

Abstract: Forward dislocation of the temporomandibular joint commonly can be easily diagnosed and successfully reduced by manual repositioning. In this report, we discuss a rare case of prolonged temporomandibular dislocation that had persisted for more than 20 years because the otolaryngologist and dentist had missed the dislocation. This patient underwent open reduction and mandibular joint plasty with preoperative orthodontic therapy. It is possible that strong pain and mouth-closing disability may gradually remit and only deviated mandibular prognathism like malocclusion may persist. Therefore, abnormal occlusion warrants careful attention to temporomandibular joint dislocation.

Key Words: TMJ dislocation, Dautrey procedure

Forward dislocation of the temporomandibular joint (TMJ) is a condition characterized by dislocation of the mandibular condyle anteriorly across the articular eminence. That is commonly observed, and it can be easily diagnosed because of its characteristic clinical symptoms such as pain, tenderness, mouth-closing disability, speech disability, salivation, and facial deformity. Generally, immediate closed reduction without any anesthesia is successfully performed in patients with TMJ dislocation. However, in some rare cases, dislocation is overlooked in the early phase and is prolonged as a result of various reasons that might require surgical treatment. In this report, we discuss a case of prolonged temporomandibular dislocation that had persisted for more than 20 years.

In 1999, a 58-year-old woman with malocclusion and difficulty chewing was referred to our department. In 1973, she was punched on the right side of her face and sustained an abnormal occlusion, pain in the right TMJ, and facial deformity. Gradually, she had presented with tinnitus in the left ear, so she visited an otolaryngologist; however, TMJ dislocation was not detected. After that, she had orthodontic therapy in a dental clinic, but dislocation was missed again. The next 20 years lapsed without the patient undergoing any treatment because the difficulty in chewing had remitted spontaneously. At the age of 56, she had the left molar tooth extracted and redeveloped difficulty chewing.

On physical examination, mandibular prognathism with deviation was noted; however, she was able to open and close her mouth without any difficulty (Fig 1). The radiographs revealed down-

ward and forward dislocation and fixation of the right mandibular condyle (Fig 2). In addition, she had bilateral tinnitus and sensorineural hearing impairment. Open reduction for the reposition of the TMJ and eminoplasty based on the Dautrey procedure¹ (Fig 3) were performed to prevent recurrent dislocation. The preauricular skin incision and horizontal incision of the temporal deep fascia was used for the approach, and subperiosteal ablation was performed to expose the root of the zygomatic arch. The dislocated condyle was fixed in front of the articular eminence surrounded by the abnormal ossification, but its form and the glenoid fossa was intact. The abnormal ossification was resected to the maximum extent, and then the zygomatic arch was obliquely osteotomized in front of the articular eminence and vertically cut near the zygomatic-temporal suture. The condylar process was repositioned backward into the glenoid fossa, and the osteotomized zygomatic arch was inferiorly and medially fixed with a screw in a new position. After the operation, she underwent elastic rubber intermaxillary fixation for 2 weeks and orthodontic treatment for 2 years. Postoperative radiographs showed complete reduction of the right mandibular condyle in the normal position and in the new arch position (Fig 4). Her facial asymmetry, mandibular protrusion, and malocclusion showed improvement and TMJ function was restored 30-mm maximum range of mouth opening despite deviation to the right (Fig 5). However, the bilateral tinnitus and sensorineural hearing impairment, particularly, low-tone hearing loss, persisted (Fig 6).

DISCUSSION

Generally, TMJ dislocation is easily noticed; therefore, overlooked or misdiagnosed cases of TMJ



Fig 1 Preoperative photographs. The patient showed facial asymmetry; however, complete mouth opening without any restriction was observed. Malocclusion was also observed.

From the Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japan.

Address correspondence and reprint requests to Mitsuko Nakashima, MD, Department of Plastic & Reconstructive Surgery, Nagasaki University School of Medicine, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852-8102, Japan; E-mail: turtlewalk@ceres.ocn.ne.jp

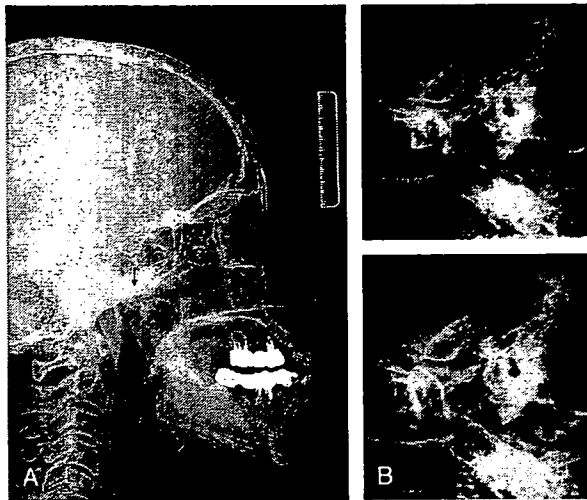


Fig 2 Preoperative radiographs. (A) Lateral view of the cephalogram. (B) Radiographs of the right temporomandibular joint (above, closed mouth; below, open mouth). The right mandibular condyle (arrow) crossed the articular eminence and was fixed during mouth opening.

dislocation are rare. In this case, because the patient was able to masticate without any difficulty, TMJ dislocation was overlooked for more than 20 years. Although she exhibited the typical symptoms of TMJ dislocation such as pain, facial deformity, and difficulty in chewing, immediately after being injured, she gradually was able to close the mouth and masticate spontaneously. She reported abnormal

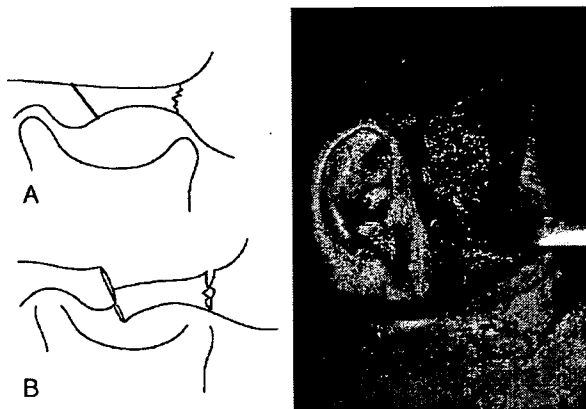


Fig 3 A schematic diagram of the Dautrey procedure and the operative view. (A) The zygomatic arch was obliquely cut in front of the articular eminence. (B) The arch bone was lodged in a new position that was downward and at an oblique direction from the original position. The fragment was fixed with a screw.

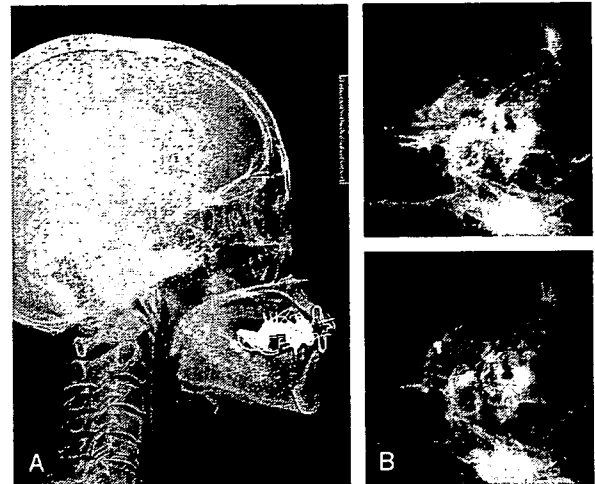


Fig 4 Postoperative radiographs. (A) Lateral view of the cephalogram. (B) Radiographs of the right temporomandibular joint (above, closed mouth; below, open mouth). The condyle reduced in the glenoid fossa, and a new eminence was formed.

occlusion and had odontotherapy by a dentist; however, the mandibular dislocation was overlooked. The TMJ dislocation had been persisted for a long time; thus, the reduction was more difficult not only because of the adhesion of the dislocated condyle, but also the fibrous change in the joint capsule and the masticatory muscles. In this case, abnormal ossification was formed around the dislocated condyle, but the form of the condylar process and the glenoid fossa was not damaged.

To prevent the recurrence of dislocation, various surgical procedures have been used; these include



Fig 5 Postoperative photographs (2 years after surgery). The facial asymmetry improved; however, as expected, the mandible shifted to the right on mouth opening.

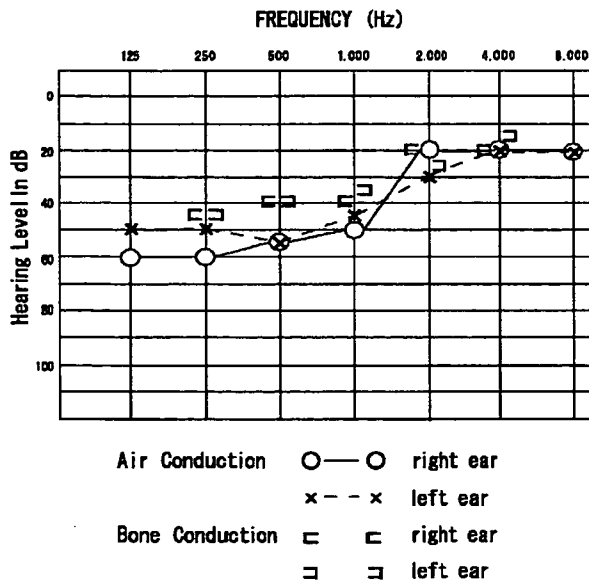


Fig 6 Audiogram (1 year after surgery). The bilateral sensorineural hearing impairment, particularly the low-tone hearing loss, persisted.

eminoplasty of the zygomatic arch by dawnfracture,¹ eminectomy,^{2,3} bone grafting,⁴ or mechanical blocking of mandibular movement by a bone plate.⁵ Dautrey¹ suggested that dawnfracture and oblique osteotomy of the zygomatic arch would restrict the excessive anterior movement of the mandibular condyle. Many surgeons used the Dautrey procedure and discussed its availability and complications.^{2,3,6-8} This procedure can make a bony obstacle without any bone graft and doubled the height of the eminence, which are advantageous. In addition, it preserves the joint capsule and does not disturb the normal joint movement before the translocation of the condyle. In this case, eminoplasty based on the Dautrey procedure was performed to prevent recurrence because prolonged cases may easily recur. Postoperative recurrence of dislocation was not observed and good TMJ mobility was restored, but the mandible deviated to the right on mouth opening because of the restriction of the condyle movement.

