

## ステロイド治療による創傷治癒障害： メカニズムの解明と治療法の展望

高野邦夫, 腰塚浩三, 武藤俊治, 毛利成昭, 荒井洋志, 大矢知昇,  
蓮田憲夫, 長阪 智, 宮原和弘, 芹沢 大, 多田祐輔

キーワード： 創傷治癒, サイトカイン, ステロイド,  
成長ホルモン

### はじめに

外科的治療においては、何らかの侵襲を加えながら、それ以上の効果を期待して、病態の改善を行っていかねばならない。それゆえ、外科医は創傷治癒のメカニズムを熟知して、創部の良好な治癒が得られるような治療を行っていく必要がある。

従来は殺菌を目的とした創傷治癒治療が主流であり、組織損傷に対する創傷治癒過程として、血液凝固期（感染期）、炎症期（壊死付着期）、増殖期、（肉芽）構築期（上皮形成期）の4つのPhaseに分けて理解されてきた。一方、最近の分子生物学の進歩により、特に細胞間の情報伝達物質であるインターロイキンや増殖因子などのサイトカインが測定可能となるとともに、その役割や作用が明らかとなってきたことより、従来の局所反応として考えられていた創傷治癒過程が、精密に仕組みられた一連の生体反応の一つとしてとらえられるようになってきた。このような一連の創傷治癒過程を促進させるためには、炎症性細胞やサイトカインを創部に保持しうる閉塞性ドレッシング法の有効性が着目を浴びてきている。

我々も、最近開発された創部庇護材を用いた閉塞性ドレッシングの効果や、細胞間の伝達物質であるサイトカインと創傷治癒に着目して研究を行ってきた。さらに、ステロイド治療による創傷治癒障害のメカニズムとその治療に関しても研究をすすめ、興味ある知見を得た。我々の一連の研究の成果を小活して報告する。

### 研究方法

[実験1] 体重150~200gのSD系雄性ラットを用いてGroup (G) 1; コントロール, G 2; film dressing 使用群, G 3; ステロイド投与群, G 4; ステロイド投与+film dressing 使用群の4群に分けた。すべてのラットはpentobarbital (40 mg/kg body weight) 腹腔内注入による全身麻酔下に、腹部の剃毛を十分に行った後に、皮膚全層を長径3cmの円形に切除し [図1], film dressing 使用群にはOp-site wound (Smith-Nephew社, 東京) を用い、ステロイド治療群には術前3週間および術後、Betamethasone disodium phosphate (塩

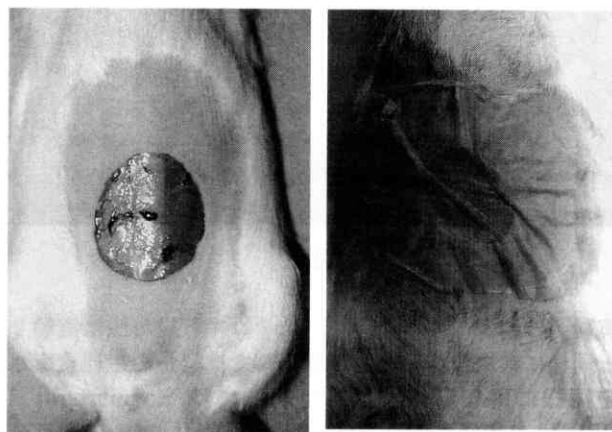


図1

野義 (株), 大阪) 2 mg/kg を毎日筋肉内に同時刻に継続投与した。なお、非投与群では同量の生理食塩水を同様に投与した。また、皮膚欠損部の横径が1/2になった時点を50%治癒として創傷治癒を評価するとともに、創部の変化を組織学的にも比較検討した。

[実験2] 体重150~200gのSD系雄性ラットを用いてGroup (G) 1; コントロール, G 2; ステロイド投与群, G 3; GH治療群, G 4; ステロイド投与+GH治療群の4群に分けた。ステロイド投与方法はBetamethasone disodium phosphate 2 mg/kg を毎日筋肉内に術前3週間及び術後6日間、同時刻に継続投与した。非投与群では同量の生理食塩水を同様に投与した。GH治療群にはSomatropin (住友, 大阪) 1 IU/day を術後創部が50%治癒するまで皮下注した。非治療群では同量の生理食塩水を同様に投与した。すべてのラットはpentobarbital (40 mg/kg body weight) 腹腔内注入による全身麻酔下に、皮膚全層を長径3cmの円形に切除し各群OpSite-Wound (Smith Nephew社) を用いて覆い、術後3日目に創部の浸出液を採集してサイトカイン (TNF $\alpha$ , TNF $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-4, IL-6) を測定した。また、皮膚欠損部の横径が1/2になった時点を50%治癒として創傷治癒を評価するとともに、創部の変化を組織学的にも比較検討した。

