

図 創傷治癒過程の時間的変遷

の TGF- β 1 による線維芽細胞から筋線維芽細胞への転換に参与する。筋線維芽細胞は I 型コラーゲン、III 型コラーゲンなどの細胞外マトリックスを合成し、上皮化後アポトーシスによって消失するといわれている。

線維芽細胞-瘢痕リモデリングは、創傷治癒の最終相であり、細胞外マトリックスのリモデリングは複合過程である。プロテオグリカン、ファイブロネクチン、エラスチンとともにコラーゲンが含まれている。コラーゲン代謝はコラゲナーゼや他のプロテアーゼによりコラーゲン合成とともに厳密に平衡状態を保たれている。線維芽細胞はプロテオグリカンを合成し、このプロテオグリカンはコンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸、ヘパリン、ヘパリン硫酸、硫酸ケラタン、ヒアルロン酸などのグリコサミノグリカンなどと蛋白結合により形成されている。ファイブロネクチンは創傷治癒に参与する蛋白である。エラスチンは受傷後に産生されないため瘢痕組織には弾力性がない。通常、受傷後 4~5 日から受傷中央部に向かって 1 日 0.6~0.75 mm 収縮

する。瘢痕リモデリング過程では創傷における抗張力を劇的に増加させる。受傷後 6 週で 60% の抗張力を獲得し、6 カ月で 90% の抗張力が得られる。その後 6 カ月~2 年で色調、性状、厚みを変えながら持続する (図)。

II. 創傷治癒における細胞増殖因子の発現様式と標的細胞

多くの場合、細胞増殖因子はサイトカインより分子量が大きく、創傷治癒において活性化された細胞から産生される。マクロファージ、血小板、線維芽細胞、好中球などが主な細胞である²⁾。細胞増殖因子は膜貫通型糖蛋白に結合し、チロシンキナーゼ活性を制御して細胞活性を調節するが、例外として TGF- β があり、TGF- β は受容体結合後、セリン/スレオニンキナーゼ活性を増強する。細胞増殖因子は内分泌的に (血流を通じて遠隔部位から標的細胞に到達する場合)、パラクリン (近接細胞に作用する場合)、オートクリン (自身の細胞に作用する場合) によって刺激・抑

制効果を創傷治癒過程においてもたらす。標的細胞は細胞増殖因子に対する反応をおおのこの細胞増殖細胞特異的受容体の活性を上昇あるいは抑制することで調整可能となる。細胞増殖因子の主な標的細胞には血管関連細胞、間質細胞、ケラチノサイトなどが挙げられる。

これまでに細胞増殖因子のスーパーファミリーは 5 種類見つけられており、PDGF スーパーファミリー、EGF スーパーファミリー、FGF スーパーファミリー、TGF スーパーファミリー、インスリン様細胞増殖因子 (insulin-like growth factor; IGF) スーパーファミリーが挙げられる。PDGF スーパーファミリーには PDGF のアイソフォームと VEGF が含まれる。EGF スーパーファミリーには EGF と TGF- α があり、FGF スーパーファミリーには 22 種類の FGF ファミリーメンバーとケラチノサイト細胞増殖因子 (keratinocyte growth factor; KGF) が入り、TGF スーパーファミリーには、TGF- β のアイソフォームと骨形成因子 (bone morphogenetic protein; BMP) を含み、IGF スーパーファミリーは IGF の種々のアイソフォームが含まれている。

III. 各種細胞増殖因子の作用と臨床効果

1. 血小板由来細胞増殖因子

PDGF スーパーファミリーは PDGF の種々のアイソフォームと VEGF が含まれる。PDGF は元来血小板から分離されているが、今では多くの細胞から分泌されていると考えられている。アイソフォームは 2 種類の分子鎖の構成により、PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB の 3 種類が存在する。好中球、単核球、線維芽細胞、平滑筋細胞など多くの細胞の走化遊走性を刺激し、線維芽細胞などの

間葉系細胞の増殖を促進し、マクロファージ活性化に関与する。PDGF は線維芽細胞産生のコラゲナーゼを刺激し組織リモデリングに関与する。VEGF は、多くの細胞から産生されており、血管内皮細胞の有糸分裂の強力な刺激因子であるとともに遊走性を亢進させるため血管新生能を高める。VEGF は現在までに組換え型で生産されておらず臨床効果は臨床試験で十分な検討がなされていない。Robson ら³⁴⁾によるヒト組換え型 PDGF-BB の局所療法で脊椎損傷の褥瘡患者 20 例において、毎日創洗浄・乾燥後に 3 種類の用量の PDGF-BB ジェルを対照ジェルがガーゼとバイオブレインで被覆した無作為二重盲検対照試験では、除圧器具は標準的なものを使用した結果、正常創傷治癒過程を妨害する事象は見つからず、血液学的、尿検査上の問題点、化学的問題点も見つからなかった。PDGF-BB の濃度が 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の場合、特に有効であり、直接的な細胞外マトリックス、コラーゲン合成の促進と、細胞カスケード活性による内因性の細胞増殖因子の産生増加によって効果が認められるものと結論づけた。Mustoe ら⁵⁾は組換え型 PDGF-BB を用いて、少なくとも治療 2 カ月以上前に褥瘡を生じた 13 例に対して前向き無作為二重盲検試験を行った。創部を、PDGF-BB または対照をスプレーとして 10 $\mu\text{l}/\text{cm}^2$ 用量使用し、生理食塩水ガーゼを毎日交換した。28 日間の治療期間で対照 100 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 300 $\mu\text{g}/\text{dl}$ では最初の創体積から 83%, 29%, 40% の縮小率を呈した。対照に比較して、PDGF-BB 治療群は有意に縮小した。Pierce ら⁶⁾は臨床研究と同時に 28 日間の治療後に複数部位から採取した生検検体を用いて、PDGF-BB 群で、有意な線維芽細胞の分化と血管新生を認めている。Rees ら⁷⁾はヒト組換え型 PDGF-BB の褥瘡に対する効果を 126 例の第 2 相前向き無作為二重盲検対照試験を実施した。包帯交換は 1 日 2 回実施

し、ヒト組換え型 PDGF-BB は少なくとも 100 $\mu\text{g/g}$ 使用したところ、100 $\mu\text{g/g}$ と 300 $\mu\text{g/g}$ では完全治癒率が 23 % と 19 % であり、対照では 0 % であった。90 % 治癒の検討では、100 $\mu\text{g/g}$ 、300 $\mu\text{g/g}$ ではおのおの 58 %、59 % であり、対照は 29 % と比較して、統計学的に有意差を示した。

118 例の糖尿病性足潰瘍に対しての多施設二重盲検対照試験では、少なくとも 8 週間糖尿病性神経障害を呈した糖尿病患者で慢性の全層性皮膚欠損創について検討している。PDGF-BB を 2.2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 用量で 20 週間または完全治癒まで観察し、61 例中 29 例 (48 %) が完全治癒した一方、対照群は 57 例中 14 例 (25 %) のみの完全治癒であった。統計学的に有意差を認めており創傷縮小の中間値は PDGF-BB 群で 99.8 %、対照で 82.1 % であった⁸⁾。Steed⁹⁾ の本研究により 1998 年アメリカ食品医薬局 (FDA) から、PDGF-BB はベカブラルミンとして糖尿病性足潰瘍への適応が承認された。本剤は FDA で臨床承認された唯一の細胞増殖因子であり、商品名は Regranex[®] (Ortho-McNeil 社製、アメリカ) として販売されている。Margolis ら⁹⁾ はベカブラルミン治療群では、創傷治癒の相対危険率で 1.32 倍、足切断危険率で 0.65 倍であると報告している。ベカブラルミンは 21 例の無作為二重盲検対照試験で腹部解離創にも有意に創傷治癒を促進しており¹⁰⁾、放射線照射創でも有効であるとの報告がある¹¹⁾。

2. 上皮細胞増殖因子

EGF は当初マウス顎下腺から分離され、血小板、マクロファージによって主に創傷部位では産生されている¹²⁾。ケラチノサイト、線維芽細胞その他の細胞表面の EGF 受容体に結合し、細胞活性を認める¹³⁾。EGF は RNA や DNA の合成を刺激しアミノ酸前駆体を蛋白へ誘導しつつ、有糸分裂する。局所投

