

20092/0/2A

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21年度 総括・分担研究年度終了報告書

研究代表者 磯貝 善蔵

平成22(2010)年3月

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

平成21年度 総括研究年度終了報告書

研究代表者 磯貝 善蔵

平成22(2010)年3月

目 次

| | |
|------------------------------------|----|
| I. 総括研究年度終了報告 | |
| 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. 分担研究年度終了報告 | |
| 1. 記載潰瘍学の視点から検討した褥瘡の多様性 | |
| 石川 治 | 8 |
| 2. 創傷皮膚科学を基盤にし、基剤特性を重視した褥瘡外用治療の開発 | |
| 古田 勝経 | 11 |
| 3. 褥瘡における水分量調節分子群の解析とその意義 | |
| 米田 雅彦 | 17 |
| 4. 褥瘡の創面特性に応じた創表面蛋白解析 | |
| 渡辺 研 | 22 |
| 5. 褥瘡の肉芽組織における記載潰瘍学所見と病理組織学的所見との相関 | |
| 森 将晏 | 27 |
| 6. 創面に応じた外用薬物療法の製剤学的基盤 | |
| 藤井 聡 | 30 |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 32 |
| IV. 研究成果の刊行物・別刷 | 34 |

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

研究代表者 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

褥瘡の病態は患者の個別性に影響を受けるために非常に多様である。しかし多様な褥瘡病態を科学的に解析する方法に乏しかった。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(wound dermatology)という新しい学問分野を樹立し、褥瘡病態の多様性を解析する学問基盤を確立することを目的にしてきた。石川らにより創所見の多様性を記述する記載潰瘍学という診療体系が樹立され、本年度はこの体系を基盤として同一創面内での多様性を示すとともに部位特異的な創の性質を検討した。森らは記載潰瘍学的所見と病理組織所見の関連を検討し、臨床と病理の相関を確立した。創表面の蛋白解析では米田らによって創面からの創傷治癒関連分子の検出をおこなった。中でも薬物療法の標的となる水分量を司る分子群に注目し、創傷マーカーとしての有用性や病態解明となる知見を得た。さらに渡辺らは同一創内での所見の多様性は褥瘡、特に仙骨部褥瘡に特徴的であることを wound blotting を用いて示した。藤井は古田らが提唱してきた創傷薬理学の研究を製剤学的なアプローチからおこなうとともに、古田は薬剤師が関与する積極的な薬物療法の効果を記載潰瘍学と wound blotting を用いて示した。これらの多面的な研究を統合することで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、創傷皮膚科学に基づく褥瘡診療体系を構築した。国立長寿医療センターにおいては創傷皮膚科学に立脚した褥瘡診療を実践しており、治療期間の顕著な短縮を示しており臨床現場での有用性を証明している。

研究分担者

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（愛知県立大学看護学部・栄養代謝学・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）

藤井 聡（名古屋市立大学大学院薬学研究科・病態解析学分野・教授）

A. 研究目的

褥瘡の病因は圧迫と定義できるが、発症後の臨床病態は多様である。褥瘡は必ずしも自立度の低い高齢者に発症するのではなく、急性疾患や神経疾患によっても骨突出部位に過剰な外力が発生し虚血となり発症する。褥瘡は様々な外的要因に影響を受けるいわば環境と生体のインターフェースの疾患である。最近 10 年間で褥瘡に対する医療者の関心が高まり、体圧分散寝具の低価格化による普及もあって病院における褥瘡予防は進歩したといえる。しかし疾患としての褥瘡の診断、病態解析、治療に関する体系的な研究は大きく遅れている。ゆえに褥瘡はすべて同じ経過をとり、画一的な治療を行えば治癒するという誤解を生み、ラップ療法など医療現場の混乱をもたらしている。今後在宅医療が推進されるに従い褥瘡の増

加が予想され、疾患の本質に関する研究が必要とされている。

褥瘡は外力による虚血性皮膚潰瘍と定義されているものの個々で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。しかし現在まで褥瘡病態の多様性を解析する診療体系の医学的基盤が未整備であった。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。

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その分解酵素、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ことを目的にした創傷皮膚科学(wound dermatology)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個々の患者について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、研究分担者のおよその担当を示しており、ほぼ順調に研究は進捗した。昨年度までの研究でおおよその枠組みが確立してきたので、本年度の研究では(1)記載潰瘍学の視点から検討した褥瘡の多様性(2)創傷皮膚科学を基盤にし、基剤特性を重視した褥瘡外用治療の開発(3)褥瘡における水分量調節分子群の解析とその意義、(4)新規の褥瘡創表面蛋白解析方法とその意義(5)褥瘡の肉芽組織における記載潰瘍学所見と病理組織学的所見との相関(6)滲出液吸着作用をもつ褥瘡治療外用薬の吸水性の評価というように、各研究分担者を中心に研究班を構成した。さらに各プロジェクトに研究代表者が共同研究者として関与し相互が有機的に関連するようにした。

B. 研究方法

記載潰瘍学の視点から検討した褥瘡の多様性では研究分担者の石川を中心にして過去の群馬大学病院、国立長寿医療センターの褥瘡臨床のデータベースを褥瘡診療経験の豊富な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おこなった。これらの体系に基づいて様々な褥瘡を評価し、褥瘡部位に特徴的な所見を検討した。さらにこの枠組みは古田が提唱する外用薬剤の選択に有用であった。

創傷皮膚科学を基盤にし、基剤特性を重視した褥瘡外用治療の開発では研究分担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おこない評価した。後述する wound blotting を用いた薬物療法モニタリングでは部位特異的な治療経過をしめした。また創傷皮膚科学に基づいた外用剤の使用指針を提示した。また研究分担者の藤井と連携して外用剤と肉芽組織の相互作用を検討した。

