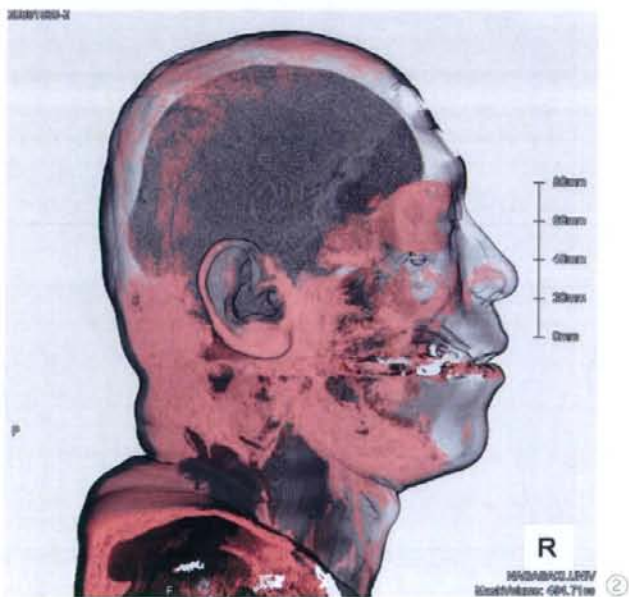
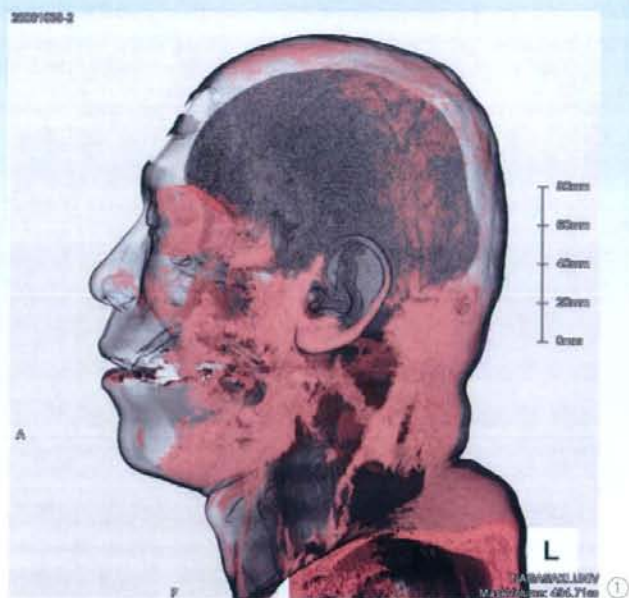