[実験3] 体重150~200gのSD系雌性ラットを用いて

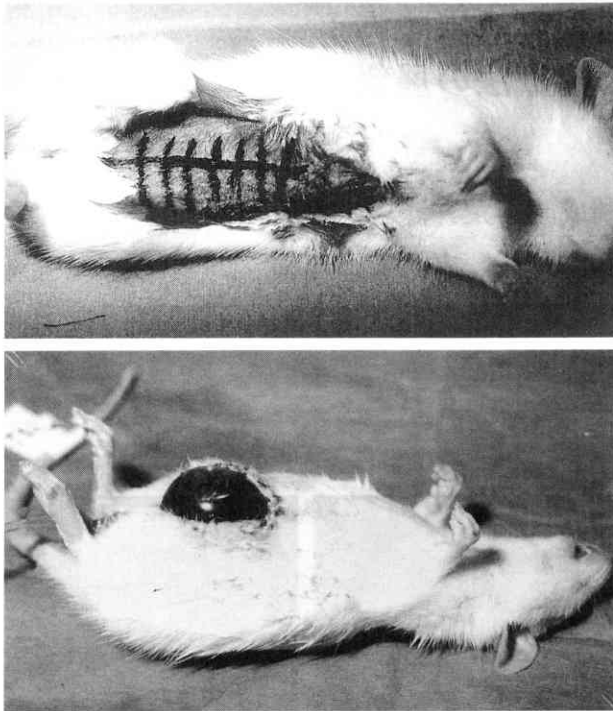


図 2

実験 2 と同様の 4 群に分け、ステロイド投与法は実験 2 と同様に継続投与した。非投与群では同量の生理食塩水を同様に投与した。GH 治療群には Somatropin 1 IU/day を術後 6 日間同時刻に皮下注射した。すべてのラットは pentobarbital (40 mg/kg body weight) 腹腔内注入による全身麻酔下に、4.0 cm の腹部正中切開を加えて開腹し、4-0 ナイロン糸を用いて 5 mm 間隔に全層結紮縫合で閉腹した。術後 6 日目に再度 pentobarbital (40 mg/kg body weight) 腹腔内注入による全身麻酔下に、腹壁を縫合したナイロン糸を抜いた後に、バルーンを経腔的に腔を穿破して腹腔内に挿入。持続的に生理食塩水を加圧注入して、腹壁が破裂した時の圧を Wound Bursting Strength (WBS) として測定して [図 2]、創傷治癒能を比較検討した。また、採血して血漿のサイトカイン値 (TNF $\alpha$ , TNF $\beta$ , IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-8) を測定解析した。

サイトカインは、ELISA キット (BISOURCE, R & D SYSTEMS) を用いて ELISA 法にて測定した。測定値は平均値 $\pm$ 標準誤差で表し、統計学的処理は student T 検定を用い、 $p < 0.05$  をもって有意とした。また本研究は山梨医科大学動物実験倫理基準に則って行った。

## 結 果

[実験 - 1] ① 50% 創閉鎖に要した日数は、G 1;  $8.8 \pm 1.4$  (n=12), G 2;  $8.0 \pm 1.2$  (n=12), G 3;  $9.8 \pm 0.9$  (n=13), G 4;  $9.0 \pm 1.2$  (n=12)。G 2 は G 1, G 3 との間に有意差 ( $P < 0.05$ ) を、また G 3 と G 4 と間に有意差 ( $P < 0.05$ ) を認めた。組織学的には film dressing 使用群では細胞成分が豊富で、コラーゲン繊維や血管新生を認めた。

