

難治性創傷に対する医療用無菌ウジによる マゴットセラピーの有用性とその展開

宮本 正章¹, 高瀬 仁志^{1,2}, 桐木 園子¹, 高木 元¹

わが国において難治性創傷に対する医療用無菌ウジを用いるマゴットセラピーを臨床応用し、そのため大学発バイオベンチャー企業として(株)バイオセラピーメディカルを起業した。マゴットセラピーは、デブリードメント効果や抗菌ペプチド等により感染症例に対してきわめて有効であり、その驚くべき短時間での健康肉芽増殖効果により創傷治療期間の大幅な短縮をもたらしている。さらに実施症例159例の予後調査において、術後イベントは下肢大切断8.2%であり、当院では92.8%で一次エンドポイントである自立歩行による退院が実現可能であった。特に血流不全のない糖尿病足壊疽症例ではいかなるイベントも認めず、安全・有効に施行可能であった。自費診療という欠点を克服すれば大いに認知されうる簡便で誰にでも実施可能な優れた創傷治療法であると考えている。

1. はじめに

糖尿病や末梢動脈疾患(PAD)が増加し、その結果、現行の治療法に抵抗性の難治性足潰瘍・壊疽患者が急増している。この病態の特徴として、下肢血流の悪化とともに易感染性、創傷治癒遅延、さらに多施設、長期間の治療によりメチシリン耐性ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)、多剤耐性緑膿菌(multiple drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: MDRP)等の多剤耐性菌の繁殖が起り、足趾潰瘍・壊疽から蜂窩織炎、骨髄炎、筋膜炎から患肢大切断^{*1}へと至る症例が増加してきている。これら最重症症例の治療には、血流改善は当然だが、壊疽の感染制御、創傷治癒の3要因を同時に総合的に治療することが必須となる。

これらの包括的治療のために我々は1) 自己骨髄幹細胞

移植による血管再生療法(先進医療承認)を実施し、2) 自己骨髄幹細胞浸透人工真皮による新しい組織再生法、3) DDS(薬物伝送システム)徐放化b-FGF(塩基性繊維芽細胞増殖因子)ハイドロゲルによる新規血管再生療法(2008年内閣府スーパー特区採択課題分担研究)等を開発してきた。その後、これら新治療法の有効性が明らかとなり、前医で患肢大切断しか治療法がないと診断された治療抵抗性全症例の約86%は一次エンドポイント^{*2}(主要評価項目)である自立歩行による退院を達成し、他施設に比しきわめて良好な成績を得ている。

しかし、これらの治療法にも関わらず、患肢大切断に至った原因のほとんどは、感染増悪による敗血症や難治性骨髄炎を惹起したためであり、感染制御の重要性を認識した。そこで難治性足潰瘍・壊疽症例に対して医療用ウジ(マゴット)を使用したマゴットセラピーを導入し、良好な結果を得たためその実際を報告する。

¹ 日本医科大学付属病院循環器内科・高気圧酸素治療室(〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5)

² 株式会社バイオセラピーメディカル

The usefulness and development of maggots therapy using medical aseptic flies larvae for refractory wound
Masaaki Miyamoto¹, Hitoshi Takase^{1,2}, Sonoko Kirinoki¹ and Gen Takagi¹ (Department of Cardiology and Division of Hyperbaric Oxygen Therapy (HBO), Nippon Medical School, 1-1-5, Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8603, Japan; ²Biotherapy Medical, Ltd.)

^{*1} 患肢大切断 (below knee amputation: BKA): 膝下切断や膝上切断など自立歩行の妨げとなる、踵骨を含めた足関節以上を切除してしまう切断術のことである。

^{*2} エンドポイント: 追跡調査における追跡終了点のことであったが転じて、追跡終了とする事件(イベント)を意味するようになった。介入や治療の結果を評価するのに用いる項目を意味する。

2. マゴットセラピーとは

ハエは双翅目に属する昆虫であり、全世界に約 100,000 種以上、日本だけでも 60 ほどの科と、そこに属する 3,000 種近いハエが存在している。現在世界 40 か国以上で医療使用されているマゴットは、ほとんどがクロバエ科に属するヒロズキンバエであり、我々が使用しているマゴットもわが国に元来生息しているヒロズキンバエを繁殖・無菌化したものである。