### 三次元ヘリカルCT像



臨床写真に相当する部分が淡赤色の皮下脂肪が欠損しています。特に側頭部三角部、鼻上口唇三角部、頬上口唇三角部に脂肪を認めておりません。

躯幹-手一足



①



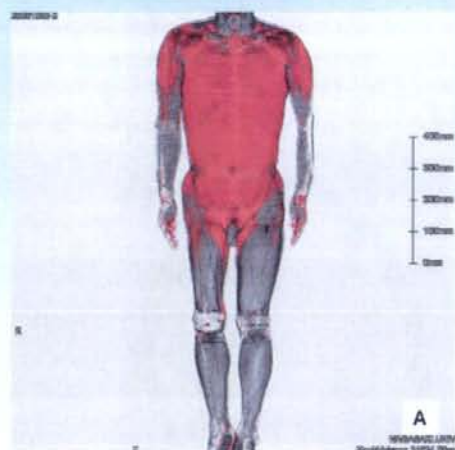
②



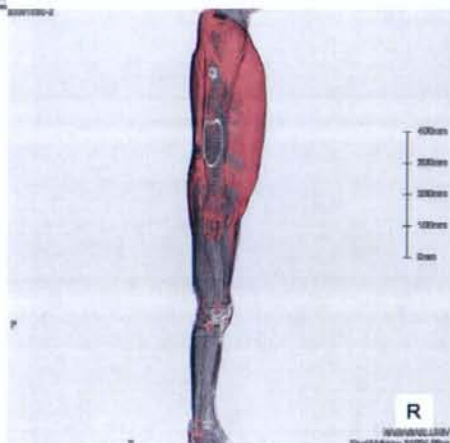
③

躯幹と比較し四肢の皮下組織はうすくなっております。

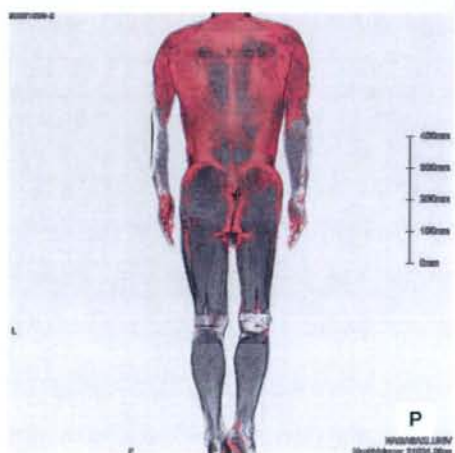
### 三次元ヘリカルCT像



①



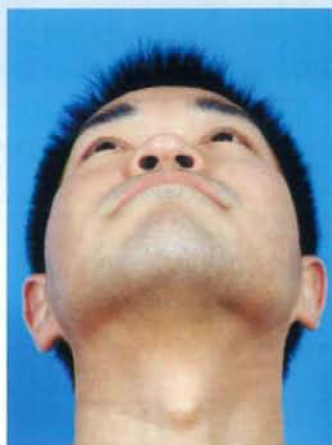
②



③

四肢末梢、臀部の皮下組織の高度の欠損を認めます。躯幹は比較的皮下組織は保たれています。

結果 患者4：30歳代男性。1994年から内服治療開始しております。



一部、鼻唇溝の陥凹はあるものの比較的目立ちません。

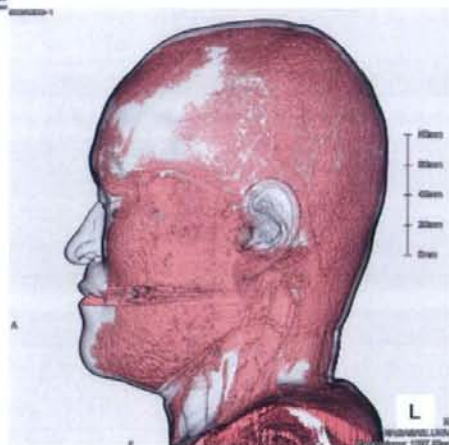
\* 患者様のご厚意により、臨床写真の掲載許可を受けております



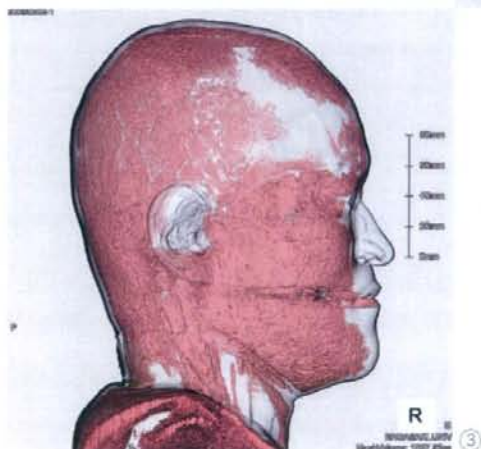
### 三次元ヘリカルCT像



①



②



③

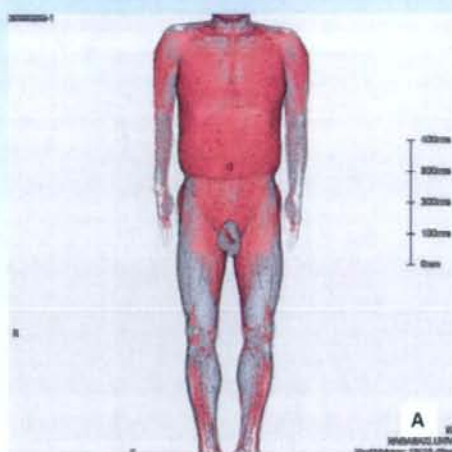
臨床写真の印象とは異なり、側頭部、鼻唇周囲に脂肪を認めません。

躯幹-手一足

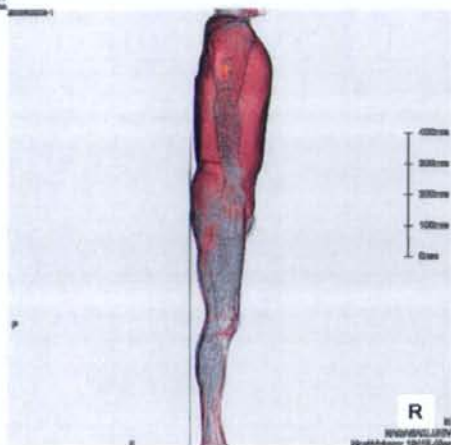


躯幹、四肢ともに皮下組織はうすく見えます。

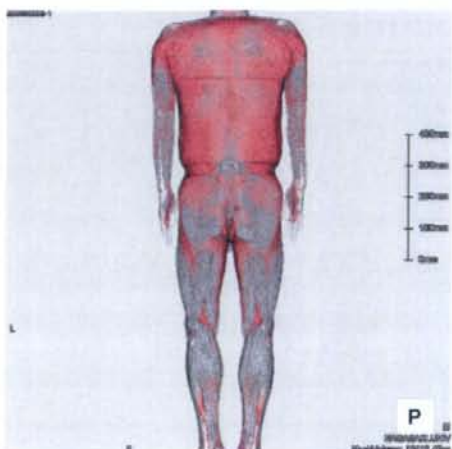
### 三次元ヘリカルCT像



①



②



③

躯幹と比較して肩、大腿、下腿  
および上肢大部分、臀部の皮下  
組織はごくうすくなっております。

結果

健常ボランティア:30歳代男性。身長、体重はほぼこれまでの患者被験者と同様でした。

躯幹-手一足

顔貌の臨床写真以外の三次元ヘリカルCT像を含めて公開許可されました。



①



②

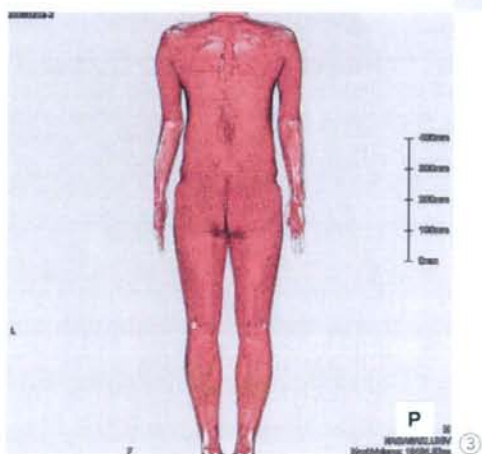
