

micrograft を用いた下肢難治性皮膚潰瘍 16 例の治療経験

油井佐恵子¹⁾²⁾, 田中 瑞希¹⁾³⁾, 松尾 裕美¹⁾³⁾, 馬場 香子¹⁾³⁾

¹⁾北里大学メディカルセンター形成外科

²⁾JA 長野厚生連佐久総合病院/佐久医療センター形成外科

³⁾北里大学医学部形成外科・美容外科学

(2022 年 7 月 25 日受付)

要旨：【緒言】micrograft は、少量の健常皮膚・皮下組織を採取し、これを細断して、より広範囲の面積に移植する治療法である。我々は下肢難治性皮膚潰瘍に対し micrograft を用いた治療を経験し、術後管理に関し若干の知見を得たため報告する。

【対象と方法】1 年 1 カ月の間に当科で micrograft を用いて治療した下肢難治性皮膚潰瘍の症例を対象とした。診療録をもとに、患者背景、創傷の状態、麻酔法、採皮部、手術法、効果、有害事象、術後管理を後ろ向きに検討した。micrograft の donor は約 4×2cm 大とし、表皮～真皮浅層と真皮中層～皮膚直下脂肪織に分けて採取した。RIGENERA システム[®]を用いて各組織片を細断し、それぞれ 1ml または 16ml の生理食塩水で micrograft 懸濁液として移植した。

【結果】全 16 症例、年齢 55～84 歳、男性 8 例、女性 8 例、入院 12 例 (ICU 入室歴 4 例)、外来 4 例であった。併存疾患は糖尿病 8 例、心不全 5 例、腎不全 4 例 (人工透析 3 例) であった。創傷の種類は外傷 6 例、術後創離開 3 例、褥瘡 2 例、糖尿病性壊疽 2 例、その他 3 例であった。全例で局所麻酔下に施行し、採皮部は腹部 15 例、前腕 1 例であった。14 例は術直後に、2 例は術後 2 日目にリハビリテーションを開始した。効果は 15 例で改善、1 例は不変であった。重篤な有害事象は認めなかった。

【考察】micrograft は局所麻酔で施行が可能であり、全身麻酔を躊躇する症例にも施行が可能であった。従来の植皮では術後 5～7 日間の安静が必要となるが、micrograft では、術後も安静度を制限せず早期のリハビリテーションが可能であった。安静による ADL 低下を回避でき、早期退院や早期社会復帰が期待できると考えられた。なお、潰瘍の全上皮化までは一定の時間を要し適切な創傷管理が必須であった。

(日職災医誌, 71 : 8—13, 2023)

—キーワード—

micrograft, 下肢難治性皮膚潰瘍, 術後管理

緒 言

micrograft は、少量の健常皮膚・皮下組織を採取し、これを数 mm から数十 μm の大きさに細断して、より広範囲の面積に移植する治療法である¹⁾。1869 年に Reverdin が初めてその原型を発表し²⁾³⁾、その後は諸家により様々な工夫がされてきた。近年では、micrograft は低侵襲で行える新たな創傷治療戦略として注目を浴びつつあるが、難治性皮膚潰瘍に関する報告は少ない⁴⁾。我々は下肢難治性皮膚潰瘍に対し micrograft を用いた治療を経験し、若干の知見を得たため報告する。

対象と方法

北里大学メディカルセンター倫理委員会の承認 (課題番号 2020002) を得て施行した。2020 年 4 月～2021 年 5 月に当科で micrograft を用いて治療した下肢難治性皮膚潰瘍の症例を対象とした。診療録をもとに、患者背景、創傷の状態、麻酔法、採皮部、追加手術、効果、有害事象、術後管理を後ろ向きに検討した。

micrograft の調整と移植 (図 1)

我々は、RIGENERA システム[®] (HBW 社 イタリア) を用いて、そのプロトコルに準じ micrograft を作成した。micrograft の donor は約 4×2cm 大の紡錘形とし、①