文献上最も古い報告は、1931 年の Bear による¹⁾もので慢性骨髓炎に対して使用されていた。しかし、1940 年代以降²⁾は、抗生剤の発明、外科手術の進歩により創傷治療が劇的に進歩したため、ウジを使用したデブリードメント³⁾(壊死組織切除)治療は施行されなくなった。ところが、1960 年代、戦争による時代背景とともに、ウジ治療は戦場で人命救助のために使用されるようになり、1970 年代になるとウジ治療は、maggot debridement therapy (MDT) または、biodebridement, biosurgery (“世界最小の外科医”ともいわれている)として広く認知されるようになり、さまざまな施設で実施されるようになってきた³⁾。

このような背景には、マゴットセラピーでは創部治癒がより短期間で惹起され、簡便に行え、廉価で経済的効果も大きいことが上げられる。抗生剤治療の発達した今日、医療現場において多剤耐性菌の出現が大きな社会的問題となっており、創部、壊死病変に対して医療用ウジを使用したデブリードメント (MDT) が見直され、創傷治癒促進効果が数多く報告されている。これらを受け 2004 年 1 月米国食品医薬品局 (FDA) により正式に生体材料として認可され、特に、多剤耐性菌の出現している潰瘍、壊死部病変においては、多くの成功例が報告されている^{4,5)}。

有効性のメカニズムとして、次の効果があげられる。

1) 壊死組織除去効果：幼虫はまずタンパク質分解酵素を分泌し壊死組織を溶かし、次にそれを再び吸い上げることで創面の壊死組織を除去する。このタンパク質分解酵素は、至適 pH の相違等により健全な組織を融解することはないので、壊死組織だけが選択的に取り除かれることになる。幼虫には歯はないが体に細かなトゲを持っており、創面を這い回ると同時に組織に小さな穴を開け分泌酵素の組織内への浸透を容易にしている。

2) 殺菌効果：幼虫の分泌液の中にはさまざまな抗菌作用を示す物質が含まれており、この物質が MRSA などの抗生剤耐性菌を含むさまざまな病原菌に対する殺菌作用を持つことが報告されている。その中でも抗菌ペプチド (タンパク質) はよく知られている。抗菌ペプチドは、ハエ、マゴットの持つアミノ酸が殺菌、抗ウイルス作用を有する自然免疫の一種で、抽出された抗菌ペプチドとしては、

Sapecin, Sarcotoxin I, Sarcotoxin II, Sarcotoxin III が知られており、これらは創薬の有望な資源となっている。また幼虫はこのような抗菌ペプチドを創面へ分泌するだけではなく、さまざまな病原菌を含んだ創融解液を吸い上げ自身の消化管内でも殺菌する。さらにはウジの分泌液により創面がアルカリ化されることも、病原菌の増殖抑制に関係していると考えられている。

3) 健康肉芽増生効果：マゴットセラピーを行った創面は壊死組織が取り除かれ殺菌されるだけではなく、その表面に上皮化の土台となる肉芽組織が非常に速く増生してることが報告されている。以前は創面を動き回る幼虫の機械的刺激により肉芽組織の増生が促進されると考えられていたが、最近の研究により幼虫の分泌液に含まれる尿素、炭酸水素アンモニウム、アラントインのほか、HGF (肝細胞増殖因子)、EGF (上皮成長因子) や IL-6 (インターロイキン 6) などのサイトカインによる血管新生作用、繊維芽細胞刺激作用が明らかになってきた。

