

# 皮膚移植について

## —その応用及び問題点—

信州大学医学部皮膚科

(主任:高瀬吉雄 教授)

大久保 正 己

### はじめに

皮膚は人体の表面にあって直接外界に接しているために常にいろいろの刺激にさらされている。特に物理的、化学的の刺激を受けやすい状態におかれ、外傷の度合は他の臓器にくらべ非常に多い。又、このことは内部重要臓器に対する保護の役目を果している。

皮膚に生じた重大な病変、即ち生命に危険を伴う変化といえば重症熱傷であろう。一次ショックを脱し生命の危険から遠のいたとしても後に潰瘍面を残し、これから生ずる体液の漏出は全身状態を悪化させ、創傷面の改善を遅延させる。

又、これらの物理的、或は化学的の皮膚障害の後に来る瘢痕形成は著しく皮膚機能を低下させ、美容的外観をそこなう。これらの変化を手術的方法により改善させ、患者の苦痛を除去してやる必要がある。

外傷以外では、皮膚腫瘍、先天的疾患、或は異常色素沈着なども手術の対象となる。小範囲のものでは切除縫合も可能であり問題はないが、広範囲で縫合不可能の場合は植皮術が行われる。病変が裸露部である程形成外科的治療が必要で、患者も美容的意味から訴えが大きい。美しくなりたいと思うのは誰しもが願う所であるが純粋に医学的処置の対象となるものを選び、適切な判断により十分な治療を加えることが大切である。

実際には皮膚科方面では自家移植術が主体となり、同種移植術を行う例は稀である。しかし広範囲の皮膚欠損を来す場合には同種移植が望まれ、免疫問題が解決されれば応用面は広い。

自家移植については技術面の失敗がない限り殆んど100%の生着が期待され、この方面の研究に対する業績は多い。

臓器移植例えば腎移植では同種移植の問題が脚光をあび、長期生存例が報告されて以来所謂 replacement therapy が注目され、可能性が強くなり打ち出されている。現在の所、同種移植についての最も根本的問題は同種移植免疫を何とかして抑え、拒否反応を起さないようにするという努力である。この点について、多くの実験や臨床的応用が行われ次々と新しい知見が

加えられつつある。〔表1〕

表1 皮膚移植を要する外傷及び疾患

- |                                |
|--------------------------------|
| ① 物理的障害                        |
| 1) 機械的外傷によるもの<br>交通外傷など        |
| 2) 温熱によるもの<br>深部熱傷による皮膚欠損、潰瘍形成 |
| 3) 寒冷によるもの<br>凍傷               |
| 4) 光線によるもの<br>レントゲン潰瘍、レントゲン癌   |
| ② 化学的障害(薬傷)                    |
| 酸、アルカリ                         |
| ③ 皮膚腫瘍                         |
| 良性腫瘍(瘢痕、ケロイドを含む)<br>悪性腫瘍       |
| ④ 先天的皮膚疾患又は奇型<br>母斑及び母斑症       |
| ⑤ 皮膚疾患に伴う色素沈着又は白斑<br>(外傷を含む)   |

### I 皮膚移植の種類〔図1〕

#### 1. 異種皮膚移植

異った種属の動物の間で行う皮膚移植をいう、今日まででは不可能とされて居り、あまり問題にされていない、可能とする説(Mannheim)もあるが観察の誤りであるとされている。最初から全然つかなかったように見える程急速に排除されて了うことが多い。

