

一方、骨髄由来 MSC の凝集・定着能についてはさまざまな研究で検討されているものの、MSC 特異的マーカーがないために、血中または組織内の内因性 MSC を追跡不可能である。*ex vivo* で細胞数を増幅したのちの骨髄由来 MSC を、致死量の放射線照射後のヒトの全身性に注入すると細胞の皮膚、小腸、肝、肺、胸腺、腎などのさまざまな臓器で長期間定着することが分かっている。骨髄 MSC は増殖能、分化能が強力であり、皮膚創傷への定着と治癒促進/再生を誘導すると考えられている。

### 3. 骨髄由来細胞と再生皮膚細胞

骨髄由来細胞は皮膚の細胞の大きな割合を占める<sup>6, 7, 13)</sup>。C57BL マウス骨髄を緑色蛍光蛋白 (EGFP) トランスジェニックマウス骨髄由来幹細胞 (BMSC) で再建したキメラモデルでの実験では<sup>6)</sup>、多くの EGFP 陽性骨髄由来細胞が正常皮膚に認められ、創傷治癒過程に積極的に関与していることが分かっている。さらに正常皮膚の EGFP 陽性骨髄由来細胞のうち 1/3 が CD45 陰性であり、紡錘形真皮線維芽細胞群のおよそ 15 ~ 20 % を占めるとされている。

マウス皮膚硬化症モデルに Green Fluorescent Protein (GFP) 陽性骨髄由来細胞を全身性に注入すると、正常皮膚細胞の中で 8.7 % が GFP 陽性細胞であり、GFP 陽性骨髄由来細胞は線維硬化部位での I 型コラーゲン発現の線維芽細胞様細胞に重要な割合を占め、がん移植における誘導線維硬化 59.7 %、切開誘導線維化の 32.2 % を占めており、そのうち CD45 陽性細胞も含まれる<sup>13)</sup>。

この結果から、骨髄由来細胞は炎症細胞制御に関与するばかりでなく、皮膚の、特に創傷治癒の線維芽細胞の発現と増殖を促進すると考えられる。骨髄由来細胞はケラチノサイト産生にも関連するとの報告もあり、EGFP 再構築マウスモデルを用いた EGFP 陽性骨髄由来細胞は表皮、毛包周辺に多数認められている<sup>6, 7)</sup>。ほかにも体毛が黒い致死量放射線照射後の C57BL マウスを用いた実験に Balb/C 白色体表由来 Flk 陽性骨髄由来幹細胞を移植すると、マウスは白色毛を再生し、白色体毛部位皮膚を用いた免疫組織、RT-PCR 法、細胞培養では細胞はドナー由来であった<sup>7)</sup>。

### 4. 骨髄由来幹細胞の皮膚構造と創傷治癒への関与

これまでに骨髄由来幹細胞は皮膚修復/再生に関与すると示唆されてきた<sup>3 - 8, 14)</sup>。骨髄由来細胞はいくつかの研究で皮膚表皮にみつけられている。骨髄由来表皮細胞は表皮内で増殖性を有し、幹細胞ニッシュである CD34 陽性毛包膨大部に局在する傾向があることが

知られている<sup>8)</sup>。さらに、表皮への骨髄細胞の動員は損傷皮膚で有意に多く認められ、骨髄由来ケラチノサイトは生体内で表皮再生が可能なコロニーを形成する。このコロニー形成能力は *in vitro* でも再現可能である。多くの研究が表皮での骨髄由来ケラチノサイトにとって分化能が重要であると結論づけている<sup>14, 15)</sup>。

Cre/lox システム、 $\beta$  ガラクトシダーゼを用いた EGFP 発現トランスジェニックマウスモデルでは、間葉系幹細胞を含めた骨髄由来細胞は皮膚表皮細胞、肝、肺に細胞融合することなく分化可能であった<sup>15)</sup>。MSC からケラチノサイトへの分化誘導は、*in vitro* の骨髄由来間葉系幹細胞と気道上皮の共培養で上皮への形質を示し、上皮系ケラチン発現を認めている<sup>16)</sup>。

骨髄由来 MSC のうち、皮膚に存在するものは表皮を発現調整する。真皮におけるケラチノサイトと間葉系細胞の相互インタラクションが皮膚の構造維持に不可欠であると報告されている。われわれは、ヒト MSC を隔壁二重培養にて血管内皮細胞や真皮線維芽細胞と比較し、MSC は、ケラチノサイトとの培養にて有意に走化遊走性を示した<sup>17)</sup>。骨髄由来 MSC、皮下脂肪前駆細胞、真皮線維芽細胞はおのの個別に表皮再生時のケラチノサイトに影響すると報告されている。皮膚再生モデルにおいて、ケラチノサイトと間葉系細胞を共培養すると、ケラチノサイトの生存率が向上し増殖を促進することが分かっており、骨髄由来 MSC は特に表皮の rete ridge 構造形成に関与し、IL-1/c-Jun 系情報伝達とは異なる経路を通じている。骨髄由来 MSC の特異的マーカーがないため、皮膚での発現量、生物学的意義は不明である。

骨髄の幹細胞では、ほかにどのような細胞が皮膚を構成するのか不明である。理論的には循環血中の EPC は皮膚の血管内皮細胞に関与すると思われるが、EGFP 陽性骨髄由来細胞では血管構造をつくることできていない。EPC は虚血組織の血管新生に関与することが分かっており<sup>2)</sup>、将来的には EGFP 陽性骨髄細胞の創傷治癒での新生血管への役割について、血管内皮特異的マーカーの検討が課題である。

### 5. 創傷治癒における骨髄由来線維細胞

骨髄由来幹細胞 (HSC, MSC, EPC を含む) は骨髄内細胞の有核細胞の中で 1 % 未満であり、末梢血中有核細胞においてはさらにその数は少ない。この少ない数を考慮して、骨髄由来幹細胞が他の細胞に分化する前に急速に増殖しない限り、創傷内で EGFP 陽性骨髄由来細胞の大部分を占めるとは考えられにくい<sup>6, 13)</sup>。

