— 綜 説 —

創傷治癒研究の進歩と臨床応用

徳永 昭*・恩田 昌彦**・藤田 逸郎***

日本医科大学外科学第1教室

Advances in wound healing research and wound management

Akira Tokunaga*, Masahiko Onda** and Itsuo Fujita***

The First Department of Surgery, Nippon Medical School

はじめに

創傷治癒は組織障害に対する修復過程で、損傷局所における生体反応を意味する。その過程は血液凝固期、炎症期、増殖期、組織構築期からなり、経時的に各時期に対応して種々の細胞 (tissue repair cells) が遊走、増殖し、該当細胞が機能を果たし修復が完了する¹⁾。外傷、外科手術などの物理的損傷、薬剤による化学的損傷、また腫瘍の発生、増殖などの組織障害に際して、血管の破綻または血管壁の透過性昂進による血管内容の漏出を第一歩として組織修復の連鎖反応が開始される。

血管内成分として血小板は血漿成分のフィブリノゲンとともに血液凝固に関与し、この時期の主役を務める。血小板の α -顆粒から放出される生理活性物質はその後の連鎖反応のメディエーターとしての任を果す。遊走した白血球のうち顆粒球は貪食作用で感染を防衛する。単球由来のマクロファージは貪食作用のみならず、サイトカイン、増殖因子を産生し、細胞間相互作用の主役を演じ、創傷治癒に不可欠である²⁾。リンパ球の役割は多彩、複雑で、種々のサイトカインネットワークの作用を受け免疫反応を担っているが、創傷治癒におけるその詳細は今後の解明が待たれる。また、赤血球は組織呼吸に役割を果す。血漿成分のうちフィブリノゲンは不溶性のフィブリン架橋を形成

しコラーゲン生成の基盤を作る。血清は微量元素、栄養補給を担当し、創傷局所の環境整備に寄与する。血小板の有する生理活性物質のうち、platelet factor 4 や platelet derived growth factor (PDGF), transforming growth factor- β (TGF- β), insulin-like growth factor (IGF-I) などの増殖因子がマクロファージ、線維芽細胞の遊走、増殖を促進する³⁻⁵⁾。マクロファージが産生するサイトカインにはインターロイキン-1 (IL-1), インターロイキン-6 (IL-6), 腫瘍壊死因子 (TNF), 種々の増殖因子が知られ、線維芽細胞の増殖や血管新生への関与が示されている^{6,7)}。

創傷治癒反応は線維芽細胞の活発な増殖および同細胞におけるコラーゲン合成の促進、細胞外への分泌、ひきつづき細胞外基質の形成に上皮化が加わり終局へ向かう。組織の再構築にはサイトカインが関与し、正常な組織修復が完了する。

組織障害・修復の治療における臨床上的進歩は基礎生物学分野の研究成果に基づいている。基礎研究から生まれた詳細な情報をもとに創傷治癒過程のメカニズムが解明され臨床応用に供されている。そこで、本稿では創傷治癒の基礎的および臨床研究の最近の進歩を紹介し、さらに臨床応用について述べる。

I. 基礎研究

1. 創傷治癒に関わるサイトカイン、増殖因子
サイトカインは免疫応答、炎症反応などの生体

*助教授, **教授, ***大学院生

表1 サイトカインの種類と作用 (Surgery, p. 126, J.B. Lippincot, 1993 より引用)

Table CYTOKINES		
Component	Sources*	Role in Inflammatory Response
Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	T lymphocytes, fibroblasts, endothelial cells	Increased production of granulocyte and mononuclear phagocytes; enhanced function of granulocytes and mononuclear phagocytes
Macrophage colony-stimulating factor	Lymphocytes (and others?)	Increased production of mononuclear phagocytes; enhanced function of mononuclear phagocytes
Granulocyte colony-stimulating factor	Lymphocytes?	Increased production of granulocytes; enhanced function of granulocytes
Platelet-derived growth factor	Platelets, macrophages	Leukocyte chemoattractant
Transforming growth factor β (TGF- β)	Platelets, lymphocytes, macrophages	Mononuclear phagocyte chemoattractant
Interleukin-1 (IL-1) $\dagger$	Mononuclear phagocytes, fibroblasts, endothelial cells, keratinocytes, smooth muscle cells	Lymphocyte differentiation and activation; production of lymphokines; production of hepatic acute-phase proteins
IL-2	Lymphocytes	Lymphocyte differentiation
IL-3	T lymphocytes	Early myeloid and lymphoid differentiation
IL-4	T lymphocytes	Lymphocyte proliferation and priming; enhanced myeloid differentiation (with other growth factors)
IL-5	Lymphocytes	B-cell activation; eosinophil differentiation
IL-6	Fibroblasts, mononuclear phagocytes, endothelial cells, T and B cells, mesangial cells, keratinocytes	Synergistic with IL-1 in lymphocyte proliferation, induction of hepatic acute-phase proteins
IL-7		Early B-cell precursor differentiation
IL-8	Mononuclear phagocytes, endothelial cells, fibroblasts, epithelial cells	Neutrophil chemotactic factor
Tumor necrosis factor $\dagger$ (TNF)	Macrophage (TNF- α), lymphocytes (TNF- β)	Induction of hepatic acute proteins; enhances leukocyte function
Interferon- γ	T cells, macrophage?	B- and T-cell activation; enhances neutrophil and mononuclear phagocyte function

