

## 創傷における細菌コントロールの意義

菅野 恵美

東北大学大学院医学系研究科 看護アセスメント学分野

### Interactions between Bacteria and Wound Healing

Emi KANNO

*Department of Science of Nursing Practice, Tohoku University Graduate School of Medicine*

Key words : Bacteria, Wound healing, Critical colonization

Healing of an acute wound follows a process : coagulation, inflammation, cell proliferation and remodeling. Wound healing is a complex process with many potential factors that can delay healing. There is increasing interest in the effects of bacteria on the processes of wound healing in recent years. All chronic wounds are colonized by bacteria, with low levels of bacteria being beneficial to the wound healing process. However, these effect of bacterial colonization has a tendency in delay of wound healing in immune-compromised condition. Thus, these things may also have important implications for wound treatment in the clinical site.

#### 1. はじめに

皮膚に生じる創傷は、治癒に要する期間により急性創傷と慢性創傷に分けられ、適切な治療を行っていても一定期間内（最近では30日あるいは3週間とする意見が多い）に治癒しない創傷を臨床的に「慢性創傷」と捉えている。急性創傷が受傷後に①出血・凝固期、②炎症期、③細胞増殖期、④成熟期のプロセスを経て順調に治癒に至るのに対し、慢性創傷では何らかの要因により修復プロセスが阻害される。特に、持続する圧迫、残存する異物や壊死組織、細菌感染、低酸素、虚血、低栄養などの諸要因による炎症期の遷延がその根本にあるとされている<sup>1)</sup>。

次に治癒促進因子と阻害因子について説明した上、治癒阻害要因のうち、今回は未解決な問題の多い細菌と創傷との関係に焦点をあて解説する。

#### 2. 創傷治癒の促進因子と阻害因子 (図1)<sup>2)</sup>

創傷が治癒に向かうか否かは治癒促進因子と阻害因子のバランスで決まる。創傷治癒を促進させる最大の因子は良好な組織の血流である。良好な血流により、滲出液が生成される。滲出液中には治癒に関わる好中球、マクロファージなどの白血球、炎症性サイトカイン、蛋白分解酵素、増殖因子、電解質、栄養等様々な成分が含まれる。これらの成分は適切な量、濃度であれば治癒に有効に作用する。

一方、阻害因子として血流障害、病原性細菌、壊死組織などが挙げられる。また滲出液中のマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs: matrix-metalloproteinase) やエラスターゼなどの蛋白分解酵素、炎症性サイトカインが高いレベルで含まれると治癒阻害に作用することが知られている<sup>3,4)</sup>。

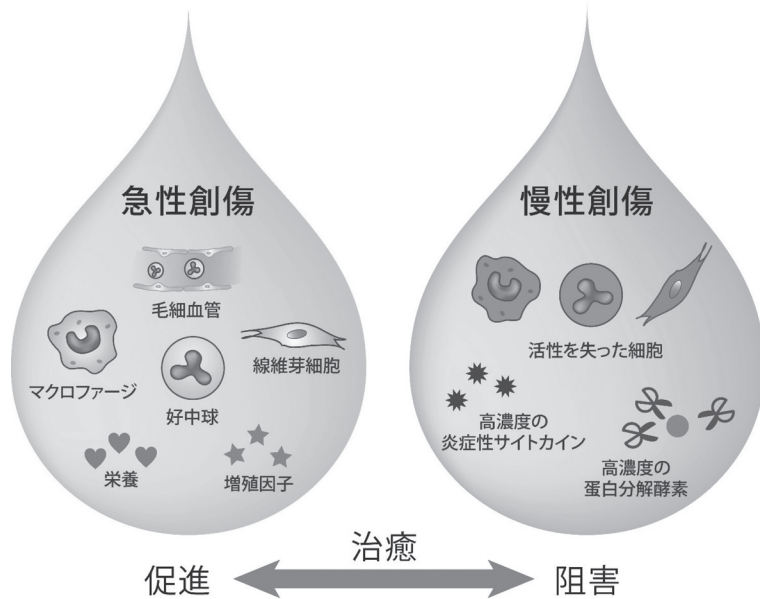


図1. 滲出液の成分の違い  
治癒傾向にある急性創傷の滲出液は栄養に富み、細胞や増殖因子などがバランスよく含まれている。一方、慢性創傷では細胞が活性を失い、高濃度の炎症性サイトカインや蛋白分解酵素により、治癒が阻害される傾向がみられる。(文献2より引用)

