

創傷管理における最近の進歩



医療と技術

久保盾貴*

Recent progress in wound management

Key Words : chronic wound, negative pressure wound therapy,
bacterial burden, biofilm, regenerative medicine

はじめに

ステッドマン医学大辞典(改訂第6版, 2008年)によれば、「創傷」とは、体組織の損傷で、特に物理的外力により起こり、組織の連続性の離断を伴うものと記載されている。また、創傷治癒とは、創傷に対する生体の防御・修復反応であり、その過程は、炎症期 (inflammatory stage)・増殖期 (proliferative stage)・組織再構築期 (remodeling stage) などに大別される。創傷は、治癒の経過によって、急性創傷と慢性創傷に分けられる¹⁾。急性創傷は、適切な環境に整えると創傷治癒過程がスムーズに進行し治癒に至るのに対し、慢性創傷は何らかの原因で創傷治癒過程が進まず治りにくくなったものである。慢性創傷は言い換えれば、適切な期間内に治癒しない、治り難い創傷とも言え¹⁾、通常、褥瘡や糖尿病性潰瘍、静脈うっ滞性潰瘍、虚血性潰瘍などを指すことが多い。現在、超高齢化社会となり、慢性創傷を持つ患者数が増加してきており、大きな問題となっている。ここでは、「創傷管理における最近の進歩」と題し、特に、慢性創傷の管理、持続陰圧療法の発展、細菌負荷とバイオフィームに関する知見、そして Wound Bed Preparation (創面環境調整) における再生医療に関して、最近の知見を述べる。

慢性創傷の管理

慢性創傷とは、褥瘡や糖尿病性潰瘍、静脈うっ滞性潰瘍、虚血性潰瘍などを指すことが多い。近年、超高齢化社会に入り、また、糖尿病患者や人工透析患者の増加もあって、慢性創傷を持つ患者数は増加してきている。慢性創傷は、急性創傷と同じように治療しても、治療に反応しないことが多く、非常に治癒に至るのが難しい。そこで、Schultzらは2003年に、慢性創傷の創傷管理の概念として、Wound Bed Preparation というものを提唱した²⁾。Wound Bed Preparation という用語に関しては、日本語では「創面環境調整」とも訳されるが、日本語文献を渉猟すると、英語のまま記されていることが多いので、ここでは Wound Bed Preparation と記載する。Wound Bed Preparation とは、慢性創傷を治療に反応する創傷に変換することを目的としたものであり、現在では、慢性創傷に対する世界的な標準治療概念となっている。この概念の重要な点は、創傷(局所)だけに着目するのではなく、患者の全身要因にも着目するという点である。なぜなら、慢性創傷を持つ患者には、何らかの創傷治癒を阻害する全身要因(寝たきり状態や低栄養状態、糖尿病など)があることが多いからである。よって、患者に、創傷治癒を阻害する全身要因があれば、その治療と並行して、創傷治癒を阻害する局所要因を取り除くというのが、この概念の基本となっている³⁾。そのため、患者の全身と創傷(局所)のアセスメントが重要であり、創傷治癒を阻害する全身要因と創傷(局所)要因を評価する。ここでは、全身要因の治療に関しては割愛するが、特に創傷(局所)のアセスメントにおいては、是正すべき4つの評価項目をあげ、TIMEと呼ぶ。TIMEとは、Tissue non-viable or deficient (生存能力のない組織)・Infection or inflammation (感染あるいは炎症)・Moisture imbalance (湿潤のア



* Tateki KUBO

1970年11月生まれ
大阪大学医学部医学科 (1996年)
現在、大阪大学大学院医学系研究科
器官制御外科学講座 形成外科学
教授 医学博士 形成外科学
TEL : 06-6879-6056
FAX : 06-6879-6059
E-mail : tateki@psurg.med.osaka-u.ac.jp

表1：TIME (松崎恭一：II. 慢性創傷 Wound bed preparation：慢性創傷を治癒に導く指針 表。創傷のすべて。市岡滋監，p.92-95，克誠堂出版，東京，2012より引用改変)

創傷の状態	臨床的介入	臨床的アウトカム
T issue non-viable or deficient 生存能力のない組織	デブリードマン ・自己融解促進 ・外科的除去 ・酵素的除去など	創面の活性化
I nfection or inflammation 感染あるいは炎症	感染巣の除去 ・抗菌剤 ・抗炎症剤など	細菌バランスの改善 と炎症の軽減
M oisture imbalance 湿潤のアンバランス	適正な湿潤バランスをもたらす創傷被覆材の使用 圧迫や陰圧による滲出液の除去	湿潤バランスの改善
E dge of wound-non advancing or undermined 治癒能力の乏しい創縁	創傷治癒阻害要因の再アセスメントや介入法の修正	治癒能力のある創縁