[実験 - 2] ① 50% 創閉鎖に要した日数は、G 1;  $8.0 \pm 1.2$  (n=12), G 2;  $9.2 \pm 1.0$  (n=16), G 3;  $7.8 \pm 0.9$  (n=13), G 4;  $8.2 \pm 1.2$  (n=10)。G 2 は G 1, G 3, G 4 との間に有意差 ( $P < 0.05$ ) を認めた。② 創部より採集した浸出液のサイトカイン測定 (pg/ml) では、TNF $\alpha$  G 1;  $212.5 \pm 112.0$ , G 2;  $197.5 \pm 105.4$ , G 3;  $234.4 \pm 120.4$ , G 4;  $200.3 \pm 125.0$ 。TNF $\beta$  値は G 1;  $837.0 \pm 653.9$ , G 2;  $1078.8 \pm 965.0$ , G 3;  $856.4 \pm 524.0$ , G 4;  $889.0 \pm 659.4$ 。IL-1 $\alpha$  値は G 1;  $140.4 \pm 142.2$ , G 2;  $269.2 \pm 240.6$ , G 3;  $169.4 \pm 105.4$ , G 4;  $198.2 \pm 112.4$ 。IL-4 値は G 1;  $134.6 \pm 15.7$ , G 2;  $360.0 \pm 242.2$ , G 3;  $189.0 \pm 82.7$ , G 4;  $204.2 \pm 113.2$ 。IL-6 値は G 1;  $35.0 \pm 15.7$ , G 2;  $133.7 \pm 65.8$ , G 3;  $65.4 \pm 32.4$ , G 4;  $78.2 \pm 30.7$ 。であった。IL-4 値と IL-6 値において、G 2 で G 1 に比べ有意 ( $P < 0.05$ ) に高値を示した [図 3]。組織学的にはコントロール群に比べステロイド投与群においては、創部の浸出液の排出が少なく、コラーゲン繊維も明らかに少なく、さらに血管新生を認められないことが観察された。

[実験 - 3] ① 各群での WBS (M $\pm$ SD, mmHg) は G 1;  $145 \pm 14$  (n=12), G 2;  $102 \pm 15$  (n=12), G 3;  $148 \pm 16$  (n=13), G 4;  $138 \pm 8$  (n=10) であった。G-2 の WBS は G-1 に比べ有意に ( $P < 0.01$ ) 低値を示すとともに、G-3 および G 4 との間にも有意差 ( $P < 0.05$ ) を認めた [表 1]。② 血中のサイトカイン測定 (pg/ml) では、TNF $\alpha$  値は G 1;  $30.5 \pm 19.5$ , G 2;  $57.2 \pm 34.8$ , G

## 創部浸出液のサイトカイン値の比較

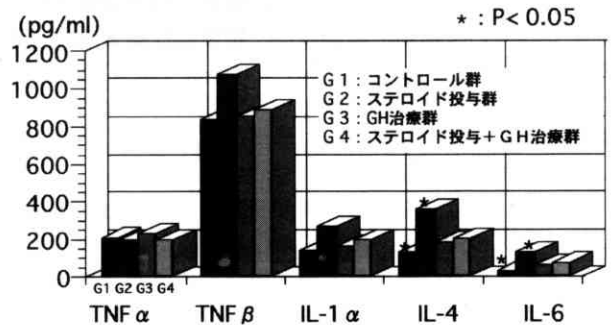


図 3

表 1

## W.B.S. (mmHg)の比較

	G 1	G 2	G 3	G 4
	コントロール	ステロイド投与	GH治療	ステロイド+GH
WBS (mmHg)	$145 \pm 14$ (n=12)	$102 \pm 15$ (n=12)	$148 \pm 16$ (n=13)	$138 \pm 8$ (n=10)
vs G 1		$P < 0.01$		
vs G 2			$P < 0.01$	$P < 0.05$

(M $\pm$ SD)

## 血漿サイトカイン値の比較

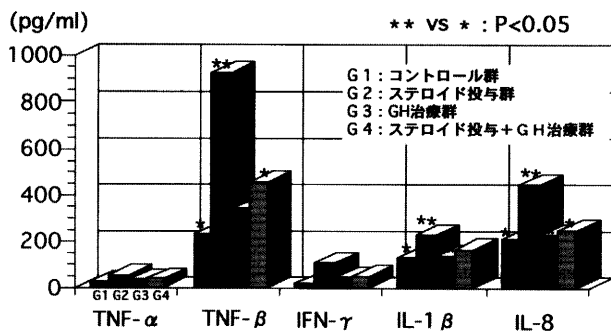


図 4

3;  $37.2 \pm 21.0$  G 4;  $40.4 \pm 28.0$ . TNF  $\beta$  値は G 1;  $229.4 \pm 104.3$ , G 2;  $932.0 \pm 337.4$ , G 3;  $309.2 \pm 124.5$ , G 4;  $402.1 \pm 132.6$ . IFN  $\gamma$  値は G 1;  $22.4 \pm 14.3$ , G 2;  $109.5 \pm 52.2$ , G 3;  $34.0 \pm 20.0$ , G 4;  $38.2 \pm 21.0$ . IL-1  $\beta$  値は G 1;  $131.2 \pm 83.7$ , G 2;  $227.6 \pm 101.8$ , G 3;  $145.2 \pm 82.8$ , G 4;  $158.4 \pm 94.2$ . IL-8 値は G 1;  $206.0 \pm 92.1$ , G 2;  $443.0 \pm 123.1$ , G 3;  $267.2 \pm 84.0$ , G 4;  $298.1 \pm 96.4$  であった。TNF  $\beta$ , IL-1  $\beta$ , IL-8 において G 2 でのサイトカイン値が他の群のサイトカイン値に比べ有意 ( $P<0.05$ ) に高値を示した [図 4]。