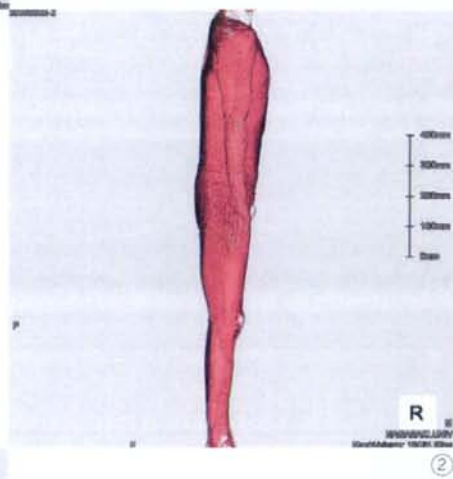
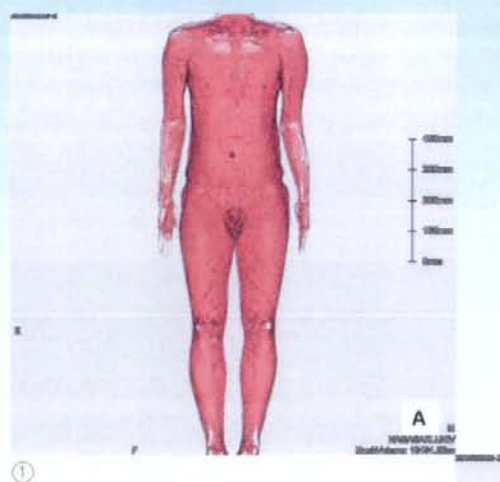


③

皮下組織は躯幹、四肢に全般に分布しているように見えます。



### 三次元ヘリカルCT像

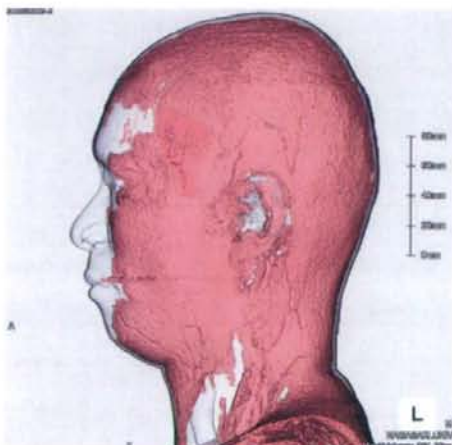
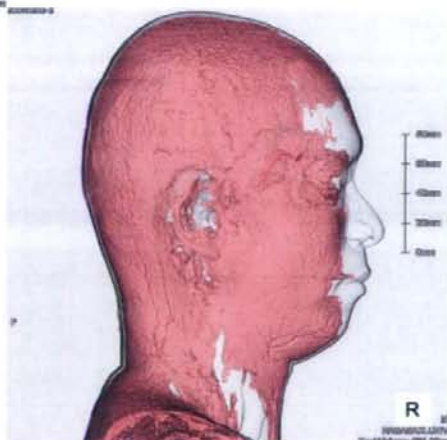


躯幹、四肢に全般的に皮下組織は分布しています。

**結果** 健常ボランティア:30歳代男性。身長、体重はほぼこれまでの患者被験者と同様でした。

**三次元ヘリカルCT像**

顔貌の臨床写真以外の三次元ヘリカルCT像を含めて公開許可されました。



顔面全般に皮下組織が分布しており、全三角部での脂肪低下を認めておりません。

## まとめと考察

これまでも、HIV関連リポディストロフィーについての臨床報告はされています (Plast Reconstr Surg. 120:1843-1858,2007) が、顔面の特徴的な脂肪萎縮パターン (側頭三角部、鼻上口唇三角部、頬上口唇三角部、耳下腺三角部) についての記載と、躯幹での脂肪沈着 (バッファロー ハンプ、女性化乳房など) は報告されていたものの、三次元ヘリカルCTなどを用いての計測と臨床状況の比較報告は今回が初めてでした。検査患者の増加と対照ボランティアとの比較検討が今後更に必要となってくるものの、今回、ほぼ全例で患者には顔面三角部に脂肪萎縮状態を認めました。更に四肢末梢特に肘関節、膝関節遠位のみならず、大腿、上腕にも脂肪萎縮を認めました。脂肪萎縮の高度な患者では、躯幹 (坐骨相当部など) の脂肪萎縮も認めています。



\*上記すべてSteven P. Davison, M.D., D.D.S., Joseph Timpone, Jr., M.D., Catherine M. Hannan, M.D. Surgical Algorithm for Management of HIV Lipodystrophy Plast Reconstr Surg. 120:1843-1858,2007からの引用