This patient reported aural symptoms such as tinnitus and hearing loss. Previously, some cases reported posterior or intracranial dislocation of the TMJ caused hearing loss,^{9,10} but there is no study suggesting anterior dislocation has relevance to aural symptoms. The organ of hearing is located very close to the TMJ and is closely related to the stomatognathic system; temporomandibular disorders and abnormal occlusions are known to cause various otologic symptoms. In this case, the patient initially experi-

enced tinnitus, which extended to bilateral hearing loss in the end. Some hypotheses have been proposed on the relationship between TMJ dysfunction and otologic symptoms.¹¹ The TMJ has a structural relationship through the sphenomandibular ligament with the anterior malleolar ligament of the middle ear, and the masticatory muscles are supplied with the trigeminal nerve, which also supply the tensor tympani and veli palatini muscles. One hypothesis is that dislocation of the condyle may cause stretching of the anterior malleolar ligament of the malleus. Other hypotheses are that hyperactivity of the masticatory muscles may lead to secondary reflex contraction of the tensor tympani muscle and tympanic membrane or contraction of the veli palatini muscle result in eustachian tube dysfunction. However, all hypotheses have not been proven; its etiology remains to be elucidated.

CONCLUSION

In this study, we report a rare case of prolonged temporomandibular dislocation that was overlooked for more than 20 years since its onset. Open reduction and eminoplasty were performed, and no recurrence of dislocation was observed. However, restricted movement of the right condyle and bilateral sensorineural hearing impairment persisted. Although the patient was able to open and close her mouth without any difficulty, mandibular dislocation persisted. Therefore, posttraumatic abnormal occlusion warrants careful attention to TMJ dislocation.

REFERENCES

1. Dautrey J. Reflexions sur la chirurgie de l'articulation temporo-mandibulaire. *Acta Stomatologica Belgica* 1975;72:577-581
2. Undt G, Kermer C, Piehslinger E, et al. Treatment of recurrent mandibular dislocation, part 1: Leclerc blocking procedure. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997;26:92-97
3. Undt G, Kermer C, Rasse M. Treatment of recurrent mandibular dislocation, part II: Leclerc blocking procedure. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997;26:98-102
4. Kummoona R. Surgical reconstruction of the temporomandibular joint for chronic subluxation and dislocation. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001;30:344-348
5. Kutenberger JJ, Hardt N. Long-term results following mini-plate eminoplasty for the treatment of recurrent dislocation and habitual luxation of the temporomandibular joint. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32:474-479
6. Kobayashi H, Yamazaki T, Okudera H. Correction of recurrent dislocation of the mandible in elderly patients by the Dautrey procedure. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000;38:54-57
7. Srivastava D, Rajadnya M, Chaudhary K, et al. The Dautrey procedure in recurrent dislocation: a review of 12 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1994;23:229-231
8. To EWH. A complication of the Dautrey procedure. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1991;29:100-101

9. Murthy P, Bandasson C, Dhillon RS. Temporomandibular joint dislocation and deafness from a cricket ball injury. *J Laryngol Otol* 1994;108:415-416
10. Tornes K, Lind O. Cranial dislocation of the mandibular condyle. A case report with an unusual hearing loss. *J Cranio-maxillofac Surg* 1995;23:302-304
11. Ash CM, Pinto OF. The TMJ and the middle ear: structural and functional correlates for aural symptoms associated with temporomandibular joint dysfunction. *Int J Prosthodont* 1991;4: 51-56

Unilateral Parotid Gland Involvement With Synchronous Multiple Basal Cell Adenomas

Cengiz Özcan, MD,* Duygu Düşmez Apa, MD,†
Yusuf Vayisoglu,‡ Kemal Görür, MD*

Mersin, Turkey

Abstract: Basal cell adenoma (BCA) is a rare benign epithelial tumor of the salivary gland. BCA is seen most frequently in the parotid gland and less commonly in the submandibular gland and minor glands of the upper lips, oral cavity, and hard palate. Salivary gland tumors are observed as single tumors in one salivary gland. Double or multiple tumors of the salivary gland tumors are unusual and metachronous or bilateral salivary gland tumors are more observed than synchronous or unilateral tumors. The most commonly seen multiple tumor unilaterally or bilaterally is the Warthin's tumor. A 65-year-old woman with a painful, slowly enlarging mass in front of the left ear, which was present for 6 months, was evaluated. Physical examination revealed two solid and well-delineated masses in the preauricular region, which were 1.5 × 1 cm in diameter and in the tail of the parotid gland, which is 2.5 × 2 cm in diameter. Excision of the superficial lobe of the parotid gland was performed. The macroscopic examination of the specimen showed the two discrete nodular masses. Histologic examination of the two nodular solid lesions was reported as BCA. Multiple synchronous nonmembranous-type BCAs of the unilateral parotid gland is a rare entity. More extensive excision of the parotid gland tumor, careful macroscopic perioperative examination of the surgical specimen, and histologic evaluation of all surgical specimens might be necessary for reducing revision operations and surgical complications.

Key Words: Basal cell adenoma, parotid gland, salivary gland, multiple tumors, synchronous

Double or multiple tumors of salivary glands are unusual and some histopathologic types are

From the *Department of Otorhinolaryngology, †Department of Pathology, and ‡Department of Otolaryngology, School of Medicine, Mersin University, Mersin, Turkey.

Address correspondence and reprint requests to Cengiz Özcan, MD, Fındıklı Caddesi, Bugi Sitesi, No. 28 Kuyuluk, 33200 Mersin, Turkey; E-mail: cozcan@mersin.edu.tr

extremely rare. Metachronous or bilateral salivary gland tumors are more common than synchronous or unilateral tumors. Multiple tumors of the parotid gland are usually bilateral rather than unilateral.^{1,2} Warthin's tumor is the most common salivary gland tumor that can be seen bilaterally.^{1,3-5}

Basal cell adenoma (BCA) is a rare benign epithelial tumor of the salivary gland that contains uniform, monomorphous basaloid cells. BCA takes the name from the basaloid appearance of the containing cells. BCA is observed most frequently in the parotid gland and less commonly in the submandibular gland and minor glands of the upper lips, oral cavity, and hard palate.⁶⁻⁸ Histopathologically, BCA can be divided into four subtypes: solid, trabecular, tubular, and membranous. Multiple foci were seen in approximately 50% of the patients with membranous-type BCA but not in the other types of BCAs.^{9,10} Bilateral BCA of the parotid gland is very rare and only six cases have been reported.^{11,12} Most of them were membranous-type BCAs associated with head and neck dermal cylindromas.¹¹

To the best of our knowledge, there was no documented case in the English literature regarding multicentric involvement parotid glands by non-membranous-type BCA. In this report, we present a rare case of multicentric and synchronous tubular-type BCA of the parotid gland.

CLINICAL REPORT

A 65-year-old woman was admitted to our otorhinolaryngology clinic because of a painful and slowly enlarging mass in front of the left ear, which was present for 6 months. On history, there was no trauma, infection, or skin lesion of the head and neck.

Otolaryngologic examination revealed two solid and well-delineated masses. One of them was in the preauricular region and 1.5 × 1 cm in diameter. The other was in the tail of parotid gland and 2.5 × 2 cm in diameter (Fig 1). The physical examination was otherwise normal. Laboratory assessments were unremarkable. The axial head and neck computed tomography (CT) scan also revealed two solid nodular lesions because the one was 15 × 10 mm in diameter in the upper part of the superficial lobe of parotid gland and the other was 20 × 10 mm in diameter in the lower part of the superficial lobe of the parotid gland. The lesions had regular borders and heterogenous contrast enhancement. The central region of the lesions included hypodense areas (Fig 2).

形成外科

秋田定伯

長崎大学医学部形成外科学 講師

SUMMARY

形成外科は外科学のなかでも、特定の臓器は限定せず、外科学の基本である創傷治療、外傷、先天異常、腫瘍切除と再建、整容外科（美容外科）を取り扱っており、ほかの専門領域とともに発展している。手技的には、再建外科におけるマイクロサージャリーのさらなる発展型として、より採取血管犠牲の少ない穿通枝皮弁の開発や、頭蓋顔面領域の骨延長術、生体吸収性材料を用いた固定法などの発達が見られるが、再建外科から再生医療学への移行に基づいた創傷治療学全般の発展が顕著であり、種々の工夫から幹細胞・サイトカイン療法へ発展している。培養皮膚は20年以上の長期観察結果を出しており、再生医療のなかでも最も臨床利用されている分野で、ほかの分野の再生医療学にも大きな影響を与えている。

I. 再建外科

本来臓器に限定した診療科ではない形成外科では、先天的な欠損をはじめ、外傷、悪性腫瘍切除後、さまざまな理由で失われた組織の再建を再建外科の手法を用いて治療している。最近のマイクロサージャリー（微小血管外科）の技術、道具の発達、解剖学的知見の集積、組織移植学の体系的発展によって、より犠牲の少ない再建方法が開発されつつある。とくに身体の解剖学的により重要度の低い穿通枝血管を血管茎とした穿通枝皮弁を用いて、皮弁の採取部位はより多岐に拡大し、機能的・整容的にも優れた方法となりつつある。本

法の血管吻合にはより細く、もろい血管を取り扱うことになるものの、皮膚、皮下組織、筋などの組織灌流に必要な最小限の血液量などの知見も集積されつつあり、単に皮弁外科の発達のみならず、組織の生存、移植における基盤的知見が得られている。

また、皮弁再建外科のみならず、指趾の再接着、顔面における耳の再接着などの露出部位の欠損に対しても有効な方法であり、これまでには不可能であった再建が可能となってきている。

II. 頭蓋顎顔面外科

先天的な頭蓋顎顔面骨の異常（早期での頭蓋顔面骨の縫合線の癒合や、欠損）は、単に整容的な異常にのみならず、①正常な脳の発達の妨げ、②呼吸・気道異常の可能性、③構音異常を引き起こすことになるため、骨の再建が必要である。これま

での頭蓋骨全層を取り出した後に2枚に分け固定する方法や、身体のほかの部位からの骨再建材料を用いた方法（肋骨、腸骨など）では、①出血量、②手術侵襲が大きく、再建後の頭蓋顔面骨強度や軟部組織の移動に問題もあったため、頭蓋顎顔面

