

200718063A

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

創傷皮膚科学の樹立による褥瘡の病態解明と
診療体系に関する研究

(H19-長寿-一般-012)

平成19年度 総括研究報告書

主任研究者 磯 貝 善 蔵

平成20(2008)年3月

目 次

I. 総括研究報告書

創傷皮膚科学の樹立による褥瘡の病態解明と診療体系に関する研究（磯貝 善蔵）	…………… 1
---------------------------------------	---------

II. 分担研究報告

記載潰瘍学の樹立（石川 治）	…………… 7
褥瘡創面の水分量評価と外用治療の影響（古田 勝経）	…………… 11
褥瘡創面からの創傷治癒関連分子の検出とその意義（米田雅彦）	…………… 15
創面からの蛋白採取法、解析技術の開発（渡邊 研）	…………… 21
病理学的検討による記載潰瘍学と創表面蛋白解析の関連性（森 将晏）	…………… 25

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	…………… 29
---------------------	----------

IV. 研究成果の刊行物・別刷	…………… 31
-----------------	----------

創傷皮膚科学の樹立による褥瘡の病態解明と診療体系に関する研究

主任研究者 磯貝 善蔵 国立長寿医療センター・先端薬物療法科・医長

研究要旨

褥瘡は多様な臨床的病態をとるが既存の学問体系では病態の解析が難しく、予防や治療の選択が困難であった。本研究では潰瘍面を皮膚科学方法で解析する記載潰瘍学と創面の蛋白解析を組み合わせた創傷皮膚科学(woundermatology)という全く新しい学問分野を樹立し、褥瘡病態の多様性を解析する基盤を確立することを目的にした。記載潰瘍学では石川、古田らにより創所見の多様性を重視した診療体系が樹立された。創表面の蛋白解析では渡辺、米田らによって創面からの検体採取とその抽出技術の開発がされ、複数の創傷治癒関連分子の創面での検出とその意義づけを行った。さらに森の分担した病理学的研究において褥瘡の臨床所見と表面蛋白解析の関連性を橋渡しする知見を得た。創傷皮膚科学に基づく褥瘡の病態解析に必要な基盤が整えられ、褥瘡の多様な病態解明に基づいた診療体系の確立に向けて大きく前進した。

分担研究者

石川 治（群馬大学大学院医学研究科・皮膚病態学
・教授、群馬大学医学部附属病院・病院長）

古田 勝経（国立長寿医療センター・薬剤部・副薬
剤部長）

米田 雅彦（愛知県立看護大学・栄養代謝学・准教
授）

渡辺 研（国立長寿医療センター・運動器疾患研
究部骨再生研究室・室長）

森 将晏（岡山県立大学・保健福祉学部・教授）

ければ、現在の肺炎の医療体系は存在しないのと同様に、褥瘡の科学的基盤としての病態解析とそれに基づく分類の確立が急務である。

本研究では褥瘡、皮膚潰瘍の詳細な臨床的所見を皮膚科学に基づいて新たに定義する記載潰瘍学とともに、表面から分泌される細胞外マトリックス分子や血漿蛋白質断片を解析し、相互の関連性を検討することによって、褥瘡の病態の多様性を客観的に解明する創傷皮膚科学(woundermatology)という新しい学問分野を樹立する。それに基づいて多様性のある褥瘡を病態に基づいて分類をすることが可能であり、必要な褥瘡予防対策の評価や、外用剤などの治療の適切な選択が客観的に可能になることが期待できる。添付資料に3年度にわたる研究計画を示し、分担研究者の担当を示した。本年度の研究では計画に示したように1、2を達成するために（1）記載潰瘍学の樹立、（2）褥瘡創面の水分量評価と外用治療の影響、（3）創面からの蛋白採取法、解析技術の開発、（4）褥瘡創面からの創傷治癒関連分子の検出とその意義、（5）病理学的検討による記載潰瘍学と創表面蛋白解析の関連性という枠組みに研究班を構成した。さらに各プロジェクトに主任研究者が関与し、有機的に関連するようにした。

A. 研究目的

褥瘡は外力による虚血性皮膚潰瘍と定義される。しかし褥瘡の悪化要因や治癒阻害要因は非常に多様で複雑である。それらの要因を明らかにし、患者さん各々に応じた対策や治療が行われるべきである。しかし、現状では褥瘡病態の多様性を解析する診療体系の医学的基盤が全く未整備である。褥瘡医療の効率化のためには褥瘡の病態を明らかにし、その多様性に着目した分類がされるべきで、褥瘡の多様性を医学的客観的に記述する学問体系が必要である。さらに褥瘡の多様な病態に基づく分類が第一に必要な。例えば、肺炎を病因、病態別に分類しな

B. 研究方法

記載潰瘍学の樹立では分担研究者の石川を中心に過去に国立長寿医療センター、群馬大学医学部付属病院の褥瘡臨床のデータベースを皮膚科専門医が検討し、記載皮膚科学に基づいた記載潰瘍学の作成をこころみた。

褥瘡創面の水分量評価と外用治療の影響では分担研究者の古田を中心に国立長寿医療センターで実際に行われている軟膏基剤に注目した治療を創表面の記載潰瘍学的評価、水分量の測定、そして創面の蛋白解析と連動させて行い、評価した。

創面からの蛋白採取法、解析技術の開発では分担研究者の渡辺を中心に褥瘡の診療体系確立に向けた創表面からの蛋白質の解析方法を検討した。抽出法においては緩衝液単独、界面活性剤、塩酸グアニジンなどの変性溶媒を用いた方法を検討した。

褥瘡創面からの創傷治癒関連分子の検出とその意義では分担研究者の米田を中心に (a) 肉芽組織の産生を促進する成長因子とその制御分子群である Latent TGF- β binding protein (LTBP)、ファイブリリン、TGF- β とこれらの活性化酵素であるプラスミン、(b) 肉芽組織の水分をコントロールする分子群であるパーシカン、ヒアルロン酸 (c) 上皮化の足場となる分子であるフィブロネクチンに注目して、分子断片を免疫プロット法などで創表面から検出、解析した。

病理学的検討による記載潰瘍学と創表面蛋白解析の関連性では分担研究者の森を中心に創表面から検出可能な創傷治癒関連蛋白についての免疫組織学的解析と臨床情報が保存されている創面に関して臨床所見と病理組織との相関性の検討を過去の病理標本を用いて行った。

本年度は平成19年5月26日(土)と平成19年11月23日(金・祝)に国立長寿医療センター第1会議室においてすべての班員(代理も含む)による班会議を行い各プロジェクト研究の報告を行い、相互の関連を討議した。