褥瘡における水分量調節分子群の解析とその意義では研究分担者の米田を中心に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やヒアルロン酸とヒアルロン酸分解酵素に注目して、分子断片を免疫ブロット法で創表面検出するとともに、ヒアルロン酸分解活性を生化学的に解析した。さらにヒアルロン酸活性を創の部位特異的に解析した

褥瘡の創面特性に応じた創表面蛋白解析では研究分担者の渡辺を中心に褥瘡の創面内での多様性を明確にするために、新規に wound blotting という手法を開発した。こまた代表的肉芽組織の免疫染色もおこなった。これとあわせて「なぜ創表面タンパク質が検出されるのか」を解明し、マーカーとしての意義づけをおこなった。また創傷表面蛋白質を分子篩でも分画し、急性創傷の創表面との差異を検討した。

褥瘡の肉芽組織における記載潰瘍学所見と病理組織学的所見との相関では研究分担者の森を

中心に褥瘡病理組織標本と臨床情報を用いて記載潰瘍学的な所見との関連を詳細に検討した。

創面に応じた外用薬物療法の製剤学的基盤においては研究分担者の藤井らを中心に古田らの提唱する創面に対する薬物療法の基盤となる知見を得るために褥瘡に用いられる代表的なヨウ素製剤の薬剤学的実験をおこなった。

本年度は平成21年5月17日と平成22年1月9日に国立長寿医療センター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おこない、相互の関連を討議した。

C. 研究結果

3年度目の本研究では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を確立し、褥瘡に関わる医療者に向けて広く情報発信してきた。

石川らは褥瘡の創面を客観的、科学的に記述する体系を樹立し、さらにそれを用いて褥瘡の臨床的所見の系統的記述を可能にした。さらに同一創面内での多様性は褥瘡に特徴的であること、また発症部位によって記載潰瘍学的所見が異なることを示した。

古田らは薬剤師の製剤学的な知識と技術を活かして積極的な水分コントロールをする外用療法を著明な浮腫性肉芽を呈する褥瘡に対しておこなった。臨床効果を記載潰瘍学と渡辺らが開発した wound blotting にてモニタリングした。

米田らは古田の提唱する肉芽組織水分量に注目した薬物療法の標的になる組織内の水に注目し、ヒアルロン酸とその結合分子に注目した。浮腫性で肉芽組織の増生が旺盛な創ではヒアルロン酸の分解活性が亢進する一方でヒアルロン酸結合分子の機能喪失がおこなっていることがわかった。

渡辺らはwound blottingという手法を新規に開発し、創内の部位特異的に創表面分子を検出する方法を開発した。また臨床所見と直接的に比較することで、記載潰瘍学的所見との対比が容易にな

った。この方法はシンプルであるが画期的な方法であり、褥瘡創面の多様性を明確に示すものである。

森らは褥瘡の肉芽組織を5パターンに分類した。浮腫性の粗大顆粒状の肉芽は組織学的には血管やリンパ管が疎で、間質の浮腫が強いパターンを示した。乾燥した平坦な肉芽、茸状や舌状の肉芽、硬化した卵状の肉芽は肉芽層が薄く、肉芽内の血管や炎症細胞が減少し、軽い線維化が見られるか、肉芽層がほとんどない硝子化したパターンがみられた。

藤井らはフランツのセルの系を用いて褥瘡治療外用薬の吸水性を吸水速度と容量のふたつの面から評価する方法を開発した。方法を用いることで、異なった外用剤の吸水性を客観的に評価することが可能になった。これは石川、磯貝らが記載潰瘍学によって評価に基づいて古田が提唱している基剤を重視した薬物療法にて治療するための基盤的な情報になる。

研究代表者の磯貝は研究の一部を共同で行うとともに、研究班全体の調整をおこなった。班員間で必然的に相互に共同研究が発展し、さらにこれらの情報を有機的に結びつけた。添付書類に示すように創内での所見の多様性、創傷マーカー、記載潰瘍学的所見を総合的に考慮した診療体系を形作った。創傷皮膚科学を基盤とした褥瘡の診療体系が確立した。

D. 考察

今年度の本研究事業において現在まで確立されていなかった疾患としての褥瘡を多角的、多面的に解析することができた。臨床所見、創表面の生化学、創傷の病理学、創面への薬理学などは本来相互に関連するものである。また臨床の間でもチーム医療とは本来疾患に対する相互理解と多角的なアプローチであるはずである。その面においても背景の異なる各研究者がこのように病態の複雑な疾患について多角的に解析したことの意義は大きい。

褥瘡を皮膚科学的、生化学的、病理学的に多角

的に解析したわけであるが、当初予想したとおりに複雑な病態が認められた。しかし研究を通してそれらの病態は相互に移行していくものであること判明してきた。臨床においては水分の適切なコントロールが必要であるが、1) 病理学的にも肉芽組織の厚さにおおきな幅があること2) 肉芽組織の水分を司るヒアルロン酸に富むマトリックスがおおきく変化していること3) 同一創内においても多様性があることが挙げられる。これらの肉芽組織に関する正しい情報は程度の差はあれ褥瘡に関与するすべての医療従事者に認識されるべきである。

本研究事業の最終年度を総括するように研究分担者である古田勝経が会長を務め第6回日本褥瘡学会中部地方会を開催した。また長寿財団の共催をうけて市民公開講座「じょくそうってなに、どうしたらいいの」を開催することができた。その中でこれらの研究成果の一部を褥瘡にかかわる家族や介護者にわかりやすく伝えることができた。本研究によって確立された学問体系によって今後、創面をよく観察して治療と予防に加わるという通常の医療の形で褥瘡医療が発展することを期待している。国立長寿医療センターで研修を希望する医療者も増えており、本質的なこの学問体系を広めることができている。そして最終的には患者の福音になることは大いに期待してもらってよい。