与された EGF はヒトでは、良好な結果とあまり良好でない結果の 2 相性の結果が得られている。Brown ら¹⁴⁾ は、シルバーサルファジアジンクリームとの比較で EGF 含有クリームの 12 例の分層採皮部位での創傷治癒について検討しており、EGF 治療群では 25 % または 50 % 治癒率が対照群と比較して 1 日早く治癒しており、75 % または 100 % 治癒率の日数は 1.5 日早く治癒している。EGF 治療群の生検組織では細胞成分は多く、再生真皮とともに上皮治癒を認めている。また、EGF 入りシルバーサルファジアジンクリームによる難治性下腿潰瘍 9 例での交差試験結果では、EGF 入りクリームは平均 34 日で完全治癒し、対照群では当初 3 週間の治療によって効果が得られなかったため、EGF 入りクリームを用いて治療し全例治癒した¹⁵⁾。Cohen ら¹⁶⁾ は、二重盲検試験を健常ボランティアで実施し、軀幹の左右で EGF 入りと対照のシルバーサルファジアジンクリームとの比較試験を 17 例で検討したところ、全例 9~19 日で治癒し 2 群間に統計学的有意差を認めなかった。EGF の下腿潰瘍の評価では、Falanga ら¹⁷⁾ が静脈潰瘍 44 例で無作為二重盲検対照試験を実施し、最長 10 週の治療期間で EGF 群で平均 73 % の縮小率、プラセボ対照群では 33 % の治癒率を認めた。治癒傾向は認められたものの、統計学的有意差を認めなかった。さらに糖尿病性足病変への適応では、89 例の交差試験で、当初、創のデブリードマン、必要に応じて抗生物質を使用した後、ハイドロコロイドドレッシングなどで被覆し、治療開始後 3 週間で 10 % 以上の治療効果を認めない場合、0.005 % 入りヒト組換え型 EGF を 1 日 2 回使用した結果では、通常治療で 23 例に効果を認める一方、68 例は最終的に EGF 治療となり、そのうち 76 % が平均 46 日で治癒し、16 例 (18 %) は治癒しなかった¹⁸⁾。

TGF- α はEGFスーパーファミリーであり創傷治癒に関与すると考えられているが、臨床治験は実施されていない。

3. 線維芽細胞増殖因子

FGFスーパーファミリーにはさまざまなアイソフォームがあり、KGFもFGFスーパーファミリーに含まれる。目下FGFスーパーファミリーは22種類あり、FGF-2すなわちbFGF(塩基性線維芽細胞増殖因子)が最も強力なアイソフォームである。FGF-2は走化遊走性を促進し、間葉系細胞の有糸分裂を刺激する。また血管内皮細胞の走化遊走性と増殖を刺激し血管新生に重要な因子である。主にケラチノサイトを刺激するアイソフォームはKGFである。Robsonらによって組換え型FGF-2を用いて50例の骨に到達する神経麻痺の褥瘡に無作為対照試験を実施した。FGF溶液使用24時間前にデブリードマン実施し、対照もしくは3種類の濃度に振ったbFGFを5通りの投与方法で使用し、常に創面を洗い流してFGFスプレーを用いた後、生理食塩水ガーゼで被覆した。FGFは1日1回投与であったが、包帯交換は1日2回実施した。他の薬剤は創内には使用していないものの、標準的な除圧器具は使用した。治療期間は最低30日で、1, 3, 5カ月の間隔で経過観察した。創の生検は1週間ごとに実施し、細菌学的・組織学的検査を実施した。創傷体積を写真撮影とともにアルギン酸石膏計測した。統計学的回帰解析は対照と比較してFGF局所療法群の方が有利と考えられ、FGF群全体では対照と比較して体積減少率は69%であり、対照群は59%であった¹⁹⁾。わが国では、熱傷後の難治潰瘍²⁰⁾と植皮部位の質向上²¹⁾に用いられている。bFGFと創傷の質改善については、小児II度熱傷創における主観評価の改善と水分計による客観的質評価の改善を認めており²²⁾、成人II度熱傷創においても水

分計および、デュロメータ、キュートメータを用いた客観評価で有意な改善を示した²³⁾。さらに人工真皮との併用においても主観評価とともに水分計とデュロメータを用いた客観評価で有意に改善していることが報告されている²⁴⁾。

KGF-2も組換え型で生産されており51例の静脈潰瘍における多施設無作為二重盲検平行対照試験では、通常の圧迫包帯に加えて、12週間対照または2種類用量のKGF-2が用いられた。対照またはKGF-2スプレー噴霧5分後に非固着性ガーゼと接着性の弾性被覆材を用いて実施し、KGF-2治療群では75%の治癒率を示したが、完全治癒までの比率は対照群と比較して有意差を認めていないため、さらに長期的使用が必要と考えられている²⁵⁾。

4. トランスフォーミング細胞増殖因子- β スーパーファミリー

TGFスーパーファミリーは当初正常細胞を悪性化させたことからその名前がついたが、この概念はすぐに破棄され、TGF- β が創傷治癒過程に非常に重要であることが判明した。TGF- β は線維化細胞増殖因子であり、新しい線維芽細胞とマクロファージを創傷部位に集積し、線維芽細胞の増殖とコラーゲン合成、細胞外マトリックスの代謝を抑制する²⁶⁾。TGF- β はオートクリン様式で産生促進する。TGF- β には少なくとも3種類のアイソフォーム(TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3)があり、TGF- β 2を用いて静脈うっ滞潰瘍例に対して6週間の無作為盲検対照試験を実施したところ、乾燥コラーゲンスポンジの中にTGF- β 2を用いると57%の創縮小率であったが、対照群では30%であった²⁷⁾。

さらに、組換え型TGF- β 3は褥瘡14例で、無作為盲検対照試験を実施しており、標準的治療法を16週または完全治癒まで経過観察したところ、2.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 投与で4週時点で創

傷治癒促進を示した²⁸⁾。

BMP は TGF スーパーファミリーのメンバーであり、目下広く臨床で使用されている。BMP は 1 種ではなく、複数で骨誘導性を認めることが判明しているが、BMP-2 と BMP-7 がヒト組換え型として臨床応用可能である。

引用文献

- 1) Frank S, Stallmeyer B, Mpfers HK, et al : Nitric oxide triggers enhanced induction of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes and during cutaneous wound repair. *FASEB J* 13 : 2002-2014, 1999
- 2) Lorenz HP, Longaker MT : Wound healing : repair biology and wound and scar treatment. *Plastic Surgery*, 2nd ed., edited by : Mathes SJ, pp209-234, Saunders, Philadelphia, 2006
- 3) Robson MC, Phillips LG, Thomason A, et al : Recombinant human platelet-derived growth factor-BB for the treatment of chronic pressure ulcers. *Ann Plast Surg* 29 : 193-201, 1992
- 4) Robson MC, Phillips LG, Thomason A, et al : Platelet-derived growth factor BB for the treatment of chronic pressure ulcers. *Lancet* 339 : 23-25, 1992
- 5) Mustoe TA, Cutler NR, Allman RM, et al : A phase II study to evaluate recombinant platelet-derived growth factor-BB in the treatment of stage 3 and 4 pressure ulcers. *Arch Surg* 129 : 213-219, 1994
- 6) Pierce GF, Tarpley JE, Allman RM, et al : Tissue repair processes in healing chronic pressure ulcers treated with recombinant platelet-derived growth factor BB. *Am J Pathol* 145 : 1399-1410, 1994
- 7) Rees RS, Robson MC, Smiell JM, et al : Becaplermin gel in the treatment of pressure ulcers : a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Wound Repair Regen* 7 : 141-147, 1999
- 8) Steed DL : Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. *Diabetic Ulcer Study Group. J Vasc Surg* 21 : 71-78, 1995
- 9) Margolis DJ, Bartus C, Hoffstad O, et al : Effectiveness of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Wound Repair Regen* 13 : 531-536, 2005
- 10) Shackelford DP, Fackler E, Hoffman MK, et al : Use of topical recombinant human platelet-derived growth factor BB in abdominal wound separation. *Am J Obstet Gynecol* 186 : 701-704, 2002
- 11) Hom DB, Manivel JC : Promoting healing with recombinant platelet-derived growth factor-BB in a previously irradiated problem wound. *Laryngoscope* 113 : 1566-1571, 2003
- 12) Cohen S : Isolation of mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J Biol Chem* 237 : 1555-1562, 1962
- 13) Nanney LB : Epidermal and dermal effect of epidermal growth factor during wound repair. *J Invest Dermatol* 94 : 624-629, 1990
- 14) Brown GL, Nanney LB, Griffen J, et al : Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. *N Engl J Med* 321 : 76-79, 1989
- 15) Brown GL, Curtsinger L, Jurkiewicz MJ, et al : Stimulation of healing of chronic wounds by epidermal growth factor. *Plast Reconstr Surg* 88 : 189-194, 1991
- 16) Cohen IK, Crossland MC, Garrett A, et al : Topical application of epidermal growth factor onto partial-thickness wounds in human volunteers does not enhance reepithelialization. *Plast Reconstr Surg* 96 : 251-254, 1995
- 17) Falanga V, Eaglstein WH, Bucalo B, et al : Topical use of human recombinant epidermal growth factor (h-EGF) in venous ulcers. *J Dermatol Surg Oncol* 18 : 604-606, 1992
- 18) Hong JP, Jung HD, Kim YW : Recombinant human epidermal growth factor (EGF) to enhance healing for diabetic foot ulcers. *Ann Plast Surg* 56 : 394-398, 2006
- 19) Robson MC, Phillips LG, Lawrence WT, et al : The safety and effect of topically applied recombinant basic fibroblast growth factor on the healing of chronic pressure sores. *Ann Surg* 216 : 401-406, 1992