C. 研究結果

詳細な結果は各分担研究報告書に譲るが、褥瘡創

面の多様性を解析し、病態に応じた医療と介護を提供するための学問的基盤が作成できた。記載皮膚科学に基づいた記載潰瘍学を樹立し、それを用いた臨床的所見の記述を可能にした。実際の症例においてこれらの有用性を示すことができた。さらに外用療法の軟膏基剤を変更することでこれらの臨床的な指標が変化することが分かった。分子断片を標的とした病態解析の方法を患者さんに低侵襲、かつ安全に行うことが可能であった。さらに分析方法を確立した。また創傷治癒関連分子を特定の創傷表面から検出することができ、質的、量的な差異を見出した。病理学的検討では、創表面から検出できる創傷治癒関連分子は肉芽組織では線維性の分布の消失を認めた。さらに記載潰瘍学での所見の差異を病理的に裏付けることが可能であった。全体としてこれらの情報を有機的に結びつけるための基礎的な研究が大きく前進した。

D. 考察

本研究によって褥瘡の病態の多様性、つまり褥瘡はすべて褥瘡であり、その重症度が異なるという、現在までの認識を覆すのに大きなインパクトを与える。今後これを積極的に発表、発信していくことで褥瘡に関する認識を変えていく。本研究の一部はすでに臨床に生かすことができているが、より客観性をもつ科学的なものにしていき、トレーニングをすれば理解できるものにしていく。学問体系の理解と実践には皮膚科学、生化学、病理学の知識を必要とするので医師向けであり、現在褥瘡対策チームの医師が理解でき、実践に活かせることが期待される。それによって患者さんによって異なる悪化要因や原因を病態診断することが可能であり、患者さんに真に役立つケアに医療、介護資源を集中することができる。つまりこの診療体系の樹立によって患者、医療者、介護者すべてに福音をもたらすことが可能である。

E. 結論

本年度の厚生労働科学研究においては現在まで科学的に多様性の解析が不十分であった褥瘡の病態を

皮膚科的なアプローチである記載潰瘍学と生化学的なアプローチである創表面蛋白解析を用いて全く新しい視点で解析することができた。さらに病理学的なアプローチを加えることで、両者の関連性も検討できた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Kuo CL, Isogai Z, Keene DR, Hazeki N, Ono RN, Sengle G, Peter Bachinger H, Sakai LY. Effects of fibrillin-1 degradation on microfibril ultrastructure. *J Biol Chem*. 2007;282:4007-20.
 - Hasegawa K, Yoneda M, Kuwabara H, Miyaishi O, Itano N, Ohno A, Zako M, Isogai Z. Versican, a major hyaluronan-binding component in the dermis, loses its hyaluronan-binding ability in solar elastosis. *J Invest Dermatol*. 2007;127:1657-63.
 - 磯貝善蔵. 高齢者の特徴と高齢期に多い疾病および障害:皮膚科. 四訂 介護支援専門員基本テキスト 第3巻高齢者保健医療・福祉の基礎知識 (介護支援専門員テキスト編集委員会). 2007; 55-59, 長寿社会開発センター.
 - 磯貝善蔵. 排泄と外陰部皮膚疾患. *Advance in Aging and Health Research* 2007, 尿失禁・前立腺疾患・排泄障害. in press 長寿科学振興財団.
 - 磯貝善蔵. 褥瘡の病態と分類. 調剤と情報. 2007;13(8):10-14, じほう.
- ### 2. 学会発表
- Isogai Z. Functional and morphological heterogeneity of microfibrils. (invited) Gordon Research Conference. 2007. 7. 29-8. 3, Maine, U. S. A.
 - 磯貝善蔵. ファイブリリンマイクロファイブリル. (シンポジウム) 第39回日本結合組織学

会・第54回マトリックス研究会合同学術集会. 2007. 5. 9-11, 東京

- 松本尚子, 磯貝善蔵, 古田勝経, 山中真, 黒田喜幸, 大島弓子, 米田雅彦. 褥瘡表面における SHAP-HA 複合体の存在とその臨床的意義. 第39回日本結合組織学会・第54回マトリックス研究会合同学術集会. 2007. 5. 9-11, 東京
- 磯貝善蔵. 褥瘡の臨床的指標の作成とそれを用いた部位による特徴. 第49回日本老年医学会. 2007. 6. 20-22, 札幌
- 松本尚子, 磯貝善蔵, 山中真, 黒田喜幸, 大島弓子, 米田雅彦. 褥瘡表面細胞外マトリックスの多様性とそれを活かした看護ケア. 第9回日本褥瘡学会. 2007. 9. 8-9, 前橋
- 山中真, 古田勝経, 磯貝善蔵. 尾骨部重度褥瘡の6例の検討. 第9回日本褥瘡学会. 2007. 9. 8-9, 前橋
- 磯貝善蔵, 古田勝経. 当センターにおける褥瘡の鑑別診断. 第9回日本褥瘡学会. 2007. 9. 8-9, 前橋
- 古田勝経, 野田康弘, 水野正子, 磯貝善蔵. ヨウ素製剤とトレチノイントコフェリル軟膏のブレンド薬剤による創面の清浄化と肉芽形成促進に関する検討例. 第9回日本褥瘡学会. 2007. 9. 8-9, 前橋
- 小井手一晴, 根本哲也, 山中真, 磯貝善蔵, 古田勝経, 松浦弘幸. ひずみゲージによる褥瘡周辺部のひずみ分布測定. 第9回日本褥瘡学会. 2007. 9. 8-9, 前橋
- 根本哲也, 小井手一晴, 伊藤安海, 山下裕康, 磯江久枝, 島田普, 清水優, 磯貝善蔵, 古田勝経, 松浦弘幸. 体位と皮膚の変位計測システム. 第4回日本褥瘡学会中部地方会. 2007. 11. 18, 金沢
- 水野晃治, 米田雅彦, 輪千浩史, 瀬山義幸, 磯貝善蔵. LTBP-1/TGF- β 複合体は創傷治癒過程で皮膚のエラスチン関連マイクロファイブリルから遊離される. 第5回日本エラスチン研究会. 2007. 12. 7-8, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究協力者

水野 晃治 (星薬科大学)

村澤 裕介 (国立長寿医療センター)

