SINCE 1971
JSWH
The Japanese Society for Wound Healing
NEWS LETTER
日本創傷治癒学会
2006.12
No.36

東京女子医科大学形成外科学教室での創傷治癒研究
――――――――――熱傷および創傷治癒について

東京女子医科大学形成外科教授
野﨑 幹弘

当教室は1975年に開設し30周年を迎えました。その間、熱傷に関する研究は一貫して行ってきましたが、開設当初より米国Texas大学Shriners熱傷センターとの共同研究を展開し成果を挙げています。また、1989年には皮膚培養研究ユニットを設置し、培養表皮・人工真皮に関して基礎研究から臨床応用まで行っています。2000年より米国Harvard大学と再生医療に関する共同研究も開始し、主に軟骨の再生医療に関する研究を行っています。また、「組織工学的手法を応用した新規な皮弁の開発と臨床応用に関する研究」は2003年に21世紀COEプログラム研究として採択され、当大学先端生命医科学研究所と共に基礎研究から臨床研究まで取り組んでいます。その他、レーザー治療、皮弁移植、外科手技シミュレーション、先天異常など多岐にわたり研究を行っていますが、今回は当教室での熱傷病態に関する研究および創傷治療に関する研究の一部についてご紹介します。

1.熱傷に関する研究

当教室は1982年に熱傷治療専門病棟「熱傷ユニット」を開設し、同年に東京都熱傷連絡協議会の熱傷治療専門施設に指定され、形成外科で重症熱傷の初療から再建まですべての治療を行っているわが国では数少ない施設のひとつです。また1985年には世界保健機構（WHO）の熱傷研究研修施設に指定を受けております。熱傷病態に関する研究の一環として、米国Texas大学Shriners熱傷センターのHerndon教授、Traber教授のもとで大動物（ヒツジ）を用いて重症熱傷における病態に関して共同研究をしています。Traber教授は気道熱傷の病態生理に造詣が深く、当教室員たちは様々な共同研究をしてきました。その中で、肺静脈血流を物理的に遮断してpulmonary microvascular reflection coefficientを求めた研究はその後も同様の手技による追試研究が世界的に多くなされ実験モデルとして確立されました。また、気道熱傷時の病態の進行に気管支動脈血流が深く関与しており、その血流を物理的に遮断することで気道熱傷時のARDS発症を有意に抑制可能であることを解明しました。Nitric oxideの熱傷病態への関与に関する研究も行い、気道熱傷時に見られる気管支動脈血流増加への関与、重症熱傷時の血管透過性亢進への関与、心機能抑制への関与などを解明しました。これらの研究成果に至るまでに10数名の当教室員たちが参与して

●日本創傷治癒学会事務局
〒160-8582
東京都新宿区信濃町35
慶應義塾大学医学部外科学教室内
tel. 03-3353-1211
（内線62269）
fax.03-3353-2681
e-mail : info@jswh.com
URL : http://www.jswh.com

います。 臨床面ではHerndon教授らがShriners熱傷センターで展開している超早期切除術（受傷48時間以内に手術をスタート）をわれわれの施設でも積極的に導入しました。加温輸液療法など熱傷ショック回避のために新たな治療法を開発し、良好な臨床成果を挙げています。