- 20) Muneuchi G, Suzuki S, Moriue T, et al : Combined treatment using artificial dermis and basic fibroblast growth factor (bFGF) for intractable fingertip ulcers caused by atypical burn injuries. *Burns* 31 : 514-517, 2005
 - 21) Aikta S, Akino K, Imaizumi T, et al : A basic fibroblast growth factor improved the quality of skin grafting in burn patients. *Burns* 31 : 855-858, 2005
 - 22) Akita S, Akino K, Imaizumi T, et al : The quality of pediatric burn scars is improved by early administration of basic fibroblast growth factor. *J Burn Care Res* 27 : 333-338, 2006
 - 23) Akita S, Akino K, Imaizumi T, et al : A basic fibroblast growth factor accelerates and improves 2nd degree burn wounds. *Wound Repair Regen* 16 : 2008, in press
 - 24) Akita S, Akino K, Tanaka K, et al : A basic fibroblast growth factor improves lower extremity wound healing with a porcine-derived skin substitute. *J Trauma* 64 : 809-815, 2008
 - 25) Robson MC, Phillips LG, Falanga V, et al : Randomized trial of topically applied repifermin (recombinant human keratinocyte growth factor-2) to accelerate wound healing in venous ulcers. *Wound Repair Regen* 9 : 347-352, 2001
 - 26) Cromack DT, Pierce GF, Mustoe TA : TGF-beta and PDGF mediated tissue repair : identifying mechanisms of action using impaired and normal models of wound healing. *Prog Clin Biol Res* 365 : 359-373, 1991
 - 27) Robson MC, Phillips LG, Cooper DM, et al : Safety and effect of transforming growth factor-beta (2) for treatment of venous stasis ulcers. *Wound Repair Regen* 3 : 157-167, 1995
 - 28) Hirshberg J, Coleman J, Marchant B, et al : TGF-beta3 in the treatment of pressure ulcers : a preliminary report. *Adv Skin Wound Care* 14 : 91-95, 2001
-

ケロイドの国際分類比較

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科形成外科

秋田定伯

International comparison of keloid criteria

Sadanori Akita

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Nagasaki University,

Graduate School of Biomedical and Sciences, Nagasaki, Japan

Keloids are often intractable to therapy and easily recur. There are few clinical reports on keloids due to the lack of clear definitions for keloids and the resulting confusion about therapeutic regimens. We searched for the word "Keloid" in Scopus database and found a large number of publications, but only a few good clinical studies. The Cochrane review, meta-analysis, randomized clinical trials, and prospective studies on keloids are discussed, as are core issues relating to keloid studies.

はじめに

ケロイドの臨床的分類は確立されていない。ケロイドの定義は曖昧で、肥厚性癬痕との境界は明白とはいえない。そこで、現状のケロイドの国際比較を文献データベースから検討した。

対象と方法

2007年8月、「Scopus」でのキーワード毎の検索を行い、「Keloid」に関連する論文の検索、掲載雑誌、代表的論文について検討した。

結果

1. "Keloid" 検索

全部で2,480のhitがあり、原著1,830, review 253, letter 118編であった(図1)。

2. "Keloid" を掲載した雑誌の分布

Plastic and Reconstructive Surgery 誌が最も多く114回、次いで British Journal of Plastic Surgery 誌50回、Annals of Plastic Surgery 誌48回であった。日本の雑誌では「形成外科」誌 (Japanese Journal of Plastic and Reconstructive Surgery) も40回の論文掲載があった。皮膚科関係では Journal of the American Academy of Dermatology 誌が46回、British Journal of Dermatology 誌が41回、Journal of Investigative Dermatology 誌が37回、Dermatologic Surgery 誌が34回の掲載があった。

3. "Keloid" と "Cochrane" をキーワードとする論文検索

上記の限定検索では、シリコンゲルシートの肥厚性癬痕・ケロイド予防と治療の Cochrane systemic review が検索された¹⁾。標準的、客観

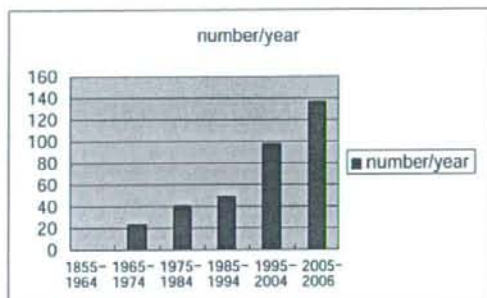


図 1. "Keloid" を含む論文の Scopus での年間平均論文数の経年変化

1855 年～1964 年は論文数が少なかった(年平均 1.2 編)が、1965 年からの 10 年単位で、順調に平均論文数が増加し、2005～2006 年 2 年間では年平均 140 編に迫る(137)論文数であった。

的、有効性、再現可能な測定評価方法、最低 12 か月以上の経過観察、瘢痕の型分類、再発データの集積、盲目的な結果検討など様々な観点から問題点が指摘された。

4. "Keloid" と "meta analysis" をキーワードとする論文検索

Pubmed より 2005 年 10 月までの肥厚性瘢痕とケロイドの治療方法について検討され、結論として 70 の治療方法は 70% に効果を認めているものの、平均改善率は 60% であること、治療方法間で統計学的な有意差を認めず、ほとんどの肥厚性瘢痕とケロイドは改善効果がないこと、徴候、症状の評価では治療効果の判定期間が短すぎることを、立証された有効性のある "新しい" 治療方法がないことが報告されている²⁾。

5. "Keloid" と "Randomized control trial" をキーワードとする論文検索

一本の創を 5 群に分類し、① Pulsed-Dye Laser 法、② Triamcinolone の局注、③ 5-FU と Triamcinolone 局注併用、④ 5-FU 局注、⑤ 対照に分け、6 か月の観察期間で検討した、瘢痕の高さ、紅斑(簡易カラー分析器による)、柔軟性(標準的臨床スケール)を実施し、32 週、7 か月で患者自身の主観評価を検討した³⁾。

6. "Keloid" と "Prospective" をキーワードとする論文検索

2000～2007 年までの英語論文かつヒトを対象とする論文は全体で 36 hit し、そのうち原著論文は 17 hit した。

保存的治療方法の評価について⁴⁾、分割小型密封小線源療法の治療効果⁵⁾など興味深い検討があった。

まとめ

ケロイドの分類は臨床的経過が最も重要であるものの、明確な "定義" となる "特異的" な臨床症状は見あたらない。"瘢痕" の原因も分別の必要性があるのではないと思われる。知量方法、測定方法(術前・術後)に絞った優れた臨床(疫学)研究がないことは大きな問題点である。

参考文献

- 1) O'Brian, L, Pnadit, A. : Silicon gel sheeting for prevention and treating hypertrophic and keloid scars. Cochrane Database Sys Rev. 25 : CD003826, 2006.
- 2) Leventhal, D, Furr, M, Reiter, D. : Treatment of keloids and hypertrophic scars : meta-analysis and review of the literature. Arch Facial

- Plast Surg. 9 : 362-368, 2006.
- 3) Manuskiatti, W., Fitzpatrick, R. E. : Treatment of keloidal and hypertrophic sternotomy scars : comparison among intralesional corticosteroid, 5-fluorouracil, and 585-nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser treatments. Arch Dermatol. 138 : 1149-1155, 2002.
 - 4) Cheng, W., Saing, H., Zhou, H., Peh, W., Tam, P.K. : Ultrasound assessment of scald scars in Asian children receiving pressure garment therapy. J Pediatr Surg. 36 : 466-469, 2001.
 - 5) Guix, B., Henriquez, I., Andres, A., Finestres, F., Tello, J. I., Martinez, A. : Treatment of keloids by keloids by high-dose-rate brachytherapy : A seven-year study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 50 : 167-172, 2001.