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解析し、さらに病理学的な結果も加えて有機的な学問体系を構築することができた。このことはまさに我々が提唱してきた創傷皮膚科学の樹立に値するものである。この学問体系に立脚した長寿方式の褥瘡診療も既に目覚ましい実績を挙げている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 永井弥生、磯貝善蔵、古田勝経、石川治：褥瘡に対する記載潰瘍学の確立とその有用性：日本褥瘡学会誌 11(2), 105-111, 2009
- 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。5訂介護支援専門員基本テキスト。長寿社会開発センター 第3巻 p 43-45 2009
- 磯貝善蔵：褥瘡対策チームの薬剤師—医師の観点から 月刊薬事 51, 187-190, 2009
- 磯貝善蔵：褥瘡：日本医師会雑誌特別号(高齢者診療マニュアル) 138, 266-267, 2009
- Mizuno K, Wachi H., Isogai Z, Yoneda M., Fujii S, Watanabe K, Seyama Y. Availability of Latent TGF- β binding protein-1 (LTBP-1) in Wound Healing. J. Health Sci., 2009; 55; 468-472
- 磯貝善蔵：外用薬：看護技術 56(1), 81-86, 2010
- 磯貝善蔵：多彩な褥瘡病変と褥瘡と間違いやすい皮膚病変：薬局 61(3), 353-357, 2010

2. 学会発表

- Chika Orii, Yusuke Murasawa, Naoko Matsumoto, Masahiko Yoneda, Zenzo Isogai: Monitoring of Pressure Ulcer Detecting ECM Fragments From Wound Surface. 8th Pan Pacific Connective Tissue Societies Symposium., 2009. 6. 4-7., Yokosuka, Japan
- Yusuke Murasawa, Orii Chika, Ken Watanabe, Zenzo Isogai: G1 domain of versican in transitional granulation tissue in pressure ulcer. 8th Pan Pacific Connective Tissue Societies Symposium., 2009. 6. 4-7., Yokosuka, Japan
- 磯貝善蔵：褥瘡の多様な病態を解析する創傷

- 皮膚科学の樹立：第49回日本老年医学会、2009、6.18-20、横浜
- ・ 遠藤英俊、三浦久幸、徳田治彦、細井孝之、佐竹昭介、洪英在、磯貝善蔵：CGA36(長寿医療センター版)の有用性の検討：第49回日本老年医学会、2009、6.18-20、横浜
 - ・ 磯貝善蔵、古田勝経、根本哲也：創の変形を考慮しひずみゲージを用いて手術後の管理をして診療した褥瘡の1例：第11回日本褥瘡学会、2009.9.4-5、大阪
 - ・ 折居千賀、村澤裕介、松本尚子、米田雅彦、磯貝善蔵：褥瘡創面細胞外マトリックスを用いた病態解析：第11回日本褥瘡学会、2009.9.4-5、大阪
 - ・ 村澤裕介、折居千賀、渡辺研、磯貝善蔵：褥瘡病態把握の為の「創面蛋白の電気魚拓」技術とその有用性：第11回日本褥瘡学会、2009.9.4-5、大阪
 - ・ 松本尚子、磯貝善蔵、古田勝経、折居千賀、村澤裕介、大島弓子、米田雅彦：褥瘡の創面に存在するファイブネクチン分子の検出と病態との関連：第11回日本褥瘡学会、2009.9.4-5、大阪
 - ・ 磯貝善蔵、古田勝経、溝神文博、野竹恵美子、佐竹昭介、遠藤英俊：国立長寿医療センターにおける褥瘡チーム医療：第249回日本皮膚科学会東海地方会、2009.9.13、名古屋
 - ・ 磯貝善蔵、村澤裕介、折居千賀、古田勝経、加納宏行、米田雅彦：褥瘡の多様性を解析する創表面マトリックス分子マーカーの開発と意義：第60回日本皮膚科学会中部支部学術大会、2009.10.10-11、京都
 - ・ 磯貝善蔵：床ずれ(褥瘡)の基礎知識と医療在宅医療メイツ講習会 2009、10.2、大府
 - ・ 溝神文博、古田勝経、磯貝善蔵：国立長寿医療センター方式による褥瘡チーム医療：第20回日本老年医学会東海地方会、2009.10.17、名古屋
 - ・ 磯貝善蔵、森將晏、押本由美、古田勝経：褥瘡における記載潰瘍学的所見と病理学的所見との対応：第250回日本皮膚科学会東海地方会、2009.12.13、名古屋
 - ・ 磯貝善蔵：褥瘡の疾患としての特徴と診療2010年日本褥瘡学会公認第1回中部地方会教育セミナー：2010.2.20、大府
 - ・ 溝神文博、古田勝経、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肉芽形成作用の検討：第5回日本褥瘡学会中部地方会、2010.2.21、大府
 - ・ 楠雅代、野竹恵美子、押本由美、磯貝善蔵、古田勝経、根本哲也：体圧分散寝具の効果的なシーツのかけ方の検討：第5回日本褥瘡学会中部地方会、2010.2.21、大府
 - ・ 松本尚子、高橋佳子、磯貝善蔵、古田勝経、米田雅彦：褥瘡創面における血清ヒアルロン酸結合タンパク質SHAPの存在について：第5回日本褥瘡学会中部地方会、2010.2.21、大府
 - ・ 押本由美、西井匠、小井手一晴、伊藤安海、古田勝経、磯貝善蔵、根本哲也、松浦弘幸：リアルタイム皮膚ひずみ測定法を用いた褥瘡周辺部のひずみ分布：第5回日本褥瘡学会中部地方会、2010.2.21、大府
 - ・ 根本哲也、押本由美、西井匠、伊藤安海、古田勝経、磯貝善蔵、松浦弘幸：被接触物の影響による皮膚変形エネルギーの評価：第5回日本褥瘡学会中部地方会、2010.2.21、大府
 - ・ 磯貝善蔵：“じょくそう”ってなに？ 市民公開講座、2010.2.21、大府
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし
- 研究協力者
- 村澤 裕介 (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)
 - 輪千 浩史 (星薬科大学)
 - 加納 宏行 (土岐総合病院、岐阜大学)
 - 野田 康弘 (名古屋市立大学・薬学部)