線維細胞 (Fibrocyte) は新たに発見された白血球分画であり末梢循環血中において炎症細胞として、さ

らに受傷部位に瞬時に侵入する。線維細胞はマウスの血中から移植後の創傷チャンパーへ急速かつ特異的な凝集細胞として同定された<sup>18)</sup>。線維細胞は末梢血中の0.1～0.5%を占めており、単核球と線維芽細胞様特徴をもち、I型コラーゲン、フィブロネクチン、CD11b、CD34、CD45を発現するが、CD14、CD3、CD10は発現しない。末梢血中、創傷部位、リモデリング組織中に存在する<sup>18)</sup>。線維細胞は骨髄を起源とし、創傷部位での筋線維芽細胞への関連が示唆されている。加えて、細胞外マトリクスの分泌、抗原呈示、サイトカイン産生、血管新生、創閉鎖などのさまざまな機序に関与すると考えられている<sup>18, 19)</sup>。例として、線維細胞はケモカイン受容体であるCCR5、CCR7、システイン-X-アミノ酸-システイン(CXCR4)を通じて損傷部位に急激に侵入し、I、III型コラーゲン、フィブロネクチンを産生し創傷治癒に関与する<sup>18, 19)</sup>。

線維細胞はCD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>Tリンパ細胞に抗原呈示し、遊走因子を分泌しつつ免疫反応を刺激する。さらに線維細胞は血管新生を*in vitro*、*in vivo*で誘導するとされている<sup>20)</sup>。また、 $\alpha$ 平滑筋細胞を介して創収縮に関与する<sup>19)</sup>。熱傷患者から末梢血単核細胞(PBMC)から線維細胞由来のI型コラーゲンおよびCD34陽性細胞を定量したところ、健常人では0.5%未満であるのに対して熱傷患者では、PBMCのうち10%近くまで増加した。線維細胞は分化課程のなかで徐々にCD34発現を失っていくので<sup>19)</sup>、創傷部位における線維細胞の正確な定量同定のためには安定した線維細胞マーカーが必要である。

そこで、熱傷患者と健常人由来の線維細胞培養において、線維細胞マーカーの白血球特異タンパク(Leukocyte-specific protein 1, LSP-1)を二次元電気泳動と分光分析特異解析にて同定した<sup>21)</sup>。LSP-1とI型コラーゲンC末端抗体による二重染色にて培養細胞と組織から線維細胞を検出した。さらに最近の研究で、熱傷患者由来の線維細胞が真皮線維芽細胞の機能を調整することが分かった。これらデータから、骨髄由来線維細胞は皮膚において周囲細胞と相互作用を有し、正常および肥厚性癬痕などの異常創傷治癒に重要な役割を有すると考えられる。

組織修復・リモデリングにおける骨髄由来間葉系幹細胞と線維細胞は相反的である。循環血中の線維細胞はプレオマイシン誘導性の肺炎症部位に定着し、線維芽細胞に分化し肺線維症の病態となる。対照的に、全身性の骨髄間葉系幹細胞の投与によりプレオマイシン誘導性肺炎症とコラーゲン沈着を抑制する。

## 6. 皮膚由来間葉系幹細胞と骨髄由来間葉系幹細胞を模倣する他の組織

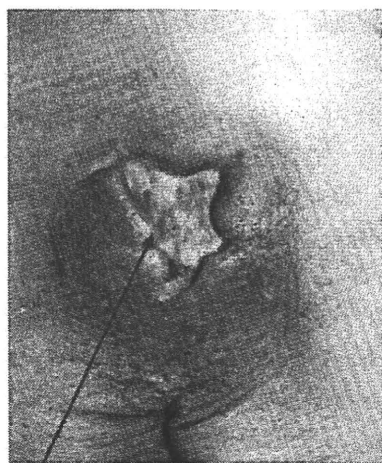
“間葉”は胎児の組織を包み込む疎な結合織であり、おもに中胚葉から成り、成人の大部分の結合織細胞を構成する。ヒト頭皮由来間葉系幹細胞様細胞はヒト間葉系幹細胞培地[Dulbecco's modified Eagle medium + 10% Fetal Bovine Serum (FBS)]へEpidermal Growth Factor (EGF)およびbasic Fibroblast Growth Factor (bFGF)補充ののち、限界希釈法でクローン細胞が単離可能となった。培養頭皮間葉系幹細胞は表面膜抗原のCD90、SH2、SH4、CD166、CD44、CD49d-eヒト白血球抗原Iを発現し、ヒト骨髄由来間葉系幹細胞と近似している。

非骨髄由来MSC起源のものは、単離方法の標準化や規格培地はないものの、すべて骨髄由来間葉系幹細胞と同様の膜表面マーカーを発現しており、脂肪由来幹細胞も同様である<sup>22)</sup>。骨髄由来MSCと他の組織由来MSCの相似性で問題となるものは、骨髄のMSCは成人臓器のあらゆる間葉系組織の修復と再生に構造上関与する。MSCは骨髄に定着し、全身的注入で多くの間葉系組織が出現する。さらに重要なことは、間葉系幹細胞様接着細胞として、骨髄由来間葉系幹細胞と同等の膜表面タンパク発現と分化能を有する細胞が臍帯血、胎児血中、G-CSFまたはGM-CSF(顆粒球単球コロニー刺激因子)投与後の成人血中から分離されている。これらは、一定の環境下に正常胎児あるいは成人血中に循環間葉系幹細胞の存在を示唆するものである。

## 7. 骨髄由来幹細胞と人工皮膚

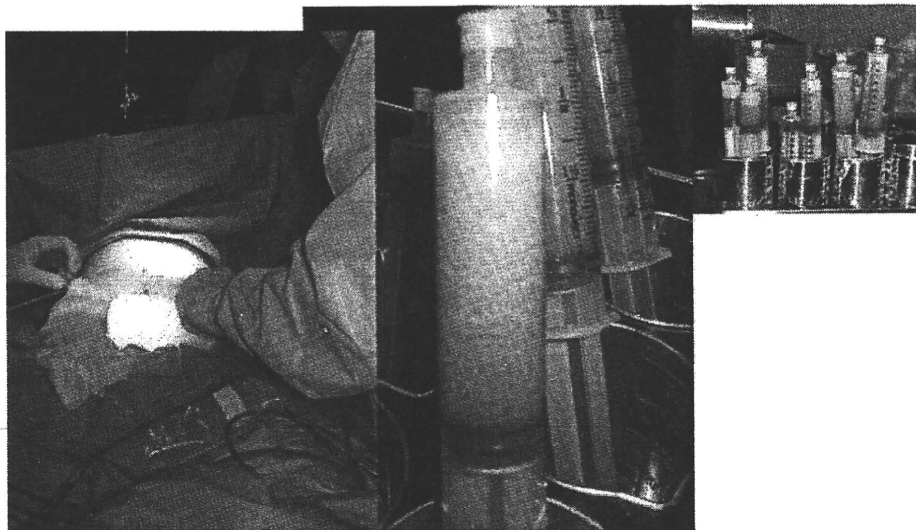
焼痂の早期切除と広範囲の皮膚欠損、熱傷部位の被覆は、救命と肥厚性癬痕発生を減少化させうる。自家皮膚移植の疼痛、癬痕、感染、さらにドナー部位治癒の問題から人工真皮が開発されてきた。人工真皮のなかには、豚皮を使用した一過性のもの、合成膜、同種皮膚、理想的永久人工真皮などがある。特に、細胞培養技術の発達と人工物技術の発展により、ケラチノサイトおよび線維芽細胞を含めた自家または同種人工真皮が開発されてきた。

