. *Dental Materials*, **26**, e11-e16 (2010).
- 111). 秋山庸子, 霍田安弘, 武田真一, 泉 佳伸, 西嶋茂宏. スキンケア製品の塗り心地とそのレオロジー特性. *日本レオロジー学会誌*, **34**, 171-175 (2006).
- 112). 秋山庸子. 皮膚 - 材料間相互作用の評価による触感の定量化と触感設計. 平成23年 科学研究費助成事業 研究成果報告書, (2011).
- 113). 秋山庸子. 材料中の水の挙動に着目した触感重視型材料の微構造設計. 平成26年 科学研究費助成事業 研究成果報告書, (2014).
- 114). 福山紅陽. 撥水性の評価法. *表面技術*, **60**, 21-21 (2009).
- 115). 秋山庸子, 三島史人, 西嶋茂宏. 触感の定量評価に関する基礎的研究. *電気学会論文誌C (電子・情報・システム部門誌)*, **132**, 166-172 (2012).

- 116). Maillard-Salin D. G., Bécourt Ph, Couarraze G. A study of the adhesive–skin interface: correlation between adhesion and passage of a drug. *International Journal of Pharmaceutics*, **200**, 121-126 (2000).
- 117). Suzuki Atsushi, Sato Takaya, Sakasegawa Daisuke, Sawada Hidenori, Goto Motoaki. Adhesion properties of swollen hydrogels evaluated by a point-contact method. *Journal of Applied Polymer Science*, **105**, 3729-3738 (2007).
- 118). 逆瀬川大佐, 後藤元彰, 鈴木淳史. ハイドロゲル表面間の点接触による粘着特性評価に関する研究. *日本接着学会誌*, **43**, 131-139 (2007).
- 119). 高橋勇蔵, 田中広司, 世良田弘治. フェノール樹脂・ポリビニルブチラール系の力学的緩和と誘電的緩和. *材料*, **12**, 395-399 (1963).
- 120). 信田直美. 高分子科学最近の進歩. *高分子*, **52**, 482-486 (2003).
- 121). 角田光雄, 千葉克義, 福村勉郎. ポリエチレンの表面処理によるぬれの変化. *工業化学雑誌*, **72**, 2451-2454 (1969).
- 122). Eisenbud David, Hunter Heather, Kessler Linda, Zulkowski Karen. Hydrogel wound dressings: where do we stand in 2003? *Ostomy Wound Management*, **49**, 52-56 (2003).
- 123). Palfreyman Simon SJ, Nelson E Andrea, Lochiel Rona, Michaels Jonathan A. Dressings for healing venous leg ulcers. *The Cochrane Library*, (2006).
- 124). Wasiak Jason, Cleland Heather, Campbell Fiona, Spinks Anneliese. Dressings for superficial and partial thickness burns. *The Cochrane Library*, (2013).
- 125). 坪井良治, 田中マキ子, 門野岳史. 褥瘡予防・管理ガイドライン(第3版). *日本褥瘡学会誌*, **14**, 165-226 (2012).
- 126). Matsui Takeshi, Amagai Masayuki. Dissecting the formation, structure and barrier function of the stratum corneum. *International Immunology*, **27**, 269-280 (2015).
- 127). Tagami H. Location-related differences in structure and function of the stratum

- corneum with special emphasis on those of the facial skin. *International Journal of Cosmetic Science*, **30**, 413-434 (2008).
- 128). Tokumura Fumio, Umekage Kazuo, Sado Masashi, Otsuka Saburo, Suda Shin, Taniguchi Masaharu, Yamori Akira, Nakamura Atsushi, Kawai Jun, Oka Keiji. Skin irritation due to repetitive application of adhesive tape: the influence of adhesive strength and seasonal variability. *Skin Research and Technology*, **11**, 102-106 (2005).
- 129). 祖父江正代. ドレッシング材～ハイドロコロイド(2) -ケアにつなげる創傷ケア用品の上手な使い方 第 6 回-. *ナーシング・トゥデイ* **21**, 34-37 (2006).
- 130). Ubbink Dirk T., Brölmann Fleur E., Go Peter M. N. Y. H., Vermeulen Hester. Evidence-Based Care of Acute Wounds: A Perspective. *Advances in Wound Care*, **4**, 286-294 (2015).
- 131). 浅井真太郎. 臨牀経験 新型ハイドロゲル材料 (ビューゲル) の採皮創への使用経験. *臨牀と研究*, **82**, 1051 (2005).
- 132). 関本佳奈子, 阿部佳奈子, 山崎道穂. テープ剤の先発品と後発品に含まれる医薬品添加物の相違とこれらの使用感の比較 *応用薬理*, **85**, 83-89 (2013).
- 133). 川原康慈. 経皮吸収型製剤のタイプと使用感 *薬局*, **64**, 3153-3157 (2013).
- 134). 池下麻美, 水戸美津子, 太田信子, 吉澤利恵, 長井栄子, 渡邊美智子, 篠原和子. 皮膚・排泄ケア認定看護師が推奨している褥瘡予防・治療ケア用品の使用状況の検討. *自治医科大学看護学ジャーナル= Jichi Medical University journal of nursing*, **7**, 25-36 (2009).
- 135). 後藤元彰 佐藤隆哉, 松村浩子, 山内仁史, 鴫田昌之. パップ剤ゲルの新規の客観特性評価法に関する検討. *Pharma Med*, **23**, 103-108 (2005).
- 136). 山内仁史, 後藤元彰. 貼付剤における新規な粘着特性評価法. *表面科学*,

