「不織布」特集

医療用ディスポーザブル不織布の動向

黒 柳 能 光

1. はじめに

医療の分野で使用されている不織布は、術衣、帽子、マスク、包帯、シーツなど、いわゆるディスポーザブル製品である。これらの製品は、特別な機能を備えたものではない。現在臨床応用されている機能性不織布には、熱傷治療に使用されている創傷被覆材がある。企業サイドとしては、新製品の開発において、臨床サイドで今何が必要かを的確に把握することが重要であろう。そこで、本稿では、皮膚欠損創の被覆材に焦点を置いて臨床サイドからの要望を紹介する。

2. 人工皮膚の必要性

皮膚の機能は、複雑多岐であり人工的に調製できる皮膚代替物は、皮膚のもつ機能のほんの一部しか備えていない。しかしながら臨床において多大な成果を納めている。人工臓器の定義“臓器の機能不全を代行するために人体に適応される人工的機器”に従えば、皮膚の機能の一部を代行するものを総括して人工皮膚 (artificial skin) と呼ぶ。人工皮膚は、臨床的な観点から、一時的な創面の被覆保護を目的としたものと、永久生着を目的としたものに分類できる。前者は、実際に代行できる機能にそくして創傷被覆材 (wound dressing), 創傷カバー材 (wound covering), 創傷カバ

材 (wound covering), 代用皮膚 (skin substitute) などと呼ぶ。これに対し、後者は、患者自身の健常皮膚から採取した線維芽細胞あるいは表皮細胞を *in vitro* で培養したものであり、培養皮膚 (cultured skin) あるいは培養表皮 (cultured epithelium) と呼ぶ。言葉の混乱を避けるために、一時的被覆材を創傷被覆材、培養細胞を応用したものを培養皮膚と呼ぶ (表1)。

創傷被覆材が必要となるのは、おもに熱傷の治療である。広範囲重症熱傷患者の場合、患者自身の全身状態の悪化、あるいは採皮可能な健常皮膚に制限があるため、直ちに自家植皮できない。それ故、自家植皮が可能になるまでの一時的被覆保護を目的とした創傷被覆材が必要となる。もちろん、浅い皮膚欠損創の治療にも、創面を被覆保護する創傷被覆材が必要となる。一方、培養皮膚が必要となるのは、きわめて広範囲な重症熱傷患者で十分な採皮が不可能な場合である。培養皮膚の最近の研究成果は目覚ましいものがあり、現段階では自家植皮には及ばないものの、熱傷患者の救命には多大な成果が期待されている。

3. 創傷被覆材の種類と特性

創面の被覆保護として、他人の皮膚を使用する同種植皮がある。これは自家植皮と同様に分層皮膚として使用するものであるが、1~2週間程度で免疫学的拒絶反応を惹起するため永久生着は望めない。米国や中国では、死体から採取した皮膚を冷凍保存しておき、これを一時的被覆保護材として使用することもある。一方、同種植皮の入手

表1 人工皮膚の分類

人工皮膚 (artificial skin)	
一時的な創面被覆保護を目的	永久生着を目的
①創傷被覆材 (wound dressing)	①培養皮膚 (cultured skin)
②創傷カバー材 (wound covering)	②培養表皮 (cultured epithelium)
③代用皮膚 (skin substitute)	③複合皮膚 (composite skin)

Perspective of Disposable Non-woven Fiber Mat in Medical Use

筆者紹介 YOSHIMITSU KUROYANAGI Dept. of Biomedical Engineering, School of Medicine, Kitasato University. 北里大学医学部生体工学、講師、工学博士、理学博士 (Dr. rer. nat.), 医学博士

筆者は、医用高分子を専門分野とし、特に人工皮膚の研究での活躍は著しい。最近の著書には「高性能・高機能繊維」(CMC, 昭63) などがある。

本稿では医療用ディスポーザブル不織布の中で、特に熱傷治療に臨床応用されている創傷被覆材について臨床サイドから紹介していただいた。

表2 創傷被覆材の種類(*研究開発中)