## 考 察

外科治療においては、創傷治癒のメカニズムをよく理解して、良好な治癒が得られるように治療を行っていく必要がある。そこで、我々は種々の病態での創傷治癒のメカニズムを解明するため実験的に研究を行ってきた。特に臨床的にステロイド投与の創傷治癒への薬理効果や障害のメカニズムを解明することは、極めて興味ある研究と考えられた。

ステロイド療法は臨床で広く用いられ、特にショック時や急性の循環不全では必須の治療薬でもある<sup>(1-5)</sup>。病態によっては長期にさらに大量にステロイド療法を要する症例も少なくない。しかし、その投与量や投与期間によっては、種々の障害を誘発する要因ともなり<sup>(6-9)</sup>、さらに何らかの侵襲が加われば合併症が誘発され致死的な状態となりうることも想像しうる。一方、最近では外科的侵襲に伴う過剰な生体反応を軽減あるいは制御し、生体が全身性炎症反応症候群 (SIRS) の病態から臓器障害を予防する目的で、ステロイド投与の効果が注目されてきている。そこでステロイド治療をより安全に行うためにステロイド投与による障害のメカニズムの解明と、その障害を予防ないしは改善しうる治療法の開発を目的として実験的に研究を進めてきた<sup>(10-18)</sup>。

1. 実験モデル：長期ステロイド治療モデルとしての、ステロイド投与量と期間はすでに Zaizen らにより試みられ、確立されてきた。<sup>(19-21)</sup>。また、我々が試みた実験モデルは、創傷治癒過程における上皮化と re-modeling を評価することより、一連の創傷治癒過程の障害のメカニズムの解明が可能であると考えている。

2. 創傷治癒と mosit dressing の効果：最近、湿潤環境を形成する閉塞ドレッシングによる保温効果、感染予防効果、低酸素効果が明らかになってきている。さらに組織増殖に関与する成長因子をはじめとする多くのサイトカインを理想的に含んでいるため、浸出液がケラチノイドおよび線維芽細胞の増殖を促進すると考えられる。また、治癒過程を誘発するマクロファージが新生血管形成を促進するには、低酸素圧の方がよいことが報告されている。さらに酸素不透過性の密閉材で創面を閉鎖した方が、大気に暴露させる解放性治療よりも治癒速度が早いことも明らかになってきた [図 5]。我々の Op-site wound を用いた実験研究でも、明らかに film dressing を用いた方が創傷治癒が促進することが明かとなった。創傷治癒が一連の生体反応であり、創傷部より排出した種々の細胞やリンパ球から分泌されたサイトカイン (炎症性サイトカイン) が、創傷治癒過程の初期の種々の細胞の増殖と機能発現に作用して重要な役割を演じているという新しいコンセプトからも [図 6]、創部を閉塞性に保つことにより創傷治癒が促進すると考えられる<sup>(22-25)</sup>。

3. 創傷治癒とサイトカイン：サイトカインは生体の生命維持の為の防御反応において極めて重要な働きを呈していることが解明されるとともに<sup>(29-36)</sup>、創傷治癒過程

