

特集：キズが治るメカニズムときれいに治す治療

慢性創傷の病態と診断ならびに形成外科医が行う治療

安倍吉郎, 橋本一郎

徳島大学大学院医歯薬学研究部形成外科学

(令和3年3月12日受付) (令和3年3月16日受理)

はじめに

慢性創傷は一般的に一定期間経過しても治癒が得られない創傷として認識されているが、実際には時間因子以外の要因も治癒の遷延に関与しており、時間の概念だけで急性と慢性の創傷を区別することは拙速と言える。アメリカ創傷治癒学会が1994年に発表した創および創傷治癒評価ガイドラインによると、慢性創傷は「解剖学的および機能的な結合性が維持されず、修復過程が時間空間的に制御されなかった結果、解剖学的・機能的維持性を継続し得なかったもの」と定義されている。さらに具体的な創傷治癒機転の概念を取り入れた場合、「創傷治癒過程における炎症や血管新生、結合組織マトリックスの再生、創収縮、上皮遊走といった一連の現象の進行が、何らかの原因によって妨げられた状態」とも言える。

2015年に日本形成外科学会と日本創傷外科学会、ならびに日本頭蓋顎顔面外科学会が合同で制定した形成外科診療ガイドライン¹⁾においては、慢性創傷を呈する病態として「胸骨骨髓炎・縦隔炎」「静脈うっ滞性潰瘍」「糖尿病性潰瘍」「虚血性潰瘍」「膠原病性潰瘍」「慢性放射線潰瘍」を取り上げている。さらに、これらに「褥瘡」を加えた病態が、代表的な慢性創傷と言える。いずれも全身要因と局所要因が関与し、正常な治癒機転が妨げられたいわゆる「治りにくいキズ」の状態だが、両者の関与の比重は疾患によって異なるため、創傷に対する適切な診断と治療が重要である。本稿では、主に形成外科医の視点からみた慢性創傷の病態と診断、ならびに当施設で行っている治療について述べる。

1. 治癒が遷延する原因 — 全身要因 —

治癒が遷延する原因としては、第一に全身状態の不良があげられる。解剖学的に皮膚の連続性が断たれた「深

いキズ」が治癒する際には、通常二次治癒と呼ばれる治癒機転をたどる。二次治癒は受傷初期の炎症を反映する組織反応期から始まり、受傷後72時間以上が経過して起こる細胞増殖期を経て、治癒の最終段階である細胞再構築期へと至る。この一連の過程においては、多種多様な細胞から線維芽細胞増殖因子 (fibroblast growth factor: FGF) や血小板由来成長因子 (platelet derived growth factor: PDGF)、血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) などの、創傷治癒に関わる各種サイトカインが放出される。低栄養状態ではこれら因子の合成が滞っているほか、肉芽組織の主要な構成成分であるコラーゲン線維を含んだ細胞外マトリックスの形成が障害される。抗がん剤やステロイド剤を投与されている免疫不全状態では、創傷に対する免疫反応が惹起されず正常な治癒機転が働かない。加えて肉芽組織の形成には周囲組織からの血管新生が重要であり、血管の数そのものが減少している虚血状態や放射線が照射された部位の創治癒は遷延する。

2014年に日本老年医学会が提唱したフレイル (虚弱) の概念は、創傷治癒においても重要な因子である。フレイルとは健康な状態と要介護状態の中間の状態であり、身体機能および認知機能が低下している状態と定義される。日本人の寝たきりの原因としては脳血管障害につぐ第2位であることから、その予防と対策はさまざまな意味で急務と言える。慢性創傷の代表的疾患の一つである褥瘡においては、フレイルによる活動性の低下と低栄養状態による骨の突出が、発生とその後の創治癒に大きく関与する。フレイルを予防するには、人とコミュニケーションをとる必要のある社会活動に積極的に参加することで、認知機能の低下を防ぐとともに身体の活動性を維持する。たんぱく質を多く含む肉や魚、あるいは少し硬めの食品を摂取することで栄養状態の改善と口腔機能を維持することができるため、食事の内容にも配慮するこ