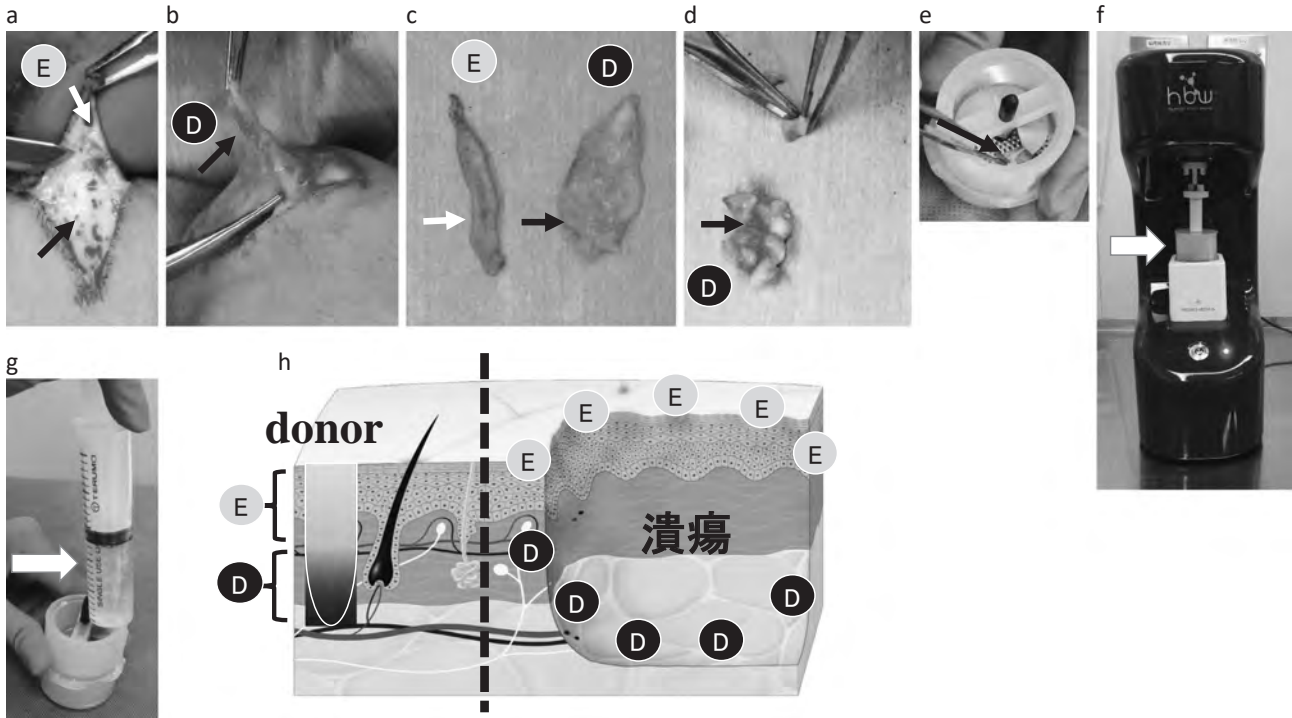


図1 micrograft の調整

- 表皮～真皮浅層 (E；白矢印) を採取した。黒矢印は真皮中層である。
- 真皮中層～皮膚直下脂肪織 (D；黒矢印) を採取した。
- 採取した表皮～真皮浅層 (E；白矢印) と真皮中層～皮膚直下脂肪織 (D；黒矢印) を示した。
- 真皮中層～皮膚直下脂肪織 (D；黒矢印) を剪刀で約 2～3mm 大に細断した。
- Rigeneracons[®] に約 2～3mm 大に細断した皮膚組織片 (矢印) を挿入した。
- Rigeneracons[®] (矢印) に生理食塩水を加えて RIGENERA システム[®] で細断した。
- micrograft 懸濁液 (矢印) を Rigeneracons[®] より回収した。
- Rigenera[®] システムを用いた micrograft の模式図を示した。表皮～真皮浅層 (E) と真皮中層～皮膚直下脂肪織 (D) の移植部位を模式図で示した。

表皮～真皮浅層と②真皮中層～皮膚直下脂肪織に分けて採取した(図 1a, b, c)。採取後の創は縫合し閉鎖した。採取した各組織片①②をそれぞれ分けて調整した。システム専用の組織細断容器(Rigeneracons[®])は 1ml 用と 16 ml 用がある。創の大きさにより適切な容量を選択し、剪刀で約 2～3mm 大に細断した各組織片を Rigeneracons[®] に入れ(図 1d, e)、それぞれ 1ml または 16ml の生理食塩水を加えて RIGENERA システム[®] で約 2 分 30 秒間細断し(図 1f)、micrograft 懸濁液とした(図 1g)。それぞれの懸濁液は Rigeneracons[®] より注射器に採取し、1ml の注射器に分注した。移植前に、潰瘍をデブリードマン・洗浄し、bFGF 製剤(フィブラストスプレー[®] 科研製薬)を散布した。まず、真皮～皮下組織を用いて作製した micrograft 懸濁液②を潰瘍および潰瘍周囲皮下組織に 27G 針を用い約 1cm おきに基盤の目状に均等に注入し移植した。次に、表皮～真皮浅層を用いて作製した micrograft 懸濁液①を潰瘍表面に散布、またはコラーゲンスポンジとシリコンシートで構成される人工真皮(ペルナック G プラス[®] グンゼ 日本)に浸潤させて移植した(図 1h)。術後、散布した症例ではソフラチュール[®](テイカ製薬株