同種由来のフィブリンや異種由来のコラーゲン、ヒアルロン酸マトリクスなども含まれる。理想的な人工皮膚には細胞外マトリクスの合成、リモデリング、ケラチノサイトの増殖と分化が可能な表皮を含むことが必要である。人工表皮培養は生検からの自家表皮により培養表皮を含み、広範囲欠損が永久に被覆可能となる。レシピエント部位からの真皮層への急速な血管開通が移植表皮の生存には最も重要である。しかし、人

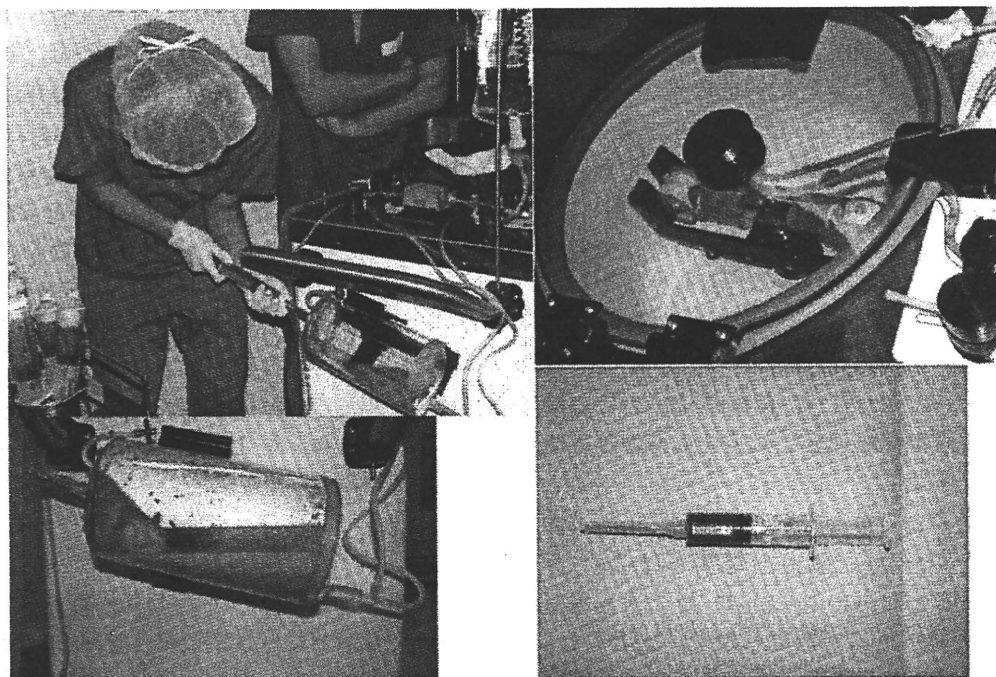


仙骨の露出

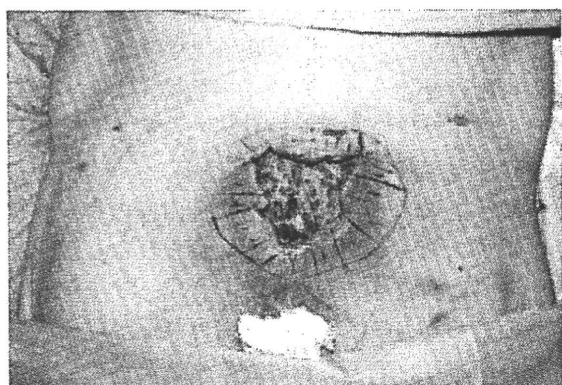
(a)



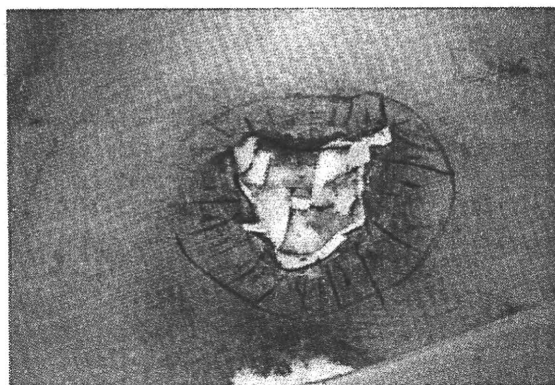
(b)



(c)



(d)



(e)