骨延長術が発展している。頭蓋顎顔面骨を骨切りし、両端に骨延長器を用いて徐々に延長することで侵襲の少ない、理想的な骨・軟部組織が獲得できる。

また、骨折などの外傷での頭蓋顎顔面骨固定には、強固で生体に安全な材料として、チタン性金

属片・スクリューを用いることが多いが、部位によっては、生体親和性の高い吸収性材料を用いても良好な結果を得ている。吸収性プレートの特徴はX線には映らないものの、除去手術を必要とせず、結果として患者への負担は軽減する¹⁾。

Ⅲ. 潰瘍・創傷治癒

① 慢性創傷と急性創傷の区別

これまで、個別あるいは独立して捉えられてきた、「慢性」と「急性」創傷の違いを、創底、創の浸出液の生化学的な検証により、慢性創傷では、①低い細胞分裂、②高濃度の炎症性サイトカインの介在、③過剰な蛋白分解酵素活性、③老化した細胞、などの特徴が明らかとなった²⁾。急性治癒においても、①止血・炎症期、②細胞増殖期、③再構築期、のフェーズに応じた治療方法の開発が進んでいる。

② 湿潤療法・創傷被覆材の改良

イギリスのWinterによって、湿潤環境創傷治癒 (moist wound healing) の実験的検証がなされ40年以上経ったが、最近の湿潤環境維持に関した創傷被覆材の発達により、適切に使用すればより理想に近い創傷治癒環境が可能となってきている。とくに、創傷被覆材では「モダン・ドレッシング」として、①創面の閉鎖性維持、②酸素および水蒸気の透過性、③創面に固着しない、④浸出液を適切な量に保ち内部の生理活性物質を保つ、⑤感染源の抑制または排除、の特徴を有しており、これまでのガーゼを中心とした包交材料と比較しても対費用効果に優れ、労働時間の短縮に貢献している。また、とくに感染性創に対して、銀分子を含んだドレッシング材は創面で徐放性を有し、浸出液管理とともに感染制御に優れており、欧米を中心として優れた臨床効果が報告されている。

a. 湿潤創傷治癒とラップ療法

安価に、かつ手軽に「湿潤」環境を保つ方法として「ラップ療法」が提唱され、一部医療機関で実践されている。市販されている食品包装用透明包装フィルムなどを用いて創の湿潤環境を目指すものであるが、①適用基準、②病状に即したエビデンス、③食品用材料を用いており、問題が生じた場合の製造物責任 (product liability : PL) 法などの法制上の整備など解決すべき問題点も多い。

b. 陰圧療法

創面の浸出液の制御、新生血管促進を目的として、陰圧療法 (原則的に大気圧以下の圧で密閉した創傷環境) により、一部で創底準備効果 (創傷治癒環境の改善や良好な血管新生など) を認めている。また、持続的に陰圧を維持しながら洗浄液の灌流を併用するなどの工夫も加えられているが、①陰圧条件の設定、②密閉性維持のための工夫、③陰圧閉鎖創の観察がしにくいこと、など解決すべき問題点も多い。わが国では、本格的な陰圧時吸引療法の導入が遅く、臨床的エビデンスは諸外国のデータに基づいており、今後のデータ蓄積が強く望まれる。

③ 細胞・サイトカイン療法

皮膚軟部組織創傷治癒遅延、褥瘡に代表される皮膚潰瘍などは、良好な創底 (wound bed) が不可欠である。近年増加傾向にある糖尿病、膠原

病，放射線照射後，血管障害などでは問題となる
ことが多く，局所の血流増加，良好な血管新生，
感染制御，肉芽形成を目指して，増殖因子・サイ
トカイン，幹細胞，組織移植が選択される。とく
に，高齢者・重篤な基礎疾患の合併例も多いた
め，慎重な治療法選択が必要となってくるが，自
己骨髄由来幹細胞療法，塩基性細胞増殖因子-2
(fibroblast growth factor-2：FGF-2)の創底準備
(wound bed preparation)における有用性が報告
されている。創底が良好となった後に，植皮術・
皮弁形成術を追加が必要なこともあるが，場合
によっては自己骨髄由来幹細胞またはFGF-2と人工
真皮(二層性コラーゲン膜)を併用した方法も四
肢，とくに下肢においては有効である。

また，多血小板血漿療法(platelet rich plasma：
PRP)は，患者自身の全血から血小板を遠心分離
し濃縮して，創面に使用し創傷治癒を促進しよう
とするものであり，血小板 α 顆粒に含まれる血小
板由来成長因子(platelet-derived growth fac-
tor：PDGF)，トランスフォーミング成長因子
(transforming growth factor- β ：TGF- β)などに
代表される因子が豊富であるとされている。

④ スカーレス・ヒーリング(瘢痕のないキズアト)

何らかの理由で真皮に一定深さ以上のキズが加
えられると，「瘢痕」として残る。このような条件

で新生児以降ヒトでは，スカーレス・ヒーリング
(瘢痕のないキズアト)は存在しない。一般的に
哺乳類では，胎生中期以前の創傷であればスカー
レス・ヒーリングは期待できるため，ヒトでも胎
生中期までの創傷はスカーレス・ヒーリングが期
待できる。この胎生期のスカーレス・ヒーリング
から通常の創傷治癒に移行する「転換点」を中心
に，介在分子の網羅的探索が精力的に行われてい
る。実際の分子同定には，げっ歯類を用いること
が多く，①皮膚・皮下組織の解剖学的構造の違
い，②創傷治癒機転の相違(げっ歯類では皮膚組
織収縮によってきわめて速やかに治癒する)，
③胎生期間の違いなどから得られた情報をヒトに
当てはめるための配慮が必要である。

⑤ 創傷治癒の質の改善

現状は正しく・早く創傷治癒をきたすことが，
瘢痕を最小限度に抑え，質感のよいキズアトにつ
ながると考えられている。創における異物の存在
は常に創傷治癒を遅延させ，その部位での炎症反
応を持続させるため，速やかに排除することを原
則とし，湿潤療法によって創傷治癒を図るが，熱
傷・下腿創の急性創傷では，受傷早期からFGF-2
を使用することにより，①しなやかで，②表皮角
質層のバリア機能の優れた質の高い創傷治癒がも
たらされる^{3,4)}。

IV. 組織工学の応用

① 硬組織再生

頭蓋顔面骨，指骨，耳介軟骨などを，生分解性
ポリマー(材料)と細胞(自家・同種・幹細胞)に
刺激因子を生体内・生体外増幅後に移植する方
法で，ドナーの犠牲が少なく，大きな欠損の再建
方法として，基礎的・臨床的に有用性が実証され

ている。再生移植後に，①周囲環境と十分に馴染
むこと，②吸収・変質が起こりにくいこと，③悪
性腫瘍など重篤な副作用のないこと，が条件であ
る。大きな欠損の場合の血流，そのほかの組織灌
流の維持，小範囲の組織工学再生の場合は，従来
の再建方法との比較検討試験が望まれる。

② 培養皮膚・複合皮膚

広範囲皮膚欠損（重症外傷，広範囲熱傷，下腿潰瘍など）で失われた皮膚を効率的に大量に培養し，①表皮のみ，②真皮のみ，③表皮と真皮を組み合わせた方法，がある。培養表皮のみでは非常にもろく，感染・汚染部位では生着率も低下するため，真皮成分を必要とすることが多く，人工真皮を用いて後に自家植皮を追加する方法は②に相当し複数回の手術を必要とするため，③の表皮と真皮を組み合わせた方法が理想的ではあるが，培養に手間がかかることや，培養表皮と培養真皮同

時移植での生着性が悪いことから，さまざまな改善と工夫が行われている。現実にはさまざまな方法で創底を整えて，培養表皮を移植する方法が行われている。この場合，急性創傷の場合はできるだけ自家培養表皮・真皮を用いるが，慢性創傷の場合，皮膚の創傷治癒能力が低下していることも多く，同種皮膚移植が創底準備として用いられる事もある⁵⁾。臨床的な創傷治癒効果は，自家および同種培養表皮には大量のサイトカインが含まれていることから有用な方法であると考えられている。

V. 脂肪吸引と吸引後脂肪を用いた再生

過剰な脂肪蓄積は身体に好ましいものではなく，食生活・運動療法を中心とした生活習慣の改善が推奨されているが，短時間で効果的な脂肪の除去には，外科的切除，脂肪吸引などが行われている。切除・吸引された脂肪はこれまで廃棄物で

あったが，体性（成人）幹細胞を含むことがしだいに明らかになってきており，乳房切除後における脂肪移植材料のみならず，筋・骨などに分化するとの実験的報告もある。今後，長期経過での再生移植組織の動態が注目される。



参考文献

- 1) 社団法人日本形成外科学会：形成外科で取り扱う疾患 (<http://www.jsprs.or.jp/sikkan/index.htm>)
- 2) 大浦武彦，田中マキ子（編）：TIMEの視点による褥瘡ケア—創床環境調整理論に基づくアプローチ—。学習研究社，東京，2-16，2004。
- 3) 秋田定伯：熱傷創における質的改善に挑む—理想的な創傷治癒の目標はQOWHの向上にあり—。Medicament News (http://fiblast.jp/articles/2006/medicament_news20060425_11.pdf)
- 4) Akita S, Akino K, Tanaka K, et al : A basic fibroblast growth factor improves lower extremity wound healing with a porcine-derived skin substitute. J Trauma, in press.
- 5) NPO法人・創傷治癒センター (<http://www.woundhealing-center.jp/kizu/index.html>)



◆特集／最新の創傷治療

bFGF 製剤の治療効果について

秋田 定伯*

Key Words : 塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic Fibroblast Growth Factor : bFGF), 臨床癒痕評価 (clinical scar scale), 熱傷創 (burn wound), 下肢再建 (lower extremity reconstruction), 硬度計 (durometer), 角質水分計 (moisture meter)

Abstract ヒト遺伝子組換え型塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic Fibroblast Growth Factor : bFGF, FGF-2) の局所投与により, 急性・慢性創傷治癒促進効果のみならず, 治癒後の癒痕の質的改善がみられる。熱傷潰瘍治療における, デブリードマン直後から創閉鎖までの植皮術との併用では, 癒痕硬度の改善を創閉鎖後 1 年後以上の経過観察で認め, 小児 II 度熱傷創でも術後早期からの bFGF スプレーの使用により, 臨床的評価, 角質バリア機能の改善が得られている。

