

SKIN SURGERY

The Journal of Japanese Society for Dermatologic Surgery



<http://www.jsds.jp/>



日本臨床皮膚外科学会誌

日本臨床毛髪学会

目 次

巻 頭 言	爲 政 大 幾	117
総 説		
創傷治癒—増殖因子を中心として—	安 部 正 敏	118
原 著		
血管内皮細胞増殖と血管新生に対するトラニラストの抑制作用	清 澤 智 晴 他	127
治 療		
上眼瞼広範囲全層欠損に対する再建の工夫 ～眼輪筋双茎皮弁と眼窩外側皮下茎皮弁を併用して～	門 脇 未 来 他	133
症 例		
陰茎絞扼症 — 金属製リングおよび陰圧式勃起補助器具による各1例 —	堂 本 隆 志 他	137
犬咬傷と人獣共通感染症	寺 内 雅 美	142
炭酸ガスレーザーで治療した表在播種型汗孔角化症の1例	吉 田 益 喜 他	149
投稿規定		153
投稿前チェック		155
会 則		156
住所変更届および退会届について		157
会 報		159
編集後記		160

Contents

Foreword	
.....	Isei T 117
Review	
Cutaneous Wound Healing — Contribution of Growth Factors — Abe M 118
Original Article	
Inhibitory Effect of Tranilast on Endothelial Proliferation and Angiogenesis	
.....	Kiyosawa T, et al. 127
Therapy	
Reconstruction of Subtotal Full-thickness Upper Eyelid Defects Using a	
Bipedicle Skin-orbicularis Oculi Muscle Flap and Lateral Orbital Flap	
.....	Kadowaki M, et al. 133
Case Reports	
Two Cases of Strangulation of the Penis Domoto T, et al. 137
Dog Bite Injury and Zoonosis Terauchi M 142
A Case of Disseminated Superficial Porokeratosis	
Treated with Carbon Dioxide Laser Treatment Yoshida M, et al. 149
Information for the Authors 153
Regulations of the Society 156
Announcements 159

巻頭言

ノーベル賞雑感



JSDS 理事
爲政大幾
(関西医科大学皮膚科
准教授)

既に 御存知のように、

本年のノーベル化学賞に鈴木章・北大名誉教授と根岸英一・パデュー大学教授のお二人が選ばれました。何かと暗いニュースが続く中で、勇気を与えてくれる話題でした。これで日本人の受賞者は計17人となり、物理学賞・化学賞・医学生理学賞の自然科学3部門に限っても14人とかなりの数に上ります。最近はとても全員をフルネームで覚えきれませんが、これもある意味喜ばしいことと思います。

さて、今回の受賞対象となった鈴木、根岸両先生が開発した炭素カップリング法は、いずれも1970年代に発案されたもので、受賞までに30年以上の年月を要しています。これを、受賞まで年数がかかったので単なる過去の業績に過ぎないとか、現在の日本の科学レベルを示すものではないと批判す

る意見も見られますが、そういった見方は必ずしも正しくないように思えます。自然科学分野のノーベル賞は、単に学問的に優れたエポックメイキングな発表・発見に対して与えられるのではなく、その内容が社会に対してどのくらいの恩恵をもたらしたかも重視されているようです。逆に考えると、現代社会で人々に普遍的な恩恵をもたらしている事柄を、初期の理論を提唱した人まで徹底的に遡って検証し、受賞対象を決定しているようです。したがって、今回の賞も両先生のテクニックを用いたTFT液晶の開発と普及など、その後人類にもたらされた恩恵や研究の発展など、多くの要素を考慮して決定されたものと思われます。

現実の社会では、ある製品について、誰が何をどう考えてどのようにして開発するに至ったかなど、その過程を誰もあまり気に留めていません。これは、臨床医療の現場でも同じようなことが言えるのではないのでしょうか。医療機器に限らず、現在では当たり前のこととなっている治療法や診断法でも、先人の何らかの努力やひらめきの結果であり、それらに至った必然性と、開発するに至った努力があったはずです。例えば、我々が普段に当然のことのように行っている皮弁術や軟膏治療などでも、同じようなことが言えると思います。

インターネットの発達もあって、これが最新のトレンドと喧伝される治療や診断法が氾濫する世の中になってきています。しかし、実際は旧来のものの部分的な改良や焼き直しに過ぎないものも多いのではないのでしょうか。現代においても旧来の方法のオリジナリティーを尊重することは必要なことです。また、旧来のものを陳腐なものとして軽視せず、その開発経過を再検証することで新たな発想の展開が得られることもあると思います。先人の発想の原点を理解することが新たな発想につながるような、コロンブスの卵がその辺に転がっているかもしれません。私もその卵を拾うために「温故知新」を心に留めながら日常診療に当たっていかうと思った次第です。

創傷治癒 —増殖因子を中心として—

安部正敏

要旨： Moist wound healing の概念の普及により近年の創傷治療は、生体が持つ増殖因子に代表される創傷修復因子を最大限に治療に活用するというコンセンサスが得られている。増殖因子は急性創傷と慢性創傷でその挙動が異なり、その制御が重要であることから、簡便なモニタリング法の開発が課題である。わが国では既に塩基性線維芽細胞増殖因子が臨床応用され、優れた臨床効果を上げているが、それ以外にも候補となる増殖因子は多数存在する。今後は、それらの相乗効果や、不活化による治療戦略が期待される。さらに、細胞内シグナル伝達系に作用する薬剤や遺伝子治療などが次世代のストラテジーとして注目を集めている。既にそれらの基礎研究は、様々な分野で着実に遂行されており、文字通り学際的研究となっている。これらの研究は、高齢者や在宅などの手術療法が困難な患者に対し、新たな治療選択肢を提供する可能性を秘めており、臨床に大きく還元することが可能である。

安部正敏：Skin Surgery:19(3); 118-126, 2010

キーワード：創傷治癒，増殖因子，Moist wound healing，線維芽細胞，慢性創傷

1. はじめに

創傷治癒のメカニズムは、近年の細胞生物学の発達により様々な新知見が明らかとなり、その理解が深まった。従来、創傷治癒の常識であった創部消毒とカーゼによる乾燥環境下の創傷治癒理論は、基礎的データの裏づけもあって Moist wound healing が常識となった。Moist wound healing とは、生体が持つ増殖因子に代表される創傷修復因子を最大限に治療に活用する概念であり、裏を返せば正しい創傷治癒理論を熟知することにより可能となるアプローチである。しかし、増殖因子の重要性は何も最近になって脚光を浴びているわけではない。子供が転んで擦り傷を負った際、母親は無意識に唾液を創面に塗布していたが、その中にはプロテアーゼと共に上皮成長因子や神経成長因子などが存在している。つまり、人類は古来より無意識的にその重要性を習得していたといえる。

本総説では、創傷治癒機構全般にわたって概説したのち、増殖因子を中心とした創傷修復因子について、著者の若干の研究結果を加えて解説を試みる。

2. 創傷の分類

難治性皮膚創傷治療のアプローチは、その創傷が生じた原因を明らかにすることが重要である。創傷はその治癒機転から、急性創傷 acute wound と慢性創傷 chronic wound に分けられる。

急性創傷の原因として、外傷や熱傷、および全身状態が良好な患者の手術創が挙げられる。後述する創傷治癒機転が順序よく働き、比較的速やかに創傷は治癒する。特に一次創傷治癒である手術創は創縁が近接しており、感染もないため速やかに創は治癒する。

他方、慢性創傷は何らかの全身のおよび局所的創傷治癒阻害因子により創傷治癒機転が働きにくくなった状態、またはある時点で働かなくなったものである。慢性創傷の原因は、局所的要因として低酸素、感染、壊死物質の残存、創面の乾燥もしくは過剰な浸出液が挙げられる。一方、全身的要因としては、貧血・低栄養など(蛋白質・エネルギー低栄養状態 protein energy malnutrition: PEM)¹⁾、微量元素不足、免疫不全状態、薬物、糖尿病、神経障害、悪性腫瘍、精神疾患の存在などによる日常生活の活動性低下などが挙げられる。慢性創傷の場合、その基礎疾患の改善が創傷治癒には重要である。

急性創傷と慢性創傷においては、創傷修復因子もその濃度や働きが異なり治癒促進に深く関与する。急性創傷に比較し、慢性創傷では多くの蛋白分解酵素の発現が亢進し、サイトカイン濃度も大きな差異があり、創傷治癒にきわめて不利な状態である。

Masatoshi ABE, M.D., Ph.D.

群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学
〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22
受理 2010年9月30日

3. 創傷治癒機構の概略

皮膚創傷治癒過程は大きく分けて ① 血液凝固期 ② 炎症期 ③ (細胞)増殖期 ④ 再構築期(成熟期)の4期に分けられる (Fig. 1). このうち ① ② を組織反応期, ③ ④ を組織増殖期と包括し, 2つに分ける場合もある. 正常な場合, これらはきわめてスムーズに進行することで創傷治癒が図られる. 各時期には, 様々な細胞の機能発現と抑制, 形態の変化が起こり, それに関係する各種増殖因子やプロテアーゼが複雑に関与する. 本章では創傷治癒のプロセスを理解しやすいように4期に分けて概説する.

A 血液凝固期

血液凝固期は受傷直後より数時間以内の期間である. 皮膚に損傷が生ずると, 創面は出血し, 血液により満たされる. 血液中の細胞成分のうち, まず活性化された血小板が凝集することで止血がなされる. さらに, 血漿成分のフィブリンノーゲンの働きにより, 創面が血塊で覆われることで, 創面は外界から遮断された環境となる. また血小板は各種細胞増殖因子を放出し, 速やかに血管新生や線維芽細胞の増殖や遊走を促進する. この際, フィブリン凝固塊は増殖因子を濃縮させる働きを持つほか, 好中球, 単球, 血管内皮細胞, 線維芽細胞の遊走における足場となり, この後の炎症期へとつながる.

B 炎症期

炎症期は受傷数時間後より約3日間程度続く. まず, 血小板から放出されるフィブリン分解産物や血小板由来増殖因子 Platelet derived growth factor (PDGF), 形質転換増殖因子 Transforming growth factor (TGF)などの細胞増殖因子や炎症惹起物質が創面に放出されることで, 毛細血管の透過性亢進, 血管内皮細胞と好中球の接着および好中球の血管外漏出と遊走がおこる. この際, 好中球は, ロイコトリエン B4により血管内皮細胞に発現するセレクチンに接着したのち, 血管外へ遊走する. 好中球は最初に現れる炎症細胞であり, 概ね受傷後24時間がピークである. 好中球は細胞外基質にインテグリンを介して接着し, 脱顆粒によりエラスターゼなどの各種プロテアーゼを放出する傍ら, 異物などを貪食する.

次いで受傷48時間後にはマクロファージが出現する. マクロファージは単球が線維芽細胞から産生される interferon- γ (IFN- γ)により形質転換され, 貪食能を有するばかりでなく, インターロイキン interleukin 1 (IL-1), 腫瘍壊死因子 Tumor necrosis factor (TNF), 線維芽細胞増殖因子 Fibroblast growth factor (FGF)や上皮増殖因子 Epidermal growth factor (EGF)などの各種細胞増殖因子を産生分泌する. さらにリンパ球が出現し, リンフォカインを産生することで,

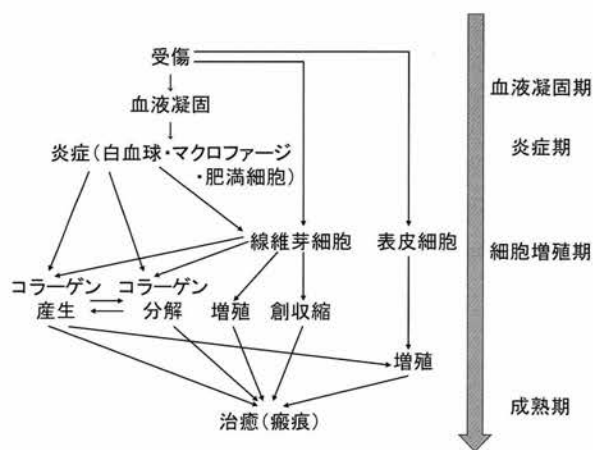


Fig. 1 皮膚創傷治癒過程のダイアグラム

この時期の創傷治癒を制御する. また, 最近では肥満細胞の関与も指摘されているが, 創傷治癒を促すのか抑制するのかは不明である²⁾.

C 増殖期

受傷3日後からは本格的に組織欠損部の補充・修復が開始される. この時期から, 創傷周囲に存在する表皮細胞が増殖を開始する. しかし, 遊走の足場となるべき肉芽形成がなされることが前提であり, この主役を担うのが線維芽細胞と血管内皮細胞である. 創傷周囲に存在する血管内皮細胞は vascular endothelial growth factor (VEGF)の作用により活性化され, 毛細血管の新生が開始される. 創傷部位では持続的な低酸素状態となることから, 周囲の微小血管系から血管内皮細胞が組織欠損部に遊走し, その後管腔を形成する. さらに血管内皮細胞に塩基性 FGF (b-FGF)などの増殖因子が作用することで, より多数の血管新生がおこる.

一方, 線維芽細胞も前述した各種増殖因子により活性化され, 組織欠損部への遊走を開始する. 正常な真皮に存在する線維芽細胞の遊走能は低いが, 創傷治癒過程ではインテグリン $\alpha 2 \beta 1$ が活性化され, 活発に遊走するようになる. この線維芽細胞の遊走能を亢進させる因子は多数存在する. 遊走した線維芽細胞は当初, PDGFの作用により, III型コラーゲンをはじめ, プロテオグリカン, フィブロネクチン, エラスチンなどを産生し, 肉芽形成を開始するが, その後 TGF- β の働きにより真皮細胞外基質の主要構成成分である I型コラーゲンやプロテオグリカン, フィブロネクチン, エラスチンなどが産生されることで成熟した肉芽が形成されるようになる.

このようにして肉芽組織が形成され, ある程度創傷欠損部が充填されると, 創収縮が起こり創面積は縮小する. この創収縮には一般に筋線維芽細胞が関

与するとされる。筋線維芽細胞は、文字通り線維芽細胞と平滑筋細胞の両者の性格を有し、免疫組織化学的に抗 α -smooth muscle actin(α -SMA)抗体により染色されることで同定される。しかしながら、われわれは筋線維芽細胞まで分化していない線維芽細胞の中にも、創収縮を促進するモーター蛋白が存在することを見出しており、創収縮は比較的早期から行われている可能性がある³⁾。創収縮は創傷治癒過程においてきわめて重要であるが、周囲の支持組織が脆弱であると、却って創収縮が過剰となる結果、瘢痕拘縮をきたすこともあり注意しなければならない。

増殖期の最終段階は上皮化である。良好な下床が形成されている場合には受傷後比較的短時間で上皮化が開始されるが、肉芽形成が乏しいもしくは不良肉芽が主体である創傷では上皮化が遅延する。良好な肉芽組織の表面には、コラーゲンやフィブロネクチンが豊富に存在し、創周辺部や毛隆起から角化細胞がインテグリンを介してこれらに接着し、移動を開始する。この細胞遊走にはEGFなどが深く関与している。

D 再構築期

創傷治癒の最終段階であり、この時期は時に年余にわたって続くこともあるきわめて緩徐な変化である。上皮化が完了したのち、matrix metalloproteinases (MMPs)などの蛋白分解酵素や、その活性を抑制するtissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs)などの相互作用により、真皮のリモデリング(再構築)が進み、より成熟した創となる。この時期にはフィブロネクチンやヒアルロン酸、Ⅲ型コラーゲンが減少し、Ⅰ型コラーゲンやプロテオグリカン量が増加することで創部はより強固になり、また弾性力も増加し、いわゆる瘢痕組織となる。

この時期において、瘢痕形成および創収縮機転が上手く働かないと、創部は肥厚性瘢痕やケロイドとなり、患者に整容的な問題を残すこととなる。最近では肥厚性瘢痕・ケロイドに対する治療法も進歩したが、完全に治癒せしめることは困難であり、今後はいかに綺麗に創傷治癒を図るかという観点からの臨床および基礎的研究が待たれる。

4. 創傷治癒に関わる主な生理活性物質：創傷修復因子

創傷治癒を左右する要因としては、患者が有する基礎疾患、日常生活の活動性、栄養状態および心理状態などの全身的要因と、虚血などに代表される局所的要因が存在する。本稿では創傷治癒メカニズムに即し、局所的原因について概説する。

前述したように、正常な創傷治癒過程においては様々な細胞由来の生理活性物質が複雑なネットワークを構成することで創傷は治癒する。一般的に、創傷治

癒を速く、確実に導こうとするためには、創傷治癒に対し促進的に働く生理活性物質を用いればよいと考えられている。しかしながら、創傷治癒を促進すると考えられる増殖因子も、どの時期に用いればよいのか？どれ位の濃度で用いればよいのか(至適濃度)？など、解明すべき点は数多く残されている。特に濃度に関しては、限りなく濃度が低い場合、細胞には作用しないことが容易に理解できるが、いくつかの増殖因子は高濃度域で細胞増殖などを抑制してしまうことがあるので注意が必要である。また、組織分解も創傷治癒においては不可欠な過程であり、決して蛋白分解酵素イコール負の因子というわけではない⁶⁾。さらに、後述するようにサイトカインに関しては急性創傷と慢性創傷でその挙動は異なることが明らかとなっており、創傷修復因子の候補とするうえで重要なファクターとなる。

今後の創傷治療学では、複数の増殖因子を同時に用いて相加・相乗効果を得ようとするカクテル療法が有望視されており、それぞれの増殖因子を熟知することは勿論、それらの相互作用についての基礎的研究が必要不可欠である。この項では、創傷治癒において重要であると考えられる生理活性物質を紹介する。

A 酵素

1 MMPs

好中球、組織球、線維芽細胞により産生される蛋白分解酵素である。そのままでは活性をもたない潜在酵素として産生されたのち、プロペプチドが切断されて活性をもつ。活性は転写レベルや潜在型の活性化、後述するインヒビターにより調節されている。ストロムライシン1(MMP-3)やゼラチナーゼB(MMP-9)などの発現や活性は、通常の状態ではきわめて低いが、様々なサイトカインや成長因子により転写レベルで誘導される。MMPsは現在までに28種類が明らかとなっているが、それらのアミノ酸配列には高い相同性がみられる。コラゲナーゼ(MMP-1)は*in vitro*でも、創傷治癒早期にヒト線維芽細胞の遺伝子レベルの発現がみられる⁴⁾。

2 TIMPs

活性化されたMMPを特異的に抑制する因子である。現在までに4種類知られているが、その活性抑制作用はMMPの種類により感受性が異なることが知られている。

B エイコサイド

生理的活性を有する酸化アラキドン酸代謝物をエイコサイドと呼び、プロスタグランジン(PG)、プロスタサイクリン、トロンボキサン、ロイコトリエンなどが含まれる。創傷治癒において、臨床的にも重要な物質である。これらのうち、炎症惹起に