**長崎大学医学部・歯学部附属病院  
形成外科**

〒852-8501長崎市坂本1丁目7番1号  
TEL.095-819-7327

## 国際公開フォーラム

HIVと共に幸せに生きる・慢性化しつつある HIV/AIDS の Quality of Life からの視点」

平成 21 年 2 月 9 日 長崎大学医学部 良順会館 ボードインホール

### 1. 会の概要

秋田から、平成 20 年度にリポディストロフィーに対する実態調査と脂肪代謝の機序解明、治療方法の可能性検討を目的として、形成外科、内科（HIV 感染症専門家）、放射線科、薬剤師、基礎学者からなる、長崎、北海道、東京、大阪の地域に研究分担者を分布した研究班（秋田 班）の紹介とこれまでの活動報告の概略の説明があり、実際の HIV 患者 5 名を既に 3 次元 CT による皮下脂肪、筋、骨、内臓に分けた定量的解析を実施中である事と、放射線障害など通常の再建方法では困難であった疾患に対する患者自身の脂肪組織からの幹細胞移植治療の臨床研究が実施中であり、非常に良好な経過をたどっていること、更にこの方法とリポディストロフィーへの応用させる事について、採取された幹細胞の脂肪組織への分化を既に研究段階で確認していること、欧米では一部に脂肪吸引後の粉碎脂肪を顔面などに移植する方法が臨床報告として公表されていることなどを報告した。

### 2. 自己紹介

John Rock 氏の国際コンサルタントとしての職歴、144カ国に及ぶ海外渡航歴、2000年主治医の薦めもあり、仕事を引退した後も、地域でのボランティア責任者などを経て、現在は APN+(Asia Pacific Network of People Living with HIV and AIDS) オーストラリア代表顧問として、主に発展途上国への抗ウイルス剤などの普及に努めている。

長谷川氏は日本 HIV 陽性者ネットワーク・ジャパンプラスの代表者として HIV 陽性者が秘密を抱えることなく、社会的な不利益を受けることもなく自立した生活者としてあたりまえの生活ができる社会の実現を目指しておりアドボカシー、ネットワークキング、情報提供などを通じて社会的側面からの HIV 陽性者支援、中間支援活動を目指している。特に自身の HIV 陽性者の立場から予防・検査から医療アクセスまでの過程でクライアントとなり サービスの受益者としての体験や経験を予防施策に活かしたいと考えている。



### 3. これまでにどのように HIV と生きていたか

John Rock 氏は1983年からの自身のパートナーの AIDS 発症から1986年更に死亡するまでの、経緯、自身の1996年の HIV 感染、恐怖・絶望体験をして以来様々な治療方法を試みており、1996年下肢末梢神経、1997年頸部の脂肪蓄積（リポディストロフィー）を認めた。またサルベージ療法も試みられたものの現在は顔面脂肪萎縮（リポディストロフィー）による極端な外貌の異常も呈しており、そのことが大変気になっている。

長谷川氏はおそらく1988年頃 HIV 感染したと推定しており1992年1月 HIV 感染告知され、当時は CD4 値も 200、体重 105 kg あったものの、やせる恐怖から過食に陥り、糖尿病発症し、1992年5月から急激な体重減少が始まった。1997年 CD4 値は 150 未満となり、血中ウィルス量（Viral Load）も 30,000 となり、この時点で体重 70kg となった。薬剤の変更・調整により 1999年には血中ウィルス量は感度以下<50に改善したものの体重は 60kg に低下した。2004年から休薬開始したものの2005年には血中ウィルス量が 5,000~50,000 へと上昇した。休薬は2006年まで継続したが、休薬から 31ヶ月目の2007年投薬再開し、現在は血中ウィルス量<40以下、CD4 値 300~400を維持している。

### 4. どのようにすれば HIV とともに幸せに生きるか

John Rock 氏は PLHIV (People Living with HIV、HIV と共に生きる人々)が誰でも安価に治療できる事が重要事項であるとしつつも、初期の抗ウィルス剤に見られた重篤な副作用、抵抗性を認める薬剤の排除と治療の実際においては、単に血中ウィルス量のみを問題視するのではなく、糖尿病、悪性腫瘍、心血管障害などの全身的な治療を実施する必要があることを強調した。また長期的な費用対効果の検討も重要であり、顔面などの露出部位におけるリポディストロフィーに対して保険償還の促進を提言した。また HIV 感染者に対する差別と偏見は持続しているため、その排除の実効性のある手段として①医療保険の確保、②社会保障の充実、③HIV 感染者への職場確保を重要項目とし、法整備の必要性を訴えた。またこれまでの国際的活動を振り返り、特に GIPA 宣言の尊重とスイス声明の研究、HIV 感染者に対する各国の法改正を提言した。