総論

最新の創傷治癒・創傷治療

秋田定伯

長崎大学医学部形成外科 講師

プライマリ・ケアにおけるポイント

創傷治癒の分子レベルでの理解と、局所における感染制御、機械的刺激の効果などの理解が進み、創傷治療への実践応用が可能となってきた。世界的に見ても、わが国で世界に先駆けて臨床承認されたヒト組換え型細胞増殖因子の塩基性線維芽細胞増殖因子は、単一細胞増殖因子としては世界有数の売上高となっている。世界において、局所陰圧閉鎖療法は創傷関係では最も成長が著しい分野で、多くの企業が参入している。わが国では最近臨床試験を終了した段階であり、依然として保険収載もしくは臨床許可の下りた製品は存在しない。一方、局所感染にきわめて幅広い創傷管理・治療およびケアに使用されている銀含有創傷被覆材は、わが国では2007年に保険償還となり、2008年からやっと販売開始になったものが1種類のみであるが、世界では32カ国で20種類以上が使用されている。新しい創傷被覆材は一見高価であり、費用対効果が疑問視されるが、表に出てくる費用計算の各項目においても、実は有効であるとの報告が多く、さらに、包交回数の減少による労働の相対的減少、患者の疼痛軽減や臭いの消失を含めた生活の質の改善に貢献している点も見逃せない。本稿では、創傷のタイプにこだわらず、国内外できわめて有効性が高いと思われる製品について詳説したい。

はじめに

近年、創傷治癒過程の分子生物学的な理解と、ますます慢性化・難治化する糖尿病や血管病変に伴う創傷異常に対する臨床的治療要請の高まり、また慢性創傷管理・ケアに対する医師、看護師、コ・メディカルの積極的な介入による治療成績の向上、全身および局所で使用可能な細胞増殖因子・サイトカインなどの開発と臨床利用、さらに

は創傷被覆材の改良と新開発により、新たな創傷治療の展開が認められている。わが国においても主に欧米でのみ臨床使用可能であった医療材料が次々と許可となり、創傷治療の選択幅が拡大しつつある。本稿では、国内外で創傷治療促進、創傷治療に用いられている製品について言及する。

I 銀含有創傷被覆材

銀は抗菌物質として3,000年以上の歴史を有しており、熱傷患者への局所感染制御に、すでに40年以上の臨床使用蓄積がある。とくに、局所における黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) に有用との、臨床家および研究者の報告がある。最近のナノ結晶技術などナノテクノロジーの発展により、局所における銀の放出方法が改良され、慢

性創傷、褥瘡、下腿潰瘍、糖尿病性足病変などへの応用が世界的に始まっている。

わが国およびフランスなどの欧米において保険収載となり、今後さらにランダム化臨床試験の検証を経て、有効性が科学的に実証されていくと考えられている。

1 銀“創傷被覆材”の歴史

銀は1700年代の中世期からヨーロッパで使用された記録があり、開放性膿瘍、疣贅、さまざまな潰瘍の治療に用いられてきた¹⁾。固形硝酸銀の使用は1900年代まで継続した²⁾。1800年には硝酸銀溶液の使用が一般化し、過剰肉芽の除去、熱傷治療における痂皮形成促進、植皮術における創面の管理などへの効果が期待されてきた。細菌・微生物の発見後から銀の抗菌作用が示されており、1880年にCredeが新生児眼炎に対して2%硝酸銀の臨床使用を開始した³⁾。その数年後、Halstedは銀製ワイヤー縫合材料を使用し、ヘルニア手術後に銀フォイルを創傷被覆材として使用を開始している⁴⁾。1900年代初頭は抗菌薬使用が主流を占め、銀製品の使用は、熱傷と植皮術における疼痛軽減、細菌除去、肉芽促進、整容的結果改善目的以外の頻度は低下した。1965年にMoyerらが、熱傷に対する0.5%硝酸銀の使用を提唱し、本濃度が細菌の*in vitro*および*in vivo*での最低濃度であり、表皮増殖への影響はないと規定した。Moyerらは、3~4日間隔で硝酸銀を湿潤創傷状態へ追加し、包交は一日1回ないし2回すべきであると提唱した⁵⁾。Foxは、1%スルファジアジン銀(SSD)クリーム使用を一日1回ないし3回とするよう提唱した。SSDの利点の一つに、熱傷患者における敗血症の頻度の減少があげられ、3~4時間ごとの交換も不要である。しかしながら、SSDは熱傷患者におけるグラム陰性菌に対する効果・保護作用が不明である。この事実により、1980年代後半からSSDと硝酸セリウムなど、さまざまな物質との混合が試され、25%金属銀を用いて陽極酸化により銀イオンを増強した創傷被覆材が提唱・開発された⁶⁾。

1998年、ナノ結晶銀創傷被覆材が商業的に入手可能となり、それ以降、銀創傷被覆材は急増している。銀含有創傷被覆材には純性金属銀から銀カルボキシメチルセルロースなどの銀複合体、リ

ン酸銀、塩化銀などの創傷被覆材が存在する。

現行の銀創傷被覆材は、創傷治療専門家でもどの製品を選択するか混乱させるほどであり、銀創傷被覆材を正しく理解し判断する必要があると思われる。

2 銀創傷被覆材の生物学的活性

a. *in vitro*での効果検証

銀の抗菌作用の根幹は、1800年代後半においてCredeが細菌に対して使用した例により、この最初の報告はPasteurが“Germ Theory of Disease”を出版した直後に発表されている。

1) 放出による抗菌活性

本検証方法は銀複合体の評価としては適切である。通常、複合体は試験培地とは無関係であるとの見解が一般的であるが、とくに銀は塩化合物と非常に相性がよく、培地の構成成分と相関関連する場合があるとされているが、検証結果は一定していない。

2) 培養検証による制菌活性

最小発育抑制アッセイでは、実験で相関することが明らかになっている。Rickettsらは、銀の緑膿菌の培地内におけるMIC(最小抑制濃度)は20~40mg SSD/Lであり、生物の培地内での存在下ではその濃度最高80倍にまで上昇すると報告している⁷⁾。Carrらは、SSDのMICを643種類の微生物で検証し、緑膿菌では0.8~50mg SSD/L(0.2~15mg Ag/L)であるとした。スルファジアジン基そのものも抗菌活性を有するとされているので、妥当であると考えられる。MICは微生物の種類によって、25~100mg SSD/L(7.5~30mg Ag/L)であると検証した。Carrは、14種類の微生物でMICが<0.8~100mg SSD/L(<0.2~15mg Ag/L)であると報告している⁸⁾。

それぞれ微生物・細菌の種類によりMICは決まっており、過去40年間の検証で一定である。

3) 培養検証による殺菌活性

MICに基づくアッセイデータは溶液、クリーム、器具において細菌制御に対する銀の最小濃度が重要であるが、1960年代初頭に銀濃度決定目的で検討されてきた。結果、硝酸銀濃度は0.5% (3.176 mg Ag/L) であり、SSDはクリームで1% (3.025 mg Ag/kg) と決定された。Rickettsらは、塩化銀の上清溶液における殺菌効果が全くないことを発見しており⁷⁾、Bergerらは、16種類の細菌の最小殺菌濃度 (MBC) は0.73~10.05 mg Ag/L であり、16種類の内の12種類が2 mg Ag/L であったとしている⁹⁾。MBCを根拠として、過去40年間の報告では複合培地 (血清、増殖培地など)、MRSAを含めた広域スペクトラムでの殺菌制御能力が40~50 mg Ag/L以上の銀濃度で得られるとされている。

b. *in vivo*, 臨床での臨床効果

銀創傷被覆材は広く臨床使用されているものの、新しいためか、文献での *in vivo* 活性報告は少ない。Burrellらは、銀含有創傷被覆材、硝酸銀含有創傷被覆材、ナノ結晶銀創傷被覆材など、さまざまな銀を用いた細菌感染の防御についての *in vivo* 研究を行った。ナノ結晶銀被覆材のラットでは、熱傷モデルでの敗血症リスクを有意に低下させるのみならず、体重減少などの全身効果も有意に改善しており、細菌防御に作用したと考えられた¹⁰⁾。一方、Heggorsらの熱傷モデルでの報告では、抗菌作用をナノ結晶銀、ナイロンに直接付加した金属銀と塩化銀創傷被覆材を感染創面上に壊死切除のちに使用して検討したところ、金属銀と比較して、ナノ結晶銀が緑膿菌に対してより有効であり、総合的に最も効果があったとしている¹¹⁾。