2.創傷治療に関する研究

当教室の皮膚培養研究ユニットは1989年に設置され、無血清培地法による表皮培養をめざしましたが臨床応用するまでに至らず、1993年にGreenらの3T3 feeder layer法による表皮培養法を導入しました。当初は夢の治療法という期待が大きく、重症熱傷創、醜形瘢痕、母斑の治療など様々な皮膚再建に応用を試みました。しかし、その生着や治療効果に限界があることが判りました。生着率の向上のためには、通常のコラーゲンディッシュで培養して酵素を用いて回収した場合に基底膜が破壊されてしまうことへの改良が必要でした。そこで当大学の先端生命医科学研究所で開発された感温性高分子をコートした培養ディッシュを導入しました。このディッシュで培養すると酵素を用いることなく培養表皮の剥離が可能であり、基底膜を温存した培養表皮の作成が可能です。その結果自家培養表皮で用いた場合には生着率の向上、同種培養表皮で用いた場合には培養表皮が放出する細胞増殖因子の創傷治癒促進効果の向上した成績が得られました。また、同種培養表皮の創傷治療への応用も積極的に行ってきました。当大学の倫理委員会の承認のもとcultured skin bankを設置していつでも創傷治療に応需できるようになっています。そのひとつの成果として、新鮮II度熱傷創の早期治療をめざした新しい手技の開発があります。このためには先ず熱傷創の早期深度判定が必須であり、video microscope（Hi-Scope®）を用いて熱傷創面真皮表層の毛細血管の血流を観察することでなし得ました。熱による血管の攣縮や血流の停滞を認めた場合にはJacksonのいう「zone of stasis」の状態と考え、それを救済する目的で同種培養表皮移植を直ちに適用します。上記の診断を得て、従来の軟膏による治療を行った場合に上皮化に要する日数が平均19.2日であるのに比較して、同種培養表皮を適用した場合には平均7.6日で上皮化が得られるという結果を得ています。

人工真皮を用いた創傷治療に関しては1994年より臨床での使用を開始しました。この治療法には様々な利点・欠点が認められましたが、その中でも人工真皮移植とその後3週間を経て分層皮膚移植を行うという2回の手術を要することが最大の問題点でした。その解決に向けて研究を続けてきました。人工真皮内への血管新生を促進させる目的で培養血管内皮細胞の併用から始め、その後血小板由来の創傷治癒促進因子である PDWHF（platelet derived wound healing factor）の併用まで行い目的を達成し得ました。2004年には当大学倫理委員会の承認を受けて人工真皮・分層皮膚同時移植の臨床応用を開始し、現在まで良好な成績を得ています。

難治性皮膚潰瘍の治療に関しては様々な研究アプローチを行ってきましたが、その中でも特に表在性静脈不全に因づく潰瘍についてはその診断法の確立から新たな血管形成手術手技を開発するまでに至っています。

以上、当教室で行っている研究活動をご紹介しました。重症熱傷をはじめ創傷治療を行っている臨床現場の一施設として、創傷治癒の研究テーマに恵まれた環境にあります。従って培養技術や臨床に直結する再生医療について、今後共積極的な研究活動を行っていく責務があると考えています。会員諸兄のご指導、ご支援お願い申し上げます。

創傷治癒に関する主な研究業績

1. Isago T, Traber LD, Herndon DN, Abdi S, Fujioka K, Traber DL.: Determination of pulmonary microvascular reflection coefficient in sheep by venous occlusion. J Appl Physiol. 1990 Dec;69(6):2311-6.

2. Isago T, Noshima S, Traber LD, Herndon DN, Traber DL.: Analysis of pulmonary microvascular permeability after smoke inhalation. J Appl Physiol. 1991 Oct;71(4):1403-8.

3. Isago T, Fujioka K, Traber LD, Herndon DN, Traber DL.: Derived pulmonary capillary pressure changes after smoke inhalation in sheep. Crit Care Med. 1991 Nov;19(11):1407-13.

4. Nakazawa H, Noda H, Noshima S, Flynn JT, Traber LD, Herndon DN, Traber DL.: Pulmonary transvascular fluid flux and cardiovascular function in sheep with chronic sepsis. J Appl Physiol. 1993 Dec;75(6):2521-8.

5. Nakazawa H, Gustafsson TO, Traber LD, Herndon DN, Traber DL.: alpha-Trinositol decreases lung edema formation after smoke inhalation in an ovine model. J Appl Physiol. 1994 Jan;76(1):278-82.