図 1

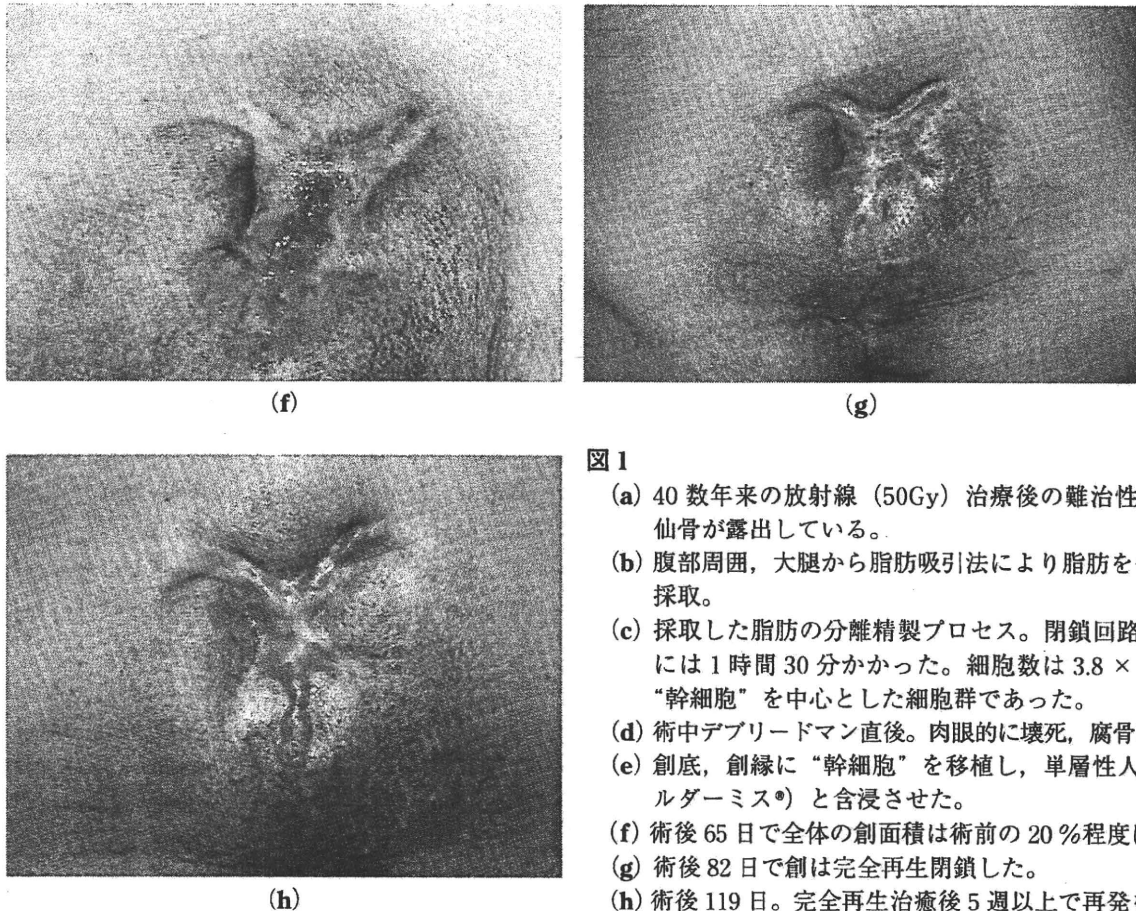


図 1

- (a) 40 数年来の放射線 (50Gy) 治療後の難治性潰瘍。一部仙骨が露出している。
- (b) 腹部周囲、大腿から脂肪吸引法により脂肪を合計 200 ml 採取。
- (c) 採取した脂肪の分離精製プロセス。閉鎖回路で分離精製には 1 時間 30 分かかった。細胞数は  $3.8 \times 10^7/5\text{ml}$  の“幹細胞”を中心とした細胞群であった。
- (d) 術中デブリードマン直後。肉眼的に壊死、腐骨は切除した。
- (e) 創底、創縁に“幹細胞”を移植し、単層性人工真皮 (テルダーミス®) と含浸させた。
- (f) 術後 65 日で全体の創面積は術前の 20% 程度に低下した。
- (g) 術後 82 日で創は完全再生閉鎖した。
- (h) 術後 119 日。完全再生治療後 5 週以上で再発を認めない。

工真皮の条件を改善するために種々のサイトカインを組み込んだりしたものの、ほとんど成功していない<sup>23)</sup>。そこで、骨髄由来幹細胞の皮膚再生臨床応用が検討されている。

骨髄由来幹細胞は多くの場合、周辺条件によって分化系列が決まることから、骨髄幹細胞と分化系列を含んだ細胞を混合した骨髄由来細胞を用いて実験した<sup>4)</sup>。GFP 陽性トランスジェニックマウス由来骨髄細胞を、胎生期 17.5 日のマウス胎児皮膚細胞との混合により、ヌードマウス背部皮膚欠損部位に移植すると 3 週間以内に皮膚と毛が完全に再生した。GFP 陽性細胞は表皮、毛包、脂腺および真皮に認められた。細胞局在と形態を免疫組織法により確認すると、骨髄由来細胞が表皮ケラチノサイト、脂腺、毛包表皮、樹状細胞、血管内皮細胞に分化していた<sup>4)</sup>。骨髄由来細胞の移植の際には病変部位は上皮化しておらず、シリコンチャンパーの除去に伴って皮膚周辺からの急速な上皮化を認めたことにより、骨髄由来幹細胞が生存して分化するためにはニッシュ細胞、他の皮膚細胞が必要と考えられた。しかし、本研究では、骨髄のどの幹細胞が皮膚を再生したのかは不明であった<sup>4)</sup>。

ヒト骨髄由来 MSC とブタ由来人工真皮を用いてヌ

ードラット全層欠損皮膚に移植したところ、創傷治癒の促進と、ラットと交差発現しないヒト由来パンサイトケラチンが移植表皮に認められ、ヒト骨髄由来 MSC がケラチノサイトに分化したと推測される<sup>3)</sup>。特に骨髄由来 MSC は *in vitro* でも表皮、皮膚付属器に一定条件下で分化可能である。

## 8. 脂肪由来幹細胞の創傷治癒・創傷治療への応用

脂肪由来幹細胞 (Adipose-Derived Stem cell, ADSC または Adipose-Derived Regenerative Cell, ADRC) は、細胞源として皮下脂肪を用いており、形成外科領域でも、美容外科をはじめ広く用いられてきた“脂肪移植”をより精製し、効率的に移植効率を高める目的で“幹細胞”、“前駆細胞”として臨床使用するものであり<sup>24)</sup>、乳房再建などの組織増大に用いられてきたが、難治性創傷にもその適応拡大が考慮され、実際の臨床例でも長期観察で有用性を認めている<sup>10)</sup>。仙骨の腐骨化を伴った仙尾骨部の 40 数年来の慢性放射性障害に対して、およそ 200ml の患者自身の皮下脂肪から抽出した  $3.8 \times 10^7/5\text{ml}$  の“幹細胞”を、デブリードマン後に人工真皮とともに移植すると、術後 82 日で完全再生治癒した (図 1)。今後さらに、作用

