

## 創傷被覆材の選択

森口 隆彦, 光嶋 勲, 大槻 真澄, 千葉 容子, 佐原慶一郎, 山本 雅之

創傷被覆材は熱傷, 外傷, 褥瘡や遊離植皮術後の採皮部の創傷治癒を側面から援助するのに有用な治療材である。

日常私たちが用いている創傷被覆材は, 生体組織から作られたもの, 高分子化合物を応用したものおよびそれら2つを合わせもったものと, おおきく3つに区分できる。

よく言われるごとく, 一つの創傷被覆材ですべての創を治癒させることは困難である。それらの利点欠点を知り, 創面に応じた創傷被覆材を選択する必要がある。ここでは創傷治癒に対する私たちの治療方針と創傷被覆材の適用につき述べる。(平成7年12月26日採用)

### Selection of Biological Dressings

Takahiko MORIGUCHI, Isao KOSHIMA, Masumi OHTSUKI,  
Yoko CHIBA, Keiichiro SAHARA and Masayuki YAMAMOTO

Biological dressings are useful in the management of burn wounds, traumatic injury, pressure sores and donor sites of skin graft patients.

We reviewed the literature on biological dressings according to the structural bases and purposes of our clinical use.

Biological dressings may be classified as: (1) biologic skin substitutes, (2) biosynthetic skin, or (3) synthetic material.

It is difficult to achieve perfect wound healing with only one material. We should select a material or materials after learning about the good point or shortcomings of biological dressings. (Accepted on December 26, 1995) *Kawasaki Igakkaishi* 21(4): 287-296, 1995

**Key Words** ① Biological dressing ② Wound healing  
③ Collagen ④ Cytokine

### はじめに

熱傷や外傷後の創面を感染から防止し, 疼痛を緩和し, 体液の喪失を抑制し, もって創傷治癒の促進をはかるための創傷被覆材が開発され

て以来, 様々な製品が研究され臨床に応用されてきた。よく言われるごとく, 一つの創傷被覆材ですべての創面を効果的に治療することは困難である。

創傷被覆材には, それぞれの特徴があるため, よく利点, 欠点を熟知し, 創面の状態に合わせ

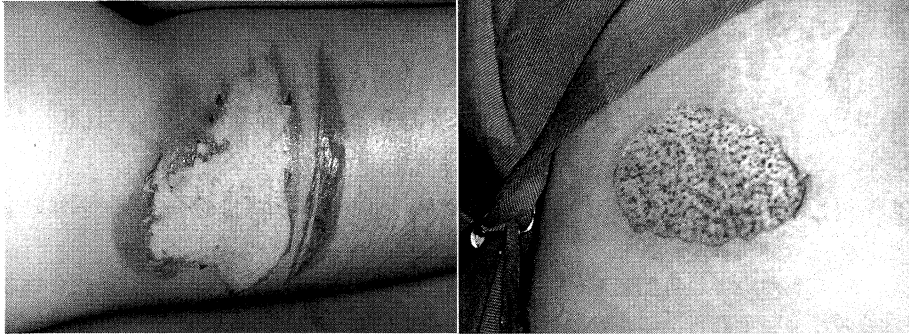


Fig. 1. Superficial wound left : superficial dermal burn right : donor site (10/1000 inch) in free skin graft.

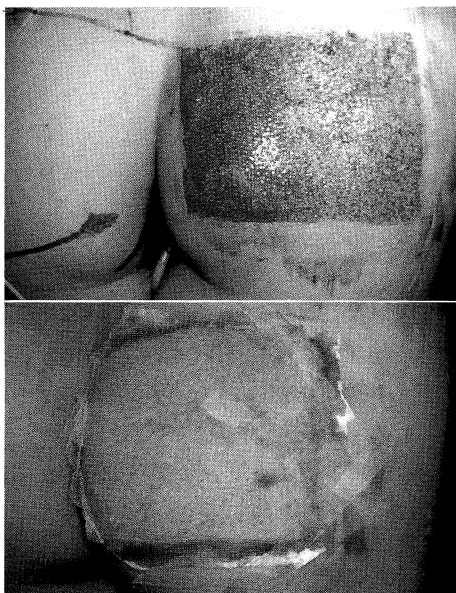


Fig. 2. Alloask-D on donor site of the free skin graft.  
upper : right after operation  
lower : 4 days after operation