6. Kikuchi Y, Nakazawa H, Traber DL.: Chronic lung lymph fistula that only drains the left lung. Am J Physiol. 1995 Oct;269(4 Pt 2):R943-7.

7. Kikuchi Y, Traber LD, Herndon DN, Traber DL.: Unilateral smoke inhalation in sheep: effect on left lung lymph flow with right lung injury. Am J Physiol. 1996 Dec;271(6 Pt 2):R1620-4.

8. Soejima K, Nozaki M, Sasaki K, Takeuchi M, Negishi N.: Treatment of giant pigmented nevus using artificial dermis and a secondary skin graft from the scalp. Ann Plast Surg. 1997 Nov;39(5):489-94.

9. Soejima K, Nozaki M, Sasaki K, Takeuchi M, Negishi N.: Reconstruction of burn deformity using artificial dermis combined with thin split-skin grafting. Burns. 1997 Sep;23(6):501-4.

10. Yamaki T, Nozaki M, Sasaki K.: Color duplex ultrasound in the assessment of primary venous leg ulceration. Dermatol Surg. 1998 Oct;24(10):1124-8.

11. Soejima K, Negishi N, Nozaki M, Sasaki K.: Effect of cultured endothelial cells on angiogenesis in vivo. Plast Reconstr Surg. 1998 May;101(6):1552-60.

12. Soejima K, Nozaki M, Kobayashi M, Negishi N.: Studies of surface microarchitecture using a hand-held video microscope in cases of cultured epithelial autografts. Ann Plast Surg. 1998 Sep;41(3):270-4.

13. Sakurai H, Johnigan R, Kikuchi Y, Harada M, Traber LD, Traber DL.: Effect of reduced bronchial circulation on lung fluid flux after smoke inhalation in sheep. J Appl Physiol. 1998 Mar;84(3):980-6.

14. Sakurai H, Traber LD, Traber DL.: Altered systemic organ blood flow after combined injury with burn and smoke inhalation. Shock. 1998 May;9(5):369-74.

15. Sakurai H, Schmalstieg FC, Traber LD, Hawkins HK, Traber DL.: Role of L-selectin in physiological manifestations after burn and smoke inhalation injury in sheep. J Appl Physiol. 1999 Apr;86(4):1151-9.

16. Soejima K, McGuire R, Snyder N 4th, Uchida T, Szabo C, Salzman A, Traber LD, Traber DL:

The effect of inducible nitric oxide synthase (iNOS) inhibition on smoke inhalation injury in sheep. Shock. 2000;13(4):261-6.

17. Yamaki T, Nozaki M, Sasaki K.: Preliminary report of a new approach to sparing the greater saphenous vein for grafting: valvuloplasty combined with axial transposition of a competent tributary vein. J Endovasc Ther. 2001 Apr;8(2):188-96.

18. Yamaki T, Nozaki M, Sasaki K.: Alternative greater saphenous vein-sparing surgery: valvuloplasty combined with axial transposition of a competent tributary vein for the treatment of primary valvular incompetence---18-month follow-up. Dermatol Surg. 2002 Feb;28(2):162-7.

19. Soejima K, Traber LD, Schmalstieg FC, Hawkins H, Jodoin JM, Szabo C, Szabo E, Virag L, Salzman A, Traber DL.: Role of nitric oxide in vascular permeability after combined burns and smoke inhalation injury. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Mar;163(3 Pt 1):745-52.

20. Soejima K, Schmalstieg FC, Sakurai H, Traber LD, Traber DL.: Pathophysiological analysis of combined burn and smoke inhalation injuries in sheep. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2001 Jun;280(6):L1233-41.

21. Soejima K, Schmalstieg FC, Traber LD, Szabo C, Salzman A, Traber DL.: Role of nitric oxide in myocardial dysfunction after combined burn and smoke inhalation injury. Burns. 2001 Dec;27(8):809-15.