重要なものはPGのうち、PGE₂、PGD₂、PGF₂などであり、創傷治癒においては主に血管拡張作用による血流の確保に作用する。

C 増殖因子・サイトカイン

本邦では既に塩基性線維芽細胞増殖因子が創傷治療に広く用いられているが、それ以外のサイトカインが近未来のターゲットとして有望視されている。その理由は様々であるが、内分泌臓器で産生され、血流を介して遠隔の標的臓器まで運ばれたのちに生理活性を発揮するホルモンとは異なり、サイトカインにはshort rangeに作用する生理活性物質が多数存在しており、局所でその作用を発揮することが多いことが、創傷治癒の目的に合致すると考えられる。殆どのサイトカインは分子量が1～10万前後の糖蛋白である。サイトカインは非常に低濃度で作用するが、一定濃度以下では発揮されず、その作用が発揮されるためには閾値を超えることが必要である。多くのサイトカインは多様な生理活性を有し(pleiotropy)多種の細胞に作用するが、その作用は細胞により異なる。免疫賦活化作用で知られるIL-1も血管内皮細胞や線維芽細胞に直接作用して、創傷治癒に関係する。また、サイトカインは多様な細胞によって産生され、単一の系列に属することはなく、創傷治癒においてもその由来は様々である。さらに、複数のサイトカインの作用において、異なるサイトカインが同一の作用を及ぼす一方、2種のサイトカインが相乗ではなく相加作用もしくは拮抗作用をもたらす場合もある。例として、TNF- α はIL-1とほぼ同一の生理活性を有することが挙げられる。この現象はサイトカインのredundancyと呼ばれ、生体のfail-safe mechanismの一つであるとも考えられている。また、TNF- α とIL-1は創傷治癒において共存することで相乗的に作用する。単独では生理活性を得られないほどの低濃度のサイトカインであっても、複数が共存することで強い生理活性を発揮することも多い。このことから、過剰作用が出ない濃度(つまり臨床的には副作用が出ない濃度)のサイトカインを複数同時に用いることで、安全に優れた効果を得ることが可能となる。また、サイトカインは血中半減期が短いことから、治療薬としても好都合である。さらにサイトカインにはカスケードが存在し、上流のサイトカインの活性化が下流に及ぶことから、そのシグナル伝達系を明らかにすることで、キー蛋白が明らかとなり、治療薬の候補蛋白が想定されやすい。同様に、拮抗剤も多数存在するため、尋常性乾癬治療の様なTNF- α を抑制する治療も可能となる。

以下に創傷修復因子となりうる主なサイトカインを解説する。

1) FGF

FGFは当初、脳および下垂体で同定されたヘパリン結合能を有する分子量約18～25kDaの一本鎖ポリペプチドであり、現在までに少なくとも20種類以上の分子がFGF familyとして報告されている。線維芽細胞の増殖活性を有することから名付けられたが、最近ではむしろ強力な血管内皮細胞増殖促進作用が注目を集めている。代表的なFGFは酸性FGF(FGF1)と塩基性FGF(b-FGF)(FGF2)である。b-FGFは本邦において既に臨床応用されており、皮膚潰瘍に対して高い有効性を有する薬剤として認識されている。b-FGFの皮膚潰瘍に対する作用機序はまだ十分に解明されていないが、血管内皮細胞や線維芽細胞の増殖促進や遊走活性を増強する。また、細胞外基質関連蛋白産生を促進し、表皮角化細胞の遊走を促す⁵⁻⁷⁾。著者は線維芽細胞に関する*in vitro*の検討で、b-FGFは細胞増殖期において、細胞内低分子型G蛋白のRhoファミリーを活性化させることで、細胞遊走能の亢進を起こすほか、線維芽細胞自体も創収縮に関与することを見いだした⁸⁾。また、b-FGFが一連のMAPキナーゼを活性化することも明らかとなっており⁹⁾、臨床における皮膚潰瘍に対する優れた効果を裏づけるデータも集積されつつある。近年、この他の細胞遊走における細胞内低分子G蛋白であるRhoファミリーの役割が注目されている。著者のグループはヒト角化細胞に対し効果が弱いと考えられていたb-FGFもI型コラーゲン存在下では、Rhoファミリーの一つであるRacを活性化し、角化細胞の遊走能を亢進させることを見いだした⁵⁾。

さらに、b-FGFは臨床的に上皮化後の瘢痕形成を抑制する、いわゆる創傷治癒の質の改善をもたらすことが報告されているが、*in vitro*の検討により、そのメカニズムとしてb-FGFは筋線維芽細胞に対して細胞収縮を起こさないことや、筋線維芽細胞に対してのみアポトーシスを誘導することを見いだしており、今後のさらなる検討が期待される¹⁰⁾。

2) PDGF

PDGFは分子量約30kDaの2本鎖ポリペプチドで、A鎖からD鎖の組み合わせによりAA、AB、BB、CC、DDの5種類の二量体が存在する。文字通り血小板由来であるが、それ以外にもマクロファージ、血管内皮細胞、平滑筋細胞などからも分泌される。PDGF-BBは既に米国で糖尿病性潰瘍の治療薬として、外用ゲル製剤として高い臨床効果を発揮しており、本邦での臨床応用が期待される。PDGFの作用は線維芽細胞、平滑筋細胞、単核球や好中球の遊走を刺激するほか、線維芽細胞に対

しては増殖促進の作用も有する。さらに、コラーゲン産生を増強し古いコラーゲンを分解する作用を有し、創傷治癒早期段階から重要な役割を果たす¹¹⁾。また、細胞増殖期後期においても、インスリン様成長因子-1 insulin-like growth factor 1 (IGF-1)やトロンボスポンディン-1産生を促進することで、再上皮化に関与する¹²⁾。一方、VEGFはPDGF familyの一つであるが、主として血管内皮細胞に作用することが明らかとなっており、臨床応用が期待される。VEGFはPDGFと共に、血管内皮細胞だけでなく、平滑筋細胞にも作用し毛細血管の強度を増強することが明らかとなっている¹³⁾。

3) TGF- β

TGF- β は分子量約25kDaの2本鎖ポリペプチドで、 β 1から β 5までの5種類のアイソフォームの存在が知られている。このうち β 1から β 3の3種が創傷治癒に関係する。主として血小板から分泌されるが、マクロファージや線維芽細胞などからも産生される。TGF- β は当初線維芽細胞増殖促進作用を有する物質として発見されたが、作用濃度やターゲットとなる細胞の種類によって全く逆の作用を及ぼすことがある。また、線維芽細胞を活性化させることで、コラーゲン、フィブロネクチンやプロテオグリカンなどの細胞外基質産生を強力に促進する一方、上皮化を抑制する¹⁴⁻¹⁷⁾。TGF- β の細胞内シグナル伝達機構として、膜貫通型セリン/スレオニンキナーゼ受容体を介するSmad依存性シグナルが有名であるが、創傷治癒過程ではこれ以外のシグナル伝達系も関与する。

このほか、TGF- β は線維芽細胞の筋線維芽細胞への形質転換を促進する¹⁸⁾。PDGFでも同様の作用がみられるが、*in vitro*の検討ではTGF- β 存在下に線維芽細胞を培養することで、比較的早期に筋線維芽細胞のマーカーと考えられる α -SMAが陽性となる。さらに、この際b-FGFを添加すると、 α -SMA陽性細胞が減少することを見いだしており、これもb-FGFが及ぼす創傷治癒の質の改善の一端を担っていると考えている¹⁰⁾。

4) EGF

EGFは分子量約6kDaの一本鎖ポリペプチドであり、血小板、マクロファージ、上皮細胞、内皮細胞などにより産生され、皮膚のみでなくほぼ全ての上皮細胞や間葉系細胞の増殖を促進する。EGFあるいはヘパリン結合型(HB-EGF)がEGF受容体(EGFR)のリガンドとして作用する。表皮角化細胞においてケラチン1/16の発現を促進する^{19,20)}。さらに、慢性創傷辺縁部の表皮角化細胞においては、EGFR1の発

現は膜上でなく、細胞質内にあることが報告されており、上皮化遷延の一因と考えられている²¹⁾。このように将来の治療法として可能性を持つ蛋白であるが安定性に問題があるため、現在までのところその臨床応用に関しては否定的である。

5) TNF- α

TNF- α は分子量約17kDaの可溶性蛋白で、血中では約51kDaの三量体で存在し、マクロファージ、好中球などから産生される。IL-1、IL-6、PGE₂などの炎症メディエーターを産生することで炎症を惹起する強力なサイトカインである。濃度により作用は様々である。低濃度では他のサイトカイン誘導などを図るが、高濃度では細胞外基質関連蛋白産生抑制と分解促進に働く²²⁻²⁵⁾。また、慢性創傷では同様の作用を有するIL-1 β と共に高濃度で存在する^{26,27)}。つまり、慢性創傷においては、TNF- α を適正な濃度に保つことで創傷治癒が促進される可能性があり、新たな治療戦略となるのかもしれない。

6) IL-1

IL-1は分子量約17.5kDaの蛋白で、IL-1 α とIL-1 β の2種類が同定されている。何れも前駆体からプロセッシングにより成熟体となり、マクロファージ、好中球、単球、リンパ球など産生からされる。免疫細胞の強力な活性化因子であり、炎症を惹起する。慢性創傷ではTNF- α と同様の作用を有する。

7) このほかの増殖因子

このほかに創傷治癒に影響を及ぼすサイトカインとしてIGF-1や肝細胞増殖因子hepatocyte growth factor(HGF)、結合組織増殖因子connective tissue growth factor(CTGF)、IL-6、顆粒球単球コロニー刺激因子granulocyte macrophage colony-stimulating factor(GM-CSF)、colony-stimulating factor 1(CSF-1)、またケモカインとしてinterferon γ -inducible protein 10(IP-10)、macrophage chemo-attractant protein 1(MCP-1)、IL-8、growth-related oncogene α (GRO- α)などがあるが、臨床応用にはさらなる検討が必要であろう。また、線維芽細胞においては細胞増殖にはPDGFやFGFなどの「コンピテンス因子」とEGFやserumなどの「プログレッション因子」の両者が必要である。これはあたかも癌細胞の増殖システムのようなものであるが、細胞レベルでも複数の増殖因子が必須であることが明らかとなっている。この事実からも、各増殖因子において至適使用時期も存在すると考えられる。なお、以上に挙げた増殖因子の創傷治癒における作用時期をFig. 2に、急性創傷と慢性創傷における挙動の違いをTableにまとめた。

Table 主な増殖因子の概略と急性創傷・慢性創傷における挙動

名称	主な産生細胞	主な作用	急性創傷	慢性創傷
血小板由来増殖因子 (PDGF)	血小板, マクロファージ, 内皮細胞, 線維芽細胞, 上皮細胞	再上皮化, 細胞外基質形成とリモデリング	↑	↓
線維芽細胞増殖因子 (FGF)	マクロファージ, 線維芽細胞, 内皮細胞, 上皮細胞, 肥満細胞, 平滑筋細胞	肉芽形成, 再上皮化, 細胞外基質形成とリモデリング	↑	↓
形質転換因子 (TGF)	血小板, マクロファージ, リンパ球, 線維芽細胞, 上皮細胞	炎症, 肉芽形成, 再上皮化, 細胞外基質形成とリモデリング	↑	↓
上皮増殖因子 (EGF)	血小板, マクロファージ, 線維芽細胞	再上皮化	↑	↓
血管内皮細胞増殖因子 (VEGF)	単球, マクロファージ, 好中球, 内皮細胞, 線維芽細胞, 平滑筋細胞	肉芽形成	↑	↓
腫瘍壊死因子 (TNF)	マクロファージ, 好中球	炎症, 再上皮化	↑	↑
インターロイキン1 (IL-1)	マクロファージ, 好中球, 上皮細胞, 単球	炎症, 再上皮化	↑	↑
インターロイキン6 (IL-6)	マクロファージ, 好中球	炎症, 再上皮化	↑	↑

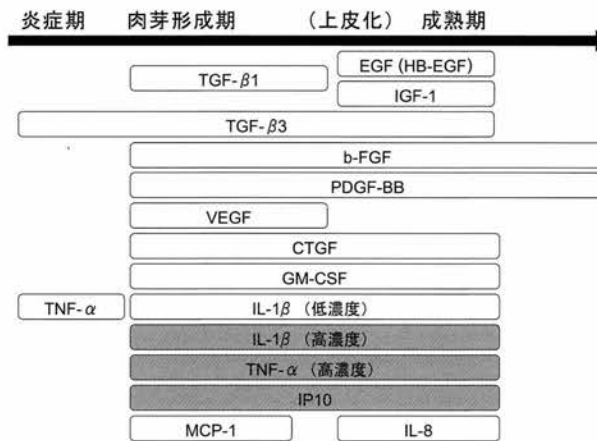


Fig. 2 増殖因子の創傷治癒過程における作用時期
白カラムは創傷治癒促進、灰カラムは創傷治癒抑制を示す

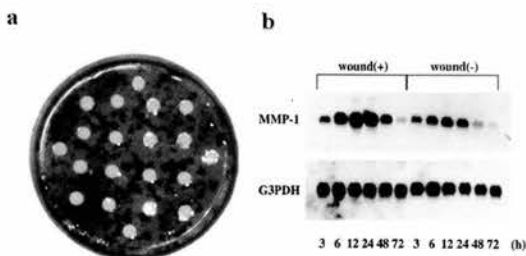


Fig. 3 アスコルビン酸2リン酸によるヒト線維芽細胞3次元培養を用いた創傷治癒モデル実験
a: 3次元培養により重層化した線維芽細胞層にトレパンで実験的創傷を作成した
b: 実験的創傷作成群と非作成群におけるMMP-1発現の経時の変化 ノーザンブロット法で検討したところ、実験的創傷作成群でより発現が亢進した

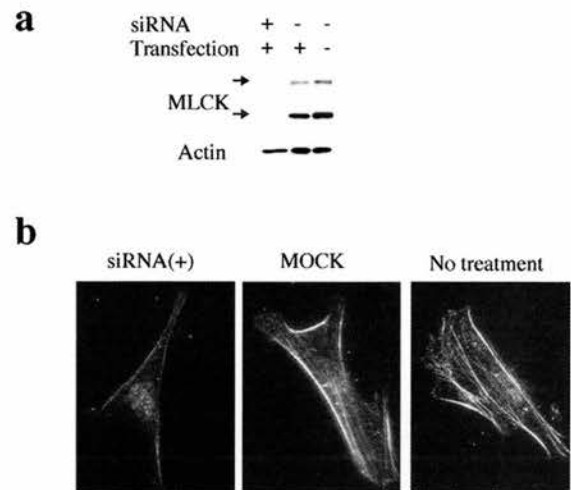


Fig. 4 正常人由来線維芽細胞に対するRNAi法を用いたミオシン軽鎖キナーゼ発現抑制
ミオシン軽鎖キナーゼ(MLCK)特異的siRNA導入によりMLCK発現はみられない (a: ウェスタンブロット法、b: 免疫染色所見)

D この他の要因

創傷治癒に関与する物質として、ビタミンC、亜鉛、銅などの関与が知られている。これらは主に全身的要因として注目されることが多いが、*in vitro*のデータでもアスコルビン酸がヒト線維芽細胞の細胞外基質産生を促進させることが明らかとなっている²⁸⁾。線維芽細胞を単層培養し、その上清中にアスコルビン酸を添加して培養すると、線維芽細胞は自ら細胞外基質関連蛋白を盛んに産生するようになり、重層構造を呈するようになる。この培養系は生化学的解析でもヒト真皮に近いものであることが明らかとなっており、創傷治癒学において優れた研究モデルとなる²⁸⁾。たとえば、本培養系にトレパンで孔を開け、創傷モデルを作成すると、早期にMMP-1が遺伝子レベルおよび蛋白レベルで増加しており、線維芽細胞が実験的創傷内に遊走する際に周囲でリモデリングが起こる機序が示唆される (Fig. 3)。

また、適切な酸素分圧も考慮すべきであり、低酸素下では線維芽細胞由来コラゲナーゼの増加がみられ、創傷治癒を遷延させる可能性が報告されている²⁹⁾。

5. 今後の創傷治癒学

近年の創傷治療のスタンダードである Moist wound healing は、滲出液の適切なコントロールを重視した概念であるが、臨床現場における増殖因子濃度のモニタリングによる治療は今後の課題である。創傷被覆材においてはこの観点からの基礎的検討がまだまだ不十分であり、滲出液のモニタリングによる不足蛋白の補充もしくは過剰蛋白の選択的除去が一步進んだ Moist wound healing であろう。簡便なスクリーニング法が開発されれば、臨床現場においても創傷管理が格段に容易となり、確実な治癒に結び付くと考えられる。幸い、研究室レベルでは創傷修復因子の主な蛋白については、モノクローナル抗体は勿論、ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) 法による蛋白測定キットも多数市販されており、臨床応用が期待される。

近年のバイオテクノロジーの発達により、リコンビナント蛋白が多量に得られる時代となり、今後臨床応用も格段に進んでくることが予想される。それ以外にも、drug delivery system (DDS) の発達により、今後は低分子蛋白による、細胞内シグナル伝達系に作用する薬剤も幅広い臨床応用が期待される。さらに幹細胞を用いた創傷治療も現実化しており、また恒常的に蛋白を供給もしくは除去するための遺伝子治療は優れた治療手段となる。著者らは cell line 化していないヒト線維芽細胞に対する RNAi 法を世界で最初に報告した (Fig. 4) が、同法は現在肝炎治療に大きな成果を上げている³⁰⁾。

創傷治癒学は臨床に直結する研究分野であり、その興味は尽きることがない。

謝 辞

本総説執筆にあたり御指導頂きました群馬大学大学院医学系研究科准教授 田村敦志先生、研究グループの横山洋子先生、曾我部陽子先生、周東朋子先生、石淵裕久先生、上原顕仁先生、増殖因子に関する助言を頂いた東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻創傷看護学分野 内藤亜由美先生および群馬大学医学部附属病院長兼皮膚科学教授 石川 治先生に深謝いたします。

参考文献

- 1) 安部正敏：褥瘡の発症機序—全身的要因。病棟・在宅での褥瘡対策ハンドブック，石川 治編集，中外医学社，東京，3-10頁，2005。
- 2) Abe M, Yokoyama Y, Amano H, et al.: Effect of activated human mast cells and mast cell-derived mediators on proliferation, type I collagen production and glycosaminoglycans synthesis by human dermal fibroblasts. *Eur J Dermatol* 12: 340-346, 2002.
- 3) Abe M, Ho CH, Kamm KE, et al.: Different molecular motors mediate PDGF and LPA-stimulated floating collagen matrix contraction. *J Biol Chem* 278: 47707-47712, 2003.
- 4) Abe M, Kan C, Zaw KK, et al.: Induction of matrix metalloproteinase-1 in *in vitro* experimental wound model using a novel three-dimensional culture system. *Eur J Dermatol* 11: 112-116, 2001.
- 5) Sogabe Y, Abe M, Yokoyama Y, et al.: Basic fibroblast growth factor stimulates human keratinocyte motility by Rac activation. *Wound Repair Regen* 14: 457-462, 2006.
- 6) Grellner W, Georg T, Wilske J: Quantitative analysis of proinflammatory cytokines (IL-1beta, IL-6, TNF-alpha) in human skin wounds. *Forensic Sci Int* 113: 251-264, 2000.
- 7) Di Vita G, Patti R, D'Agostino P, et al.: Cytokines and growth factors in wound drainage fluid from patients undergoing incisional hernia repair. *Wound Repair Regen* 14: 259-264, 2006.
- 8) Abe M, Sogabe Y, Syuto T, et al.: Evidence that PI3K, Rac, Rho, and Rho kinase are involved in basic fibroblast growth factor-stimulated fibroblast-collagen matrix contraction. *J Cell Biochem* 102: 1290-1299, 2007.
- 9) Makino T, Jinnin M, Muchemwa FC, et al.: Basic

