

創傷治癒の促進と瘢痕制御が QOL を改善する

鈴木 茂彦

浜松ろうさい病院院長形成外科

(2021 年 4 月 1 日受付)

要旨：40 年前、本学会誌に熱傷後瘢痕拘縮に関する初論文を掲載して以来の、私の一貫した研究テーマをもとに会長講演を行う。創傷を受けると炎症が生じ、やがて欠損部は肉芽組織で埋まり、創全体の収縮と周囲からの表皮伸展で、創傷は瘢痕に置き換わって治癒する。創閉鎖直後の瘢痕は赤みがあるが、次第に色は薄れ成熟瘢痕になる。瘢痕は時に肥厚し痛みや痒みなどの自覚症状が生じる。また時に瘢痕拘縮を引き起こし、機能的障害が生じる。さらに整容的問題も生じ、QOL が大きく損なわれる。創傷治癒が進行しないのが慢性創傷で、治癒が遅れること自体で QOL が損なわれる。

創傷治癒を促進し創閉鎖を早めることは、瘢痕を減らすことにもつながり QOL 向上に大きく貢献する。私たちは真皮様組織の再生を促す人工真皮を開発した。さらに線維芽細胞増殖因子 (bFGF) 徐放可能な材料も開発し、慢性創傷にも適用を拡大した。

創傷治癒後に残る瘢痕に対しても機能面のみならず整容面の回復が QOL 改善に必須である。瘢痕の治療では、拘縮の解除を優先し、正常皮膚に新たな瘢痕が生じる方法はなるべく避ける。中～軽度の瘢痕拘縮では瘢痕を減量しながら拘縮を解除するのがよい。高度な瘢痕拘縮では植皮もやむを得ないが、再拘縮を防ぐために術後に厳重な伸展位固定を行う。

広範囲で重度の瘢痕では十分な整容的改善は難しい。究極の瘢痕制御は皮膚の再生である。皮膚の再生研究は 1970 年代中頃から始まり、私たちも研究してきたが、真の皮膚再生は実現していない。再生医療研究の今後の進歩に期待している。

(日職災医誌, 69:137—143, 2021)

—キーワード—

創傷, 瘢痕, 人工真皮

はじめに

創傷は瘢痕に置き換わって治癒する。治癒当初の瘢痕は赤みがあるが、次第に色は薄れ成熟瘢痕になる。成熟が遅れ赤みが持続し肥厚化することがあり、時に収縮して瘢痕拘縮による機能障害を生じる。また肥厚性瘢痕には痛みや痒みなどの自覚症状がみられる。さらに瘢痕や瘢痕拘縮により整容性も損なわれる。創傷治癒が遅れると社会復帰が遅れ QOL が大きく損なわれるが、治癒後も瘢痕により QOL が低下する。創傷治癒を促進し、後遺症としての瘢痕をできるだけ少なくすることが、患者の QOL 改善につながる。

私は医学部を卒業した翌年、浜松ろうさい病院形成外科に赴任し、熱傷や外傷、難治性皮膚潰瘍、瘢痕拘縮症例を多数経験した。熱傷後瘢痕拘縮の症例報告が、日本職業・災害医学会の前身である日本災害医学会の学会誌

に掲載され、私の最初の学術論文となった¹⁾。このことがモチベーションとなり、「創傷治癒」と「瘢痕制御」さらに「再生医療」が生涯の研究テーマになった。初論文から 40 年を経て浜松ろうさい病院に復帰し、学術大会長をお受けすることになったので、「創傷治癒の促進と瘢痕制御が QOL を改善する」をタイトルとして会長講演を行う。

創傷治癒メカニズム

イモリなどの有尾両生類は再生能力が高く皮膚に深い創傷を受けても元通り再生する。しかしヒトを含むその他の脊椎動物は、3 期に分けられる一連の創傷治癒過程を経て、最終的に瘢痕組織に置き換わって治癒する。各期はそれぞれオーバーラップしている。

受傷直後に損傷した血管から血球成分が漏出し凝固因子の活性化や血小板凝集で創は血餅で覆われる。続いて

放出される種々のサイトカインにより血管透過性が亢進し、血球細胞が創部へ浸潤し貪食作用や酵素の分泌で壊死組織が清浄化される。続いて線維芽細胞遊走が始まる(炎症期, 受傷後4~5日)。