また, 下肢再建における深部組織露出例においても, bFGF 製剤のデブリードマン直後から, 二次植皮までの連日使用により硬度の改善と角質機能改善が得られる。

bFGF 製剤の創傷治癒における役割として, 創閉鎖促進のみならず再構築を含めた癒痕形成の効果が期待され, 手軽で安全な創傷外用剤として今後益々臨床応用範囲が拡大するものと考えられる。

熱傷潰瘍における使用方法

1. はじめに

塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF または FGF-2) は, 創傷治癒において細胞の増殖性と分化能を促進, 表皮中のケラチノサイトを遊走させ, 炎症細胞を集中させ, また, 皮膚創傷治癒において局所のマクロファージをリモデリング期まで数週間活性化させる。bFGF 発現は炎症細胞の凝集・集合および表皮ケラチノサイトとの相互作用により, 時間・空間的にも制御されている¹⁾。真皮までの深さの熱傷創由来および植皮創の浸出液中の bFGF 濃度は, 真皮下までの外科切開創と比較して低く, 血管内皮細胞の増殖性と走化性も低下している²⁾。成人および胎児線維芽細胞に bFGF をシリコンゲル中に含有させて投与すると, bFGF 分泌は増加し, 肥厚性癒痕

の予防になる。このことから bFGF は癒痕形成に重要な因子と考えられている³⁾。

そこで工業用ゴム, 消しゴム, 巻き糸などの硬度測定に使用されているデュロメータを使い, bFGF 製剤が植皮後の治癒状態にどのような効果があるのか検討した。

2. 対象と方法

A. 対象

2002 年 6 月～2003 年 5 月までの 1 年間の観察期間中, 年齢は 46～78 歳 (平均 62.4 歳), 熱傷面積が 15～35% (平均 23%) の広範囲熱傷患者 10 症例を対象患者とした。受傷原因は 6 例が火炎熱傷, 2 例が接触熱傷, 2 例は湯傷によるものであった。経過観察期間は 1 年～2 年 6 か月であった。患者は当科入院後 5～11 日の間に, 全例デブリードマンと植皮術を実施した。デブリードマンの深さは皮下脂肪層までであり, 移植皮膚の厚さは中間分層であった。創の中には植皮生着不良や受傷面積が広いため, 数回の手術を要するものもあった。

* Sadanori AKITA, 〒852-8501 長崎市坂本 1-7-1
長崎大学医学部形成外科, 講師

B. 臨床皮膚硬度

臨床的皮膚硬度は皮膚硬度スコアを用いて計測した⁴⁾。スコアは、0=正常、1=軽度、2=中等度、3=重度の数値で表現し、軽度は軽くつまめる程度、中等度はつまめない程度、重度は硬い瘢痕程度とした。計測の実際は1部位に対し近傍の3か所を選択の後、各々5回ずつ計測した。2名の医師が個別に計測し、平均値を記録した。

C. デュロメータによる瘢痕硬度計測

本研究に用いたデュロメータは、TECLOCK® GS-701N (TECLOCK 社、長野県) (図1) であり、SRIS0101の国際規格に準拠し、硬度測定用のゲージヘッドは径5mmの円形で519~8379mN(55~855gf)の硬度を測定可能である。各計測点において垂直にゲージヘッドをあて、直後および30秒後に1部位に対し近傍の3か所を選択の後各々5回ずつ計測した。各計測点は最低6mm以上離し、また正常皮膚縁からも12mm離れた。皮膚硬度に影響する空調環境は室温25°C、湿度50%と一定にした。実際の計測にあたっては、手術前に全症例でインフォームドコンセントを取得した。

正常対照として、手術部位と相対する正常皮膚面を選択し、デュロメータによる相対的硬度を計測した。

D. ヒト塩基性線維芽細胞増殖因子製剤(フィブラスト®スプレー)と投与方法

遺伝子組換え技術により安全に大量生産可能となったヒト塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)は、潰瘍最大径6cmあたり30 μ gを噴霧し、1日あたり300 μ lを100 μ g/1ml濃度で使用した。

今回の臨床研究において、bFGF製剤噴霧は創が完全に治癒するまで継続し、創には均等に分布するように注意した。手術中は十分な止血の後、創に直接噴霧し、術後は植皮片上から噴霧した。網状植皮またはパッチ植皮術とし、網目または植皮片の隙間から噴霧しbFGF製剤は創治癒が得られるまで作用した。また、前向き調査として、解剖学的に相対する部位の一方にbFGF製剤を噴霧し、非噴霧群と比較した。

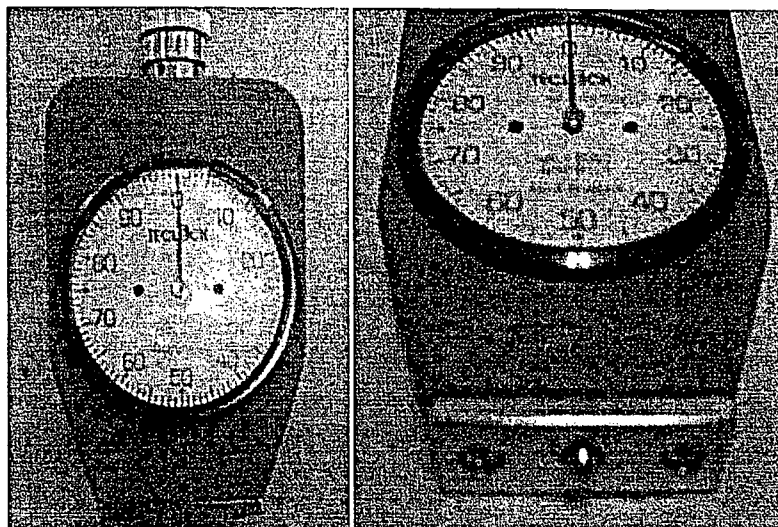


図1. Teclock社製デュロメータ(durometer), TECLOCK® GS-701N

先端は丸く硬度測定にあたり、侵襲はほとんど無い。

3. 統計

データは平均±標準偏差で求め、Scheffeテストにより群間比較し、p値0.05以下を統計学的有意とした。

4. 結果

植皮術後の創閉鎖では、全例で特に問題となるような事例はなかった。最終手術から創傷治癒までの平均日数は22.2±6.7日であり、創閉鎖の速度はbFGF製剤噴霧部位の方が非噴霧部位に比較し促進していた。手術回数は症例4の1回を除いては熱傷面積が広く、また感染や植皮部の安静不足によると思われる生着不良も加わったため最大で4回、平均2.3回を要した⁵⁾。

瘢痕の状態はbFGF製剤を噴霧した部位が非噴霧部位に比較して視診上平坦であり周囲正常皮膚になじみ、触診上しなやかなだけでなく、臨床的皮膚硬度の平均値もbFGF製剤使用部位の方が有意に優れていた(0.95±0.51 vs. 2.30±0.66, bFGF vs. 非bFGF, p<0.01)。

同様に、デュロメータによる計測でも有意に低値を示した。また、非手術部位(正常対照)の硬度計測定値は最も低値を示した(6.3±1.8 vs. 7.9±3.6 vs. 15.5±4.4, 非手術部位 vs. bFGF vs. 非bFGF, p<0.01)。なお、デュロメータの使用による合併症、問題点などは一切認められなかった。

5. 考察

一般皮膚損傷とは異なり、熱傷創の創傷治癒はより複雑である。治癒が遅延した熱傷創では細菌

感染がおこる⁵⁾⁶⁾。

そこで、熱傷受傷時にヒト遺伝子組換え型 bFGF 製剤を 1 回投与すると表皮化はおよそ 20% 促進するとされており、熱傷治療に有利である⁷⁾。異常創傷治癒である肥厚性瘢痕は創傷治癒遅延に関連しており、表皮のない創がコラーゲン産生を促進し、線維芽細胞の活性化により瘢痕形成が促進されるとの報告がある⁸⁾。bFGF 製剤を噴霧した創は、創傷治癒の終了後 1 年以上の時点で、有意に柔らかい瘢痕形成を認めた。デブリードマン直後の母床および網状植皮、メッシュ植皮の間隙から作用する bFGF が、創傷治癒の早期の白血球、線維芽細胞、血管内細胞などに効果を認めたものと推察される。一例として、我々のグループの研究では、ヒト間葉系幹細胞は *in vitro* で bFGF 投与により早期から増殖し⁹⁾、ヌードラット皮膚欠損モデルを用いたヒト間葉系幹細胞移植実験では、創傷治癒の促進を認めている¹⁰⁾。今回の結果から熱傷創の植皮部位の硬度および臨床的な質感の改善は bFGF 製剤の瘢痕形成への関与が植皮術直後からであり、直接的な効果があると推察された。

小児 II 度熱傷における bFGF 製剤の 早期使用の有効性

1. はじめに

小児熱傷は成人熱傷とは異なる。小児熱傷は解剖学的に重要な頭部、顔面、手、会陰部などに損傷を与えることが多く¹¹⁾ 感染に関連した敗血症に移行しやすい¹²⁾。

深達性 II 度熱傷および III 度熱傷は十分な治療が必要であり、デブリードマン、植皮術などを必要とする。サイトカインのなかで塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF または FGF-2) は II 度熱傷の受傷後 4~11 日間でヒト真皮内に免疫発現している。bFGF は局所のマクロファージの活性化から受傷後数週後の再構築期まで皮膚創傷治癒に関与している¹⁾。熱傷創における bFGF は前合成段階にあって、局所の損傷により分泌されているため早期の

創傷治癒に重要な役割を果たす可能性がある¹³⁾。特に小児例では植皮術においてもドナー部は限られており、ドナー部が非常に問題となることもある¹⁴⁾。ここで II 度熱傷に対する通常法と bFGF 法を比較した。客観的評価方法として水分計を用いて治癒後の角質機能を評価した。