機序を含めた詳細な検討が待たれるものの、これまでの比較的侵襲の大きな手法と比較して、ドナー、再生方法ともに安全で効果的な再生方法であると考えられる。

### 結 論

血液は皮膚に可溶性成分のみをもたらすのではなく、細胞も供給し、動的に皮膚または他の組織を治癒させよう。骨髄由来細胞は炎症細胞や真皮内での間葉系細胞に関与するばかりでなく、表皮ケラチノサイトにも関与する。すなわち、骨髄由来細胞が皮膚へ分化誘導している。正常皮膚の構成に骨髄由来細胞が必要か、どの骨髄由来細胞または骨髄由来幹細胞にそのような働きがあるのかは不明である。骨髄由来幹細胞の創傷治癒における有用性はさらに研究が必要である。具体的には、骨髄由来 MSC がケラチノサイトに分化し上皮化し創閉鎖となるのか、検討を要する。創傷治癒、リモデリング、皮膚移植起源における骨髄由来 MSC と EPC の役割の研究は興味深い。

一方、骨髄由来幹細胞と細胞特性が近似した脂肪組織由来幹細胞はその量が豊富なため、培養過程を経ずに、精製した“幹細胞”を直接創傷治癒に用いることができ、非常に有効な治療方法である。

### 文 献

- 1) Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al : Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*, 2001; 410: 701-05.
- 2) Rafii S, Lyden D : Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration. *Nat Med*, 2003; 9: 702-12.
- 3) Noel D, Djouad F, Jorgense C : Regenerative medicine through mesenchymal stem cells for bone and cartilage repair. *Curr Opin Investig Drugs*, 2002; 3: 1000-4.
- 4) Kataoka K, Medina RJ, Kageyama T, et al : Participation of adult mouse bone marrow cells in reconstitution of skin. *Am J Pathol*, 2003; 163: 1227-31.
- 5) Nakagawa H, Akita S, Fukui M, et al : Human mesenchymal stem cells successfully improve skin-substitute wound healing. *Br J Dermatol*, 2005; 153: 29-36.
- 6) Fathke C, Wilson L, Hutter J, et al : Contribution of bone marrow-derived cells to skin: collagen deposition and wound repair. *Stem Cells*, 2004; 22: 812-22.
- 7) Deng W, Han Q, Liao L, et al : Engrafted bone marrow-derived flk- (1+) mesenchymal stem cells regenerate skin tissue. *Tissue Eng*, 2005; 11: 110-9.
- 8) Brittan M, Braun KM, Reynolds LE, et al : Bone marrow cells engraft within the epidermis and proliferate *in vivo* with no evidence of cell fusion. *J Pathol*, 2005; 205: 1-13.
- 9) Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, et al : Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell*, 2002; 13: 4279-95.
- 10) Akita S, Akino K, Hirano A, et al : Mesenchymal stem cell therapy for cutaneous radiation syndrome. *Health Phys*, in press.
- 11) Lagasse E, Connors H, Al Dhalimy M, et al : Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes *in vivo*. *Nat Med*, 2000; 6: 1229-34.
- 12) Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al : Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*, 1997; 275: 964-7.
- 13) Ishii G, Sangai T, Sugiyama K, et al : *In vivo* characterization of bone marrow-derived fibroblasts recruited into fibrotic lesions. *Stem Cells*, 2005; 23: 699-706.
- 14) Borue X, Lee S, Grove J, et al : Bone marrow-derived cells contribute to epithelial engraftment during wound healing. *Am J Pathol*, 2004; 165: 1767-72.
- 15) Harris RG, Herzog EL, Bruscia EM, et al : Lack of a fusion requirement for development of bone marrow-derived epithelia. *Science*, 2004; 305: 90-3.
- 16) Wang G, Bunnell BA, Painter RG, et al : Adult stem cells from bone marrow stroma differentiate into airway epithelial cells: potential therapy for cystic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005; 102: 186-91.
- 17) Akino K, Mineda T, Akita S : Early cellular changes of human mesenchymal stem cells and their interaction with other cell. *Wound Repair Regen*, 2005; 13: 434-40.
- 18) Bucala R, Spiegel LA, Chesney J, et al : Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. *Mol Med*, 1994; 1: 71-81.
- 19) Abe R, Donnelly SC, Peng T, et al : Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites. *J Immunol*, 2001; 166: 7556-7562.
- 20) Hartlapp I, Abe R, Saeed R, et al : Fibrocytes induce an angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and promote angiogenesis *in vivo*. *FASEB J*, 2001; 15: 2215-24.
- 21) Yang L, Scott PG, Dodd C, et al : Identification of

- fibrocytes in postburn hypertrophic scar. *Wound Repair Regen*, 2005; 13: 398-404.
- 22) Jeong JA, Hong SH, Gang EJ, et al : Differential gene expression profiling of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells by DNA microarray. *Stem Cells*, 2005; 23: 584-93.
- 23) Sahota PS, Burn JL, Brown NJ, et al : Approaches to improve angiogenesis in tissue-engineered skin. *Wound Repair Regen*, 2004; 12: 635-42.
- 24) Moseley TA, Zhu M, Hedrick HM : Adipose-derived stem cell and progenitor cells as fillers in plastic and reconstructive surgery. *Plast Reconstr Surg*, 2006; 118: 121-8.
- 23) Sahota PS, Burn JL, Brown NJ, et al : Approaches

## The Significance and Role of Stem Cells in Wound Healing and Wound Treatment

Sadanori Akita\*

\*Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Nagasaki University, Nagasaki, 852-8501

There are numerous methods to obtain and accelerate the formation of optimal scars at the end of the wound healing process. Stem cells are one of the therapeutic options in wound healing. ES cells and iPS cells are promising ; however, there are ethical problems in the associated clinical practice. Somatic stem cells have been studied and their clinical effectiveness has been investigated. Understanding the dynamism, expression pattern, proliferation and differentiation of stem cells will lead to clinically effective and optimal wound healing and treatment. Current research on the regeneration pattern of skin appendages is also discussed and a potential application is proposed.

In our clinical experience, adipose-derived stem cell therapy using a patient's own fat tissue can successfully treat intractable skin ulcers. There should be extensive investigations in this area.