- fibroblast growth factor stimulates the proliferation of human dermal fibroblasts via the ERK1/2 and JNK pathways. *Br J Dermatol* 162: 717-723, 2009.
- 10) Abe M, Yokoyama Y, Syuto T et al: submitted.
 - 11) Jinnin M, Ihn H, Mimura Y, et al.: Regulation of fibrogenic/fibrolytic genes by platelet-derived growth factor C, a novel growth factor, in human dermal fibroblasts. *J Cell Physiol* 202: 510-517, 2005.
 - 12) Rabhi-Sabile S, Pidard D, Lawler J, et al.: Proteolysis of thrombospondin during cathepsin-G-induced platelet aggregation: functional role of the 165-kDa carboxy-terminal fragment. *FEBS Lett* 386: 82-86, 1996.
 - 13) Waltenberger J, Claesson-Welsh L, Siegbahn A, et al.: Different signal transduction properties of KDR and Flt1, two receptors for vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 269: 26988-26995, 1994.
 - 14) Goldberg MT, Han YP, Yan C, Shaw MC, et al.: TNF-alpha suppresses alpha-smooth muscle actin expression in human dermal fibroblasts: an implication for abnormal wound healing. *J Invest Dermatol* 127: 2645-2655, 2007.
 - 15) Greenwel P, Inagaki Y, Hu W, Walsh M, et al.: Sp1 is required for the early response of alpha2(I) collagen to transforming growth factor-beta1. *J Biol Chem* 272: 19738-19745, 1997.
 - 16) Mauviel A, Chung KY, Agarwal A, et al.: Cell-specific induction of distinct oncogenes of the Jun family is responsible for differential regulation of collagenase gene expression by transforming growth factor-beta in fibroblasts and keratinocytes. *J Biol Chem* 271: 10917-10923, 1996.
 - 17) Papakonstantinou E, Aletras AJ, Roth M, et al.: Hypoxia modulates the effects of transforming growth factor-beta isoforms on matrix-formation by primary human lung fibroblasts. *Cytokine* 24: 25-35, 2003.
 - 18) Grinnell F, Ho CH: Transforming growth factor beta stimulates fibroblast-collagen matrix contraction by different mechanisms in mechanically loaded and unloaded matrices. *Exp Cell Res* 273: 248-255, 2002.
 - 19) Jiang CK, Magnaldo T, Ohtsuki M, et al.: Epidermal growth factor and transforming growth factor alpha specifically induce the activation- and hyperproliferation-associated keratins 6 and 16. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 6786-6786, 1993.
 - 20) White LA, Mitchell TI, Brinckerhoff CE. : Transforming growth factor beta inhibitory element in the rabbit matrix metalloproteinase-1 (collagenase-1) gene functions as a repressor of constitutive transcription. *Biochim Biophys Acta* 1490: 259-268, 2000.
 - 21) Brem H, Stojadinovic O, Diegelmann RF, et al.: Molecular markers in patients with chronic wounds to guide surgical debridement. *Mol Med* 13: 30-39, 2007.
 - 22) Unemori EN, Hibbs MS, Amento EP. Constitutive expression of a 92-kD gelatinase (type V collagenase) by rheumatoid synovial fibroblasts and its induction in normal human fibroblasts by inflammatory cytokines. *J Clin Invest* 88: 1656-1662, 1991.
 - 23) Agren MS, Taplin CJ, Woessner JF Jr, et al.: Collagenase in wound healing: effect of wound age and type. *J Invest Dermatol* 99: 709-714, 1992.
 - 24) Rawdanowicz TJ, Hampton AL, Nagase H, et al.: Matrix metalloproteinase production by cultured human endometrial stromal cells: identification of interstitial collagenase, gelatinase-A, gelatinase-B, and stromelysin-1 and their differential regulation by interleukin-1 alpha and tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Endocrinol Metab* 79: 530-536, 1994.
 - 25) So T, Ito A, Sato T, Mori Y, et al.: Tumor necrosis factor-alpha stimulates the biosynthesis of matrix metalloproteinases and plasminogen activator in cultured human chorionic cells. *Biol Reprod* 46: 772-778, 1992.
 - 26) Tarnuzzer RW, Schultz GS. Biochemical analysis of acute and chronic wound environments. *Wound Repair Regen* 4: 321-325, 1996.
 - 27) Wallace HJ, Stacey MC. Levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF receptors in chronic venous leg ulcers: correlations to healing status. *J Invest Dermatol* 110: 292-296, 1998.
 - 28) Ishikawa O, Kondo A, Okada K, et al: Morphological and biochemical analyses on fibroblasts and self-produced collagens in a novel three-dimensional culture. *Br J Dermatol* 136: 6-11, 1997 .
 - 29) Kan C, Abe M, Yamanaka M, et al: Hypoxia-induced increase of matrix metalloproteinase-1 synthesis is not restored by reoxygenation in a three-dimensional culture of human dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci* 32: 75-82, 2003.
 - 30) Ishibuchi H, Abe M, Yokoyama Y, et al: Induction of matrix metalloproteinase-1 by small interfering RNA targeting connective tissue growth factor in dermal fibroblasts from patients with systemic sclerosis. *Exp Dermatol* 19: e111-116, 2010.

Cutaneous Wound Healing — Contribution of Growth Factors —

Masatoshi Abe, M.D.

Department of Dermatology, Gunma University Graduate School of Medicine,
3-39-22 Shouwamachi, Maebashi-shi, Gunma 371-8511, Japan

Wound healing remains a challenging clinical problem and correct, efficient wound management is essential. Considerable attention has been focused on wound care with an emphasis on new therapeutic approaches and development of technologies for acute and chronic wound management. Wound healing may be arbitrarily divided into four phases, coagulation and hemostasis, inflammation, proliferation, and remodeling.

This process involves the coordinated efforts of several cell types including keratinocytes, fibroblasts, endothelial cells, macrophages, and platelets as well as the extracellular matrix. The migration, infiltration, proliferation, and differentiation of these cells will culminate in an inflammatory response, the formation of new tissue and ultimately wound closure. This complex process is executed and regulated by an equally complex signaling network involving numerous growth factors, cytokines and chemokines. Of particular importance is the epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor beta (TGF- β), fibroblast growth factor (FGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet-derived growth factor (PDGF), connective tissue growth factor (CTGF), interleukin (IL)-1 and tumor necrosis factor (TNF)- α . Currently, human recombinant basic FGF is available for the treatment of non-healing skin ulcer in Japan. However, PDGF-BB has successfully completed randomized clinical trials in the United States. This review will focus on the specific roles of these growth factors and cytokines during the wound healing process.

Key words: wound healing, growth factors, moist wound healing fibroblast, chronic wound

Inhibitory Effect of Tranilast on Endothelial Proliferation and Angiogenesis

Tomoharu Kiyosawa, M.D., Ryuichi Yoshida, M.D., Satoshi Kubo, M.D.,
Yuki Sumi, M.D., Yuki Takabayashi, M.D., Katsuya Ishikawa, M.D.,
Megumi Takikawa, M.D., Shinichiro Nakamura, M.D., Takashi Domoto, M.D.,
Kaoru Sasaki, M.D., Satoshi Yanagibayashi, M.D., Ryuichi Azuma, M.D.,
Naoto Yamamoto, M.D.

Abstract : Tranilast is an approved antiallergic agent in Japan used to provide therapeutic benefits to patients with keloid and hypertrophic scars. We assume that tranilast affects not only fibroblasts but also the endothelium in scar tissue. We used enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to investigate the inhibitory effects of tranilast on the proliferation of endothelial cells and fibroblasts *in vitro*. In *in vivo* experiments using rats, cephalic-based flaps on the lower abdomen were elevated. Each flap was designed with arterial inflow, venous outflow, or integrated revascularization. The rats were divided into groups on the basis of whether or not they received tranilast. Second, 2 weeks after the first step, an additional caudally based flap was elevated continuing from the first flap. Third, 3 weeks after the second step, the ratio of the survival area to necrosis area in the caudally based flap was estimated. Tranilast inhibited cell proliferation in both endothelial cells and fibroblasts *in vitro*; however, the former was inhibited to a greater extent. Measurement of the survival area in skin flaps subjected to 3 types of blood flow exhibited quantified inhibitory evaluation *in vivo*. The skin flap experiment demonstrated the inhibitory effect of tranilast on new vein formation (15.2% decrease) and angiogenesis (15.9% decrease). These findings correspond with the inhibitory effect of tranilast on endothelial cells. The pharmacological action of tranilast on keloids or hypertrophic scar formation may have a greater influence on the endothelium than on fibroblasts. Tranilast may be used for other diseases associated with excess angiogenesis.

Tomoharu Kiyosawa, M.D., Ryuichi Yoshida, M.D., Satoshi Kubo, M.D., Yuki Sumi, M.D., Yuki Takabayashi, M.D., Katsuya Ishikawa, M.D., Megumi Takikawa, M.D., Shinichiro Nakamura, M.D., Takashi Domoto, M.D., Kaoru Sasaki, M.D., Satoshi Yanagibayashi, M.D., Ryuichi Azuma, M.D., Naoto Yamamoto, M.D.

: Skin Surgery:19(3); 127-132, 2010

Key Words : Tranilast, keloid, hypertrophic scar, revascularization, angiogenesis, endothelium, fibroblast

Tomoharu KIYOSAWA, M.D.
Ryuichi YOSHIDA, M.D.
Satoshi KUDO, M.D.
Yuki SUMI, M.D.
Yuki TAKABAYASHI, M.D.
Katsuya ISHIKAWA, M.D.
Megumi TAKIKAWA, M.D.
Shinichiro NAKAMURA, M.D.
Takashi DOMOTO, M.D.
Kaoru SASAKI, M.D.
Satoshi YANAGIBAYASHI, M.D.
Ryuichi AZUMA, M.D.
Naoto YAMAMOTO, M.D.

Department of Plastic Surgery, National Defense Medical College
3-2 Namiki, Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan
Received 18, Aug., 2010

Introduction

It is well known that *N*-(3,4-dimethoxycinnamoyl) anthranilic acid (tranilast) is an effective antiallergic drug and it improves conditions such as atopic dermatitis, rhinitis, and bronchial asthma¹⁾ by inhibiting the degranulation of or release of chemical mediators from mast cells^{2, 3)}. Tranilast was also found to inhibit the release of TGF- β 1 from fibroblasts⁴⁾. It also reduced the synthesis of type I and III collagen in cultured human skin fibroblasts⁵⁾. In Japan, oral administration of tranilast has been generally accepted as clinically useful for the relief of pain and itching of cicatricial lesions, although it is unknown whether tranilast has a pharmacologically direct or

indirect mode of action. Ishibashi⁶⁾ reported the improvement rating in 64 cases of keloid and hypertrophic scar, in which 61.1% of the cases were rated as “considerably remitted” or higher and 57.4%, as “useful.”

We assumed that tranilast affects not only fibroblasts but also the endothelium in scar tissue. Experimental studies of endothelial proliferation and angiogenesis in the presence of tranilast have been performed. The survival area was quantitatively assessed in tissue flaps on the basis of the formation of new blood vessels for preserved arterial inflow, preserved venous out flow, or for general revascularization.

Materials and methods

Drugs and cells

Normal human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) and neonatal normal human dermal fibroblasts (NHDF-Neo) were purchased from Kurabo Industries Ltd., Japan. Tranilast (*N*-(3,4-dimethoxycinnamoyl) anthranilic acid) was purchased from Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. (Matsumoto, Japan). The bromodeoxyuridine (BrdU) cell proliferation assay kit was obtained from Cosmo Bio Co. Ltd. (Tokyo, Japan). Dulbecco's modified Eagle's medium (D-MEM), fetal calf serum (FCS), and trypsin-EDTA were all purchased from Gibco BRL.

Estimation of the inhibitory effect of tranilast on the endothelium *in vitro*

After the first passage, the cell proliferation of HUVECs and NHDF-Neo was investigated *in vitro* using the BrdU cell proliferation assay kit. Cells were trypsinized (0.05% trypsin-EDTA) and plated at a density of 1000 cells/well in the wells of a 96-well plate containing D-MEM supplemented with 10% FCS. The culture media contained tranilast at concentrations of 0.1 mg/ml and 0.2 mg/ml. BrdU was added after the cells were incubated for 48 hours. Six hours later, the incorporation of BrdU into DNA was measured by photometric analysis using a microplate reader (Bio-Rad, Hercules, CA).

Animals

We purchased 24 adult male Wistar rats weighing 300–350g from Clea Japan Inc. (Tokyo, Japan). Rodent powdery diet was also purchased from Clea Japan. The rats were housed in a temperature-controlled room (25 °C) under a 12-hour light / 12-hour dark cycle. Water was provided ad libitum. The 12 rats in the drug-administered group were fed a diet containing 0.5% tranilast throughout the study period. On day 7 at 10 AM, blood samples were obtained from the tail vein of 6 of the 12 rats that were administered the drug. The blood samples were withdrawn under intraperitoneal transient anesthesia with

Nembutal and used for measuring the drug concentrations. All the animals were treated humanely and in compliance with the recommendation of the animal care committee of our medical school and in accordance with the guidance in Japan.

Estimation of the inhibitory effect of tranilast on angiogenesis *in vivo*

We evaluated the inhibitory effect of tranilast on angiogenesis at the junctional border and bottom of the skin flap of the lower abdomen in rats. All the surgical procedures were performed under general anesthesia induced by intraperitoneal injection of Nembutal (40mg/kg). Initially, a cephalic-based random pattern (both epigastric artery and vein ligated), arterial pattern (vein ligated), or venous pattern (artery ligated) flap was elevated on the lower abdomen of the rats. In each pattern group, rats were further divided into subgroups on the basis of whether or not they were administered tranilast (TR+ and TR– groups, respectively). Thus, the rats were divided into a total of 6 groups (random/TR+, random/TR–, arterial/TR+, arterial/TR–, venous/TR+, and venous/TR–) (Fig. 1). Second, three weeks later, all of the rats underwent the additional elevation of a caudally-based second flap. Both the first and second flaps included the panniculus carnosus membrane. The second flap was accurately elevated with separation at the whole bottom and at the three borders except for the un-separated border continuing from the first flap. Therefore, the second flap was designed to receive its blood flow only through the first flap. Another two weeks later, the ratio of survival to necrosis areas in the second flap was estimated (Fig. 2). The survival area was determined by transferring the necrosis area onto a tracing paper, which was exactly proportional to the weight of the tissue; the necrotic area was then subtracted from the area of the second flap.

Statistical test

The Mann-Whitney U test was used to assess the significant differences of the inhibitory effect of tranilast on the endothelium in the *in vitro* cell proliferation assay. Bartlett's test was used to test the assumption of equal variance between the different groups in the *in vivo* experiment. After confirmation that the data were normally distributed, Fisher's protected least significant difference (Fisher's PLSD, two way-factor analysis of variance: ANOVA) was employed to evaluate the data. Probabilities of less than 0.01 *in vitro* and 0.05 *in vivo* were accepted as statistically significant.

Results

Inhibitory effect of tranilast on cell proliferation *in vitro*

Tranilast administration was found to inhibit the proliferation of both endothelial cells (HUVEC) and fibroblasts (NHDF-Neo) *in vitro*; however, HUVEC proliferation was inhibited to a significantly greater extent ($p < 0.01$; The Mann-Whitney U test). The proliferative ratios of endothelial cells were 44.5% and 10.6% of the ratios in fibroblasts at tranilast concentrations of 0.1 mg/ml and 0.2 mg/ml, respectively (Fig. 3).

Inhibitory effect of tranilast on angiogenesis *in vivo*

In the second skin flap experiment, partial necrosis was observed in all 6 groups. The average and its standard deviation of the survival in two groups that had different types of bait was 53.0% and 11.5% in the normal bait group, and 39.3% and 10.9% in the tranilast bait group, respectively. The statistical value (0.00724) of Bartlett's test was not greater than 6.63 ($P=0.01$) nor 3.84 ($P=0.05$) with 1 degree of freedom in chi-square distribution table. Likewise, the average and its standard deviation of the survival in the three types of blood flow was 41.7% and 12.1% in the random pattern group, 54.2% and

10.9% in the arterial pattern group, and 42.5% and 13.4% in the venous pattern group, respectively. The statistical value (0.0694) of Bartlett's test was not greater than 9.21 ($P=0.01$) nor 5.99 ($P=0.05$) with 2 degrees of freedom. Therefore, these data were presumed to be normally distributed, and therefore Fisher's PLSD could be employed for the parametric analysis. The ratio of the area of survival to the area of necrosis in the secondary flap with the random, arterial, and venous blood flow decreased in all the 3 drug groups upon administration of tranilast. The survival area in the secondary flap was the highest at 54.8% in the arterial/TR- group and the lowest at 28.8% in the random/TR+ group. Significant differences ($p < 0.05$; Fisher's PLSD) were observed between the TR+ and TR- groups in both the arterial (15.2% decrease) and random groups (15.9% decrease), but the difference between the TR+ and TR- groups nourished by venous blood flow was not statistically significant (9.5% decrease) (Fig. 4). The average concentration of tranilast in the blood was $62.4 \pm 9.04 \mu\text{g/ml}$.

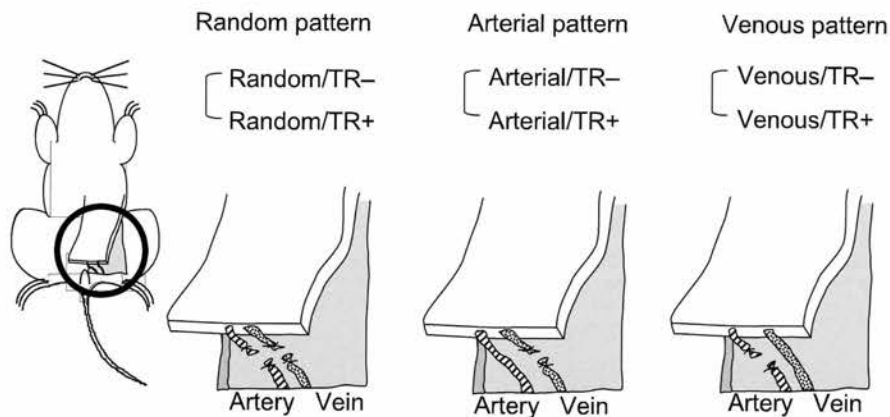


Fig. 1 Patterns of inferior epigastric vessels at the cephalic-based flap elevation. Random pattern: ligation of both epigastric artery and vein, arterial pattern: ligation of vein, and venous pattern: ligation of artery. TR+: oral tranilast administration and TR-: no tranilast administration. The rats were divided into 6 groups (random/TR+, random/TR-, arterial/TR+, arterial/TR-, venous/TR+, and venous/TR-).