22. Sakurai H, Nozaki M, Traber LD, Hawkins HK, Traber DL.: Microvascular changes in large flame burn wound in sheep. Burns. 2002 Feb;28(1):3-9.

23. Katahira J, Murakami K, Schmalstieg FC, Cox R, Hawkins H, Traber LD, Traber DL.: Role of anti-L-selectin antibody in burn and smoke inhalation injury in sheep. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2002 Nov;283(5):L1043-50.

24. Shimoda K, Murakami K, Enkhbaatar P, Traber LD, Cox RA, Hawkins HK, Schmalstieg FC, Komjati K, Mabley JG, Szabo C, Salzman AL, Traber DL.: Effect of poly(ADP ribose) synthetase inhibition on burn and smoke inhalation injury in sheep. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2003 Jul;285(1):L240-9.

25. Nakazawa H, Kikuchi Y, Honda T, Isago T, Nozaki M, Morioka K.: Successful management of a critically ill burn patient suffering sepsis by use of endotoxin absorption therapy (PMX). Burns. 2004 May;30(3):276-9.

26. Chen X, Soejima K, Nozaki M, Tanabe Y, Sakurai H.: Effect of early wound excision on changes in plasma nitric oxide and endothelin-1 level after burn injury: an experimental study in rats. Burns. 2004 Dec;30(8):793-7.

27. Nakazawa H, Kikuchi Y, Honda T, Isago T, Nozaki M.: Successful management of a small infant born with a large meningomyelocele using a temporary artificial dermis. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 2005;39(1):53-6.

28. Nakazawa H, Nozaki M.: Usefulness of warm fluid in acute burn resuscitation: an experimental study in dogs. Tohoku J Exp Med. 2005 Oct;207(2):149-55.

29. Terada S, Fuchs JR, Yoshimoto H, Fauza DO, Vacanti JP.: In vitro cartilage regeneration from proliferated adult elastic chondrocytes. Ann Plast Surg. 2005 Aug;55(2):196-201.

30.Terada S, Yoshimoto H, Fuchs JR, Sato M, Pomerantseva I, Selig MK, Hannouche D, Vacanti JP.: Hydrogel optimization for cultured elastic chondrocytes seeded onto a polyglycolic acid scaffold. J Biomed Mater Res A. 2005 Dec 15;75(4):907-16.

31.Sakurai H, Nozaki M, Traber KS, Traber DL.: Atrial natriuretic peptide release associated with smoke inhalation and physiological responses to thermal injury in sheep. Burns. 2005 Sep;31(6):737-43.

32.Morita N, Traber MG, Enkhbaatar P, Westphal M, Murakami K, Leonard SW, Cox RA, Hawkins HK, Herndon D, Traber LD, Traber DL.: Aerosolized alpha-tocopherol ameliorates acute lung injury following combined burn and smoke inhalation injury in sheep. Shock. 2006 Mar;25(3):277-82.

33.Soejima K, Chen X, Nozaki M, Hori K, Sakurai H, Takeuchi M.: Novel application method of artificial dermis: one-step grafting procedure of artificial dermis and skin, rat experimental study. Burns. 2006 May;32(3): 312-8.

Texas大学・Shriners熱傷センターの
教授たちと留学した教室員たち
Prof. HERNDON（前列左2人目）、
Prof. TRABER（同3人目）、
Prof. HUANG（同6人目）
第12回国際熱傷学会(2004年・横浜)にて

WRRに会員の論文が掲載されました

会員の論文がWound Repair and RegenerationのVolume14 No.1に掲載されました。論文名、著者は下記の通りです。

投稿規程に関しましては、Blackwell Publishing Synergy Web site（http://www.blackwell-synergy.com）にありますWRR学会誌のページ、又は各巻頭に掲載されております Information for authorsをご参照下さい。

曽我部　陽子 先生、石川　治 先生　群馬大学皮膚科
「Basic fibroblast growth factor stimulates human keratinocyte motility by Rac activation」
P.457～462