1. 異種植皮	凍結乾燥豚皮
2. 生体材料	コラーゲン不織布・キチン不織布
3. 合成高分子材料	ポリウレタン膜・シリコン膜・バイオブレン®
4. 生体・合成複合材料	Yannas 型人工皮膚*
5. 抗菌剤含有被覆材	抗菌剤含有軟膏塗布ガーゼ 抗菌剤含有豚皮 抗菌剤含有ポリマーゲル* 抗菌剤含有ポリアミノ酸膜*
6. 培養皮膚	Green 型培養表皮*

量に制限があることから、豚の皮の真皮を凍結乾燥したものを使用する異種植皮がある。凍結乾燥豚皮は、同種植皮に比べ免疫学的拒絶反応が強いが、安定供給が可能のため一時的な創傷被覆材として使用されている。

同種植皮および異種植皮に代わるべき創傷被覆材が、これまでに数多く開発された。主なものを表2に示す。生体材料を再構成したものにコラーゲン不織布がある。これは、牛の皮から採取したコラーゲンを紡糸して作成した繊維を和紙状に成形したものである。この他にカニの甲羅から採取したキチンを原料としたキチン不織布が最近開発された。合成材料を使用したものは、1960年頃から研究が進められ多数の高分子材料が検討されたが、臨床使用されているものは少ない。シリコン膜に薄いナイロン編物を貼り合わせ、その表面に微量のコラーゲンを結合させたものが Woodroof により開発され市販されている(商品名 Biobrane)。また、生体材料と合成材料を組み合わせた人工皮膚が Yannas により開発されたが、まだ市販されていない。

人工皮膚に菌増殖抑制効果を付与する目的で、最近、豚皮に抗菌剤を含浸させたものが米国の Genetic 社により開発された。これは創面を殺菌剤で処理した後、凍結乾燥豚皮を適応する場合に比べ若干の菌増殖抑制効果が期待されるが、本質的な改良方法とは言い難い。豚皮自身、強い免疫学的拒絶反応を示すため長期間の創面被覆には適さないし、医薬を外部から吸収させて使用する場合には、医薬は容易に放出され菌増殖抑制効果を長期間持続することは不可能である。また、豚皮は細菌の存在する環境ではきわめて不安定な材質である。この他に、ポリヒドロキシエチルメタクリレートとポリエチレングリコールの複合体ゲルに抗菌剤を含有させたものが、米国の Marion 社により開発された。この他に疎水性高分子材料であるポリロイシンに抗菌剤を複合させて徐放する創傷被覆材が開発されている。

3-1 コラーゲン不織布からなる創傷被覆材

コラーゲンを医用材料として使用する場合、安定供給という点から牛皮あるいは豚皮が発原原料となる。加工

技術としては、不溶性コラーゲンを機械的に粉碎して綿状あるいは粉末にして使用する方法と、不溶性コラーゲンを酵素処理して可溶性にして、これを繊維状にして不織布に加工したり、フィルム状に加工して使用する方法がある。コラーゲンは生体由来の材料であるため生体適合性に優れているが、異種蛋白であるため免疫学的拒絶

反応が無視できない。コラーゲン分子の抗原決定基は、コラーゲン分子の両末端にあるテロペプチド部分のアミノ酸配列が動物種により若干異なるため免疫学的拒絶反応を惹起する。それ故、不溶性コラーゲンを機械的に粉碎して使用する場合は、テロペプチドが残存しているため免疫学的拒絶反応が無視できない。ところが、不溶性コラーゲンを酵素処理した場合には、免疫学的拒絶反応を低減できる。このような理由から、創傷被覆材として使用されているコラーゲン不織布は、酵素処理したコラーゲンをすなわちアテロコラーゲンが原料となる。図1にコラーゲン不織布の走査型電子顕微鏡写真を示す。