長谷川氏は、HIV 陽性者との連携を最重要事項として掲げ、医療・行政・研究へ HIV 陽性団体・予防・支援の輪を絡める必要があるとした。

## 5. 社会への提言

John Rock 氏は国際化の波はもはや止められない前提があり、HIV 感染も国際化していることを再認識すべきであるとした。先進国は発展途上国に対しての責任があり、HIV に関わる全ての国々で財源の確保が最優先課題であるとした。財源の使用用途には①臨床研究、②社会科学研究、③ケアと支援に対するものがあるが、これらの実行には法整備が必要であり、人権尊重、製薬ライセンス、一部の国で実施されている HIV 感染者に対する旅行制限などの撤廃を求めた。また先進国での感染者数の増加と治療開始した患者の 3 倍の患者が新規感染している実態を直視すべきであるとした。特に日本、オーストラリア、ニュージーランドは主導的立場にあり政府レベルで行動を起こすべきであると、最後に人々は差別するが HIV は差別しておらず、共に生きていく必要性を強調した。

長谷川氏は自分の治療歴を振り返りリポディストロフィーが生活の質の低下を招き、外観変容が HIV 陽性者であることの特長、自尊心の低下、ソーシャルネットワークからの孤立、薬剤の副作用への不安を引き起こし治療継続意欲の減退、糖尿病、腎障害、代謝障害などの他の重篤な全身副作用にも継続するため、これらを解決していく努力が HIV 陽性者を含めた連携の枠組みが必要であるとした。

## 6. その他

長崎大学の取り組みとして、「慢性感染症」として HIV を捉えており、リポディストロフィーのみならず、特に問題となりつつある、C 型肝炎との共感染 (co-infection) への取り組みについて長谷川氏、John Rock 氏共に重要な観点であり、今後の HIV 治療に重要な示唆を与えうるとした。John Rock 氏は、自らの体験から、HIV 感染 (血中ウィルス データ、viral load) のみならず、糖代謝障害、脂質異常などの治療経験があり、HIV 治療の普及と一般化が進んでいるオーストラリアでさえも、他科 (HIV 専門家) 以外では一致した取り扱いが得られていないとした。長谷川氏は、発症直後の糖尿病に加えて、最近腎機能が低下しつつあり、今後自分自身が透析その他の加療が必要になってくる可能性を危惧し、その際の医療間連携について不安があるとした。

個別の患者毎に、問題は種々あり、全くの匿名性を希望した患者が退院直前には speak-out (カミングアウト) まで口に出す例もあり、その真意として、全く HIV への積極的な取り組みと全く反対の場合もあるので十分な検討が必要であるとした。John Rock 氏から、HIV は非常に横断的問題を含んで

いるが、更に大地高地からの判断が必要となるとした。

また、John Rock 氏は HIV 感染者の報告数は公表されている数の 3 倍から 5 倍に及ぶとの統計学的報告がオーストラリアその他で報告されており、実態の正しい把握のためにも、感染者および一般市民、医療関係者に正しい理解を深める必要があるとした。

フロアから HIV の恐怖について質問があり、長谷川氏は治療開始後、多量の内服薬を服用し続ける事自体は恐怖ではなく、むしろ周囲に悲哀の感情を抱かれる事との葛藤があること、また、日本に多く存在するカミングアウトできない感染者に対しても理解できるとし、感染者個人の問題（社会的に公表できない、家族・親類・地域コミュニティなどの周囲の条件 等）であると同時に、行政・医療・研究の柱と共に、予防・支援者・HIV 団体が一致してこの問題解決に取り組むべきであるとした。

John Rock 氏は発展途上国の問題にも国際協力（ボランティア など）に関わった経験から、オーストラリア・ニュージーランド・日本などの先進国の HAART 治療とその行政・医療の取り組みは非常に進んでいるが、一方で途上国では、未だにリポディストロフィーに代表される副作用の大きな薬剤しか手に入らなかったり、そのような薬剤自体も手に入らなかったりしている事実があるため、この問題は各々の国内問題であると同時に、国際的観点から JICA、AusAID、NzAID などの機関を通じた一層の国際協力強化が必要であるとした。

John Rock 氏からは財源が最も重要との指摘があった。



# 創傷治療

## ● 今月の視点

「キズ」、「創傷」はあらゆる場面で、最も頻繁に遭遇する外傷であり、プライマリ・ケア医、家庭医、一般医にとっても最低限の知識や対処法の取得が望ましい。

一言に「創傷」といっても、多種多様であり、受傷初期から専門家の介入が必要なものまで幅広くあり、その理解、対応も重要である。

わが国においても、褥瘡、慢性創傷に対する医療者、医療施設、行政一体となった積極的な予防、治療介入によって、徐々に創傷全体に対する理解が深まりつつあると思われる。また、近年の全身性難治性疾患に対する診断・治療法の格段の進歩により、これまでに経験していない創傷の問題も浮き出てきており、横断的な情報交換が必要となっている。

「創傷治療」、「創傷治療学」はキズの成因、経過、分類などをできるだけ科学的根拠に基づきアプローチしていく手法であるが、「創傷治療」は「創傷治療」を基礎に理解しつつも、多様な臨床症状にきめ細かく対応する治療学問体系である。

よって、本特集ではより実践的な内容で是非「押さえておきたい」項目について、全般的に症例を供覧しつつ各々の専門の先生方に網羅していただいている。

臨床的に「キズをきれいに治す」、「キズを早く治す」などの結果は患者の満足度をきわめて向上させ、医療に対する信頼、安心感が増すばかりか、創傷にかかる医療コスト全体を効率化すると考えられる。

