

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

Moist wound healing—From its concept to practical application for patients



大慈弥裕之

Hiroyuki OHJIMI

福岡大学医学部形成外科学講座

◎創傷管理における湿潤療法の利点と問題点、適応について述べた。湿潤療法では、創部から湧出する細胞成分やサイトカイン・細胞増殖因子などを含んだ液性成分の温存が可能、痂皮による表皮細胞の伸展障害の回避、自己融解デブリードマン作用、疼痛の軽減、保温効果と物理的損傷からの保護効果、などの利点を有する。創傷が早く治れば、傷跡もめだたずきれいになる。一方で、画一的な創傷管理を行うと感染増悪などの危険性もある。新鮮創傷では初期治療における汚染の排除、慢性創傷では滲出液のドレナージと細菌制御が、湿潤療法を行う場合、重要になる。湿潤環境を提供する創傷被覆材には、①創部の湿潤環境をコントロールする目的で使用する passive dressings, ②慢性創傷の生物環境を積極的に改善するための active dressings, ③陰圧閉鎖療法がある。本稿ではそれぞれの特徴と適応について述べた。



湿潤療法, 創傷治癒, 慢性創傷, 感染創, 創傷被覆材, 創傷管理

● ガーゼと近代的ドレッシング

以前は「傷を乾燥させたほうが、感染リスクが減ることで治りがよくなる」と考えられ、傷の消毒とガーゼによる被覆という創傷管理法が長い間行われてきた。現在では「創傷は湿潤な環境で管理すべきである」とする考え方が広く受け入れられるようになった。この創傷管理の考え方の代表が湿潤環境理論または湿潤療法 (moist wound healing) である^{1,2)}。

湿潤療法概念を最初に報告したのは Winter である³⁾。彼はブタを用いた動物実験で、皮膚欠損創にフィルムを貼り湿潤環境下に管理すれば、空気にさらして乾燥環境下で管理した創傷に比べて上皮化が早期に進行することを証明した。翌 1963 年、Hinman らは臨床での皮膚欠損創で同様の研究を行い、この事実を検証した⁴⁾。この 2 つの論文により、創傷管理における湿潤環境の重要性が認識されるようになった。

1970 年代になると、湿潤環境を提供できる創傷被覆材が市販されるようになった。これらは従来

のガーゼに対して近代的ドレッシング材 (modern dressings) とよばれた。最初に市販された近代的ドレッシング材は、1971 年に Smith & Nephew 社から発売されたオプサイト*ウインド®である。これは透明なポリウレタンフィルムの片面にアクリル系粘着剤が塗布されており、創を密閉することで湿潤環境を保つ。続いて 1983 年には、ConvaTec 社よりハイドロコロイド材である DuoDERM® CGF® (日本ではデュオアクティブ®) が発売された。皮膚への粘着性があり、滲出液を吸収・ゲル化して湿潤環境を維持できる。その後、国内外でさまざまな機能を有する近代的ドレッシング材が数多く発売され、現在に至っている¹⁾ (図 1)。

● 創傷治癒と細胞成分および液性増殖因子

創傷治癒は炎症期、増殖期、再構築期の 3 つの相がたがいに重なりながら進行する生理的過程である。最初の炎症期には出血と凝固、そして組織浄化までが起り、増殖期には肉芽形成と上皮化が進行して創は閉鎖する。創傷治癒過程の最終段



図 1 近代的ドレッシング材

親水性ポリウレタンフォームドレッシング(ハイドロサイト*AD)を仙骨部褥瘡に使用。

階である再構築期には細胞外マトリックスの再構築とアポトーシスが起り、成熟した癒痕となり落ち着く^{5,6)}。

創傷治癒のそれぞれの時期には特異的な細胞とサイトカインを含めた液性増殖因子が出現し、相互に関与しながら効率よく治癒の過程を進行させている。炎症期には血小板、多核白血球、マクロファージなどの細胞がおもに活動する。液性細胞増殖因子としては TGF- β や PDGF などのサイトカインが出現して炎症細胞の集積や好中球・マクロファージの遊走を引き起こす。マクロファージから放出される TGF- β 、PDGF、FGF、EGF などのサイトカインは、血管内皮細胞、線維芽細胞、表皮細胞の増殖を促して創傷を増殖期へ移行させる。増殖期になると線維芽細胞がコラーゲンを分泌して、TGF- β の作用とともに細胞外基質の合成を促進する。血管内皮細胞は血管新生を起し、肉芽組織が形成される。筋線維芽細胞により創収縮が起り、角化細胞による上皮形成が進行する。再構築期に至ると、筋線維芽細胞と血管内皮細胞の細胞死、および膠原線維の架橋形成により、癒痕組織の再構築が起る。その結果、癒痕は赤みが減少して平坦化し、最終的に白色癒痕となる⁵⁾。