* These sources need to be activated to release these compounds. Activation may result from injury, autoimmune reactions, antigen challenge, or from activation by cytokines.

$\dagger$ IL-1 and TNF share many biologic properties, but they are coded on separate genes and TNF does not promote cell growth.

$\ddagger$ TNF is composed of two components. TNF- β is derived from lymphocytes and is also known as lymphotaxin. TNF- α is derived from macrophages. These two compounds both appear to bind to the same cell receptor and induce similar physiologic responses although they share only a 30% sequence homology. Because TNF- α has been cloned, more work has been done with this compound.

サイトカインはリンパ球、マクロファージなどが外傷、自己免疫反応、抗原刺激または他の細胞からのサイトカイン刺激を受けると分泌される。様々な生物学的作用を示す。

防御反応を制御する分子群の総称で、マクロファージ、リンパ球、線維芽細胞、血管内皮細胞で産生される(表1)。その特徴は以下にまとめられる⁸⁻¹⁰⁾。

① 種々の細胞から局所的、一時的に産生・分泌される。血流に入って遠隔臓器に作用する(endocrine)というよりは、近傍の細胞に働いたり(paracrine)、産生細胞自身に働く(autocrine)。

② ごく微量で強い作用を有する。

③ 特異的な細胞表面レセプターに結合する。

④ サイトカインによる細胞調節作用は多様で、かつ重複している(冗長性)。単一のサイトカインでも多種類の標的細胞に作用し、異なった影響を及ぼす(多目的性)。しかも、異なったサイトカインが同じ機能を有している(曖昧性)。

⑤ 活性化された細胞から産生されるサイトカインが近傍の細胞に作用すると、これらの細胞もまたサイトカインを産生して、さらに他の細胞に作用する。サイトカインは複雑なネットワークを形成している(図1)^{9,10)}。

サイトカイン研究の初期には主に免疫、炎症、造血における役割に焦点があてられていたが、最近では内分泌系統もその標的であることが明らかにされている。

創傷治癒過程の炎症期には、サイトカインが分泌され、活発に細胞間相互作用が行われ、増殖期に移行する。創傷治癒に関わるサイトカインのうち増殖因子は(表2)、線維芽細胞の増殖を促進、コラーゲン産生を亢進させ、その結果、組織修復を推進させる点から重要と考えられている(図1)。現在では創傷治癒促進物質として実験ならびに臨床試験で試みられている¹¹⁾。サイトカインネットワークの理解により創傷治癒過程に理論的根拠を与え、創傷治癒学としての発展が期待される。

2. 創傷治癒に影響を与える因子

(1) 栄養

創傷治癒に影響を与える因子のうち栄養は全身的因子として最も重要で、不可欠なものである。

表2 創傷治癒に関わるサイトカイン (Surgery, p. 89, J.B. Lippincot, 1993より引用)

PEPTIDE FACTORS THAT AFFECT WOUND HEALING			
Factor	Abbreviation	Source	Functions Regulated
Platelet-derived growth factor	PDGF	Platelets and macrophages	Fibroblast proliferation, chemotaxis, and collagenase production
Transforming growth factor β	TGF- β	Platelets, polymorphonuclear neutrophil leukocytes, T lymphocytes, and macrophages	Fibroblast proliferation, chemotaxis, collagen metabolism, and action of other growth factors
Transforming growth factor α	TGF- α	Activated macrophages and many tissues	Similar to EGF functions
Interleukin-1	IL-1	Macrophages	Fibroblast proliferation
Tumor necrosis factor	TNF	Macrophages, mast cells, and T lymphocytes	Fibroblast proliferation
Fibroblast growth factor	FGF	Brain, pituitary, macrophages, and many other tissues and cells	Fibroblast proliferation, stimulates collagen deposition and angiogenesis
Epidermal growth factor	EGF	Saliva, urine, milk, and plasma	Stimulates epithelial cell proliferation and granulation tissue formation
Insulin-like growth factor	IGF	Liver, plasma, and fibroblasts	Stimulates synthesis of sulfated proteoglycans, collagen, and cell proliferation
Human growth factor	HGF	Pituitary and thus plasma	Anabolism

