

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 5 月 24 日現在

機関番号：11101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2015

課題番号：24659778

研究課題名(和文)対面積効果の高い皮膚移植法(微細立方体皮膚移植法)の開発に関する研究

研究課題名(英文)Development of the new skin grafting method (micro cube skin grafting) which has a high wound healing effect.

研究代表者

漆館 聡志 (Urushidate, Satoshi)

弘前大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80321967

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：皮膚を細分化して移植する対面積効果の高い新しい皮膚移植法(微細立方体皮膚移植)の効果、ラットを用いた動物実験で検討した。本法で移植した皮膚は移植後に湿潤環境で管理することにより、どの方向で移植しても生着することが確認された。また本法では表皮辺縁のみならず、皮膚付属器からの上皮化も観察され、上皮化の起点となっていると考えられた。またその対面積効果は術後4週間で28～113倍と従来のパッチ植皮よりも高い対面積効果が得られた。本法は採皮部位が少ない重傷熱傷に対する治療法として有効な手段となり得ることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The micro cube skin grafting is a new skin grafting method that minced small cube skins are grafted on the skin ulcer. The utility of this method was investigated using skin ulcers of rats, and we have revealed whether this method had the better wound healing effects compared to the traditional methods. The grafted skins using this method were well survived under the moist environment in spite of the direction of the skin. The epithelialization was observed not only from the edge of the epithelium but also from the cutaneous appendixes. After four weeks, the epithelialized area from the grafted skin spread to 28-113 times of the original size. In conclusion, it was considered that the micro cube skin grafting is a useful method for the treatment of severe burns.

研究分野：形成外科学

キーワード：組織移植 創傷治癒 熱傷 皮膚移植 皮膚潰瘍

### 1. 研究開始当初の背景

重傷熱傷治療において、集中治療技術の向上により熱傷ショックを克服する症例は増加してきたが、その後の創閉鎖が困難なために救命できない症例も存在した。創閉鎖が困難となる原因は donor site となる健常皮膚の不足であり、少ない donor site で広い面積を被覆できる治療法の必要性があった。

このため同種皮膚移植や培養表皮などが臨床応用されてはいたが、一般的な治療法とは言えず、創閉鎖は依然自家皮膚移植に頼らざるをえないのが当時の現状であった。

そこで我々が以前より行っている埋伏植皮術 buried chip skin graft (以下 BCSG) に注目し、本法を改良することで少量の皮膚で広範囲の皮膚欠損部の被覆ができる可能性があると考えた。BCSG は肉芽組織内に細分化した皮膚を埋入し、生着後肉芽内からの上皮化が始まり最終的に創面を閉鎖する皮膚移植法である。BCSG の移植皮膚片を更に細分化して多数移植できるようにすると、上皮化の起点が増加し対面積効果が向上すると考えられた。また肉芽組織の中に埋入せずに母床に直接置いたとしても、湿潤環境で管理することにより生着が得られるのではないかと考えた。またこの際に移植片が立方体であれば従来の様に表皮が上方向でなく、側面や底面であったとしても生着が得られる可能性も考えられた。皮膚の方向を考慮しなくても良いのであれば手技の大幅な簡略化が可能となると予想された。このように BCSG を改良することで現在の皮膚移植法よりも少量の皮膚で広い面積を閉鎖できる対面積効果の高い皮膚移植法(微細立方体皮膚移植法)を開発することを目的に本研究を計画した。

### 2. 研究の目的

- (1) 微細立方体皮膚移植がどの程度の対面積効果が得られるか明らかにする。
- (2) 細分化した皮膚が母床に対して表裏逆でも生着するか否かを明らかにする。
- (3) 母床に対して表裏逆の移植片と表裏が正しい移植片と間に、上皮化速度の差があるかどうかを明らかにする。
- (4) 各種創傷被覆材およびフィブリン糊等を用いる固定法においてどの固定法が本法に適しているか明らかにする。
- (5) 皮膚を細分化する器機の開発を行う。