ンバランス)・Edge of wound-non advancing or undermined (治癒能力の乏しい創縁)のそれぞれの頭文字から由来したものである^{3,4)}(表1)。そして、「T：生存能力のない組織」に対しては、デブリードマンを行い、「I：感染あるいは炎症」に対しては、抗菌剤や抗炎症剤などを使用する。「M：湿潤のアンバランス」に対しては、適切な創傷被覆材の使用や、後述の持続陰圧療法を行う。これらのT/I/Mの治療効果を「E：創縁」の状態からアセスメントし、その結果をさらにT/I/Mに再びフィードバックすることによって、治療に反応する創傷に変換していくというのがTIMEである。また、T/I/Mの優先順位はT→I→Mとされている。これは、「T：生存能力のない組織」が存在すると、「I：感染あるいは炎症」を生じ、結果として「M：湿潤のアンバランス」を生じるからである⁵⁾。要約すると、慢性創傷の治療に際しては、患者のアセスメントを行い、全身要因を取り除きながら、TIMEを用いて創傷(局所)の改善を図り、Wound Bed Preparationを行うことが重要である。

持続陰圧療法の発展

陰圧閉鎖療法 (Negative Pressure Wound Therapy：以下NPWT)は、創面をフィルムドレッシング材で被覆し、持続的に管理された陰圧を加えることで、

創傷治癒を促進させる方法であり、近年、急速に臨床応用が広まった治療法である。図1のように、創部の形状に合わせて、フォーム剤を貼付し、フィルムドレッシング材で密閉した後に、吸引用のチューブを装着し、専用の装置で陰圧をかけるというものである。米国では、1995年に米国食品医薬品局(FDA)の承認が取得されたが、本邦でも2010年に保険収載されて以降、形成外科領域のみならず、心



