

ージヘッドをあて、直後および30秒後に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。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℃、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、手術部位と解剖学的に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. 塩基性線維芽細胞増殖因子製剤

(bFGF製剤、フィブラスト<sup>®</sup>スプレー)の投与方法

bFGF製剤は、潰瘍・創傷の最大径6cmあたり30 $\mu$ gを噴霧し、一日あたり300 $\mu$ lを100 $\mu$ g/l ml濃度で使用した。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間隙から噴霧し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。

#### E. 結果

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て促進していた。手術回数最大で4回、平均2.3回を要した。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、触診上しなやかだけでなく、臨床的皮膚硬度の平均値もbFGF製剤治療部位の方が有意に優れていた(0.95 $\pm$ 0.51 vs. 2.30 $\pm$ 0.66, bFGF製剤治療群 vs. 非bFGF製剤治療群,  $p < 0.01$ )。

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 $\pm$ 1.8 vs. 7.9 $\pm$ 3.6 vs. 15.5 $\pm$ 4.4, 非手術部位(正常皮膚) vs. bFGF製剤治療群 vs. 非bFGF製剤治療群,  $p < 0.01$ ] (図1)。

#### F. 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<sup>3)</sup>。

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<sup>4)</sup>。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となった。デブリードマン直後の母床及び、網状植皮、メッシュ植皮の間隙から作用するbFGF製剤が、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。

今回の結果から熱傷創の植皮部位の硬度及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、直接的な効果であると推察された<sup>5)</sup>。

## 2. 小児II度熱傷におけるbFGF製剤の早期使用の有効性

### A. 対象と方法

当院、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。熱傷受傷原因は熱湯( $n=14$ )、火災( $n=2$ )、接触( $n=4$ )であり、総熱傷面積(TBSA)は、2%から14%であり、平均面積は7.0 $\pm$ 3.5%であった。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(対照群)とbFGF製剤治療群であり、対照群では軟膏含浸ガーゼを用いて覆い、bFGF製剤治療群ではbFGF製剤を受傷早期(1~4日)からスプレー使用した。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区別した。熱傷分布は通常法及びbFGF製剤治療群でほぼ同等であり、受傷原因も2群でほぼ同様であった。熱傷瘢痕評価は創傷治癒後1年以上時に、互いの患者評価はblindとして、バンクーバー瘢痕スケールを用いて行った。①色素、②柔軟性、③瘢痕程度(高さ)及び④局所血流の4項目で評価し、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、一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。