2. 患者と方法

2001 年 12 月~2004 年 12 月までの長崎大学附属病院形成外科での、3 歳以下の小児熱傷治療例 20 例の保存的治療に関して検討した。10 例は通常法を選択し、10 例は bFGF 製剤を用いて治療した (bFGF 法)。熱傷受傷原因は熱湯 (n=14)、火炎 (n=2)、接触 (n=4) であった。総熱傷面積 (TBSA) は、2~14% であり、平均面積は $7.0 \pm 3.5\%$ であった。この時期に外科手術を 15 例で必要とした部位は除外した。熱傷受傷部位は上肢 (上腕、前腕、手、手指) (n=6)、下肢 (大腿、下腿、足、足趾) (n=6)、躯幹 (胸部、背部、腹部) (n=11)、顔面 (n=7)。熱傷部位は各々 15 部位ずつであった。治療方法として、2 群に分けた。通常法 (対照) と bFGF 法であり、通常法では軟膏含浸ガーゼを用いて覆い、bFGF 法では bFGF 製剤をスプレーした。熱傷深度は可能な限り臨床的に浅達性もしくは深達性とを区別した。熱傷分布は通常法および bFGF 法ではほぼ同等であり、受傷原因も 2 群ではほぼ同様であった。熱傷瘢痕評価は創傷治癒後 1 年以上時に 2 名で行い、互いの患者評価は blind とした。バンクーバー瘢痕スケールを用いて、①色素、②柔軟性、③瘢痕の高さ、④局所血流の 4 項目で評価した¹⁵⁾。この臨床評価は更に別の 2 名の熱傷専門医により評価したため、1 つの熱傷瘢痕につき 3 名による評価を行った。各々の熱傷瘢痕評価の指標で評価者間の有意な差は認めなかった。

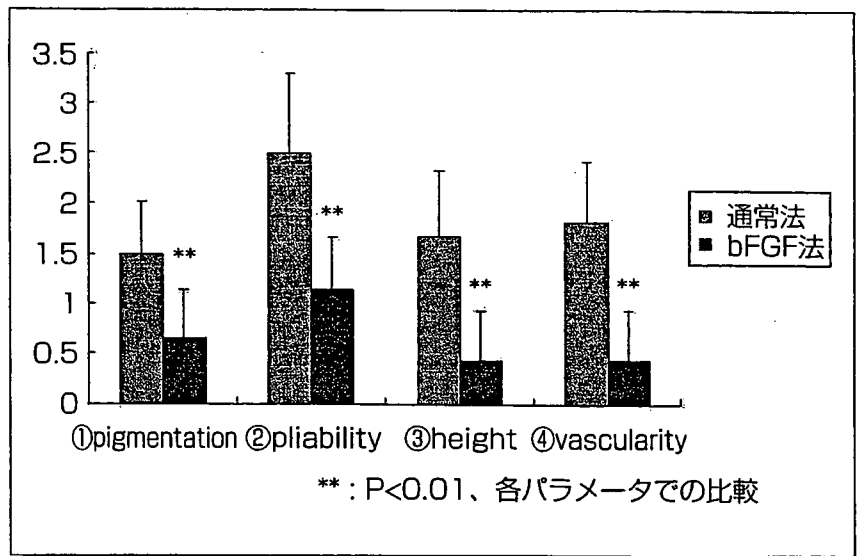
3. 水分計

水分計 (ASA-M2, アサヒバイオメッド社、横浜、日本) を用いて経皮的な水分損出量、表皮水分含有量、角質厚を求めた。また有効接触計数は角質内電解質によって規定される。水分計記録は低周波 (160 Hz) 変電流を用いた通過特性と高周波

図 2.

小児熱傷治癒後(創閉鎖から1年以上)でのバンクーバー瘢痕スケール評価

- ①色素：0=正常, 1=色素脱出, 2=混合色, 3=色素沈着
- ②柔軟性：0=正常, 1=しなやか, 2=ややしなやか, 3=硬い, 4=より硬い, 5=拘縮
- ③瘢痕の高さ：0=平坦, 1=2 mm 未満, 2=2~5 mm, 3=5 mm 以上
- ④局所血流：0=正常, 1=桃色, 2=赤, 3=紫



(143KHz)の変電流通過特性の感受性を用いて検証し、公式は、

$$\text{皮膚通過性}(\mu\text{c}) = \text{有効接触計数}(\%) \times \text{角質水分量}(\mu\text{S})$$

で求めた。

この公式の因子の使用にあたっては、低周波および高周波電圧を用いた。先端の丸い接触子は直径5mmであり接触子接触後5秒で電解質の安定と皮膚状況を探査可能である。接触子は常に患者に垂直にあて、5回繰り返す。平均値を近接3か所収集した。収集部位はお互いに10mm以上離し、創縁からは20mm以上離れた。評価は常に室温25°C、湿度50%空調下で実施した。データは直ちにパーソナルコンピュータに転送し、解析・検討した。インフォームドコンセントは全患者から取り、計測にあたり合併症・問題点は認められなかった。水分計を用いた方法は創傷治癒後1年以上で臨床評価とともに実施した。

4. 統計学

結果は平均±標準偏差で表記し、2群間比較にはt検定を用いた。p値0.05以下を統計学的有意とした。

5. 結果

女児9例、男児11例、平均年齢1歳3か月の20例の検討での平均受傷面積は7.0±3.5%(最小2%, 最大14%)であった。臨床的に肥厚性瘢痕となった創は、bFGF法では通常法の上肢の熱傷瘢痕は1(4部位)、bFGF法では0(2部位)、下肢における通常法での肥厚性瘢痕は両群とも全く認め

なかった。躯幹では通常法で2(6部位)、bFGF法では1(5部位)の肥厚性瘢痕であった。顔面では、通常法で1(4部位)オトガイ部に、bFGF法では0(2部位)であった。通常法では肥厚性瘢痕に経過する例が多かったものの、2群間で有意な差を認めなかった。

臨床的な色素、柔軟性、瘢痕の高さ、局所血流は通常法とbFGF法で有意な差を認めた(1.7±0.6 vs. 0.7±0.6, 2.4±0.8 vs. 1.1±0.7, 1.8±0.7 vs. 0.5±0.6, 1.9±0.6 vs. 0.8±0.7; 通常法 vs. bFGF法, p<0.01; 色素, 柔軟性, 瘢痕の高さ, 局所血流)(図2)。各熱傷部位の詳細な解析では同じ群でのパラメータでも有意な差を認めなかった。

水分計解析では、有効接触計数は通常法、bFGF法ともに非創傷対照と比較して有意に高値を示し、通常法とbFGF法間でも有意な差を認めた(4.8±1.5% vs. 14.7±1.7% vs. 8.7±2.3%; 非創傷対照 vs. 通常法 vs. bFGF法, p<0.01)。経皮的な水分損出量(TEWL)は、bFGF法が通常法と比較して有意に低値を示した(5.7±1.9 g/m²/h vs. 8.3±1.9 g/m²/h; bFGF法 vs. 通常法, p<0.01)。bFGF法では対照と比較しても有意にTEWLが低値であった(5.7±1.9 g/m²/h vs. 7.3±1.5 g/m²/h; bFGF法 vs. 対照, p<0.05)。有効接触計数とTEWLの相関が有意に認められた(y=-0.36x+7.658, r²=0.70, p<0.01)。

通常法での水分含有量は対照よりも大きく、bFGF法では対照よりも少し高値をとった(14.0±2.0 μS vs. 21.8±4.9 μS vs. 15.2±3.2 μS; 対照 vs.

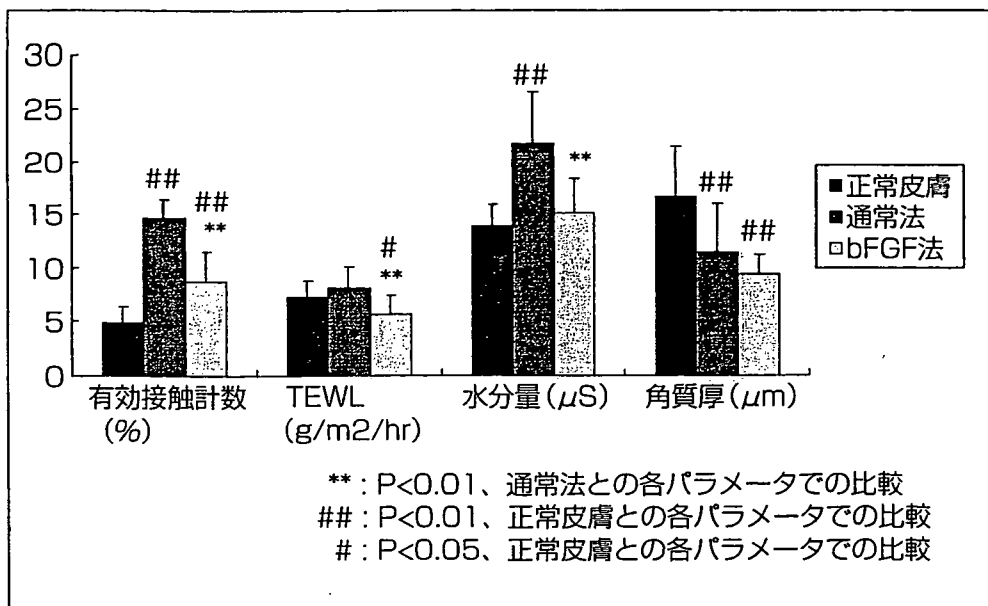


図 3. 小児熱傷瘢痕における水分計データ
 有効接触計数, TEWL, 水分量, 角質厚のパラメータで検討しており, bFGF 法は有意な改善を認めている.

通常法 vs. bFGF 法, $p < 0.01$; 対照と通常法間, 通常法と bFGF 法間). 角質厚は対照で通常法および bFGF 法より有意に高値となった ($16.7 \pm 4.68 \mu\text{m}$ vs. $11.5 \pm 4.43 \mu\text{m}$ vs. $9.5 \pm 1.81 \mu\text{m}$; 対照 vs. 通常法 vs. bFGF 法, $p < 0.01$; 対照と他の 2 群間) (図 3). 各熱傷部位での詳細な解析は, 同じ群では水分計のどの指標も有意差を認めなかった.

6. 考 察

bFGF 製剤で治療した小児 II 度熱傷創は, 創傷治癒後 1 年以上のバンクバー瘢痕スケールによる臨床的評価で優れていた. 水分計を用いた検討では, 角質機能評価可能となり, 有効接触計数, 経皮的水分損出量 (TEWL), 水分含有量, 角質厚の評価が可能である. 角質の機能異常はアトピー性皮膚炎にて, TEWL の高値, 水分含有量低下, 角質厚の亢進を病状の進行とともに認める. 創傷では深達性創傷の後の肥厚性瘢痕, ケロイドにおいて TEWL 高値, 角質水分量の亢進を認めている. これらの事実は真皮の増殖性変化とそれが角質に影響することを示唆している. 我々の本研究でも, 通常治療法では TEWL は非創傷皮膚と比較して高値となり, bFGF 法は対照よりも TEWL が低値であった. 水分含有量は通常法で対照と比較して有意に高値であり, bFGF 法では対照とほぼ同等であり, 通常法と比較して優位に低値であった ($p < 0.01$). bFGF 製剤治療は皮膚再構築をよりよく進行させる可能性があり, 線維増殖性疾患への進行を防ぐ事になるのかもしれない¹⁶⁾. TEWL

は上皮, 創傷上皮化の重要な指標であり, 有効接触計数は発汗などによる皮膚表面の電解質影響を反映するが, 皮膚バリア機能も反映する.