式会社 日本)を使用し、人口真皮を使用した症例ではその上から、術前の治療を続行した。

結果 (表 1)

全症例数は 16 例、年齢は 55～84 歳(70 歳以上 10 例)、男女は同数であった。症例の詳細を表 1 にまとめた。併存疾患は複数計上し、糖尿病 8 例、心不全 5 例、腎不全 4 例(うち血液透析 3 例)であり、15 例は複数の基礎疾患を持つ患者であった。ADL は歩行が 9 例、車椅子 4 例、床上が 3 例であった。入院 12 例、外来 4 例で、入院のうち ICU 管理となった症例は 4 例(敗血症性ショック 3 例)あった。創傷の種類は外傷 6 例、術後創離開 3 例、糖尿病性足壊疽 2 例、褥瘡 2 例、その他が 3 例であった。創部の大きさは 100cm² 未満が 11 例、100cm² 以上が 5 例であり、創の深さは皮下組織までが 12 例、骨・骨膜に及ぶ症例が 4 例、ポケット形成は 7 例であった。手術は全例局所麻酔下で施行し、採皮は 15 例で腹部から行った。術後管理では、14 例は安静度制限を行わず、制限のあった 2 例は術後 2 日目に制限を解除した。15 例で改善を認め、1 例は効果がなく足趾切断を施行した。併用治療

表1 症例一覧：自験例16例の詳細をまとめて示した。

症例	年齢	性別	主な併存障害	元のADL	入院・外来	創傷の種類	創の大きさ	創の深さ	ポケット	donor	術後管理	効果	併用治療	追加手術
1	73	f	心不全 イレウス HBV RA (PSL内服)	床上	入院 (ICU)	外傷後	120cm ²	皮下	なし	腹部	制限なし	あり	NPWT	なし
2	72	m	ASO HCV 下腿骨変形	歩行	外来	外傷後	24cm ²	皮下	なし	腹部	制限なし	あり	なし	なし
3	78	f	DM 心不全 腎不全	車椅子	外来	鬱滞性	40cm ²	皮下	なし	前腕	制限なし	あり	なし	なし
4	65	m	DM 十二指腸潰瘍穿孔 腹膜炎	歩行	入院	DM 性足壊疽	16cm ²	骨	あり	腹部	制限なし	なし	NPWTi-d	切断
5	82	f	DM HT RA 高脂血症	歩行	入院	外傷後	104cm ²	皮下	あり	腹部	制限なし	あり	NPWTi-d	植皮
6	57	m	DM 心不全 腎不全 下腿切断後 敗血症性ショック	歩行 (義足)	入院 (ICU)	AK 後大腿膿瘍	320cm ²	骨	あり	腹部	制限なし	あり	NPWTi-d	植皮・皮弁
7	62	m	甲状腺腫瘍	歩行	外来	術後創離解	3cm ²	皮下	なし	腹部	制限なし	あり	なし	なし
8	68	m	DM HT 胸髄硬膜外血腫 後両下肢完全麻痺	車椅子	外来	褥瘡	52cm ²	皮下	あり	腹部	制限なし	あり	なし	なし
9	79	m	心不全 心臓弁膜症 Af	歩行	入院	外傷後	90cm ²	皮下	あり	腹部	制限なし	あり	NPWTi-d	植皮
10	64	m	HT アルコール依存症	歩行	入院	外傷後	9cm ²	皮下	なし	腹部	2日間制限	あり	NPWT	なし
11	84	f	DM 腎不全 ANCA 関連血管炎 (PSL内服)	車椅子	入院	褥瘡	34cm ²	皮下	あり	腹部	制限なし	あり	NPWT	植皮
12	84	m	虚血性心疾患 HT 左鎖骨下動脈閉塞 敗血症性ショック	車椅子	入院 (ICU)	壊死性筋膜炎	100cm ²	骨	なし	腹部	制限なし	あり	NPWTi-d	植皮
13	73	f	HT パーキンソン病 腰部脊柱管狭窄症	床上	入院	外傷後	150cm ²	皮下	なし	腹部	制限なし	あり	NPWT	なし
14	82	f	HT 統合失調症 脂質異常症 腰椎圧迫骨折	歩行	入院	術後創離解	5cm ²	皮下	なし	腹部	2日間制限	あり	NPWT	なし
15	55	m	DM HT	歩行	入院	術後創離解	3cm ²	皮下	なし	腹部	制限なし	あり	NPWT	なし
16	72	f	DM 心不全 腎不全 貧血 敗血症性ショック	床上	入院 (ICU)	DM 性足壊疽	84cm ²	骨	あり	腹部	制限なし	あり	NPWTi-d	なし