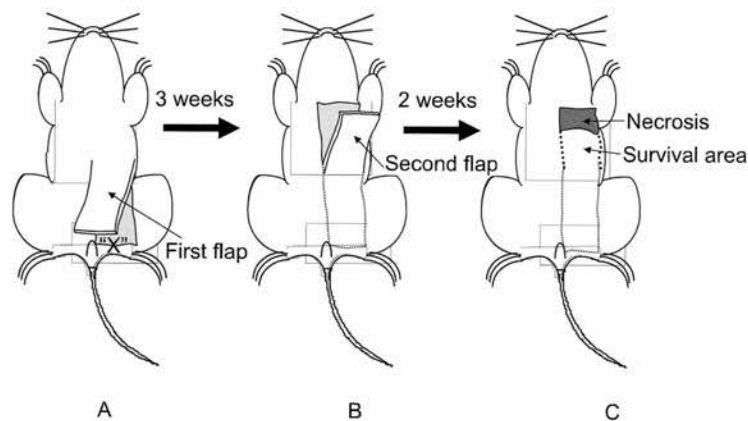


Fig. 2 A: Cephalic-based flap (first flap) elevation, followed by the 3 patterns of epigastric vessels presented in Figure 1, at the point of "X." B: Three weeks after A, caudally based flap (second flap) elevation continuing from the first flap. C: Two weeks after B, measurement of the ratio of survival area to necrosis area in the second flap.

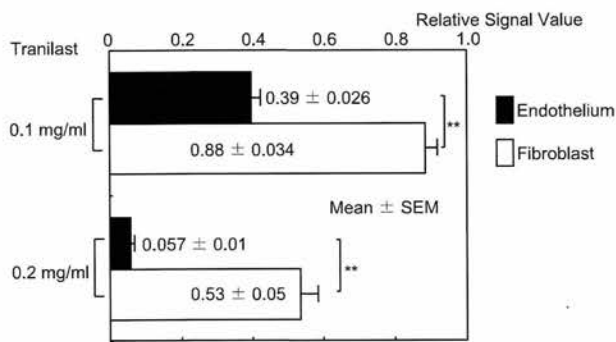


Fig. 3 *In vitro* cell proliferation assay using bromodeoxyuridine. The inhibitory effect of cell proliferation by tranilast was observed. Tranilast administration inhibited the proliferation of both endothelial cells (HUVECs) and fibroblasts (NHDF-Neo) *in vitro*; however, HUVEC proliferation was inhibited to a greater extent. Inhibition of endothelial cell proliferation was greater than that of fibroblast proliferation at tranilast concentrations of 0.1 mg/ml and 0.2 mg/ml (** $p < 0.01$, Mann-Whitney U test). SEM: Standard error of the mean.

Discussion

The detection of fibroblasts on routine histological analyses of keloids is unremarkable. Mitotic activity is not marked on early keloids and is very rare in mature lesions⁷. Keloids are characterized by abnormally broad, swollen, eosinophilic, interlacing collagen fibers with a glassy appearance that form the mass of the lesion. Various estimates of the frequency and activity of mast cells around keloid lesions have also been provided⁸. The release of mast cell granules is commonly associated with inflammation and fibrosis⁹.

Endogenous TGF- β 1 and VEGF promote angiogenesis¹⁰ in keloids. Erythema persists for a long period in these lesions because of abundant erythrocytes due to angiogenesis and vasodilatation. Development of keloid or hypertrophic scar results in angiogenesis accompanied with both arterial inflow and venous outflow. Keloid or hypertrophic scars appear dark red or erythematous, but atrophic scars appear pale because of the reduced number of vessels following the remodeling phase. The efficacy of compression therapy using sponge or silicone sheets may depend on circulatory deterioration.

The suppression of increases in cardiac collagen by tranilast results in the corresponding prevention of cardiac stiffness in rats¹¹. Tranilast inhibits the formation of keloid scarring by suppressing factors such as matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMPs), which are essential for tissue remodeling, from inflammatory cells¹².

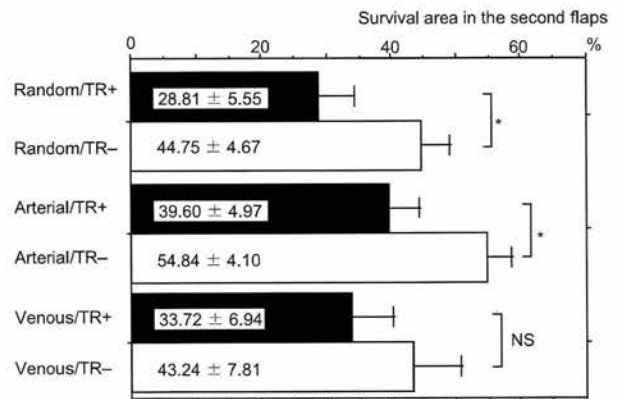


Fig. 4 The ratio of the survival area to the necrosis area in the second flap. Partial necrosis occurred in all the 6 groups. The ratio of the survival area to the necrosis area in the secondary flap in the random/TR+, arterial/TR+, and venous/TR+ groups was lower than that in the random/TR-, arterial/TR-, and venous/TR- groups, respectively. The survival area in the secondary flap was at the lowest value at 28.8% in the random/TR+ group and at the highest value at 54.8% in the arterial/TR- group. Significant differences (* $P < 0.05$, Fisher's PLSD) were observed between the TR+ and TR- groups in both the arterial and random flaps, but no significant differences were observed between the TR+ and TR- groups in the venous flaps. SEM: Standard error of the mean. NS: Not significant.

Meanwhile, the transdermal iontophoretic delivery of tranilast is a useful mode of treatment for keloid and hypertrophic scars, particularly for relieving the associated symptoms of pain and itching¹³. In cases of therapy for the antiproliferative effect of vessels, increasing the doses of tranilast by oral or topical administration would be a valuable consideration. In particular, cicatricial lesions such as keloids are so highly localized that the concentration of drug can be easily controlled.

Tranilast has been reported to arrest the cell cycle at the G0/G1 phase, and this may participate in the selective inhibition of cell proliferation without toxic effects. On the contrary, antiproliferating substances affecting the S phase and/or M phase of the cell cycle cause cell death¹⁴. There was no evidence of toxicity in fibroblasts treated with 300 μ mol/l tranilast for 48 hours. Further, neither the synthesis of noncollagen proteins nor the content of β -actin mRNA was affected by tranilast⁵. The molecular weight of tranilast is 327.34; in other words, 300 μ mol/l corresponds to approximately 0.1 mg/ml. There were significant difference in proliferation at the concentrations of 0.1 mg/ml and 0.2 mg/ml tranilast *in vitro*. Furthermore, in the *in vivo* experiment, the survival area of the flaps was suppressed at tranilast concentrations of 62.4 μ g/ml. This experimental concentration was 5 times higher in rats than in humans (wherein this value in humans is 12.6 μ g/ml through standard clinical use). Tranilast is clinically used as a standard treatment for allergic diseases, keloids, or hypertrophic scars.

It is difficult to clearly determine the inhibitory effect of this serum concentration on angiogenesis; nevertheless, the actual improvement in human cicatricial diseases may suggest that this concentration inhibits the formation of excess vessels in regular fibrosis.

Nahai¹⁵⁾ reported that revascularization of the gracilis musculocutaneous island flap model in the dog was then investigated, and the results indicated the revascularization to be adequate to maintain the viability of the experimental flap through the surrounding tissue for at least 8 days. The concept was applied to our experiment. Arteriogenesis is considered as a concept in angiogenesis in which an increase in the arterial blood supply improves the ischemic lesion. However, the concept of angiogenesis in which there is an increase in the venous return to improve the congestive lesion does not have a term to adequately describe it. The term "venogenesis" may be considered as a potential candidate to describe this concept.

In this study, the actual survival rate controlled by angiogenesis was quantitatively analyzed using designed experimental flaps. In both the random/TR+ and random/TR- group, 3 weeks after the first flap elevation with ligation of both the epigastric artery and vein, the second flap received blood flow exclusively through the first flap, which was nourished from the all new vessels in the healing scar of the margin and the underside. In other words, angiogenesis occurs, indicating that new dual functions of both arterial inflow and venous outflow are generated around the first flap in these random groups. Next, in both the arterial/TR+ and arterial/TR- groups, the epigastric artery remains intact in the first flap. The survival area of the second flap depends primarily on the venous outflow via the formation of new venous vessels in the scar of the first flap margin and the bottom surface. In other words, venous outflow was mainly generated and arterial inflow was scarce around the first flap. A significant decrease in the survival area for the second flap in the random (15.9% decrease) and arterial (15.2% decrease) groups administered tranilast demonstrated the suppressive effect of the drug on angiogenesis *in vivo*. Meanwhile, in both the venous/TR+ and venous/TR- groups, the epigastric vein in the first flap remained intact. The survival area of second flap depends primarily upon the arterial inflow generated via arteriogenesis in the scar of the margin and underside of the first flap. The survival area for the second flap did not significantly differ between the 2 venous groups; therefore, pure arteriogenesis may be slightly affected by the administration of the drug.

Chronic congestion is seldom clinically treated by angiogenesis, except in specific cases such as stasis ulcer in the lower leg. Congestion is occasionally present in the local or

microvascular free flap. The slight congestion in the local flap disappears gradually with the wound healing process, including angiogenesis. Microvascular anastomosis aimed at superdrainage¹⁶⁾ via the vein in the distal flap is one of the methods for relieving congestion.

Systemic autoimmune diseases, such as vasculitis and collagen diseases, are characterized by chronic inflammation. Zielonka¹⁷⁾ demonstrated the interrelationship between angiogenesis and chronic inflammation, and reported that sera from patients with collagen vascular diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and dermatomyositis all had significantly more angiogenesis than that observed in healthy subjects. In addition, treatment using immunoglobulin for antiangiogenesis has been reported in colorectal cancer¹⁸⁾, metastatic renal cell carcinoma¹⁹⁾, wet macular degeneration²⁰⁾, etc. These therapies are not commonly used because of the requirement of specific antibodies. Tranilast usually exhibits fewer side effects than antiangiogenic agents. Therefore, it may be of assistance for the inhibition of angiogenic diseases. In particular, the antiangiogenic effect of tranilast for tumor growth requires further investigation.

References

- 1) Koda A, Nagai H, Watanabe S, Yanagihara Y, Sakamoto K. Inhibition of hypersensitivity reactions by a new drug, N(3',4'-dimethoxycinnamoyl) anthranilic acid (N-5'). *J Allergy Clin Immunol* 1976; 57: 396-407.
- 2) Nishigaki T. Mast cell degranulation and its inhibition by an anti-allergic agent tranilast. An electron microscopic study. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1988; 55: 311-22.
- 3) Isaji M, Miyata H, Ajisawa Y, Takehana Y, Yoshimura N. Tranilast inhibits the proliferation, chemotaxis and tube formation of human microvascular endothelial cells *in vitro* and angiogenesis *in vivo*. *Br J Pharmacol* 1997; 122: 1061-6.
- 4) Suzawa H, Kikuchi S, Arai N, Koda A. The mechanism involved in the inhibitory action of tranilast on collagen biosynthesis of keloid fibroblasts. *Jpn J Pharmacol* 1992; 60: 91-6.
- 5) Yamada H, Tajima S, Nishikawa T, Murad S, Pinnell SR. Tranilast, a selective inhibitor of collagen synthesis in human skin fibroblasts. *J Biochem* 1994; 116: 892-7.
- 6) Ishibashi M, Harada S, Niimura, M, Kawashima M. Clinical study of tranilast for Keloid and Hypertrophic scar-Phase III Open Trial (In Japanese, English abstract). 1991; 7: 2829-39.
- 7) Mancini RE, Quaipe JV. Histogenesis of experimentally

- produced keloids. *J Invest Dermatol* 1962; 38: 143-81.
- 8) Robinson DW, Hamilton TR. Investigation into the role of heparin in proliferative tissue reactions. I. Increased heparin tolerance in patients with burns and keloids. *Surgery* 1953; 34: 470-81.
 - 9) Moyer KE, Siggers GC, Ehrlich HP. Mast cells promote fibroblast populated collagen lattice contraction through gap junction intercellular communication. *Wound Repair Regen* 2004; 12: 269-75.
 - 10) Fujiwara M, Muragaki Y, Ooshima A. Upregulation of transforming growth factor-beta1 and vascular endothelial growth factor in cultured keloid fibroblasts: relevance to angiogenic activity. *Arch Dermatol Res* 2005; 297: 161-9.
 - 11) Umemura K, Kikuchi S, Suzuki Y, Nakashima M. Inhibitory effect of tranilast on hypertrophic collagen production in the spontaneously hypertensive rat heart. *Jpn J Pharmacol* 1998; 78: 161-7.
 - 12) Shimizu T, Kanai K, Kyo Y, Asano K, Hisamitsu T, Suzaki H. Effect of tranilast on matrix metalloproteinase production from neutrophils in-vitro. *J Pharm Pharmacol* 2006; 58: 91-9.
 - 13) Shigeki S, Murakami T, Yata N, Ikuta Y. Treatment of keloid and hypertrophic scars by iontophoretic transdermal delivery of tranilast. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1997; 31: 151-8.
 - 14) Isaji M, Aruga N, Naito J, Miyata H. Inhibition by tranilast of collagen accumulation in hypersensitive granulomatous inflammation in vivo and of morphological changes and functions of fibroblasts in vitro. *Life Sci* 1994; 55: PL287-92.
 - 15) Nahai F, Mathes SJ: Experimental consideration, Clinical applications for muscle and musculocutaneous flaps. The C. V. Mosby Company, St. Louis, 1982, 138-49
 - 16) Chang H, Minn KW, Imanishi N, Minabe T, Nakajima H. Effect of venous superdrainage on a four-territory skin flap survival in rats. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119: 2046-51.
 - 17) Zielonka TM, Demkow U, Zycinska K, et al. Angiogenic activity of sera from patients with systemic autoimmune diseases in relation to clinical, radiological, and functional pulmonary status. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 Suppl 6: 791-800.
 - 18) Selvakumaran M, Yao KS, Feldman MD, O'Dwyer PJ. Antitumor effect of the angiogenesis inhibitor bevacizumab is dependent on susceptibility of tumors to hypoxia-induced apoptosis. *Biochem Pharmacol* 2008; 75: 627-38.
 - 19) Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 427-9.
 - 20) Bennett MD, Yee W, Bryan JS. Pegaptanib combined with intravitreal injection of moxifloxacin as treatment of wet macular degeneration. *Retina* 2008; 28: 976-80.

血管内皮細胞増殖と血管新生に対するトラニラストの抑制作用

清澤 智晴, 吉田 龍一, 久保 諭, 鷺見 友紀, 高林 勇気,
石川 勝也, 瀧川 恵美, 中村 真一郎, 堂本 隆志, 佐々木 薫,
柳林 聡, 東 隆一, 山本 直人

防衛医科大学校 形成外科

〒359-8513 埼玉県所沢市並木3-2

トラニラストはケロイドや肥厚性瘢痕にも有用であるとされている。今回は、プロモ-デオキシウリジンを用いた酵素免疫測定法で内皮細胞と線維芽細胞の増殖を測定した。またラットを使った実験で、トラニラスト投与群と、非投与群で血管新生の比較を行った。その結果、トラニラストによって酵素免疫測定法では、線維芽細胞増殖より内皮細胞増殖が抑制された。ラットの実験では瘢痕部の血管新生に依存する皮弁の壊死の状態から、トラニラストにより血管新生が抑制されていた。この結果、トラニラストは、ケロイドなどでは血管新生が抑制されることが一因で、また過剰な血管新生を及ぼすような病態や疾患に有効である可能性が示唆された。

キーワード：トラニラスト, ケロイド, 肥厚性瘢痕, 血管新生, 内皮細胞, 線維芽細胞

<治療>

上眼瞼広範囲全層欠損に対する再建の工夫 ～眼輪筋双茎皮弁と眼窩外側皮下茎皮弁を併用して～

門脇未来 勝野昌代 高木 正

要旨：上眼瞼広範囲全層欠損に対して、眉毛下に残存している上眼瞼皮膚を眼輪筋双茎皮弁として挙上し上眼瞼縁までスライドさせた後、同皮弁採取部を眼窩外側皮弁で再建した。眼瞼縁に連続した眼輪筋が温存され、さらに挙筋機能も再建できることから、整容面だけでなく、開閉瞼能といった機能性の面でも満足いく結果が得られた。同法は一次的に再建が可能であることから患者への負担も少なく、術式選択の上で有効な手段であると考えた。

門脇未来, 勝野昌代, 高木 正: Skin Surgery:19(3); 133-136, 2010

キーワード: 上眼瞼広範囲全層欠損, 眉毛下眼輪筋双茎皮弁, 眼窩外側皮弁, 硬口蓋粘膜, 一次的再建

はじめに

幅3/4以上に及ぶ上眼瞼の全層欠損の場合、従来からの再建法ではなかなか満足のゆく結果を得られず、時に醜型に悩まされることがある。われわれの施設では同様の欠損に対して、眉毛下の残存皮膚を利用した眼輪筋双茎皮弁と眼窩外側皮弁を併用し良好な結果を得たので報告する。

症 例

73歳女性。2006年頃より上眼瞼に小腫瘍が出現し、時折近医眼科にて圧出を試みられていたが、2008年初旬より急速に増大傾向を認め、同年2月当科紹介受診となる。

受診時上眼瞼縁結膜側に皸裂1/3に及ぶ黄色腫瘍を認め、生検にてSebacous carcinomaの診断であった(Fig.1)。

術 式

① 眉毛下眼輪筋双茎皮弁の挙上

肉眼的境界より10mmのマージンをとり腫瘍を切除後(Fig. 2, Fig. 6a), 切除断端より眼瞼前葉・後葉間を剝離。眉毛直下の横切開へとつなげ皮膚

眼輪筋双茎皮弁を作成する(Fig 3, Fig. 6b)。

② 眼窩外側皮弁の挙上

眉毛下眼輪筋皮弁採取部の欠損にほぼ一致する大きさで、眼窩外側皮弁をデザインし(Fig. 4), 顔面神経損傷に注意しながら、眼輪筋の手前まではSMAS上で皮弁を挙上する。

眼輪筋縁に到達以後は、眼輪筋上を眉毛下皮膚欠損部まで剝離し皮下トンネルを作成する。

③ 皮下弁とした眼窩外側皮弁を眉毛下の皮弁採取部に移動させ縫合する(Fig. 5, Fig. 6c)。

④ 腫瘍切除部眼瞼後葉の再建

硬口蓋より後葉欠損サイズの粘膜を採取し、5-0バイクリルにて残存する後葉断端(眼瞼結膜)と移植硬口蓋粘膜を縫合する。挙筋腱膜断端を移植硬口蓋粘膜の中央部に縫着し、挙筋機能を再建する(Fig. 6d)。

考 察

幅3/4をこえる上眼瞼の欠損に対する縫縮は不可能とされ、さまざまな再建法の報告があり、各々が機能面・整容面の両立を図っている。上眼瞼再建時の重要点は、①開・閉瞼機能の温存または再獲得 ②開瞼時の自然な皸裂形態 ③再建皮膚のカラー・テクスチャーマッチ ④睫毛の再建 ⑤重瞼の再建などである。

今回われわれが行った方法では、眉毛直下の眼輪筋双茎皮弁を皸縁側へと移動させることで、皸縁に連続した眼輪筋が温存されスムーズかつ自然な閉瞼が可能である(Fig. 7)。さらに残存する後葉組織を移植硬口蓋

Kadowaki MIKI, M.D.
Katsuno MASAYO, M.D.
Takagi TADASHI, M.D.
住友病院 形成外科
〒530-0005 大阪府大阪市北区中之島5-3-20
受理 2010年8月24日

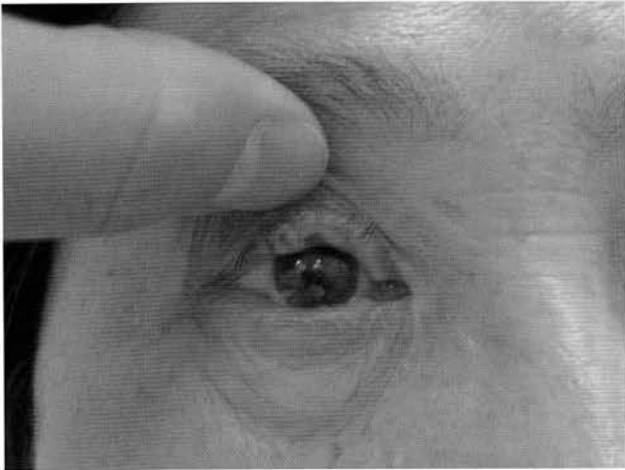


Fig. 1 Preoperative view. A 73-year-old woman had a tumor mass at the right upper eyelid.