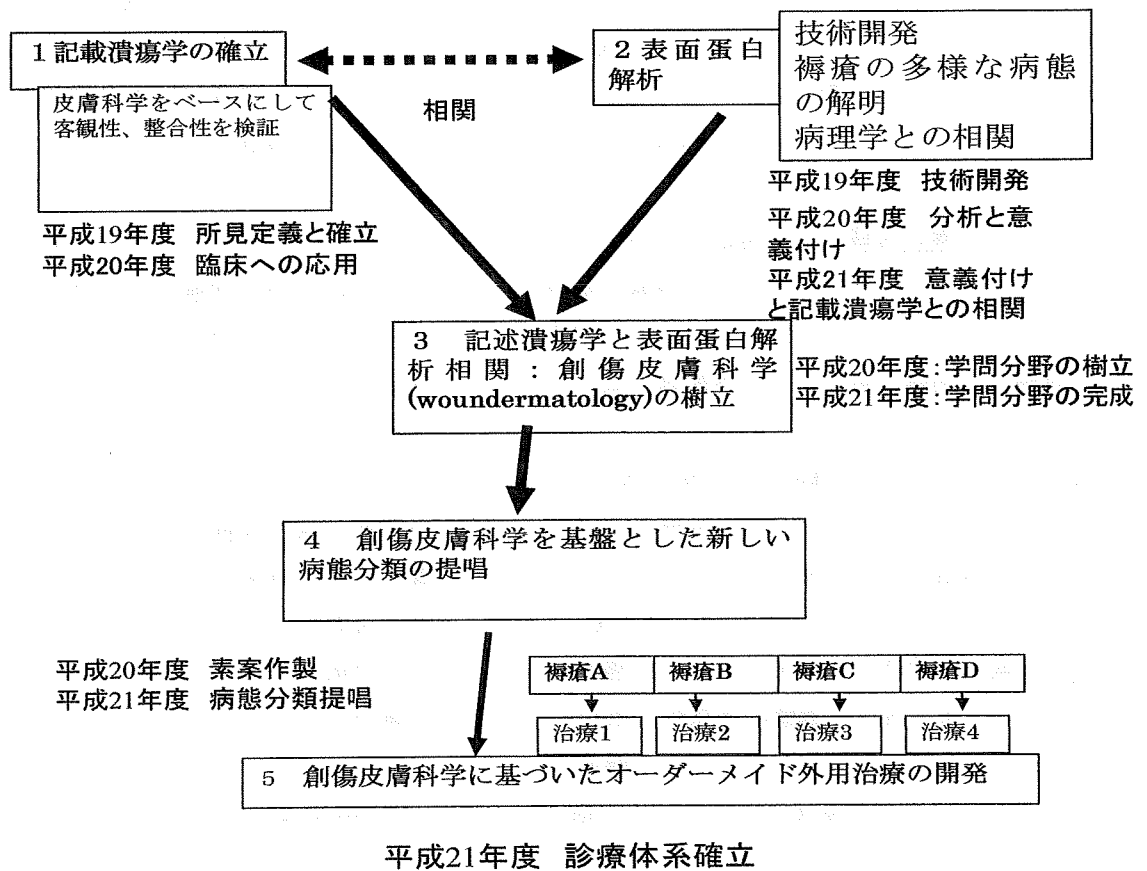
押本 由美 (国立長寿医療センター)
 溝神 文博 (国立長寿医療センター)
 永井 弥生 (群馬大学)
 野呂 岳志 (国立長寿医療センター)

松本 尚子 (愛知県立大学看護学部)
 高橋 佳子 (愛知県立大学看護学部)
 折居 千賀 (愛知医科大学)
 小山 恵美子 (倉敷平成病院)

総括研究報告
 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)