● 湿潤療法の利点

これら各相における細胞成分と液性因子を適正に維持できれば、理想的な創傷治癒が得られるこ



図 2 ガーゼによる新生表皮の損傷

とになる。ガーゼなどにより創面を乾燥させると、創縁と細胞外マトリックスが乾燥するため、増殖因子は作用できなくなる。また、乾燥により痂皮が形成されるため、角化細胞はこの下を遊走しなければならなくなり、治癒過程が物理的に障害される。創収縮もスムーズに行かず、創傷治癒は遅延する。これに対し湿潤環境では痂皮の形成抑制、創縁と細胞外マトリックスの温存、増殖因子や細胞成分の温存ならびに活性化維持、フィブリンの自己融解促進が得られることになり、結果的に創傷治癒が順調に進行できる^{2,5)}。

このように、湿潤環境における創傷治癒は炎症期を短縮させ、角化細胞の増殖・移動・分化を早め、結果的に表皮バリア機能を早期に回復させる^{7,8)}。また、線維芽細胞の増殖を促進させ、膠原線維の合成を促す。同時に血管新生も早め、創収縮を早める⁹⁾。つまり、湿潤環境は創傷治癒の炎症期と増殖期の両方の過程を短縮する効果を有し、結果的に癒痕形成も最小限ですむことになる。

閉鎖性ドレッシングを用いた湿潤療法にはもうひとつ、疼痛の軽減という大きな利点がある⁷⁾。さらに、被覆材で密閉されることから、創部が保温され、ガーゼのように被覆材を剥がすたびに損傷を受けることもない(図 2)。

湿潤療法の利点をまとめると、①創部から遊出する細胞成分やサイトカイン・細胞増殖因子などを含んだ液性成分の温存、②痂皮による表皮細胞の伸展障害の回避、③自己融解デブリードマン作用、④疼痛の軽減、⑤保温効果、⑥物理的損傷からの保護効果、となる¹⁾。

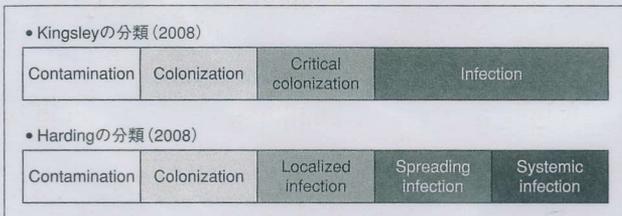


図 3 感染創ステージ分類

創部を乾燥でなく湿潤環境に維持することで、早く治癒させることが可能となった。早く治れば、傷跡もきれいになる。湿潤療法は従来のガーゼによる方法に比べて、“早く、優しく、美しく”治すことが可能な創傷管理法といえる。

● 湿潤療法と慢性創傷

しかし、この Winter の湿潤療法はすべての創傷に安全に適用されるわけではない。湿潤療法は急性創傷では比較的良好な結果が得られる。なぜなら急性創傷の場合、創部に存在する滲出液や細胞は正常な創傷治癒過程で出現するものと同等であり、これらは創傷治癒に促進的に作用するからである。急性創傷は初期治療さえ誤らなければ汚染は少なく、治癒を阻害する全身的・局所的要因も少ない場合がほとんどである。

一方、褥瘡や糖尿病性潰瘍のような慢性創傷では、炎症が長期間持続することで炎症性サイトカインにより好中球が刺激され、MMP(matrix metalloproteinase)を主としたプロテアーゼ活性が増加している。活性化したプロテアーゼは成長因子やそのレセプター、フィブロネクチンのような蛋白接着分子まで分解し、正常な創傷治癒に必要な細胞接着を阻害してしまう。また、過剰な好中球は血管内皮細胞を破壊して組織への栄養や酸素の輸送を減少させる¹⁰⁾。

慢性創傷では細胞は老化し、活性も低下している。また、創傷面には細菌がバイオフィームを形成する形で存在している。細菌はバイオフィームに包まれると宿主の免疫に抵抗し、抗菌薬治療にも抵抗を示す。マクロファージや好中球の貪食作用が阻害されるため、これらの細胞から遊離する過剰な酵素によって組織は障害を受ける¹¹⁾。



図 4 湿潤により重篤な感染をきたした症例
右下肢Ⅱ度熱傷に対しラップ療法による治療が行われていた。受傷後3日目より高熱が出現し、ショック症状を示したため当院救命センターに搬送された。入院時、burn wound sepsisをきたしていた。