図2 創傷治癒過程の概略を示した。

は持続灌流併用局所陰圧閉鎖療法が6例、局所陰圧閉鎖療法が6例であった。追加手術をせず治癒した症例が10例、追加で従来の植皮術を施行した症例が5例あった。有害事象は認めなかった。図3に代表症例(表1症例3)を提示した。

考 察

micrograftは、採取した自己の皮膚・皮下組織を細断して、より広範囲に移植する治療法である。初報告以後、諸家により移植片の大きさなどが工夫されてきた。1986年にZhangらが分層皮膚片を約1mmに細断して熱傷の創面に移植する方法を報告し³⁾、低侵襲な治療法として再認識されるようになった。2013年には組織片を約50~70μmに細断したmicrograftを作製するRigeneraシステム[®](HBW社、イタリア)が開発され、我々はこれを用いた。この方法(図1)は、採取する皮膚は数センチで

あり、従来の植皮術のように移植皮膚の固定が必要ではないため、簡便な作業で完結できる。このため、自験例では全例が局所麻酔で行い、全身状態が良好ではなく全身麻酔を躊躇する症例にも施行できた。自験例は、15例で複数の併存障害を有し、4例はICU管理を要した重篤な病態であり、70歳以上が10例であったが、16例中15例の難治性皮膚潰瘍が改善し、10例は追加手術を行わずに治癒した。また創の種類・大きさは多様であったが、すべての創にmicrograftは低侵襲で行え、創傷治癒遅延が危惧される症例にも有用であった。

一般に、創傷は凝固期・炎症期・増殖期・再構築期を経て治癒し(図2)、この過程は細胞に加え様々なサイトカイン・成長因子が重要な役割を果たす⁵⁾⁶⁾。従来の植皮術では、移植床から移植組織へ血管が新生され、移植組織がそのまま移植床に生着する。一方、マイクロレベルの組織片移植は、臨床では明確にされていないものの、従来の植皮とはその効果発現機序が異なることが推察される。Rigeneraシステム[®]を用いたmicrograftに関しては、in vitroではヒト組織の報告⁷⁾⁸⁾が、マウスではin vivoの報告⁹⁾がある。これらは、マイクロレベルの組織片が創傷治癒にサイトカインや成長因子を介し有利な生理的反応を誘発するというものであった。我々は、通常は破棄される臨床の検体を用いてRigeneraシステム[®]を用いたmicrograftを組織学的に検討し、2022年に報告¹⁰⁾し

