

氏名(本籍)	村 ^{むら} 下 ^{した} 理 ^{とある} (茨城県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第1,556号
学位授与年月日	平成8年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	人工真皮におけるヒアルロン酸添加の効果および保存自家植皮と人工真皮による皮膚再建に関する研究
主査	筑波大学教授 医学博士 大塚藤男
副査	筑波大学教授 医学博士 大川治夫
副査	筑波大学教授 医学博士 中内啓光
副査	筑波大学教授 歯学博士 吉田廣
副査	筑波大学助教授 医学博士 八木沼洋行

論文の要旨

(目的)

熱傷や外傷などで生ずる皮膚欠損は生体への影響が大きく速やかな被覆が必要である。現在、多くの被覆材料があるが、そのほとんどは一時的被覆を目的としている。

一方、コラーゲンを主体とするスポンジにシリコンシートを組み合わせた人工真皮と称すべき人工皮膚がある。人口皮膚内のスポンジ構造を足がかりに線維芽細胞や毛細血管が侵入して、真皮類似の肉芽組織が構築されて拒絶されることなく生体の一部になる点で画期的であるが、表皮部分の被覆に薄い分層植皮をせねばならない。

このような人工真皮による被覆には人工真皮のグラフト術、分層植皮術の2回の手術が必要となる。加えて真皮様組織が形成されて分層植皮が可能になるまでに2-3週間を、さらに植皮の生着までを含めると1カ月近い期間を要する。

上記諸問題の解決に向けて本研究では以下の2点、1)人工真皮の肉芽化を促進する方法の開発、2)2期的再建法を単純化するため、人工真皮グラフト時に採皮し、同皮膚を保存して、2次的植皮を簡易化する臨床試験を行なった。

(材料と方法)

人工真皮には市販品であるデルダーミスを使用した。

人工真皮の肉芽化促進法として、創傷治癒の初期に重要な役割を演じていると考えられているヒアルロン酸(HA)に着目し、その添加効果をラットの創傷治癒モデルを用いて検討した。HAを含浸させた人工真皮と対照として生食を含浸させた人工皮膚を同一ラットの背部皮膚欠損創にグラフトし、7日目と14日目に肉芽形成の程度、即ち肉芽の厚さと侵入した毛細血管数を組織学的に検討・比較した。

また、5-アセトアミノフルオレセインで蛍光ラベルしたHAを人工真皮に一定時間含浸させ、経時的に蛍光量を測定して人工真皮に残留するHA量を求めた。次いで、ラットにHAを塗布、または皮下注射、あるいは含浸人工真皮をグラフトし、各々について残留HA量を経時的に測定した。

人工真皮による皮膚再建を1回の手術ですませるため、初回の手術時に採皮した皮膚片をRPMI 1640培地を用

いて保存した。6例の皮膚欠損創を持つ患者を対象に2-3週間保存後の皮膚片を肉芽化した人工真皮上に植皮して生着率、生着後の質感を臨床的に観察した。

(結果および考察)

HAと生理食塩水(対照)を含浸させた人工皮膚間に、グラフト7日では肉芽組織の侵入レベルに有意差はなかったが、新生血管数は前者が有意に多かった。14日になると侵入肉芽レベル、血管数ともにHA含浸群が有意に厚い、または多かった。この結果はHAを添加することにより人工真皮の肉芽化が促進されることを示している。

人工真皮に含浸させたHAは1-2日で80%以上放出されるが、7日目の時点では約10%人工真皮内に残留していた。ラットに塗布、皮下注、あるいは人工真皮に含浸させた方法でHAを投与した結果、HAは塗布では速やかに消失するが、皮下注、あるいは人工真皮に含浸させたHAは投与初期に比較的残留量が多く、漸次消失するものの1週間程度皮膚局所に残留することが判明した。本実験により人工真皮に添加したHAは創傷治癒初期に比較的高濃度に存在して、肉芽化を促進すると推測できた。

保存皮膚片を肉芽化した人工真皮上に植皮したところ、6例中5例はほぼ完全に生着した。植皮部は周囲との段差もなく、整容面でも優れたものであった。しかし、1例は植皮後の感染により生着しなかった。臨床試験からは本保存法が臨床使用に十分耐えること、またこれによって人工真皮を使った植皮が単回手術ですませうること、同植皮術が整容面でも有用であることが示された。

審 査 の 要 旨

人工真皮にHAを添加する発想は従来よりあったが、著者らは市販のテルダーミスにHAを含浸させることにより、即ち架橋後のコラーゲンにHAを作用させる形でHAの生理活性をひきだし、肉芽形成を促進しうること示した。またHAの局所残留実験により、含浸初期には人工真皮内に比較的高濃度のHAが留まることを明らかにして、HAの肉芽形成促進作用を裏付ける結果を得た。これら一連の実験はHAの肉芽形成促進作用を動物実験レベルではじめて明らかにしたものであり、今後多くの解決すべき問題はあつたものの、より良い植皮床としての人工真皮の改善法を提示した点で意義深い。

肉芽形成後の人工真皮へ保存皮膚を植皮した臨床治療研究は、個々の方法や技術は目新しいものではないが、人工真皮を用いた植皮が1回の手術で可能であること、整容的効果にも優れることを示した点で臨床的意義がある。HA添加の臨床応用などの研究を今後は是非期待したい。

以上、本研究は人工真皮を用いた皮膚再建法がより優れた治療手段になりうる基礎的所見と臨床応用の一端を示した点で意義あるものである。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。