### B. 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。有効接触計数は角質内電解質によって規定され、水分計記録は低周波(160 Hz)変

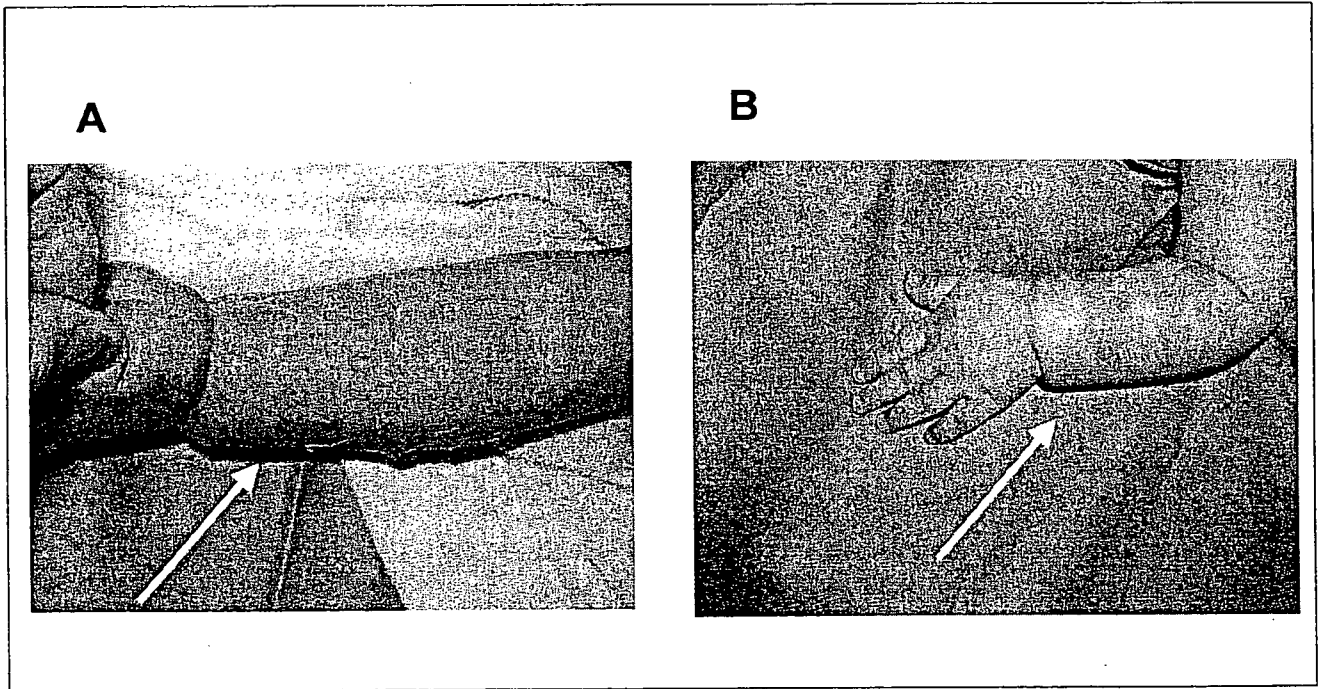


図2 1歳3ヵ月、男児における小児熱傷治療後（創閉鎖から1年以上）での臨床像

A：熱湯による受傷

B：受傷後1年4ヵ月のbFGF製剤を用いた治療結果

→部位は、水疱膜の脱落にも関わらず、早期（受傷1日目）からのbFGF製剤治療により、色素、柔軟性、瘢痕程度、局所血流の改善を臨床スコア（バンクーバー瘢痕スケール）と、角質水分計計測で認めた。

電流を用いた通過特性と高周波（143 KHz）の変電流通過特性の感受性を用いて検証し、公式は、皮膚通過性（ $\mu c$ ）= 有効接触計数（%） $\times$  角質水分量（ $\mu S$ ）で求めた。

この公式の因子の使用に当たっては、低周波及び高周波電圧を用いた。先端の丸い接触子は直径5 mm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ヵ所収集した。収集部位はお互いに10mm以上離し、創縁からは20 mm以上離れた。評価は常に室温25℃、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

いた方法は創傷治療後1年以上で臨床評価と共に実施した。

### C. 結果

女児9例、男児11例、平均年齢1歳3ヵ月の20例の検討での平均受傷面積は $7.0 \pm 3.5\%$ （最小2%，最大14%）であった。臨床的な色素，柔軟性，瘢痕程度，局所血流は対照群とbFGF製剤治療群で有意な差を認めた（ $1.7 \pm 0.6$  vs.  $0.7 \pm 0.6$ ， $2.4 \pm 0.8$  vs.  $1.1 \pm 0.7$ ， $1.8 \pm 0.7$  vs.  $0.5 \pm 0.6$ ； $1.9 \pm 0.6$  vs.  $0.8 \pm 0.7$ ；対照群 vs. bFGF製剤治療群，色素，柔軟性，瘢痕程度，局所血流， $p < 0.01$ ）（図2）。各熱傷部位の詳細な解析では同じ群でど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、有効接触計数は対照群，bFGF

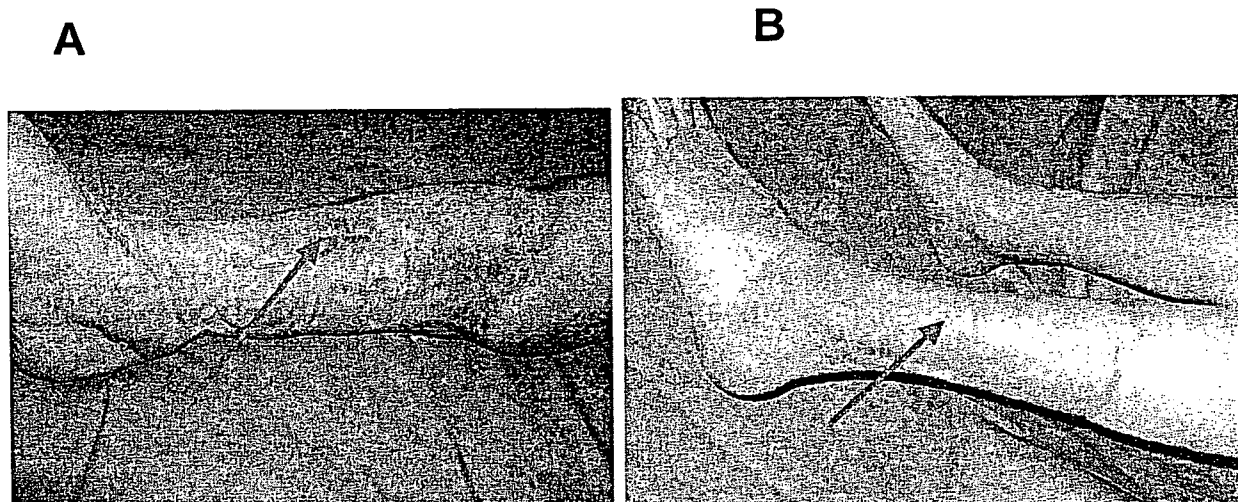


図3：人工真皮とbFGF製剤を用いて一時被覆し、二次植皮で再建した臨床例

- A：対照群治療例。78歳時受傷。女性。下腿筋膜までデブリードマンし、人工真皮単独貼付後16日後に10/1,000インチの分層植皮後、4年時に一部位の硬度、角質水分計測定。  
 B：人工真皮とbFGF製剤併用例。77歳女性。下腿筋膜までのデブリードマン直後、創面にフィブラストスプレーを噴霧し、その後毎日人工真皮辺縁からbFGF製剤溶液(30 $\mu$ g)を注入、15日後に9/1,000インチの分層植皮後、2年度に一部位の硬度、角質水分計測定。