図1 コラーゲン不織布の創傷被覆材(100倍)

3-2 キチン不織布からなる創傷被覆材

キチンは甲殻類およびキノコ類の細胞壁の主成分であり、特にカニやエビが大量供給源となる。最近開発されたキチン不織布からなる創傷被覆材は、カニの甲羅を出発原料としている。カニの甲羅を粉碎乾燥し、脱皮、除蛋白して得られたキチン(ポリ-N-アセチル-D-グルコサミン)を特殊な溶剤に溶かし、湿式紡糸により微細な繊維を製造する。これを、10mmにカットして水にバインダーとともに分散し、水除去、圧縮乾燥により不織布を作成する。図2にキチン不織布の走査型電子顕微鏡写真を示す。精製したキチンは、急性毒性試験、発熱性試

図2 キチン不織布の創傷被覆材 (100倍)

験、溶血性試験、皮内反応試験、移植試験、細胞毒性試験、変異原性試験、抗原生試験などの結果に陰性であり、コラーゲンとならび新しい医療用材料として、今後ますます用途が増えるであろう。さらに、キチンを脱アセチル化して得られるキトサンは、アミノ基を有するため化学反応により種々の機能を付与することが可能であり新しい医療用材料として注目されている。

4. 創傷被覆材に求められる機能とは？

創傷被覆材に求められる基本的な機能を図3に示す。コラーゲン不織布やキチン不織布は、微細な繊維間に空隙があり、外部からの細菌の侵入を阻止することが困難かと思われるが、実際には、体液や血液中の蛋白が繊維間で凝固して生体成分による層が形成され、この層により、水蒸気の透過、浸出液の適度な除去、体液の漏出防止、さらには、細菌侵入の阻止が可能になる。いわゆる、かさぶたに相当する層が、不織布内に形成されるため不織布が創傷被覆材としての機能を果たす。熱傷あるいは褥瘡（床ずれ）の治療において、最も避けなければならないことは、浸出液の貯留である。創傷面には必ず細菌が存在しており、被覆材の下に浸出液の貯留が生ず

れば感染を助長する結果となる。

創傷被覆材には、表2に示したように、不織布の他に種々のものがある。いずれの場合にも、浸出液を吸収するために、創傷被覆材の上にガーゼを重ねて包帯する。最近、従来のガーゼに代わって極めて吸収性の高い不織布が開発され臨床に大きく貢献している。

米国では、紙オムツと同様な構造をもった創傷被覆材（EXU-DRY）が開発され熱傷治療に使用されている。これは、綿と不織布を重ね合わせたシートを多孔性のポリエチレンフィルムで包んだものである。木綿や合成繊維の不織布を直接創傷面にあてると新生組織内に繊維が埋入し、被覆材を剥がすとき新たに創傷面に機械的損傷を与えるため、表面には非接着性の合成高分子膜を重ね合わせる必要がある。これに対し、コラーゲン不織布はコラゲナーゼにより分解され、キチン不織布は主にリゾチームにより分解されるため新生組織に繊維が埋入しても分解される。

4. 今臨床で何が必要とされているか？

熱傷の治療には、各種創傷被覆材が使用されている。しかし、広範囲重症熱傷において効果的に感染を防止できるものは開発されていない。熱傷による死亡の主要原因は、感染による敗血症である。それ故、外部からの細菌の侵入を阻止し、かつ創面に存在する細菌の増殖を抑制できる創傷被覆材の開発が臨床で強く望まれている。一方、来る高齢化社会における寝たきり老人の数は益々増大し（1987年；約60万人、2000年；推定約100万人）、これに伴い褥瘡の治療に必要となる創傷被覆材の量は、熱傷治療における需要量をはるかに上回ると予想される。褥瘡の治療には長期間の日数を要し最も重要な点は、いかに感染を阻止するかである。このような要求に応えるためには、いかなる点を考慮して材料設計すべきかが開発研究の基本となる。