3. マゴットセラピーの方法

マゴットの成虫であるハエは、益虫としての側面だけでなく害虫としての側面を持つ。1990 年代後半以降病原性大腸菌 O157 といった感染症病原体がハエによって媒介されていることを示唆する研究結果が公表され、ハエによる病原体媒介が着目された。本来多剤耐性菌による複合感染を起こしている難治性壊疽組織ではあるが (当科の症例では、初診時すでに約 3 割が多剤耐性菌陽性である)、医療使用するにあたっては新たな感染を惹起させないためにも、使用するマゴットの無菌化が必要とされる。現在我々は、日本医科大学付属病院倫理委員会承認のもと、卵を無菌化した後、卵から孵化後 2 日経過し、細菌培養検査陰性を確認した無菌化した 2 齢幼虫を使用している。マゴットの成長曲線は図 1 のごとく、立ち上がりは急峻であり、生理的特性としての成長曲線を考慮して、最も成長期つまり食欲旺盛な時期に治療時期を一致させ、治療効果を最大にするため 1 回あたりのマゴットセラピーは生後 4~5 日

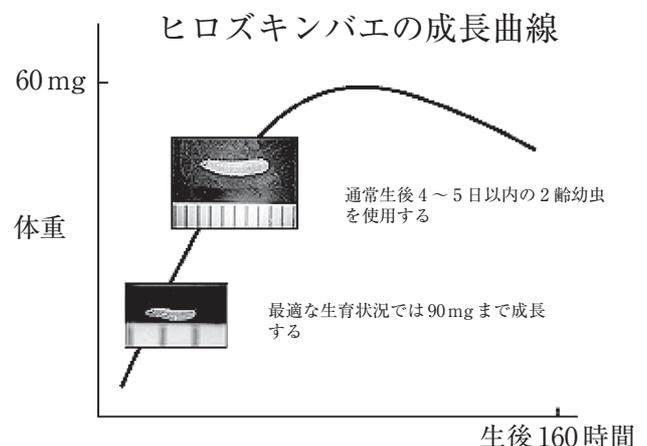


図 1 ヒロズキンバエの成長曲線

³⁾ デブリードメント (debridement)：挫滅創や感染創における壊死組織やそれに伴う異物の切除や搔爬を行い、健全な創とすること。

以内に終了させる。患部に留置する際は、平均 1.2 mm 程度の大きさであるが、48 時間後の終了時には 10 倍の 1 cm を超えることも多い。

マゴットセラピーの問題点として、まず疼痛があげられる。原疾患によりマゴットセラピー施行前より疼痛が強くなり、鎮痛剤、睡眠剤を使用している症例では原則として、抗血小板剤を中止して硬膜外カテーテル挿入下で実施している。マゴットを除去すれば疼痛はすぐに消失するが、通常静置翌日の夕方より疼痛を自覚することが多いが、糖尿病性潰瘍・壊疽症例では、糖尿病性末梢神経障害等の存在により疼痛を感じない症例も多い。さらに時として 38°C を超える発熱を惹起する症例も存在し、これはマゴットの持つサイトカインによる副作用と考えている。

4. マゴットセラピーの効果

マゴットセラピーは、糖尿病性潰瘍・壊疽、下腿潰瘍（虚血性疾患・うっ血性疾患・神経疾患など）、褥瘡（床ずれ）、難治性感染創（MRSA, MDRP 感染など）、その他の難治性創傷（術後創、外傷、火傷など）等の各種疾患に対する有用性が報告されている。自験例をいくつか示す。図 2 は 53 歳男性、左足趾 4, 5 趾足底部鶏眼の感染を契機に足壊疽を発症。発症時には、糖尿病を指摘された。創部より多剤耐性緑膿菌（MDRP）を認め、他院での治療に奏効せず、下肢切断が必要と診断され、当院に転院。入院後、マゴットによるデブリードメント治療を導入した。医療用無菌マゴット約 500 匹を足底、および足背の創部へ 4 日間付着させたのみでほかの治療法は一切併用しなかった。デ

ブリードメント効果は著明で、創部の壊死、感染部は消失し、健康肉芽の増生も良好となった。医療用ウジ治療終了後、直ちに形成外科で植皮術施行可能となり、そのほとんどが生着し、ウジ治療施行後 28 日にて自立歩行可能、軽快退院となった⁶⁾。図 3 は、64 歳、重症糖尿病性壊疽で、前専門医により患肢切断の可能性も診断され、当院に転院となり 3 回のマゴットセラピーの後、健康肉芽増生良好となった。次に 66 歳、糖尿病性壊疽と閉塞性動脈硬化症（ASO）合併症例では、患肢の虚血症状が強く、マゴットセラピーだけでは完治が難しいと考え、自己骨髄幹細胞移植による血管新生療法⁷⁾と自家植皮術も併用し完治した⁸⁾（図 4）。