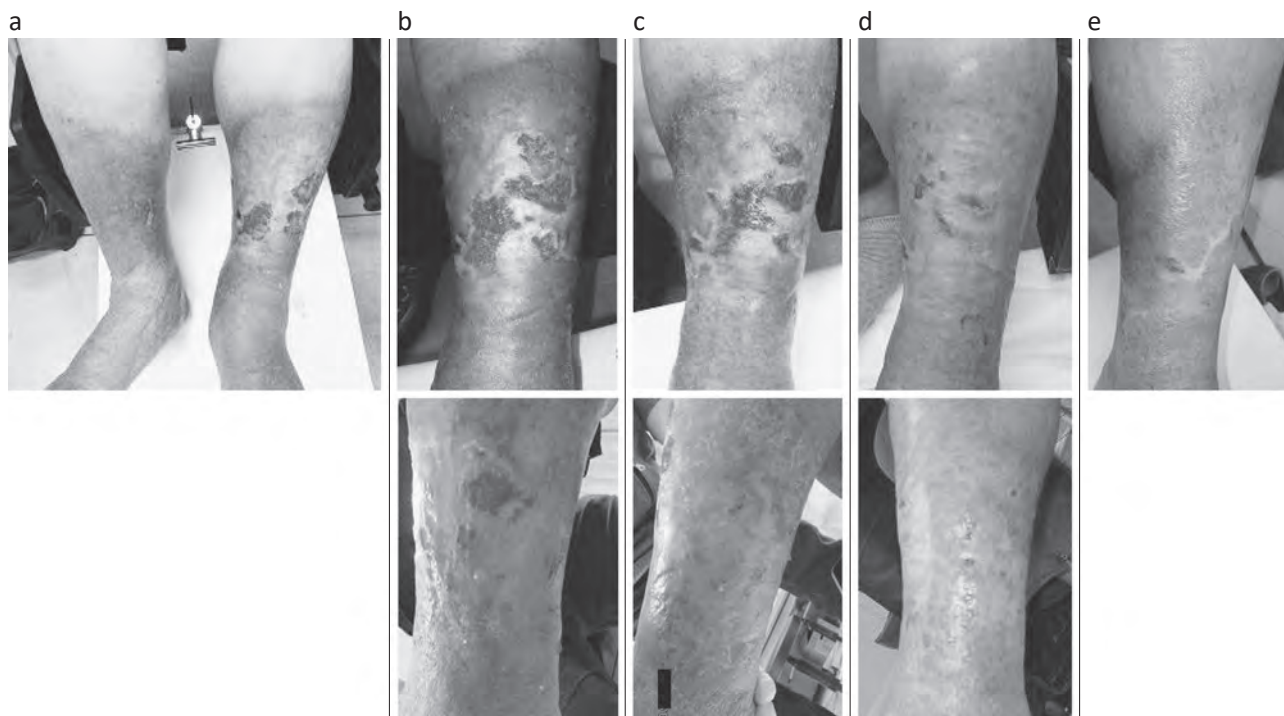


図3 代表症例；表1 症例3：78歳女性 外来通院で治療を行った。

- a. 初診時所見
- b. micrograft 施行直前；上段は前面，下段は後面を示した。
- c. micrograft 施行後約3週間；潰瘍全体の肉芽形成が改善し，周囲から上皮化が認められた。後面はほぼ上皮化した。
- d. micrograft 施行後約6週間；潰瘍は縮小し，著明に改善した。
- e. micrograft 施行後約8週間；治癒した。

た。この報告で我々が立てた仮説は先行する報告⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾に矛盾しなかった。これらを根拠に、我々は micrograft の術後安静制限の必要性は従来の植皮術より低いと考えた。従来の植皮術では、移植床から移植組織へ血管が新生される増殖期まで、術後数日間は移植床と移植皮膚の間にずれが生じぬよう局所の安静が必要となる。即ち、下肢の植皮術であれば、術後は歩行を制限することが多い。下肢へ従来の植皮をした当科の連続5症例では、平均6日間の歩行制限をした。一方、本報告では14例が術後に歩行を制限しなかったが、16例中15例の難治性皮膚潰瘍が改善し、問題はなかった。改善例では潰瘍全体の肉芽形成と周囲からの上皮化とが促進された印象であった(図3)。自験例で潰瘍内に島状の上皮化は認めず、先行研究と同様に micrograft が生着するというよりケミカルメディエータを介し創傷治癒を促進する可能性が推測された。対照がなく比較はできないが、自験例から micrograft は術後の早期リハビリテーションが可能であるため患者の ADL 低下を回避でき、早期退院や早期社会復帰が期待できると考えられた。加えて、安静制限がないため、入院を躊躇する症例にも外来で施行でき有用であった。

なお、自験例では、不良肉芽や壊死組織を除去し Wound Bed Preparation (創床環境整備)を行い、顕著な創感染がない状態で micrograft を施行した。術前に感染

を鎮静化させるだけではなく、基礎疾患の適切な治療を行った。術後も潰瘍の全上皮化までは一定の時間を要するため、継続して適切な創傷管理が必須であった。

制限

臨床症例の検討であり、対照群の設定が困難であり、比較検討が行えなかった。

結語

我々は micrograft を用いた下肢皮膚難治性潰瘍の治療を16症例経験した。低侵襲で行える micrograft は有用であった。micrograft は術後の局所安静を必要とせず、ADL 維持に有用であった。

[COI 開示] 本論文に関して開示すべき COI 状態はない

文献

- 1) Sato S: Role of cell adhesion molecules in wound healing. *Jpn J Clin Immun* 24 (3): 98—111, 2001.
- 2) Zhang ML, Chang ZD, Han X, Zhu M: Microskin grafting. I. Animal experiments. *Burns Incl Therm Inj* 12 (8): 540—543, 1986.
- 3) Zhang ML, Wang CY, Chang ZD, et al: Microskin grafting. II. Clinical report. *Burns Incl Therm Inj* 12 (8): 544—548, 1986.
- 4) Singer AJ, Clark RA: Cutaneous wound healing. *N Engl*