### 3. 滲出液の評価

滲出液の構成成分は、全身状態や治癒過程の段階によって変化し、滲出液の量は治癒の進行とともに徐々に減少する<sup>2)</sup>。滲出液が減少することなく継続して産生されている場合は、細菌感染や骨髄炎など何らかの要因が潜んでいると考えてよい。

滲出液は治癒過程、すなわち細胞遊走、組織の新生、壊死組織の除去、感染制御などに広く関係しているため、経時的な評価が必要となる。滲出液は量、性状(透明、血性、膿性など)、においに基づいて評価される<sup>3,4)</sup>。これらは創傷の深さ、細菌感染、壊死組織の有無、さらに使用するドレッシング材の影響を受ける。大部分の褥瘡の滲出液はにおいを伴うが、非常に強いにおいがある場合は感染を示唆する<sup>3)</sup>。

### 4. 創傷と細菌について

#### 1) 創(宿主)と細菌のバランス(図2)<sup>4)</sup>

褥瘡や糖尿病性下腿潰瘍など、全ての慢性創傷には細菌が存在し、慢性創傷の創部を擦過し、培養すると、ブドウ球菌、緑膿菌、溶連菌など様々な細菌が検出される。しかし、細菌汚染状態(Contamination)または、細菌が定着しているコロニー形成状態(Colonization)では、創は治癒傾向を示すことが知られている<sup>5,6)</sup>。そのため、創傷の領域では、細菌の存在イコール「感染(Infection)」とは評価しない。「細菌に対する創(宿主)の防御力」よりも「細菌数・細菌の感染性」が勝った場合、創感染に至り創傷治癒の遅延が認められる。一般的に慢性創傷の感染は培養組織1gあたり $10^5$ 個以上の菌数があるか、 $\beta$ 溶血連鎖球菌のように毒性の強い菌であれば、組織1gあたり $10^3$ 個以上で感染を生じるとされている<sup>5)</sup>。

#### 2) Critical colonization とは

前述した通り、「細菌に対する創(宿主)の防

## 創傷における細菌コントロールの意義

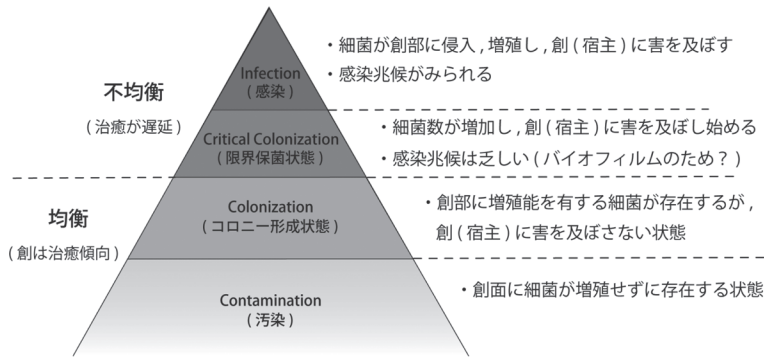


図2. 創 (宿主) と細菌のバランス

限界保菌状態であるクリティカルコロナイゼーション (Critical Colonization) は, コロニー形成状態 (Colonization) から感染 (Infection) への移行期として存在する。(文献4より引用)

御力」と「細菌数・細菌の感染性」のバランスにより, 創が治癒へ向かうか, 感染を発症し治癒が遅延するかどうかが決まる。現在, 創における細菌の存在は「図2」のように区分され, クリティカルコロナイゼーションはコロニー形成状態から感染の中間にあると考えられている。