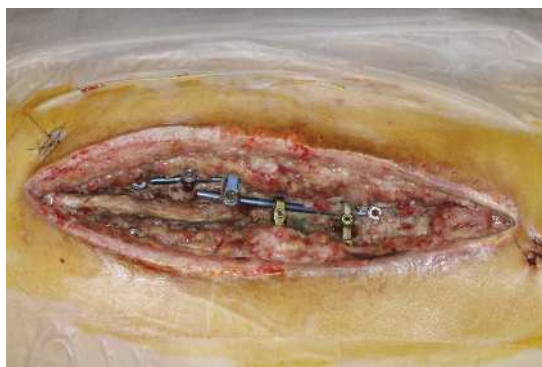
図1：持続陰圧療法
(a) 陰圧創傷治癒システム：V.A.C. ULTA®



(b) 陰圧創傷治癒システム：RENASYS™ TOUCH



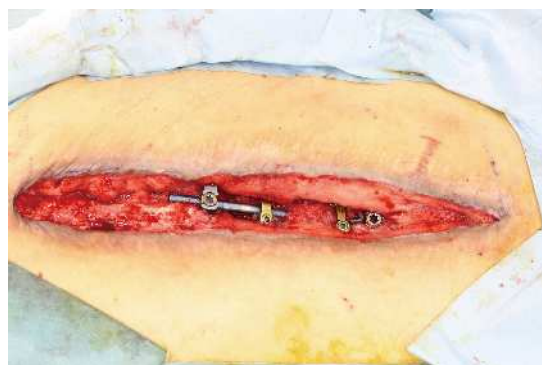
(f) 最終的に、皮弁移植により創を閉鎖した



(c) 背部の術後感染創



(d) V. A. C. ULTA® を装着したところ



(e) 持続陰圧両方により良好な肉芽形成を得た

臓血管外科や消化器外科、救命救急科、呼吸器外科、整形外科など多くの外科系領域で頻用されるようになってきている。陰圧により、過剰滲出液の除去や、浮腫の低減を促すことから、前述のTIMEで言えば、主に「M」において貢献する。しかし、NPWTは、単に「M」における貢献だけでなく、陰圧による不活性な組織や細菌の直接的な吸引除去（すなわちTIMEの「T」と「I」）、創部周囲の血流増加、そして、創縁の引き寄せ、すなわち創収縮効果もある。また、基礎研究では、血管内皮細胞への刺激による血管新生の促進効果や、創傷治癒に関与する細胞の増殖効果も示されており、様々な効果が期待できる。一方、NPWTの欠点としては、創部をフィルムドレッシング材で完全に閉鎖してしまうため、感染を増悪させる可能性があることから、特に重度の感染創での使用が困難であることがあげられる。また、壊死組織の多い創部や粘稠な滲出液の多い創部でも、使用するフォーム剤が目詰まりし、陰圧がかからなくなってしまうため、使用が困難であった。しかしながら、周期的に自動で洗浄液を注入して、創部の洗浄も行えるV. A. C. ULTA®が2017年から導入され、ある程度の感染創や粘稠な滲出液を有する創部でも使用可能となってきており、NPWTを適応できる症例が、拡大してきている(図1)。加えて、軽量の吸引装置を持つPICO™やSNAP®というシステムが開発され、入院の必要がないような小さな創部に対しての使用が可能となり、NPWTを通院でも行えるようになった。また、基礎研究により、動物モデルでは、高陰圧と低陰圧を交互に加える方が、一定の陰圧を加えるよりも、創傷治癒を促進することがわかってきた⁶⁾。前述のV. A. C. ULTA®や、2018年にRENASYS™ TOUCHという新たなシス

テムが開発され、実際に、創面に高陰圧と低陰圧を交互に加えることも可能となった。高陰圧と低陰圧の間欠的なNPWTが、臨床でどれほどの創傷治癒促進効果を持つのか、今後さらなる使用結果の蓄積が待たれるところである。

細菌負荷とバイオフィルム

かつては、創部の微生物学的環境を捉える際、単に無菌あるいは有菌という捉え方がなされていた。しかしながら、近年は、創部の細菌負荷は、段階的に変化していくと捉えるのが主流となってきた。すなわち、創部の細菌負荷は①汚染 (Contamination)、②定着 (Colonization)、③クリティカルコロナイゼーション (Critical colonization) と進行していき、④感染 (Infection) に至るという考え方である (表2)。そして、この進行過程には、バイオフィルムが関与するとされている。バイオフィルムとは、糖およびタンパクの防護マトリックスに包み込まれた細菌からなる複合体で、宿主免疫系、抗菌剤、環境ストレスに対する細菌の耐性を高めている⁷⁾。特に、クリティカルコロナイゼーションは、創傷治癒は阻害されているにもかかわらず、明らかな炎症反応が乏しいため見落とされやすく、临床上注意を要するが、バイオフィルムに包まれた細菌に対して、宿主側の防衛反応が起りにくいことが炎症所見の乏しさの一因と考えられている⁸⁾。よって治癒の遷延した創傷では、このバイオフィルムをいかに減らし、また再形成を阻止するのが重要である。バイオフィルムの除去にはデブリードマンが最も有効であるとされている。バイオフィルムは再形成されるため、抗菌剤での予防や繰り返しのデブリードマン (メンテナンスデブリードマン) を行うことも重要である。なお、クリティカルコロナイゼーションの診断には、NERDSとSTONESといった臨床兆候の指標がある。バイオフィルムが、肉眼的に観察できるかについては様々な議論があるが、現時点では肉眼では観察できないとされている。スラフ (Slough) の状態をバイオフィルムが存在すると判断されることがあるが、バイオフィルムは、電子顕微鏡や共焦点顕微鏡で観察することで、同定が可能とされている⁹⁾。

表2：細菌負荷の進行

<p>①汚染 (Contamination) 創部に細菌が付着しているが、増殖していない状態</p>
<p>②定着 (Colonization) 増殖した細菌が糖およびタンパク質からなる防護膜を形成しスライム状になる。幼弱なバイオフィルムが形成される</p>
<p>③クリティカルコロナイゼーション (Critical colonization) 臨界的定着とも言う。バイオフィルムが成熟し、創傷治癒を阻害している。創傷治癒は遷延するが、明らかな炎症反応がないため見落とされやすい</p>
<p>④感染 (Infection) 成熟したバイオフィルムから細菌が放出される。この放出された細菌が炎症反応を引き起こし、周囲の発赤、熱感、腫脹を生じる</p>