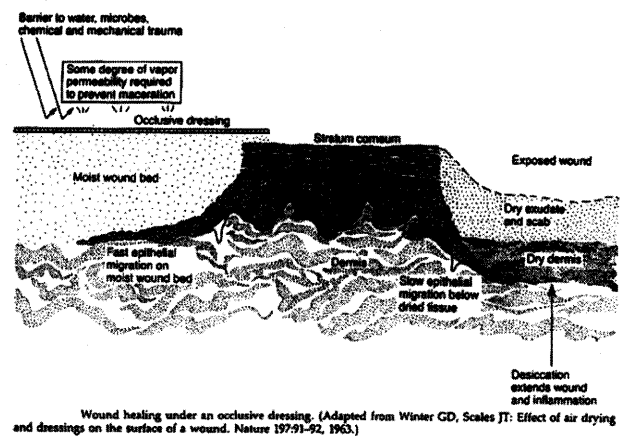


図 5

## Sequence of Mediators in Wound Healing

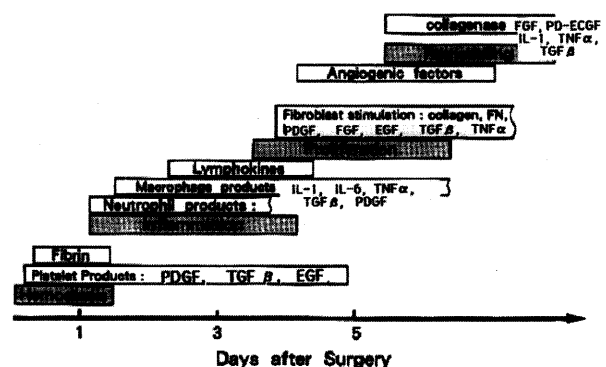


図 6

においてもその重要性が明らかとなってきた<sup>(26-36)</sup>。実験1から、film dressingの有効性ととも、ステロイド治療により創傷治癒が遅延することを明かに示した。そこで、特に長期ステロイド投与下での外科侵襲に対するサイトカインの反応に着目することにより<sup>(37-40)</sup>、創傷治癒障害のメカニズムの一端を解明しようと考え、film dressing内の浸出液のサイトカイン分析を試みた。実験2において、術後3日目に創部から採集した浸出液のサイトカインを測定分析したところ、IL-4とIL-6の値がステロイド投与群で有意にコントロールに比べ高値を示した。また、実験3における血漿サイトカインの解析では、ステロイド投与群のTNF $\beta$ 、IFN $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-8値がコントロールに比べ有意に高値を示した。SIRSの治療に有効と考えられているステロイドの長期投与により、サイトカインが血漿及び創部で高値を呈することは極めて興味深い結果であった。当初研究を計画した時点では、長期ステロイド治療によりサイトカインは抑制され、侵襲時にはサイトカインが反応し得なくなり低値を示すため、細胞間の反応が抑制され、創傷治癒が遅延するものと推測した。しかし我々の実験結果では長期のステロイド投与により炎症性サイトカインが高値を示した。これは一方で、長期または大量のステロイド投与が、種々の障害を誘因することや合併症を誘発する事実と一致している。長期のステロイド投与によりサイトカインが高値を示すメカニズムは、サイトカインのクリアランスを促進するレセプターの産生や機能が障害され、そのクリアランス機構が傷害され、高サイトカイン状態を呈するのではないかと推測した。Thierry C.らはglucocorticoid投与によりサイトカイン誘導因子のMIF (macrophage migrating inhibitory factor) が誘導され、炎症性サイトカイン産生につながることを解明した<sup>(35)</sup>。これはステロイド投与によりサイトカイン産生を亢進することを明らかにした、極めて興味ある報告である。

4. ステロイド治療と創傷治癒障害：従来ステロイド投与により炎症細胞の滲出が抑制され、抗炎症作用効果があることは知られているが、ステロイド投与により術後早期の血管新生やコラーゲン繊維の増加が障害され創傷治癒が遅延することも報告されている<sup>(22-25)</sup>。我々の組織所見でもステロイド投与群においてコントロール群に比べ、創部での血管新生や、コラーゲンの創部への滲出が認められなかった。このことから、長期のステロイドの投与により創傷治癒促進に必要な細胞滲出まで抑制され、これが創傷治癒障害の要因のひとつとなると推測された。実験3の結果からは、縫合した腹壁の創傷治癒がステロイド投与により傷害され、破裂時の圧がコントロール群に比べ有為に低下した<sup>(10, 19-21)</sup>。これらの結果から、ステロイド投与により表皮化とともに組織の再構築化も障害されたことになり、創傷治癒過程の広範囲においてステロイド投与の障害が影響することが示唆された。

5. 創傷治癒障害と成長ホルモン療法の効果：最近遺伝子組み替え技術の進歩によりGHの大量生産が可能となり、種々の病態でのGH投与の効果が明らかとなっ

てきた<sup>(41-51)</sup>。特に熱傷時や短腸症候群でのGH治療の有効性が実験的にも臨床的にも解明されてきた<sup>(41-51)</sup>。そこで我々もGHの薬理作用から、創傷治癒障害改善ないし予防効果を期待して研究を進めてきた。実験1では、ステロイド投与で遅延した上皮化をGH治療により改善し得た。また実験2でも、ステロイド投与により腹壁の創傷治癒が傷害されWBSは低下するが、GH治療によりWBSは正常な強度までに改善した。さらにGH治療群では長期ステロイド投与による高サイトカイン状態が改善ないし予防された。我々はラット低蛋白モデルで血清アミノ酸を分析して、GH投与により蛋白代謝のうちArg, GlnおよびBCAAが有意に高値を示したことを報告した<sup>(10, 11)</sup>。興味あることにこれらのアミノ酸は炎症性サイトカインの産生を抑制することが明らかとなってきた<sup>(52)</sup>。また、井上らはGH or IGF-1投与が過剰な血中サイトカイン (TNF, IL-1, IL-6) 濃度の増加を抑制することを報告した<sup>(30)</sup>。これらの結果からGH投与により、その蛋白代謝改善効果とともに、高サイトカイン状態の制御の可能性が示唆され、今後種々の侵襲に対するGH治療の有効性が期待できると考えられる。