線維芽細胞が増殖しコラーゲンや細胞外基質を合成する。同時に毛細血管が網のように延びて肉芽組織が形成される。創縁から表皮角化細胞が肉芽組織上を伸び、一方肉芽組織は収縮し始める(増殖期, 1~2週間)。炎症期から増殖期に移行せず治癒が進まない創傷を慢性創傷と呼ぶ。慢性創傷以外は急性創傷であるが両者の厳密な区別は難しい。

やがて創傷開放部は肉芽組織の収縮と上皮化の進行で閉鎖する。肉芽組織は上皮化後、瘢痕組織に置き換わる。創閉鎖後間もない瘢痕は未熟で、血管成分が多く赤色調を呈する。過度に増生していた細胞や新生血管、細胞外マトリックスは減少に転じる。コラーゲンの架橋がすすみ強度が増す。その他の構成成分も正常真皮組織の成分に近づいていき、毛細血管も減少し赤みが薄れ、成熟瘢痕となる(組織再構築期)。

炎症が持続し毛細血管の増加と細胞外マトリックスの増殖が続き隆起した状態を肥厚性瘢痕と呼ぶ。肥厚性瘢痕は、炎症が持続する要因がなくなると赤色調は薄れ平坦化し成熟瘢痕となる。いつまでも成熟せず、腫瘍のように赤色肥厚隆起が正常皮膚へ広がっていき、治療に抵抗するのがケロイドである。ケロイドについては本稿では割愛する。

急性創傷の治療

①無理なく縫合できる場合は縫合して一次治癒を目指す

創の断面の皮膚皮下各層ごとにきっちり接した状態で治癒が進むことを一次治癒という。一次治癒では瘢痕形成は最小限で済む。そのために可能なら創傷を直接縫合して一次治癒を目指す。手術による皮膚切開創は一次治癒させる典型例である。縫合前に炎症や感染の原因となる異物や細菌、血腫を残さないようよく洗浄し、止血を念入りに行う。ただし電気凝固器の使用は焼痂を残すので皮膚表層は避ける。縫合糸も異物なので、止血や筋膜縫合に使う糸はできるだけ細いモノフィラメント合成糸を使う。創縁の緊張が少ない場合は単一結節縫合でもよいが、基本的には真皮縫合をきっちり行い、死腔を残さないことが重要である。真皮縫合にはモノフィラメント吸収糸を用いる。真皮縫合をきちんと行い、表層縫合は術後の浮腫を見込んで緩く結紮し、1週間以内に抜糸すれば縫合糸による瘢痕は残らない²⁾。

②一次治癒が無理な開放創は、二次治癒を目指す

創閉鎖を急がなくてよい場合は保存的に治療した方が採皮部の犠牲が少なく済む。湿潤療法の有用性は60年以上前に報告されている³⁾が、本邦では長い間、創傷は

乾燥させて治すという考えが根強く、私たちがフィルムドレッシングの有効性を報告⁴⁾した1980年代初め頃はほとんど評価されなかった。その後ずいぶん経て湿潤療法が認められるようになり、現在は基本的な概念となっている。

③植皮、皮弁による創閉鎖

創面が広く保存的治療では創閉鎖が望めない場合や、早期の社会復帰を望む場合は植皮や皮弁手術を行うが、採皮部の犠牲を最小限にとどめるよう工夫する。小範囲の欠損では局所皮弁が第一選択である。

広範囲創の閉鎖には分層植皮を用いるが、薄いほど採皮部の上皮化が早く瘢痕は目立ちにくい。植皮部の収縮が強くなる。広範囲熱傷では採皮部の節約のためにメッシュ植皮やパッチ植皮をせざるを得ないが、これらは特に術後収縮しやすく、メッシュ植皮は外観上も網目が目立ちやすい。II度とIII度が混在している熱傷で、救命のために必須でなければ、保存的治療でII度部分を自然治癒させて、III度部分の創面を整えてから植皮したほうが生着性が良く、採皮面積も少なくて済む。植皮に際してはできるだけ拘縮を生じさせない、あるいは拘縮が生じて治療しやすい手術作図を用いる。顔面、頸部の植皮に際してはエステティックユニットを重視する。当初から最終創閉鎖まで考えた手術計画を立てて手術回数を減らし、1回1回の手術を丁寧に行う。分層採皮部は創傷被覆材を使用して湿潤療法を行い、速やかな上皮化を目指す。植皮後の収縮を防ぐためには術後嚴重な伸展位圧固定を行う⁵⁾(図1)。