た被覆材を選択する必要がある。ここでは日常用いられている創傷被覆材の適用につき、われわれの方針を述べ、分類、特徴、適応ならびに最近の動向について考察したい。

### 私たちの治療方針

#### 1. 浅い創

浅い2度熱傷や薄い採皮創の創面は、典型的

な創傷治癒過程をたどり、表皮は2週間以内に形成される(Fig. 1)。肥厚性瘢痕化する危険性はないため、ここでの治療の目的は止血、鎮痛が主になる。

#### 1) 凍結乾燥豚皮 (アロアスク®, アロアスクD®)

創傷被覆材としては最も早くに市場にでてきたもので、今もその有用性は変わらない。生理的食塩水で軟化しやすく、疼痛の緩和に効果的で、上皮形成も早い。現在は凍結乾燥豚皮 (アロアスクD®) のみ用いている (Fig. 2)。

#### 2) コラーゲン膜 (メイパック®)

保存性もよく、使いやすく鎮痛効果もあるが、融解しやすいため全層皮膚欠損創よりもむしろ、浅い創に適している。

#### 3) キチン膜 (ベスキチン®, ベスキチンW®)

特徴は使いやすく、止血効果、鎮痛効果が大きく、浅い2度熱傷や採皮創に適している。最近発売された線状、多孔性キチン膜 (ベスキチンW®) は深い皮膚欠損創にも効果的である。ただ、使用開始初期は浸出液が多く、黄緑色を呈するため、一見、緑膿菌感染を思わせるという欠点がある (Fig. 3)。

#### 4) ポリウレタンフィルム (オプサイトウond®, バイオクルーシブ®, テガダーム®)

皮膚採皮創に用いられるポリウレタン・フィルムで、すみやかな表皮形成が認められる (Fig. 4)。

#### 2. 二度熱傷, 外傷創

2度の深い熱傷創や深い採皮創では、創傷治

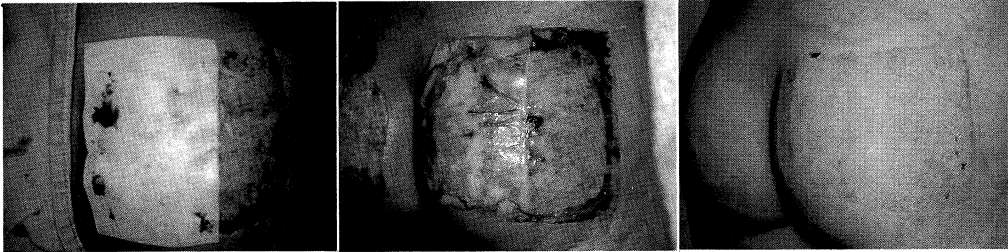


Fig. 3. Aeschtin and Meipack on donor site of free skin graft  
left : just after operation left : Beschitin right : Meipack  
middle : 6 days after operation  
right : 3 weeks after operation

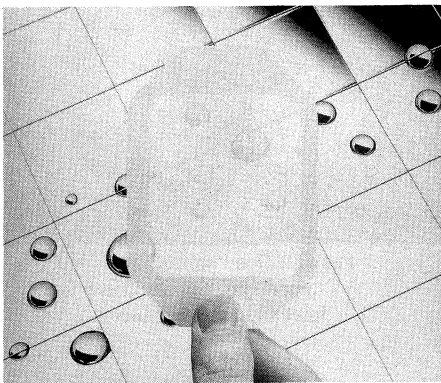


Fig. 4. Tegaderm®

癒後の肥厚性癒痕化が危惧されるため、一刻も早い表皮形成が望まれる。ここでの治療の目的は、止血、鎮痛、浸出液の軽減、すみやかな炎症反応の経過、感染予防などである (Fig. 5)。

- 1) 生体材料プラス合成材料 (バイオブレン®, ウレザックC®)

優れた密着性を有し、疼痛を緩和し、創傷治癒を促進する。バイオブレン®はナイロンファブリックが新生上皮に取り囲まれ、剝離しにくくなるため浅い創面には不応である。

- 2) ハイドロコロイド (デュオアクティブ®, テガソープ®, アクチダームS®, コンフィールド®, レミダーム®)

創面との間にゲル状物質を形成し、創面を湿潤状態に保ち、肉芽形成、表皮再生を促進させるもので、テガソープ®は酸素や水蒸気は透過させるが、水や細菌の進入は防止する構造になっている (Fig. 6)。デュオアクティブド

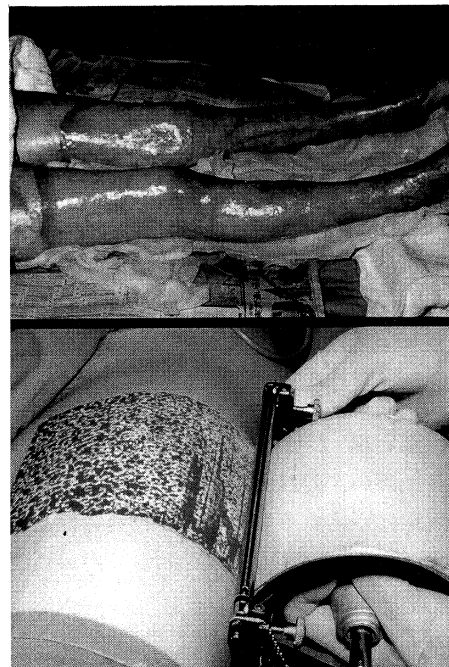


Fig. 5. Middle thickness wound  
upper : deep dermal burn  
lower : donor site of middle thickness skin graft