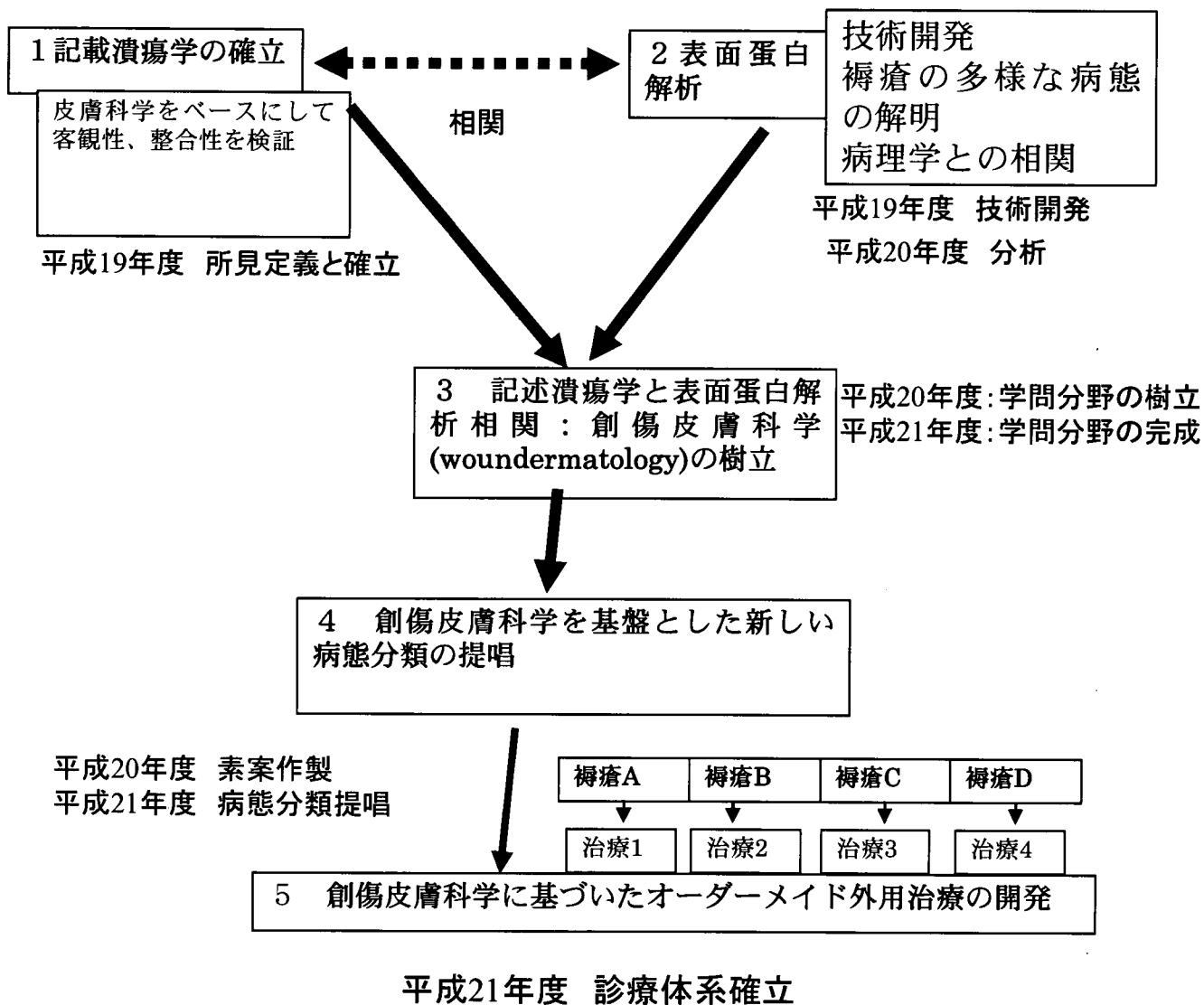
折居 千賀 (国立長寿医療センター)

桑原 宏子 (大阪医科大学)

松本 尚子 (中部大学)

斉藤 寛 (大阪大学)

本研究全体のロードマップ



疾患としての医学的基盤の確立

記載潰瘍学の樹立

分担研究者 石川 治 群馬大学大学院医学研究科・皮膚病態学・教授、群馬大学医学部付属病院・病院長

研究要旨

従来の皮膚科学では皮膚潰瘍を詳細に評価する学問体系が確立されていないために褥瘡の多様な病態を科学的に記述することが困難であった。本研究では過去の国立長寿医療センター、群馬大学病院の褥瘡臨床のデータベースを皮膚科専門医が検討することによって潰瘍所見を記述する terminology を考案し、それらを構築することで記載潰瘍学の枠組みを作成した。これにより様々な創面についての詳細な記述が可能となり、部位による病態の違いも客観的、科学的に記述可能であった。

A. 研究目的

褥瘡の病態解析、診断、治療に関する体系的な研究、つまり疾患としての褥瘡の研究は大きく遅れており、褥瘡はすべて同じ経過をとり、画一的治療により治癒するという誤解を生み、医療現場の混乱をもたらしている。その大きな要因は皮膚科的に褥瘡の多様な病態を解析する臨床的学問体系がないことによる。現在までの褥瘡の分類は色による分類や DESIGN 分類が主に用いられてきたが、これは創傷治癒における時間的経過や重症度を反映する分類であり、病態分類とはいえなかった。そこで、記載皮膚科学に基づいた記載潰瘍学という臨床的学問体系を作成し、褥瘡に応用することを目的とした。

B. 研究方法

研究方法是記載潰瘍学の樹立では国立長寿医療センター、群馬大学の褥瘡臨床写真を褥瘡診療に経験の豊富な皮膚科専門医が検討し、有用な所見を作成するとともに、創面がその所見を用いて記述が可能であるかを詳細に検討した。班会議などで討議し、用語を修正し、別添の表に示すような形にした。

具体的な方法としては、国立長寿医療センターの褥瘡診療記録から主任研究者とともに所見を抽出し討議を行い、記載潰瘍学を立ち上げた。さらにその枠組みを用いて実際の褥瘡が客観的に分類可能かを発症部位に注目して行った。

C. 研究結果

添付資料の表に示すように記載潰瘍学では局所診療の方法を、残存組織、肉芽の色調・形態・性状、創縁の状態、周囲の皮膚所見、創の形態と物理的要因といった順に体系化した。この順で診療することによって褥瘡診療に必要な所見を理論的に記載することが可能となった。さらにその背景も可能な限り記した。今まで定義が不明瞭であった良好な肉芽組織を‘紅色細粒状ないし細かいいぼ状、時に光沢や不整出血はみられるが、浮腫、硬化、乾燥、偽膜などの所見は伴わず、また舌状、粗大顆粒状、平坦などの所見を呈さないもの’と定義することができた。記載潰瘍学を用いて仙骨と踵の褥瘡の差異について検討したところ、明確な差を見出すことができた。