### 3. 研究の方法

- (1) ラット背部に作製した 4×4cm の皮膚欠損に対して約 1~2mm 四方の立方体皮膚移植を表裏ランダムに施行した。フィルムドレッシングによる湿潤環境での術後管理を行い、移植皮膚片の生着を観察した。
- (2) ラット背部に作成した皮膚潰瘍部に表裏逆の 2 つの微細立方体皮膚移植を行い生着時期に差があるかどうか検討した。移植皮膚片を経時的に病理学的に観察し、上皮化が開始する時期を比較した。
- (3) 微細立方体皮膚移植の上皮化速度を測

定するにあたり創の癒痕拘縮を抑制する必要が生じたため、癒痕拘縮を抑制する方法を検討した。

(4) 微細立方体皮膚移植に適した固定法を検討するため 4 種類の固定剤(ボルヒール®、ダーマボンド®、リキボンド®、アロンアルファ®)を用いてその固定性を比較検討した。

(5) 内径 1.2cm のハトメを用いて癒痕拘縮抑制を行ったうえでその中央に移植皮膚片を固定し、上皮化を観察するとともに対面積効果を算出した。

(6) 表裏逆の 2 つの微細立方体皮膚移植間で上皮化速度の比較検討を行った。ハトメの中央に移植皮膚片を固定し上皮化速度を比較した。

(7) 微細立方体皮膚移植を臨床応用するにあたり、微細立方体皮膚移植片を作成する器機の開発を企業と連携しながら行った。

### 4. 研究成果

(1) ランダムに移植した皮膚片は表裏にかかわらず生着し、移植皮膚片ならびに周囲からの上皮化と癒痕拘縮により術後 2 週間程度で創閉鎖が得られた(Fig.1)。病理組織学的観察では術後 7 日目頃より移植皮膚片からの上皮化が観察された。また表裏逆の移植皮膚片の生着と上皮化が確認され、微細立方体皮膚移植はどの面が母床に接していても生着が得られることが示唆された(Fig.2)。

#### ランダム移植後の経過

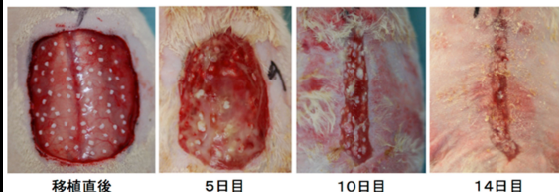


Fig.1

#### 表裏逆に移植した植皮片の14日後

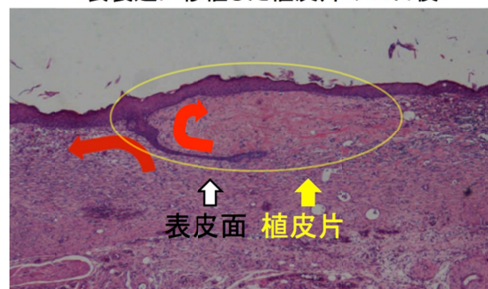


Fig.2

(2) 表裏逆の 2 つの微細立方体皮膚移植片はいずれも術後 5 日目頃より上皮化が開始しており生着時期に差が無いことが示唆された(Fig.3,4)。しかし表裏逆の皮膚移植皮膚片からの上皮化は潰瘍底を遠回りして上皮化するため上皮化の速度は遅れる可能性が考えられた。一方、微細立方体皮膚移植では表皮辺縁からのみならず皮膚付属器からも上皮化が観察された(Fig.5)。