#### 2. 同種皮膚移植

同じ種属に属する二つの個体の間で移植が行われる場合をいう。最大の目的はSkin bankを作り臓器保存を行い個体の重大な皮膚欠損を補うために使用することである。

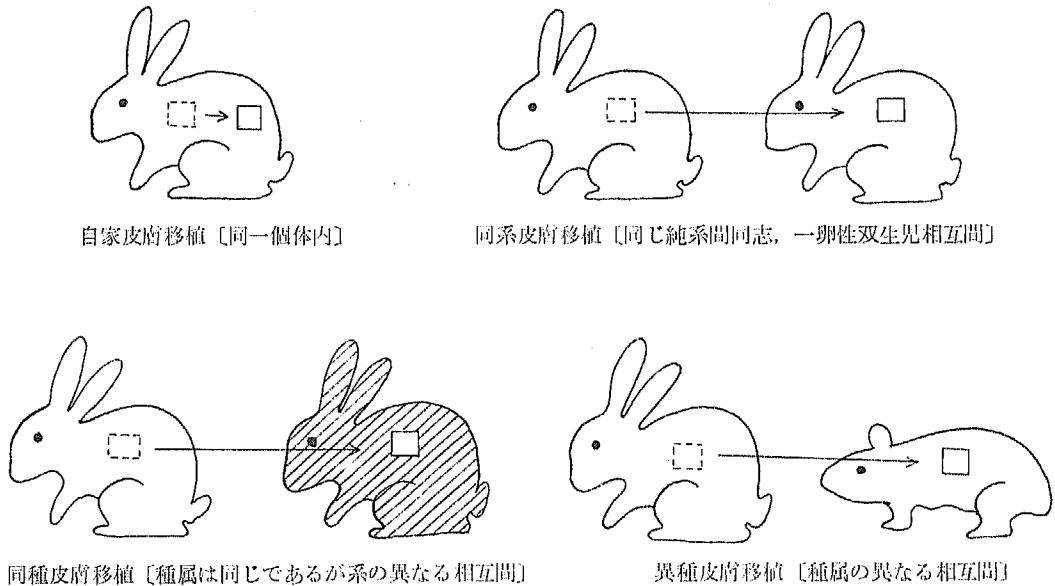
同種移植免疫と中心とする研究は多い、この問題については後に詳しく述べる。

#### 3. 同系(類)皮膚移植

一卵性双生児同志の間、或は純系動物で同じ系統のもの同志の間の移植をいう。

#### 4. 自家皮膚移植

同一個体の中で行う移植をいい個体の皮膚欠損を補



自家皮膚移植 [同一個体内]

同系皮膚移植 [同じ純系間同志, 一卵性双生児相互間]

同種皮膚移植 [種属は同じであるが系の異なる相互間]

異種皮膚移植 [種属の異なる相互間]

図 1 皮膚移植の種類

うために同じ個体の別の部分の皮膚をとって欠損部に移植する場合をいう。

## II 同種移植に対する考え方及び特徴

移植片は同種移植の場合一応は生着するがその後次第に脱落して行く、その反応の速さは実験対象相互の分類学的親近きの程度に逆比例すると云われている。(J. Crowle)

例えば一卵性双生児や或る種属の高度に純系動物の同じ系統のもの間では移植片は生着する。これが同系移植と呼ばれるものである。このようなものを除き同種移植は所謂“同種移植過敏症”という遅延型の特異アレルギー状態により皮片の脱落が起るものとされている。同種移植の臨床的価値は自家移植が出来ない程の広範囲の皮膚欠損が起った時に必要であって同種移植によって生命を救うことも可能だからである。

同種移植の場合に植えられた植皮片は受けた側の個体でどのような態度をとるのであるか、植皮片はあたかも組織培養と同じように皮片からの増殖が一定期間認められ、この生着期間には個体差、部位、範囲、局所の条件などによって長短がある。しかし結局は前述のように植皮片は脱落するが周囲組織は瘢痕化が促進され、治癒傾向が高まる。しかし一般にはこの瘢痕は柔軟で創傷自然治癒の場合より美容的には可良である

とされている。治癒の促進化からして、生体繃帯の意味は著明で特に広範囲熱傷後の潰瘍面から出る組織蛋白質の漏出を防止するのに役立つ。(Stabel, Weisman)

同種移植の研究は19世紀末より成巧説 (Mannheim, Schöne) 及び失敗説 (Lexer, Longmire) など種々様々であるが、移植を成巧させるために色々の前処置、例えばトリパン青 (Lehmann)、植皮片の温度処置 (Mescaninow) を行った報告がある。