④人工真皮の応用

真皮様組織再生の足場となるのが人工真皮である。私は浜松ろうさい病院での重症熱傷治療経験からYannas, Burkeらの報告⁶⁾に興味を持ち、京都大学医用高分子研究センターとの共同研究で人工真皮の開発に取り組み好結果を得た^{7)~9)}。ゲンゼ株式会社との共同研究で製品化を目指し再凍結乾燥化に成功し¹⁰⁾、ベルナック®として市販され、その後20数年経過するが長期結果も良好で¹¹⁾¹²⁾、現在も世界中で使用されている。同じところに別の2種類の人工真皮も開発され市販されているが、材料や使用感はそれぞれ異なるので、材料の特性を理解する必要がある¹³⁾。

人工真皮を全層皮膚欠損創に貼付すると、母床や創縁からスポンジ内に線維芽細胞や毛細血管が侵入し増生する。やがて増生した線維芽細胞から新たにコラーゲンが産生され、元のスポンジの分解吸収が進むにつれ、2, 3週間で再生した真皮様組織に置き換わる。この頃にシリコーンフィルムを取り除き、薄目の分層植皮を行う(図2)。真皮様組織上への植皮は生着しやすく、薄い分層植皮を用いても術後の収縮が少ないので採皮部の犠牲は少なく済む。熱傷を始め外傷、母斑や腫瘍、瘢痕切除後(図3)などいろいろな皮膚欠損創に有効である。



図1 46歳女性 上半身III度熱傷

- A. 受傷17日目、転院入院時
 B. 保存的治療時は頸部瘢痕拘縮が進行しないように嚴重に固定しながら保存的治療を継続。頸部は分層シート植皮、その他はパッチ植皮、メッシュ植皮を行った。植皮後も3カ月間、固定を継続
 C. 受傷1年後、頬部にティッシュエキスパンダー挿入し、生理的食塩水を少しずつ注入して3カ月後、伸展した頬部皮膚を利用して頸部瘢痕切除部を再建。
 D. 抜去したティッシュエキスパンダー
 E. 受傷後18年

慢性創傷，難治性皮膚潰瘍の治療

創傷治癒機序が進まない第1の原因は血流不足である。私は電解式組織血流計を用い、皮膚の生存に必要な最小血流量が $0.04\text{ml}/\text{min}/\text{g}$ であることを明らかにした¹⁴⁾。その後、侵襲がなく簡便に組織血流状況が分かる皮膚還流圧(SPP)測定計が開発され、臨床で広く使われて

いる。SPPが 30mmHg 未満だと何らかの血行改善手技が必要であり、 40mmHg 以上あれば保存的治療で治癒が可能である。SPPが確保された状況で慢性創傷を治癒させるためには種々の創傷治癒遅延の要因を取り除き、創傷治癒が進む環境を整えることが必要であり、これをwound bed preparationと呼ぶ。