### 通常移植(5日目)

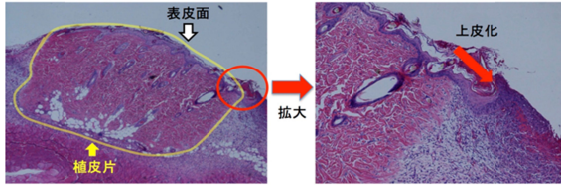


Fig.3

### 表裏逆移植(5日目)

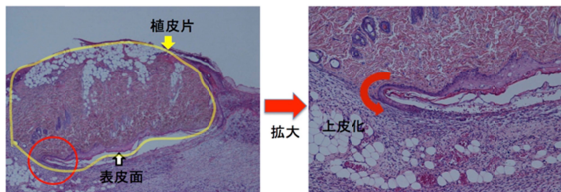


Fig.4

### 皮膚付属器からの上皮化

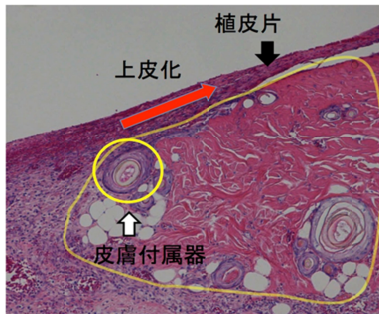


Fig.5

(3) 創縁縫合の工夫、ワイヤーによる固定、ハトメによる固定等を検討した結果、ハトメを用いることで瘢痕拘縮を抑制することが可能であり、今後の実験モデルとして有用であると考えられた(Fig.6)。

### ハトメによる拘縮予防

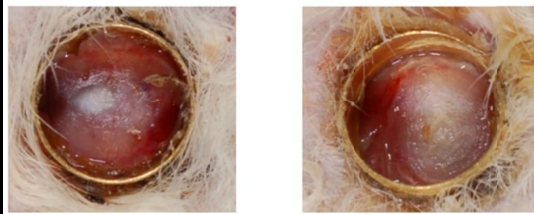


Fig.6

(4) 4種類の固定法の固定性と上皮化の状態を観察したところフィブリン糊(ボルヒール®)での固定が最も効果的であった。

(5) 内径1.2cmのハトメ内部の皮膚潰瘍は1~2mm四方の移植皮膚片1つから約4週間で全て上皮化が得られた。本法の術後4週間での対面積効果は28~113倍であり、patch skin graftにおける同時期の対面積効果である約10倍に比し高い対面積効果が得られることが確認された(Fig.7)。

### 移植4週間後



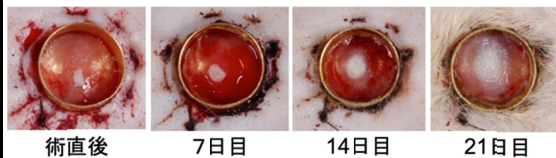
通常移植

表裏逆移植

Fig.7

(6) 表裏逆の2つの移植皮膚片の上皮化速度を比較したところ、肉眼的には移植初期には表皮が表の移植片が早く、中期、後期には差が少なくなる印象であった(Fig.8)。画像解析による評価を試みたが、薄い上皮化部を画像ソフトとらえることが出来ず、正確な上皮化面積の測定が課題となった。

### 通常移植



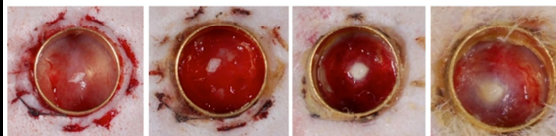
術直後

7日目

14日目

21日目

### 表裏逆移植



術直後

7日目

14日目

21日目

Fig.8

(7) 企業と共同で微細立方体皮膚作成器機の開発を行った。現在動物実験で使用する試作機を作成中で有り、改良を重ねて完成が近付いている段階である。動物実験での経験を元に臨床応用できる器機の製作を検討している。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 2件)

三上 誠、和田尚子、齋藤百合子、齋藤真喜子、樋熊有子、渡辺庸介、横井克憲、漆館聡志、対面積効果の高い皮膚移植法の開発、第9回札幌形成外科研究会、2013.10.12、函館五稜郭病院(北海道・函館市)

三上 誠、樋熊有子、齋藤真喜子、和田尚子、齋藤百合子、渡辺庸介、横井克憲、漆館聡志、対面積効果の高い皮膚移植法の開発~第一報~、第23回日本形成外科

学会基礎学術集会、2014.10.9、キッセイ  
文化ホール（長野県・松本市）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕  
出願状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

漆館聡志（URUSHIDATE Satoshi）  
弘前大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号：80321967

### (2) 研究分担者

横井克憲（YOKOI Katsunori）  
弘前大学・大学院医学研究科・講師  
研究者番号：00271809

三上誠（MIKAMI Makoto）  
弘前大学・大学院医学研究科・助教  
研究者番号：30396402

### (3) 連携研究者

（ ）

研究者番号：