いづれにせよ、(1)一卵性双生児間の同種移植、(2)先天性無 $\gamma$ グロブリン血症患者間の同種移植を除いて永久生着は不可能とされ、一見永久生着を思わせるような報告も initial take 又はきれいな瘢痕を見誤ったものと考えられている。

## III 同種移植の病理組織像

植皮片の血行の再開は術後4~5日目になると認められ、自家移植の場合と殆んど変わらず、プラズマ循環により細胞に栄養も与えられるが術後7日目頃より血行は緩慢となり、毛細血管内径の狭少化を来し、血流は止り、毛細管内に血栓を生じ血管破壊と滲血を来し主として円形細胞及び組織球よりなる激烈な壊死性炎症にとり囲まれ、且つ植皮片は単球によって侵襲された状態となる。更に壊死片は排除されるが最後に多核

球が現われて来る。しかしこれは二次的な変化によるものとされている。

#### IV 移植免疫の問題点

以上のような現象に対する病理学的な説明は十分ではないが同種移植は「細胞過敏症」であると云われている。その理由は反応が、非常にツ反応や接触性皮炎の組織像と類似しているためである。前述のように、同種移植過敏症は遅延型の特異的アレルギー状態と考えられるがこれらの説明に所謂、第2次反応 (Second-set reaction) がある。これは同じ供皮者から取られた第2の皮膚移植片を受皮者に移植してやると、第2移植片が積極的に排除を受けて第1移植片の脱落する期間よりかなり早く脱落する、この現象を第2次反応と呼んでいる。これらのことは両者の間の抗原抗体反応のためであると説明されている。

即ち、第1回目の移植後に起った植皮片の壊死及び脱落の開始が(第1回目; 15日目より壊死、第2回目; 8日目に脱落) 丁度生体が外からの抗原に対して十分な抗体を作るのに必要な日数であるとされている (Medawar; Acquired immunity hypothesis)。

抗体を作る細胞は広く細網内皮系と呼ばれる系統に属する細胞であることが分って居り、今日免疫に関与する細胞としては、リンパ球、その他、形質細胞などが上げられている。これらの細胞や細網内皮系の組織は外来蛋白抗原に対してどのような態度をとるのだろうか。

遅延型アレルギー状態とする考えからすると、異種抗原が植皮片から受皮者の体内に滲透し或は細胞性の移動をして侵入し隣接したリンパ路に入り、リンパ組織で異種抗原として認められると、ここで植皮片を破壊し脱落させる能力のある細胞性抗体を持ったリンパ細胞を作り、これらの細胞が血管によって植皮片の所に運ばれて行くと考えられている。

その他、免疫に対する解釈には、数多くのものがあるが、その中で Burnet は彼独自の分枝選択説 (Clonal selection theory) を提唱し同種移植でみられる多くの現象に適切な解釈を与えている。彼の説の基本的なところは分枝 (Clone) の自然選択により、自分自身の身体構成々分と反応するような分枝は自然に消失してなくなると説いた。これらは後に Medawar によって実験的に証明され、臓器移植の研究に大いに貢献したが胎生期に適当な時期に蛋白抗原 (同種移植) に一度さらしておくとその蛋白は以後排除されなくなる。

つまり免疫が異物である抗原を排除しようとする反

応であるのに対して免疫的寛容と呼ばれるこれらの条件下では抗原を寛大にも受け容れてしまってこれを排除しようとする動きがなくなって来る。Burnet の説は抗原の認識、免疫学的寛容、免疫学的記憶の三者をよく説明した適切な解釈と考えられている。

又、最近の知見では植皮片に対する拒否反応に補体が関与するという報告がある。進藤らは Cu-chlorophylline の抗補体作用を研究し同種移植の場合、拒否反応に補体がどのように関係しているかを述べている。その結果、マウスの皮膚同種移植については  $1 \text{ mg} / 10 \text{ mg}$  (体重) / day の Cu-chlorophylline の連日腹腔内投与で平均約2日の生着期間の延長を認め 2nd-Set reaction (phenomenon) でも局所皮下注射でかなり拒否反応を阻止するといひ、抗補体作用と拒否反応の抑制との関連性を強調している。