創傷治癒に関わるサイトカインには細胞増殖因子が多くを占めている。血小板、マクロファージから分泌され、主に線維芽細胞の増殖を促す。

左：術前普通食群
右：術前低蛋白食群

図2 創傷治癒に対する栄養の影響 (文献12) 日医師会誌, 104, 14, 1991より引用)
BW: 体重, TP: 血清総蛋白, N-Balance: 窒素平衡, Bursting pressure: 抗張力

果を示す。高栄養群では低栄養群に比してすべて優れ、組織学的に結合組織量の相違がみられた。

(2) 感染創に対する線維芽細胞増殖因子 (bFGF) の効果

創傷治癒に影響を与える局所因子の第1に細菌感染の有無、第2に創面の温度、第3に組織酸素濃度、第4に湿潤性の4つが挙げられている。そのうち感染が創傷治癒を最も妨げる因子として重要である。細菌感染があると炎症期が延長し、増殖期に移行しないため治癒反応は遅延し、治癒が阻害される。臨床的には細菌感染のある汚染創に対してドレナージと感受性を有する抗菌剤の投与によって対処する。最近、実験的に汚染創の治癒阻害に対してbFGF局所投与の有効性が報告されている¹³⁾。殺菌作用はないが強力な細胞増殖作用をもつ製剤が感染による創傷治癒阻害を克服する事実として注目され、臨床応用の期待が高まっている。

(3) 胃・十二指腸粘膜損傷と増殖因子

上皮増殖因子 (EGF) は強力な胃酸分泌抑制作用、胃粘膜細胞の増殖促進を有している。この事実から将来、EGFが抗潰瘍薬としての臨床に登場する可能性がある。また、Folkmanら¹⁴⁾は実験的十二指腸潰瘍の研究からH₂受容体拮抗剤およびsucralfateが組織内のbFGFを安定化し、血管増

生作用を促進、潰瘍を治癒させる学説を発表、注目されている。

II. 臨床研究

1. ヒト外科手術後の創傷治癒過程の検索

外科手術および術後経過は組織障害・修復の一つの典型例である。実験的に手術侵襲後の創液中には各種サイトカイン、増殖因子の存在が確認されている。この創液中の細胞の構成、比率は組織

におけるそれと同一であるので、創液の検索により創傷治癒過程を定量的にとらえている。そこで創傷治癒過程の定量化を目的として、手術患者の術後創液の IL-6, TNF を測定、血中レベルと対比し、その意義を検討した¹⁵⁾。待機手術を受けた患者 46 人(胃切除；20, 結腸切除；8, 乳房切除；8, 胆嚢摘除；10) の腹腔または創に設置したシリコン管を通じて浸出液を術後経時的に採取し、検索した。これらの患者はいずれも術後合併症もなく

図3 A 外科手術後の IL-6 の変動 a: 胃切除, b: 胆嚢摘除, c: 乳房切除, ●: 腹腔浸出液, 創液, ○: 血漿, ¹p<0.001, ²p<0.05; 対血漿, ³p<0.001, ⁴p<0.05; 対術前。

図3 B 外科手術後の TNF の変動 a: 胃切除, b: 胆嚢摘除, C: 乳房切除, ●: 腹腔浸出液, 創液, ○: 血漿, 破線は 7 pg/ml を示す。p<0.01, p<0.05: 対血漿。

(Surgery Today, 23, 841, 1993¹⁵⁾より引用)

経過し、浸出液に細菌、エンドトキシン¹⁵⁾の混入も認められなかった。IL-6は1 PODでは高値を示し血中の160倍の値であった。3日目以降漸減するが血中の100倍以上の値を示した(図3a)。術後の血中レベルは術前に比して高値であった。TNFは線維芽細胞の増殖を促進することが知られている。TNFは血中ではいずれも検出されないが、3 POD以降の創浸出液では半数以上が陽性で、5日目では高値を示した(図3b)。局所においてサイトカインの存在が確認された。これらは局所の細胞で産生され組織修復を促進している可能性がある。