A, B共に、bFGF製剤の使用以外はほぼ同等の治療条件であり、歴史的比較試験とした。

製剤治療群共に非創傷対照と比較して有意に高値を示し、対照群とbFGF製剤治療群間でも有意な差を認めた(4.8 $\pm$ 1.5%, 14.7 $\pm$ 1.7%, 8.7 $\pm$ 2.3%; 非創傷対照, 対照群, bFGF製剤治療群,  $p < 0.01$ )。経皮的水分損出量(TEWL)は、bFGF製剤治療群が対照群と比較して有意に低値を示した(5.7 $\pm$ 1.9 g/m<sup>2</sup>/h, 8.3 $\pm$ 1.9 g/m<sup>2</sup>/h; bFGF製剤治療群, 対照群,  $p < 0.01$ )。bFGF製剤治療群では非創傷対照と比較しても有意にTEWLが低値であった(5.7 $\pm$ 1.9 g/m<sup>2</sup>/h, 7.3 $\pm$ 1.5 g/m<sup>2</sup>/h; bFGF製剤治療群, 非創傷対照,  $p < 0.05$ )。有効接触計数とTEWLの相関が有意に認められた( $y = -0.36x + 7.658$ ,  $r^2 = 0.70$ ,  $p < 0.01$ )。

対照群での水分含有量は非創傷対照よりも大き

く、bFGF製剤治療群では非創傷対照よりも少し高値をとった(14.0 $\pm$ 2.0 $\mu$ S, 21.8 $\pm$ 4.9 $\mu$ S, 15.2 $\pm$ 3.2 $\mu$ S; 非創傷対照群, 対照群, bFGF製剤治療群,  $p < 0.01$ ; 非創傷対照群と対照群間, 対照群とbFGF製剤治療群間)。角質厚は非創傷対照で対象群及びbFGF製剤治療群より有意に高値となった(16.7 $\pm$ 4.68 $\mu$ m, 11.5 $\pm$ 4.43 $\mu$ m, 9.5 $\pm$ 1.81 $\mu$ m; 非創傷対照群, 対照群, bFGF製剤治療群,  $p < 0.01$ ; 非創傷対照群と他の2群間)。

#### D. 考察

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事が多く感染に関連した敗

血症に移行しやすい<sup>10)</sup>。

bFGF製剤治療した小児Ⅱ度熱傷創は、創傷治療後1年以上のバンクー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、角質水分量の充進を認めている。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と思われる。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膚表面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<sup>11)</sup>。

### 3. 人工真皮とbFGF製剤併用の有効性

#### A. 対象と方法

下肢潰瘍における腱露出、骨露出部位の再建では、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再建に有用であると報告されている<sup>12)</sup>。今回の検討患者は12例であり(21歳から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, 大部分は重症基礎疾患を有し, 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歴史的比較試験した<sup>13)</sup>。

#### B. 外科的手技と人工真皮 (ペルナック<sup>®</sup>)

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。今回の検討症例では外科的デブリードマンにて深部・範囲共に臨床的に菌暴露や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成り(ペルナック<sup>®</sup>, 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), 創面を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例をのぞいた残り10例では分層植皮術を必要とした。おのお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ヵ月, 最大3年)。

#### C. bFGF製剤の使用方法

bFGF製剤はデブリードマン手術で創床準備ができた時点で使用した。人工真皮は二次植皮まで用いたが、bFGF製剤(30 μg)は人工真皮の側面から二次

植皮まで毎日使用した。

#### D. 結果

皮膚瘢痕硬度、瘢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共に再建した。

皮膚瘢痕硬度は群間で有意差を認めた。対照群(正常皮膚)で最も低値を示した。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, 16.2 ± 3.8, 29.2 ± 4.9, 対照群, bFGF製剤治療群, bFGF製剤非治療群, p<0.01)。

皮膚瘢痕水分計計測では、有効接触計数がbFGF製剤治療群、bFGF製剤非治療群で対照群と比較して有意に高値を示し、bFGF製剤治療群と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製剤治療群では対照群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製剤治療群と対照群は有意差を認めなかった(p<0.01; 対照群とbFGF製剤非治療群及びbFGF製剤治療群とbFGF製剤非治療群間)。角質厚はbFGF製剤非治療群では対照群及びbFGF製剤治療群と比較して有意に高値を示した(p<0.01)(図3)。

#### E. 考察

デブリードマン後bFGF製剤を人工真皮と併用した下肢の再建では結果として薄い植皮を用いる事が可能となり、再建部位の瘢痕の質は硬度、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。

デュロメータを用いた硬度は、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 対 bFGF製剤非治療群)となっている。本法による人工真皮とbFGF製剤の