今後さらに、多くの無作為試験、多施設臨床試験の結果を待たなければならないとはいえ、これまでの基礎的な分子生物学、細胞工学の発展と共に、実践的な創傷治療の理解と今後の発展の礎となるよう希望している。

## A Basic Fibroblast Growth Factor Improves Lower Extremity Wound Healing With a Porcine-Derived Skin Substitute

Sadanori Akita, MD, PhD, Kozo Akino, MD, PhD, Katsumi Tanaka, MD, Kuniaki Anraku, MD, and Akiyoshi Hirano, MD

**Background:** Although a number of cytokine or growth factor therapies for wound acceleration have been reported, few mentioned the quality of the outcome. The lower extremity is important in esthetics as well as in function, because it is exposed. Recently, a growth factor, namely basic growth factor (bFGF) is widely used for difficult wound healing with a porcine-derived bilayered artificial dermis for better wound closure. Thus, their combination use was tested clinically.

**Methods:** Sequential lower extremity reconstruction by an artificial dermis with or without bFGF administration

and secondary split-thickness skin grafting was measured for hardness using a durometer, and the moisture parameters assessed such as effective contact coefficient, transepidermal water loss (TEWL), water content and thickness using a moisture meter for at least 6 months after the final procedure and compared with normal skin control.

**Results:** There was significantly less skin hardness using a durometer in bFGF treatment compared with non-bFGF treatment ( $16.2 \pm 3.83$  vs.  $29.2 \pm 4.94$ ,  $p < 0.01$ ). Effective contact coefficient, TEWL, water content, and thickness in non-bFGF

treatment were all significantly greater than those in bFGF treatment, whereas water content and thickness in bFGF treatment were comparable with those of the control.

**Conclusion:** The use of bFGF as artificial dermis for extensive and deeper tissue loss coverage demonstrated better reconstruction quality in terms of hardness using a durometer and the function of the stratum corneum by moisture analysis.

**Key Words:** Basic fibroblast growth factor, Artificial dermis, Lower extremity tissue defect, Quality of wound healing.

*J Trauma.* 2008;64:809–815.

Reconstruction of the lower extremities can be a concern. After extensive soft tissue defects resulting from metabolic changes such as diabetes, atherosclerosis, and subsequent osteomyelitis as well as local infection, contusion, traffic crash, or tumor resection, it is more difficult to resurface skin if the raw surface consists of bone and tendon tissues.<sup>1–4</sup> When insufficient local or systemic nutrient supply such as lower blood perfusion or lower oxygen tension is noted, wound healing deteriorates. Flaps represented by free tissue transfers may be a choice for treatment, but associated medical conditions such as comorbid illness or medications often limit the patients' choice of treatment.<sup>5</sup> Longer and more complicated surgeries may be rejected because of concerns about bleeding or the invasiveness of the surgery, especially in the elderly who might have more complications in the lower extremity during surgery.<sup>6</sup>

To enhance the favorable circumstances for granulation or wound bed preparation for subsequent skin grafting or local flap surgery at wound sites, angiogenic factors such as platelet-derived growth factor-BB and vascular endothelial growth factor are used clinically for irradiated wound healing.<sup>7</sup>

In leg ulcers, there were discrepant expression patterns in the calf of critical limb ischemia between fibroblast growth factor 2 (basic fibroblast growth factor [bFGF]) and vascular endothelial growth factor.<sup>8</sup> Topical administration of platelet-derived growth factor accelerated the healing rate at 20 weeks by 23%<sup>9</sup> and accelerated complete closure by 43% at a maximum of 20 weeks<sup>10</sup> in multicenter-double-blinded, randomized controlled trials. Temporal expression pattern was demonstrated in chronic leg ulcers of hepatocyte growth factor, which may be implicated in accelerated wound healing by exogenous administration,<sup>11</sup> local treatment of chronic leg ulcers by recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor enhanced ulcer healing<sup>12</sup> and further, granulocyte colony-stimulating factor was beneficial in treating diabetic foot ulcer infections in a meta-analysis.<sup>13</sup> Chronic wounds including diabetic ulcers were healed significantly faster by the topical treatment of recombinant bovine bFGF in a randomized, blinded and placebo-controlled clinical trial,<sup>14</sup> whereas no effective results were obtained in topical bFGF treatment for chronic diabetic neuropathic foot ulcers in a randomized controlled pilot trial.<sup>15</sup>

By contrast, fetal or embryonic wound healing has been experimentally and biologically investigated to measure the quality of wounds. Among growth factors, transforming

Submitted for publication July 6, 2006.

Accepted for publication October 20, 2006.

Copyright © 2008 by Lippincott Williams & Wilkins

From the Division of Plastic and Reconstructive Surgery (S.A., K.T., K. Anraku, A.H.), and Division of Anatomy and Neurobiology, Department of Developmental and Reconstructive Medicine (K. Akino), Nagasaki University, Graduate School of Biomedical and Sciences, Nagasaki, Japan.