レッシング®では、大気中の酸素は遮断され、創部への酸素と栄養補給は、むしろ血液からの供給に頼っている。

- 3) アルギン酸塩繊維 (カルトスタット®)

創面に接触すると、血液、体液を吸収しゲル状となり、内部に体液を濃縮保持しつつ創面を保護する作用を有する。適度の温度や湿度を保つため、肉芽や表皮の形成促進や疼痛緩和に効果的で、とくに止血作用に富んでいる (Fig. 7)。

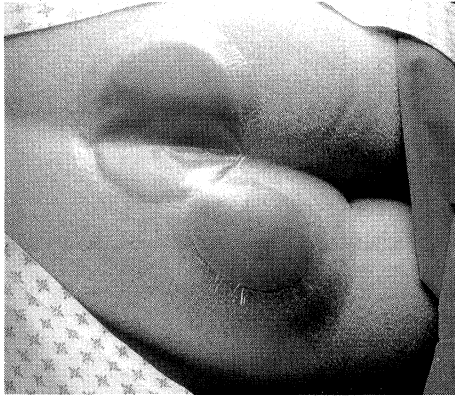


Fig. 6. Tegasorb®

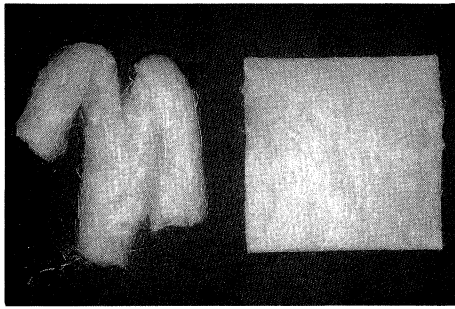


Fig. 7. Kaltostat®



Fig. 8. Deep wound  
upper : heat press injury  
lower : lower leg ulcer

### 3. 深い創

さらに深い3度熱傷や下腿潰瘍では、創傷治癒が大幅に遅延するため、壊死物質の除去、感染防止、新鮮な肉芽の形成などが治療の目的となる (Fig. 8)。

#### 1)人工真皮(ペルナック®, テルダームス®)

アシカによる下腿の深い3度熱傷に対しペルナック®を用いた。貼付後2~3週間して表層のシリコンを除去し、その上に薄い遊離植皮を行ったが、術後は移植部の陥凹もなく、機能的にも整容的にも満足でき、患皮膚部の瘢痕もほとんど目立たなかった。

#### 4. 感染創

感染した創は、洗浄(機能水, 生理的食塩水などで)後、軟膏療法を行い、細菌が消滅した後、前述の創傷被覆材を用いる。感染のある場合、原則的には創傷被覆材の適応はない。細菌では抗菌剤を含んだ薬剤徐放性被覆材も開発されているが、まだ使用した経験はない。

### 植皮術の有用性実験

家兎の背部に皮膚欠損創を作成し、ガーゼのみで被覆した部位と同種植皮を行った部位の創傷治癒過程を追及した (Fig. 9)。経時的にコラーゲンの生成量をハイドロキシプロリンを指標として測定した<sup>1)</sup>。

創面をガーゼのみでカバーした部位では、約3週間後にコラーゲン合成のピークが見られた。それに対し同種植皮を行った創面では、術後1週間で、コラーゲン生成のピークがあり、その後は徐々に減少した (Fig. 10)。このことから、良好な創傷治癒過程では、早くからコラーゲンの合成、分泌が始まることが示唆された。

### 考 察

#### 1. 創傷治癒のプロセス

創面では創傷治癒の機序が開始され、数多くの細胞が出現してくる (Fig. 11)。出血期、炎

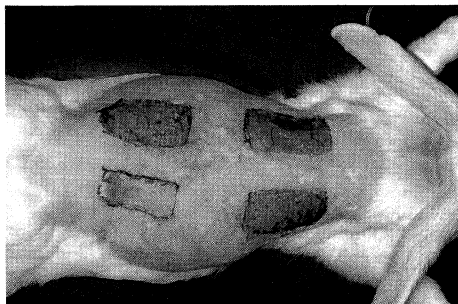


Fig. 9. Raw surface areas of the dorsum of rabbit (thickness : 25/1000 inch)

症期, 合成期には, 血小板, マクロファージ, 線維芽細胞という各々の主役達が, 他のものの影響を受けながらも, 生体にとって最も都合の良い方向に創の治療を誘導していると考えられている. 初期には, 血小板由来のサイトカイン (TGF $\beta$ , PDGF)の活躍が目され, これらが炎症細胞を刺激し, 各種白血球から, さらなるサイトカインが分泌されることになる<sup>2)</sup>.