とが望ましい。

2. 治癒が遷延する原因 一局所要因一

全身状態が良いにも関わらず、創傷自体に問題があることで治癒が遷延する場合もある。以前より、創傷分野では治癒を妨げる代表的な4つの因子に注目し、それぞれの頭文字をとってTIME理論と呼ばれる概念が提唱されている²⁾。すなわち、Tとはtissue non-viable（活性のない組織）のことであり、具体的には挫滅や血流障害によって壊死組織が存在していることをさす。Iとはinfection/inflammation（感染/炎症）を伴っている創傷で、組織反応期が遷延している状態をさす。Mとはmoisture imbalance（湿潤の不均衡）のことであり、乾燥または過剰な浸出液を認めている状態をいう。Eとはedge of wound（創縁）のことであり、創縁にある異物や痂皮あるいは皮下ポケットによって、辺縁からの上皮化が妨げられている状態を意味する。これらの項目はそれぞれが完全に独立した治癒障害因子ではなく、相互に影響を及ぼしていることが特徴である（図1）。例をあげると、創傷内の壊死組織は感染を惹起し、一旦感染が生じると創面から過剰な浸出液が産生・排出され、さらに壊死した部分は組織欠損となって皮下ポケットを形成する。これらの現象全てが治癒を遷延させる原因になるが、

この状況では壊死組織の存在が創の状態に大きな影響を及ぼしており、最初に行う治療行為は壊死組織の切除である。このように、創傷の局所治療においてはこれら4つの項目に注目することで観察すべきポイントが明確になり、治癒遷延の原因を究明することが容易になる。

3. 代表的な慢性創傷の病態

前述した代表的な慢性創傷を呈する7つの病態のうち、ここでは「糖尿病性潰瘍」と「虚血性潰瘍」ならびに「褥瘡」を取り上げる。

糖尿病性潰瘍は特に足に生じることが多く、障害される血管および神経の状態によって病態と症状が異なる。血管障害型では主に下腿に分布する前脛骨動脈、後脛骨動脈、腓骨動脈のいずれか、あるいは複数本の血管が狭窄または閉塞することで、末梢組織の虚血性壊死が生じる。痛みが強いことが特徴的だが、無計画な切開や壊死組織の切除は虚血や壊死を進行させることがあるため、虚血が疑われる場合は下肢血管の状態を正確に把握した上で治療に臨むことが大切である。神経障害型では自律神経が侵されて発汗が減少した結果、乾燥や亀裂、角質肥厚をきたす。同時に末梢血管における血流調節機能も破綻するため、動静脈シャントを形成して皮膚表層の血流量が低下するほか、重症例では骨代謝の亢進に伴う過

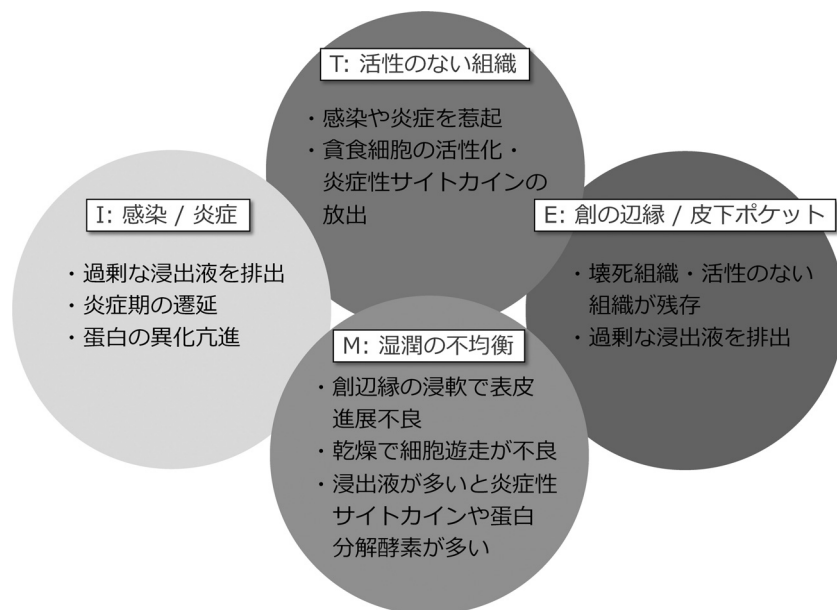


図1. TIMEの各項目は相互に影響する

剰な骨吸収によってシャルコー足と呼ばれる骨・関節破壊が生じる。加えて運動神経が障害されると足部内在筋群が萎縮し、さまざまな足変形を生じる。これらの病態が複合された結果、足部の荷重圧が局所に集中し、胼胝や鶏眼を契機として潰瘍を形成する。知覚神経が障害されると痛みを感じにくくなるため、微細な傷を放置し重篤な蜂窩織炎や骨髄炎を発症してからはじめて医療機関を受診することも多い。さらには血管障害と神経障害が混在する病態もあり、その場合は虚血壊死と感染の両方の拡大に注意しながら治療する必要があるため、専門医によって迅速かつ適切な治療を遂行しなければ下肢の大切断に至る場合もある。大腿切断した糖尿病透析患者の約半数が切断後1年以内に死亡しているとの報告がある³⁾一方で、早期発見と適切な治療を行うことで、切断術を行った80%以上の症例において切断を回避できたとも言われており、本邦においても下肢救済の取り組みの重要性が指摘されている。