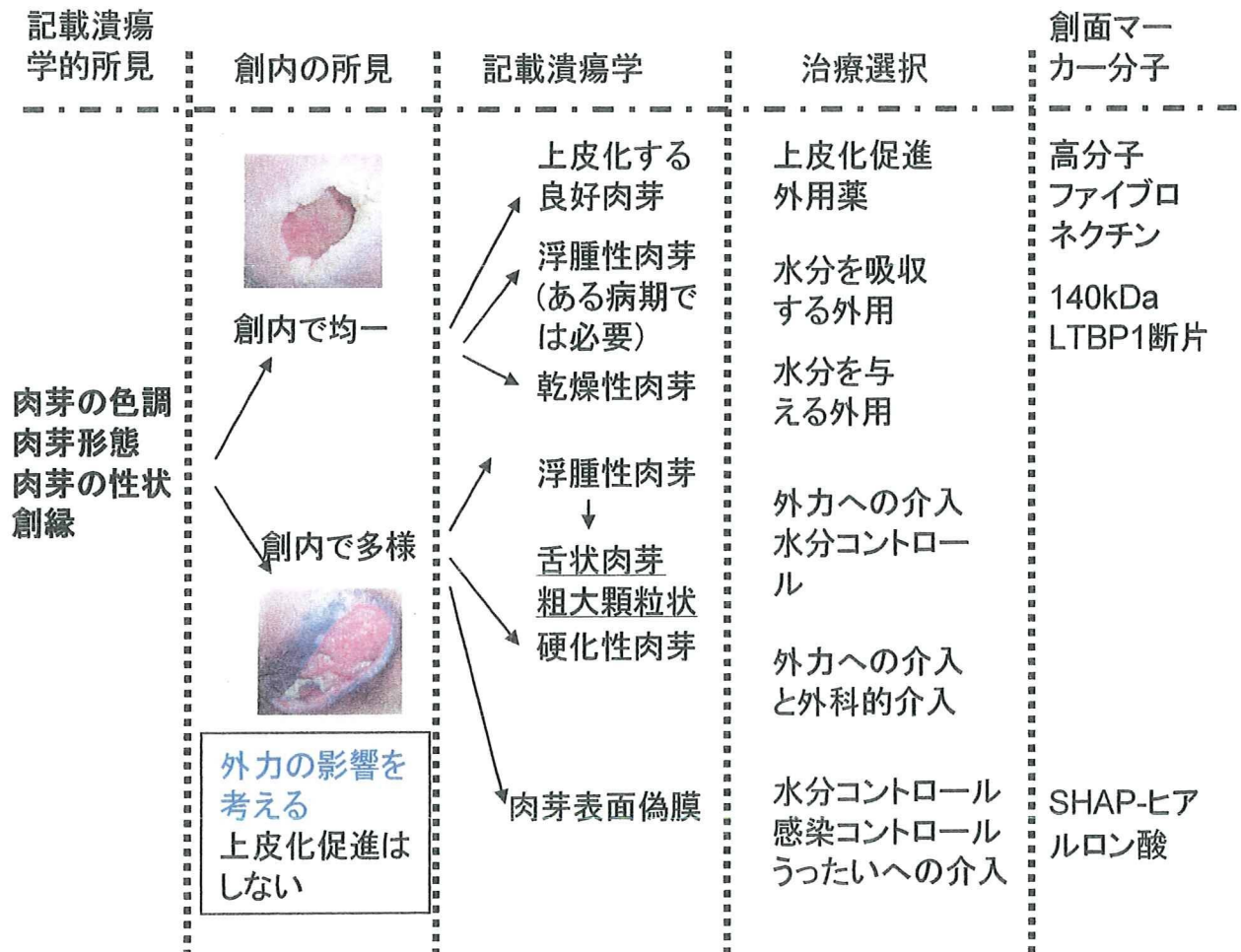
添付資料

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

創傷皮膚科学を用いた褥瘡病態診断治療アルゴリズム(案)



Ⅱ. 分担研究年度終了報告

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

記載潰瘍学の視点から検討した褥瘡の多様性

研究分担者 石川 治 群馬大学大学院医学研究科・教授、群馬大学医学部附属病院・病院長

研究要旨

昨年度までの本分担研究において皮膚潰瘍を詳細に評価する学問体系としての記載潰瘍学を確立した。記載潰瘍学は、個々の潰瘍を皮膚科専門医の視点から、皮疹の現症をとると同様に詳細に記載する学問体系である。本年度はこの体系を用いて褥瘡の部位による相違を検討し、各々の記載潰瘍学的な特徴を明らかにした。

A. 研究目的

肉芽の色調、形態、性状は個々の症例によって多様であるが、このような多様性を詳細に記載する学問体系がこれまで確立されていなかった。我々は経験に基づいて判断してきた肉芽の所見を詳細に観察し、統一された用語で「記載」する、そしてその所見が「何を意味する」かを理解する記載潰瘍学という学問体系を確立してきた。一方で褥瘡の部位によっては難治であることをしばしば経験する。昨年度までに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の作成をおこなってきた。本年度はこの枠組みを用いて褥瘡の部位別の特徴に対する応用を試みた。

B. 研究方法

過去の群馬大学、国立長寿医療センターの褥瘡臨床データベースより以下を検討した。

検討した創面

肉芽形成期に至った褥瘡 43 例

仙骨部 36 例

腸骨部および大転子部 7 例

いずれも肉芽形成に至った状態で潰瘍形成からの罹患期間は1か月以上であった。

肉芽の状態を先に報告した記載潰瘍学の肉芽形態に従って、細顆粒状、粗大顆粒状、扁平、舌状ないし茸状に分類した。細顆粒状は全例において良好肉芽の所見に相当したので、これを除く3項

目（①粗大顆粒状、②扁平、③舌状ないし茸状）のうち2つ以上の所見を有する潰瘍を多様性ありとした。扁平な肉芽については性状として示した中で、浮腫、硬化の所見を検討した。辺縁の角化、段差形成の有無についても観察した。この際の段差とは創縁の上皮化が裏面へ巻き込むように進展したものとした。

C. 研究結果

以下のものであった。

多様性あり

・仙骨部 36 例中 26 例 (72.2%)

・腸骨および大転子部 7 例中 2 例 (28.6%)

・その他の潰瘍 14 例中 1 例 (9%)

仙骨部で多様性ありの 29 例中 19 例で①～③の3項目あり。2項目のみの症例は7例。

全体に扁平な肉芽であるものは多様性なしとなった例は2例のみであるが、いずれも性状は硬化と分類された。その他の多様性を有した潰瘍においては扁平な形態であり何れも性状は浮腫状であった。辺縁の角化と創縁の巻き込みは、罹患期間や皮表か

創底までの深さも関係し、良好肉芽であっても巻き込みは生じていた。代表的な症例を添付資料に示した。

腸骨ないし大転子部で多様性を有した2例はいずれも脊髄損傷による下肢麻痺、車いすの生活であ

り、骨破壊を伴った症例であった。この2例ではいずれも辺縁の角化がみられた。肉芽の性状はいずれも浮腫状であった。

D. 考察

仙骨部は最も圧迫やずれといった悪化要因除去が困難な部位である。これらの要因は褥瘡に複雑に関与し、その治癒遷延をきたしている。その結果多様性を呈する褥瘡が多い。その他の部位では肉芽の多様性はまれである。その他の部位で肉芽の多様性がみられた場合、圧迫、感染による滲出液増多が持続していた。いずれも骨髄炎を伴い、保存的治療は困難であった。肉芽の多様性は慢性難治性の経過を反映している。記載潰瘍学に基づいて肉芽をみる習慣により、このような視点からの観察が可能とあり、潰瘍の重篤性を推測しうると思われた。