さらに鎌倉湘南総合病院腎臓内科の症例を提示する（図 5）。74 歳、男性、糖尿病性腎症から慢性腎不全となり、7 年間血液透析＋腹膜透析中の糖尿病性壊疽症例においても 5 回マゴットセラピーを繰り返し施行し、きれいに上皮化した。たとえ透析症例であっても感染拡大に留意しながら、粘り強くマゴットセラピーを繰り返すことにより、きれいに再上皮化可能となる症例が多いのも事実である⁹⁾。

2012 年末までに当科において施行したマゴットセラピー 159 例の内訳は図 6 のごとく、ASO 合併も含む糖尿病症例が 123 例（77.4%）と最多であった。全例前医により患肢切断あるいは治療困難の診断を受けた症例であったが、159 例中大切断 13 例（8.2%）、死亡例 14 例（8.8%）であり、平均追跡期間 7.1±0.2 年でのマゴットセラピー実施症例の生命予後に関しては、生存率は 91.2% ときわめて良好であった。我々の一次エンドポイントである自立歩行による退院は、92.8% で達成された。

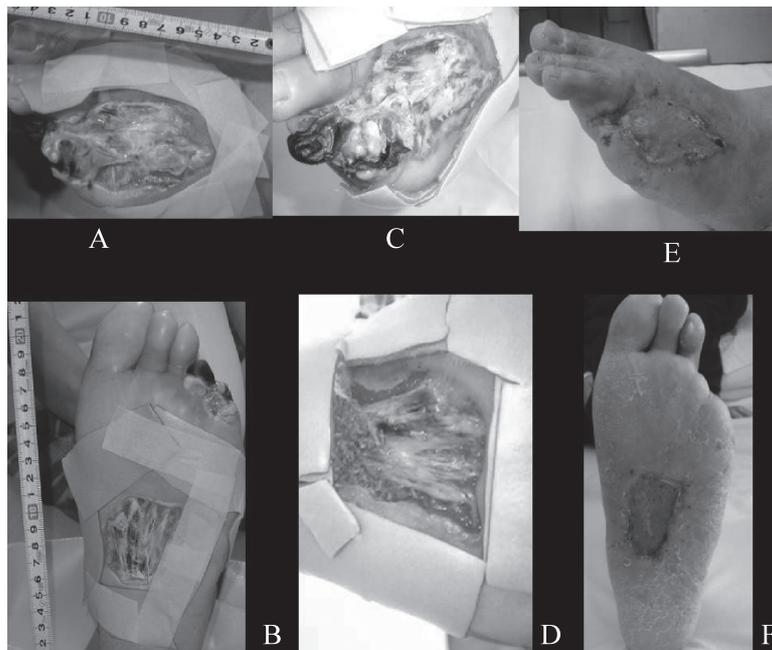


図 2 MDRP 合併糖尿病足壊疽症例

医療用ウジ留置後、28 日で退院。(A, B) 治療前：左第 4, 5 趾壊疽、足底部壊疽。(C, D) マゴットセラピー中。(D, E) 植皮術生着。術後 5 週間。藤本啓志他（2006）日本糖尿病学会雑誌，49，517-521 より。