虚血性潰瘍は主に末梢動脈疾患（peripheral artery disease: PAD）を原因とし、下腿や足の慢性創傷が問題となることが多い。慢性閉塞性疾患としてのPADは、約95%を閉塞性動脈硬化症（arteriosclerosis obliterans: ASO）が占めているとされる。ASOは喫煙や糖尿病、高血圧、脂質異常症（高LDL-C血症、低HDL-C血症）などを危険因子として発症するが、血管の狭窄や閉塞は足以外の全身の血管にも生じる。これらの基礎疾患を有する患者が下肢に潰瘍を生じた場合、PADの存在を念頭において診療する必要がある。PADの簡便な診断方法としては、足背および後脛骨動脈の用手拍動の確認と、ドップラー血流計を用いた血管音の聴診がある。上記の検査で異常があれば足関節上腕血圧比（ankle brachial pressure index: ABI）を測定し、この値が0.9未満であればPADと診断するが、動脈に高度石灰化病変がある場合は見かけ上ABI値が高値を示すことに注意する。2011年に改訂されたアメリカ心臓病学会/アメリカ心臓協会（American College of Cardiology Foundation/American Heart Association: ACCF/AHA）のPADガイドライン⁴⁾においては、ABIの正常値を1.00~1.40に上方修正し、これまで正常とされていた0.91から0.99の間をPAD境界領域と位置づけている。特にABI値が0.7未満を示す場合は重症下肢虚血（critical limb ischemia: CLI）と診断され、通常のPADよりも重篤な状態として認識される。CLI患者においては、下肢の慢性創傷のみならず心臓や脳の血管障害を合併する頻度が高く、一般

的にその予後は不良であることが多い。改訂されたACCF/AHAのPADガイドラインに基づいた場合、従来の基準よりもPADの対象者が増加することに加え、ABI値は年齢とともに低下することから、高齢者にはPADの潜在的罹患者が多く含まれていることに留意する必要がある。

褥瘡において潰瘍を形成する直接原因は毛細血管圧を上回る長時間の圧迫による組織の虚血だが、フレイルによる低栄養や低活動性が背景にあることも多い。低栄養で体がやせることによって、仙骨・尾骨部や踵部などの骨突出部に褥瘡を生じる。さらにベッド上で体を起こした時や円背が強い場合に、寝具と接触している仙骨部や尾骨部、あるいは背部の皮膚に剪断応力（ズレ力）が発生すると、通常より弱い圧迫力で褥瘡が生じる。褥瘡を予防するには圧が集中する部分の除圧や姿勢変換を頻回に行うが、姿勢を変えた後の皮膚変形にも留意しないと正しい対策にならない。体格や骨格の形状、得手体位は個々で異なることから、家族や介護、訪問看護、リハビリ、ソーシャルワーカーなどを交え、多人数ならびに多職種で最適な褥瘡対策プランを立案することが肝要である。

4. 慢性創傷の治療 —wound bed preparation—

創傷治癒を阻害する因子を取り除き、治癒に向けて創面の環境を整える一連の行為をwound bed preparation（WBP）と呼ぶ。WBPをすすめる上で有効な方法の一つは、前述したTIME理論で示された各項目に注目し、これを改善していくことである。壊死組織があればこれを除去し、感染があれば抗菌薬を使用し、浸出液が多ければ吸水性の基材をもつ外用剤や創傷被覆材を使用し、上皮化を妨げる皮下ポケットがあれば切開して解放する、などである。感染がない状態では、創面の湿潤環境を維持することでFGFやVEGFなど各種増殖因子の遊走が活発になり、創傷治癒が促進される。一方、過剰な肉芽が形成されている場合や創の大きさに対して浸出液量が多すぎる場合は、創表面の細菌数が増えていることがある。その場合は抗菌薬の投与に加え、鋭匙やハサミを用いた物理的なメンテナンスデブリードマンを頻回に行うことも効果的である。