これらの治療でもなかなか治らない創傷を直すために

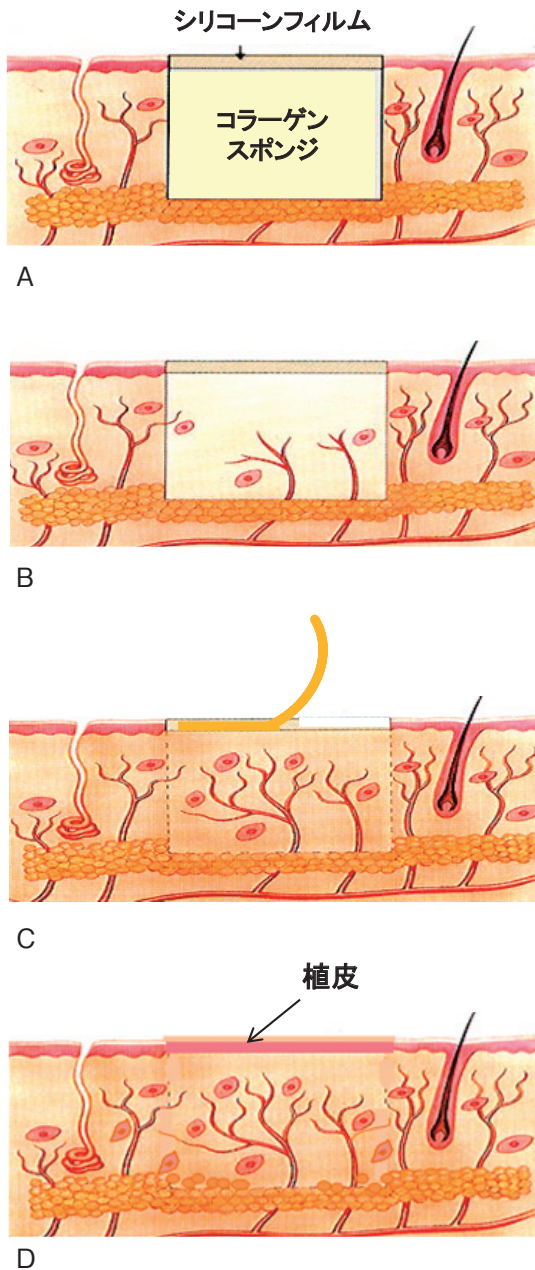


図2 人工真皮を用いた真皮様組織再生

- A. 皮膚全層欠損創に人工真皮を貼付
- B. 創床、創縁から、線維芽細胞や毛細血管が侵入し増殖
- C. 線維芽細胞がコラーゲンを産生し、元のコラーゲンスポンジが分解吸収され、真皮様組織に置き換わる
- D. 再生した真皮様組織上に分層植皮を行う

再生医療に期待が寄せられている。再生医療の3本柱は細胞と足場とサイトカイン（細胞増殖因子）である。足場材料である人工真皮による治療も広義の再生医療であるが、真皮様組織再生に2、3週間かかりその間は感染に弱い。褥瘡や糖尿病性足潰瘍など慢性潰瘍には使用しづらい。そこで人工真皮にあらかじめ培養した自家線維芽細胞を組み込んだ自家培養真皮を開発し、臨床試験で効果が確認できている¹⁵⁾。ただし費用対効果等の問題で実用化に至っていない。

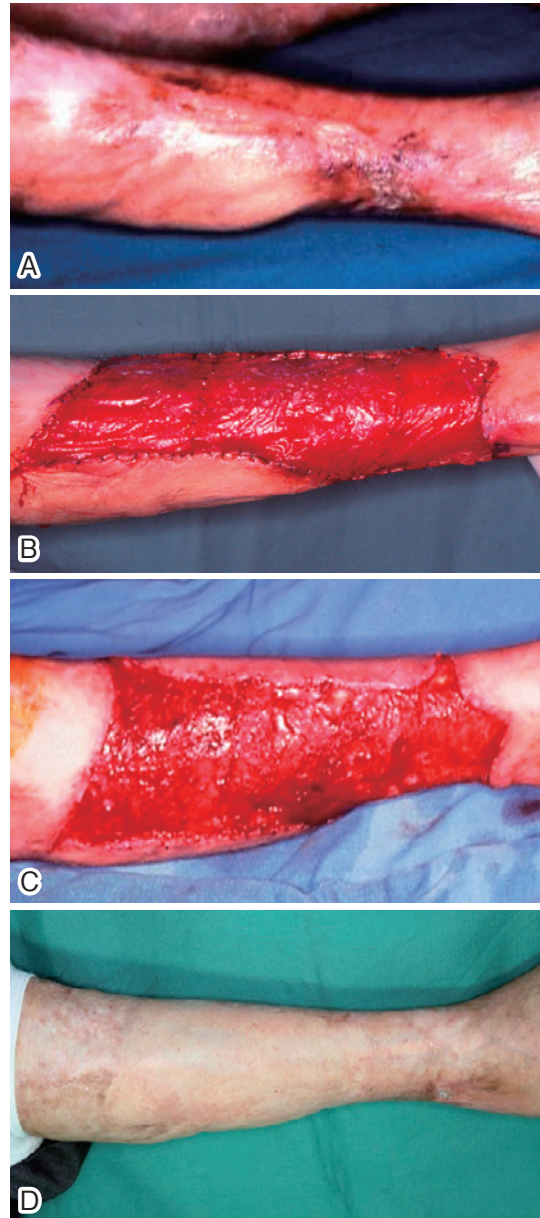


図3 41歳男性 人工真皮使用例

- A. 拘縮と潰瘍形成を伴う右下腿部熱傷後瘢痕
- B. 拘縮の強い瘢痕を切除し拘縮を解除後、一部骨露出のみられる皮膚欠損部に人工真皮（ペルナック®）を貼付
- C. 3週間後、シリコンフィルムを除去すると真皮様組織の形成を認める。この上に薄い分層植皮を行った
- D. 術後22年