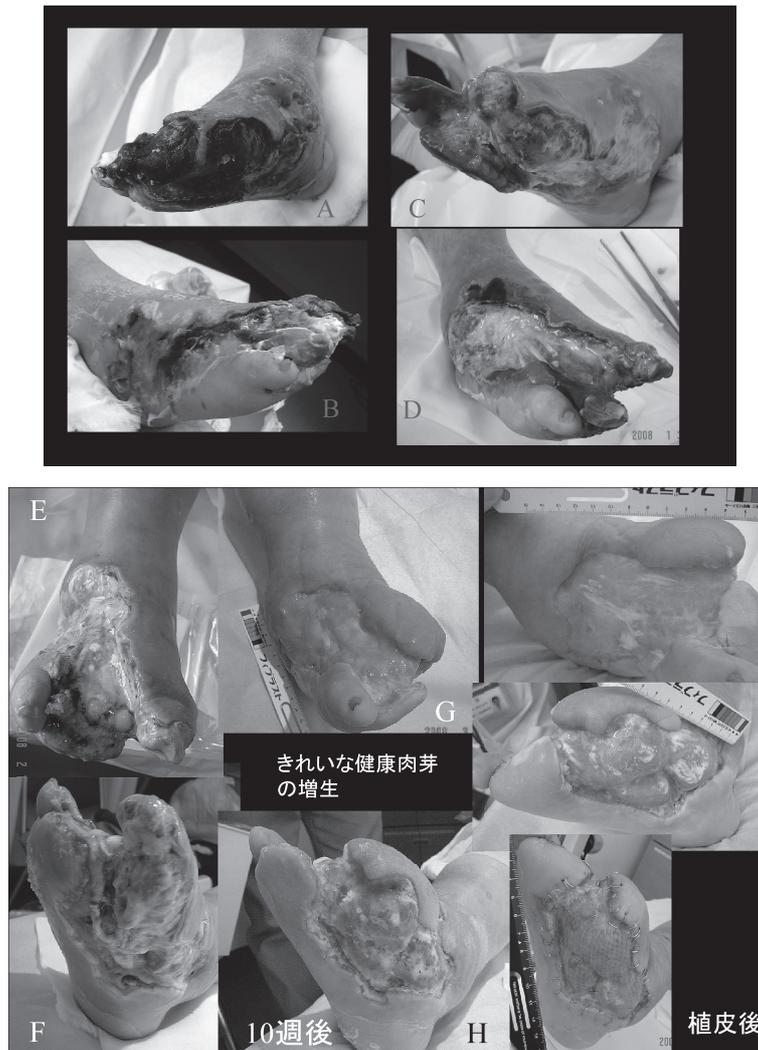


図3 右足糖尿病壊疽症例

64歳，女性，糖尿病性壊疽，前医で大切断の診断，マゴットセラピー3回実施，高気圧酸素治療（HBO）併用．（A，B）治療前：重症足壊疽．（C～F）マゴットセラピー前，外科的デブリートメント併用．（G）マゴットセラピー後：ピンク色の健康肉芽がきれいに増生している．（H）入院後10週目，植皮術前．

5. 今後の展開

我々は，マゴットセラピーの本邦での発展を目的として，国内での医療用無菌ウジの生産なくしてはこの新治療法の普及はないと考え，日本医科大学発の“マゴットセラピーシステム”を提供するバイオベンチャー企業である「株式会社バイオセラピーメディカル」（URL：<http://www.btmcl.com>）を起業した．本事業は，平成19年関東経済産業局より「中小企業新事業活動促進法」に基づき，異分野連携新事業分野開拓計画（新連携計画）に認定され，さらに，2007年東京都ベンチャー技術大賞で最高賞の「大賞」を受賞した．

さらに今後2025年には日本国内の寝たきり患者は230万人に達すると予測されており，在宅での褥瘡等に対してマゴットセラピーを適応拡大するため，我々は，マゴット

を高分子バッグに封入し，静置するだけの“マゴットバッグ”を開発し，その臨床応用を開始した（図7）．わが国の仙骨部褥創は死腔が巨大で深く，そのままのマゴットでは仙骨部褥創内で見えなくなり，喪失する可能性がある（喪失してもマゴットは，蛹になるには乾燥した場所ではなくてはならず，創外部へ逃げ出すと考えられるが，より安全を期するために）．さらに“マゴットバッグ”は，①ウジが逃げない，②外からウジがみえない，③痛みが少ない，④着脱が簡単という特徴があり，すでにドイツでは在宅治療として広く実施されている．さらに，患者や看護師にとっては直接ウジがみえることに拒否感がある場合もあり，治療現場では“マゴットバッグ”の使用によって，患者や看護師にも抵抗なく本法の施行が可能になると考えられる¹⁰．