発生部位との関係

部位による形態・性状の違い、外力やずれの関係についても、褥瘡の所見と関連づけて考えるべきである。例えば、腸骨部、特に腸骨稜上部では通常、褥瘡が骨の上縁に位置し、ここで上下に動くためにポケット形成や壊死が起こりやすい。大転子部は通常、緊張が強いうえに、筋肉の動きによるずれが生じて治癒しにくい。坐骨部についても同様である。なお、ずれの力がかかりやすい部位では平坦な肉芽となりやすい。

E. 結論

肉芽の多様性は慢性難治性の経過を反映しており、記載潰瘍学に基づいて肉芽を診察することで褥瘡潰瘍の部位における相違を特徴づけることが可能であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

2. 編著

石川 治: Q&A高齢者の皮膚疾患とケア 中外医学社(東京) 2009

3. 論文発表

・石川 治: 褥瘡の治療と創面環境調整 (Wound bed preparation), 褥瘡治療・ケア トータルガイド, 東京: 照林社, 2009, 110-111

・石川 治: 皮膚の傷の治療 やけど・床ずれ: からだの科学 262:113-117, 2009

・永井弥生、磯貝善蔵、古田勝経、石川 治: 褥瘡に対する記載潰瘍学の確立とその有用性: 日本褥瘡学会誌 11(2), 105-111, 2009

・永井弥生、長谷川道子、田子修、岡田悦子、天野博雄、石川 治. 十全大補湯(TJ-48)の褥瘡に対する効果の検討. 漢方と最新治療:18; 143-149, 2009

3. 講演

・石川 治. 在宅における褥創のケアと予防: 在宅における栄養管理と褥創ケアセミナー NPO 法人群馬摂食・嚥下研究会主催) 2009. 10. 4 前橋

・石川 治: 褥瘡の局所治療 2009 第5回日本皮膚褥瘡学会中部地方会 2009. 3. 15 津(教育講演)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究協力者

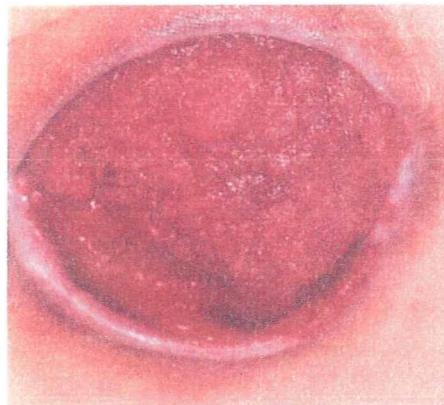
永井弥生 (群馬大学)

分担研究報告
記載潰瘍学の樹立 (担当: 石川 治)

扁平 多様性なし
硬化



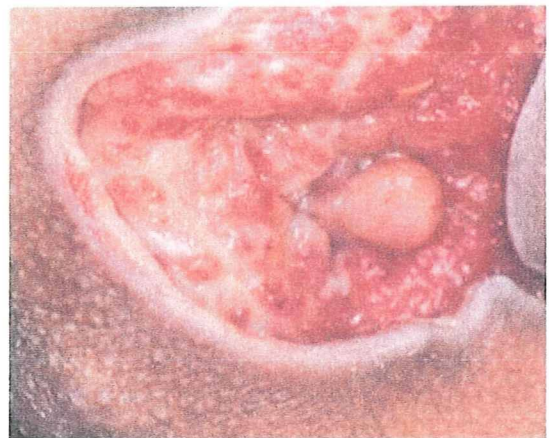
細顆粒状 多様性なし (良好肉芽)



舌状、扁平
多様性あり
浮腫状
辺縁は浸軟



粗大顆粒状、茸状
多様性あり
浮腫状



創傷皮膚科学を基盤にし、基剤特性を重視した褥瘡外用治療の開発

研究分担者 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

褥瘡の外用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。さらに基剤選択の褥瘡治療への重要性に関しての生物学的な知見も不足していた。昨年度までの本分担研究では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とともに、創面の所見に基づいた薬物療法の指針を作成してきた。本年度では新しく開発されたwound blotting法を用いて新規に薬物療法の評価をおこなった。また仙骨部の重度褥瘡においては積極的な水分コントロールを可能とするユーパスタ・デブリサン（10%）のブレンド外用薬を用いることで記載潰瘍学的所見とともに創傷表面のたんぱく質パターンが部位特異的に変化し治癒過程に至ることが示された。

A. 研究目的

褥瘡の薬物療法は病態を適切に評価したうえで行われるべきである。皮膚面に対する外用剤の選択では、主たる薬効成分とその成分の浸透性に係わる基剤の両面で選択されているが、潰瘍面における外用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。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。褥瘡の外用療法における軟膏剤の特性を活かすため、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。

本研究班が樹立、提唱した創傷皮膚科学において浮腫性の肉芽組織では積極的な水分吸収方向

へのコントロールが必要である。なぜなら浮腫性の肉芽組織においては細胞外の水分がヒアルロン酸にとりこまれておらず、自由な水分として存在するからである。実際ラップ療法などの治療は創の水分制御をしておらず、肉芽形成はよいものの、治癒はしない。研究分担者の米田や渡辺らが見出した浮腫性肉芽におけるヒアルロン酸分解酵素活性の亢進やヒアルロン酸結合蛋白質の活性の低下が存在するためと想定される。

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系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、創の部位特異的に治療効果を記載潰瘍学的と創面たんぱく質解析にてモニターした。

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。詳細は平成19年度の研究報告書を参考にされたい。国立長寿医療センター入院中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。薬物療法は基剤特性を活かしておこない、後発医薬品は原則的に使用せずに治療した。褥瘡入院患者の経過を週に1度写真撮影し、記載潰瘍学的評価を行った。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。また仙骨部に浮腫性、粗大顆粒状の肉芽組織を呈する褥瘡では本研究分担者が考案したユーパスタ・デブリサン（10%）のブレンド外用薬を用いた。そのうち同意の得られた患者さんでヒアルロン酸結合分子であるパーシカンの抗体を用いて、記載潰瘍学的所見とともに薬物療法による創表面蛋白解析の変化を経時的に解析した。