Wound Bed Preparation における再生医療

田中らは、再生医療とは、臓器や組織が損傷または機能低下や機能不全に陥った場合に、「生体材料 (バイオマテリアル)」「細胞成長因子」「細胞移植」を活用し組織・臓器を修復・再生させる治療法のことと述べている¹⁰⁾。既存の治療法で難渋するような創傷では、再生医療による治療も、補助療法として選択肢となる。かねてより、全層皮膚欠損創に対して、コラーゲンを使用した真皮欠損用グラフトが、「生体材料」として以前より用いられてきた。真皮欠損用グラフトは、ブタあるいはウシ由来の抗原性の少ないコラーゲンを原材料としたスポンジ層を持つ。そして、全層皮膚欠損創に、真皮欠損用グラフトを貼付することにより、このスポンジ層の空隙内に、線維芽細胞の遊走と毛細血管新生を生じ、貼付2～3週間後にはコラーゲン層が真皮様組織に置換することを目的としている。通常では自然治癒が望めないような、深達性の熱傷創や骨や腱の露出した皮膚欠損創等に使用され、効果を上げている (図2)。細胞で構成された生体材料としては、培養表皮がある。本邦においては自家培養表皮ジェイス[®]が保険適用となっている。しかし、その適応は、重症熱傷と先天性巨大色素性母斑、そして栄養障害型表皮水疱症および接合部型表皮水疱症の治療に限定されているのが現状である。また、本邦では、ヒト型組換え塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic fibroblast growth factor : bFGF) 製剤 (フィブラスト[®] スプレー) が、唯一、皮膚潰瘍に使用できる「細胞成長因子」として承認され、頻用されている。最後に、「細胞移植」であるが、Wound Bed Preparation においては、血管新生と創部に存在する細胞の活性化、



図2：真皮欠損用グラフトの使用（前額）
 (a) 皮膚悪性腫瘍直後：腫瘍切除の結果、頭蓋骨が露出し、そのため植皮では閉鎖できない状態



(b) 一旦、真皮欠損用グラフトを貼付し、二期的に閉鎖することにした



(c) 真皮欠損用グラフト貼付2週後：良好な肉芽組織に置換された



(d) 置換された肉芽組織上に、植皮を行い閉鎖した

そして炎症のコントロールに有効と考えられている¹⁰⁾。本邦では、まだまだ施行できる施設は多くはないが、多血小板血漿、自家骨髄や末梢血由来細胞移植、そして末梢血幹細胞移植などが行われ、効果を上げてきている。しかしながら、2014年に再生医療等安全性確保法が制定され、「細胞移植」を行う際には、この法律を順守する義務があり、地域厚生局や厚生労働省へ申請・届け出が必要となるなど、「細胞移植」に関しては、きわめて厳格なものとなり、その結果、この分野での「細胞移植」の実施数は減少している。

参考文献

- 1) 築 由一郎, 市岡 滋 : 第2章 慢性創傷 1. 慢性創傷の分類. 市岡 滋 (監修) 阿部 正敏, 溝上 祐子, 寺師 浩人 (編), 創傷のすべて, 第1版, 克誠堂出版, 東京, pp 90-91, 2012.
- 2) Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, et al : Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen*, 11 Suppl 1 : S1-28, 2003.
- 3) 松崎 恭一 : II. 慢性創傷 2. Wound bed preparation : 慢性創傷を治癒に導く指針. 市岡 滋 (監修) 阿部 正敏, 溝上 祐子, 寺師 浩人 (編), 創傷のすべて, 第1版, 克誠堂出版, 東京, pp 92-95, 2012.
- 4) Schultz GS, Barillo DJ, Mozingo DW, et al : Wound bed preparation and a brief history of TIME. *Int Wound J*, 1 : 19-32, 2004.
- 5) 大浦 紀彦, 佐藤 大介, 海野 早織 : Wound bed preparationとTIME. *医学のあゆみ*, 258(9) : 829-832, 2016.
- 6) Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, et al : Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg*, 38 : 553-562, 1997.
- 7) 宮崎 春野, 市岡 滋 : 第1章 外科系医師が知っておくべき創傷治療の基本 3.2). TIME 理論と wound bed preparation. 一般社団法人 日本創傷外科学会 (監修) 鈴木 茂彦, 寺師 浩人 (編), 外科系医師が知っておくべき創傷治療のすべて, 第1版, 南江堂出版, 東京, pp 51-

- 56, 2017.
- 8) 菅野 恵美, 館 正弘 : V. 感染症 2. 慢性感染症 Critical colonization. 市岡 滋 (監修) 阿部 正敏, 溝上 祐子, 寺師 浩人 (編), 創傷のすべて, 第1版, 克誠堂出版, 東京, pp256-257, 2012.
- 9) 菅野 恵美 : V. 感染症 Q & A. 市岡 滋 (監修) 阿部 正敏, 溝上 祐子, 寺師 浩人 (編), 創傷のすべて, 第1版, 克誠堂出版, 東京, pp 273, 2012.
- 10) 田中 里佳, 金澤 成行, 水野 博司 : Wound bed preparation における再生医療の役割. 医学のあゆみ, 258(9) : 860-864, 2016.