また、Gallent-Behnらの研究によると、ナノ塩化銀は殺菌効果において0.5%硝酸銀よりも幾何級数的に有意に有効であるとしている¹²⁾。

3 臨床での抗菌活性

Tredgetらは、ナノ結晶銀を硝酸銀塗布と熱傷創においてランダム化比較試験で検討し、34創から50カ所の生検を実施して治療経過を検討している¹³⁾。その結果、硝酸銀では16例に菌血症を認め、ナノ結晶銀では5例に留まり、ナノ結晶銀製剤が統計学的に有意に菌血症を抑制すると報告した。また、160例の骨操作を伴う人工内耳手術後の創管理の比較臨床試験では、ハイドロサイト銀製品において感染率が最も低下している¹⁴⁾。新生児のナノ結晶銀の使用では血清中の銀濃度は上昇せず、感染予防と上皮化促進効果を認め、SSD製剤で見られた血清中の銀濃度上昇、創面への過剰な刺激、偽焼痂形成、含浸などの副作用は認められなかったとされている¹⁵⁾。

a. 銀創傷被覆材における臨床試験での抗炎症・創傷促進効果

臨床においては、慢性創傷は均一でなく、ナノ結晶銀を用いた効果の検証の前に、臨床評価が必要となる。マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 活性は、治療開始後数日で劇的に低下し、創傷治癒まで低値のままである¹⁶⁾。この効果は、銀が細菌からのプロテアーゼを抗菌作用にて抑制すること、または、抗菌効果によって細菌と接着する白血球の数が減少し、MMP産生も低下することが考えられている。また、別の説明としては、ナノ結晶銀が直接的にIL-1やTNF- α などの炎症性サイトカインに影響を与え、MMP値を低下する経路もブタモデルで報告されている¹⁷⁾。

ナノ結晶銀の創傷被覆材を慢性創傷に用いた臨床検討では、MMP-9とTNF- α 値が21日間の治療期間中に抑制されているため、MMP-9とTNF- α 値の低下・抑制が創傷治癒促進に貢献したとも考えられている。ヒトのメッシュ (網状) 植皮において、ナノ結晶銀は40%以上創傷治癒を促進するとされている¹⁸⁾。盲目的多施設ランダム化試験においても、ナノ結晶銀の有用性がSSD治療との比

表1 下腿潰瘍における銀創傷被覆材のランダム化比較試験

研究	デザイン	患者	方法論	期間	主な結果
Jorgensen, 2005 ²⁰⁾	R, O, MC (n=129)	下腿潰瘍 (ABI > 0.65), 抗菌薬不要, うっ滞創, 重症コロニーのカテゴリに少なくとも1つはいる	フォーム+Ag, Biatain®Ag (n=65), フォームのみ (ハイドロサイト®) (n=64)	4週	創面の減少
Munter, 2005, CONTRUP ²¹⁾	R, O, MC (n=619)	実践的デザインおよびうっ滞創, または感染の危険性が高度	フォーム+Ag, Biatain®Ag (n=326), その他の局所創傷被覆材 (n=293)	4週	二次元的な創面の減少
Humbert, 2006 ²²⁾	R, O, MC (n=80)	下腿潰瘍, 重症コロニーのカテゴリが2つ	圧迫, 抗菌薬なし, フォーム+Ag, Biatain®Ag (n=40), Alginate Seul (n=40)	4週	求心的な創面減少
Meaume, 2005 ²³⁾	R, O, MC (n=99)	下腿潰瘍 (ABI > 0.7), 褥瘡, 層化ランダム化, 抗菌薬不要, 重症コロニーのカテゴリが2つ	フォーム+Ag, Sivercel® (n=51), Alginate (Algoseril®) (n=48)	4週	mASEPSIS 創面減少
Lezareth, 2008 ²⁴⁾	R, O, MC (n=102)	下腿潰瘍 (ABI > 0.8), 抗菌薬不要, 重症コロニーのカテゴリが3つ	段階的治療 (4週ごと a→b) a) リピドコロイド+Ag, Urgotul®Ag (n=52), Urgotul® (n=50) b) さらに全例リピドコロイド治療	8週	創面の減少

R:ランダム化, O:オープン, MC:多施設

較で示されており¹⁹⁾, 細菌の除去率および創傷治療までの時間が有意に短縮している。

b. 慢性創傷における銀創傷被覆材の費用対効果解析

すでに欧米, 北南米, 一部のアジア諸国では複数の銀創傷被覆材が保険収載されているが, 銀創傷被覆材を用いた場合のコスト (従来法と比較した場合) と臨床効果について, 主にランダム化比較試験にて検討されている (表1)。

慢性創傷に銀創傷被覆材が用いられており, とくに下腿潰瘍を中心としたランダム化比較試験より, 4週間 (一部は8週間) で検討されている。最初の

創傷からの縮小率を観察した研究が3研究^{20, 22, 24)}であり, 残りの2つは最小径と最大径の積による実践的な潰瘍面積の想定にて検討している^{21, 23)}。創傷の臨床感染リスクを考慮し, 創傷面積を二次性評価としたものもある²³⁾。また, 3研究では少なくとも通常の質検定を行っている^{20, 23, 24)}。これら複数のランダム化比較試験, 慢性創傷における臨床研究での成果などから, 銀創傷被覆材を用いた場合の費用対効果は有効であると考えられるものの, さらに一般化するためには厳密な研究デザインのランダム化比較試験が必要になると考えられている。

II 局所陰圧閉鎖療法

外科的な創傷管理の治療アルゴリズムは, 再建方法の違いによって段階的に捉えられてきた (図1)。創傷治療は最下層の肉芽促進後の“二次性”創傷治療から, 植皮による被覆, 局所, 遠隔皮弁および遊離血管柄付皮弁による被覆などを, 段階的に部位に合わせて再建方法として選択されてきたが, 局所陰圧閉鎖療法の出現はこの概念を劇的に変化させてきた。“局所陰圧”の表現は1999年 Bunwellによって提唱された定義であり, 強力が

つ非薬学的創傷治療方法として生理学的な力源を創傷環境に応用したものである²⁵⁾。局所陰圧閉鎖療法により, 必要な再建手段は段階を下げるのが可能となり, 外科手術のみならず, 急性・慢性管理に非常に重要になりつつある。“局所陰圧”は, “大気圧以下”, “真空閉鎖”または“吸引閉鎖表面創傷”療法と同義である。

I 局所陰圧閉鎖療法の構成

局所陰圧閉鎖療法の基本は, 表面から陰圧をか

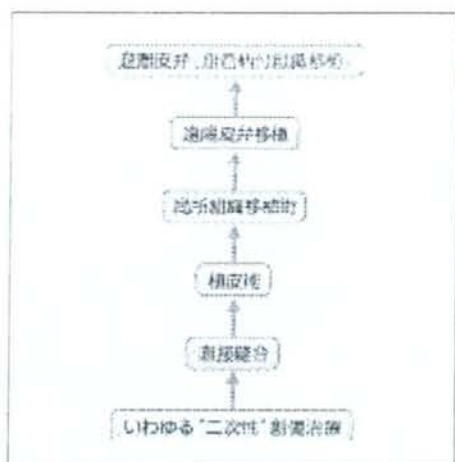


図1 「段階的」再建治療方法

け創傷治療を促進することである。中空のポリウレタンまたはポリビニール・アルコール製のフォーム・ドレッシングを必要とし、透明なドレープ被覆材で閉鎖し、閉鎖空間を作り出す。陰圧(または吸引力)は、創面からドレープチューブをフォーム内に設置して陰圧をかける。フォームは網状であり、中空孔を有しており創面に接着させる。創面全体に陰圧がかかるとフォームは縮小し、表面上にしわが寄る。さまざまな方法で陰圧を加えており、マイクロコンピュータ内蔵真空ポンプから病棟の壁に設置した吸引管によるもの、さらに術中の吸引によるものまで多数である。

