

研究論文題目

フラグミン・プロタミン微粒子含有多血小板血漿の創傷治癒促進効果に関する研究

1 目 的

難治性創傷治療の一つとして多血小板血漿（platelet rich plasma：以下、PRP）がある。PRP は血液を遠心分離で調製し、血小板を濃縮した血漿であり、PRP 療法は血小板に含まれる各種の増殖因子等の生理活性を局所に用いて創傷治癒を期待するものであるが実臨床においてはさらに PRP の効果を増強させる必要がある。

われわれは PRP 療法を改善するためにフラグミン、プロタミンの混和により作製される、フラグミン・プロタミン微粒子（以下、F/P 微粒子）に着目してきた。F/P 微粒子はヘパリン結合性増殖因子を吸着・安定化・活性化・徐放することで、増殖因子の効果を顕著に増強することがこれまでの研究で明らかにされている。

この F/P 微粒子を付加した PRP（以下、F/P 微粒子含有 PRP）は創傷治癒効果を増強するかどうかを検証することを本研究の目標とし、F/P 微粒子含有 PRP の臨床応用を本研究の目的とした。動物実験として、ラットの分層採皮創モデルで F/P 微粒子含有 PRP の上皮化促進効果の検討を行った。その結果をもとに臨床研究を行った。またさらなる臨床応用のために、ラットの自家植皮モデルでの植皮生着促進効果の検討を行った。

2 対象並びに方法

(1) 分層採皮創ラットモデルにおける上皮化促進効果の検討

Fischer 344 雄ラット背部に分層採皮創を作製した。ラットを F/P 微粒子含有 PRP 群、PRP 単独群、F/P 微粒子単独群、生理食塩水群の 4 群に分け、それぞれ試験薬を分層採皮創に皮内注射した。処置後 3 日から 10 日目にかけて皮膚組織を採取し、再生上皮長や血管数を組織学的に検討した。

(2) 全層植皮ラットモデルにおける植皮生着促進効果の検討

Fischer 344 雄ラット背部に全層皮膚欠損創を作製した。ラットを 4 群に分け、それぞれ試験薬をラット背部の皮膚欠損創部に注射し、翌日植皮術を施行した。植皮術後 10 日目の植皮生着率を評価した。植皮術直前から植皮術後 10 日目にかけて植皮部の血流量を測定した。また皮膚組織を採取し植皮部と移植床の血管数を評価した。

(3) ヒト分層採皮創における上皮化促進効果の検討

全身麻酔下で分層採皮を伴う植皮手術を受ける患者に対し、適切なインフォームドコンセントを得て研究を行った。分層採皮創部を4等分になるように分け、それぞれ試験薬を分層採皮創に皮内注射した。分層採皮創部を経時的に観察、撮影し、術後7日目の分層採皮創部の写真から上皮化率を求め評価した。

### 3 成 績

#### (1) 分層採皮創ラットモデルにおける上皮化促進効果の検討

F/P 微粒子含有 PRP 群は他群と比較し、創縁からの再生上皮長や再生上皮の厚み、肉芽組織中の新生血管数は有意に増大した。

#### (2) 全層植皮ラットモデルにおける植皮生着促進効果の検討

F/P 微粒子含有 PRP 群は他群より有意に植皮生着率が高く、植皮部血流量の増加が認められた。また、植皮部と移植床の新生血管数の有意な増加が認められた。

#### (3) ヒト分層採皮創における上皮化促進効果の検討

1症例のみに本研究を行った。術後7日目の上皮化率は、生理食塩水投与部位66.2%、F/P 微粒子投与部位72.6%、PRP 投与部位80.3%、F/P 微粒子含有 PRP 投与部位89.3%と試験薬による上皮化率の差を認めた。術後14日目で、投与部間で肉眼的な差は認めず一様に上皮化が完了し、治癒した。有害事象は認めなかった。

### 4 考 察

動物実験では F/P 微粒子含有 PRP は上皮化促進効果や血管新生促進効果、植皮生着促進効果において有意な効果を認めた。この結果は F/P 微粒子が PRP の効果を増強したものと考えられる。また、臨床研究では有害事象は認めず、F/P 微粒子含有 PRP 投与により上皮化が促進した。動物実験で得られた F/P 微粒子含有 PRP の効果をヒトに応用できる可能性が示唆された。

PRP 中の増殖因子の至適濃度や増殖因子の至適な組み合わせまでは一定の見解が得られていないため、今後はそれらを解明していくとともに、そこに F/P 微粒子を添加することでサイトカインの効果を増強することも可能であると考えられる。今後は F/P 微粒子添加サイトカイン複数併用療法についても研究する必要があると考える。

### 5 結 論

動物実験で F/P 微粒子含有 PRP の創傷治癒促進効果を検証した。その結果をもとにヒト分層採皮創での F/P 微粒子含有 PRP の上皮化促進効果を検証する臨床研究を実施した。再生医療新法施行に伴い、臨床研究は1症例のみに実施したが、F/P 微粒子含有 PRP の安全性、有効性を支持する結果が得られた。本研究結果は F/P 微粒子含有 PRP の今後の臨床応用を期待できるものである。