1) マクロファージの働き

創傷治癒のメカニズムが進行すると, あらゆ

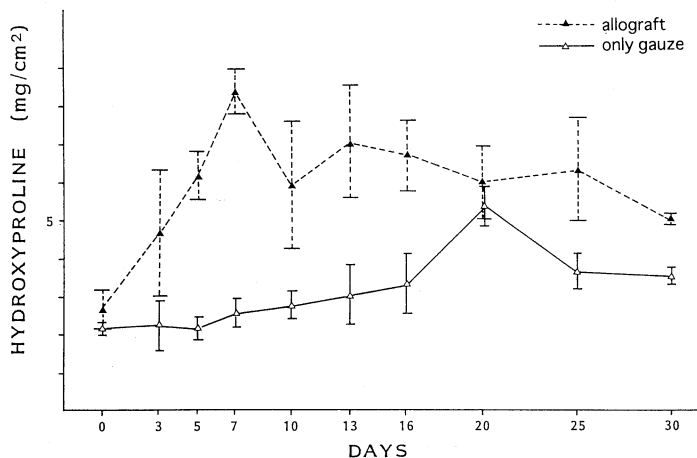


Fig. 10. Hydroxyproline content in wound collagen

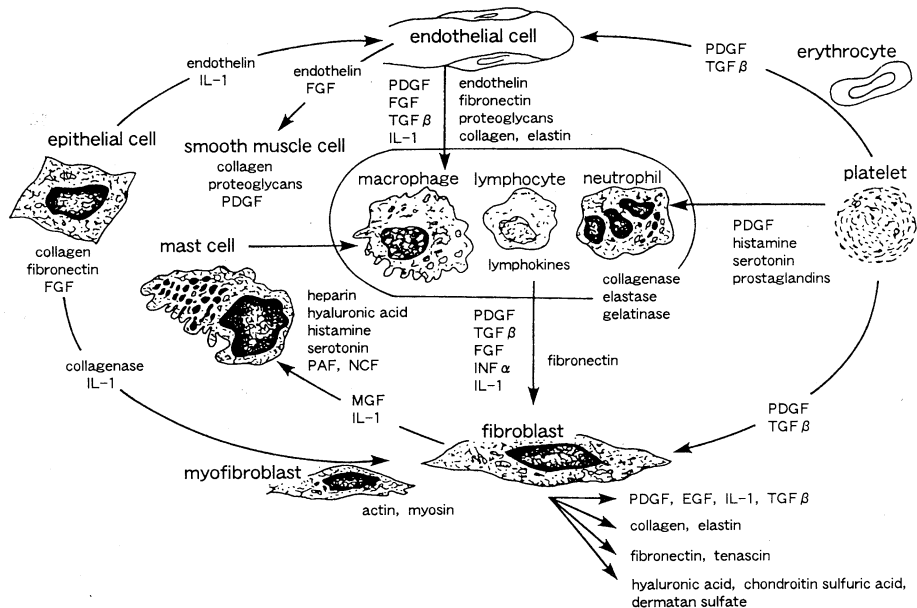


Fig. 11. Many cells in wound healing mechanism

る方面から刺激を受けたマクロファージが、線維芽細胞を刺激し、コラーゲン線維の合成、分泌を行う(Fig. 12)<sup>3)</sup>。

2) 線維芽細胞の働き

創傷治癒が進み、合成、修復期になると、線維芽細胞の働きも活発になり、良性肉芽の形成、創面の収縮とともに上皮が形成されてくる。線維芽細胞は、血小板やマクロファージからの成長因子にコントロールされ、各種サイトカインを分泌し(PDGF, EGF, IL-1, TGFβなど)、また、多くの細胞外マトリックス(コラーゲン, エラスチン, フィブロンectin, テネイシン, ヒアルロン酸, コンドロイチン硫酸, デルマトン硫酸など)を合成、分泌する。その中でもコラーゲンが修復の主人公である。