C. 研究結果

添付書類に示したように記載潰瘍学に基づく薬剤使用方針を示した。さらにユーパスタ・デブリサン（10%）のブレンド外用薬を用いた治療過程ではパーシカンG1ドメインの抗体6084陽性の部位では数日の経過後に肉芽が盛り上がって細顆粒状になっていることが示されている。いっぽう浮腫が高度な部分では6084が陰性である。また完全に肉芽が成熟し平坦になった部分も陰性であった。

D. 考察

高齢者の仙骨部褥瘡ではしばしば浮腫性肉芽の所見を呈し、水分コントロールに難渋する。昨年度の本分担研究報告に記したように様々な外用薬が使われるが、現実には浮腫を抑えることが難しい。本研究では薬剤師の基剤特性を重視した調剤能力をいかしてユーパスタ・デブリサンと平坦でより乾燥した創に変化した。

本研究班で開発されたwound blottingの手法を用いた薬物治療モニタリングは部位特異的に分子マーカーがモニタリングできるため同一創面内での多様性が顕著な褥瘡に対する治療効果のモニタリングに適しているといえる。

E. 結論

基剤に注目した薬物療法により記載潰瘍学的な所見と同様に表面の蛋白解析パターンも部位特異的に変化した。薬剤師の関わる積極的な水分コントロールが創傷皮膚科学で開発された手法を用いて有用性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 古田勝経：褥瘡対策チームの薬剤師－褥瘡回診の実際。月刊薬事，21，(2) 23-28 2009
- ・ 永田実、古田勝経：褥瘡局所治療ガイドラインを読み解く。月刊薬事 21，(2) 35-41 2009
- ・ 古田勝経：日本褥瘡学会認定師制度。月刊薬事 21，(2) 67-70 2009
- ・ 永井弥生、磯貝善蔵、古田勝経、石川 治：褥瘡に対する記載潰瘍学の樹立とその有用性。褥瘡会誌，11(2)：105-111。2009
- ・ 古田勝経：褥瘡治療薬；外用薬の選び方・使い方。褥瘡会誌，11(2)：92-100，2009
- ・ 古田勝経：褥瘡薬物療法の知識と技術。都薬雑誌，31(8)：5-15，2009
- ・ 古田勝経：監修；宮地良樹、溝上祐子：局所治療における薬剤選択の考え方；褥瘡治療ケアトータルガイド，照林社，124-129，2009
- ・ 古田勝経：褥瘡。病気と薬パーフェクトBOOK，薬局増刊号，南山堂，1154-1157，2009

2. 学会発表

- ・ 古田勝経：困る難治性褥瘡への戦略～外用薬の効果を活かすための局所環境づくり～。第11回日本褥瘡学会教育講演，2009.9.4-5，大阪。
- ・ 磯貝善蔵、古田勝経、根本哲也：創の変形を考慮しひずみゲージを用いて手術後の管理をして診療した褥瘡の1例：第11回日本褥瘡学会。2009.9.4-5、大阪

- ・ 松本尚子、磯貝善蔵、古田勝経、折居千賀、村澤裕介、大島弓子、米田雅彦：褥瘡の創表面に存在するファイブロネクチン分子の検出と病態との関連：第11回日本褥瘡学会。2009.9.4-5、大阪
- ・ 磯貝善蔵、古田勝経、溝神文博、野竹恵美子、佐竹昭介、遠藤英俊：国立長寿医療センターにおける褥瘡チーム医療：第249回日本皮膚科学会東海地方会。2009.9.13、名古屋
- ・ 磯貝善蔵、村澤裕介、折居千賀、古田勝経、加納宏行、米田雅彦：褥瘡の多様性を解析する創表面マトリックス分子マーカーの開発と意義：第60回日本皮膚科学会中部支部学術大会。2009.10.10-11、京都
- ・ 溝神文博、古田勝経、磯貝善蔵：国立長寿医療センター方式による褥瘡チーム医療：第20回日本老年医学会東海地方会。2009.10.17、名古屋
- ・ 古田勝経：褥瘡対策は薬剤師職能の可能性を開く；病める人に寄り添う薬剤師－薬剤師の新たな業務展開－：第19回日本医療薬学会年会2009.10.24-25、長崎。
- ・ 古田勝経、溝神文博、磯貝善蔵、野呂岳志：褥瘡対策におけるパラダイムシフト；スキルミックスにおける薬剤師の役割、第63回国立病院総合医学会2009.10.23-24、仙台。
- ・ 磯貝善蔵、森將晏、押本由美、古田勝経：褥瘡における記載潰瘍学的所見と病理学的所見との対応：第250回日本皮膚科学会東海地方会。2009.12.13、名古屋
- ・ 楠雅代、野竹恵美子、押本由美、磯貝善蔵、古田勝経、根本哲也：体圧分散寝具の効果的なシーツのかけ方の検討：第5回日本褥瘡学会中部地方会。2010.2.21、大府
- ・ 松本尚子、高橋佳子、磯貝善蔵、古田勝経、米田雅彦：褥瘡創面における血清ヒアルロン酸結合タンパク質SHAPの存在について：第5回日本褥瘡学会中部地方会。2010.2.21、大府
- ・ 押本由美、西井匠、小井手一晴、伊藤安海、古田勝経、磯貝善蔵、根本哲也、松浦弘幸：リアルタイム皮膚ひずみ測定法を用いた褥瘡周辺部のひずみ分布：第5回日本褥瘡学会中部地方会。2010.2.21、大府
- ・ 根本哲也、押本由美、西井匠、伊藤安海、古田勝経、磯貝善蔵、松浦弘幸：被接触物の影響による皮膚変形エネルギーの評価：第5回日本褥瘡学会中部地方会。2010.2.21、大府
- ・ 古田勝経：褥瘡の病態に基づいた褥瘡治療薬の選択と効果的な使い方（会長講演）：第5回日本褥瘡学会中部地方会。2010.2.21、大府