## 結 語

1. 創傷治癒が一連の生体反応であり、創傷部より排出した種々の細胞から (炎症性細胞やリンパ球) 分泌されたサイトカイン、得に増殖因子がその生体反応のトリガーとなるとともに、反応促進の役割を果たしていることから、創傷部はfilm dressingで覆うようなmoist dressingが有効である。

2. 長期のステロイド投与により創傷治癒が傷害されるメカニズムの一つとして、サイトカイン産生やその変動が関与している可能性が示唆された。また、その障害をGH治療により予防ないし改善しうることが明らかとなった。

## 文 献

- 1) Bone R.C., Fisher, C.J., Clemmer T.P., et al. : A controlled trial of high-dose methylprednisolone in treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.*, 317: 353-358, 1987
- 2) Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH. : The effect of high-dose methylprednisolone in patients with shock. A prospective controlled study. *New Engl. J Med.* 18: 1137-1143, 1985
- 3) Woodruff P. : Corticosteroid treatment of major trauma. *Arch. Surg.* 107: 613-617, 1973
- 4) Miura M, Endo E, Inada K, et al.: Effects of continuous infusion of Methylprednisolone for Hypercytokinemia in patients with Septic Shock. *J Jn Soc Clini Anesth* 16: 150-156, 1996
- 5) Sambhi, M.P. : Acute pharmacodynamic effects of glucocorticoids: Cardiac output and related hemodynamic changes in normal subjects and patients in shock. *Circulation* 31: 1965