VAC®治療システムは、陰圧の調節がコンピュータ制御であり、信頼性が高く内蔵設備であるために安全性も高く、陰圧のかけ方も持続または間欠的と選択可能である。壁設置の吸引システムでは持続吸引のみが可能であるが、高圧がかかる可能性もあり、適切な感染制御や安全面から推奨されない。外科吸引機器はある程度の成功を収めているものの、吸引圧の調整と間欠的吸引が不可能であり、定期的な吸引ボトルの交換を必要としている。

創面に使用するフォームは重要であり、臨床結果

に重要な影響を与える。孔(ポア)の大きさ・密度について多くの研究がなされてきた。Morykwasらは、ポリウレタンフォームを用いて400~600 μm の孔サイズが最適であるとしたが²⁶⁾、FleishmanとMullnerらは、ポリビニールフォームの200 μm の孔サイズを使用した²⁷⁾。ポリウレタンフォームがより臨床的に使用されているものの、ある創では肉芽組織が豊富であり、包交の際に疼痛や出血の原因となる。このような場合には、ワセリン含有ガーゼや非固着性シリコン創傷被覆材(たとえばMepitel®など)が用いられるが、同時にこれらの被覆材を創面に使用すると、創がフォームと接触しなくなる。Jonesらは、介在被覆材が閉鎖吸引常状態を変化させるとも警告している²⁸⁾。

急性創傷や外科手術の直後の局所陰圧閉鎖療法は、直後から48時間まで継続とするものや、5日間は維持可能であると報告するものもある。包交回数が少ないと看護時間も軽減されるが、創が感染した場合は48時間ごとに包交すべきである。慢性創傷における局所陰圧閉鎖療法では、患者の疼痛と苦情に十分注意しつつ、やや低めの陰圧で始め、徐々に増加させるべきであると考えられている。高陰圧(125~150mmHg)は大きな内腔を有する創傷、急性創傷、外傷に使用すべきであり、Morykwasらは、持続吸引圧がブタモデルにおいて63%の肉芽形成を促進し、間欠的陰圧は103%増加したと報告している。Saxenらは、間欠的吸引圧でより良好な結果を得ており、この理由として、持続陰圧吸引では細胞の脱感作が起こるからとしているが、実際の臨床では、持続または間欠的陰圧吸引の選択は症例ごとに異なる。

2 作用機序

局所陰圧閉鎖療法は能動的かつ非薬学的な創傷治療方法であり、創傷治療環境を改善するものである。臨床的な目的は、植皮術、皮弁術の前に創面を改善し、外傷創においては傷んだ創を保護

し、創からの滲出液を管理して創傷を縮小させ、コロニー形成創、感染創では細菌などの生物学的負荷を軽減させる²⁹⁾。局所陰圧閉鎖療法の理論は、

一番最初に Argenta と Morykwas によって 1997 年に提唱されており、その後多くの研究者が彼らの理論に追随している。

III 細胞増殖因子・サイトカイン療法

一般に、細胞増殖因子はサイトカインより分子量が大きく、創傷治癒において活性化した細胞から産生される。マクロファージ、血小板、線維芽細胞、好中球などである³⁰⁾。細胞増殖因子は膜貫通型糖タンパクに結合し、チロシンキナーゼ活性を制御して細胞活性を調節するが、例外として TGF- β があり、TGF- β は、受容体結合後、セリン/スレオニンキナーゼ活性を増強する。細胞増殖因子は内分泌的(血流を通じて遠隔部位から標的細胞に到達する場合)、パラクリン(近接細胞に作用する場合)、オートクリン(自身の細胞に作用する場合)によって、創傷治癒過程において刺激・抑制効果をもたらす。

これまでに細胞増殖因子のスーパーファミリーは5種類見つけられており、PDGF(血小板由来細胞増殖因子)スーパーファミリー、EGF(epidermal growth factor: 上皮細胞増殖因子)スーパーファミリー、FGF(fibroblast growth factor: 線維芽細胞増殖因子)スーパーファミリー、TGFスーパーファミリー、IGF(insulin-like growth factor: インスリン様細胞増殖因子)スーパーファミリーがある。PDGFスーパーファミリーにはPDGFのアイソフォームとVEGF(vascular endothelial growth factor: 血管内皮細胞増殖因子)が含まれる。EGFスーパーファミリーにはEGFとTGF- α があり、FGFスーパーファミリーには22種類のFGFファミリーメンバーとKGF(keratinocyte growth factor: ケラチノサイト細胞増殖因子)が入り、TGFスーパーファミリーには、TGF- β のアイソフォームとBMP(bone morphogenetic protein: 骨形成因子)を含み、IGFスーパーファ

ミリーはIGFの種々のアイソフォームが含まれている。ここでは、国内外で臨床使用されているPDGF、EGFおよびFGFについて述べる。

1 血小板由来細胞増殖因子(PDGF)

PDGFスーパーファミリーには、PDGFの種々のアイソフォームとVEGFが含まれる。PDGFは元来、血小板から分離されているが、今では多くの細胞から分泌されていると考えられている。アイソフォームは2種類の分子鎖の構成により、PDGF-AA、PDGF-AB、PDGF-BBの3種類が存在する。好中球、単核球、線維芽細胞、平滑筋細胞など多くの細胞の走化遊走性を刺激し、線維芽細胞などの間葉系細胞の増殖を促進し、マクロファージ活性化に関与する。PDGFは線維芽細胞産生のコラゲナーゼを刺激し、組織リモデリングに関与する。Robsonらによるヒト組織型PDGF-BBの局所療法の脊椎損傷の褥瘡患者20例において、毎日創洗浄・乾燥後に3種類の用量のPDGF-BBジェルと対照ジェルを、ガーゼとナイロンファブリック(バイオブレイン[®])で被覆した無作為二重盲検対照試験では、除圧器具は標準的なものを使用した結果、正常創傷治癒過程を妨害する事象は見つからず、血液学的、尿検査上の問題点、生化学的問題点も見つからなかった。PDGF-BBの濃度が100 μ g/mLの場合、とくに有効であり、直接的な細胞外マトリックス、コラーゲン合成の促進と、細胞カスケード活性による内因性の細胞増殖因子の産生増加によって効果が認められるものと結論づけた³¹⁾。

118例の糖尿病性足潰瘍に対しての多施設二重

盲検対照試験では、少なくとも8週間、糖尿病性神経障害を呈した糖尿病患者における慢性の全層性皮膚欠損創について検討している。PDGF-BBを $2.2\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 用量で20週間または完全治癒まで観察し、61例中29例(48%)が完全治癒した一方、対照群は57例中14例(25%)のみの完全治癒であった。統計学的に有意差を認めており、創傷縮小の中間値はPDGF-BB群で99.8%、対照で82.1%であった³²⁾。Steedらの本研究により、1998年アメリカ食品医薬局(FDA)から、PDGF-BBはベカブラルミンとして糖尿病性足病変への適応が承認された。本剤はFDAで臨床承認された唯一の細胞増殖因子であり、商品名はRegranex[®](Systagenix Wound Management, Inc. Gargrave, New Yorkshir, UK)として販売されている。Margolisらは、ベカブラルミン治療群では、創傷治癒の相対危険率で1.32倍、足切断危険率で0.65倍であると報告している³³⁾。ベカブラルミンは21例の無作為二重盲検対照試験で、腹部解離創にも有意に創傷治癒を促進しており³⁴⁾、放射線照射創でも有効であるとの報告がある³⁵⁾。

2 上皮細胞増殖因子(EGF)

EGFは当初マウス顎下腺から分離され、創傷部位では血小板、マクロファージによって主に産生されている。ケラチノサイト、線維芽細胞、その他の細胞表面のEGF受容体に結合し、細胞活性を認める。EGFはRNAやDNAの合成を刺激し、アミノ酸前駆体をタンパクへ誘導しつつ、有糸分裂する。

局所投与されたEGFは、ヒトでは良好な結果とあまり良好でない結果の2相性の結果が得られている。Cohenらは、二重盲検試験を健常ボランティアで実施し、躯幹の左右でEGF入りと対照のSSDクリームとの比較試験を17例で検討したところ、全例9日~19日で治癒し、2群間に統計学的有意差を認めなかった³⁶⁾。EGFの下腿潰瘍