Kingsley は慢性創傷を細菌負荷の程度により、①汚染(contamination)創、②コロニー形成創(colonization)、③臨界保菌状態(critical colonization)、④感染創(wound infection)、の4段階に分類した¹²⁾。この中で、②コロニー形成創は創面に菌が定着しているが、創傷治癒過程は阻害されず治癒が進行している状態である。一方、③臨界保菌状態は蜂巣炎など古典的な感染創の症状は示さないが、暗赤色または蒼白の肉芽で浮腫状を示し治癒が遅延または停止した創傷面、と説明している¹²⁾。これに対し Harding は、①汚染創、②コロニー形成創、③局所感染創(localized infection)、④拡大感染創(spreading infection)、⑤全身感染症(systemic infection)、の5段階に分類している¹³⁾。このなかの③局所感染創が Kingsley の臨界保菌状態に相当すると考えられる(図3)。

したがって、湿潤療法のスローガンの下に、初期治療が不適切な急性創傷や慢性創傷に画一的な

管理を行うと、創や全身状態をむしろ悪化させる危険性がある(図4)。慢性創傷では滲出液の積極的なドレナージ、創面の洗浄やデブリードマンなどが重要となる¹⁴⁾。湿潤療法概念を慢性創傷に応用するには、①滲出液の管理、②創感染の制御、③湿潤環境の維持、の3条件を満たす局所管理法を選択しなければならない。創傷被覆材もこの条件に適ったものを選択する必要がある¹⁴⁾。

創傷被覆材の多様化

現在、臨床の現場では創傷被覆材は湿潤療法のみを対象としたものだけでなく、さまざまな機能を有する材料・薬剤が使用されている。Ovingtonは創傷被覆材をpassive dressings(消極的創傷被覆材)とactive dressings(積極的創傷被覆材)の2種類に分類した¹⁵⁾。前者は創部の湿潤環境をコントロールする目的で使用される。一方、後者は慢性創傷の生物環境を積極的に改善するための被覆材である¹⁰⁾。Passive dressingsを用いた創傷管理は単純な(または狭義の)湿潤療法といえる。Active dressingsは湿潤環境理論をもとに他の機能も付加させているので、これを用いた創傷管理も湿潤療法(広義)に含むことができる。なお、active dressingsには被覆材だけでなく局所療法剤も含まれている。

さらに、特殊なものとして陰圧閉鎖療法(negative-pressure wound therapy)がある^{16,17)}。陰圧閉鎖療法では肉芽増生、組織血流増加作用、浮腫軽減などの効果が得られる¹⁸⁾。これも前述した滲出液の管理、創感染制御、湿潤環境維持の3要件を満たすことの可能な管理法なので、広義の湿潤療法に入る。陰圧閉鎖療法の詳細については省くが、創傷の状態に合わせてこれらの被覆材(局所療法剤)の機能を使い分けることになる。

1. Passive dressings

Passive dressingsとして用いられる創傷被覆材には透明ポリウレタンフィルム、ハイドロコロイド、ハイドロジェル、アルギン酸塩、ポリウレタンフォームがある。透明なポリウレタンフィルムの片面にはアクリル系粘着剤が塗布されており、創を密閉することで湿潤環境を保つ。ハイドロコロイド材は皮膚への粘着性があり、滲出液を吸収、ゲル化して湿潤環境を維持できる。ハイドロジェ

ルは乾燥した創を湿潤させる目的で使用される。アルギン酸塩やハイドロファイバー、ハイドロポリマー、ポリウレタンフォームは過剰な滲出液を吸収し保持するドレッシング材である¹⁹⁾。使用にあたっては、装着のしやすさ、患者の快適性、滲出液のドレナージ能力、創感染制御能力を参考に選択する。厚みによる圧迫、ずれ、被覆材の粘着による皮膚損傷にも考慮する。

2. Active dressings(局所療法剤を含む)

Active dressingsには、①組織合成のための足場形成をする被覆材、②細菌減少をはかる被覆材・薬剤、③過剰なプロテアーゼの抑制を目的とした被覆材、④成長因子の添加、がある。

局所抗菌薬は細菌を制御するが、細胞毒性はわずかで局所の創傷治癒を阻害しないものが望ましい。現在、多く使用されているのは、クロールヘキシジン、ポビドンヨード、カデキソマー・ヨード、アルコール、酢酸エステル、過酸化水素、ホウ酸、サルファジアジン銀、硝酸銀、次亜塩素酸塩である。