2. 胃癌術前化学療法¹⁶⁾の創傷治癒に対する影響

近年、悪性腫瘍に対する集学的治療の一環として術前に化学療法を施行、腫瘍の負担を減らした後手術を行う概念がNeoadjuvant chemotherapyとして紹介されている¹⁶⁾。現在では、その適応は当初の分野より拡がり進行胃癌治療に応用されている。化学療法の薬剤は細胞傷害作用を有するので、結果的に免疫抑制、創傷治癒遅延など手術成績に影響を与えることが予測されるが、この点に関するデータは殆どない。そこで胃癌術前化学療法の創傷治癒に対する影響を検討した¹⁷⁾。ステージIIIまたはIV胃癌患者10人(男6, 女4)に対して術前に5 FU 500 mg/body/24 hを連続21日間iv, 同時にCDDP 25 mg/bodyを第1日より第4日の4日間iv投与した。化学療法後、胃切除術が施行された患者の腹腔ドレーンより経時的に浸出液を採取しIL-6, TNF, 増殖因子としてIGF-Iを測定、非化療群と比較、検討した。浸出液のIL-6値は4,300 pg/ml(1 POD)で、術後の経過とともに低下するが、そのレベルはいずれも非化療群に比して有意に低い。IGF-Iは70 ng/ml(1 POD)で、術後の経過とともに漸増するが、非化療群より有意に低値である。TNFは血中では化療、非化療群ともに検出されないが、浸出液では測定可能で化療群では一定の傾向がみられない。術前化学療法の創傷治癒に対する影響は術後腹腔浸出液中のサイトカインの測定により解析されることが示唆される。

以上の臨床研究の展開により創傷治癒過程の定量化が確立され、より安全な手術を選択することが可能と思われる。

III. 臨床応用

1. 創傷治癒不全に対する血液凝固 XIII 因子製剤の効果

創傷治癒の初期にはフィブリンを中心として血液凝固 XIII 因子、フィブロンectin、コラーゲンが相互に結合しフィブリン架橋が形成される。この XIII 因子はフィブリン安定化因子とも称され、止血と治癒促進に生理的役割がある。XIII 因子の欠乏により in vivo では重篤な止血障害、in vitro では線維芽細胞の増殖抑制が確認され、XIII 因子製剤の開発、臨床応用への道が開かれた¹⁸⁾。XIII 因子製剤は創傷治癒不全を対象としてフィプロガミンの名称で市販され、これまで多くの有効性が確認されている。消化管縫合不全または難治性瘻孔を対象として、有効率65%、有効性には血中 XIII 因子活性が40%未満の症例が多いことが示されている¹⁹⁾。このことから創傷治癒障害は血液凝固機転異常の場合における可能性が示唆されている。現在、臨床において盛んに使用されている薬剤の一つで、今後さらに臨床効果が期待される。

2. 難治性皮膚潰瘍に対する治療の工夫

(1) ヨウ素含有外用薬剤

1981年難治性皮膚潰瘍に対して殺菌消毒剤がビドンヨードを白糖に混合した軟膏の優れた効果が報告されて以来、製剤化の努力がつづけられ1991年褥創、皮膚潰瘍の治療薬として承認され、ユーバスタの名称で市販された²⁰⁾。これまでの臨床効果は褥創では有効以上68%、50%以上潰瘍面積縮小率53%、種々の皮膚潰瘍では有効以上78%、潰瘍面積50%、縮小率71%と報告され、良好な結果が示されている²⁰⁾。なお、副作用についてはヨード過敏症状がまれに報告されている。

(2) ドレッシング材の開発

1963年、皮膚創の表皮化を観察した実験で、閉鎖創は空気にさらした場合より治癒が早いことが示された²¹⁾。その結果、創傷治癒において創環境の

Wound healing under an occlusive dressing. (Adapted from Winter GD, Scales JT: Effect of air drying and dressings on the surface of a wound. Nature 197:91-92, 1963.)