最近では創傷分野においてwound hygiene（創傷衛生）と呼ばれるコンセプトも提唱されている。あらゆる創傷表面にはバイオフィームが形成されているとし、これを

物理的・化学的に除去することで創傷治癒を促進させようとする考えである。バイオフィームとは細菌と細菌が産生する菌体外粘性多糖体（グリコカリックス）が形成する生物膜のことであり、創傷だけでなく自然界で水が存在する場所には高確率で存在するとされている。バイオフィームの内部は細菌が増殖しやすい環境が形成されていることに加え、外部からの外用剤や抗菌薬の浸透、さらには抗体の侵入を阻害しているため、創傷治癒が遅延する一因となっている。創面を洗浄するだけではバイオフィームを取り除くことは難しく、処置する際にガーゼや綿球でこすことや、器具を用いたメンテナンスデブリードマンを行うことで除去が可能になる（図2）。さらに銀を含んだ外用剤や創傷被覆材はバイオフィームの形成を抑制するほか、界面活性剤を含有した外用剤ならびに石鹸による洗浄もバイオフィームの除去に対して有効である。このような考えから現在ではキズを積極的に洗い、創傷部を清潔な環境に保つことが推奨されている。

陰圧閉鎖療法（negative pressure wound therapy: NPWT）は創を密閉し、陰圧を負荷することでWBPを効率よく行う方法である（図3）。本邦においても、2010

年よりVAC[®]（ケーシーアイ株式会社）の名称でパッケージ化されたシステムが導入され、さまざまな創傷に対するNPWTの有効性が報告されてきた⁵⁾。陰圧負荷による創傷収縮と肉芽増生の2つの主要な効果、ならびに余剰な浸出液の排出効果等により、従来の保存的治療よりも治療期間の短縮が期待できる^{6,7)}。壊死組織が残存した創傷では感染を引き起こす可能性があることや、虚血性の潰瘍や骨または腱が露出した創傷ではその効果が乏しいことが指摘されていた⁵⁾が、最近では洗浄機能を有する機器も承認されており、これらの機能をうまく活用することで、効果の乏しかった創傷に対しても有効に働く可能性がある。

5. 慢性創傷の治療 —形成外科的手術治療—

適切な創傷管理を施したとしても、創傷の範囲が広い場合や保存的治療の効果が乏しい場合などでは、さまざまな形成外科的手術治療の適応になる。ほとんどの創傷は皮膚および軟部組織の欠損があり、WBPの達成具合によって施行できる手術の内容が異なる。創面に良好な肉芽が形成されている場合は身体各所から皮膚だけを探