**Key Words** : somatic stem cell, artificial dermis, skin appendages

---

# 熱傷

秋田定伯

長崎大学病院形成外科 講師

## はじめに

熱傷は流体・固形・高熱気体・火炎などによる外傷であり、受傷面積・深達度によって重傷度が規定される。さらに、乳幼児・老人では皮膚の発達が未完成であったり、非薄化したりしており、成人と比較してより重症化することも多い。わが国の産業構造の変化により産業災害は減少しつつあるものの、一方で高度情報化社会への適応障害

による自殺など自損傷害、独居老人の増加に伴う高齢者事故の多発・高度化、温熱家庭用電化製品などの普及による乳幼児の接触など小範囲の熱傷は依然として多く認められる。

本稿では、初期治療の重要性と専門医(形成外科医)への紹介について、基礎的な知識とともに対応法を解説する。

## I 熱傷深達度と範囲の推定

熱傷診断において最も重要な点は、熱傷の深達度(深さ)と、受傷(熱傷)範囲(面積)の同定である。

### 1 熱傷面積

熱傷面積の推定方法には、古典的に9の法則、5の法則、Lund and Browderの法則などがある。

9の法則は身体面積の9%を基本として、顔面・頭部・左右上肢を各々9%、体幹前面・後面・左右下肢を18%、陰部を1%として計算する。

9の法則を改良した5の法則では、乳幼児は頭部・顔面における比較面積が大きいため、①幼児、②小児、③成人で頭部・顔面面積を20%、15%、5%に配分し、さらに成人では体幹の1/2を15%、一側の下肢を20%とするが、幼児は各々を20%、10%、小児では20%、15%とするものである。

Lund and Browder法は、0、1、5、10、15歳、成人で身体面積を記載したものであり、より正確である。

プライマリ・ケアの診察においては、手掌法が推奨される。手掌法とは、患者本人の全指腹と手掌を1%の熱傷面積と推定し、熱傷受傷面積を計算するもので、緊急初診時などでの有用性は高い。

### 2 深達度(表1)

深達度では、紅斑・疼痛・びらん・水疱膜を認める場合にⅡ度熱傷とし、ニカワ状に硬化した白色光沢を呈する場合や疼痛の消失はⅢ度熱傷を推測させる。ただし、Ⅱ度熱傷のなかには浅達性Ⅱ度熱傷(superficial dermal burn: SDB)と深達性Ⅱ度熱傷(deep dermal burn: DDB)があり、熱傷初期には明確に判別しがたいこともある。

表1 熱傷深度の分類

熱傷深度	障害組織 (深達最下部)	外見	症状	予想治癒期間
I 度	表皮 (角質層)	紅斑 (血管拡張・充血)	疼痛, 熱感	数日
II 度	浅達性 (SDB)	水疱 (血管壁の透過性の亢進, 血漿の血管外への浸出)	強い疼痛 灼熱感 知覚鈍麻	およそ10日間
	深達性 (DDB)			3週間程度
III 度	真皮全般 皮下組織	壊死 (血管の破壊, 血管内の 血球破壊, 血流途絶)	無痛性	自然治癒なし 瘢痕拘縮

### 3 熱傷指数

熱傷指数(burn index: BI)は熱傷面積と熱傷深度を組み合わせた指標であり、「BI=Ⅲ度熱傷面積(%) + 1/2 × Ⅱ度熱傷面積(%)」で表現され、10以下で死亡率は数%, 30以上で死亡率50%, 70以上では90%以上の死亡率であるとされる。

さらに、熱傷の予後を推定する指数に熱傷予後指数(prognostic burn index: PBI)があるが、これは年齢 + BIとして計算され、120を超えた場合は致命的熱傷、100~120では救命が可能である

もののクリティカルな状態、80~100は重症熱傷で死亡例も認めるとされており、最近ではAPACHE (acute physiology, age, and chronic health evaluation) III scoreとの相関も報告されている<sup>1)</sup>。

#### 教訓

・熱傷の診断には熱傷面積と熱傷深度が重要であるが、深度については初期に区別がつきにくいことがある。

## II 熱傷の重傷度判定

熱傷深達度Ⅱ度以上で、成人では20%以上、高齢者・小児では10%以上の場合、骨折・多発外傷の合併、重要臓器の既往症、気道熱傷、顔面・

陰股部、60歳以上または5歳以下などが「重症」の臨床的指標となる。

## III 初期輸液の適応と開始時期

### 1 開始時期

熱傷に関する初期輸液は、成人例では総熱傷面積15%以上(小児では10%以上)で受傷初期からの輸液が望ましい。受傷後12時間以内に輸液開始された総熱傷面積50%以上の小児患者の検討によると、受傷後2時間以上経って輸液が開始された症例では、敗血症・急性腎不全・心停止の発生率が有意に高く<sup>2)</sup>、熱傷面積80%以上の重症小

児熱傷例の解析では、死亡例は生存例よりも受傷から輸液開始までの時間が有意に長い(各々2.2 ± 0.5時間, 0.6 ± 0.2時間)。回帰解析でも、受傷から輸液開始までの時間は死亡の有意な因子となっている<sup>3)</sup>。成人において、急性腎不全を発生した30%以上の症例対照研究では、生存例は死亡例よりも受傷~輸液開始までの時間が有意に短いと報告されている(各々1.7 ± 1.0時間, 4.4 ± 2.1時間)<sup>4)</sup>。



## 2 種類と輸液速度

受傷後24時間の初期輸液量は、乳酸リンゲル液で4mL/kg(体重)/総熱傷面積(%)に該当し、その際の尿量指標は概ね1mL/kg(体重)/時とする。意識レベルと尿量(40mL/時以上)を指標にして乳酸リンゲル液を1,800例に投与すると、70%の症例で3.7~4.3mL/kg(体重)/総熱傷面積(%)であったとしている<sup>5)</sup>。

輸液方法は、受傷後から最初の8時間に輸液計算式の1/2量を、次の16時間で残りの1/2を投与する。受傷後24時間以内は、通常アルブミンなどのコロイドを投与しない。

一般に、小児(とくに体重30kg未満)では体重当たりの輸液量よりも多くの輸液を必要とし、尿量は1mL/kg(体重)/時の維持を努める。また、気道熱傷合併例では多くの輸液量を必要とする。

## IV 初期局所療法

熱傷局所療法は、熱傷面積・深達度などの熱傷程度により適応が異なる。また、熱傷初期からの局所療法に使用するのか、「潰瘍」状態から有効なのかも明白でないことが多いものの、プライマリ・ケアで必要な情報について記載する。