創傷治癒後の創が肥厚性瘢痕化するメカニズムは多面的である。線維芽細胞から分泌された幼弱なコラーゲンは最初是不安定で、溶解され易く、架橋も少ない。不安定なコラーゲンは安定化を求める方策として、さらに幼弱なコラーゲン(タイプIIIコラーゲン)を求め、それに応じて、線維芽細胞はコラーゲンを生合成する。また、他の方策として、コラーゲン内やコラーゲン間に架橋を形成し不溶性となり安定化してゆく(Fig. 13)。その結果として、結合組織内にコラーゲンが蓄積し肥厚性瘢痕となってゆく<sup>4)</sup>。コラーゲンが架橋を有し、安定なものになると(タイプIコラーゲン)線維芽細胞の働きも低下してくる。

また上皮形成が終了すると、上皮細胞からのフィードバック機構により、コラーゲンの合成が停止するらしい。表皮形成が遅延すればするほど肥厚性瘢痕化するのはそのためである。創傷被覆材は、こういった創傷治癒のメカニズムを側面から応援することになる。

2. 創傷被覆材の分類

創傷被覆材を大別すると、生体組織を材料に

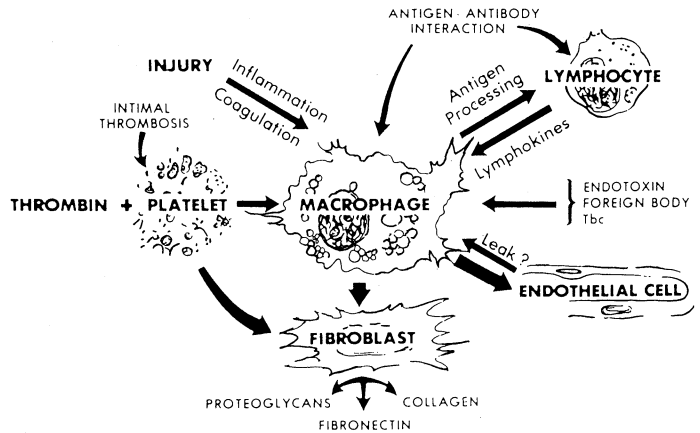


Fig. 12. Remarkable function of macrophage<sup>3)</sup>

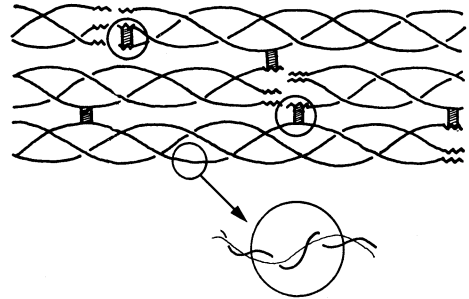


Fig. 13. Crosslinks in collagen

したもの(biologic skin substitute)、高分子化学を応用した合成材料(synthetic material)、およびそれらの両者を混在したもの(biosynthetic skin substitute)に分類できる。

1) 生体材料

生体材料としては、異種皮膚、同種皮膚、人工真皮を含めたコラーゲン製品、キチン膜、フィブリン膜<sup>5),6)</sup>などが挙げられる。

a. 皮膚移植

最近、創傷被覆材としての皮膚移植に関する多くの研究が発表されている<sup>7)</sup>。皮膚移植は大きく異種植皮と同種植皮に区分でき、さらに培養法によるものと、本来の組織構築を維持しているものとに区分できる。

培養細胞を種々の材料にコーティングし、創傷被覆材として用いた報告は数多くある<sup>8),9)</sup>。猪口らは<sup>10)</sup>、ひと表皮細胞と真皮細胞を培養し、

フィブリンシートを用いてマウスの背部に移植を行い、田辺らは<sup>11)</sup>凍結培養表皮をコラーゲン膜と併用して用い、また凍結同種培養表皮をポリウレタンフォームと併用した臨床応用も見られる。山下らは<sup>12)</sup>培養線維芽細胞をコラーゲンスポンジに組み込み、複合培養真皮シートとして報告した。さらにバイクリルメッシュ上で培養した、製品名「ダーマグラフト®」も販売されている<sup>13)</sup>。

高見らは組織構築を維持した真皮マトリックスの無細胞化したものを、ラット間の同種移植として実験を行っており<sup>14)</sup>、平瀬らは<sup>15)</sup>凍結保存同種移植に関する数多くの研究を発表している。

b. スキンバンク

ひとの同種皮膚は優れた創傷被覆材である。そのためのスキンバンクネットワークがわが国でも地域毎に形成されつつあり、日本熱傷学会でも、これに関する報告が多くみられる。その中でも、同種皮膚の viability に関する報告が最も多く、さらにその手技についての統一化の必要性、その他、皮膚提供についての問題点なども討論されている。

c. 人工真皮

Yannas, Burke ら<sup>16),17)</sup>により開発された人工真皮は、材料が生体組織におき変わるという点で、今までの創傷被覆材とは全く異なった製品である。人工真皮には、高い密着性、感染に対する抵抗性、速やかな血行化による高い生着率、低い抗原性、吸収分解に対する抵抗性、および培養表皮との高い親和性などが要求される<sup>14)</sup>。