小児熱傷創における早期からの bFGF 製剤治療は瘢痕が良くなり, 角質の構成が改善された.

人工真皮と bFGF 製剤併用の有効性

1. はじめに

下肢潰瘍では, 下腿での重篤な下肢虚血に関して, 塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF または FGF-2) と VEGF の発現パターンの食い違いが認められている¹⁷⁾. 糖尿病性潰瘍を含めた慢性創傷はランダム化, 盲検, プラセボ対照試験によって, ウシ由来遺伝子組換え型 bFGF 局所投与により有意に創傷治癒が促進したとの報告がある¹⁸⁾.

腱露出, 骨露出の下肢創傷の再建では, 外膜にシリコン膜, 内膜がコラーゲンスポンジからなる二層性人工真皮が下腿を含めた再建に有用であると報告されている¹⁹⁾.

また, 人工真皮と増殖因子の併用療法は臨床的に非常に有用であり, 実験的な遺伝的糖尿病マウスの褥瘡での効果のみならず, 指先部の非定型的熱傷, 糖尿病性足病変の軟部組織欠損再建にも有用である^{20)~22)}.

本研究では, 人工真皮と日本で唯一臨床承認されている血管新生因子サイトカインである bFGF の併用療法を検討した.

2. 患者と方法

A. 患者

検討患者は 12 例であり (21~85 歳; 平均 66.5±20.5 歳, 6 名女性, 6 名男性), 下肢潰瘍の原因は様々であり, 基礎疾患として高血圧 (n=8), 糖尿病 (n=6), 骨髄炎 (n=3), 心不全 (n=2), 血液透析 (n=2), 重症蜂窩織炎 (n=1), 膠原病 (n=1) および外傷と熱傷 (n=2) であった。患者のなかには, 複数の基礎疾患を有するものがあり, 総数は患者数の 12 を超えている。患者は以前同様の広範囲デブリードマン後の人工真皮単独被覆群と比較した²³⁾。

本研究の患者の大部分は高齢者であり, 2 例は若年者であったが, そのうち 1 例は糖尿病と腎不全を合併し血液透析を必要とし, 他の 1 例は交通外傷で日本の他の地域から当科へ転科しており, 初期治療が遅れている。創傷の大きさは 2×2~50×35 cm² まで幅があった。遊離皮弁などの大きな手術は手術時間が長時間となること, 手術侵襲, 術後患者管理の問題点から回避された。

B. 外科的手技と人工真皮 (ペルナック®)

人工真皮の臨床適応は腱, 骨, 軟骨など深部組織露出創に限定しており, これらの創では植皮術単独での創閉鎖は困難である。外科的デブリードマンにより深部・範囲ともに, 臨床的に菌暴露したり感染した部位を十分切除している。二層性人工真皮は, 外膜がシリコン膜で内膜がブタ腱由来コラーゲンスポンジからなり (ペルナック®, グンゼ株式会社, 京都, ジョンソン・エンド・ジョンソン社, 東京, 日本), 創面にデブリードマン直後に貼付した。二次植皮術を必要としなかった 2 例を除いた残り 10 例では分層植皮術を必要とした。各々の症例の最後の術式から平均経過観察期間は 0.7±0.8 年であった (最小 6 か月, 最大 3 年)。

C. 塩基性線維芽細胞増殖因子 (トラフェルミン, フィブラスト®スプレー)

ヒト遺伝子組換え型塩基性線維芽細胞増殖因子はデブリードマン手術で創床準備ができた時点で, スプレーを使用した。人工真皮は二次植皮ま

で用いられたが, bFGF 製剤は人工真皮の側面から二次植皮まで毎日使用した。

3. 統計

結果は平均±標準偏差で表現した。データの群間比較には one-way ANOVA (analysis of variance) を用い, Bonferromi 多段階比較により統計処理した。P 値が 0.05 未満の際に統計学的な有意とした。

4. 結果

A. 外科手術

いずれの症例も問題なく創傷治癒を認めた。二次植皮までの平均日数は二次植皮の必要なかった 2 例を除いて, 16.0±2.0 日であり, 平均植皮片の厚みは 0.010±0.002 インチとなった。全例大腿外側からの採皮であった。植皮片の厚みと二次植皮までの日数は人工真皮単独の治療群と非常に近似しており, 人工真皮単独群では各々 0.009±0.002 インチと 17.5±2.4 日であった²³⁾。これらの患者は, 救急患者であり, 感染と壊死を伴っていたものの, 血行と局所の血管新生には問題なく, 広範囲なデブリードマンにて, 病原体を十分に切除したため, 深部組織の露出をきたし, 人工真皮による腱と骨の一時的被覆が必要となった。皮膚癒痕硬度, 癒痕部水分計は正常皮膚, bFGF 製剤治療群, bFGF 製剤非治療群で比較検討した。1 例では右下肢を以前当科で人工真皮と二次植皮で再建しており, 対側は bFGF 製剤を用いて人工真皮とともに再建した (図 4)。

B. デュロメータを用いた硬度計測

皮膚癒痕硬度は群間で有意差を認めた。対照群で最も低値を示し, これは正常皮膚であった。bFGF 製剤と人工真皮を用いた治療群では次いで低値となり, 人工真皮単独が最も高値を示した (7.2±2.0 vs. 16.2±3.8 vs. 29.2±4.9; 正常対照 vs. bFGF 製剤治療群 vs. bFGF 製剤非治療群, p<0.01)。

C. 皮膚癒痕水分計

皮膚癒痕水分計計測では, 有効接触計数が bFGF 製剤治療群, bFGF 製剤非使用群で正常対照と比較して有意に高値を示し, bFGF 製剤治療と

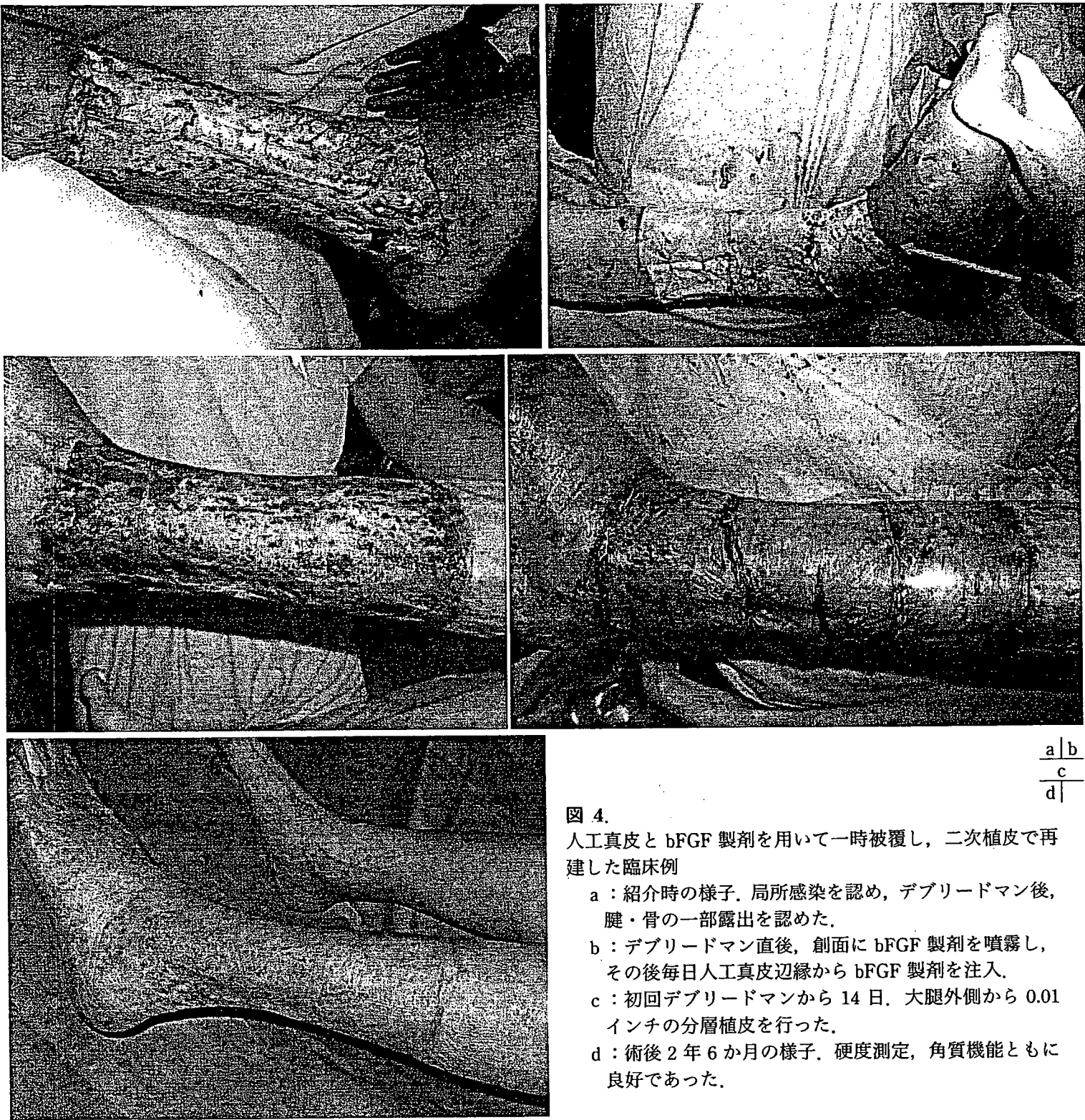


図 4. 人工真皮と bFGF 製剤を用いて一時被覆し、二次植皮で再建した臨床例

- a : 紹介時の様子。局所感染を認め、デブリードマン後、腱・骨の一部露出を認めた。
- b : デブリードマン直後、創面に bFGF 製剤を噴霧し、その後毎日人工真皮縁から bFGF 製剤を注入。
- c : 初回デブリードマンから 14 日、大腿外側から 0.01 インチの分層植皮を行った。
- d : 術後 2 年 6 か月の様子。硬度測定、角質機能ともに良好であった。