- 35, 30-33 (2014).
- 137). Takaya Sato, Motoaki Goto, Ken Nakano, Atsushi Suzuki. New Technique for Evaluating Adhesion Properties between Soft Materials. *Japanese Journal of Applied Physics*, **44**, 8168 (2005).
- 138). Yamaguchi Tetsuo, Ohmata Satoshi, Doi Masao. Sliding Friction of an Adhesive Gel-sheet. *NIPPON GOMU KYOKAISHI*, **82**, 93-97 (2009).
- 139). Boddupalli Bindu M., Mohammed Zulkar N. K., Nath Ravinder A., Banji David. Mucoadhesive drug delivery system: An overview. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, **1**, 381-387 (2010).
- 140). Sakasegawa Daisuke, Goto Motoaki, Suzuki Atsushi. Adhesion properties of physically crosslinked elastic gels of poly(sodium acrylate)-poly(acrylic acid) mixtures evaluated by a point contact method. *Colloid Polym Sci*, **287**, 1281-1293 (2009).
- 141). アルケア株式会社. エスアイエイド 添付文書. (2010).
- 142). アルケア株式会社. エスアイエイド カタログ. (2014).
- 143). Wodash Aaron J. Wet-to-Dry Dressings Do Not Provide Moist Wound Healing. *Journal of the American College of Clinical Wound Specialists*, **4**, 63-66 (2012).
- 144). Reinke J. M., Sorg H. Wound Repair and Regeneration. *European Surgical Research*, **49**, 35-43 (2012).
- 145). Wu Xue Shen, Hoffman Allan S., Yager Paul. Synthesis and characterization of thermally reversible macroporous poly(N-isopropylacrylamide) hydrogels. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **30**, 2121-2129 (1992).
- 146). 三輪優子, 田中 賢, 望月 明. 血液適合性ポリマー中の水の構造とポリマーの分子運動性. *高分子論文集*, **68**, 133-146 (2011).
- 147). 鈴木 淳史. ハイドロゲル表面の構造と環境調和型ゲルテクノロジー—特異なナノ構造を利用した新しい接着方法の開発—. *表面技術*, **58**, 647-647

- (2007).
- 148). Takushi Eisei, Asato L. I. U., Nakada Tadashi. Edible eyeballs from fish. *Nature*, **345**, 298-299 (1990).
 - 149). 徳岡直静, 鈴木敏夫, 佐藤 豪. 高温壁面における液滴の挙動に関する研究 : 第2報,液滴の粘性と表面張力の影響. *日本機械学会論文集 B 編*, **51**, 1712-1719 (1985).
 - 150). Noda Yasuhiro, Fujii Satoshi. Critical role of water diffusion into matrix in external use iodine preparations. *International Journal of Pharmaceutics*, **394**, 85-91 (2010).
 - 151). Sweeney India R., Miraftab Mohsen, Collyer Graham. A critical review of modern and emerging absorbent dressings used to treat exuding wounds. *International Wound Journal*, **9**, 601-612 (2012).
 - 152). 館 正弘. 創傷の急性, 亜急性, 慢性, 難治性をどう定義するか. *創傷*, **4**, 133-134 (2013).
 - 153). 館 正弘. 創傷治癒の新しい考え方. *日本耳鼻咽喉科学会会報*, **118**, 794-795 (2015).
 - 154). Fonder Margaret A., Lazarus Gerald S., Cowan David A., Aronson-Cook Barbara, Kohli Angela R., Mamelak Adam J. Treating the chronic wound: A practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **58**, 185-206 (2008).
 - 155). Matsumura Hajime, Ahmatjan Niyaz, Ida Yukiko, Imai Ryutaro, Wanatabe Katsueki. A model for quantitative evaluation of skin damage at adhesive wound dressing removal. *International Wound Journal*, **10**, 291-294 (2013).