D. 考察

記載潰瘍学の樹立は本研究の臨床的基盤であり、整理された体系を作成した。褥瘡の多様性はまだ一般に認識されておらず、この意義は大きい。平成20年8月に褥瘡関連の多くの職種が集まる第10回日本褥瘡学会でのワークショップに発表し、より洗練されたものにしていく。

E. 結論

褥瘡臨床創面データベースを用いて皮膚科学を基

盤とした記載潰瘍学を樹立した。記載潰瘍学は褥瘡の多様性を記述するのに有用であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Motegi S, Tamura A, Abe M, Okada E, Nagai Y, Ishikawa O. Reverse latissimus dorsi musculocutaneous flap for reconstruction of lumbar radiation ulcer. *J Dermatol*. 2007;34:565-9.
- Abe M, Sogabe Y, Syuto T, Yokoyama Y, Ishikawa O. Evidence that PI3K, Rac, Rho, and Rho kinase are involved in basic fibroblast growth factor-stimulated fibroblast-Collagen matrix contraction. *J Cell Biochem*. 2007;102:1290-9.
- 石川 治, 松井佐知子. 褥瘡の予防法と治療法は? *JOHNS* 2007;23 (3) :293-295.
- 石川 治. 皮膚科セミナリウム 3. 褥瘡. *日皮会誌*. 2007;117 (9) :1591-1596.
- 石川 治. 褥瘡の評価と治療. *Monthly Book Derma*. 2007;129:53-58.
- 石川 治. 下腿潰瘍の基本と診断について. *皮膚臨床*. 2007;49 (3) :235-241.
- 石川治. 褥瘡における外用剤・創傷被覆剤の使い方. *日本皮膚科学会誌*. 2007;117 (13) :2396-2397.
- 石川 治. これだけは知っておこう～皮膚科的疾患 褥瘡, 皮膚癌痒症など. 介護福祉士のための教養学 3 介護福祉のための医学 (遠藤英俊, 田中志子編). 2007;143-157, 弘文堂 (東京).
- 石川 治. 急性期褥瘡の特徴, 治療目標は何か, どんな治療法があるか. 褥瘡局所治療ガイドライン (宮地良樹, 真田弘美編). 2007;117-122, メディカルレビュー社 (東京).

2. 学会発表

- 石川 治. 褥瘡 「外用剤・ドレッシング材の

使い方」. (教育講演) 第106回日本皮膚科学会総会, 2007. 4. 20 -4. 22, 横浜

- 石川 治. 褥瘡の評価と治療. 褥瘡ケアセミナー in 新潟. 2007. 6. 23, 新潟
- 石川 治. 褥瘡エッセンシャル. 第6回茨城創傷治癒フォーラム. 2007. 6. 28, 筑波
- 石川 治. 皮膚潰瘍の診断と治療～皮膚科医が知っておくべき新疾患を含めて～. (特別講演) 第49回日本皮膚科学会沖縄地方会. 2007. 7. 14-15, 沖縄
- 石川 治. 褥瘡を診る. (会長講演) 第9回日本褥瘡学会学術大会. 2007. 9. 7-8, 前橋
- 石川 治. 今皮膚科診察室で何が起きているか? 「個人情報, ICに関する問題」. (シンポジウム) 第71回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 2008. 2. 9-10, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究協力者

永井 弥生 (群馬大学)

分担研究報告
記載潰瘍学の樹立 (担当: 石川 治)

局所診療の体系化			
1 残存組織	5 創縁		
2 肉芽の色調	6 周囲の皮膚科所見		
3 肉芽形態	7 創の形態と物理学的要因		
4 肉芽の性状			
1 残存組織			
真皮	真皮(壊死)		
脂肪組織	脂肪組織(壊死)		
筋膜	筋膜(壊死)		
腱	腱(壊死)		
骨	骨(壊死)		
2 肉芽の色調			
紅色調	reddish		
黒紫色調	blackish-purple		
黄色調	yellowish		
白色調	whitish		
黒色調	blackish		
3 肉芽形態		所見	意義
細顆粒状	小型で均一な顆粒状。規則的な小さな出血点がみられる。	紅色調であれば良好肉芽である。	fine granulation tissue
粗大顆粒状	肉芽が粗大顆粒状。不規則な大きさでいぼ状に形状変化したもの	浮腫状肉芽と同様	coarse granulation tissue
平坦肉芽	肉芽が平面状なもの	圧迫除去不十分、乾燥(水分不足)による	flat granulation tissue
茸状肉芽	周囲の肉芽と密着せず、孤立性に有蓋性、舌状の形状をとるもの	一方方向への圧迫あり、除圧が不十分である。	polypoid granulation tissue
4 肉芽の性状			
浮腫状肉芽	ゼラチン状の粗大顆粒状	滲出液の過剰、あるいは不適切な外用剤の使用が原因のことが多い。	edematous granulation tissue
硬化した肉芽	通常白色調、硬くなった肉芽。出血しにくい。	創の乾燥および圧迫が除去されていない状態。	sclerotic granulation tissue
肉芽の乾燥	創面が乾燥しすぎていること	水分の不足による。不適切な外用剤の使用時などにみられる。	dry granulation tissue
肉芽の光沢	創面に光沢がある	良好な肉芽、水分過剰な肉芽ともにみられる。	glossy granulation tissue
肉芽内紫斑	肉芽内に出血が見られること。	黒紫色調の斑状出血は圧迫などにより壊死をきたしつつある所見である。	hemorrhage of granulation tissue
肉芽表面の偽膜	薄い黄白色調の被膜を固着する。えい匙で除去可能。	滲出液が過剰で凝固したものが固着する。細菌増殖の徴候、バイオフィルム形成による場合もある。	fibrin-containing film

5 創縁			
なだらかな創縁	潰瘍底と段差がない		smooth edge
段差のある創縁	潰瘍底と段差のある創縁	創の除圧不十分、滲出液による浸軟などが関与する。	uneven edge
創縁の巻き込み	段差がありかつ創縁において裏側へ巻き込む様に上皮化している		undermined edge
6 周囲の皮膚科所			
	それぞれの所見の有無を記載する。		
瘢痕	scar		
色素沈着	pigmentation		
紅斑	erythema		
浸軟	maceration		
硬化	sclerosis		
びらん	erosion		
腫脹	swelling		
熱感	local heat		
7 創の形態と物理学的所見			
a 創の形態			
非対称性の有無	軸を設定し、対称か非対称かをみる		
ポケット	方向、形態および内面の性状につき、上記の点からの所見をみる。また内面の壊死組織の有無について記載する。		
良好な肉芽とは	性状・形態からみた良好な肉芽とは、紅色細粒状ないし細かいいぼ状、時に光沢や不整出血はみられるが、浮腫、硬化、乾燥、偽膜などの所見は伴わない。また舌状、粗大いぼ状、平坦などの所見を呈さないものをいう。		
形態学的な問題	褥瘡を治癒させるためには、段差のない創縁を目指し、創の変形・移動を防ぐことが必要である。		