の評価では、Falangaらが静脈潰瘍44例で無作為二重盲検対照試験を実施し、最長10週の治療期間で、EGF群で平均73%の縮小率、プラセボ対照群では33%の治療率を認めた。治療傾向は認められたものの、統計学的有意差を認めなかった³⁷⁾。さらに糖尿病性足病変への適応では、89例の交差試験で、当初、創のデブリードマン、必要に応じて抗菌薬を使用した後、ハイドロコロイドドレッシングなどで被覆し、治療開始後3週間で10%以上の治療効果を認めない場合、0.005%入りヒト組換え型EGFを一日2回使用した結果では、23例は通常治療で効果を認める一方、68例は最終的にEGF治療となり、そのうち76%が平均46日で治癒し、16例(18%)は治癒しなかった³⁸⁾。

3 線維芽細胞増殖因子(FGF)

FGFスーパーファミリーにはさまざまなアイソフォームがあり、KGFもFGFスーパーファミリーに含まれる。目下FGFスーパーファミリーは22種類あり、FGF-2すなわちbFGF(塩基性線維芽細胞増殖因子)が最も強力なアイソフォームである。FGF-2は走化遊走性を促進し、間葉系細胞の有糸分裂を刺激する。また、血管内皮細胞の走化遊走性と増殖を刺激し、血管新生に重要な因子である。主にケラチノサイトを刺激するアイソフォームはKGFである。

局所投与のbFGFは、無作為二重盲検対照試験で17例の糖尿病性足病変で検討しており、最初6週間の毎日投与、その後12週間の週2回投与では統計学的な有意差を認めなかった。わが国では、熱傷後の難治潰瘍³⁹⁾と植皮部位の質向上⁴⁰⁾に用いられている。bFGFと創傷の質改善については、小児II度熱傷創における主観評価の改善と、水分計による客観評価の改善を認めており⁴¹⁾、成人II度熱傷創においても水分計およびデュロメータ、キュートメータを用いた客観評価で有意な改善を示す⁴²⁾。さらに人工真皮との併用においても、主

観評価とともに水分計とデュロメータを用いた客観評価で有意に改善していることが報告されている⁴³⁾。

KGF-2も組換え型で生産されており、51例の静脈潰瘍における多施設無作為二重盲検平行対照試験では、通常の圧迫包帯に加えて、12週間対照また

は2種類用量のKGF-2が用いられた。対照またはKGF-2スプレー噴霧5分後に非固着性ガーゼと接着性の弾性被覆材を用いて実施し、KGF-2治療群では75%の治癒率を示したが、完全治癒までの比率は対照群と比較して有意差を認めていないため、さらに長期的の使用が必要と考えられている⁴⁴⁾。

参考文献

- 1) Klasen HL : Historical review of the use of silver in the treatment of burns. *Burns*, 26 : 117-130, 2000.
- 2) Sollman T : A Manual of Pharmacology and its Applications to Therapeutics and Toxicology, 6th ed, WB Saunders Company, Philadelphia and London, 1942.
- 3) Grier N : Silver and its compounds. Disinfection, Sterilization and Preservation. Block S (ed) 3rd ed, Lea & Febigre, Philadelphia, 375-389, 1983.
- 4) Halsted WS : The operative treatment of hernia. *Am J Med Sci*, 10 : 13-17, 1895.
- 5) Moyer CA, et al : Treatment of large human burns with 0.5% silver nitrate solution. *Arch Surg*, 90 : 812-867, 1965.
- 6) Nadworny PL, et al : Antimicrobial activity of nanocrystalline silver : the role of grain boundary atoms. 6th Alberta Biomedical Engineering Conference, Banff, AB, 21-23, 2005.
- 7) Ricketts CR, et al : Mechanism of prophylaxis by silver compounds against infection of burns. *Br Med J*, 2 : 444-446, 1970.
- 8) Carr HS, Wlodkowski TJ, Rosenkranz HS : Silver sulfadiazine : In vitro antibacterial activity. *Antimicrob Agents Chemother*, 4 : 585-587, 1973.
- 9) Berger TJ, et al : Antifungal properties of electrically generated metallic ions. *Antimicrob Agents Chemother*, 10 : 856-860, 1976.
- 10) Burrell RE, et al : Efficacy of silver-coated dressings as bacterial barriers in a rodent burn sepsis model. *Wounds : A compendium of clinical research and practice*, 11 : 64-71, 1999.
- 11) Heggors J, et al : Therapeutic efficacy of three silver dressings in an infected animal model. *J Burns Care Rehabil*, 26 : 53-56, 2005.
- 12) Gallant-Behm CL, et al : Comparison of in vitro disc diffusion and time kill-kinetic assays for the evaluation of antimicrobial wound dressing efficacy. *Wound Repair Regen*, 13 : 412-421, 2005.
- 13) Tredget EE, et al : A matched-pair, randomized study evaluation the efficacy and safety of Acticoat silver-coated dressing for the treatment of burn wounds. *J Burns Care Rehabil*, 19 : 531-537, 1998.
- 14) Doshi J, et al : Observation study of bone-anchored hearing aid infection rates using different post-operative dressings. *J Laryngol Otol*, 120 : 842-844, 2006.
- 15) Rustogi R, et al : The use of Acticoat in neonatal burns. *Burns*, 31 : 878-882, 2005.
- 16) Kirsner RS, Orsted H, Wright JB : Matrix metalloproteinases in normal and impaired wound healing : a potential role of nanocrystalline silver. *Wounds*, 13 : 4-12, 2002.
- 17) Nadworny PL, et al : Anti-inflammatory activity of nanocrystalline silver in a porcine contact dermatitis model. *Nanomedicine*, 4 : 241-251, 2008.
- 18) Demling RH, DeSanti L : The rate of re-epithelialization across meshed-skin grafts is increased with exposure to silver. *Burns*, 28 : 264-266, 2002.
- 19) Huang Y, et al : A randomized comparative trial between Acticoat and SD-Ag in the treatment of residual burn wounds, including safety analysis. *Burns*, 33 : 161-166, 2007.
- 20) Jorgenson B, et al : The silver-releasing foam dressing, contreet foam, promotes faster healing of critically colonised venous leg ulcers : a randomised, controlled, trial. *Int Wound J*, 2 : 64-73, 2005.
- 21) Munter KC, et al : Effect of a sustained silver-releasing dressing on ulcers with delayed healing : the CONOP study. *J Wound Care*, 15 : 199-106, 2006.

- 22) Humbert P, et al : Leg ulcers presenting local signs of infection : interest of Biatain® argent wound dressing. *Rev Francoph Geriatr Gerontol*, 13 : 185-192, 2006.
- 23) Meaume S, et al : Evaluation of a silver-releasing hydroalginate dressing in chronic wounds with signs of local infection. *J Wound Care*, 14 : 411-419, 2005.
- 24) Lazareth I, et al : The role of a silver releasing lipido-colloid contact layer in venous leg ulcers presenting inflammatory signs suggesting heavy bacterial colonization : results of randomized controlled study. *Wounds*, 20 : 158-166, 2008.
- 25) Bunwell PE : Topical negative pressure therapy in wound care. *J Wound Care*, 8 : 79-84, 1999.
- 26) Morykwas MJ, 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.
- 27) Mullner T, et al : The use of negative pressure to promote the healing of tissue defects : a clinical trial using the vacuum sealing technique. *Br J Plast Surg*, 50 : 194-199, 1997.
- 28) Jones SM, Banwell PE, Shakespeare PG : Interface dressings influence the delivery of topical negative-pressure therapy. *Plast Reconstr Surg*, 116 : 1023-1028, 2005.
- 29) Argenta LC, Morykwas MJ : Vacuum-assisted closure : a new methods for wound control and treatment : clinical experience. *Ann Plast Surg*, 38 : 563-576, 1997.
- 30) Lorenz HP, Longaker MT : Wound healing : repair biology and wound and scar treatment. *Plastic Surgery, Mathes SJ (ed)*, 2nd ed, Pp. Saunders, Philadelphia, 209-234, 2006.
- 31) Robson MC, et al : Platelet-derived growth factor BB for the treatment of chronic pressure ulcers. *Lancet*, 339 : 23-25, 1992.
- 32) Steed DL : Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. *J Vas Surg*, 21 : 71-78, 1995.
- 33) Margolis DJ, et al : Effectiveness of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Wound Repair Regen*, 13 : 531-536, 2005.
- 34) Shackelford DP, et al : Use of topical recombinant human platelet-derived growth factor BB in abdominal wound separation. *Am J Obstet Gynecol*, 186 : 701-704, 2002.
- 35) Hom DB, Manivel JC : Promoting healing with recombinant platelet-derived growth factor-BB in a previously irradiation problem wound. *Laryngoscope*, 113 : 1566-1571, 2003.
- 36) Cohen IK, et al : Topical application of epidermal growth factor onto partial-thickness wounds in human volunteers does not enhance reepithelialization. *Plast Reconstr Surg*, 96 : 251-254, 1995.
- 37) Falanga V, et al : Topical use of human recombinant epidermal growth factor (h-EGF) in venous ulcers. *J Dermatol Surg Oncol*, 18 : 604-606, 1992.
- 38) Hong JP, Jung HD, Kim YW : Recombinant human epidermal growth factor (EGF) to enhance healing fro diabetic foot ulcers. *Ann Plast Surg*, 56 : 394-398, 2006.
- 39) Muneuchi G, et al : Combined treatment using artificial dermis and basic fibroblast growth factor (bFGF) for intractable fingertip ulcers caused by atypical burn injuries. *Burns*, 31 : 514-517, 2005.
- 40) Akita S, et al : A basic fibroblast growth factor improved the quality of skin grafting in burn patients. *Burns*, 31 : 855-858, 2005.
- 41) Akita S, et al : The quality of pediatric burn scars is improved by early administration of basic fibroblast growth factor. *J Burn Care Res*, 27 : 333-338, 2006.
- 42) Akita S, et al : A basic fibroblast growth factor accelerates and improves 2nd degree burn wounds. *Wound Repair Regen*, 16 : 635-641, 2008.
- 43) Akita S, et al : A basic fibroblast growth factor improves lower extremity wound healing with a porcine-derived skin substitute. *J Trauma*, 64 : 809-815, 2008.
- 44) Robson MC, et al : Randomized trial of topically applied repifermin (recombinant human keratinocyte growth factor-2) to accelerate wound healing in venous ulcers. *Wound Repair Regen*, 9 : 347-352, 2001.