非治療群間でも有意な差を認めた ($p < 0.01$)。経皮的水分損出量 (TEWL) は bFGF 製剤治療群が bFGF 製剤非治療群と比較して、有意に低値を示した ($p < 0.01$)。bFGF 製剤治療群では正常対照と比較して有意な高値を示した ($p < 0.01$)。

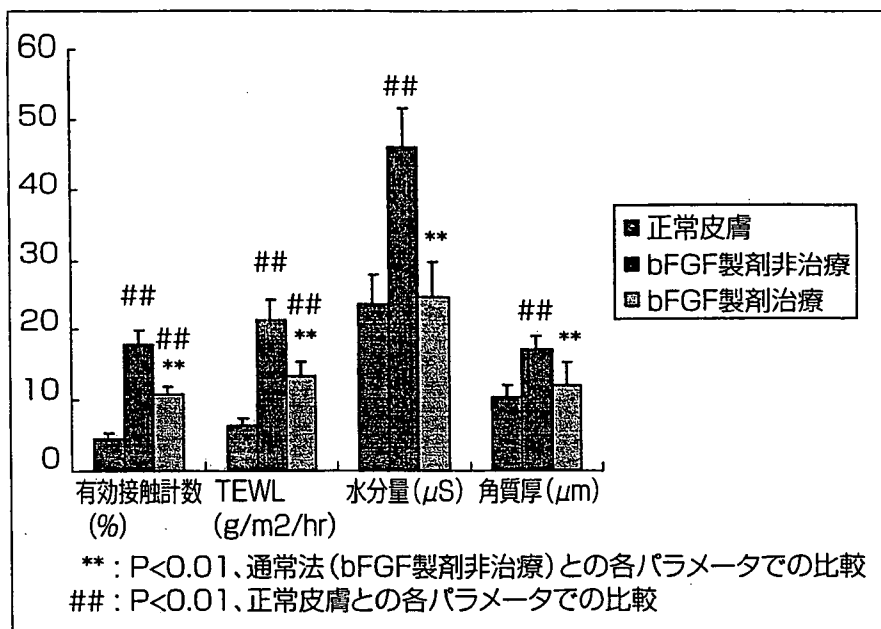
bFGF 製剤非治療群での水分量は bFGF 製剤治療群と比較して有意に高値をとり、bFGF 製剤治療群と正常対照群は有意差を認めなかった ($p <$

0.01；正常対照群と bFGF 製剤非治療群と bFGF 製剤治療群と bFGF 製剤非治療群間)。角質厚は bFGF 製剤非治療群では正常対照および bFGF 製剤治療群と比較して有意に高値を示した ($p < 0.01$) (図 5)。水分量の解剖学的な分布は 3 群間で近似していた。

5. 考 察

bFGF 製剤のデブリードマン後の連日投与と人

図 5.
人工真皮を用いた下肢再建の際の水分計データ
bFGF 製剤使用で各パラメータの改善を認める。



工真皮を併用した下肢の再建では結果として薄い植皮を用いることが可能となり、再建部位の癒痕の質は硬度、TEWL、水分量、角質厚の面から良好となった。bFGF 製剤治療群による再建では、水分量と角質厚は正常皮膚とほぼ同等となり、柔らかい良好な下肢再建となった。

本研究では bFGF 製剤非治療群で正常皮膚、bFGF 製剤治療群と比較して有意に高値をとった。以前の植皮術での臨床検討からデュロメータ値は bFGF 製剤の使用有無によって、およそ 1:2 (bFGF 製剤治療群:bFGF 製剤非治療群) となっている。段階的な人工真皮と bFGF 製剤の有無および二次植皮術でも同等の硬度比 1:1.8 (bFGF 製剤治療群:bFGF 製剤非治療群) であった。これは、人工真皮のコラーゲンは当初から bFGF 製剤を維持・継続させ、創床部表面に持続し、植皮後の皮膚再構築に影響を与えていることを示唆している。実際、1型コラーゲンが bFGF の保持機能を有することがマウス皮下、筋肉内注入、下肢疎血モデルで報告されている²⁴⁾。

創傷部位では、深達性の創ほど肥厚性癒痕・ケロイドになりやすく、TEWL の高値、水分量の増加を認める。これらのデータは真皮内の増殖状態が表皮角質に影響するものを推察される。

我々の研究では bFGF 製剤非治療群が bFGF 製剤治療群および正常対照群と比較して TEWL の有意な高値となり、bFGF 製剤治療群は正常対

照と比較して有意に TEWL は高値であった。水分量は bFGF 製剤非治療群で有意に高値となり、bFGF 製剤治療群は正常皮膚とほぼ同等であり、bFGF 製剤非治療群よりも有意に低値であった (p<0.01)。TEWL は表皮形成、表皮化での“うるおい”の重要な指標である。有効接触計数は発汗など皮膚表面の電解質で規定されているが、この値は皮膚のバリア機能を反映する。

全般的に bFGF 製剤を用いた人工真皮と植皮術の段階的治療は癒痕の質を改善し角質機能が正常化することが、硬度計、水分計の測定結果から判明した。

人工真皮を用いて有利な点は腱、骨などの深部組織が露出してもデブリードマン直後に被覆可能であり、腱など深部組織の露出、体液・タンパク・電解質の漏出を防ぎ、病原体からの感染を遮断し、二次植皮におけるドナー部の犠牲を最小限度に抑制可能である¹⁹⁾。また、人工真皮と bFGF 製剤併用では深部の糖尿病性組織欠損再建²¹⁾、糖尿病性褥瘡のマウス治癒モデル²²⁾、電撃症による難治性指尖部損傷治療に用いられている²⁰⁾。

通常の治療法では、ドナー部の制限などで難渋するような大きな組織欠損でも、人工真皮と bFGF 製剤の併用療法は有効である。更にデブリードマンが必要になる場合、ドナー部の犠牲は最小限度であり、半透過膜は外からの視診評価が容易である。プタ由来人工真皮は下肢創傷に

bFGF 製剤とともに容易に安全に使用可能である。また二次植皮を必要とするが、再建結果は非常に優れている。

参考文献

- 1) Kibe, Y., Takenaka, H., Kishimoto, S. : Spatial and temporal expression of basic fibroblast growth factor protein during wound healing of rat skin. *Br J Dermatol.* **143** : 720-727, 2000.
Summary ラット創傷治癒における塩基性線維芽細胞増殖因子の発現パターンの経時的な分布を報告している。
- 2) Nissen, N. N., Gamelli, R. L., Polverini, P. J., DiPietro, L. A. : Differential angiogenic and proliferative activity of surgical and burn wound fluids. *J. Trauma.* **54** : 1205-1210, 2003.
Summary 切開創・熱傷創の深さによる創傷治癒の治癒過程での血管増殖因子の発現と増殖過程を実証している。
- 3) Hanasono, M. M., Lum, J., Carroll, L. A., Mickle, A. A., Koch, R. J. : The effect of silicone gel on basic fibroblast growth factor levels in fibroblast cell culture. *Arch Facial Plast Surg.* **6** : 88-93, 2004.
Summary 線維芽細胞培養系におけるシリコンゲルシートの効果を検討している。
- 4) Kahaleh, M. B., Sultany, G. L., Smith, E. A., Huffstutter, J. E., Loadholt, C. B., LeRoy, E. C. : A modified scleroderma skin scoring method. *Clin Exp Rheumatol.* **4** : 367-369, 1986.
Summary 臨床的皮膚・軟部組織硬度のスケールリング。
- 5) Barret, J. P., Herndon, D. N. : Effects of burn wound excision on bacterial colonization and invasion. *Plast Reconstr Surg.* **111** : 744-750, 2003.
Summary 熱傷創底面での細菌コロニーと菌の進入を切除検体を用いて検討している。
- 6) Fujii, T. : Local treatment for extensive deep dermal thickness burn and follow-up study. *Acta Chir Plast.* **32** : 46-56, 1990.
Summary 広範囲深達性Ⅱ度熱傷の長期予後調査報告。
- 7) Hebda, P. A., Klingbeil, C. K., Abraham, J. A., Fiddes, J. C. : Basic fibroblast growth factor stimulation of epidermal wound healing in pigs. *J Invest Dermatol.* **95** : 626-631, 1990.
Summary ブタを用いた塩基性線維芽細胞増殖因子の上皮化モデル検討。
- 8) Garner, W. L. : Epidermal regulation of dermal fibroblast activity. *Plast Reconstr Surg.* **102** : 135-139, 1998.
Summary 創傷治癒における上皮-間葉相関の検討。
- 9) Akino, K., Mineta, T., Fukui, M., Fujii, T., Akita, S. : Bone morphogenetic protein-2 regulates proliferation of human mesenchymal stem cells. *Wound Repair Regen.* **11** : 354-360, 2003.
Summary BMP-2, bFGF に対するヒト間葉系幹細胞の細胞特性, 増殖能, 遺伝子発現の検討。
- 10) Nakagawa, H., Akita, S., Fukui, M., Fujii, T., Akino, K. : Human mesenchymal stem cells successfully improve skin-substitute wound healing. *Br J Dermatol.* **153** : 29-36, 2005.
Summary bFGF とヒト間葉系幹細胞を用いた皮膚欠損創の治癒促進効果をヌードラットモデルで検討。
- 11) Alghanem, A. A., McCauley, R. L., Robson, M. C., Rutan, R. L., Herndon, D. N. : Management of pediatric perineal and genital burns : twenty-year review. *J Burn Care Rehabil.* **11** : 308-311, 1990.
Summary 小児会陰外陰部熱傷の管理特性についての検討。
- 12) Sheridan, R. L. : Sepsis in pediatric burn patients. *Pediatr Crit Care Med.* **6** : S112-119, 2005.
Summary 小児熱傷から敗血症に移行する臨床過程の検討。
- 13) Gibran, N. S., Isik, F. F., Heimbach, D. M., Gordon, D. : Basic fibroblast growth factor in the early human burn wound. *J Surg Res.* **56** : 226-234, 1994.
Summary 熱傷創における bFGF の早期投与と有効性の実験的検討。
- 14) Xiao-Wu, W., Herndon, D. N., Spies, M., Sanford, A. P., Wolf, S. E. : Effects of delayed wound excision and grafting in severely burned children. *Arch Surg.* **137** : 1049-1054, 2002.
Summary 重症小児熱傷におけるデブリードマン遅延と植皮術の問題点の検討。
- 15) Baryza, M. J., Baryza, G. A. : The Vancouver scar scale : an administration tool and its interrater reliability. *J Burn Care Rehabil.* **16** : 535-538, 1995.