コラーゲンの面を表皮欠損側に貼付すると、コラーゲン内に線維芽細胞が入り込み、創部の厚さを増す。2～3週間後、表層の薄いシリコン膜を剥がし、薄い遊離植皮術を行う (Fig. 14)。

小範囲の骨や腱の露出した深い創や、陥凹した創面に有効で、患皮膚の瘢痕が目立たないことが利点である<sup>18),19)</sup>。

d. 凍結乾燥豚皮

同種移植、異種移植その他羊膜などの創傷被覆材の代用として、常時使用できる凍結乾燥豚皮は有用なものである。開発当初は表皮部分を含んだ製品であった<sup>20),21)</sup>。創に対する密着性が悪く、柔軟化に時間がかかり、表裏の区分がつきにくいなどの理由から、真皮成分のみの被覆材が開発された<sup>1),22)</sup>。

現在でも信頼性のある創傷被覆材として使用されている。

e. コラーゲン膜

生体材料としてのコラーゲン膜は、ウシの真皮から精製され、抗原性のあるテロペプチド部を除去したものである<sup>23),24)</sup>。

f. キチン膜

キチン膜はカニの甲羅から抽出されたもので、生体材料としての特性として、止血効果、生体分解性、創傷治癒促進効果、低抗原性、免疫賦活作用を有する<sup>25)</sup>。

2) 生体材料と合成材料

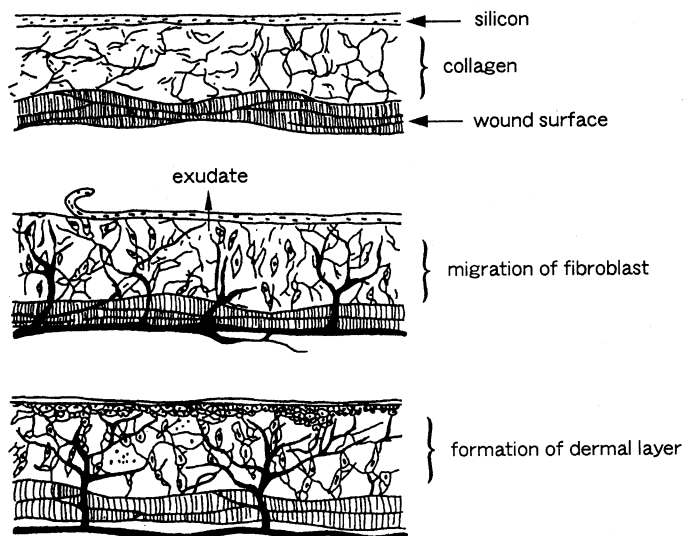


Fig. 14. Wound healing mechanism by artificial skin

バイオペレン®は上層の薄い有孔性のシリコン膜と下層のループ状のナイロン繊維からなる被覆材にコラーゲンが結合されたもので、有孔性のシリコン膜は、不感蒸泄を調節し、浸出液の貯留を防ぐとともに、抗菌剤の通過にも好都合である (Fig. 15).

コラーゲンを結合しているため、生体との親和性もある<sup>26)</sup>。また豚皮膚には劣るが、優れた水分蒸発抑制効果を持っている (Fig. 16)<sup>27)</sup>。

### 3) 合成材料

合成材料はガーゼ類、ポリウレタンフィルム、ポリウレタンフォーム、バイドロコロイド、ハイドロゲル、アルギン酸塩不織布、薬剤徐放性被覆材などに分類できる。

#### a. ポリウレタン

ポリウレタン・フィルムはポリウレタンから作られた薄い半透明状のフィルムドレッシング材で、酸素や水蒸気は透過するが、水分や細菌などの侵入は防止する性質をもっている。透明な膜であるため、常に創面を直接観察できるという利点がある<sup>28)</sup>。

このポリウレタン・フィルムは第2度熱傷時の水疱膜とよく似ており、水疱内に各種のサイトカインが含まれていると報告されている。

#### b. ハイドロコロイド

ハイドロコロイド・ドレッシングは、表層のポリウレタン発泡体と創面に接する側のハイドロコロイドの2層からなっている<sup>29)</sup>。デュオアクティブ®の基本構造は、親水性コロイド55%、疎水性ポリマー45%からなっている。デュオアクティブCGF®ではこの比率が逆になり、疎水性ポリマーが55%と多くなり、ゲル化がおさえられている。

#### c. アルギン酸塩繊維

北海近辺の漁師が怪我をした時、コンブを創面に巻きつけて早く創を治したという経験のもとに、コンブの主成分から抽出したアルギン酸Caを不織布にしみこませた製品である。