褥瘡創面の水分量評価と外用治療の影響

分担研究者 古田 勝経 国立長寿医療センター・薬剤部・副薬剤部長

研究要旨

褥瘡の薬物療法の選択においては主たる薬効成分だけでなく、軟膏基剤の選択が非常に重要である。しかし基剤の選択の根拠とする褥瘡の創面評価の方法が確立されておらず、経験に頼る部分が多かった。基剤に注目した薬物療法の評価として、本研究班で開発された記載潰瘍学と創面蛋白解析との関連を検討した。吸水性の基剤をもつ外用剤では記載潰瘍学で定義された浮腫性肉芽の所見が軽減する創面が多く観察された。水分測定装置によるモニタリングでも水分量が減少した。水分含有率の高い基剤をもつ外用剤（オルセノン軟膏など）では逆に粗大顆粒状の肉芽をもつ創がしばしば観察された。基剤に注目した薬物療法により記載潰瘍学を用いた所見が変化することが判明すると同時に、創面の水分量を記載潰瘍学で評価することで、基剤特性をいかしたより適切な外用療法の選択が可能であると考えられた。

A. 研究目的

褥瘡の薬物療法はその多様な病態に基づいたものであるべきである。皮膚面に対する軟膏の選択では主たる薬効成分とその成分の浸透性に係わる軟膏基剤の両面で選択されているが、潰瘍面における軟膏剤の選択指標としては主たる薬効成分のみが考慮されてきた。そのことは前述したような病態の改善との関連性が乏しく、主薬の薬理作用だけではなく、軟膏基剤の特性が大きく関与している。また、軟膏剤の開発における軟膏基剤の選定は、主薬の安定性や放出に基づいて行われているが、その薬効を必要とされる創の状態を想定した選定はされていない。薬効成分だけで選択した場合には、その薬効成分を含む軟膏剤に採用された軟膏基剤の特性が、創の病態と合致しない場合など、薬剤としての効果が十分に得られない状況が発生する。したがって、そのことが褥瘡の外用療法における軟膏剤の欠点とされかねず、軟膏剤を適正に使用し、十分な効果が得られるように病態解析と対比した薬物療法の選択指標が必要となる。これらのことから軟膏基剤自体の特性は単なる効果ではなく、薬理作用とすることが適切と考える。しかしながら基剤の選択の根拠とする褥瘡の創面評価の方法が確立されておらず、経験に頼

る部分が多かった。

そこで我々が現在まで提唱してきた、基剤に注目した薬物療法の評価として本研究班で開発された、記載潰瘍学と創面蛋白解析との関連を検討することを目的とした。

B. 研究方法

本研究に先立って国立長寿医療センター倫理委員会で承認を得た。更に研究に参加する患者さんには書面で同意を得た。臨床所見の記載や写真撮影、蛋白採取に伴う患者さんへの侵襲は殆どなく、患者さんへの説明書にはこれが創面の蛋白質解析に限定され、遺伝情報は調べないことが明記してある。

具体的な方法としては、国立長寿医療センターの褥瘡患者を主任研究者とともに毎週回診を行い、種々の外用剤による薬物療法と記載潰瘍学的所見、創表面蛋白解析との関連を記録し解析した。さらに水分測定装置（モイスチャーチェッカー）を用いて水分量のモニタリングと所見との相関を調べた。

C. 研究結果

吸水性の基剤をもつ外用剤（ユーバスタ軟膏、マグコロール基剤の軟膏など）では記載潰瘍学で新た

に定義された浮腫性肉芽の所見が軽減する創面が多く観察された。水分測定装置によるモニタリングでも水分量が減少した。水分含有率の高い基剤をもつ外用剤（オルセノン軟膏など）では逆に粗大顆粒状の肉芽をもつ創がしばしば観察された。

D. 考察

創傷皮膚科学の活用により、基剤の選択に関する情報が効率的にモニターできることが示唆された。さらに創の水分測定も創の病態解析に有用であることが示された。

肉芽形成の段階において組織内の水分量が多い場合には、軟膏に含有される水分等の肉芽面への浸透性が高まるために組織内への水分の流入が促進し、水分を多く含む肉芽組織へと変化し、そのために粗大顆粒状の肉芽が形成され、治癒が遅延することがある。ゆえに創の状態を創傷皮膚科学で評価することは、軟膏剤の基剤特性をいかした薬物療法をすすめるうえで重要である。

E. 結論

基剤に注目した薬物療法により記載潰瘍学を用いた所見が変化することが判明した。同様に創面の水分量をモニターすることで、より適切な基剤特性をいかした外用療法の選択が可能である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 古田勝経. 褥瘡対策チームへの薬剤師の参画；チーム医療への貢献. 病院薬局管理学改訂版. 2007;275-308, じほう.
- ・ 古田勝経. 外用薬にはどんなものがあるか～基剤、褥瘡における薬効別分類、外用薬の利点と欠点～. 褥瘡局所治療ガイドライン編. 2007;59-80, メディカルレビュー社.
- ・ 古田勝経. ガイドラインに基づく褥瘡治療－慢性期褥瘡治療・褥瘡に使われる外用薬. 褥瘡チ

ーム医療ハンドブック. 2007:159-166, 文光堂.

- ・ 古田勝経. 外用薬の特性に基づいた選択と使い方、調剤と情報. 2007;13(8):928-934, じほう.
- ・ 古田勝経. 高齢者の服薬管理のために行うべきこと・指導方法～薬剤師の立場から～高齢者の服薬管理をより適切に行うための留意点. 老年医学. 2007;45(11):1403-1408.

