

Luis Rodrigo Hamuy Ortega の論文内容の要旨

主 論 文

One-stage, simultaneous skin grafting with artificial dermis and basic fibroblast growth factor successfully improves elasticity with maturation of scar formation

(bFGF 加人工真皮と植皮術による一期再建は瘢痕の成熟と弾性の改善につながる)

Rodrigo Hamuy、木下直志、吉本 浩、林田健志、芳原聖司、中島正博、鈴木啓司、光武範吏、Zhanna Mussazhanova、樫山和也、平野明喜、秋田定伯

Wound Repair and Regeneration 21 巻 1 号:141-154 2013 年

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員；平野明喜 教授)

緒 言

人工真皮 (Artificial dermis; AD) は多孔性のコラーゲンと外層のシリコンという 2 層構造からなり、皮膚全層欠損の再建材料として臨床的に広く使用されている。通常は創面に AD を貼付し、母床から AD のコラーゲン内に血管や細胞の浸入を待つて 2~3 週後に二期的に分層植皮 (Split-Thickness Skin Grafting, STSG) を追加する。しかし、この方法では罹病期間が長く、感染率が高くなるなどの問題が指摘されていた。そこで、局所の血管新生を誘導する塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) を AD に加えることで、分層植皮の同時移植が可能であるか、生着後の移植皮膚の質的狀態について検討を加えた。

対象と方法

動物実験委員会承認の下にヌードラットを用いて、1 群：創面に直接植皮した群 (直接植皮群)、2 群：シリコン層を除去した人工真皮と同時に植皮した群 (同時植皮群)、3 群：人工真皮貼付 2 週後に植皮した群 (2 週後植皮群)、4 群：シリコン層を除去した人工真皮、bFGF、植皮を同時に移植する群 (bFGF 植皮群) の 4 群に分けた。それぞれの群で 3 日 (n=3)、1 週 (n=6)、2 週、3 週 (n=6)、3 ヶ月 (n=6) での植皮の生着率、移植後拘縮率、cutometer による組織粘弾・伸展性、組織像での線維芽

細胞数及び真皮（様）組織の厚み、新生血管免疫組織像、電顕形態計測、RT-PCR 法による MMP-2(細胞外マトリクス)の mRNA 発現、MMP-2 の gelatin zymography によるゼラチン分解活性を測定した。

結 果

移植片の生着率は1週では3群が有意に低く、2週目では1群が他の3群と比較して有意に生着率は高かった ($p<0.001$)。4群の生着率は1週では2群よりも悪いが、3群よりも有意に良好であり、これは3週目でも同様であった。拘縮率では2週目で3群が1群($p=0.001$)や2群($p=0.018$)に比較して有意に高値であった。組織伸展性では2群が悪く、粘弾性は3週目で4群が他の3群よりも有意に向上していた。しかし、3か月目では組織粘弾性・伸展性に群間で差がなかった。組織像では、3群では異物反応と炎症反応が見られたが、4群では炎症反応が少なかった。真皮（様）組織厚は3週では2群が他の群と比較して有意に厚かった($p<0.001$)。人工真皮内の線維芽細胞数は、3週では4群が3群よりも有意に多かった($p=0.021$)。

α -SMA は1週目で真皮血管内陽性となり、3群での陽性細胞数が最も多かったが、3週目では4群が真皮内の陽性血管細胞が最多となった。3か月では全群で差を認めなかった。CD31 は1週目で4群が2群と比較して有意に陽性細胞数が増加していた ($p=0.016$)。MMP-2 の免疫組織像では、1週で1群・3群・4群が弱陽性を示し、3週では3群のみが強陽性、他は弱陽性を呈した。MMP-2 活性は、1週では1群・2群・4群が強活性を発現し、3週では1群・2群が強発現を示した。MMP-2 の RT-PCR による mRNA 発現検討では、1週($p=0.036$)と3週($p=0.008$)で3群が他の群と比較して有意に高発現であった。透過電顕像は3週で4群が全真皮内に最も均一に線維が分布しており、3群では炎症細胞の侵入を認めた。

考 察

生着率と拘縮率から4群 (bFGF 植皮群) は1群 (直接植皮群) よりも生着は悪いが、従来の使用法である3群 (2週後植皮群) よりも良好であった。線維芽細胞数計測では3週で4群が3群と比較して有意に多く、 α -SMA 免疫組織による陽性細胞数と発現程度も最も高度であった。これらは創傷治癒過程におけるマクロファージの関与の消失または減少によるものと推察された。3週目の4群で α -SMA 陽性血管と CD31 でピークを示し、これらは新生血管像を反映すると思われた。Cutometer を用いた組織粘弾性は4群が2群と比較して 27.5%の減少となり、bFGF 植皮群ではより粘弾性があり、3か月目では差が見られなくなったものの、bFGF が粘弾性を改善する事が判明した。これは臨床の自験例でも bFGF 使用の植皮で 50%硬度改善を認めたことと一致した。MMP-2 の mRNA の発現と gelatin zymography によるタンパク活性値が一致していないが、これは転写後制御機構によるものと推測される。従来の使用法である3群では明らかに創傷治癒過程も遷延しており、これに比べて bFGF 植皮群である4群では移植後の粘弾性が向上し、線維芽細胞の成熟や血行の促進が見られ、構造安定化と外部からの細胞侵入も少なかった。したがって、本法は植皮と同様に簡便で臨床効果も高い方法であると思われた。