- 6) Leibovich, S. J. and Ross, R. : The role of the macrophage in wound repair. *Am J. Pathol.*, 78: 71-100, 1975
- 7) Howes E. L., Plotz C. M., Blunt J.W., et al. : Retardation of wound healing by cortisone. *Surgery* 28: 177-181, 1950
- 8) Sandberg N. : Time relationship between administration of cortisone and wound healing in rats. *Acta Chir Scand* 127: 446-455, 1964
- 9) MacNamara, O. J., Lamborn, P. J., Mills, D., et al : Effect of short term pharmacologic dose of adrenocortical therapy on wound healing: *Ann Surg* 170: 199-202, 1969
- 10) 高野邦夫, 多田祐輔, Atkinson J.B., 他 : 低栄養状態にステロイド療法施行下での創傷治癒に与える成長ホルモンの効果. *Prog. Med.* 13: 2610-2612, 1993
- 11) Takano K., Mouri N., Sakurai Y., et al. : Effect of growth hormone on wound healing in protein-malnourished rats treated with corticosteroids. *J Pediatr. Surgery* 29: 790-793, 1994
- 12) 高野邦夫, 榊原賢士, 新津健裕, 他 : フィルムドレッシング (Oop-Site wound dressing) の有効性とステロイドの創傷治癒障害に関する実験的研究. *Prog. Med.* 15: 1567-1568, 1995
- 13) 高野邦夫, 武藤俊治, 西尾 徹, 他 : 長期ステロイド治療による創傷治癒障害とサイトカイン. *Prog. Med.* 17: 2620-2612, 1997
- 14) 高野邦夫, 腰塚浩三, 桜井裕幸, 他 : 長期ステロイド治療による創傷治癒障害とサイトカイン. *Biomedical Perspective* 7: 27-33, 1998
- 15) 高野邦夫, 腰塚浩三, 桜井裕幸, 他 : ステロイド治療による創傷治癒障害とそのメカニズム. *Progress in Medicine* 18: 2022-2024, 1998
- 16) Takano K., Muto S., Mouri N., et al. : The effect of corticosteroids on cytokine levels in the healing wound. *Biotherapy* 12: 624-626, 1998
- 17) 高野邦夫, 毛利成昭, 桜井裕幸, 他 : ステロイド治療による創傷治癒障害とサイトカイン. *小児外科* 31 : 180-185, 1999
- 18) 高野邦夫, 毛利成昭, 荒井洋志, 他 : 長期ステロイド投与による創傷治癒障害 : サイトカインの変化と成長ホルモンの効果. *外科と代謝・栄養*. 35(6): 345-351, 2001
- 19) Zaizen Y., Ford E. G., Costin G., et al., : The effect of perioperative exogenous growth hormone on wound bursting strength in normal and malnourished rats. *J Pediatr Surg* 25: 70-74, 1990
- 20) Zaizen Y., Ford E. G., Costin G., et al., : Stimulation of wound bursting strength during protein malnutrition. *J Surg Res* 49: 333-336, 1990 2 7
- 21) Atkinson J. B., Kosi M., Takano K., et al. : Growth hormone reverses impaired wound healing in protein-malnourished rats treated with corticosteroids. *J Pediatr Surg* 27: 1026-1028, 1992
- 22) 亀谷 忍 : 創傷治癒. 新外科学体系 8 巻, pp.21-52, 中山書店, 東京, 1990
- 23) 根津理一郎 : 創傷治癒能, *医学のあゆみ* 149: 257-259-, 1994
- 24) Laurence T. W. : Clinical management of nonhealing wound. *Wound Healing*. p.541-561, W. B. Saunders Co., Philadelphia. 1992
- 25) Mast, B. A. : Repair of the specific tissues. *Wound Healing*. p.344-450, W. B. Saunders Co., Philadelphia. 1992
- 26) 斉藤英昭 : 外科的侵襲と全身反応. 内分泌反応. *日外会誌*, 97: 701-707, 1996
- 27) 遠藤重厚, 稲田 也, 佐藤信博, 他 : 外科的侵襲と全身反応. サイトカイン. *日外会誌*, 97: 708-715, 1996
- 28) 広田昌彦, 小川道雄 : 外科的侵襲と全身反応. 免疫応答. *日外会誌*, 97: 721-725, 1996
- 29) 相川直樹 : 外科的侵襲と全身反応. サイトカインストームと多臓器不全. *日外会誌*, 97: 771-777, 1996
- 30) 井上知己, 斉藤英昭 : 侵襲生体における局所 vs 全身のサイトカイン産生の意義. *日外会誌*, 98: 410, 1997
- 31) 橋口陽二郎, 斉藤英昭 : 侵襲時の蛋白・アミノ酸代謝変化とサイトカイン. *JJPEN* 20: 1073-1078, 1998
- 32) 佐山淳造, 標葉隆三郎, 里見 進 : ステロイドの侵襲投与とサイトカイン. : *JJPEN* 20: 1091-1096, 1998
- 33) 芳賀克夫, 小川道夫 : SIRS, CARS, MARS とサイトカイン. *JJPEN* 20: 1059-1063, 1996
- 34) Shienman R. I., Cogswell, P. C., Lofquist A. K., et al. : Role of transcriptional activation of  $I\kappa B\alpha$  in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science* 270: 283-286, 1995
- 35) Calandra T., Bernhagen J., Metz C. N., et al. : MIF as a glucocorticoid-induced modulator of cytokine production. *Nature* 377: 68-71, 1995
- 36) Biffl W. L., Moore E. E., and Moore F. A. : Interleukin-6 in the injured patient. *Ann of Surg* 224: 647-664, 1996
- 37) Waage A., Slupphaug G., and Shalaby R. : Glucocorticoids inhibit the production of IL 6 from monocytes, endothelial cell and fibroblasts. *Eur J Immunol.* 20: 2439-2443, 1990
- 38) Besedovsky H., Rey A., Sorkin E., et al. : Immunoregulatory feed back between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science* 233: 652-654, 1986
- 39) Rock C., Coyle S. M., Keogh C. V., et al: Influence of hypercortisolemia on the acute-phase protein