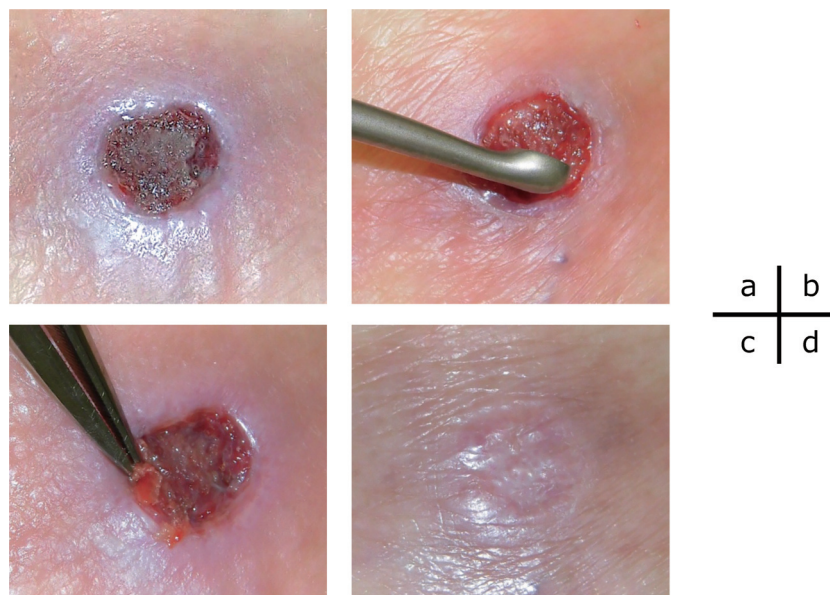


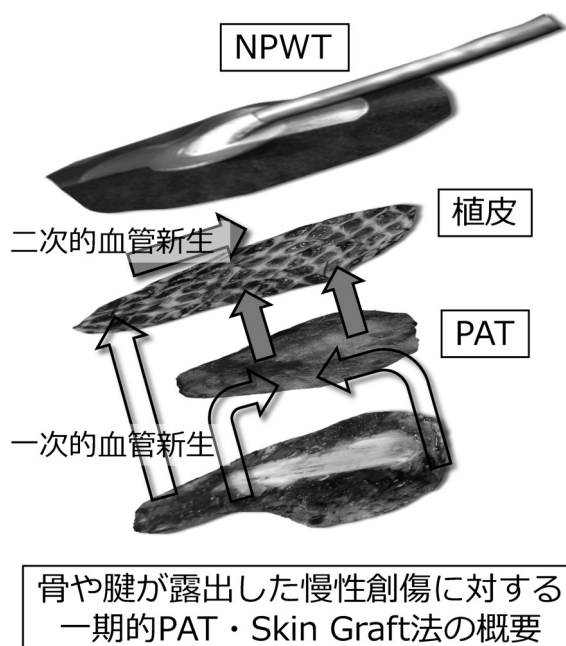
図2. 虚血性潰瘍に対するメンテナンスデブリードマン
 a: 表面に壊死組織とバイオフィームが付着した虚血性潰瘍
 b: 鋭匙を用いたメンテナンスデブリードマン
 c: 鑷子を用いたメンテナンスデブリードマン
 d: メンテナンスデブリードマンを繰り返して上皮化を得た



- Macrodeformations: 創縁を引き寄せる創収縮効果
- Microdeformations: 創表面の微小変形による効果
- 余剰な浸出液の除去

図3. Wound Bed Preparation を促進する陰圧閉鎖療法機器とその効果

取し、これを移植する遊離植皮術が可能である。一般的に植皮された皮膚は術後のつっぱりや関節拘縮の原因になるが、手術手技的には比較的単純かつ低侵襲であるため、高齢者や全身状態が悪いなどの理由で長時間の手術ができない患者には有効な方法である。さらに低侵襲な方法として、われわれは骨や腱が露出した難治性創傷に対して疎性結合組織であるperifascial areolar tissue (PAT)を移植し、さらにその上に遊離植皮片を移植してNPWTで固定する一期的PAT・Skin Graft法(図4)を報告している⁸⁾。この方法では骨や腱を切除する必要がなく、従来これらの組織を切除する必要のあった植皮術に比べて低侵襲かつ機能性を維持した創治癒が得られることから、特に高齢者では有用性が高い方法と考えられる。創面の肉芽形成が不十分な場合は、隣接した皮膚を移動させて欠損部を被覆する局所皮弁術や、創傷から離れた遠隔部位から皮膚や筋肉、場合によっては骨を含ませた複合組織を栄養血管と一緒に採取し、創傷近傍の血管と顕微鏡下に吻合する遊離組織移植術が行われる。仙骨部や坐骨部に生じた褥瘡に対しては、殿部に穿通枝と呼ばれる皮膚の栄養血管が多数存在するため、これらを含めることで広範囲の欠損も皮弁による再建が可能である⁹⁾。複数本の足趾が骨髓炎に陥った糖尿病性足潰瘍では、遊離組織移植術によって足部の荷重部を温存できる(図5)。血流が豊富な筋肉を含んだ組織を移植することにより、通常の骨髓炎だけでなく放射線の影響を受けて血管数が



骨や腱が露出した慢性創傷に対する一期的PAT・Skin Graft法の概要

図4. 骨や腱を切除しない低侵襲な再建方法

減少している慢性放射線潰瘍の骨髓炎に対しても有効である¹⁰⁾。そのほか血管内治療(endovascular treatment: EVT)が適応とならない虚血性潰瘍には、下肢や上肢の静脈を使用し、閉塞部を迂回することで中枢の血流を末梢に到達させる血管バイパス術が効果的である。重篤



図5. 複数趾に骨髓炎を生じた神経障害型糖尿病性足潰瘍の下肢救済例

- a: 足背の皮下膿瘍が切開されている
 b: レントゲンで第Ⅱ～Ⅴ趾中足骨遠位部分の骨髓炎を認める
 c: 中足骨遠位1/3程で切断
 d: 遊離広背筋皮弁を採取
 e: 皮弁の胸背動静脈と足背動静脈を吻合し皮弁を縫着
 f: 術後14ヵ月経過時
 g: 前足部の荷重部は温存されている