Supported by grants from the Japanese Ministry of Education, Sports and Culture, #16390511, 16591795, 16791091, 17659562, and 17659563.

Address for reprints: Sadanori Akita, MD, PhD, Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Nagasaki University, School of Medicine, 1-7-1 Sakamoto machi, Nagasaki 8528501, Japan; email: akitas@hf.rim.or.jp.

DOI: 10.1097/TA.0b013e31802c8247



**Table 1** Patient Profiles

	Sex	Age	Location	Size (cm)	Basic Disease
1	M	74	Rt. calf	8 × 5	Osteomyelitis, DM
2	M	30	Lt. lateral malleola, toe	4 × 3 2 × 3	MR, hemodialysis, DM, HT
3	M	82	Bil. calf	5 × 3 4 × 3	TR, fungal infection, HT
4	F	63	Lt. calf	3 × 10	Leg infection, HT
5	M	62	Lt. calf	5 × 3	Osteomyelitis, MI, HT
7	F	72	Lt. calf	10 × 15	DM, HT, ITP, Oral steroids
8	F	21	Lt. calf	6 × 3	Traffic crash
9	M	72	Bil. calf	5 × 4 4 × 2	Low temperature contact burn, DM, HT
10	M	78	Lt. foot	10 × 5	ASO, DM, arhythmia
11	F	85	Lt. heel	5 × 2	Osteomyelitis, HT, anemia
12	F	79	Rt. toe	2 × 2	DM, hemodialysis
Average		66.5 ± 20.46			

Rt., right; Lt., left; MR, mitral regurgitation; Bil., bilateral; TR, tricuspid regurgitation; ITP, idiopathic thrombocytopenic purpura; ASO, arteriosclerosis obliterans.

growth factor- $\beta$  has been extensively investigated and it was concluded that transforming growth factor- $\beta$  isoforms, and the activity of receptors and modulators might take part in the regulation of scarless or scar-free wound healing.<sup>16-18</sup>

For lower extremity reconstruction of tendon or bone-exposed wounds, an artificial dermis of bilayered collagen sponge and silicone outer membrane complex was beneficial for various anatomic locations including the legs.<sup>19</sup>

Moreover, the combined administration of artificial dermis and growth factor was clinically effective in atypical fingertip burn injuries, soft tissue defects of diabetic feet as well as experimentally in pressure ulcers of a compromised animal model such as genetically diabetic mice.<sup>20-22</sup>

Therefore, we tested the combination of an artificial dermis with the topical administration of bFGF, which is the only angiogenic cytokine currently available in Japan. The bFGF also demonstrated acceleration and improvement in burn wounds in terms of the healing rate and hardness postskin grafting.<sup>23</sup>

## PATIENTS AND METHODS

### Patients

The subjects were 12 patients (21–85 years old; average 66.5 ± 20.46 years of age, 6 women and 6 men) in this investigation. Lower extremity ulcers were induced by various causes, with underlying diseases such as hypertension (n = 8), diabetes (n = 6), osteomyelitis (n = 3), cardiac valvular insufficiency (n = 2), hemodialysis (n = 2), cellulitis (n = 1), collagen disease (n = 1), and trauma and burn (n = 2). Some patients demonstrated multiple underlying diseases, and therefore the total number exceeds the patient number (n = 12). Patients were compared with those who were previously treated with artificial dermis alone after similar extensive debridement.<sup>24</sup>

The majority of patients in this investigation were elderly. Two cases were younger, patient 2, who was suffering

from diabetes and renal failure which required hemodialysis and patient 8, who suffered a traffic crash while traveling in a remote area of Japan and thus the initial therapy was delayed. The size of the wound ranged from 2 × 2 to 50 × 35 cm<sup>2</sup>. As comorbid illnesses prevented major surgical interventions such as free flap surgery because of the prolonged operative time, invasiveness and postoperative patient management (Table 1).

### Surgical Methods and Artificial Dermis (Pelnac)

Indication of the use of artificial dermis was limited to deep tissue exposure such as tendon, bone or cartilage, which were more difficult in wound closure by skin grafting alone. All surgical debridement was confirmed as sufficiently deep and wide for clinically contaminated or infected lesions. An artificial dermis, a bilayer with an outer silicone membrane and inner porcine tendon-derived collagen sponge (Pelnac, Gunze Co. Ltd, Kyoto, Japan), was immediately applied to all wounds. Except for two cases that did not require secondary skin grafting, another 10 cases underwent secondary split-thickness skin grafting. The average follow-up period after the last procedure, which was either application of the artificial dermis or secondary split skin grafting, was 0.7 ± 0.83 years (0.5 years and 3 years, maximum and minimum, respectively) (Table 2).