ケロイドと肥厚性癬痕の分類に関する考察

—第2回癬痕・ケロイド治療研究会のパネルディスカッションから判明したこと—

¹日本医科大学形成外科 ²長崎大学形成外科

小川 令¹ 秋田定伯²

はじめに

第2回癬痕・ケロイド治療研究会において、「ケロイドの分類」というパネルディスカッションが行われたが、ここにおいていくつかの興味深い事実が明らかとなったため、考察を加える。

従来の分類法

日本では従来から、ケロイドと肥厚性癬痕の分類として、三分類法もしくは二分類法が用いられてきた。三分類法とは真性ケロイド(特発性ケロイド)、癬痕ケロイド(仮性ケロイド)、肥厚性癬痕に分類するものであり、二分類法とはケロイドと肥厚性癬痕に分類するものである。大浦¹⁾は、ケロイドを1つとして考え、肥厚性癬痕を高度肥厚性癬痕と中等度・軽度肥厚性癬痕の2つに分類する、いわば別の三分類法を提唱した。よって、日本における従来の分類をまとめると、図1のようなになる。今回のパネルディスカッションから、図1のラインAは、体中の小さな瘡や原因不明でかつ創傷すべてがケロイドになって増大していく「真性ケロイド」(いわゆるケロイド体質と言われてきた要因を持っているであろうとされるもの)と、単発性のもも含め周辺の健全組織に浸潤していく軽度のケロイド、と非常に曖昧ではあるが区別できる。ラインBは、周辺の健全組織へ浸潤していくかどうか、周囲健全皮膚に発赤浸潤を認めるかどうか、というところで区分されてきたようである。ラインCに関しては今回のパネル

		ケロイド ←		→ 肥厚性癬痕	
		A	B	C	
		真性ケロイド	癬痕ケロイド	高度肥厚性癬痕	中等度・軽度肥厚性癬痕
三分類法		真性ケロイド	癬痕ケロイド		肥厚性癬痕
大浦の三分類法		ケロイド		高度肥厚性癬痕	中等度・軽度肥厚性癬痕
二分類法		ケロイド			肥厚性癬痕

図1. 従来のケロイドと肥厚性癬痕の分類法

ディスカッションではあまり触れられなかったが、大浦の分類によると、腫瘤状に隆起するか否か、というところで線引きができる。

今回のパネリストの発言およびフロアとの質疑応答より、いまだに各施設で全く別々の基準でケロイド・肥厚性癬痕を治療してきたことが改めて判明した。これは、1994年の時点ですで大浦が自身の著書²⁾で指摘していることであ

る。たとえば、ある施設では、ライン A をケロイドと肥厚性瘢痕を分ける基準として用いており、いわゆる真性ケロイドのみを「ケロイド」として扱っていた。すなわち瘢痕ケロイドを肥厚性瘢痕として扱ってきた施設もあったということである。著者らをはじめとして、ライン B を、絶対的な基準とは考えていないものの、便宜上ケロイドと肥厚性瘢痕の区別に用いてきた者も多いことが判明した。

しかし、病理学的な立場からは、硝子化を認める太い膠原線維が認められた時点でケロイドと判断する機会が多いと考えられ³⁾、ライン C がケロイドと肥厚性瘢痕を区分する基準となりうることを示唆された。

臨床上的分類の意義

今回のパネルディスカッションで判明したことは、図 1 のライン A, B, C の判別基準が非常に曖昧であり、各施設で独自の判断にもとづいて治療している場合が多いということである。実際の臨床ではいわゆる「ケロイド」と「肥厚性瘢痕」と「成熟瘢痕」が混在した病変を認めることも少なくない⁴⁾。臨床診断、病理診断、遺伝子診断などを組み合わせた総合的な診断方法が確立されていない現在、これらを詳細に分類することは治療上意義が少なく、正確な分類が不可能であると考えられた。よって、手術治療後の再発率を検討したり、各種治療における反応性を検討する場合、少なくともライン A と C は削除し、ケロイドと肥厚性瘢痕の区別が、健康皮膚に浸潤していくか否かであるとするライン B を残すことが、便宜上簡便で、許容されやすいかと思われる。しかし、健康皮膚への浸潤に関しては、一定の観察期間をおかないと判断できない場合があることが問題である。

病理学的な分類の意義

パネルディスカッションでも話題となったが、ケロイドや肥厚性瘢痕に、少なくとも顕微鏡レベルで判別しうる特異的な細胞(従来言われたことがあった「ケロイド細胞」)が存在しない、ということは重要である。海外の文献では

fibroproliferative disease (FPD) of skin として、ケロイド・肥厚性瘢痕を同様に扱っているものも見られる⁵⁾。少なくとも皮膚病理学的には、ケロイドと肥厚性瘢痕を区別しうるものが硝子化した太いコラーゲン線維だけだとすると、ケロイドと肥厚性瘢痕を 1 つの FPD として、その中のグレードによって症状が異なる、と考えるべきかもしれない。太いコラーゲン線維の割合は、病変部位の時間経過によっても、部位によっても異なるだろうし、そもそもケロイドと肥厚性瘢痕が明確に区別できないものである可能性も示唆された。

もちろん、ケロイドや肥厚性瘢痕から分離してきた線維芽細胞が、正常の真皮から採取した線維芽細胞と異なる性質を持つという文献は多く認められる⁶⁾。mRNA レベル、タンパクレベルでの異常が認められることは容易に推測できることである。しかも最近、ヒトのケロイド由来の線維芽細胞が、癌細胞の性質を持っているとする報告もあった⁷⁾。しかし、これらの多くは in vitro の研究であり、細胞培養の環境に大きく影響されるため、これらの結果がそのまま in vivo に反映されるかどうかは問題であり、今後の研究成果に期待したい。

もしケロイド・肥厚性瘢痕を FPD として、ひとまとめにして考えるのであれば、臨床的にこれらのグレードを決定する要因を検討せねばならない。これも今後の研究課題であろう。

まとめ

従来のケロイド・肥厚性瘢痕に対する分類法および、FPD としてこれらをひとまとめにした考え方を示した。今後の臨床的、病理学的双方の研究成果を期待しつつ、種々の分類法を検討し、日本から世界へ、新たな分類法を提唱する必要性が考えられた。

文 献

- 1) 大浦武彦:ケロイドと肥厚性瘢痕の定義ならびに分類. 形成外科, 36:265-274, 1993.
- 2) 大浦武彦編著:ケロイドと肥厚性瘢痕の治療.