再生医療が臨床においても積極的に応用されるようになった。アテロコラーゲンを原材料とした人工真皮(テルダーミス®、ペルナック®)、成長因子製剤(ヒト型組換え塩基性線維芽細胞増殖因子、bFGF製剤、フィブラストスプレー)、同種培養真皮(黒柳)がすでに臨床応用されている¹¹⁾。

急性創傷、慢性創傷の治療方針

急性創傷では創傷治癒に必要な細胞成分と液性因子が活動できるよう、最適な湿潤環境の提供を目標にpassive dressingsを選択する。急性創傷における創傷治癒の最大の制限因子は感染である。急性創傷ではとくに初期治療が重要になる。汚染の除去、異物の除去、壊死組織の除去(デブリードマン)、壊死組織拡大の予防(乾燥環境の回避)、血腫や死腔の予防(止血やドレナージ、創閉鎖など)が初期治療の基本となる¹¹⁾。

慢性創傷の創傷管理にあたっては、創部の感染レベル、滲出液の多寡および肉芽形成に関する評価を的確に行ったうえで、passive dressing、またはactive dressingを選択する。肉芽形成が良好なコロニー形成創では、感染の制御よりも治癒促進

に主眼をおいた治療方針とする。創傷被覆材には湿潤環境を維持できる passive dressing を使用する。肉芽形成が不良なコロニー形成創では創床整備(wound bed preparation)が必要となる²⁰⁾ので、肉芽増成・上皮形成を促進する active dressing を選択する。

臨界保菌状態にある創部に対しては積極的に局所の感染を制御する。創部の洗浄やデブリードマンを行い、被覆材には、滲出液の排出を促す passive dressing の使用、あるいは抗菌作用を有する active dressing を使用する。古典的感染創の症状を示す拡大感染創および全身感染症では局所感染の制御を行うとともに、抗菌薬を用いた全身の治療も行う。局所治療により細菌負荷が低減してコロニー形成創にまで改善すれば、治療方針をコロニー形成創のそれに戻す。あるいは植皮や皮弁による創閉鎖術を行い、早期の治癒をめざす。

おわりに

湿潤環境は創傷治癒に必要な要素のひとつである。急性創傷においても慢性創傷においても湿潤環境を保つことは望ましいが、画一的な管理はむしろ危険である。創傷を扱う医師には創傷に対する正確な診断能力と創傷被覆材の適応判定能力が求められている。創傷のプロが求められる時代である。

文献

- 1) 大慈弥裕之：形成外科，51：S33-38，2008.
- 2) 市岡 滋：創傷治癒(塩谷信幸監)。ブレーン出版，2005，pp.66-75.
- 3) Winter, G. D. : *Nature*, 193 : 293-294, 1962.
- 4) Hinman, C. D. and Maibach, H. : *Nature*, 200 : 377-379, 1963.
- 5) Lorenz, H. P. and Longaker, M. T. : *Plastic Surgery*, 2nd ed (ed. by Mathes, S. J.). Saunders, Philadelphia, 2006, pp.209-217.
- 6) 稲川喜一，森口隆彦：創傷治癒(塩谷信幸監)。ブレーン出版，2005，pp.35-42.
- 7) Brett, D. W. : *J. Wound Ostomy Continence Nurs*, 33 : S3-S8, 2006.
- 8) Bolton, L. L. et al. : *Ostomy Wound Manage.*, 46 : 51S-62S, 2000.
- 9) Pirone, L. et al. : *Wounds*, 2 : 74-81, 1990.
- 10) Fan, K. et al. : *Plast. Reconstr. Surg.*, 127 : 44S-59S, 2011.
- 11) 大慈弥裕之：形成外科，50：523-532，2007.
- 12) Kingsley, A. : *Ostomy Wound Manage.*, 49 : S1-S7, 2003.
- 13) Harding, K. : *Int. Wound J.*, 5 : 597, 2008.
- 14) 大慈弥裕之，高木誠司：形成外科，53：S4-S5，2010.
- 15) Ovington, L. : *Wound Healing* (ed. by Falabella, A. F. and Kirsner, R. S.). Taylor & Francis, New York, 2005, pp.1-7.
- 16) Morykwas, M. J. et al. : *Ann. Plast. Surg.*, 38 : 553-562, 1997.
- 17) Argenta, L. C. and Morykwas, M. J. : *Ann. Plast. Surg.*, 38 : 563-576, 1997.
- 18) Orgill, D. P. and Bayer, L. R. : *Plast. Reconstr. Surg.*, 127 : 105S-115S, 2011.
- 19) 日本褥瘡学会：科学的根拠に基づく褥瘡局所治療ガイドライン。照林社，2005，pp.23-30.
- 20) Falanga, V. : *Wound Repair Regen.*, 8 : 347-352, 2000.

* * *