### Basic Fibroblast Growth Factor (Trafermin, Fiblast Spray)

Genetically recombinant human bFGF was used right after completion of wound bed preparation in the operative ward by spraying. Whereas the artificial dermis was applied before secondary split thickness skin grafting, the bFGF-containing solution was administered from the side of the artificial dermis. The concentration of bFGF was 30 µg of bFGF per 30 cm<sup>2</sup> area as 100 µg of freeze-dried bFGF dissolved in 1 mL of solution of benzalkonium chloride, with



**Table 2** Patient Surgical Profiles

	Thickness (inch)	Location	Size (cm)	Follow-Up (yr)	Days to Secondary Skin Grafting
1	0.01	Rt. calf	8 × 5	3	15
2	NA	Toe	2 × 3	0.5	NA
3	0.012	Bil. calf	5 × 3 4 × 3	1.5	16
4	0.01	Lt. calf	3 × 10	3	18
5	0.008	Lt. calf	5 × 3	1	18
6	0.012	Lt. calf	30 × 35	3	14
7	0.007	Lt. calf	10 × 15	1.5	16
8	0.009	Lt. calf	6 × 3	2	19
9	0.01	Bil. calf	5 × 4 4 × 2	1.5	17
10	0.008	Lt. foot	10 × 5	2.5	13
11	0.012	Lt. heel	5 × 2	2.5	14
12	NA	Rt. toe	2 × 2	2	NA
Average	0.01 ± 0.002			0.7 ± 0.83	16.0 ± 2.00

Rt., right; NA, not available because no secondary skin grafting was performed Lt., left; Bil., bilateral.

300  $\mu$ L sprayed over a 30 cm<sup>2</sup> area with 5 cm distance, and 0.3 mL of such concentration solution was given by this method. Ointment-impregnated gauze was applied to wounds treated with bFGF after waiting for 30 seconds. The bFGF administration continued until secondary skin grafting. The bFGF spray and solution were applied equally to all wounds.

### Durometer

The durometer used in this investigation was a TECLOCK GS-701N (TECLOCK, Co., Ltd, Nagano, Japan), which follows the international standard of SRIS 0101 and is defined as a spring instrument to measure hardness, with a 5-mm diameter round noninvasive gauge head, and a value range from 519 to 8379 mN (55–855 gf). The measurement of each point was always perpendicular to the scars and was repeated five times immediately after touching the scar and at 30 seconds after touching, and the mean value of these adjacent points at least 6 mm apart and 12 mm from the edge of intact skin was assessed at 25°C room temperature and 50% humidity with air conditioning, after the manufacturer's instructions. Informed consent was obtained from all patients and there were no complications or complaints as a result of durometer measurements.<sup>23</sup> Sequential treatment with artificial dermis with or without daily bFGF administration and split skin grafting (bFGF-treated and non-bFGF-treated groups) in the lower extremity was compared in terms of skin hardness.<sup>24</sup> As a normal control, the skin hardness of similar-aged volunteers was investigated at similar anatomic and location points as a normal standard of measurement.

### Moisture Meter

A moisture meter (ASA-M2, Asahi Biomed, Co. Ltd, Yokohama, Japan) was used to detect transepidermal water loss (TEWL), water level, and the thickness of the corneal keratinocyte layer of the skin, as well as the effective contact coefficient, determined by electrolytes in the corneal layer. The meter records were used to analyze the susceptibility of

conductance using low frequency (160 Hz) alternate current and detect conductance using high frequency (143 KHz) alternate current. The proposed formula is as follows:

Skin Conductance ( $\mu$ c) =

Effective Contact Coefficient (%) ×

Water Level ( $\mu$ S).

To enable the use of all these formulary factors, both low frequency and high frequency electric voltages were applied. The round probe of the hand-piece is 5 mm in diameter and detection was set 5 seconds after probe contact with the subject to stabilize electrodes and the skin condition. Each contact point was always perpendicular to the subject and was repeated five times, and the mean value of adjacent points at least 10 mm apart and 20 mm from the intact edge was assessed at 25°C and 50% humidity with air-conditioning, after the manufacturer's instructions. All data were immediately transferred to a personal computer for further analyses. Informed consent was obtained from all patients and there were no complications or complaints as a result of moisture meter measurements. The measurements were performed half a year after healing when the reconstructed areas were evaluated after clinical stabilization.<sup>25</sup> For moisture meter analysis, the same anatomic and location areas of bFGF-treated and non-bFGF-treated groups were compared, and skin moisture meter data of similar-aged volunteers were investigated as a normal standard of measurement.

### Statistical Analysis

The results are expressed as the mean  $\pm$  SD. The data between groups were evaluated by one-way analysis of variance with Bonferroni multiple comparison procedure, and *p* values <0.05 were considered statistically significant.

## RESULTS

### Surgical Outcomes

No cases demonstrated wound healing problems. The average days to secondary skin grafting, except in two patients who did not require the procedure, was 16.0  $\pm$  2.00 days and the average thickness of the donor skin was 0.01  $\pm$  0.002 inches, all harvested from the lateral thighs of each patient (Tables 1 and 2). The thickness of the skin graft and the days to secondary skin grafting were very similar to treatment with artificial dermis alone, 17.5  $\pm$  2.00 days and 0.009  $\pm$  0.0022 inches, respectively.<sup>24</sup> There was no problem with blood flow or the local angiogenic environment of these patients, because all cases were ambulatory despite infection or necrosis, but radial debridement deep enough to remove the pathogens was necessary, which required the use of artificial dermis for the coverage of tendons and bones. Thus, comparison of the skin hardness and skin moisture meter parameters was attempted among intact nonsurgical skin, the artificial dermis alone and the bFGF with artificial dermis.