な虚血肢を救済するためには、創傷の状態を診察し適切に管理する創傷専門医、EVTや血管バイパス術を行う血管専門医、さらには義肢装具士や理学療法士など複数の専門家の協力によるチーム医療が必要不可欠である。

おわりに

慢性創傷を有する患者は「治りにくいキズ」を契機に医療機関を受診することが多いが、そこには必ず治りにくい原因が存在する。初療を担当する医師が漫然とした治療を行えば、患者の苦痛が長引くばかりか生命に関わる重篤な障害をきたすこともあるため、創傷治療に携わる医師の一層の研鑽が求められる。

文 献

- 1) 形成外科診療ガイドライン3 慢性創傷, 日本形成

外科学会, 日本創傷外科学会, 日本頭蓋顎顔面外科学会編, 第1版, 金原出版株式会社, 東京, 2015

- 2) Schults, G., Mozingo, D., Romanelli, M., Claxton, K.: Wound healing and TIME; new concepts and scientific application. *Wound Repair Regen.*, 13: S1-S11, 2005
- 3) Aulivola, B., Hile, C. N., Hamdan, A. D., Sheahan, M. G., *et al.*: Major lower extremity amputation: outcome of a modern series. *Arch Surg.*, 139: 395-399, 2004
- 4) 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the management of patients with peripheral artery disease (Updating the 2005 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.*, 124: 2020-2045, 2011
- 5) 安倍吉郎, 橋本一郎, 中西秀樹: V. A. C. ATS治療システムを使用した創傷34例の検討-創の縮小率と

- V. A. C. 使用期間に関する検討 - 日本形成外科学会誌, **33**(8) : 577-582, 2013
- 6) Morykwas, M. J., Argenta, L. C., Shelton-Brown, E. I., McGuirt, W. F.: Vacuum-assisted closure; A new method for wound control and treatment; Animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg.*, **38** : 553-562, 1997
- 7) Argenta, L. C., Morykwas, M. J.: Vacuum-assisted closure; A new method for wound control and treatment; Clinical experience. *Ann Plast Surg.*, **38** : 563-576, 1997
- 8) Abe, Y., Hashimoto, I., Ishida, S., Mineda, K., *et al.* : The perifascial areolar tissue and negative pressure wound therapy for one-stage skin grafting on exposed bone and tendon. *J Med Invest.*, **65**(1.2) : 96-102, 2018
- 9) 安倍吉郎, 橋本一郎: 外陰部・殿部で有用な局所皮弁. *PEPARS.*, **142** : 77-84, 2018
- 10) 安倍吉郎, 橋本一郎, 仙崎雄一, 中西秀樹: 下殿動静脈を移植床血管とし遊離広背筋皮弁で再建した仙腸関節部放射線潰瘍の一例. *日本マイクロサージャリー学会誌*, **25**(2) : 113-118, 2012

Pathophysiology, diagnosis, and treatments by plastic surgeon for chronic wounds

Yoshiro Abe and Ichiro Hashimoto

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Tokushima University Graduate School of Medical Science, Tokushima, Japan

SUMMARY

In addition to wound size, general prostration and/or unfavorable local wound conditions contribute to the development of chronic wounds. Frailty is known to be associated with chronic wounds; therefore, frailty prevention is important through adoption of measures such as appropriate exercise, optimal nutrition, and participation in community activities. Unfavorable local wound conditions should be determined based on the TIME theory. Notably, wound hygiene is a recent concept that was introduced as a therapeutic strategy for chronic biofilm-associated wounds. In most cases, sufficient and frequent maintenance debridement of the biofilm on the wound surface is the first step to achieve better granulation tissue. Negative pressure wound therapy (NPWT) contributes to wound healing by inducing mechanical stress (macrodeformation) and cellular stimulation (microdeformation). To reduce the burden on patients, we developed a one-stage perifascial areolar tissue with split-thickness skin graft combined with NPWT for refractory ulcers with exposure of bone and tendons without removal. Free tissue transfer is also effective for salvage and reconstruction of diabetic foot ulcers in patients with osteomyelitis. Moreover, a distal bypass is performed in cases of severe critical limb ischemia. Use of appropriate plastic surgery techniques to improve survival of affected extremities is important for long-term patient survival.

Key words : chronic wound, plastic surgery, frailty, wound bed preparation, negative pressure wound therapy