そこで真皮様組織の再生を促進するために、すでにわが国で皮膚潰瘍の治療薬として薬事承認されている線維芽細胞増殖因子（bFGF）の徐放化材量の開発に取り組んだ。bFGFはサイトカインの一つで線維芽細胞や表皮角化細胞の増殖、血管新生効果があり、bFGFを人工真皮と併用することで真皮用組織の再生が促進された¹⁶⁾。しかしbFGFは半減期が短いため頻回の投与が必要だが臨床現場では煩雑で不便である。私たちはまずコラーゲンスポンジ内にbFGFを含浸させた酸性ゼラチン微粒子を注入して徐放効果を確認した¹⁷⁾。その後酸性ゼラチン

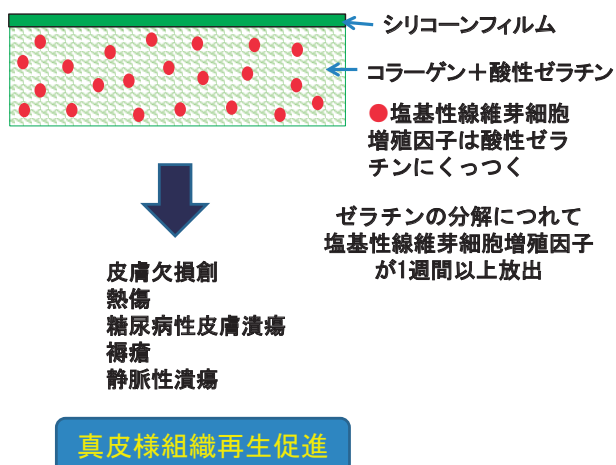


図4 線維芽細胞増殖因子の徐放機能を持つ新規機能性人工真皮の効果発現メカニズム

をコラーゲンスポンジに直接組み込んだ新規培養真皮を開発し、医師主導型の臨床試験を行い好結果を得た¹⁸⁾。2018年4月に承認され、新規人工真皮ペルナックGプラス[®]として臨床使用が可能になった(図4)。

瘢痕、瘢痕拘縮の治療

瘢痕の治療は、拘縮の解除を優先する。拘縮がなさそうに見えても瘢痕を切除すると皮膚欠損創は予想以上に広がる事が多く、潜在的な拘縮を考慮しておかねばならない。瘢痕の治療で新たな瘢痕が生じることはなるべく避ける。手術術式の第一選択は局所皮弁であり、私は局所皮弁の応用を拡大するために種々の術式を報告してきた^{19)~21)}。中～軽度の瘢痕拘縮では瘢痕を減量しながら拘縮を解除すると機能的整容的回復が両立でき、両立支援にも大いに役立つ(図5)。

ティッシュエキスパンダー(図1D)による皮膚の拡張は、多少薄くはなるもののある程度の大きさまでのほぼ正常な皮膚が得られるので、臨床的に非常に有用である。ただし、瘢痕の手術では潜在的拘縮があり、瘢痕切除後の皮膚欠損面積は予想外に大きくなりやすいのでそれを見越して大き目に拡張しておかなければならない²²⁾。

分層植皮は採皮部の犠牲が大きく術後収縮しやすいのでできるだけ避けるが、症例によっては使用せざるを得ない。その場合術後、収縮予防のため後療法を行う(図1B)。分層植皮は薄いほど採皮部の犠牲が少なく瘢痕は軽減するが、植皮部の術後の収縮が高度になる。これに対し前もって人工真皮を使用し、真皮様組織を再生させておくと薄い分層植皮でも収縮は少ない(図3)。遊離皮弁、筋皮弁¹⁾などの遠隔皮弁も採皮部の犠牲が大きいためルーチンに行う手技ではないが、症例によっては有用な手段となる。



図5 10歳男児。Planimetric Z形成術使用例

- A 外傷後の左足内側部の肥厚性瘢痕
- B Planimetric Z形成術の作図
- C 縫合終了後、一部肥厚性瘢痕は残っている
- D 術後1年3カ月、残っていた肥厚性瘢痕は平坦化している