- J Med 341: 738—746, 1999.
- 5) Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT: Wound repair and regeneration. *Nature* 453: 314—321, 2008.
 - 6) 岩田洋平, 赤松浩彦, 長谷部祐一, 他: 皮膚内在性幹細胞と創傷治癒. *日本免疫会誌* 40: 1—11, 2017.
 - 7) Trovato L, Monti M, Del Fante C, et al: A new medical device Rigeneracons allows to obtain viable micro-grafts from mechanical disaggregation of human tissues. *J Cell Physiol* 230: 2299—2303, 2015.
 - 8) Jimi S, Kimura M, De Francesco F, et al: Acceleration mechanisms of skin wound healing by autologous micro-graft in mice. *Int J Mol Sci* 18: E1675, 2017.
 - 9) Yuta Niimi, Kyoko Baba, Masako Tsuchida, Akira Takeda: A Histological Evaluation of Artificial Dermal Scaffold Used in Micrograft Treatment: A Case Study of Micrograft and NPWT Performed on a Postoperative Ulcer Formation after Tumor Resection. *Medicina (Kaunas)* 58 (1): 73, 2022.
 - 10) De Francesco F, Graziano A, Trovato L, et al: A regenerative approach with dermal micrografts in the treatment of chronic ulcers. *Stem Cell Rev and Rep* 13: 139—148, 2017.
-
- 別刷請求先** 〒364-8501 埼玉県北本市荒井 6—100
北里大学メディカルセンター形成外科
馬場 香子
- Reprint request:**
Kyoko Baba
Department of Plastic Surgery, Kitasato University Medical-Center, 6-100, Arai, Kitamoto, Saitama, 364-8501, Japan

Our Strategy of Micrograft for Refractory Skin Ulcer on the Lower Limbs—A Report on 16 Cases—

Saeko Yui^{1,2)}, Mizuki Tanaka^{1,3)}, Hiromi Matsuo^{1,3)} and Kyoko Baba^{1,3)}

¹⁾Department of Plastic Surgery, Kitasato University Medical Center

²⁾Saku Central Hospital Advanced Care Center

³⁾Department of Plastic and Aesthetic Surgery, School of Medicine, Kitasato University

Introduction

Micrograft is a transplantation procedure that involves harvesting healthy dermal tissue, which is then disaggregated and transplanted to cover a wide wound area. We present our experiences and strategy of micrograft for refractory skin ulcer on the lower limbs gained through the management of patients receiving micrograft procedures for refractory skin ulcer on the lower limbs.

Materials and Methods

Micrograft procedures were performed at our department between one year and one month on patients with refractory skin ulcer of the lower limbs. Donor samples were harvested from the abdomen area, and separated into epidermal layer and dermal layer. Each tissue sample was disaggregated with physiological saline solution using the Rigenera[®] system, and the resulting micrograft suspension was transplanted. The patient information was reviewed retrospectively.

Results

Of a total of 16 patients ranging from ages 55 to 84 years, 8 were male and 8 were female, of which 13 were inpatients (with 4 patients admitted to ICU). Comorbidities were 7 diabetes, 5 heart failures, 4 renal failures (of which 3 were on dialysis). Wounds consisted of 6 injuries, 3 cases of postoperative wound dehiscence, 2 pressure sore cases, 3 cases of diabetic gangrenes, 1 case of necrotizing fasciitis. All cases were performed under local anesthesia; in 15 cases, the donor site was in the abdomen and 1 case in the forearm. Rehabilitation started immediately after the treatment in 14 cases, and in 2 other cases, it started 2 days after the treatment. In 15 cases, improvements were confirmed, and in 1 case no change was seen. None of the cases reported serious adverse events.

Discussion

Micrograft treatments were conducted under local anesthesia; the procedure could also be performed in patients where general anesthetics were hesitated. With the micrograft, patients were not restricted by post-surgical bed rest and were able to start rehabilitation earlier. Patients were able to avoid loss of ability to perform ADLs due to bed rest, allowing for an early discharge or reintegration into society. Complete epithelialization of the ulcer required a certain period of time, as well as appropriate wound management.

(JJOMT, 71: 8—13, 2023)

—Key words—

micrograft, refractory skin ulcer on the lower limbs, postoperative management