2. 学会発表

- ・ 古田勝経. 褥瘡治癒をあきらめない～進行がん患者のQOL向上のために～. 第12回日本緩和医療学会. 2007. 6. 22, 岡山
- ・ 松本尚子, 磯貝善蔵, 古田勝経, 山中真, 黒田喜幸, 大島弓子, 米田雅彦. 褥瘡表面細胞外マトリックスの多様性とそれを活かした看護ケア. 第9回日本褥瘡学会. 2007. 9. 8-9, 前橋
- ・ 山中真, 古田勝経, 磯貝善蔵. 褥瘡の6例の検討. 第9回日本褥瘡学会. 2007. 9. 8-9, 前橋
- ・ 磯貝善蔵, 古田勝経. 当センターにおける褥瘡の鑑別診断. 第9回日本褥瘡学会. 2007. 9. 8-9, 前橋
- ・ 古田勝経, 野田康弘, 水野正子, 磯貝善蔵. ヨウ素製剤とトレチノイントコフェリル軟膏のブレンド薬剤による創面の清浄化と肉芽形成促進に関する検討例. 第9回日本褥瘡学会. 2007. 9. 8-9, 前橋
- ・ 野田康弘, 水野正子, 古田勝経. ヨウ素製剤のL-チロシンおよび卵黄レシチンに対する反応性. 第9回日本褥瘡学会. 2007. 9. 8-9, 前橋
- ・ 水野正子, 古田勝経, 野田康弘. 保険薬局が関わった在宅事例での多職種連携の考察. 第9回日本褥瘡学会. 2007. 9. 8-9, 前橋
- ・ 小井手一晴, 根本哲也, 山中真, 磯貝善蔵, 古田勝経, 松浦弘幸. ひずみゲージによる褥瘡周辺部のひずみ分布測定. 第9回日本褥瘡学会. 2007. 9. 8-9, 前橋
- ・ 古田勝経. 高齢者へのファーマシューティカルケア：国立長寿医療センター薬剤部の取り組み～褥瘡対策チームにおける薬剤師の役割～. 第17回日本医療薬学会年会. 2007. 9. 29, 前橋

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究協力者

野田 康弘（名古屋市立大学・薬学部）

藤井 聡（名古屋市立大学・薬学部）

褥瘡創面からの創傷治癒関連分子の検出とその意義

分担研究者 米田 雅彦 愛知県立看護大学・栄養代謝学・准教授

研究要旨

創傷治癒は様々な要素が複雑に制御される合目的な生体の修復である。記載潰瘍学で発見された褥瘡肉芽組織の臨床的多様性はその組織を形成する構造蛋白質とそれらを制御する因子、つまり細胞外マトリックス分子や成長因子に依存する。そこで褥瘡表面蛋白解析では創傷治癒での機能が報告されている細胞外マトリックス分子と成長因子に注目し、免疫学的に解析を試みた。肉芽組織の産生を促進する成長因子とその制御分子群（LTBP、ファイブリリン、TGF- β 、プラスミン）、肉芽組織の水分をコントロールする分子群（パーシカン、ヒアルロン酸）、上皮化の足場となる分子群であるファイブロネクチンに注目し、いずれも創表面から分子断片を検出することができた。また創面による差異を認めた。組換え蛋白質や抗体を用いて表面から検出される分子断片の生化学的解析をおこない、その生物学的意義も検討した。

A. 研究目的

褥瘡の創傷治癒過程は理想的な過程をとることが少なく、それが臨床での褥瘡治療の難しさになっている。創の評価は褥瘡のように原因が多様である疾患の病態診断と治療の選択に重要なものである。

褥瘡の多様性を司るものは、褥瘡肉芽組織の多様性であるといえる。その生物学的多様性は褥瘡肉芽組織を形成する構造蛋白、つまり静的な形態や物理的性質と、増殖、修復などに関連する動的な生物学的な性質がある。そのいずれにも重要な働きをし、かつ創表面から検出可能な細胞外マトリックス分子に注目した。細胞外マトリックス分子は通常重合体を形成し、組織の形態や物理的性質の基礎となる構造蛋白質分子である。それ故、その特徴は我々が提唱する記載潰瘍学における臨床所見に直接的に反映される。さらに近年細胞外マトリックス分子は細胞成長因子と結合することでその活性を時間空間的に制御することが明らかになってきた。そこで細胞外マトリックスによる増殖活性の制御を理解できれば、今まで経験的に行われてきた褥瘡処置に科学的な手法を導入し、組織の改変を左右する成長因子の活性を制御できる可能性がある。そのために成長因子の活性制御、肉芽組織の水分調節、そして上皮化の足

場とそれぞれの機能を果たす細胞外マトリックス分子とそれを活性化する因子に焦点をあてて研究をおこなった。

B. 研究方法

本研究に先立って国立長寿医療センター倫理委員会と愛知県立看護大学研究倫理審査委員会で承認を得た。詳細は分担研究報告『創面からの蛋白採取法、解析技術の開発』を参照とされたい。

創傷治癒に重要な因子としては特に細胞外マトリックス、成長因子、酵素が重要な因子と報告されている。この研究ではそれらを以下の3つの分子群に分けて、免疫プロット法にてその断片を検出、解析した。さらに病態への関与を検討した。断片の解析には組換え蛋白を用いた抗体作製とエピトープの解析、生物学的機能の解析を踏まえ、病態を解析できる研究方法をとった。

肉芽組織の産生を促進する成長因子とその制御分子群である Latent TGF- β binding protein (LTBP)、ファイブリリンと TGF- β 、そしてこれらの活性化酵素であるプラスミン。

肉芽組織の水分をコントロールする分子群である パーシカン、ヒアルロン酸。分担研究者の古田は褥

瘡肉芽組織の水分量に基づく外用剤の基剤に注目した外用療法を提唱してきており、肉芽組織の水分量は病態と治療の選択において重要な因子だからである。これらの肉芽組織は上皮組織を欠く潰瘍の状態では直に外用剤と接触するために、その水分量が左右されやすくそれ故に外用剤の基剤の性質が重要と考えられる。

上皮化の足場となる分子群であるファイブロネクチン。過去に静脈性潰瘍などで解析結果が報告されており、褥瘡の多様性解析の応用に適した分子と考えた。

C. 研究結果

免疫プロット解析によってLTBP-1の分子断片をTGF- β と結合した形で良好な肉芽組織表面から検出した。一方、様々な細胞外マトリックスを消化し、創傷治癒を促進することで知られるセリンプロテアーゼであるプラスミンも同様に活性をザイモグラフィで検出できた。LTBP-1の分子断片は肉芽組織修復過程でみられる傾向であった。

水分をコントロールする分子群であるパーシカン断片化されていないパーシカンの単量体は検出できず、肉芽組織では細胞外マトリックス分子が他の分子と結合したり、分解したりして存在することが示された。

ファイブロネクチンは上皮化に近づいた創において、より断片化していないファイibroネクチン分子種が検出できた。研究結果の詳細は添付資料に示した。

D. 考察

創表面から、創傷治癒に関連する主要な細胞外マトリックス分子を検出できた。免疫プロット法では検出される分子の種類だけでなく、抗体を組み合わせることによって、予想される酵素消化や断片の機能、他の分子との結合部位の有無など多角的な情報が少量のサンプルから得られ、実用性が高いと考えられた。この方法によって褥瘡の多様性を分子の代謝面から記述することが可能である。さらに記載潰瘍学で定義した臨床所見の背景となる病態を解析で