Fig. 2 Design of skin incision.



Fig. 3 Full-thickness upper eyelid defect and design of bipedicle myocutaneous flap.

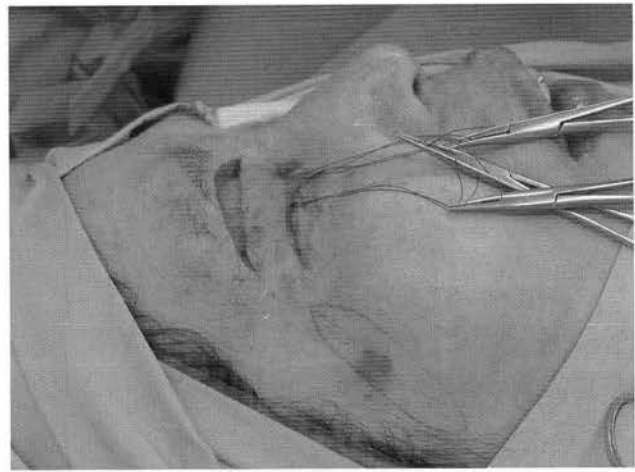


Fig. 4 The elevated bipedicle myocutaneous flap and design of lateral orbital flap.



Fig. 5 The lateral orbital flap was rotated.

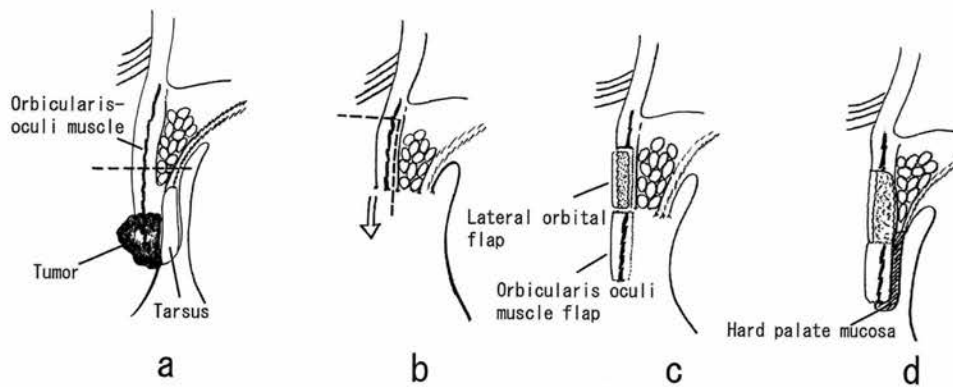


Fig. 6 a) Cross section showing the upper eyelid. b) Full-thickness upper eyelid defect and design of bipedicle orbicularis oculi muscle flap. c) Reconstruction of anterior lobe of upper eyelid using a bipedicle orbicularis oculi muscle flap and lateral orbital flap. d) Reconstruction of posterior lobe using hard palate mucosa.



Fig. 7 One year after surgery, the patient can open and close her eyelids.

粘膜に縫着し連続させることで、開眼運動も可能となった。さらに眉毛直下の皮膚を利用することで、上眼瞼に近いカラー・テクスチャーマッチが得られたと考える。また再建された挙筋機能と眉毛直下の軟らかい皮膚により、開眼時の瞼裂形態も自然なものとなり、整容的にも満足のゆく結果となった。

眼輪筋双頸皮弁を用いた上眼瞼の再建は Moschella¹⁾らの報告以降、 Patrinely²⁾ や Fujiwara³⁾ らによって工夫されたものが数多く発表されている。眼輪筋双頸皮弁を裏打ちする後葉再建組織として Fujiwaraらは硬口蓋粘膜組織を推奨しているが、同粘膜はその適度な硬さから粘膜としてだけでなく瞼板の代用組織としても有用である⁴⁾。眼輪筋皮弁採取部の欠損に対しては、植皮や何らかの局所皮弁を利用して覆う報告¹⁾はあるが、今回われわれが行った眼窩外側皮弁による報告は、渉猟し得た範囲では認められなかった。眼窩外側皮弁を

用いるメリットとして、頬部の皮膚を利用するため比較的薄く軟らかい組織が得られること、植皮のような色素沈着や拘縮のリスクが避けられこと、眉毛の偏位が起こらないといった点が挙げられる。

眼瞼縁の欠損に対して、眼窩外側皮弁のみで再建する報告も認められる^{5,6)}。しかし、今回の術式と比較すると、眼瞼縁に眼輪筋が存在するほうが、動かない眼窩外側皮弁を介しての閉眼運動よりも、より直接的でスムーズな閉眼が獲得できると考える。

また後葉再建時、硬口蓋粘膜に対する残存挙筋筋膜および Müller筋の縫着部位を、安静閉眼時において兎眼が出現しない程度に瞼縁へと近づけることで、挙筋力が強まり開眼機能も十分に再建できると考えている。

上眼瞼広範囲欠損の再建では Switch flap⁷⁾ が利用されることが多い。同法は欠損した上眼瞼を下眼瞼で再建するため、上眼瞼に近い性状の組織を用いた再建が

可能であり、欠損の大きさに応じて対応ができ、本法では不可能な一期的な睫毛の再建が可能であるといった長所を有する。一方、2期的な切り離し術が必要であり、切り離し術までの期間には角膜炎、結膜炎等の合併症を伴うことが多い。さらに、まれではあるが瘢痕拘縮による上眼瞼の醜型が発生した場合、次の決定的な修正術が無いことも問題であろう。

われわれの眼輪筋双茎皮弁を用いた再建の場合、再建瞼縁が連続した上眼瞼皮膚で再建できるため、Switch flapのように半円状に切り取られたところを再建組織で埋める必要がなく、瘢痕による求心性の拘縮変形をきたしにくいと考えている。本症例でも瘢痕の予防に関しては特に対策は行っておらず、術後1年以上が経過しているが瘢痕による変形や機能障害は認めていない。

まとめ

上眼瞼広範囲全層欠損に対して、眼輪筋双茎皮弁および眼窩外側皮弁を用いた再建を行った。同法はカラー・テクスチャーマッチに優れ、また開閉瞼機能も再建できることから、機能性・整容性共に満足のゆく結果が得られる。さらに一期的に施行可能な同法は患者のストレス軽減の点からも有利であると考えられる。

参考文献

- 1) Moschella F, Cordova A. Upper eyelid reconstruction with mucosa-lined bipedicle myocutaneous flaps. *Br J Plast Surg* 1995; 48: 294-299.
- 2) Patrinely JR, O'Neal KD, Kersten RC, Soparkar CN. Total upper eyelid reconstruction with mucosalized tarsal graft and overlying bipedicle flap. *Arch Ophthalmol.* 1999; 117(12): 1655-1661.
- 3) Masao Fujiwara. Upper Eyelid Reconstruction with a hard palate mucosa-lined bipedicle myocutaneous flap. *The journal of craniofacial surg* 2006 ;17(5):1011-1015
- 4) Cohen MS, Shorr N. Eyelid reconstruction with hard palate mucosa grafts. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1992; 8: 183-195
- 5) Yoshimura Y, Nakajima T, Yoneda K. Reconstruction of the entire upper eyelid area with a subcutaneous pedicle flap based on the orbicularis oculi muscle. *Plast Reconstr Surg* 1991; 88: 136-9
- 6) Junpei Miyamoto et al. Full-thickness reconstruction of the eyelid with rotation flap based on orbicularis oculi muscle and palatal mucosal graft: Long-term results in 12 cases. *J Plast Reconstr and Aesth Surg* 2008; 62(11): 1389-94
- 7) Mustarde JC. Repair and reconstruction in the orbital region. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1980; 130-151.

Reconstruction of Subtotal Full-thickness Upper Eyelid Defects Using a Bipedicle Skin-orbicularis Oculi Muscle Flap and Lateral Orbital Flap

Kadowaki Miki, M.D., Katsuno Masayo, M.D., Takagi Tadashi, M.D.

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Sumitomo Hospital
5-3-20 Nakanoshima, Kita-ku, Osaka-shi, Osaka, 530-0005, Japan

We treated a full-thickness upper eyelid defect, more than three-quarters of the width, with a bipedicle orbicularis oculi muscle flap and a lateral orbital flap. In this method, upper eyelid is reconstructed with skin just under the brow, and can result in good aesthetic outcome with regard to color and texture matches. The preservation of the functions of orbicularis oculi muscle and levator muscle permit the upper eyelid to open and close smoothly and naturally. These flaps can be raised in a single stage and free the patient from complications of second-stage procedures like a switch flap.

Key words: full thickness upper eyelid defect, bipedicle orbicularis oculi muscle flap, lateral orbital flap, hard palate mucosa, single-stage reconstruction

<症例>

陰茎絞扼症 —金属製リングおよび陰圧式勃起補助器具による各1例—

堂本隆志 遠藤隆志 富樫真二 足立孝二 関堂 充

要旨：陰茎絞扼症の2例を報告する。症例1は48歳男性、金属製リングによる陰茎絞扼症に伴う陰茎皮膚壊死を主訴に当科を受診した。壊死組織をデブリドマンし左大腿から陰茎に分層植皮を施行した。亀頭の皮膚欠損部は術後2ヵ月で上皮化した。症例2は53歳男性、陰圧式勃起補助器具により陰茎絞扼症をきたした。陰茎は尿道皮膚瘻と皮膚潰瘍をきたし腫脹していた。創部をデブリドマンし、尿道皮膚瘻を周囲の瘻痕組織をhinge flapとして用い一期的に閉鎖した。本症は原因となる絞扼物が硬性か軟性かで2つに分けられる。硬性絞扼物は内径が変化しないが軟性絞扼物は内径が変化して持続的に絞扼部を圧迫し続けるため尿道皮膚瘻などのより重症の合併症を引き起こしやすく、自験例でも同様であった。

堂本隆志, 遠藤隆志, 富樫真二, 足立孝二, 関堂 充: Skin Surgery:19(3); 137-141, 2010

キーワード: 陰茎絞扼症, 軟性絞扼物, 硬性絞扼物, 皮膚壊死, 尿道皮膚瘻

はじめに

陰茎絞扼症とは異物などにより陰茎が全周性に絞扼することで起こる種々の症状を呈する疾患である¹⁾。局所の血流不全によるうっ血、腫脹をはじめ時に皮膚壊死など重篤な合併症を伴う²⁾。本邦では1906年の佐藤らの報告以来100例あまりが報告されている³⁾。陰茎絞扼症の原因となる絞扼物は硬性、軟性の2種類に分類される。合併症の重症度、発生頻度は各絞扼物で特徴的な傾向を持つ。今回われわれは硬性および軟性の各絞扼物により陰茎絞扼症を生じその結果皮膚壊死、陰茎不全断裂に至った2症例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症例1

患者: 48歳, 男性。

家族歴, 既往歴: 特記事項なし。

現病歴: 自慰目的で陰茎基部に金属製リングをはめた。その後徐々に陰茎のうっ血、腫脹が増悪し排尿困

難となったため1週間後近医受診した。救急隊によりリングは切断され、近医で保存的治療を5週間施行されたが皮膚壊死が著明となったために当科を紹介された。初診時現症: 冠状溝から陰茎基部までの皮膚が全周性に黒色壊死組織で覆われており、亀頭皮膚は壊死のため皮膚欠損創となっていた。創部に腫脹、感染徴候は認めなかった(Fig. 1a)。

術中所見および術後経過: 全身麻酔下に手術を行った。壊死組織は白膜にまで達していたのですべて除去した。その結果、陰茎海綿体および尿道海綿体は全周性に露出した。左大腿から12/1000インチで分層採皮し陰茎皮膚欠損部へ植皮術を施行した(Fig. 1b)。亀頭部の皮膚欠損については、知覚機能を保った状態で治療させたいという本人の希望が強かったため植皮はせず外用剤を塗布して保存的治療を行った。植皮はすべて生着し、亀頭部は冠状溝、尿道口より徐々に上皮化が進み術後2ヵ月で上皮化完了した(Fig. 1c)。術後10ヵ月時点で排尿、性交ともに違和感なく行えている。

症例2

患者: 53歳, 男性。

家族歴: 高血圧, 糖尿病。

既往歴: 高血圧, 糖尿病, 糖尿病性腎症で透析加療中である。

現病歴: 陰圧式勃起補助器具を装着したまま就寝した。翌朝同器具を外したが腫脹、うっ血が生じた。

Takashi DOMOTO, M.D.

Takashi ENDO, M.D.

Shinji TOGASHI, M.D.

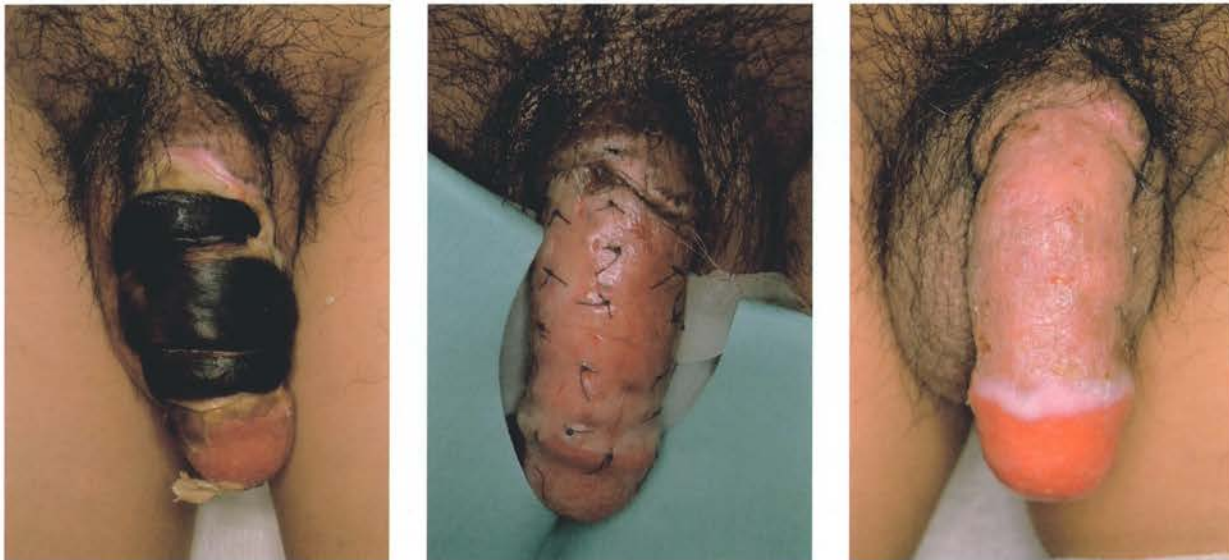
Koji ADACHI, M.D.

Mitsuru SEKIDO, M.D.

筑波大学附属病院形成外科

〒305-0005茨城県つくば市天久保2-1-1

受理 2010年5月20日



a. The penis is covered with circumferential black necrotic tissue, with epidermal detachment of the whole glans.

b. Split thickness graft taken from left thigh was performed.

c. Skin graft involved total engraftment. Damaged skin of the glans was epithelized over two months after surgery.

Fig. 1 Case 1. 48-year-old male.