### 1 III度熱傷

広範囲熱傷の場合は、壊死切除(necrectomy, debridement)と創閉鎖のための植皮術・皮弁形成術までの感染予防が中心となる。スルファジン銀クリーム使用群が死亡率を低下させ、ほかの抗菌薬使用群と比較して有意に細菌発育を抑制し、緑膿菌、ブドウ球菌、プロテウス、大腸菌、カンジダなどの検出率を低下させると報告されている。

小範囲熱傷では、壊死組織の脱落后の上皮化を期待する方法もあるが、多くは焼痂切除と創閉鎖・再建術を考慮する。とくに手指・眼瞼部・外耳などの特殊部位では、積極的な外科療法を初期から考慮すべきである。

### 2 II度熱傷

II度熱傷は、深達性II度熱傷と浅達性II度熱傷が混在する例や、初期に判別困難な例などが多くあり、臨床的な対応に苦慮することがある。

湿潤環境を基本とし、残存真皮・上皮成分からの「上皮化」を期待するため、外用剤または創傷被覆材の使用を考慮する。軟膏基剤は主にワセリン基剤とし、範囲・深達度により抗菌薬・ステロイドなど主剤を変更する。

小児深達性II度熱傷の管理は、小児皮膚構造の特性と安静・固定の難しさなどから、早期の手術療法を選択するか、保存的な上皮化を期待するか検討を要する。

最近の注目すべき方法として、II度熱傷では小児・成人例ともに初期からの細胞増殖因子(basic fibroblast growth factor: bFGF)の使用が、創治癒促進、瘢痕の性状改善に貢献するとの報告がある<sup>6,7)</sup>。

## V 自家培養皮膚移植

商業ベースでの自家培養表皮シート(cultured epithelial autografts: CEA)がわが国でも2007年に承認され、2009年1月から保険収載されている。CEAは表皮のみから構成されており、それ単独

では生着率は低いため、同種皮膚移植などを用いた事前の創面条件を準備する必要がある。また、保険適応に関しては、深達性II度熱傷創およびIII度熱傷創の合計受傷面積が、体表面積の30%以

上の熱傷の場合であって、創閉鎖を目的として使用した場合に、1患者当たり20枚を限度として算定するとあり、現実の広範囲熱傷の治療に適合しているとはいいがたい。

ほかに複合型培養皮膚(cultured skin substitute: CSS)も試みられているものの、信頼性は確立しておらず、今後の検討が必要と思われる<sup>8)</sup>。

## VI 特殊な熱傷

### 1 気道熱傷

気道熱傷の場合は一般的に生命予後が悪く、病脳期間も長期化する傾向があるため、初期の受傷状況の把握・臨床所見の観察が重要である。閉鎖空間での爆風・火炎を伴う熱傷の場合や、口腔・咽頭内にススが付着する場合、嗄声・ラ音を聴取する場合は気道熱傷を疑う必要がある。

気道熱傷を疑う場合は、ほかの熱傷面積や重症度にかかわらず、ただちに熱傷専門治療施設への搬送が望ましい。気道熱傷を疑った場合、専門施設では気管支ファイバーによる診察と気管内挿管によって、続発する可能性が高い上気道閉鎖症状へ対応することとなる。

#### 教訓

・気道熱傷を疑った場合は、熱傷面積やほかの重傷度の有無にかかわらず、重症と判断したほうがよい。

### 2 顔面・頭頸部熱傷

顔面・頭頸部は露出部であり、成人での体表面積は10%、乳幼児では15~20%である。熱傷の好発部位であり、保存療法で対処できる部分や、比較的早期に手術を必要とする部位が混在している。一般的には、血流が豊富なため上皮化しやすいが、眼瞼皮膚は非常に薄く、深達性Ⅱ度熱傷・Ⅲ度熱傷では拘縮をきたし、後に兔眼になりやすい。また、口唇は支持組織が弱く、口輪筋に囲まれているため、拘縮・開口制限などをきたしやすい。外耳は皮下組織が薄く、軟骨炎や遷延治癒な

どにより変形をきたすことがある。

#### 教訓

・顔面・頭頸部熱傷では、眼瞼、口唇周囲、外耳など、注意すべき部位が多い。

### 3 手指熱傷

受傷部位として最も頻度が高く、機能的な問題のみならず、露出部位であるため、整容的な視点からの対応が重要である。皮膚直下に腱・関節・血管・神経が存在しており、機能面からはそれら組織を十分に配慮した対応が必要である。

手指背側では皮膚が比較的薄く、直下に伸筋腱、関節などがあるため、深達性Ⅱ度熱傷・Ⅲ度熱傷では影響が及びやすい。一方、手掌・指腹部は角質層が厚くて伸展性に乏しく、さらに色素をもたない独特の構造を示す。一般に、手掌・指腹部の熱傷では、保存的治療により上皮化・治癒することが多い。

#### a. 減張(減圧)切開の必要性

手指を含め四肢の全周性のⅢ度熱傷では、緊急の減張(減圧)切開が必要となる。熱傷の焼痂により浮腫・腫脹が起り、神経拘扼・血管閉塞をきたし、神経麻痺・阻血・壊死が引き起こされるためであり、早期の処置が必要となる。

#### b. 初期治療と早期リハビリテーション

初期治療で手術療法が必要かどうかの判断が重要であり、Ⅲ度熱傷のみならず、指背・手背では深達性Ⅱ度熱傷でも手術適応となることが多い。植皮術などの手術は、手指の関節拘縮による

可動制限を防ぐ対策としても重要である。一方、乳幼児では明らかなⅢ度熱傷以外では保存的加療が原則である。

また、手指では熱傷創の管理、感染制御、浮腫軽減、関節可動域の確保を目的としてbulky dressingなどで良肢位、機能的肢位とし、挙上管理を基本とする。

さらに、拘縮・浮腫軽減には患者自身で早期から指の自動運動などのリハビリテーションの開始が重要である。

### 教訓

・手指熱傷の指背・手背では重篤化しやすく、初期から機能障害に対する配慮が必要であり、肢位、早期リハビリテーションなどを考慮した治療が重要である。

## 4 会陰部・肛門熱傷

生活様式の変化により、単独の受傷部位としては減少傾向にあるものの、広範囲熱傷の一部として依然として特殊部位にあげられる。

受傷直後のみならず、治癒後も瘢痕拘縮などにより、排便・排尿・分娩などへの重篤な影響を与えることがあるため、全身性の広範囲熱傷であっても、初期から正しく深達度評価と治療時期を検討する必要がある。