図4 開放創治癒における閉鎖療法と開放療法の比較 (Wound Healing, p. 565, Saunders, 1992 より引用)

閉鎖性のドレッシング材は細菌の侵入による汚染や外傷を予防する。湿潤な創底では上皮細胞が迅速に遊走するが、乾燥した創底では上皮細胞の遊走は緩慢である。また、乾燥した環境では炎症が遷延する。

湿潤条件の重要性が認識された。創面が湿潤下では乾燥条件下に比して痂皮形成が少なく、上皮は浸出液のなかで創面に沿って遊走、形成される利点がある(図4)。これが理論的背景となり新しいドレッシング材として hydrocolloid dressing が開発された。そこで、現在使われている各種ドレッシング材の特徴を紹介する。

1) Dry dressing: 滅菌ガーゼを用いるドレッシングで、創を通気環境にさらすので一時縫合創が適応である。

2) Wet to dry dressing: 生理的食塩水に浸したガーゼを用いるドレッシングで、創面を湿潤して痂皮形成を妨げる。毎日数回交換する必要があるが、壊死物質の debridement 効果が期待できる。

3) Polyurethane film²²⁾: 半透過性、透明のフィルムで、創傷面に貼付する閉鎖性ドレッシングとして用いる。創面を湿潤にして、外界から細菌の侵入を予防し、一時縫合創、汚染のない開放創が適応である。

4) Hydrocolloid dressing: 人口肛門用装具として作られた皮膚保護剤を基に開発された閉鎖性のドレッシング材である。細菌の侵入による汚染を防ぎ、創面に接したドレッシング材が浸出液と反応し湿潤なゲルを形成、創底を保護し、新生組織を損傷しないことが特徴である。臨床試験では下腿潰瘍の 62%、褥創の 60% が治癒したと報告²³⁾されている。感染のある汚染創では適応とならないので、創面の臨床的観察とともに細菌培養検査を必ず行う必要がある。

5) Biological dressing²⁴⁾: 豚皮、羊膜など生体膜で熱傷面をおおうもので、浅II度熱傷がよい適応となる。Biological dressing で創面をおおうことにより感染の予防、疼痛の軽減、体液漏出の予防、上皮化の促進がなされる。また、最近、培養皮膚、培養表皮移植の研究が進められている。

(3) 増殖因子製剤の試み

前述のごとく血小板には PDGF, TGF- β , IGF-I などの増殖因子が含まれている。患者の末梢血より血小板成分を分離し、トロンビン処理により α -

顆粒を融解, 増殖因子を含む製剤を作製, 難治性皮膚潰瘍に塗布する方法で有効例が報告²⁵⁾されている。また, 熱傷部位の治癒促進を目標として EGF の局所塗布の臨床試験がすすめられている²⁶⁾。いずれも米国における話題で, 増殖因子の使用による効果と経費との関係に問題が残されているが, 今後の展開が期待される。

3. 成長ホルモン, IGF-I の全身投与による侵襲後の代謝回復, 組織修復促進

手術や熱傷などの組織損傷時には蛋白異化作用が昂進し, 創傷治癒の遷延や免疫能低下, 易感染などの問題が起こり易い。最近, 遺伝子組換え技術の進歩により強力な蛋白同化作用をもつ成長ホルモンや IGF-I の入手が可能となり臨床応用への道がひらかれた。手術後の成長ホルモンの投与により術後の蛋白質代謝の改善や免疫能低下の防止として優れた効果をあげたと報告されている²⁷⁾。この成長ホルモンの作用は IGF-I を介している。そこで, IGF-I そのものを投与する試みがなされ, 有効性が示されている²⁸⁾。

IGF-I には低血糖, 成長ホルモンには高血糖, 水分貯留などの副作用がみられることや, 高価な点から臨床試験は限定されているが, 今後の臨床応用が期待される領域である。