皮膚欠損部を“効果的”に被覆保護する創傷被覆材に求められる機能は今大きく変わろうとしている。外部か

図3 創傷被覆材の基本的な機能

図4 不織布を基材とした抗菌剤含有創傷被覆材の設計

らの細菌の侵入を阻止し、体液の漏出を防止するといった物理的な barrier としての機能に加え、創面での菌の増殖を積極的に抑止する機能が備わったときはじめて“効果的”な被覆保護が可能となる。優れた局所抗菌剤が開発されていながら、従来の物理的な barrier としての機能しかもたない創傷被覆材を使用した場合、その上から抗菌剤を適用しても十分な抗菌効果は期待できない。抗菌剤を創傷被覆材に複合すれば、しかも抗菌剤が徐々に放出される機能をもてば、生体のもつ本来の創傷治癒能力を最大限に発揮させる環境を提供できることになる。このような理由から、抗菌剤を含有した創傷被覆材の開発がこれからの主流となる。抗菌剤含有の創傷被覆材は多くの研究者により開発が進められている。現在すでに欧米諸国で市販されているものは、豚皮の真皮層をメッシュ状にし、これに抗菌剤を含浸させたものである。もちろん、この上に、ガーゼを重ねて包帯する。被覆材の下に浸出液の貯留が生ずれば、たとえ抗菌剤を放出しても細菌の増殖を抑制することは困難である。基本的には、浸出液や壊死組織の融解にともなう蛋白液は効率良く被覆材の外に排除してやらなければならない。このような観点から不織布の高吸収性を生かした抗菌剤含有被覆材の開発が望まれる。

一つの考え方は、高吸湿性不織布のシートの表面に抗菌剤含有の合成高分子膜を張り合わせる(図4-A)。他の考え方は、高吸湿性の不織布の繊維自身に抗菌剤を吸着させ、このシートの表面に合成高分子膜を張り合わせる(図4-B)。

浸出液や壊死組織の融解にともなう蛋白液を不織布に吸収させるため、多孔性の外層膜が望ましい。このような創傷被覆材は、抗菌剤を徐放し創傷面の細菌の増殖を抑制することが可能であり、また浸出液や蛋白液を吸収

した不織布内での細菌の増殖も抑制でき、熱傷治療や褥瘡の治療に有効と考えられる。特に褥瘡の治療には、優れた被覆材がなく高吸湿性不織布の応用が期待される。現在褥瘡治療用に開発されたものは、カルボキシメチルセルロースやゼラチンなどの親水性粒子を混合した合成高分子マトリックスの片面にポリウレタン膜を張り合わせた被覆材であり、十分な吸収能力はなく、どろどろな状態となり細菌の増殖を促進する危険性が大きい。それ故、実際には、抗菌剤を溶解した生理食塩水をガーゼに吸収させたり、抗菌剤入りの軟膏あるいはクリームをガーゼに塗布し、これを創傷面にあて毎日数回交換する手法がとられている。2000年には寝たきり老人が100万人に達することを考慮すると、図4に示すような機能を付与した不織布の新しい被覆材の開発が臨床サイドから強く望まれる。

参考文献

- 1) G. B. Park; *Biomater, Med. Devices Artif. Organs*, 6, 1-35 (1978).
- 2) M. Chvapil; *J. Biomed. Mater. Res.*, 16, 245-263 (1982).
- 3) D. Queen et al.; *Burns*, 13, 218-228 (1987).
- 4) Gallico et al.; *N. Engl. J. Med.*, 311, 448-451 (1984).
- 5) 黒柳能光ら; 日本形成外科学会誌, 7, 515-525 (1987).
- 6) 黒柳能光ら; 日本形成外科学会誌, 7, 526-537 (1987).
- 7) 黒柳能光ら; 熱傷 (日本熱傷学会誌), 13, 206-212 (1987).

(平成元年7月11日受理)