## 5 下肢熱傷

下肢は受傷しやすい部位であり、広範囲な受傷となることが多く、起立・歩行など運動障害を生じることもあり、創治癒とともに早期の歩行が重要である。高齢者では糖尿病、閉塞性動脈閉鎖症などの基礎疾患を有することも多く、それらの場合、創治癒は遷延し、それに伴って機能回復も遅れる。また、下腿前面・足背・趾背は皮膚・皮下組織が薄く、血流灌流障害をきたしやすく、難治性創(潰瘍)となることが多い。

## 6 低温熱傷

低温熱傷は、短時間の熱源への接触では問題とならない温度でも、接触時間が長いと起こる熱傷である。皮膚接触部位に圧迫・血流障害が存在すると局所的なうっ熱となりやすく、熱が停留し組織損傷が重篤化する。

冬季、寒冷地で使用する湯たんぽ、カイロ、ホットバック、電気毛布、温風ヒーターなどで報告されている。

受傷初期の外部皮膚所見では軽度に見えがちであるが、損傷が深部に及んでいることが多く、時間とともに壊死・損傷部位が明確になってくる。視診では正しい深度判定をしにくい。認知症の高齢者では広範囲の低温熱傷を認めることもあり、十分な問診と受傷状況の確認が必要である。

## 7 化学熱傷

化学熱傷の特徴は、通常の熱傷が熱源による組織損傷であるのに対して、作用した化学物質が除去・中和されるまでは組織と反応し、完全に消費・代謝・分解吸収されるまで長時間にわたり継続するものであり、酸では2時間、アルカリでは6時間作用する。さらに全身的な中毒症状を呈するものもあり、硫酸、フッ化水素酸、リン酸などでは低カルシウム血を引き起こし、タンニン酸、蟻酸、ピクリン酸、リン酸では肝・腎障害を生じる。フェノール、ガソリン、灯油では、皮膚損傷は軽度であっても、経皮的吸収により全身中毒症状を引き起こすことがある。

## 8 電撃傷

労働災害では交流(50 Hz, 60 Hz)の高電圧(6.6 kV以上)による損傷である。外見はⅢ度であるが、損傷部位は筋肉への通電による挫滅症候群で、20kV以上の感電では大きな電気火花(arc)による火炎熱傷(flame burn)となることが多い。低電圧(100V, 200V)では小範囲に留まるが、低電圧

(200V)であっても心室細動により感電死となる  
ことがある。

## 9 凍傷

凍傷は、氷点下の寒冷刺激に皮膚が曝露し、手  
指・足趾・耳介など末梢露出部位組織が損傷を  
受ける。冬季登山事故、寒冷地での遭難、液体  
ガスなどの事故によることが多い。

凍傷の発生メカニズムは通常熱傷とは異なり、  
環境温度・皮膚表面温度などの外的因子と、年  
齢・栄養状態・血管病変程度・薬物投与の有無  
など内的因子の両方が、重症度を規定する。

## 10 放射線障害

放射線による皮膚障害は、紅斑・水疱・腫脹  
などの急性皮膚炎、色素沈着・毛細血管拡張・  
萎縮・角質増生・潰瘍形成・脱毛・爪の成長停  
止などの慢性皮膚障害、さらに皮膚がんなどの発  
生があげられる。

放射線皮膚障害の原因として、医療放射線によ  
るものでは、診断・治療目的に放射線の有用性を

認める場合の使用によるものであり、局所に限局  
性であることが多い。一方、原子力災害、放射線  
事故、放射線・核テロによるものでは、皮膚病変  
以外の全身症状を伴うことが多く、除染作業も検  
討する必要がある。

初期治療として抗炎症作用を有する軟膏などを  
考慮するが、皰疹を含む軟膏・クリーム(亜鉛華  
軟膏、スルファジン銀クリームなど)は散乱線を  
増加させ、皮膚炎を悪化させてしまうことがある。  
感染を危惧する場合は、生理的食塩水と疼痛刺激  
のない消毒液での洗浄、鎮痛薬使用を考慮する。

原子力災害・放射線事故・テロなど緊急被曝  
時には汚染部のサーベイランスを実施し、生理的  
食塩水などでの洗浄を含めた創処置を行う。除染  
が必要な体表面汚染、内部被曝では、二次被曝  
医療機関および三次被曝医療機関などと連携し治  
療を図る。

慢性化した放射線障害部位での難治性障害で  
は、患者の自家脂肪組織由来幹細胞を用いた治療  
方法なども開発されている<sup>9)</sup>。

## 参考文献

- 1) Tanaka Y, Shimizu M, Hirabayashi H: Acute physiology, age, and chronic health evaluation (APACHE) III score is an alternative efficient predictor of mortality in burn patients. *Burns*, 33: 316-320, 2007.
- 2) Barrow RE, Jeschke MG, Herndon DN: Early fluid resuscitation improves outcomes in severely burned children. *Resuscitation*, 45: 91-96, 2000.
- 3) Wolf SE, Rose JK, Desai MH, et al: Mortality determinants in massive pediatric burns. An analysis of 103 children with > or = 80% TBSA burns (> or = 70% full-thickness). *Ann Surg*, 225: 554-565, 1997.
- 4) Chrysopoulou MT, Jeschke MG, Dziewulski P, et al: Acute renal dysfunction in severely burned adults. *J Trauma*, 46: 141-144, 1999.
- 5) Baxter CR: Problems and complications of burn shock resuscitation. *Surg Clin North Am*, 58: 1313-1322, 1978.
- 6) Akita S, Akino K, Imaizumi T, et al: The quality of pediatric burn scars improved by early administration of basic fibroblast growth factor. *J Burn Care Res*, 27: 333-338, 2006.
- 7) Akita S, Akino K, Imaizumi T, et al: Basic fibroblast growth factor accelerates and improves second-degree burn wound healing. *Wound Repair Regen*, 16: 635-641, 2008.
- 8) MacNeil S: Progress and opportunities for tissue-engineered skin. *Nature*, 445: 874-880, 2007.
- 9) Akita S, Akino K, Hirano A, et al: Mesenchymal stem cell therapy for cutaneous radiation syndrome. *Health Phys* (in press).

長崎大学病院 形成外科

〒852-8501

長崎市 坂本1丁目7番1号

電話番号 095-819-7327