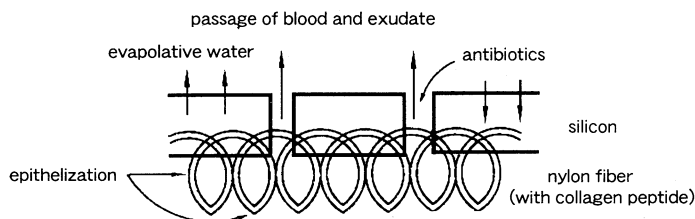


Fig. 15. Structure of Biobrane®

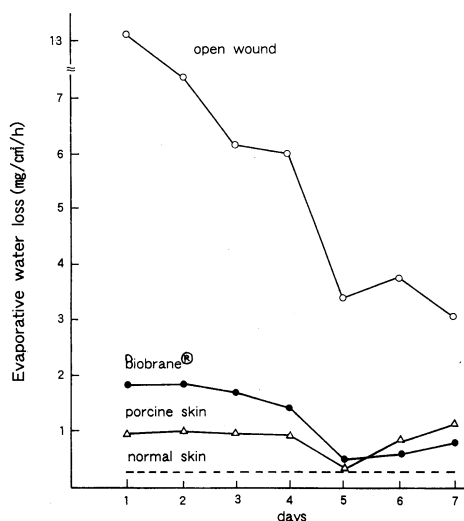


Fig. 16. Evaporative water loss<sup>27)</sup>

#### d. 薬剤徐放性被覆材

熱傷や外傷、手術などで生じた創面は、初期には感染の問題はないが、表皮形成が長引くと、感染の機会も多くなっていく。抗菌剤含有被覆材は、創面を保護しつつ、創面の感染を抑制でき、包帯交換の頻度を軽減できる目的で開発された。

黒柳らは<sup>30),31)</sup>、生体親和性のよいスポンジ構造のポリ-L-ロイシンに、抗菌剤であるシルバースルファジアジンを含有させた製品を開発し商品化している。

その他、架橋ゼラチンにSSDを含有させたもの、シリコンゲルシートにニューキノロン系抗菌剤であるオフロキサシンを含有させたものなどの報告がある。



徐放性被覆材の薬剤に抗生剤を用いる試みもなされたが、感染を抑制できるという利点の反面、耐性菌の発生を招来するという大きな危険性もあるため、今ではあまり用いられなくなっている。

### おわりに

創傷治癒に影響を与える因子として、体質的因子、全身的因子、局所的因子が挙げられる。これらの影響が回避され、創傷治癒のプロセスがスムーズに経過すると、傷跡の残らない、あ

るいは目立たない創になることが期待できる。

良好な創傷治癒と肥厚性瘢痕の形成は、僅かな差であると考えられている。この差を縮めるためにも、さらなる治療法の向上と、より理想的な創傷被覆材が開発されることを願っている。