クリティカルコロナイゼーションという臨床概念は, 1996年米国創傷治癒学会においてDavisが使用し, また慢性創傷への創傷被覆剤の効果に関する研究のなかでSibbaldらが提唱したとされている<sup>6,7)</sup>。このクリティカルコロナイゼーション状態では, 創面の細菌数をコントロールすることによって, 治癒促進が可能であると指摘されている<sup>5)</sup>。しかしながらこの状態では, 通常感染創でみられるような発赤, 腫脹といった感染兆候が乏しいため, 対応の遅れが生じることがある。この感染兆候の乏しさの要因の一つとして, 創面における細菌バイオフィルム形成が予想されている。細菌がバイオフィルムに包まれると, 白血球の活性が低下するため, 宿主による免疫応答が適切に作動せず, 防衛反応が起こりにくいことが感染兆候の乏しさを招いていると考えられている<sup>6,8)</sup>。

### 3) 緑膿菌と創傷治癒

著者はこれまで, 共同研究者らとともに実際に細菌が創傷治癒を阻害するか否かに関する検討を継続している。特に慢性創傷において感染起因菌

としてしばしば報告される緑膿菌に注目している。

実験前の予想に反し, 動物実験モデルの背側皮膚組織に作成した創部への緑膿菌接種により, 初期の上皮化 (Re-epithelialization), 上皮細胞の分裂 (PCNA), 血管新生 (CD31) の促進を認めた<sup>9)</sup>。すなわち, 緑膿菌は治癒阻害ではなく, 促進に作用するという結果を得た。ところが, 創部への緑膿菌接種によりみられた急性創傷治癒促進機構は, 動物実験モデルに好中球に対する抗体を投与し, 好中球を減少させた状態では, 阻害されることが明らかになった<sup>9)</sup>。

## 5. おわりに

著者らの動物実験結果からも示唆されるように, 創傷治癒においては「創 (宿主) の防御力」と「阻害因子」のバランスが重要となる。どちらか一方のみならず, 常に両者を評価した上で治療法の継続もしくは変更を検討していく必要がある。

## 文 献

- 1) Ruth, A.B., Denise, P.N.: Acute & Chronic Wounds: Current Management Concepts, Elsevier, Amsterdam, 2007; 渡辺皓, 菊地憲明, 館正弘監訳, 創傷管理の必須知識, エルゼビア・ジャパン, 東京, 2008, 81-117

- 2) 菅野恵美, 館正弘: 褥瘡の部位・状態による創傷被覆材の選び方と使い分け, 薬局, **64**, 106-112, 2013
- 3) Keast, D.H., Bowering, C.K., Evans, A.W., Mackean, G.L., Burrowa, C., D'Souza, L.: Measure: a proposed assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment, Wound. Repair. Regen., **12**, S1-S17, 2004
- 4) 菅野恵美, 館正弘: 慢性創傷に関する知識, 溝上祐子編, 創傷ケアの基礎知識と実践—褥瘡・手術部位感染・糖尿病性足潰瘍—, メディカ出版, 東京, 2011, 31-37
- 5) Edwards, R., Harding, K.G.: Bacteria and wound healing, Curr. Opin. Infect. Dis., **17**, 91-96, 2004
- 6) White, R.J., Cultting, K.F.: Critical colonization—the concept under scrutiny, Ostomy. Wound. Manage., **52**, 50-56, 2006
- 7) Sibbald, R.G., Browne, A.C., Coutts, P., Queen, D.: Screening evaluation of an ionized nanocrystalline silver dressing in chronic wound care, Ostomy. Wound. Manage., **47**, 38-43, 2001
- 8) Bjarnsholt, T., Kirketerp-Møller, K., Jensen, P.Ø., Madsen, K.G., Phipps, R., Krogfelt, K., Høiby, N., Givskov, M.: Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis, Wound. Repair. Regen., **16**, 2-10, 2008
- 9) Kanno, E., Kawakami, K., Ritsu, M., Ishii, K., Tanno, H., Toriyabe, S., Imai, Y., Maruyama, R., Tachi, M.: Wound healing in skin promoted by inoculation with *Pseudomonas aeruginosa* PAO1: The critical role of tumor necrosis factor- $\alpha$  secreted from infiltrating neutrophils, Wound. Repair. Regen., **19**, 608-621, 2011