きる。

E. 結論

褥瘡創表面の蛋白質、細胞外マトリックスを解析することによって、褥瘡の多様性を分子レベルで記述することが可能になった。典型的な創面において機能性細胞外マトリックス分子とその分解酵素の意義が順次解明されてきた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Koyama H, Hibi T, Isogai Z, Yoneda M, Fujimori M, Amano J, Kawakubo M, Kannagi R, Kimata K, Taniguchi S, Itano N. Hyperproduction of hyaluronan in neu-induced mammary tumor accelerates angiogenesis through stromal cell recruitment: possible involvement of versican/PG-M. *Am J Pathol.* 2007;170:1086-99.
- Hasegawa K, Yoneda M, Kuwabara H, Miyaishi O, Itano N, Ohno A, Zako M, Isogai Z. Versican, a major hyaluronan-binding component in the dermis, loses its hyaluronan-binding ability in solar elastosis. *J Invest Dermatol.* 2007;127:1657-63.
- Nakamura R, Kuwabara H, Yoneda M, Yoshihara S, Ishikawa T, Miura T, Nozaka H, Nanashima N, Sato T, Nakamura T. Suppression of matrix metalloproteinase-9 by 4-methylumbelliferone. *Cell Biol Int.* 2007;31:1022-6.

2. 学会発表

- 大野安季子、磯貝善蔵、米田雅彦、片岡卓也、岩城正佳、雑喉正泰。ニワトリ毛様体と硝子体における versican-fibrillin-1-hyaluronan 複合体の違い。第111回日本眼科学会総会。2007.4.19-22, 大阪

- ・ Matsumoto H, Isogai Z, Yamanaka M, Kuroda Y, Ooshima Y, Yoneda M Presence and clinical significance of SHAP-HA complex in pressure ulcer. 第39回日本結合組織学会学術大会・第54回マトリックス研究会大会合同学術集会. 2007. 5. 9-11, 東京
- ・ 松本尚子、大島弓子、山中 真、米田雅彦. 皮膚統合障害（褥瘡）の細胞外マトリックスの状態とそれを活用した看護介入の検討. 第33回日本看護研究学会学術集会. 2007. 7. 28-29, 岩手
- ・ 松本尚子、磯貝善蔵、古田勝経、山中 真、黒田善幸、大島弓子、米田雅彦. 褥瘡表面細胞外マトリックスの多様性とそれを活かした看護ケア. 第9回日本褥瘡学会学術集会. 2007. 9. 7-8, 岩手

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

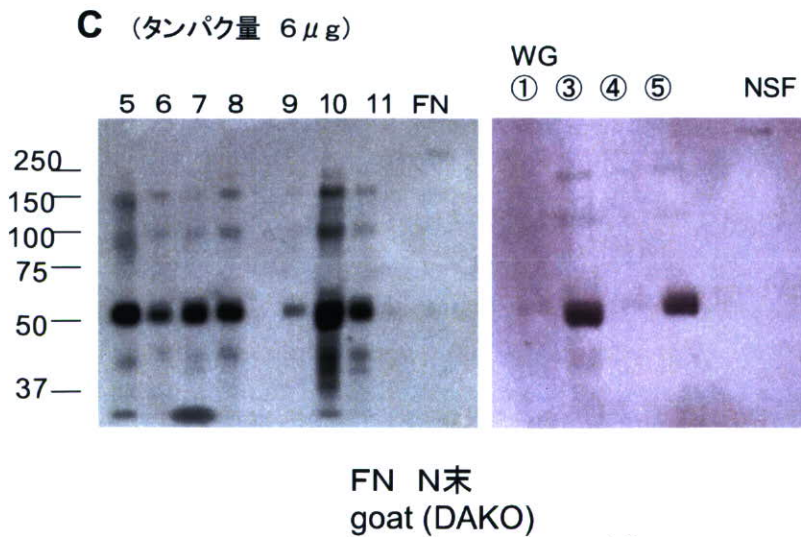
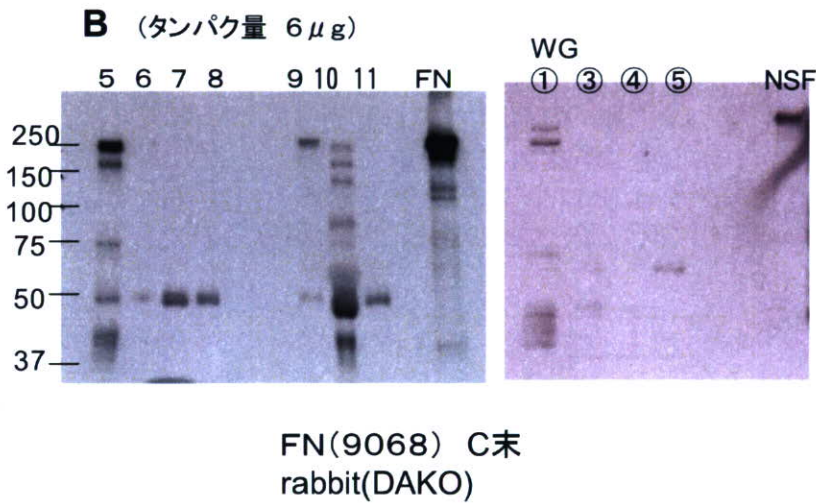
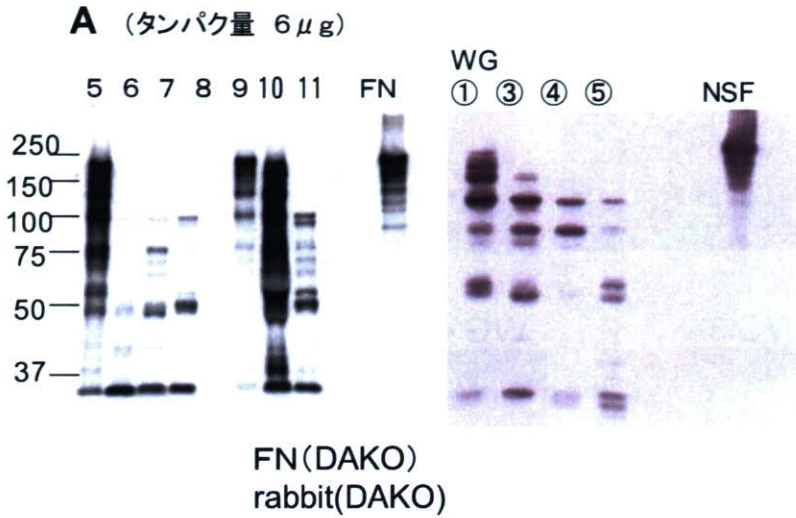
研究協力者