その他、一匹の動物の個々の細胞の一つ一つが他の動物に対して持々の抗原性を持っているという説、アレルギー酵素説などがあるが、いずれにせよ抗体そのものの存在が証明されたわけではないから仮説の域を出るものではない。

#### V 移植免疫反応の抑制法

抗原に対する抗体産生の主体が細胞内皮系にあり、抗体産生に核酸代謝が関与していることなどが分っているが更に前述のように、補体も関係することが知られるようになった。しかし反応系の全貌は未だ十分に説明されて居らず、同種移植を可能にさせるためには免疫反応の防止が必要である。そのために各種の方法が試みられている [表2]。

表2 移植免疫の抑制法

- |    |   |
|----|---|
| 1. | 薬剤の投与によるもの  |
| 1) | 副腎皮質ホルモン剤<br>Cortisone その他  |
| 2) | 抗代謝剤<br>6-Mercaptopurine (6-MP)<br>Azathioprine (Imuran)<br>Azaserine |
| 3) | 抗癌剤<br>Nitrogenmustard<br>Endoxan                                     |
| 4) | 抗生物質<br>Actinomycin   |
| 5) | 抗補体剤<br>Cu-chlorophylline   |
| 2. | X線照射によるもの<br>全身又は局所照射   |
| 3. | 細網内皮系の部分的除去<br>リンパ壊造設   |

- 脾切除
- 胸腺切除
- 4. リンパ球の抑制
  - 1) 抗リンパ球免疫血清
  - 2) 胸管瘻
  - 3) 移植部位の局所リンパ節切除
- 5. 脱感作的処置
  - 1) 同種移植の反覆施行
  - 2) 移植前10~15日に Donor の全血の注射

Ⅵ 同種移植の臨床的応用と問題点

前に述べたように広範囲の皮膚欠損を伴った場合に同種移植が必要となるが勿論植皮片が生着するにこしたことはない。しかし実際には免疫抑制などの手段は用いず、むしろ一時的にしる生体繃帯的意味 (Skin dressing) で行われることが多い。同種移植の際の免疫抑制はそれが各種の方法の殆んど全てが身体の抵抗力の減退、骨髓機能の抑制などの副作用を持っている。又抗免疫法を出来るだけ少くして植皮を行うには組織適合性の問題もある。

将来副作用の少い、或は全くない抗免疫剤が発見されるか、又はリンパ球、形質細胞などに拮抗する血清などの生物学的抗免疫法の発達が期待される。

Ⅶ 自家植皮術

自家植皮では皮膚はよい環境下で皮膚片を移しかえてやれば機能を失わずにその場で生着する。つまり患

皮膚 (Donor) からの皮膚片は植皮部の細菌感染などの悪条件が加わらない限りつくことが出来る。遊離植皮片 (後述) は植皮された部位で Fibrin 様物質で密着し更に Plasma 循環により栄養が与えられ術後4~5日で機能的血行が開始される。

植皮片は一見正常の皮膚よりつやがなく、又、水分含有量が少いようにみえるが10日~14日で植皮部位で機能を回復し、順応する傾向をみせる。有茎植皮術、回転植皮術などでも血行は茎である皮弁の血管を介して行われるので技術上の失敗がない限り生着する。

1) 遊離植皮術

① 表皮植皮術

表皮全層及び表皮に最も近い真皮浅層の極く一部を含めて採取した皮膚片を植皮することを云う。永久生着の確率は他の植皮術にくらべて一番高い、患皮部の損傷が少く生着率が高く手術手技が簡単のため広く行われている。欠点は色素沈着を来しやすいこと、時には凹凸不平癢痕様を呈し美的外観をそこなうこともある。