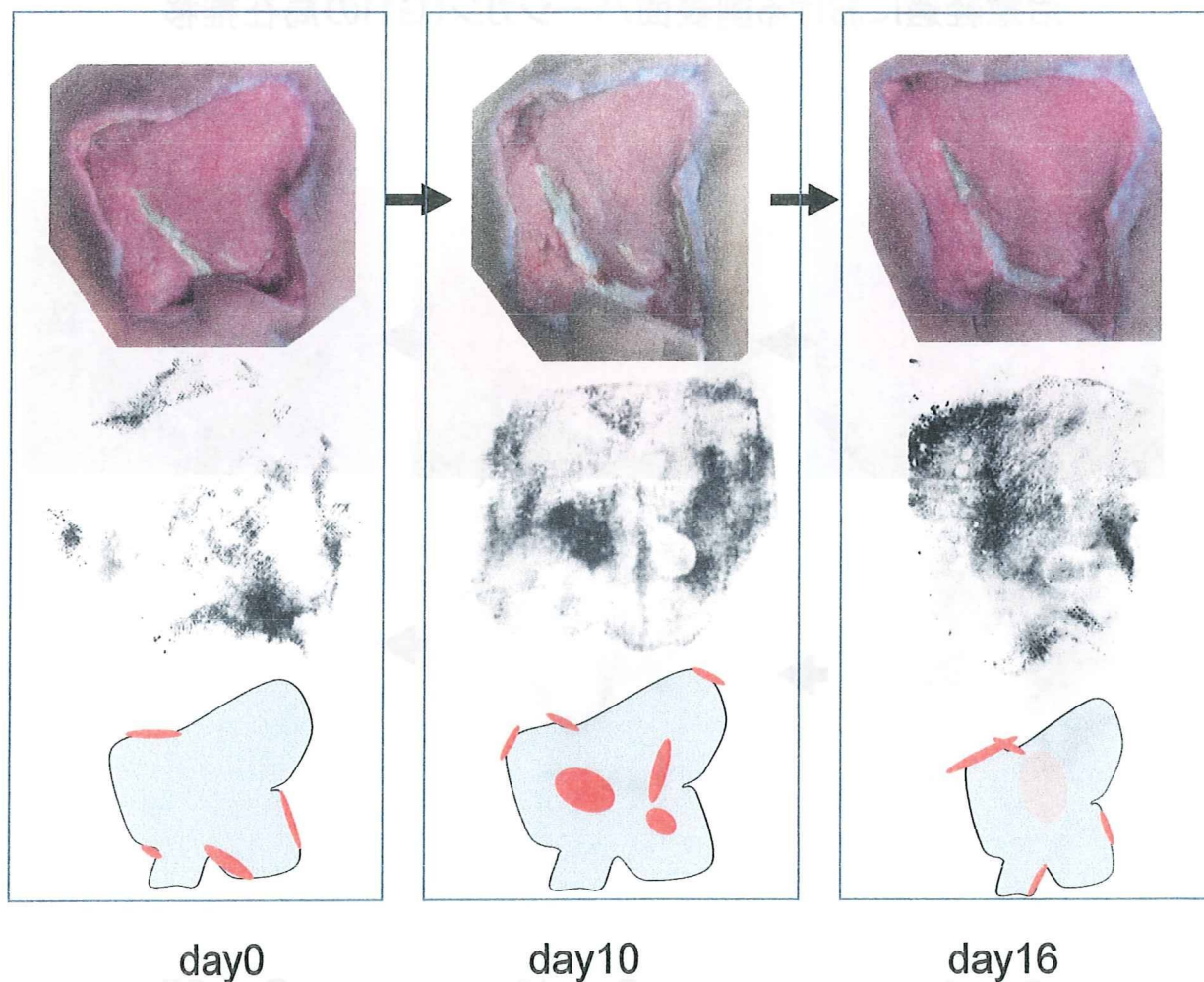
H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究協力者

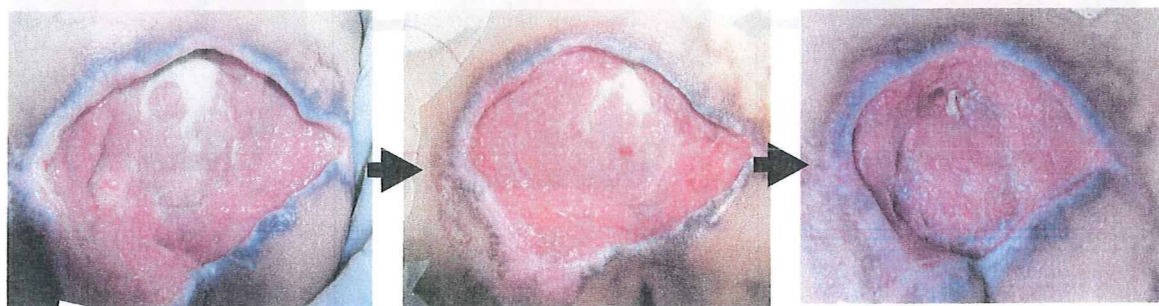
野田 康弘（名古屋市立大学・薬学部）
 溝神 文博（国立長寿医療センター）
 野呂 岳志（国立長寿医療センター）

ユーパスタ・デブリサンプレンド外用剤における 治癒経過における創表面パーシカン(G1)の局在推移



Wound blottingにおいて6084抗体で陽性(図では赤色)の部位は
次回に肉芽が増生し、成熟していることがわかる。

ユーパスタ・デブリサンプレンド外用剤における
治癒経過における創表面バーシカン(G1)の局在推移



Wound blottingにおいて6084抗体で陽性の部位は
次回に肉芽が成熟していることが示されている。