他院泌尿器科を受診した後約2ヵ月間自宅で経過をみていたが創部の改善を認めず当科を受診した。

初診時現症：陰茎は冠状溝よりやや近位で絞扼が起き、陰茎海綿体の一部と尿道海綿体の一部を残すのみで全周性に皮膚潰瘍を形成していた。絞扼部位には尿道皮膚瘻を認め、瘻孔周囲の組織は癒着化していた。絞扼部より遠位の組織は著明な浮腫を伴ってかろうじて連続していた(Fig. 2a)。

術中所見および術後経過：全身麻酔下に潰瘍部にデブリドマンを行い創面を新鮮化した。尿道海綿体の一部と見られる著明な浮腫を来した組織は切除し、尿道皮膚瘻は周囲の癒着組織をhingeして閉鎖し、表面の皮膚を縫合閉鎖した(Fig. 2b, c)。陰茎遠位部は壊死に至らなかったが、術後7日目で尿道皮膚瘻が再発し術後6ヵ月の時点で残存している(Fig. 2d, e)。

考 察

陰茎絞扼症は陰茎が種々の異物により全周性に圧迫されて生じる。局所の循環障害から浮腫、腫脹、疼痛をきたし、高度な場合には壊死、尿道瘻などの合併症が生じる比較的にまれな疾患である²⁾。1755年のGaultierによるものが最初の報告とされている¹⁾。本邦では1906年の佐藤の報告が最初であり³⁾、重村らが2003年に101例を報告している²⁾。これにわれわれの検索しえた13例の報告を加え現在までに114例の報告がなされていると考えられた。本疾患の臨床的特徴、すなわち発症年齢、絞扼期間、絞扼物の考察は1999年古瀬ら⁴⁾

が88例の解析を行っており、その後検索しえた報告を追加したが年齢分布、絞扼期間は変わらず、それぞれ5歳～90歳、1時間～13年間に分布していた。

動機は悪戯が最も多く、ついで自慰、勃起力増強目的が多い⁵⁾。またその一方で、小児の夜尿症防止や高齢者、痴呆症患者の尿失禁防止目的に自身または他者から絞扼された症例も報告されている(Table 1)⁵⁾。自験例では症例1は自慰目的、症例2は勃起力増強目的であった。

本症の原因となる絞扼物は、その種類により硬性絞扼物と軟性絞扼物の2種類に大別される。

硬性絞扼物とは指輪、ナット、水道管、瓶、ペットボトルなどそれ自体に伸縮性を持たない円筒状の物質すなわち金属、ガラス、樹脂などからできた物質である。絞扼部の内径が一定であるため、それを越える径に対し絞扼力が作用する。絞扼物自体の形状は変わらないため皮膚損傷は絞扼物の直下に絞扼と同範囲に生じることが多い。

軟性絞扼物とは輪ゴム、糸、毛髪など紐状の物質であり、陰茎を縛ることで絞扼が起こる。絞扼部の内径が一定ではなく、持続的に絞扼力が作用する。このため絞扼物はしばしば潰瘍を形成しながら全周性、線状に埋没して重篤となり発見が遅れやすい。

自験例では硬性絞扼物による症例1では皮膚壊死は認められたものの海綿体の損傷には至らなかった。一方軟性絞扼物による症例2では全周性の潰瘍を形成し、特に陰茎下面、すなわち尿道海綿体への損傷が大きく尿道皮膚瘻を形成しておりより重篤であった。これら

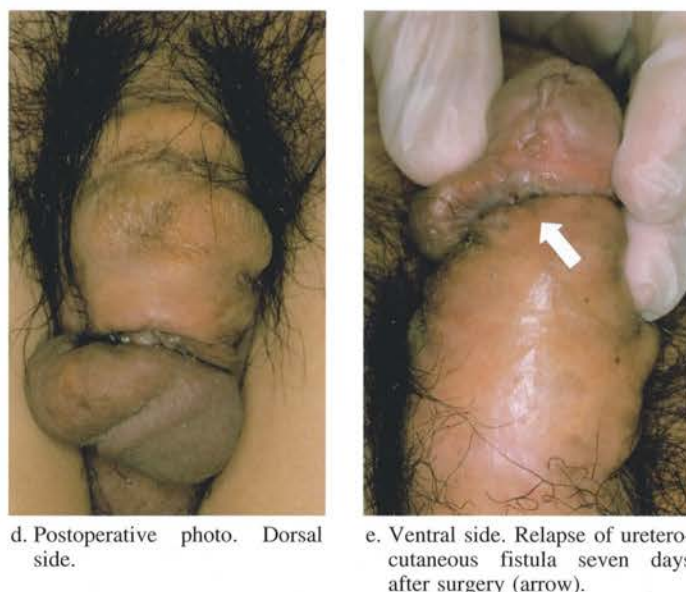


Fig. 2 Case 2. 53-year-old male.

Table 1 Causes of penile strangulation reported in Japan

Fun	39	39%
Sexual gratification	25	24.8%
Treatment	15	14.9%
Superstition	1	1.0%
Unknown	21	20.8%
Total	101	

Table 2 Complications in 116 cases of penile strangulation reported in Japan

	Complications(%)	Urethral fistula	Necrotic glans	Epithelial necrosis	Penile amputation	Urethral stenosis	Blood poisoning	Renal failure
Hard strangulation material	12/63(19.0)	2	0	10	0	0	0	0
Soft strangulation material	32/46(69.6)	15	4	6	4	1	1	1
Unknown	1/7(14.3)	1	0	0	0	0	0	0
Total	45/116 (38.8)	18	4	16	4	1	1	1

の症状の違いは陰茎の解剖学的特徴からも説明できる。陰茎には陰茎海綿体と尿道海綿体の2つの海綿体がある。ともに硬い白膜で被覆されているため、これをこえて絞扼が進むことは比較的にまれであるが、尿道海綿体は陰茎海綿体に比べ容量が小さくその中央に尿道が通る管腔構造であるため、その中央に動脈が通る陰茎海綿体に比べ損傷を受けやすい。陰茎は表層と深層では血液供給源が異なる。表層の陰茎皮膚は、外陰部動脈から分枝する浅陰茎動脈および内陰部動脈を親動脈とした陰茎背動脈の支配を受ける⁶⁾。一方、深層の陰茎海綿体、尿道海綿体は内陰部動脈から分枝した深陰茎動脈より血液の供給を受ける。後述する合併症報告に皮膚壊死の発生率が高かったのは、より浅層にある浅陰茎動脈および陰茎背動脈が損傷されやすいからと考えられた。

2003年の重村ら²⁾による報告にその後われわれの検索しえた症例と自験例を加えた合併症をTable2に示す。合併症の発生率は硬性物が63件中12件(19.0%)、軟性物が46件中32件(69.6%)と軟性物が著明に多かった。また合併症の内容に関しても、硬性物では比較的軽度といえる皮膚壊死が多かったのに対し、軟性物では皮膚壊死に加えて尿道瘻、亀頭壊死、陰茎切断など重度の合併症の比率が高い^{7,8)}。自験例でも軟性物による症例2では尿道海綿体の損傷とその結果としての尿道瘻という重度の合併症を認めており、前述の軟性絞扼物による合併症の特徴と一致している。

治療としては原因となっている絞扼物の除去が第一である^{9,10)}。硬性絞扼物の除去にはハンマー、グラインダーなども用いられているが最も使用報告が多かったのは歯科用のエアタービンであった¹¹⁾。それに比較し軟性絞扼物は除去の前にその存在を発見するのが困難なことが多い。持続的に深部へと埋没していくことに加え、高齢者の排尿管理を動機としている場合には患者本人が絞扼したことを忘れてしまっている点も発見の遅れる要因と考えられる⁵⁾。症例1では当院受診時すでに絞扼物は除去されていたため除去法は不明であるが、症例2では陰茎に埋没し食い込んだゴムを発見、切断している。

陰茎の皮膚壊死に対する治療としては、壊死組織が

すべて無くなるまでデブリドマンした後に分層植皮、メッシュ植皮などを行うことで良好な結果が報告されている¹²⁾。症例1では分層植皮にて被覆し良好な結果を得たが症例2では尿道瘻が残存し、難治であった。

まとめ

皮膚壊死、尿道瘻などの合併症を伴った陰茎絞扼物の2例を経験した。内径の変わらない硬性絞扼物に比べ軟性絞扼物では全周性で持続的に絞扼力が作用するためより高頻度かつ重篤な合併症が起きやすいと考えられた。

参考文献

- 1) Hoffman, H. A. and Colby, F. H.: Incarceration of the penis. *J. Urol.* 54: 391~399, 1945.
- 2) 重村克巳: 金属リングによる陰茎絞扼症の1例。西日泌尿, 65: 601~603, 2003
- 3) 佐藤恒祐: 陰茎絞扼症の1例。順天堂医事研究会雑誌398: 152, 1906
- 4) 古瀬 洋: 建築用銅製ナットによる陰茎絞扼症の1例。泌尿器外科, 12: 685~687, 1999
- 5) 貫井昭徳: 陰茎絞扼症の3例。西日泌尿, 64: 569~571, 2002
- 6) 丹治 進: 陰茎切断・陰茎再接着術の要点。臨泌, 59: 95~105, 2005
- 7) 上井崇智: 尿道瘻を形成した陰茎絞扼症。臨泌, 54: 633~635, 2000
- 8) 森下直由: 陰茎絞扼合併症と思われる陰茎海綿体完全断裂と尿道瘻の1再建手術例。西日泌尿, 55: 1463~1465, 1993
- 9) 池内幸一: 陰茎絞扼症の1例。西日泌尿, 55: 1736~1738, 1993
- 10) 奥村昌央: 金属リングによる陰茎絞扼症の1例。泌尿器要, 39: 1179~1181, 1993
- 11) 沖原宏治: ローターカッターを用いた陰茎絞扼症の1例。泌尿器外科, 15: 579~582, 2002
- 12) 福岡明久: 陰茎絞扼症による皮膚壊死に対してメッシュ植皮術を施行した1例。泌尿器要, 48: 659~661, 2002

Two Cases of Strangulation of the Penis

Takashi Domoto, M.D., Takashi Endo, M.D., Shinji Togashi, M.D.,
Koji Adachi, M.D., Mitsuru Sekido, M.D.
Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Tsukuba University Hospital
2-1-1 Amakubo, Tsukuba-shi, Ibaraki, 305-0005, Japan

We would like to report on two cases of strangulation of the penis. Case 1 is a 48-year-old male. He visited this department with necrosis of the penile skin due to strangulation of penis caused by a metal ring. The necrotic tissue of the penis was debrided and a split thickness graft taken from the left thigh was performed. The damaged skin of the glans was epithelized over 2 months after surgery. Case 2 is a 53-year-old man with strangulation of penis due to a rubber band of a vacuum constriction device. The penis had ureterocutaneous fistula and cutaneous ulcer with swelling. The wound was debrided and the ureterocutaneous fistula was closed using the surrounding scar tissue as a hinge flap. The wound was temporarily closed. Strangulation of the penis can be divided into two types, depending on whether the cause of strangulation is soft or hard. Hard strangulation material includes metal, glass, and resin-made products, and soft strangulation material includes cord-like materials, such as rubber, string, and hair. Unlike hard strangulation materials that do not change in inner diameter, the inner diameter of soft strangulation materials changes, keeping a constant pressure on the wound. This tends to cause severe complications, such as ureterocutaneous fistula, as in this experimental case.

Key words: strangulation of the penis, metal, rubber, skin necrosis, ureterocutaneous fistula

<症例>

犬咬傷と人獣共通感染症

寺内雅美

要旨：犬咬傷は日常比較的良好に見られる外傷である。感染予防と適切な局所処置が必要であるが、皮膚外科専門医は不適切な処置により重大な結果を招いた症例の救済を経験することが多い。今回当科で経験した犬咬傷の統計的観察を行い、同時に今後増加が懸念される動物由来の感染症(人獣共通感染症)のうち、パストツレラ症、狂犬病、エキノコッカス症について略記した。

寺内雅美：Skin Surgery:19(3); 142-148, 2010

キーワード：犬咬傷，パストツレラ骨髄炎，人獣共通感染症

犬咬傷は日常診療で比較的良好に遭遇する外傷である。感染予防と丁寧な局所処置が必要であるが、不適切な初期治療により重大な結果に陥った後に皮膚外科を紹介されることを多くの皮膚外科医が経験していると思われる。今回1988年より2009年までの22年間に当科を受診した犬咬傷について検討を加えるとともに、今後増加が危惧される人獣共通感染症について若干の考察を加えて報告する。

統計的観察

1988年より2009年までの22年間に当科を受診した犬咬傷は51例であった(Table 1)。年度別では全体的に増加傾向にある事がわかる(Table 2)。年齢・性別では80%が女性であり、0から10歳までが11例21.4%を占めている(Table 3)。月別件数では4月から7月までで49%を占めている(Table 4)。受傷部位は顔面が33例64%を占め、手・指がそれに次いで多い(Table 5-a, b)。顔面の中では上嘴唇が13例25.4%、次いで頬が21.4%となっている(Table 6)。

治療法は洗浄のみが18例35.3%、洗浄後縫合が31.4%で両者を併せると86.7%になる(Table 7-a, b)。

このうち、犬口腔内常在菌であるパストツレラ感染による骨髄炎例を示す。

症例

初診時51歳女性。

主訴：左示指慢性皮膚潰瘍。

現病歴：2002年1月10日、近所の犬に噛まれて前医受診。縫合処置を受けるも創治癒が遅延したため、2002年3月12日当科紹介受診となる。患者によれば指伸筋腱断裂があり、絹糸で縫合されたという。

初診時現症：左示指DIP関節背側を中心に不良肉芽を伴った潰瘍を認め、末節は尺側に偏移していた(Fig. 1, 2)。

検査所見：レントゲン検査では中節骨末梢部に骨吸収像を認めた(Fig. 3, 4)。潰瘍部の細菌検査で*Pasteurella multocida* 1+, *Eikenella corrodens* 1+であった。

診断と治療：犬咬傷による骨髄炎と診断し、3月22日debridementを予定して3月19日術前検査を施行したところ、T-Bil 2.4 mg/dl, AST 589 IU/L, ALT 1185 IU/L, LDH 794 IU/L, ALP 399 IU/Lと著明な肝機能障害が発見されたため手術を延期し保存的療法を行い、42日目に潰瘍は治癒した。関節固定を勧めたが本人は希望しなかった。初診後約2年の状態と(Fig. 5, 6)、そのレントゲン所見である(Fig. 7, 8)。

考察

形成外科領域における犬咬傷の検討は多数報告されている。その中で小菌らの報告とわれわれの統計を比較すると、顔面の症例がわれわれのほうが多く、四肢が少ない¹⁾。これは当院では初期治療を主に整形外科が担当し、形成外科的処置が必要な場合や他院などよりの当科への紹介患者が多いためと思われる。また本邦における報告では女性に多いという点と、10歳代までが25%以上を占めるという点は共通である。小児の場合は犬の習性を知らない、警戒心が薄いなどが原因と思われる。

季節的発生頻度ではわれわれの症例では4月から7月までで50%を占めている。小菌らは暖かい季節に多い傾向があると述べ、藤岡らは4月から8月の間に70%

Masami TERAUCHI, M.D.
沼津市立病院形成外科
〒410-0302静岡県沼津市東権路春の木550
受理 2010年9月12日

Table 1 The patient total blown by the dog which visited the hospital from 1988 to 2009

	年齢	年	月	性	部位	顔面部位	損傷の程度	治療法
1	13	1990	9	M	前腕		皮膚欠損	経過観察後8日目に縫合
2	61	1992	10	F	下腿		皮下出血	洗浄
3	66	1994	7	F	手		挫創	洗浄・縫合
4	1	1994	4	M	顔面	頬	挫創	洗浄
5	72	1995	12	F	手		挫創	洗浄・縫合
6	10	1995	6	F	頸		挫創	洗浄・翌日縫合
7	26	1996	6	F	顔面	頬・上口唇・下口唇	挫創	縫合
8	4	1996	4	F	顔面	頬	挫創	洗浄
9	46	1996	11	F	顔面	鼻・上口唇	皮膚欠損	皮弁移植術
10	44	1996	7	M	顔面	右耳介	皮膚欠損	皮弁移植術
11	12	1996	8	F	下腿		挫創	洗浄・縫合
12	8	1996	10	F	顔面	頬	挫創	洗浄
13	67	1996	3	F	手		挫創	洗浄・縫合
14	28	1996	5	F	顔面	頬	挫創	洗浄
15	1	1997	11	F	顔面	上眼瞼	皮膚欠損	洗浄(他科)
16	3	1997	6	F	顔面	左耳介	挫創	洗浄
17	2	1997	12	M	顔面	上口唇	挫創	洗浄
18	29	1997	7	F	顔面	頬	挫創	洗浄
19	11	1998	3	F	顔面	上眼瞼・頬	挫創	洗浄・縫合
20	1	1998	10	F	顔面	頬	挫創	洗浄
21	51	1998	5	F	前腕		挫創	洗浄
22	38	1999	4	F	顔面	上口唇	挫創	洗浄・縫合
23	40	1999	7	F	顔面・拇指	上眼瞼・頬	挫創	縫合(他院)
24	26	1999	4	F	顔面	頬	挫創	縫合(他院)
25	31	1999	1	F	顔面	下眼瞼	挫創	縫合(前医)
26	2	2000	9	F	顔面	上眼瞼	挫創	縫合(他院)
27	71	2001	6	F	指		骨髓炎	断端形成術
28	57	2001	5	F	下腿		挫創	縫合(他科)
29	7	2001	9	F	顔面	上口唇	挫創	縫合
30	51	2002	2	F	指		骨髓炎	洗浄
31	78	2002	4	F	手		皮膚欠損	洗浄
32	63	2002	11	F	顔面	上口唇	挫創	洗浄
33	47	2002	7	F	顔面	上口唇	皮膚欠損	皮弁移植術
34	40	2002	2	M	顔面	下顎	挫創	洗浄
35	87	2002	5	F	前腕		皮膚欠損	経過観察後17日目に遊離植皮術
36	45	2002	4	F	大腿		皮膚欠損	洗浄
37	82	2002	7	M	手		皮膚欠損	洗浄・2日後に皮弁移植術
38	60	2003	1	M	肘		挫創	洗浄・縫合
39	30	2003	2	F	顔面	上口唇	挫創	洗浄
40	1	2003	3	M	顔面	頬	挫創	洗浄
41	62	2005	3	M	顔面	上口唇	組織欠損	皮弁移植術
42	37	2005	5	F	顔面	眼瞼	挫創	洗浄・縫合
43	21	2005	11	F	顔面	上口唇	挫創	洗浄・縫合
44	65	2007	1	M	顔面	上口唇	挫創	洗浄・縫合
45	2	2007	7	F	顔面	上口唇	挫創	洗浄・縫合
46	13	2007	8	M	顔面	口唇	挫創	洗浄・縫合
47	59	2008	1	M	顔面	下口唇	挫創	洗浄・縫合
48	29	2008	6	F	顔面	口唇	挫創	洗浄・縫合
49	49	2008	7	F	手		挫創	洗浄・縫合
50	49	2008	7	M	前腕		挫創	洗浄・縫合
51	55	2009	8	M	顔面	耳介	挫創	洗浄・縫合

Table 2 The generating number of cases by year

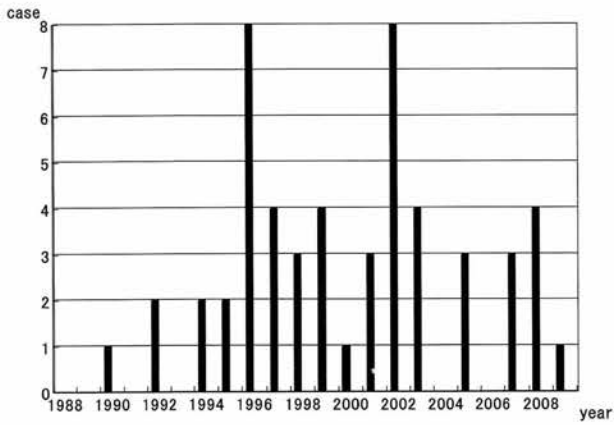


Table 3 The outbreak number according to age / the sex.

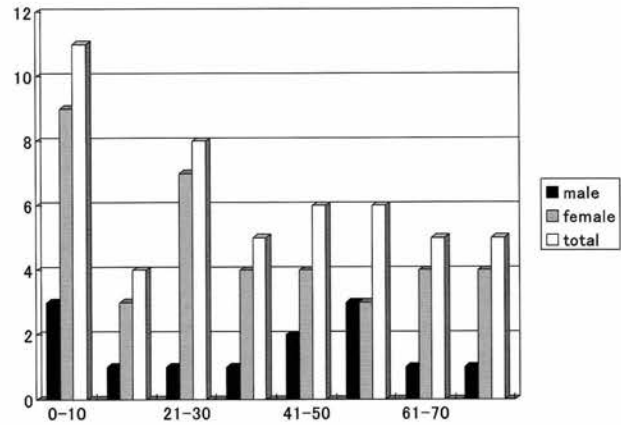


Table 4 Monthly generating number of cases.