文 献

- 1) Hunt, T.K., and Knighton, D.R.: Cellular control of repair. "Soft and Hard Tissue Repair". p. 3~19, Praeger, New York, 1984.
- 2) Leibovich, S.J., and Ross, R.: A macrophage-dependent factor that stimulates the proliferation of fibroblasts in vitro. *Am. J. Pathol.*, 84, 501~514, 1976.
- 3) Grotendorst, G.R., and Martin, G.R.: Cell movements in wound-healing and fibrosis. *Rheumatol.*, 10, 385~403, 1986.
- 4) Spencer, E.M., Tokunaga, A., and Hunt, T.K.: Insulin-like growth factor binding protein-3 is present in the α granules of platelets. *Endocrinol.*, 132, 996~1001, 1993.
- 5) Mueller, R.V., Hunt, T.K., Tokunaga, A., and Spencer, E.M.: The effect of insulin-like growth factor I on wound macrophages in rats. *Arch. Surg.* in press, 1994.
- 6) Schindler, R., Mancilla, J., Endres, S., Ghorbani, R., Clark, S.C., and Dinarello, C.A.: Correlation and interaction in the production of interleukin-6(IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells; IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood*, 75, 40~47, 1990.
- 7) Rappole, D.A., Mark, D., Banda, M.J., and Werb, Z.: Wound macrophages express TGF- α and other growth factors in vivo; Analysis by mRNA phenotyping. *Science*, 241, 708~712, 1988.
- 8) 多田富雄: 体制としての免疫, "免疫の意味論", p. 77~95, 青土社, 東京, 1993.
- 9) 岸本忠三: サイトカイン, 開かれた診断への応用, *Mebio*, 7, 24~87, 1990.
- 10) 笠倉新平: サイトカインカスケード, "サイトカイン—基礎から最新情報まで", p. 113~118, 日本医学館, 東京, 1991.
- 11) Bennett, N.T., and Schultz, G.S.: Growth factors and wound healing; Biological properties of growth factors and their receptors. *Am. J. Surg.*, 165, 728~737, 1993.
- 12) 岡田 正, 宗田滋夫: 創傷治癒に影響する全身的要因, *日医師会誌*, 104, 13~15, 1991.
- 13) Hayward, P., Hokanson, J., Hegger, J., Fiddes, J., Klingbeil, C., Goeger, M., and Robson, M.: Fibroblast growth factor reverses the bacterial retardation of wound contraction. *Am. J. Surg.*, 163, 288~293, 1992.
- 14) Folkman, J., Szabo, S., Stovroff, M., McNeil, P., Li, W., and Shing, Y.: Duodenal ulcer. Discovery of new mechanism and development of angiogenic therapy that accelerates wound healing. *Ann. Surg.*, 214, 414~427, 1991.
- 15) Tokunaga, A., Onda, M., Fujita, I., Okuda, T., Mizutani, T., Kiyama, T., Matsukura, N., and Hunt, T.K.: Sequential changes in the cell mediators of peritoneal and wound fluids after surgery. *Surgery Today*, 23, 841~844, 1993.
- 16) Frei, E. III: Clinical cancer research; An embattled species. *Cancer*, 50, 1979~1992, 1982.
- 17) Tokunaga, A., Onda, M., Fujita, I., Mizutani, T., Kiyama, T., Matsukura, N., and Yamashita, K.: Effect of preoperative chemotherapy on levels of cytokines in peritoneal fluid after surgery. *Abst. Joint meet Wound Healing Soc, Eur Tissue Repair Soc.*, 1993.
- 18) 松田道生: 組織修復における fibronectin の機能と役割, *日外会誌*, 85, 882~885, 1984.
- 19) 熊井浩一郎, 石引久弥: 消化管縫合不全および難治性瘻孔に対する臨床効果, 創傷治癒と血液凝固第 XIII 因子[基礎と臨床], 乾燥濃縮人血液凝固第 XIII 因子製剤学術講演会抄録集, p. 4~7, 1990.

- 20) 宮地良樹, 今村貞夫: ポビドンヨード・シュガー軟膏. 医薬ジャーナル, 26, 43~48, 1990.
- 21) Hinman, C.D., and Maibach, H.: Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wounds. *Nature*, 200, 377~379, 1963.
- 22) Sirvio, L.M., and Grussing, D.M.: The effect of gas permeability of film dressings on wound healing. *J. Invest. Dermatol.*, 93, 528~531, 1989.
- 23) 本多純男: 褥創の治療をめぐる最近の話題. *Physicians J.*, 1, 52~55, 1993.
- 24) 斎藤和好, 樋口太郎, 川名林治: 新しい dressing 材料. 日医師会誌, 106, 46~48, 1992.
- 25) Knighton, D.R., Fiegel, V., Austin, L.L., Ciresi, K., and Butler, E.L.: Classification and treatment of chronic non-healing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Ann. Surg.*, 204, 322~330, 1986.
- 26) Hunt, T.K., and La Van, F.B.: Enhancement of wound healing by growth factors. *New Engl. J. Med.*, 321, 111~112, 1989.
- 27) Douglas, R.G., Humberstone, D.A., Hystead, A., and Shaw, J.H.: Metabolic effect of recombinant human growth hormone; Isotopic studies in the postoperative state and during total parenteral nutrition. *Br. J. Surg.*, 77, 785~790, 1990.
- 28) Strock, L.L., Singh, H., Abdullah, A., Miller, J.A., and Hendon, D.N.: The effect of insulin-like growth factor I on postburn hypermetabolism. *Surgery*, 108, 161~164, 1990.

(受付: 1994年4月5日)