現在当院では入院でマゴットセラピーを実施しているが，マゴットセラピーは健康保険適応がなく，自費診療で

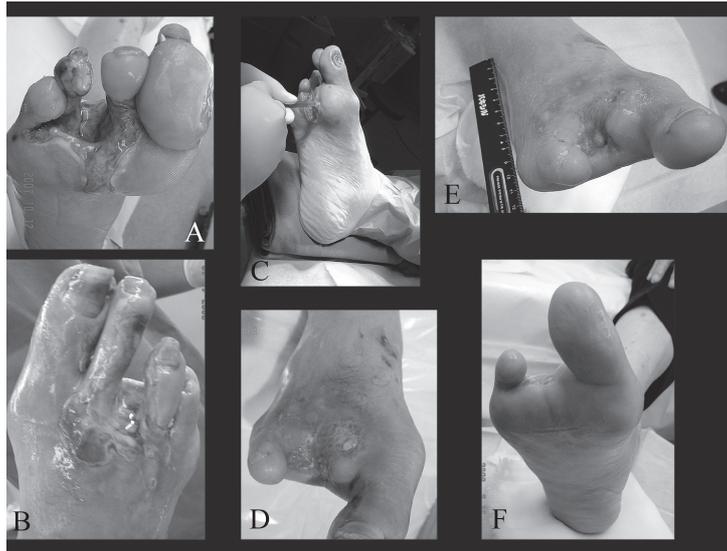


図4 重症下肢虚血 (CLI) 合併糖尿病足壊疽症例
 66歳, 男性, 糖尿病性足壊疽, マゴットセラピー2回, 自己骨髄細胞による血管新生療法 (先進医療承認), 高気圧酸素治療 (HBO) 併用. (A, B) 治療前: 重症足壊疽. (C) 手術時, 外科的でブリードメントを実施中. (D) 術後高気圧酸素治療 (HBO) 併用中. (E, F) きれいに再上皮化し, 治癒している.

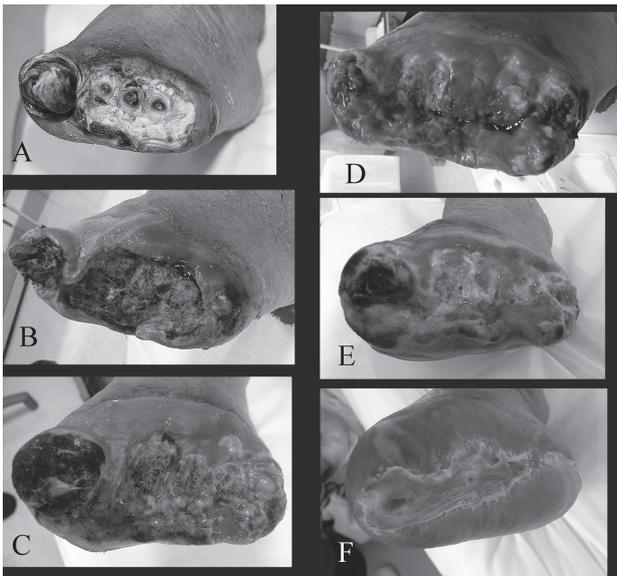


図5 重症下肢虚血 (CLI) 合併糖尿病足壊疽症例 (血液透析+腹膜透析症例)
 74歳, 糖尿病性壊疽, 7年間血液透析+腹膜透析継続. 使用匹数計5ケール1,300匹. いかなる外科的手術を拒否されるもマゴットセラピー開始4か月後で創はほぼ再上皮化し, 治癒しつつある. (A~C) 治療前: 重症足壊疽. 患肢大切断を拒否, 外科的デブリードメントも拒否される. (D, E) マゴットセラピー中 (計5回実施). (F) マゴットセラピー終了後 (治療開始後ほぼ4ヵ月後). 鎌倉湘南総合病院腎臓内科小林修三先生御提供の症例.