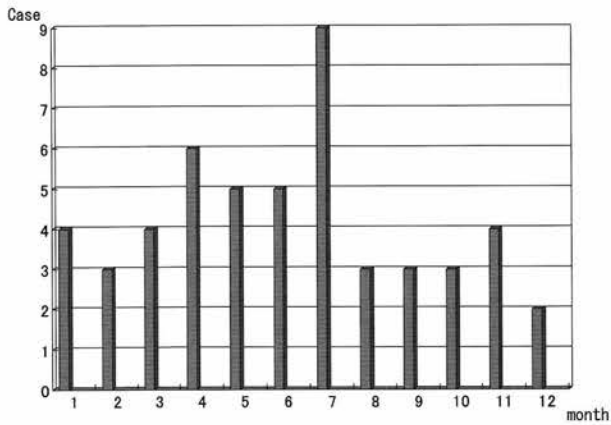


Table 5-a The outbreak number according to the part

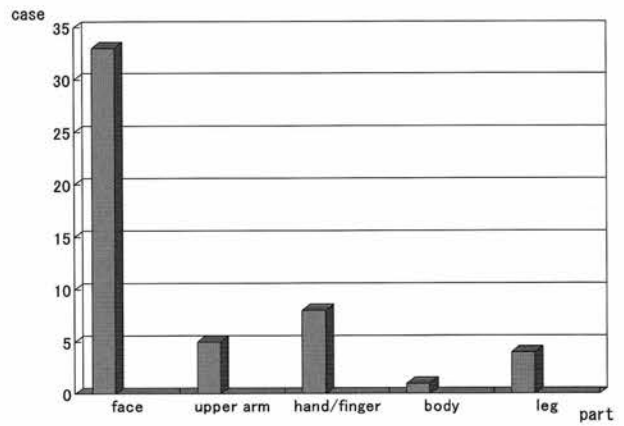


Table 6 The outbreak number according to the face part

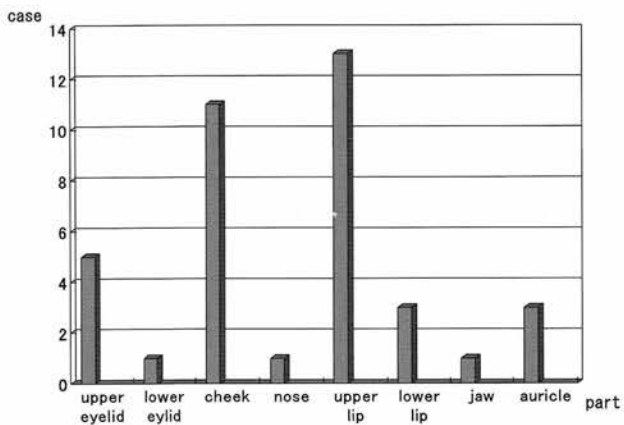


Table 5-b The outbreak number according to the part.

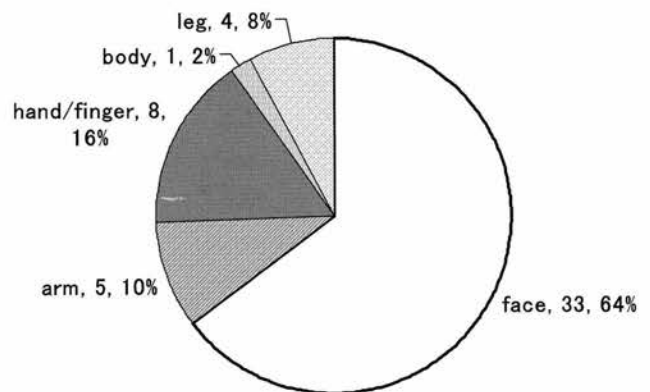
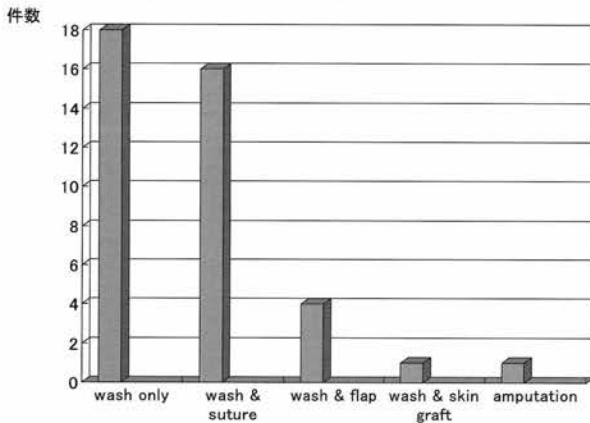


Table 7-a The outbreak number according to the treatment (except the other hospital treated)



を占めると述べている²⁾。大谷らは発生頻度では季節の変動はなく、室内飼育が増えているためと推察している³⁾。暖くなるに連れて犬の活動が活発になると同時に人の行動も活発になるため、接触する機会も増加するため犬咬傷の危険性も増加すると思われる。

犬咬傷の治療では破傷風をはじめ感染には最も注意しなければならない⁴⁾。そのため初期治療には十分な洗浄が必要で、多くの場合開放創とすべきであるといわれている。洗浄は外傷治療の基本であるが、一般には未だ十分に行われているとはいえない。幸い抗生物質の使用により通常の感染症は防御できているが、濫用により耐性菌の出現が問題になっている。

感染症について

21世紀は感染症の時代といわれている。従来征圧したと思われる結核やマラリアなどが抗生物質耐性菌の出現や高齢化による抵抗力低下等のため再び増加傾向となったいわゆる[再興感染症]や、AIDS等の従来存在しなかった[新興感染症]の出現により感染症の新たな展開が起こっている。

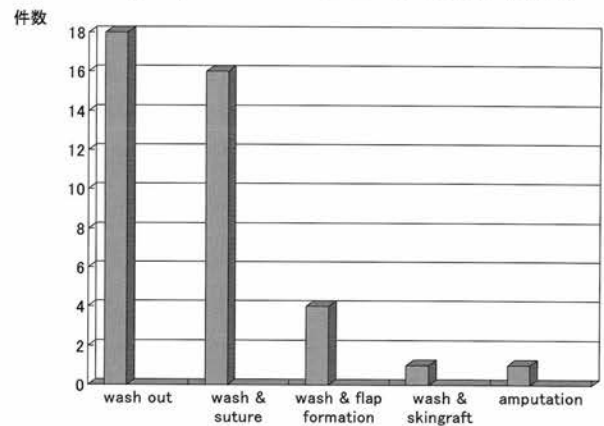
WHOによれば世界の年間総死亡は約5,400万人で感染症死は1,350万人と言われ、感染症死は1/4を占めている (URL: <http://www.who.int/immunization/topics/rabies/en/index.html>)⁵⁾。

また、人と動物の関係も変化し、鳥インフルエンザ(鶏)やSARS(ハクビシン)、BSE(肉牛)、エボラ出血熱(霊長類)など動物と関係する感染症も注目されてきた。従来は牧羊犬や番犬だった犬もペットや友人・家族の一員へと、人間との関係が変わったため犬由来の感染症も増加してきた⁶⁾。

人獣共通感染症 (zoonosis)

人獣共通感染症とは、人と脊椎動物とのあいだに自

Table 7-b The generating number of cases classified by cure (except for the case of another hospital treated)



然に移行する疾患および感染症(WHO)と定義される疾患で、前出のBSE、SARS、新型インフルエンザウイルス、エボラ出血熱・ペストなど200から400あるといわれ、本邦では100種類前後あるといわれている⁷⁾。人獣共通感染症に関して詳細でわかりやすい山内一也東京大学名誉教授による連続講義がインターネット上で行われているので、本稿では犬由来の人獣共通感染症について考察を加える。

(URL: <http://www.anex.med.tokushima-u.ac.jp/topics/>)⁸⁾。

犬由来の人獣共通感染症にはパスツレラ症、狂犬病、サルモネラ症、皮膚真菌症、犬蛔虫症、エキノコックス症、レプトスピラ症などがある⁷⁾。この中で生命に危険を及ぼすパスツレラ症・狂犬病・エキノコックス症について略記する。

パスツレラ症 Pasteurellosis

犬咬傷時の感染症は *Pasutrella Multocida* と *Staphylococcus aureus* に起因するものが全体の20~30%を占めているという^{9,10)}。今回の症例でもパスツレラ感染がみられた。パスツレラ属はグラム陰性桿菌で13菌種みられ、犬・猫の口腔内常在菌である。近年犬・猫咬傷による感染症のほか、呼吸器感染、食中毒様症例、敗血症、髄膜炎、膣炎などが報告され、死亡例もみられる^{9,10,11)}。通常の抗生物質が有効であるが、十分な洗浄で予防する事ができる。

狂犬病 Rabies

1957年以後本邦では狂犬病が発生していないといわれている¹⁰⁾。しかし、以下の理由で国内での狂犬病発生の可能性が高まっている¹²⁾。1) 一般に狂犬病は人に感染しないと思っている。2) 70歳以下の医師・獣医師は狂犬病治療の経験がほとんどない。3) 狂犬病ワクチンによる抗体陽性犬が防疫に必要とされる70~80%



Fig. 1 The clinical view on March 12, 2002

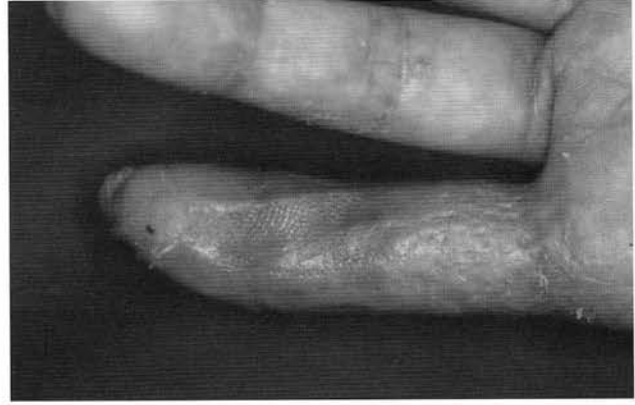


Fig. 2 The clinical view on March 12, 2002

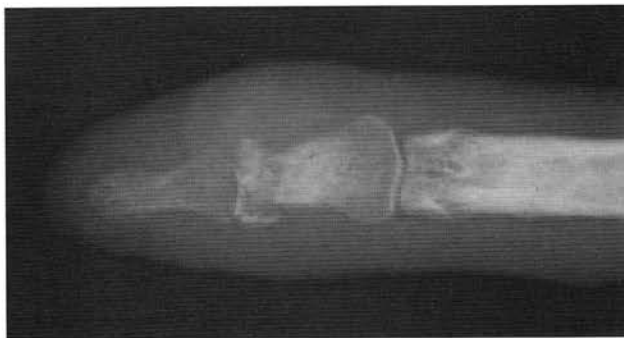


Fig. 3 The X-ray on March 12, 2002

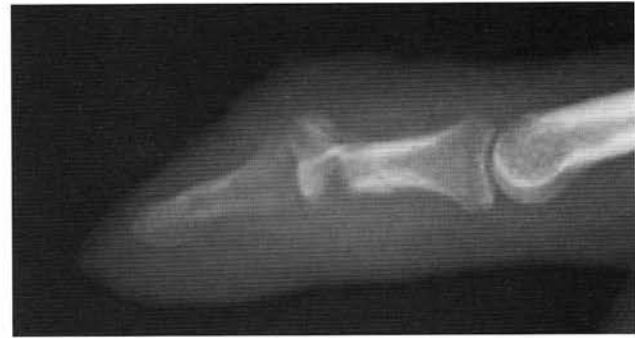


Fig. 4 The X-ray on March 12, 2002. The joint is destroyed.

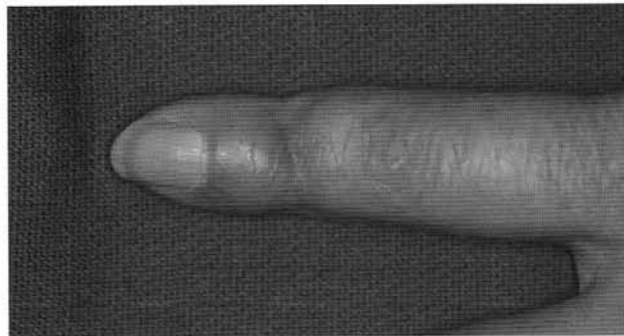


Fig. 5 The clinical view on February 12, 2004

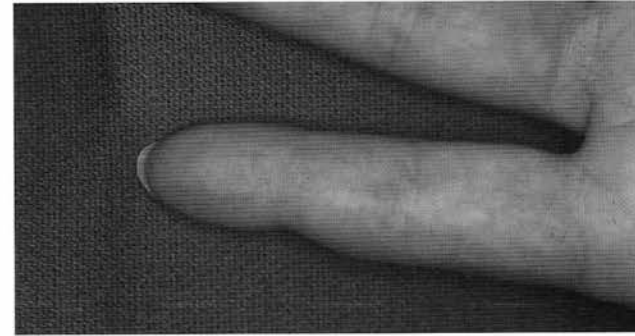


Fig. 6 The clinical view on February 12, 2004

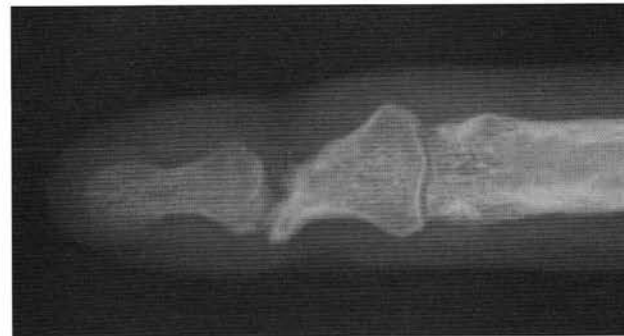


Fig. 7 The X-ray on February 12, 2004. The joint is lost.



Fig. 8 The X-ray on February 12, 2004
Distal phalanx was dislocated.

を下回っている (URL: http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k00-g15/k00_06/k00_06.html)¹³⁾ (推定で50%以下)。4) ペットブームにより狂犬病の流行している北アメリカからアライグマ・スカンク・こもりが輸入されている。5) 過去に輸入感染症例が、本邦およびイギリスにもあった¹⁴⁾。そのほか感染地域のロシアから来た漁船に乗っているワクチン接種をしていない犬が検疫を受けずに上陸している。また、狂犬病ワクチンは比較的高価である点も接種率を低下させていると思われる。

狂犬病は1) 高い死亡率(ほぼ100%)、2) 長い潜伏期(約60%が2週~3ヵ月、1年以上が6%程度)を特徴としている。症状は潜伏期の後知覚異常などの前駆期があり、急性神経症状期にいたって昏睡後呼吸停止となる。発症すると治療法は無くほぼ100%死亡する。原因不明の脳炎症状の患者では病因として狂犬病も念頭に入れなければならない。

狂犬病の生前診断法は1) 角膜塗末標本、頸部皮膚、気管支吸引材料、唾液腺を倦怠とした蛍光抗体法によるウイルス抗原検索、2) 唾液、脳脊髄液を検体としたRT-PCR法によるウイルス遺伝子の検索、3) マウスへの接種によるウイルス分離、4) 血清反応などが行われている。治療により血清抗体価の上昇があるため、脳脊髄液の抗体価は診断の目安になる¹⁴⁾。WHOによれば少なくとも毎年5万~7万人が狂犬病死し、1千万人が犬咬傷後にワクチンを受けている⁵⁾。インドでは狂犬病による年間死亡者は3万人と報告している。タイでは宗教上の理由から野犬が多く、犬咬傷から狂犬病の発症する事が多いといわれている¹⁷⁾。現在狂犬病のない国は日本、英国、オーストラリア、ニュージーランドなどわずか9カ国のみである。

エキノコックス症

条虫の包虫(*Echinococcus*)の幼虫による感染症で、日本では*Echinococcus multicularis*による多包虫症である。終宿主はキタキツネ・犬・猫でキツネ(包虫)→虫卵→ネズミ→キツネと感染を繰り返すが、キツネの便中に排出された虫卵の付着した水や生野菜を食する事により人が経口感染する。人に感染すると主に肝臓に寄生して病巣をつくり、肺・骨髄・脳などに病巣を形成して予後不良となる。治療法として薬物は無効で切除しかない。本症は北海道にしか存在しなかったが、青函トンネルを渡るキタキツネが確認されており、東北地方の豚肉に幼虫が確認された。また、北海道の動物愛好家が多数の動物を連れて東京近郊に移住するといわれており、専門家のあいだでは全国的に汚染が拡大する危険性を指摘している¹⁵⁾。

まとめ

犬咬傷による指骨髄炎の症例を報告した。感染予防として初期治療における洗浄の重要性を述べた。また今後発症が懸念されている狂犬病等の人獣共通感染症の危険性についても述べた。

参考文献

- 1) 小藪久夫, 横田和典, 西村 篤, 他: 犬咬傷138症例の検討. 形成外科 40: 259-265, 1997.
- 2) 藤岡浩賢, 本間賢一, 杉原平樹, 他: 釧路労災病院形成外科における犬咬傷患者の統計的観察—8年間27例の集計—. 日形会誌 9: 648, 1989
- 3) 大谷一馬, 心石隆敏, 宮本博子: 咬傷の治療経験 広島市民病院医誌 5: 52-56, 1989
- 4) 樋口雅子, 名嘉真武国, 安元慎一郎, 他: 犬咬傷の3例. 西日皮膚 65: 438-442, 2003
- 5) World Health Organization home page: <http://www.who.int/immunization/topics/rabies/en/index.html>
- 6) 塚本 学, 橋本 治: 陰茎犬咬傷の1例. 日農医誌 49: 148-149, 2000.
- 7) 荒島康友: 新世紀の人獣共通感染症! 大塚薬報 571: 39-44, 2002
- 8) 山内一也: <http://www.anex.med.tokushima-u.ac.jp/topics/> 徳島大学医学部附属動物実験施設のWWWサーバー ANEX
- 9) 佐藤実佐子, 寺田久雄, 荒島康友: 本邦初症例と思われる犬咬傷による *Pasteurella canis* 感染症の1例. 日大医誌 56: 387-390, 1997.
- 10) 丸山務, 影森令克: イヌ、ネコの咬・搔傷に起因するヒトのバズツレラ症. 日獣会誌 35: 321-626, 1982
- 11) 荒島康友: 新世紀の人獣共通感染症③ 大塚薬報 573: 43-46, 2002
- 12) 源 宣之: 日本獣医学会ホームページ 動物の病気 狂犬病 http://www.soc.nii.ac.jp/jsvs/05_byouki/infect/01-rabies.html
- 13) 厚生労働省/国立感染症研究所. 感染症発生動向調査週報. 2000年06週掲載(2003年第18週改訂) http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k00-g15/k00_06/k00_06.html
- 14) Bhangnada K., Wilde H., Sakolsataydorn P., et. al: Dog-bite injuries at a Bangkok teaching hospital. Acta Tropica 55: 249-255, 1993
- 15) 荒島康友: 新世紀の人獣共通感染症⑩ 大塚薬報 580: 37-40, 2002

Dog Bite Injury and Zoonosis

Masami Terauchi, M.D.