② 中間層植皮術

真皮の中間層まで用いる方法である、皮膚片の生着率はほぼ表皮植皮術に近く外観及び機能は全層植皮に近い、普通 Dermatome という特殊の器械を使い、中間層に相当する自由な深さにしかも10cm×20cm位の大きな皮膚片を採取することが出来る。

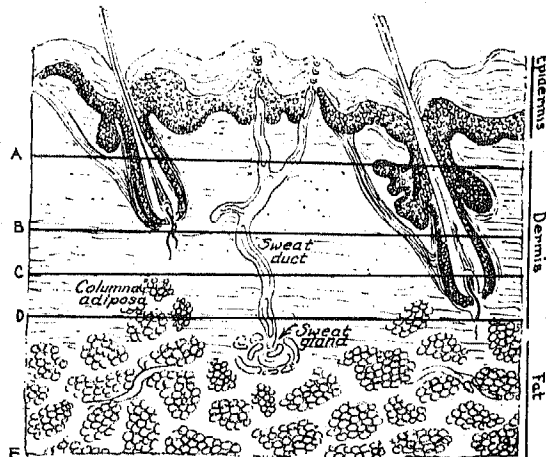


図 2 自家植皮術の種類による植皮片の厚さと解剖的略図 (Converseより)

- A線まで 表皮植皮術
- B-C線まで 中間層植皮術
- D線まで 全層植皮術

Dermatome の種類

- |     |   |                     |
|-----|---|---------------------|
| 手動式 | } | Free Hand Dermatome |
|     |   | Padgett-Hood 型      |
|     |   | 邦製 Dermatome        |
| 電動式 | } | Reese 型             |
|     |   | Stryker 型           |
|     |   | Brown 型             |
|     |   | 邦製 Cosmos 型         |

我教室では主に Padgett-Hood 型を用い12/1000~20/1000 時の皮膚片を用い植皮術を行っている。

Dermatome による患皮部の創痕は Open method による無菌室で開放的に処置し、凝血、血痂により包帯的役目を行わしめる方法と、ナイロンガーゼを圧迫し抗生物質軟膏で処置する方法とがある。いずれにせよ創痕を作らぬように注意すべきであり20/1000 時以上の皮膚片をとらないようにすること、術後管理を十分に行い感染を防ぐことが大切である。

③ 全層植皮術

Krause によって広く応用された方法で Krause 法とも呼ばれている。技術的に難しく生着率も低い、形成外科的にも機能的にも皮膚の全層をもった移植であるため機能的な面で満足出来る方法である。

2) 有茎植皮術

植皮弁が個体の血液循環から離れることがなく植皮部位に移動させてやる方法である。実際には関節部位や顔面などに応用される。血液循環より隔離されないため比較的的生着率は良い。しかし技術面では他のものとくらべ一番難しい。下記の二種の方法がある。

- ① Open Pedicle Flap.
- ② tubed Pedicle Flap.

おわりに

皮膚移植について解説的に述べ若干の私見を加えた。

参考文献

①Converse, J. M.; Plastic Surgery and Transplantation of Skin p. 92, (Skin Surgery, Lea & Febiger) 1962      ②Woodruff M. F. A; The Homograft Reaction p.535 (Clinical Aspects of Immunology; Blackwell) 1963      ③Medawar, P. B; Brit. Exp. Pathol, 27, 9, 1946

④大森清一, 他 日本皮膚科全書 II-2 p.2~53 金原出版 昭35      ⑤F. D. Moore (藤本吉秀, 他訳) Give and Take-移植の発展, 医学書院, 1967

⑥A. J. クロール (辻周介, 他訳) 遅延型過敏症 p.72 医学書院, 1964      ⑦進藤由二 移植とアレルギー 移植 1, 123, 1966      ⑧楠隆光他 腎移植の歴史 移植 1, 4, 1966      ⑨大森清一他 形成外科治療の実際 p.3~38, 南山堂, 昭38

⑩藤本吉秀他 抗リンパ球血清に関する研究 (I) 移植 1, 456, 1967      ⑪安西喬, 大久保正己他 熱傷の治療について 外科治療 6, 144, 昭37