- response to endotoxin in humans. *Surgery* 112: 467-474, 1992
- 40) Sapolsky R., Rivier C., Yamamoto G., et al.: Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin- releasing factor. *Science* 238: 522-524, 1987
  - 41) Ward H. C., Halliday D., Sim A. J. W. : Protein and energy metabolism with biosynthetic human growth hormone after gastrointestinal surgery. *Ann.Surg.*, 206: 56-61, 1987
  - 42) Voerman H. J. van Schijndel R. J., Groeneveld A. B., et al., : Effects of recombinant human growth hormone in patients with severe sepsis. *Ann. Surg.*, 216: 648-655, 1992
  - 43) Jeevanandam M., Ramias L. BS., Shamos R. F., et al. : Decrease growth hormone levels in the catabolic phase of severe injury. *Surgery* 111 : 495-502, 1992
  - 44) Herndon D. N. Hawkins H. K., Nguyen T. T., et al. : Characterization of growth hormone enhanced donor site healing in patients with large cutaneous burns. *Ann Surg.*, 221: 649-659, 1995
  - 45) Ramirez RJ, Wolf S.E., Barrow R.E., et al. : Growth Hormone treat in Pediatric Burns. *Ann Surg.*, 228: 439-448, 1998
  - 46) Inoue Y. Copeland E. M., Souba W. W., et al. : Growth hormone enhanced amino acid by the human small intestine. *Ann Surg.*, 219: 715-724. 1994
  - 47) Christensen H. and Oxlund H. : Growth hormone increase the collagen deposition rate and breaking strength oh left colonic anastomosis in rats. *Surgery* 116: 550-556. 1994,
  - 48) Byrne T. A. , Persinger M. S., Young L. S., et al. : A new treatment for patient with short-bowel syndrome. *Ann Surg.*, 222: 243-255. 1995,
  - 49) Arslan A. Chinkes D. L., Wolf R. R., et al. : Beta-blokade lower peripheral lipolysis in burn patients receiving growth hormone. *Ann Surg.*, 223: 777-789. 1996
  - 50) Balteskard L. Unneberg K., Mjaaland M., et al.: Growth hormone and insulin like growth factor 1 promote intestinal uptake and hepatic release of glutamine in sepsis. *Ann Surg.*, 228: 131-139. 1998,
  - 51) 高木一也, 田代亜彦, 真島吉也, 他 : 外科侵襲下の蛋白代謝に対するヒト成長ホルモン投与の効果。日外会誌, 92: 154-155, 1991
  - 52) Fukushima R, Saito H, Tanikawa K, et al. : Different roles of Il-1 and TNF on hemodynamics and inter organ amino acid metabolism in awake dogs. *Ame J Physiol* 262: E 275-281, 1992

## Abstract

### **Mechanism of Adverse Effects of Longterm Corticosteroid Administration on Wound Healing; Changes of Cytokine Levels and Effect of Growth Hormone Treatment**

**TAKANO Kunio, KOSHITUKA Kozo, MUTO Shunji, MOURI Naruaki, ARAI Hiroshi, OYACHI Noboru, HASUDA Norio, NAGASAKA Satoshi, MIYAHARA, Kazuhiro, SERIZAWA Masaru and TADA Yusuke**

The purpose of our study is to clarify the mechanism of the adverse effects of administration of corticosteroids and the effects of human growth hormone (GH) in improving the wounds weakened by long term corticosteroid (CS) administration.

Methods: I (epithelialisation) ; Sprague-Dawley (SD) male rats were divided into four groups: group (G) 1 ; control, G2 ; covered with film dressing, G3; CS administration (dose, 2 mg/kg/d subcutaneously for 3 weeks preoperatively and throughout the postoperative). G4 ; CS administration and using film dressing. In all animals, the operation consisted of making a circular skin defect of 3 cm diameter, which was covered with a film dressing. Time to 50% wound healing was recorded. II (epithelialisation) ; Sprague-Dawley (SD) male rats were divided into four groups: group (G) 1 ; control, G2 ; CS administration (same dose as described) and G3 ; GH treatment (somatotropin, 1 IU/d postoperatively). G4 ; CS administration animals and GH treatment. In all animals, the operation consisted of making a circular skin defect of 3 cm diameter, which was covered with a film dressing. Time to 50% wound healing was recorded. III (remodeling) ; SD female rats were divided into four groups same as I. All animals underwent a precise 4 cm midline celiotomy which was closed using interrupted 4-0 monofilament nylon sutures. Wound bursting strength (WBS) was tested on postoperative day 6. Histology of wound and liver were evaluated. Cytokine concentrations in both wound exudate and serum were measured.

Results: I; The times to 50% wound healing of G1, 3 and 4 were significantly shorter than G2. II; The times to 50% wound healing of G1, 3 and 4 were significantly shorter than G2. Interleukin (IL) -4 and IL-6 concentrations in the exudate of G2 were higher than those of other groups. III; The WBS's of G1, 3 and 4 were significantly greater than those of G2. Serum concentrations of TNF- $\beta$ , INF- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  & IL-8 of G2 were higher than those of other groups. Conclusion: 1. CS administration not only impairs wound healing but also causes hypercytokinemia. In animals of CS administration. 2. Postoperative systemic GH restores the strength of wound and cytokine levels.

**KEY WORDS : WOUND HEALING, CYTOKINE, CORTICOSTEROID, GROWTH HORMONE**

Second Department of Surgery, Yamanashi Medical University