Department. of Plastic and Reconstructive Surgery Numazu Municipal hospital
550 Harunoki, Higashishijji, Numazu-shi, Shizuoka 410-0302, Japan

A prospective study was made on 51 cases of dog bite injuries treated at Numazu Municipal Hospital in the period of August 1988 to December 2009. There was a steady increase in the number of patients year by year. Osteomyelitis cases with *Pasteurella multocida* and *Eikenella corrodens* infection were included among these cases.

The 21st century is followed with the time of infection. Zoonosis, such as BSE, SARS, and Ebola hemorrhagic fever, is also increasing. It is outlined that *Pasteurella* is expected to become a major public health problem in Japan, along with rabies and echinococcosis.

Key words: dog bite injury, pasteurellosis, zoonosis

<症例>

炭酸ガスレーザーで治療した表在播種型汗孔角化症の1例

吉田益喜, 川原 繁, 川田 暁

要旨: 86歳, 女性. 約2年前から四肢に米粒大から小豆大の淡褐色から褐色の環状角化性皮疹が多発していた. 生検した結果, 汗孔角化症と診断した. プレオマイシン軟膏を外用したが効果なく個々の皮疹の大きさと皮疹の数は増加した. 前腕の皮疹が目立つ部位のみ炭酸ガスレーザーで皮膚剥削術(以下, ablation)した. 施術後1年経過するが再発はない. 瘢痕はあるが本人は満足している. 汗孔角化症の治療は確立されたものではなく多種の治療が試みられている. 今回, われわれは炭酸ガスレーザーを用いて汗孔角化症の治療を試み良好な結果を得たので報告した.

吉田益喜, 川原 繁, 川田 暁: Skin Surgery:19(3); 149-152, 2010

キーワード: 汗孔角化症, 多発, 炭酸ガスレーザー

はじめに

汗孔角化症は遺伝的背景に加えC型肝炎ウイルス感染など, 紫外線や放射線照射, AIDSや免疫抑制剤使用などの免疫抑制状態などの様々な誘因により発症する. 臨床的には辺縁が隆起した淡褐色の環状角化性皮疹であり, しばしば, 治療に抵抗する. 今回, われわれは四肢に多発した表在播種型汗孔角化症に対して炭酸ガスレーザーで治療し良好な結果を得た1例を経験したので報告する.

症 例

患 者: 86歳, 女性.

主 訴: 四肢の淡褐色～褐色の環状角化性皮疹.

家族歴・既往歴: 特記事項なし.

現病歴: 約2年前から四肢に淡褐色～褐色の環状角化性皮疹が多発していた. 約6ヵ月前より徐々に個々の皮疹が拡大傾向を示し, 皮疹の数も増数したため当科を受診した.

現 症: 四肢背側, 主に露光部に米粒大から小豆大の淡褐色から褐色の環状角化性皮疹を多発性に認めた. そう痒が強かった(Fig. 1).

病理組織学的所見: 初診時, 左前腕の病変部の生検を行った. 皮疹の隆起部に一致し錯角化円柱, いわゆる

るcornoid lamellaがみられ, その直下の顆粒層は消失し, 表皮細胞は空胞化しており, 細胞配列の乱れを認めた(Fig. 2). 以上, 臨床的および病理組織学的所見から, 表在播種型汗孔角化症と診断した.

治療と経過: 確定診断後にそう痒に対しては抗アレルギー剤であるアレグラ錠®の内服を行った結果, そう痒は軽減した. 四肢の皮疹に対して, ビタミンD₃製剤の外用剤であるオキサロール軟膏®を3ヵ月間行い, 効果を認めなかったため, プレオマイシン軟膏®の外用に変更し3ヵ月間治療した. しかし, 皮疹の改善はなかった. 本人が前腕部の露出部の皮疹の治療を強く希望したため, 本症の炭酸ガスレーザー治療のインフォームド・コンセントを行い, 本人の承諾を得て, 前腕部の5箇所レーザー治療を試みた. 右前腕部の

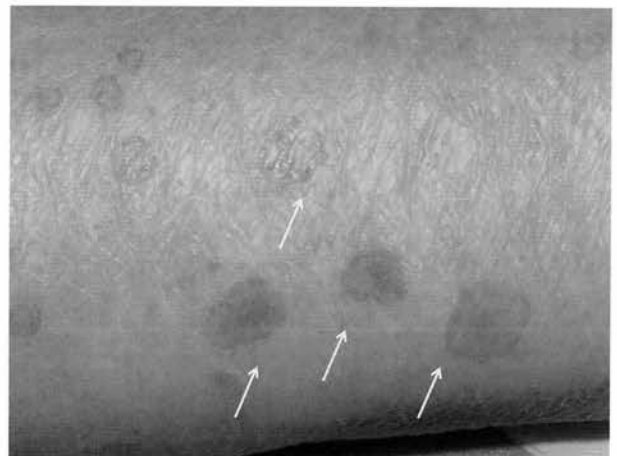


Fig. 1 Clinical view

Multiple brown keratotic lesions on the right forearm. Arrows are the lesions of prokeratosis.

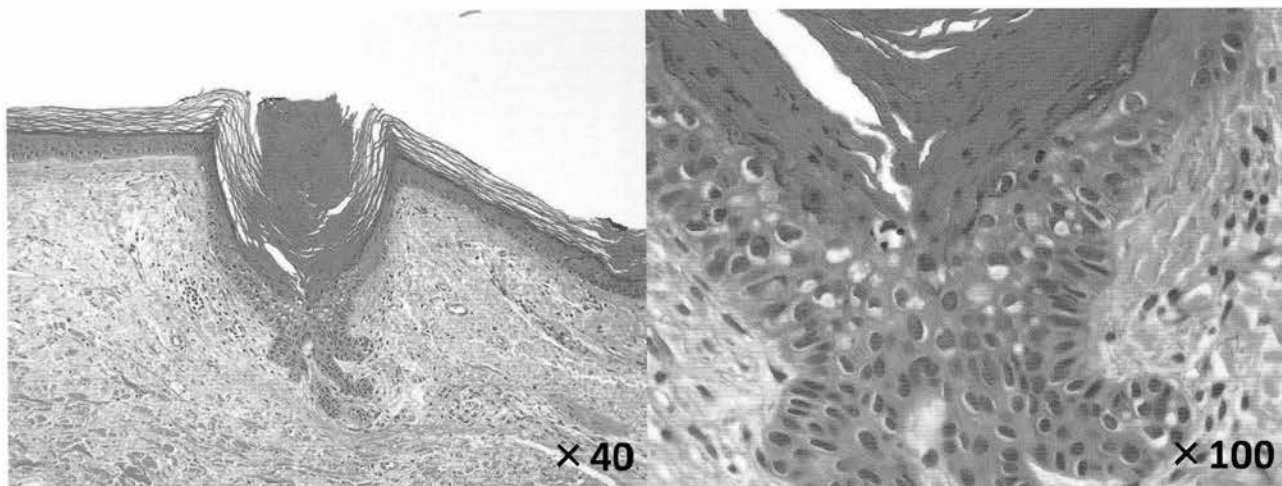


Fig. 2 Histological findings(biopsy) parakeratosis and cornoid lamella are observed.

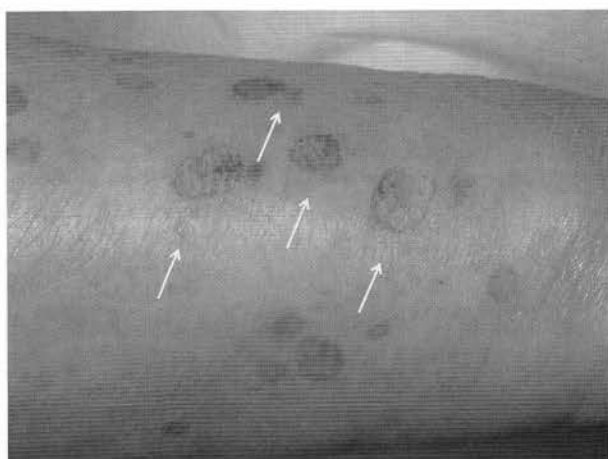


Fig. 3 Intraoperative view
Immediately after CO₂ laser ablation
Allows are ulcers after ablation.

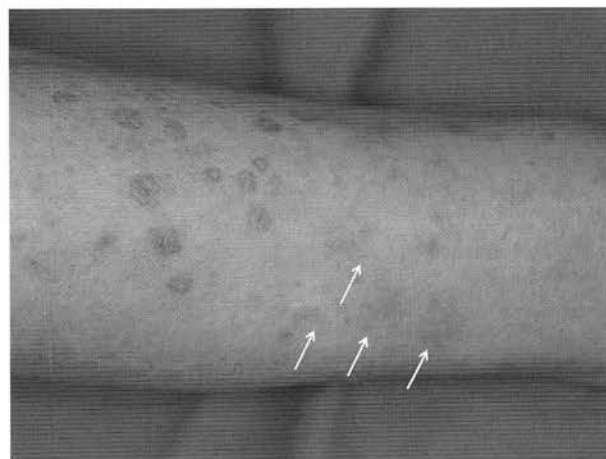


Fig. 4 Postoperative view (after 1 year)
The white mild scars (allows) remain in the CO₂ laser ablation areas

5箇所の皮疹に対して1%エピネフリン入りキシロカイン®を用いて局所麻酔を行い炭酸ガスレーザー(M Laser NC-70: M&M社製)を用いてContinuous wave, 出力5~8wで真皮浅層までablationを行った。その際、2.5倍の拡大鏡を用いてablationの深さを確認した。術後はゲンタシン軟膏®を塗布し開放創として2次治療を図った(Fig. 3)。上皮化した時点で、遮光と甘草エキス含有軟膏(1日1回)を塗布し、施術後色素沈着の予防を施した。術後創は約2~4週間で癒痕治療した。現在、術後1年経過するが再発はない(Fig. 4)。施術部位は白色の癒痕形成を認める。本人も治療の結果に満足している。

考 察

汗孔角化症は本邦において16.7%の家族発症例があり常染色体優生遺伝形式で遺伝する遺伝子皮膚疾患の一つと考えられている¹⁾。最近、中国人家系の分析により日光表在播種型汗孔角化症の責任遺伝子が染色体12q23.2-q24.1領域の9.6cMの範囲に存在することが示された²⁾。こうした遺伝的背景に加えC型肝炎ウイルス感染など、紫外線や放射線照射、AIDSや免疫抑制剤使用などの免疫抑制状態などの様々な誘因により発症する。臨床的には辺縁が隆起した淡褐色の環状角化性皮疹であり、古典型(Mibelli)型、線状型、限局型、表在播種型、日光表在播種型、掌跖播種型に分類されている³⁾。自験例は播種性に四肢に多数の小さい環状

Table 1 汗孔角化症の各種レーザー治療の比較

	炭酸ガスレーザー	Qスイッチ・ルビーレーザー	Qスイッチ・アレキサンドライトレーザー
本体の価格	数百万円	数千万円	数千万円
長 所	どのような皮疹にも効果あり	施術後の色素沈着がない。 瘢痕形成なし	施術後の色素沈着がない。 軽度の瘢痕形成
問 題 点	ときに高度な瘢痕形成 施術後色素沈着あり	褐色調の色素をもたない皮疹に効果なし	褐色調の色素をもつ皮疹に効果なし 色素脱失

角化性皮疹がみられたことから表在播種型汗孔角化症と診断した。

汗孔角化症は一般に難治性であり確立された治療法はないため、様々な治療が報告されている。しかし、その成績は一定していない。

汗孔角化症の治療にはステロイド含有軟膏の外用⁴⁾、サリチル酸ワセリン⁴⁾などの角質融解剤の外用、ビタミンD₃製剤⁵⁾の外用剤などの外用療法や、ステロイド⁶⁾やレチノイド⁷⁾などの内服療法や、インターフェロンβの局注療法⁸⁾があり、他に液体窒素凍結療法や外科的切除、皮膚剝削術などの手術療法の報告がある。最近では汗孔角化症に対して各種レーザー治療の報告も散見される。自験例では、はじめにビタミンD₃製剤の外用を試みたが効果を認めなかったためプレオマイシン軟膏[®]の外用に変更した。プレオマイシンの外用療法は一般ではないが、5-フルオロウラシルの外用がMibelliの汗孔角化症に有効であるという報告⁹⁾があったためプレオマイシンでも同様の効果を得られる可能性を期待して外用を試みた。3ヵ月の長期投与したのは本人が強く希望したためである。

汗孔角化症に対するして炭酸ガスレーザー¹⁰⁾をはじめ、Qスイッチ・ルビーレーザー¹¹⁾、Qスイッチ・アレキサンドライトレーザー¹²⁾などのレーザー治療による報告例がある。Barnett¹³⁾は足底部の線状型汗孔角化症に炭酸ガスレーザー治療を行い良好な結果を得ている。Itoら¹⁴⁾は下腿の褐色色調が強い日光表在播種型汗孔角化症の皮疹部に対して炭酸ガスレーザーとQスイッチルビーレーザーを用いて治療効果の比較をした。その結果、炭酸ガスレーザーは瘢痕形成と術後色素沈着が残る傾向が強いが、Qスイッチ・ルビーレーザーは瘢痕形成もなく術後色素沈着もなく整容的に炭酸ガスレーザーに比べて良いと報告している。北村ら¹²⁾は前腕部の表在播種型汗孔角化症に対して液体窒素凍結療法と炭酸ガスレーザーとQスイッチ・アレキサンドライトレーザーの3種類の治療効果を比較した。液体窒素凍結療法と炭酸ガスレーザーで加療した群は

術後色素沈着や瘢痕形成が目立ったが、Qスイッチ・アレキサンドライトレーザーによる加療群は軽度の色素脱失と瘢痕形成のみであり炭酸ガスレーザーよりは整容的に満足いく結果を得たと報告している。Itoら¹⁴⁾や北村ら¹²⁾の報告しているように瘢痕形成や強い術後色素沈着などの合併症が多い炭酸ガスレーザーよりも瘢痕形成の少ないQスイッチ・ルビーやQスイッチ・アレキサンドライトレーザーのほうが整容的には良いと思われるが、施術前の病変部の色素沈着が強くないと各種Qスイッチ・レーザーが反応しにくく効果が乏しい可能性もある。また、汗孔角化症皮疹の特徴である辺縁の堤防状隆起と中央の陥凹している部分の改善は各種Qスイッチ・レーザーではあまり期待できず、炭酸ガスレーザーのほうが効果的であると思われる。さらに、各種Qスイッチ・レーザーは購入コストが高く、これを購入する施設にも限りがあるが炭酸ガスレーザーは、はるかに購入しやすい(Table 1)。炭酸ガスレーザーによる表在播種型汗孔角化症の治療において、Itoら¹⁴⁾のレーザー照射の設定はパルス幅10ms、出力15Wで、北村ら¹²⁾は7.0J/cm²、スキヤニングモードで術後瘢痕形成や色素沈着をきたしている。自験例では、炭酸ガスレーザーを用いて表在播種型汗孔角化症の治療を行い、術後の瘢痕形成はあったものの強い術後色素沈着もなく、満足いく結果を得た。これは照射出力を5~8Wと低めに設定し2.5倍の拡大鏡を装着し、真皮浅層まで時間をかけてablationの深さを確認しながら施術し高度な瘢痕形成の予防と、術後に遮光指導と甘草エキス含有軟膏を塗布し色素沈着の予防を図ったことによるものと思われる。炭酸ガスレーザーは汗孔角化症のなかでもMibelli1型のような広範囲の皮疹では瘢痕が大きく整容的には問題があるが、表在播種型や日光表在播種型のような小さい皮疹で散発している症例に対し1つの治療の選択肢と考えても良いと思われる。

汗孔角化症は有棘細胞癌の発生母地であるため治療後は、十分に長期の経過観察が必要であると思われる。

参考文献

- 1) Otsuka F, Someya T, Ishibashi Y, et al.: Porokeratosis and malignant skin tumors. *J Cancer Res Clin Oncol*, 117: 55-60, 1991
- 2) Xia JH, Yang YF, Deng H, et al.: Identification of a locus for disseminated superficial actinic porokeratosis at chromosome 12q23. 2-24. 1. *J Invest Dermatol*, 114: 1071-1074, 2000
- 3) 大塚藤男：汗孔角化症，遺伝性角化症. 最新皮膚科学体系7巻，中山書店，東京2000, pp168-175
- 4) Grainne MO, Alan DI: Porokeratosis, *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*, vol. 1, Ed7th, Mac-CrawHill, New York, 2008, pp442-446
- 5) 市川 健：巨大単発型汗孔角化症の1例. *皮膚科の臨床*, 47: 1402-1403, 2005
- 6) 飛澤慎一，堀 仁子，高橋英俊，他4名：強い掻痒と好酸球増多を伴った表在播種型汗孔角化症の1例. *皮膚科の臨床*, 46: 285-288, 2004
- 7) Goldman GD: *Arch Dermatol*, 131: 496-497, 1995
- 8) 大塚藤男：遺伝病としての皮膚疾患 その対応 高発癌性皮膚疾患 汗孔角化症. *皮膚科の臨床*, 39: 1139-1143, 1997
- 9) McDonald SG, Pterka E: Porokeratosis(Mibelli): Treatment with topical 5-fluorouracil. *J Am Acad Dermatol*, 8: 107-110, 1983
- 10) Rabbin PE, Baldwin HE: Treatment of porokeratosis of Mibelli with CO₂ laser vaporization versus surgical excision with split-thickness skin graft: A comparison. *J Dermatol Surg Oncol*, 19: 199-202, 1993
- 11) Lolis MS, Marmur ES: Treatment of disseminated superficial actinic porokeratosis (DSAP) with the Q-switch ruby laser. *J Cosmet Laser Ther*, 10, 1: 124-127, 2008
- 12) 北村奈緒，長谷川敏男，薫 暢恭，他1名：Qスイッチ・アレキサンドライトレーザー治療を試みた汗孔角化症の1例. *皮膚科の臨床*, 51: 1807-1810, 2009
- 13) Barnett JH: Linear porokeratosis: treatment with the carbon dioxide laser. *J Am Acad Dermatol*, 14: 902-904, 1986
- 14) Ito M, Nakagawa H: Successful treatment of disseminated superficial actinic porokeratosis with Q-switch ruby laser. *J Dermatol* 34: 816-820, 2007

A Case of Disseminated Superficial Porokeratosis Treated with Carbon Dioxide Laser Treatment

Masuki Yoshida, M.D., Shigeru Kawara, M.D., Akira Kawada, M.D.

Department of Dermatology, Kinki University School of Medicine
377-2 Ohonohigashi, Osakasayama, Osaka, 589-8511, Japan

An 86-year-old woman was admitted to our hospital presenting with multiple brown keratotic lesions on the bilateral upper and lower limbs, and skin biopsy was performed. The lesions were histologically diagnosed as porokeratosis. The patient underwent ablation of multiple lesions with a carbon dioxide laser under local anesthesia. Thereafter, the treatment sites healed as open wounds, resulting in the formation of mild scars. There was no evidence of recurrence during a one-year follow-up period. Carbon dioxide laser treatment is a useful and promising tool for treatment of porokeratosis.

Key words: porokeratosis, multiple, CO₂ laser