おわりに—再生医療への展望

以上述べたように、創傷治癒を促進し生じる瘢痕を最小限に抑えることや、生じた瘢痕に対しても最適な治療を行うことで患者のQOLを改善できる。ただし、重症広

範囲熱傷などで生じる，広範囲で重度の癬痕に対しては十分な整容的改善は難しい。

究極の癬痕制御は皮膚の再生である。皮膚の再生研究は他の臓器に先駆けて1970年代後半から始まっており²³⁾²⁴⁾，私たちも人工真皮を応用した皮膚再生研究も行ってきたが²⁵⁾²⁶⁾，真の皮膚再生は未だ実現していない。自家培養表皮は臨床応用されているものの表皮のみの再生シートであり，真皮がなければ生着しないことや，作製に2~3週間かかるので広範囲熱傷の救急治療には間に合わない欠点がある。現在も世界中で皮膚再生研究が行われており，私たちのグループも同種培養表皮の開発研究や，弾性線維再生研究²⁷⁾などを進めている。皮膚再生研究は本稿で割愛したケロイドの病態解明，治療にもつながり，今後の研究発展に期待している。

[COI開示] 本論文に関して開示すべきCOI状態はない

文 献

- 1) 鈴木茂彦, 杉谷 章, 森口隆彦, 井上邦雄: Latissimus dorsi myocutaneous flap を用いた熱傷後癬痕拘縮乳房の再建例. 日本災害医学会誌 28: 358—362, 1980.
- 2) 鈴木茂彦: 術後癬痕形成の予防と処置. 日本産婦人科学会誌 45: N259—N262, 1993.
- 3) Winter GD: Formation of the Scab and the Rate of Epithelization of Superficial Wounds in the Skin of the Young Domestic Pig. *Nature* 193: 293—294, 1962.
- 4) 鈴木茂彦, 梅山秀樹, 木村 正, 他: 分層植皮採皮創および皮膚剥削創に対するオプサイトの使用. 新薬と臨床 32: 909—916, 1983.
- 5) 鈴木茂彦, 新家佳代子: エステティックユニットを重視した下顔面・頸部再建. 形成外科 58: 467—475, 2015.
- 6) Yannas IV, Burke JF: Design of an artificial skin. 1. Basic design principles. *J Biomed Mater Res* 14: 65—81, 1980.
- 7) 鈴木茂彦, 一色信彦, 玉田 靖, 他: GAG添加コラーゲンとシリコンの2層構造をもつ新しい人工皮膚の作成と使用経験. 日形会誌 6: 221—231, 1986.
- 8) Suzuki S, Matsuda K, Isshiki N, et al: Experimental study of a newly developed bilayer artificial skin. *Biomaterials* 11: 356—360, 1990.
- 9) Suzuki S, Matsuda K, Isshiki N, et al: Clinical evaluation of a new bilayer “artificial skin” composed of collagen sponge and silicone layer. *British Journal of Plastic Surgery* 43: 47—54, 1990.
- 10) Matsuda K, Suzuki S, Isshiki N, Ikada Y: Re-freeze-dried artificial skin. *Biomaterials* 14: 1030—1035, 1993.
- 11) 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.
- 12) Suzuki S, Morimoto N, Yamawaki S, et al: A case of giant naevus 22-year followed up after treatment with artificial dermis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 66: e229—233, 2013.
- 13) 鈴木茂彦: 再生医療材料としての人工真皮. 形成外科 61: 389—399, 2018.
- 14) Suzuki S, Isshiki N, Ogawa Y, et al: The minimal requirement of circulation for survival of undelayed and delayed flaps in rats. *Plastic and Reconstructive Surgery* 78: 221—226, 1986.
- 15) Morimoto N, Ito T, Takemoto S, et al: An exploratory clinical study on the safety and efficacy of an autologous fibroblast-seeded artificial skin cultured with animal product-free medium in patients with diabetic foot ulcers. *Int Wound J* 11: 183—189, 2014.
- 16) Muneuchi G, Suzuki S, Moriue T, Igawa HH: 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.
- 17) Kawai K, Suzuki S, Tabata Y, et al: Accelerated tissue regeneration through incorporation of basic fibroblast growth factor-impregnated gelatin microspheres into an artificial dermis. *Biomaterials* 21: 489—499, 2000.
- 18) Morimoto N, Yoshimura K, Niimi M, et al: Novel Collagen/Gelatin Scaffold With Sustained Release of Basic Fibroblast Growth Factor: clinical trial for chronic skin ulcers. *Tissue Eng Part A* 19 (17-18): 1931—1940, 2013.
- 19) Suzuki S, Isshiki N, Ishikawa K, Ogawa Y: The use of subcutaneous pedicle flaps in the treatment of post-burn scar contractures. *Plastic and Reconstructive Surgery* 80: 792—797, 1987.
- 20) Suzuki S, Matsuda K, Nishimura Y: Proposal for a new comprehensive classification of V-Y plasty and its analogues: The pros and cons of inverted versus ordinary Burrow’s triangle excision. *Plastic and Reconstructive Surgery* 98: 1016—1022, 1996.
- 21) Suzuki S, Um SC, Kim BM, et al: Versatility of modified planimeic Z-plasties in the treatment of scar with contracture. *Br J Plast Surg* 51: 363—369, 1998.
- 22) Aya R, Kawai K, Kawazoe T, Suzuki S: A retrospective study on the proper size of tissue expanders to treat scalp lesions without complications. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2 (3): e118, 2014.
- 23) Rheinwald JG, Green H: Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. *Cell* 6 (3): 331—343, 1975.
- 24) Bell E, Ehrlich HP, Buttle DJ, Nakatsuji T: Living tissue formed in vitro and accepted as skin-equivalent tissue of full thickness. *Science* 211: 1052—1054, 1981.
- 25) Maruguchi T, Maruguchi Y, Suzuki S, et al: A new skin equivalent: Keratinocytes proliferated and differentiated on collagen sponge containing fibroblasts. *Plast Reconstr Surg* 93: 537—544, 1994.
- 26) Suzuki S, Matsuda K, Nishimura Y, et al: Review of acellular and cellular artificial skins. *Tissue Engineering* 2: 267—275, 1996.
- 27) Aya R, Ishiko T, Noda K: Regeneration of elastic fibers by three-dimensional culture on a collagen scaffold and the addition of latent TGF- β binding protein 4 to improve elastic matrix deposition. *Biomaterials* 72: 29—37, 2015.