ある. わが国の医療システムでは, 混合診療を回避するため, 実施にあたってマゴットセラピーに必要な経費だけではなく, ベッド代金, 食事代, 検査費用等の入院にかかる諸費用がすべて自己負担となる. 2~3回繰り返すことも多く, 患者の経済的負担は重い. 保険適応になることが喫

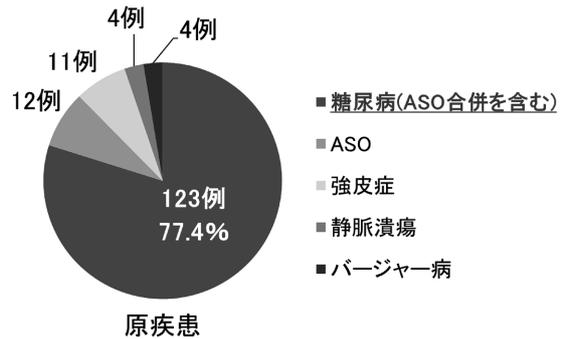


図6 当院で加療した159例の下肢潰瘍患者内訳
 日本医科大学における2004~2012年, 159症例の検討.

緊の課題であり, そのためには前向き臨床研究で有効性のエビデンスを構築する必要がある.

また早期に足の創傷を発見しマゴットセラピーを開始することができれば, マゴットセラピーを入院で繰り返し実施することなく, 外来で短期間に頻回に治療を完結することができるため, 治療期間, 費用をともに減らすことが可能となる. そのために現在当院倫理委員会でマゴットセラピーの外来実施を審議中である. さらに糖尿病やPAD患者がフットケア外来にアクセスしやすくすること, マゴットセラピーを慢性創傷治療の有効な選択肢の一つとして医師, 看護師, 患者に広く認知してもらうようにすることが重要であると考え.

6. おわりに

人口の老齢比率の高まり, 食生活の欧米化, 介護人口増加などから糖尿病, ASO等に合併する難治性潰瘍・壊疽,

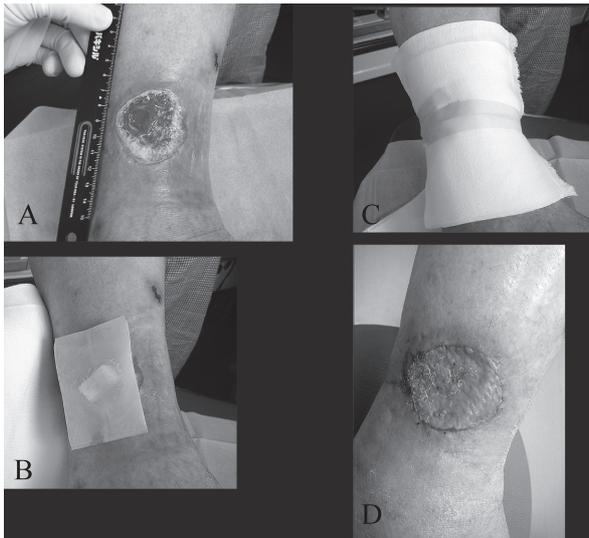


図7 マゴットバッグ使用難治性糖尿病潰瘍症例
糖尿病性潰瘍，マゴットセラピー2回，自家植皮（前専門病院で治癒不能の難治性潰瘍）。（A）治療前。（B）マゴットバッグ使用。（C）マゴットバッグの固定。（D）健康肉芽増生後自家植皮生着。

褥瘡症例は著明に増加している。マゴットセラピー＝医療用ウジ治療は，その有効性，安全性，利便性，経済性から今後わが国の医療現場に広く普及すると考えられ，救肢（limb salvage）のための新しい治療法となりうる。

謝辞

本治療に関して，さまざまな貴重なアドバイス，御協力

をいただいた元東京大学薬学部部長名取俊二名誉教授，日本医科大学付属病院東病棟5階病棟の看護師の皆様，（株）バイオセラピーメディカル海平和男副社長に心より感謝致します。また，貴重な症例の掲載を御許可いただきました鎌倉湘南総合病院腎臓内科小林修三副院長に深謝致します。