- Summary** バンクーバー癒痕スケールの設定.
- 16) Rahban, S. R., Garner, W. L. : Fibroproliferative scars. *Clin Plast Surg.* 30 : 77-89, 2003.
Summary 線維性増殖癒痕の病因論.
- 17) Palmer-Kazen, U., Wariaro, D., Luo, F., et al. : Vascular endothelial cell growth factor and fibroblast growth factor 2 expression in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 39 : 621-628, 2004.
Summary 重症虚血肢での血管内皮増殖因子と線維芽細胞増殖因子の発現パターンの解析.
- 18) Fu, X., Shen, Z., Guo, Z., et al. : Healing of chronic cutaneous wounds by topical treatment with basic fibroblast growth factor. *Chin Med J (Engl).* 115 : 331-335, 2002.
Summary 慢性創傷に対するウシ由来遺伝子組換え型 bFGF の局所投与効果の検討.
- 19) Suzuki, S., Kawai, K., Ashoori, F., et al. : Long-term follow-up study of artificial dermis composed of outer silicone layer and inner collagen sponge. *Br J Plast Surg.* 53 : 659-666, 2000.
Summary 人工真皮の臨床例の長期観察の報告.
- 20) Muneuchi, G., Suzuki, S., Moriue, T., et al. : Combined treatment using artificial dermis and basic fibroblast growth factor (bFGF) for intractable fingertip ulcers caused by atypical burn injuries. *Burns.* 31 : 514-517, 2005.
Summary 手指電撃傷の人工真皮と bFGF 併用療法の有効性報告.
- 21) Ito, K., Ito, S., Sekine, M., et al. : Reconstruction of the soft tissue of a deep diabetic foot wound with artificial dermis and recombinant basic fibroblast growth factor. *Plast Reconstr Surg.* 115 : 567-572, 2005.
Summary 糖尿病性足病変に対する人工真皮と bFGF の臨床的有効性報告.
- 22) Kawai, K., Suzuki, S., Tabata, Y., et al. : Accelerated wound healing through the incorporation of basic fibroblast growth factor-impregnated gelatin microspheres into artificial dermis using a pressure-induced decubitus ulcer model in genetically diabetic mice. *Br J Plast Surg.* 58 : 1115-1123, 2005.
Summary 遺伝的糖尿病マウス褥瘡における人工真皮内に含浸させたマイクロウェア担体中の bFGF 徐放効果の検討.
- 23) Akita, S., Tanaka, K., Hirano, A. : Lower extremity reconstruction after necrotizing fasciitis and necrotic skin lesions using a porcine-derived skin substitute. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 59 : 759-763, 2006.
Summary 人工真皮の壊死性筋膜炎切除後の下肢再建の有効性報告.
- 24) Kanematsu, A., Marui, A., Yamamoto, S., et al. : Type I collagen can function as a reservoir of basic fibroblast growth factor. *J Control Release.* 99 : 281-292, 2004.
Summary 1型コラーゲンの bFGF 保持能・徐放能の検討.

bFGF製剤による皮膚損傷修復作用

A basic fibroblast growth factor accelerates cutaneous wound healing and contributes to the quality of wound healing

秋田 定伯

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
形成外科

Key words

basic Fibroblast Growth Factor, bFGF、
clinical scar scale、burn wound、
lower extremity reconstruction、
durometer、moisture meter

要約

ヒト遺伝子組換え塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic Fibroblast Growth Factor, bFGF, FGF-2) の局所投与により、急性・慢性創傷治癒促進効果のみならず、治癒後の瘢痕の質的改善がみられる。熱傷潰瘍治療における、デブリードマン直後から創閉鎖までの植皮術後にbFGF製剤 (フィブラスト[®]) スプレーを用いると、創閉鎖後1年以上の経過観察で、瘢痕硬度の改善を認め、また小児II度熱傷創では受傷後早期からのフィブラスト[®]スプレーの使用により、同様に創閉鎖後1年以上の臨床的評価、角質バリア機能の改善が得られている。また、下肢再建における深部組織露出例においても、bFGF製剤のデブリードマン直後からの使用により、硬度の改善と角質機能改善が得られる。

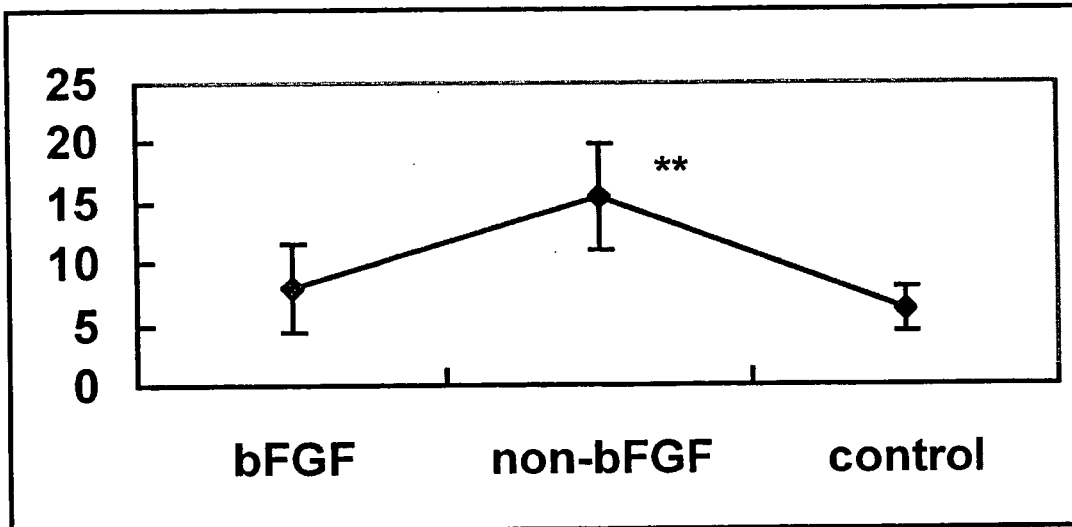
bFGF製剤は皮膚軟部組織における創閉鎖促進のみならず再構築を含めた瘢痕改善の効果が期待され、手軽で安全な創傷外用剤 (スプレー) として今後益々臨床応用範囲が拡大するものと考えられる。本剤は手術例及び、保存的治療例における局所創管理で有効であり、長期結果 (瘢痕程度) も臨床的に優れており、瘢痕硬度、角質機能の改善を認めている。

はじめに

創傷治癒過程における、サイトカインの役割は重要であり、受傷直後からの炎症細胞・線維芽細胞、血管内皮細胞などへの直接的、間接的作用により、創傷治癒を促進する¹⁾。

我が国において、2001年より、世界で初めてヒト遺伝子組換え塩基性線維芽細胞増殖因子製剤 (basic Fibroblast Growth Factor, bFGF, フィブラスト[®]スプレー) が科研发製から発売され、外傷などにより傷ついた皮膚組織の再生、血管新生を目標として臨床使用されている。bFGFは、真皮線維芽細胞・炎症細胞を遊走化・活性化させ、局所に集中させるのみならず、表皮中のケラチノサイトを増殖・遊走させる。皮膚創傷治癒過程における局所のマクロファージを炎症・凝固期からリモデリング期まで数週間持続活性化させる。この際のbFGF発現は時間・空間的にも制御されており²⁾、真皮までの深さの熱傷創及び植皮創由来の浸出液中のbFGF濃度は、切開

Sadanori Akita, MD, PhD : Division of Plastic and Reconstructive Surgery, Department of Developmental and Reconstructive Medicine, Nagasaki University, Graduate School of Biomedical and Sciences
〒852-8523 長崎市坂本1-7-1 TEL : 095-849-7327 FAX : 095-849-7330 E-mail : akitas@hf.rim.or.jp



** : $p < 0.01$, bFGF治療群及び対照群

図1 デュロメータ計測による皮膚(癩痕)測定
 創閉鎖後1年以上(癩痕の成熟期)のbFGF製剤治療群、非治療群、正常皮膚の相対的比較。
 デュロメータ計測では 6.3 ± 1.8 vs. 7.9 ± 3.6 vs. 15.5 ± 4.4 、非手術部位(正常皮膚)、bFGF製剤治療群、bFGF製剤非治療群、 $p < 0.01$ 。

創と比較して低く、血管内皮細胞の増殖性と走化性も低下している³⁾。成人及び胎児線維芽細胞にbFGFをシリコンゲル中に含有させて投与すると、bFGF分泌は増加し、肥厚性癩痕の予防になる。このことからbFGFは癩痕形成に重要な因子と考えられている⁴⁾。

bFGF製剤には、難治性皮膚潰瘍、熱傷創、褥瘡に対する創傷治癒促進の作用に加え、癩痕期における、創傷治癒の質(Quality of Wound Healing)改善にも有用であることがわかってきた。

1. bFGF製剤は熱傷潰瘍へのデブリードマン・植皮術における術後癩痕の硬度を改善する

A. 対象と方法

46歳から78歳(平均62.4歳)、熱傷面積が15%から35%(平均23%)の広範囲熱傷患者10症例を対象患者とし、経過観察期間は1年から2年6ヵ月とした。患者は当科入院後5日から11日の間に、全例デ

ブリードマンと植皮術を実施した。デブリードマンの深さは皮下脂肪層とし、移植皮膚の厚さは中間分層であった。創の中には植皮生着不良や受傷面積が広いため、数回の手術を要するものもあった。

B. 臨床皮膚硬度

臨床的皮膚硬度は皮膚硬度スコアを用いて計測した。スコアは、0=正常、1=軽度、2=中等度、3=重症の数値で表現し、軽度は軽くつまめる程度、中等度はつまめない程度、重度は硬い癩痕程度とした。計測の実際は一部位に対し近傍の3ヵ所を選択の後、各々5回ずつ計測した。2名の医師が個別に計測し、平均値を記録した。

C. デュロメータによる癩痕硬度計測

癩痕硬度測定にデュロメータはTECLOCK GS-701N(TECLOCK社、長野県)を用いた。本製品はSRIS0101の国際規格に準拠し、硬度測定用のゲージヘッドは径5mmの円形で519-8379 mN(55-855 gf)の硬度を測定可能である。各計測点において垂直にゲ