なお、本研究の一部は川崎医科大学プロジェクト研究(7-107)の援助によって行われたものである。

また本論文の一部は、第43回日本災害医学会学術大会(1995年11月21日)シンポジウム「創傷治癒からみた外傷・潰瘍の最近の治療」にて講演された。

### 参 考 文 献

- 1) 小原一則, 安田幸雄, 森口隆彦, 斉藤 格, 黒川雅博, 井上邦雄, 深水秀一, 松本吉郎, 藤本大三郎, 塚田貞夫: 家兔皮膚2/3創欠損創におよぼす凍結乾燥真皮, その他2, 3の創傷被覆材の影響. 熱傷 7: 149-159, 1981
- 2) Pierce GE, Mustoe TA, Lingelbach J, Masakowski VR, Griffin GL, Senior RM, Deuel TF: Platelet-derived growth factor and transforming growth factor beta enhance tissue repair by unique mechanism. J Cell Biol 109: 429-440, 1989
- 3) Hunt TK, Halliday B: Inflammation in wounds from "laudable pus" to primary repair and beyond. Wound Healing and Wound Infection, ed by Hunt TK, Appleton-Century-Crofts, New York, 1980, pp281-293,
- 4) Moriguchi T, Fujimoto D: Cross link of collagen in hypertrophic scar. J Inves Dermatol 72: 143-145, 1979
- 5) 西 重敬: フィブリン膜. 形成外科 32: 703-713, 1989
- 6) 西 重敬: 熱傷に対する「フィブリン膜」の局所応用. 災害医学 11: 1461-1476, 1968
- 7) 難波雄哉: 創面被覆材としての allograft と xenograft について. 形成外科 32: 693-702, 1989
- 8) Merve AE, Mattheyse FJ, Bedford M, Helden PP, Rossouw DJ: Allografted keratinocytes used to accelerate the treatment of burn wounds are replaced by recipient cells. Burns 16: 193-197, 1990
- 9) 熊谷憲夫, 田辺博子, 荻野洋一: 熱傷創, 採皮創への自家および同種培養表皮移植. 熱傷 16: 23-31, 1990
- 10) 猪口貞樹, 島村和男, 城所正子, 辻 公美, 上山義人, 澤田祐介: フィブリンを用いた培養皮膚細胞移植. 熱傷 21: 134, 1995
- 11) 田辺博子, 田井良明, 有働幸弘: 凍結同種培養表皮移植による DDB の治療. 形成外科 38: 227-235, 1995
- 12) 山下理絵, 塩谷信幸, 黒柳能光: 同種複合培養真皮と抗菌剤含有創傷被覆材による創傷治癒効果: 基礎的実験評価. 日形会誌 14: 543-553, 1994
- 13) Hansbrough GF, Morgan JL, Greenleaf BS: Composite grafts of human keratinocytes grown on a polyglactin mesh-cultured fibroblast dermal substitute function as a bilayer skin replacement in full-thickness wound on a thymic mice. J Burn Care Rehabil 14: 485-494, 1993
- 14) 松田隆昌, 高見佳宏: 代用真皮の分類とその課題. 熱傷 20: 221-230, 1994
- 15) 平瀬雄一, 児島忠雄: 超冷凍保存法 (Cryopreservation) による皮膚・軟部組織同種移植に関する実験的研究-第3報 免疫抑制剤を併用した同種皮膚移植-. 日形会誌 11: 462-470, 1991
- 16) Yannas IV, Burke JF: Design of an artificial skin. I. Basic design principles. J Biomed Mater Res

- 14 : 65—81, 1980
- 17) Yannas IV, Burke JF, Orgill DP, Skrabut EM : Wound tissue can utilize a polymeric template to synthesize a functional extension of skin. *Science* 215 : 174—176, 1982
  - 18) 鈴木茂彦, 一色信彦, 玉田 靖, 筏 義人 : GAG 添加コラーゲンとシリコンの2層構造をもつ新しい人工皮膚の作成と使用経験. *日形会誌* 6 : 221—231, 1986
  - 19) Suzuki S, Matsuda K, Isshiki N, Tamada Y : Experimental study of a newly developed bilayer artificial skin. *Biomaterials* 11 : 356—360, 1990
  - 20) 真部正志, 大浦武彦, 新富芳尚, 飯田和典, 平山晃也 : Lyophilized porcine skin の臨床効果および wound healing に及ぼす影響. *熱傷* 2 : 121—127, 1976
  - 21) 皆川英彦, 大浦武彦 : Lyophilized porcine skin (凍結乾燥豚皮). *形成外科* 32 : 675—681, 1989
  - 22) 安田幸雄, 塚田貞夫 : 凍結乾燥豚真皮 (LDPS) の被覆効果. *形成外科* 32 : 683—691, 1989
  - 23) 添田周吾 : コラーゲン創面被覆剤 (CAS) について. *形成外科* 33 : 327—333, 1990
  - 24) CAS 研究会 : コラーゲン創傷保護剤 (CAS) の熱傷その他皮膚欠損創に対する臨床効果の検討. *熱傷* 8 : 268—281, 1983
  - 25) 大島良夫 : キチン不織布. *形成外科* 33 : 335—341, 1990
  - 26) 皆川英彦, 大浦武彦 : Biobrane について. *形成外科* 33 : 311—316, 1990
  - 27) 小野一郎, 大浦武彦, 吉田哲憲, 井川浩晴, ネルソン JN ピチャイ : 新しい人工被覆材 (Biobrane) の不感蒸泄抑制効果についての検討. *熱傷* 8 : 183—191, 1982
  - 28) 川上重彦, 小屋和子, 石倉直敬, 塚田貞夫 : 分層採皮創に対するトランスペアレントフィルムドレッシング (バイオクルーシブ) の臨床効果. *基礎と臨床* 22 : 3186—3194, 1988
  - 29) 橘佐和子 : 採皮創, 熱傷創, 褥瘡などに対する Ulcer Dressing の臨床効果. *形成外科* 33 : 321—326, 1990
  - 30) 黒柳能光, 黄金井康巳, 塩谷信幸 : 創傷被覆材の開発 I—ポリ—L—ロイシン創傷被覆材と他の被覆材との比較. *日形会誌* 7 : 515—525, 1987
  - 31) 黒柳能光, 黄金井康巳, 塩谷信幸 : 創傷被覆材の開発 II—抗菌剤含有ポリ—L—ロイシン創傷被覆材の評価. *日形会誌* 7 : 526—537, 1987