利益相反

著者宮本正章は，株式会社バイオセラピーメディカルの株主であり，現在社外取締役就任しております。

文 献

- 1) Baer, W.S. (1931) *J. Bone Joint Surg.*, 13, 438.
- 2) Horn, K.L., Cobb, A.H., & Gates, G.A. (1976) *Arch. Otolaryngol.*, 102, 377-379.
- 3) Prete, P.E. (1997) *Life Sci.*, 60, 505-510.
- 4) Sherman, R.A. (2002) *Wound Rep. Reg.*, 10, 208-214.
- 5) Alvarez-Bravo, J., Kurata, S., & Natori, S. (1994) *Biochem. J.*, 302, 535-538.
- 6) 藤本啓志, 宮本正章, 高木 元, 山下照代, 水野博司, 小池幸子, 高野照夫 (2006) *糖尿病*, 49, 517-521.
- 7) Miyamoto, M., Yasutake, M., Takano, H., Takagi, H., Takagi, G., Mizuno, H., Kumita, S., & Takano, T. (2004) *Cell Transplant.*, 13, 429-437.
- 8) 宮本正章, 高木 元, 水野博司, 高野照夫 (2005) *Pharma Medica*, 23, 41-47.
- 9) 宮本正章, 高木 元, 水野杏一 (2008) マゴットセラピー，透析患者の末梢動脈疾患とフットケア（小林修三編），pp. 115-125, 医薬ジャーナル社.
- 10) 宮本正章, 高木 元, 太良修平, 安武正弘, 高野仁司, 高木郁代, 大坪春美, 水野博司, 水野杏一 (2007) *月刊ナーシング*, 27, 78-85.

著者寸描

●宮本正章（みやもと まさあき）



日本医科大学付属病院循環器内科教授，付属病院高気圧酸素治療室長，（株）バイオセラピーメディカル社外取締役，医学博士。

■略歴 1959年東京都に生れる。84年近畿大学医学部卒業。米国UCLA糖尿病研究センター研究員，98年日本腎臓学会学術賞受賞，日本外科学会国際委員会98年度ドイツ外科学会出席旅費給付生（ド

イツ Giessen 大学留学），京都大学再生医科学研究所器官形成応用分野助教授，99年稲盛財団スカラシップ，財団法人京都大学後援会海外派遣事業（短期派遣）米国Miami大学研修などを経て，2002年日本医科大学第1内科助教授。07年より付属病院再生医療科部長。株式会社バイオセラピーメディカルを起業し，07年東京都ベンチャー技術大賞受賞。日本高気圧環境・潜水医学会学会賞受賞。08年内閣府スーパー医療特区採択課題「難治性疾患を標的とした細胞間シグナル伝達制御に

よる創薬」分担研究者。10年付属病院再生医療科教授。13年同循環器内科教授。14年付属病院高気圧酸素治療室長併任。

■研究テーマ 血管再生治療，糖尿病学（専門医），脈管学（専門医），消化器病学（専門医），創傷治癒学，マゴットセラピー，高気圧酸素治療（専門医），DDS（薬物伝送システム）。

■抱負 前医で患肢大切断あるいは治療法が無いと診断された治療抵抗性末梢動脈疾患や糖尿病壊疽の患者さんを自立歩行により退院させ，糖尿病や虚血性心疾患等の合併症をきちんと管理して長期生存を得ています。2015年2月14, 15日（土，日）東京都市センターホテルにて第13回日本フットケア学会年次学術集会を主催致します。皆様奮って御参加をお願い申し上げます。

■ウェブサイト 日本医科大学付属病院 <http://hosp.nms.ac.jp/shinryo/internal4.html>，株式会社バイオセラピーメディカル <http://www.btmc1.com/>，第13回日本フットケア学会年次学術集会，<http://www.congre.co.jp/jsfc2015/greeting/index.html>

■趣味 人を喜ばすこと・人の笑顔を見ること，男の料理，温泉（個室露天風呂付旅館に宿泊すること）。