別刷請求先 〒430-8525 静岡県浜松市東区将監町 25
浜松ろうさい病院院長
鈴木 茂彦

Reprint request:

Shigehiko Suzuki, MD, PhD
Director General Hamamatsu Rosai Hospital, 25, Shogen-cho,
Higashi-ku, Hamamatsu, Shizuoka, 430-8525, Japan

Promotion of Wound Healing and Control of Scars Improve the Quality of Life

Shigehiko Suzuki

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Hamamatsu Rosai Hospital

I deliver a presidential lecture based on a research theme that I have been working on for the past 40 years since my first paper on post-burn scar contracture was published in the official journal of the Japan Accident Medical Association, the predecessor of the Japanese Society of Occupational Medicine and Traumatology.

When human skin is wounded, the skin defect is filled up with a granulation tissue via inflammation. Then, the wound closes or heals by shrinkage of the whole wound and extension of the epidermis from the wound edge. Finally, the wound is replaced by a scar. When the wound healing process is inhibited, the wound remains unhealed, which is called a chronic wound.

A newly formed immature scar appears red and gradually becomes colored like the normal skin as it matures. An immature scar remains red and elevates when inflammation continues. A hypertrophic scar sometimes pains, itches, and results in a scar contracture. In addition, scars lead to esthetic dissatisfaction for patients. Delay in wound healing and scars themselves reduce the quality of life (QOL) of the patients. Therefore, promotion of wound healing and control of scars improve the QOL of the patients.

We developed our original artificial dermis, which forms dermis-like connective tissue, and its long-term follow-up study showed excellent results. However, it is difficult to apply the artificial dermis for chronic wounds because it takes a few weeks to form the dermis-like connective tissue and complete the vascular networks. We have developed a novel artificial dermis, which is capable of sustained release of the basic fibroblast growth factor, and our clinical study showed the efficacy of the novel artificial dermis.

Although we developed various techniques for repairing scars, it is difficult to repair severe and wide scars. The ultimate scar control method is skin regeneration. The study of skin regeneration began in the mid-1970s and we also studied it, but regeneration of the whole skin has not been achieved. I look forward to the progress of skin regeneration in the near future.

(JJOMT, 69: 137—143, 2021)

—Key words—

wound, scar, artificial dermis