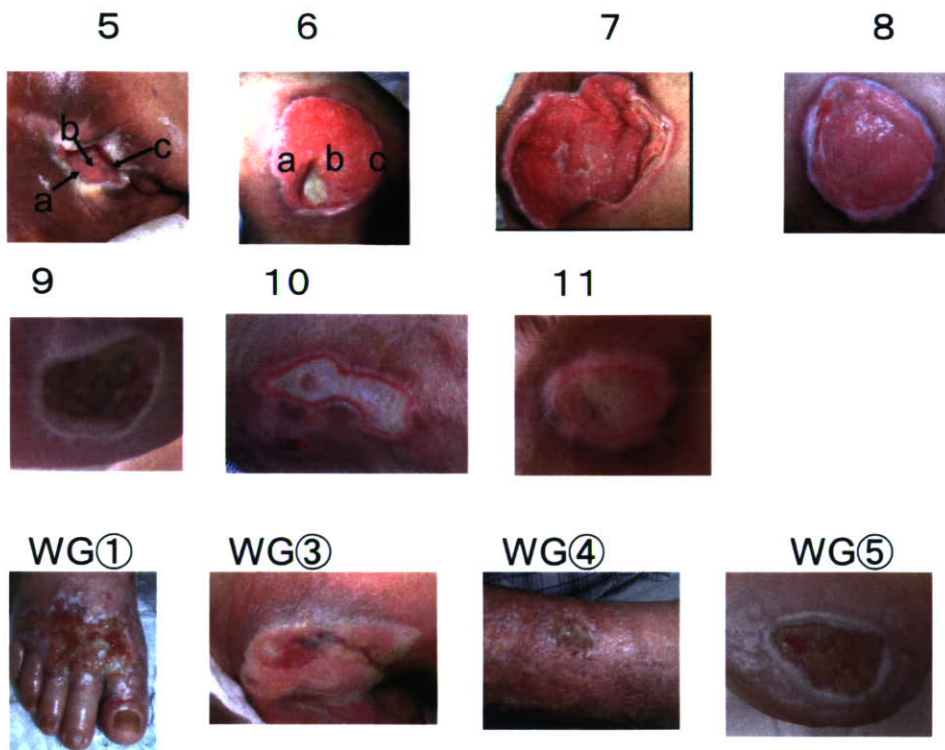
水野 晃治（星薬科大学）

松本 尚子（中部大学）

分担研究報告

褥瘡創面からの創傷治癒関連分子の検出とその意義
(担当：米田雅彦)





様々な創表面からのファイブロネクチン分子の検出
 異なるエピトープの抗体を用いて同一蛋白量で解析した。
 創によって量的な違いと質的な違いが認められた。
 特に上皮化している創ではファイブロネクチン分子が断片化されていない一
 方で、肉芽形成が著しい創では低分子化された分子断片がみられた。



異なる褥瘡の表面蛋白質を抽出し、蛋白量を合わせてカゼインザイモグラフィで解析した。Pはプラスミンの標品の活性。褥瘡表面からのプラスミン活性が検出できた。

創面からの蛋白採取法、解析技術の開発

分担研究者 渡辺 研 国立長寿医療センター・運動器疾患研究部骨再生研究室・室長

研究要旨

褥瘡の診療体系確立に向けた創傷皮膚科学の樹立のために、創表面からの蛋白質の解析方法を検討した。採取は一般に医療用に用いられている、ガーゼや綿棒を用いることで、低侵襲かつ効率的に解析に必要な検体を採取することが可能であった。抽出法においては緩衝液単独、界面活性剤、塩酸グアニジンなどの変性溶媒を用いた方法を検討した。変性溶媒を用いた方法では効率よく創表面蛋白質を抽出できた。さらに抽出した検体はクロマトグラフィや免疫プロット、ザイモグラフィを用いた酵素活性の検出、結合分子の探索などの機能的なアッセイに使用できた。すなわち日常処置の延長線上で病態解析に必要な分子情報を得ることが可能なシステムを構築した。

A. 研究目的

創の評価は褥瘡のように原因が多様である疾患の病態診断と治療の選択に重要なものである。臨床的な学問部分である記載潰瘍学で示したように、褥瘡は多様な臨床像をとることが漠然と認識されていた。しかし、病態の多様性を客観的に示す科学的、生物学的解析方法が存在しなかった。本研究では褥瘡創表面の蛋白質、細胞外マトリックスを解析することによって患者さんに侵襲のない創面評価を行うことを目的に、ガーゼなどに付着する創面分泌物を利用した蛋白解析システムの構築を目的とした。

B. 研究方法

本研究に先立って国立長寿医療センター倫理委員会と愛知県立看護大学研究倫理審査委員会で承認を得た。更に研究参加する患者さんには書面で同意を得た。サンプルの解析は国立長寿医療センターと愛知県立看護大学で行い、連結可能な形でコード化した。蛋白採取に伴う患者さんへの侵襲は殆どなく、患者さんへの説明書にはこれが創面の蛋白質解析に限定され、遺伝情報は調べないことが明記してある。

創面からの蛋白採取法ではガーゼによる方法と滅菌綿棒による方法を試みた。創面蛋白を含むサンプルを、条件を変えて変性溶媒、界面活性剤など様々

な方法で抽出し、電気泳動、免疫プロット法、クロマトグラフィでの解析に使用し、分子の存在と抽出を確認した。さらに部位による違いも検討した。

C. 研究結果

サンプル採取についてはガーゼによる方法では大量かつ、長時間の創面滲出液が採取することが可能であったが、検体保存の場所、滲出液の処理の問題があった。滅菌綿棒による方法は簡便で患者に苦痛がなく、かつ部位特異的に検体を採取できる利点があった。さらに検体の保存にも場所をとらないという利点があった。

抽出法では塩酸グアニジンや界面活性剤を用いた方法では効率よく肉芽組織を構成する分子を抽出することが可能であったが、緩衝液だけの抽出では分子による差異を認めた。

特異的抗体を用いた免疫プロット法での解析では創表面分子の検出が可能であった。さらに綿棒法では創面の部位特異的に異なる結果であった。分子篩クロマトグラフィとドットプロットをもちいた網羅的な解析では特定の分子の創表面蛋白断片を網羅的に検出することができた。さらにザイモグラフィによる活性の検出も可能であった。創表面から、医療現場で通常使用され、廃棄されるドレッシングや綿