

図1 (a) 壊死した脂肪織
(b) 壊死した筋膜 (→)
(c) 真皮が残存している (→)

表1 肉芽の色調

紅色調	reddish
黒紫色調	blackish-purpic
黄色調	yellowish
白色調	whitish
黒色調	blackish

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、こういった学問体系を確立することは皮膚科医の責務であろう。

本論文では、「記載潰瘍学」という臨床的学問体系の確立を試みた。褥瘡治療に慣れた医療者は、経験に基づいて瞬時に褥瘡の状態を把握してしまうかもしれない。しかし、これを記載、説明していくことで、すべてのスタッフが同じ視点から創を観察し、共通の言葉で表現することが可能となる。

局所所見の記載法

褥瘡の局所所見を「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」といった項目で体系化した。

1. 残存組織 (図1a-c)

深い褥瘡の場合、壊死組織の有無は最初に評価する視点である。壊死組織が固着した褥瘡では深さの判断

ができないので、厚い壊死組織が除去された状態において残存する組織が何かを評価する。すなわち、壊死した脂肪織 (図1a), 筋膜 (図1b), 腱, 骨等の記載となる。浅い褥瘡においては、残存するのは壊死していない真皮ということになる (図1c)。

2. 肉芽の観察

記載潰瘍学で最も詳細な記述を必要とするのは「肉芽」の所見である。不良肉芽という言葉はよく用いられるが、これにはさまざまな状態のものが含まれる。したがって、肉芽については「色調」「形態」「性状」について観察し、表現する必要がある。各項目の所見を逐一記載することにより、一つの肉芽の記載が完成する。

1) 色調 (表1, 図2a, b)

色調はその所見をそのまま表現する。紅色調, 黄色調, 黄白色調, 紫紅色調, 黒色調などである。紅色調であれば良好な肉芽の可能性はあるが、これだけで決定できるものではない。黄白色, 黄色調は壊死組織の残存, 膿苔の固着などの可能性がある。紫紅色調や黒色調であれば圧迫による壊死, すなわち褥瘡のなかの褥瘡 (decubitis in decubitis) 発生と推測しうる。一つの肉芽が複数の色調を呈する場合には、肉芽内の部位とともに色調をそれぞれ記載する。

2) 形態 (表2, 図3a-e)

肉芽の形態は、「細顆粒状」,「粗大顆粒状」,「平坦」,

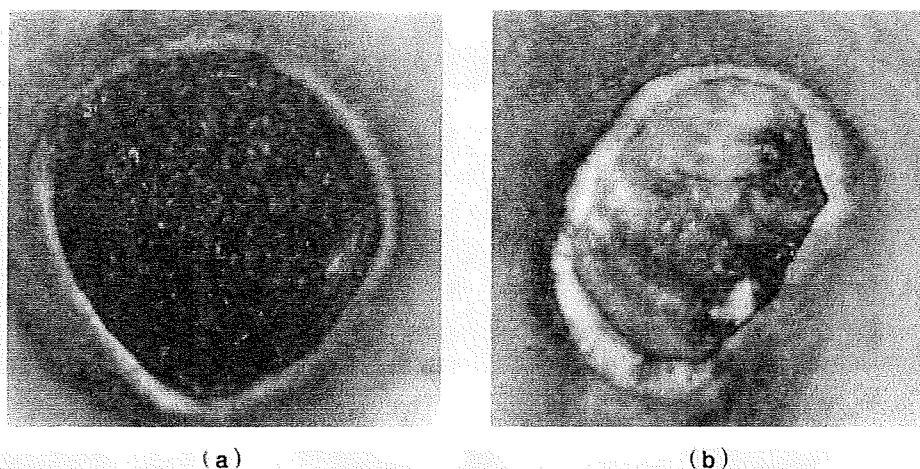


図2 肉芽の色調
 (a) 全体に紅色
 (b) 左半分は紅色から淡紅色、右側は黄白色、2時および4時方向は暗紫紅色を呈する。

表2

肉芽形態	所見	意義	英語表記
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	finely granular 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	coarsely granular 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・舌状肉芽	周囲の肉芽と密着せず、孤立性に有茎性、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。大型の粗大顆粒状肉芽が茸状を呈することもある	polypoid/tongue-like granulation tissue

「茸状ないし舌状」と分類する。通常、良好肉芽は細顆粒状（図3a）だが時に平坦なこともある。

粗大顆粒状を呈するときは、性状のところ述べる「浮腫状」を呈していることが多い。すなわち水分過剰な肉芽である。これは滲出液過剰、水分の多い外用剤の使用により生じうる（図3b）。

平坦肉芽の多くは肉芽の乾燥、線維化によるが、圧迫が除去しきれない場合にも起こる（図3c）。時に良好肉芽でもみられることがある。

舌状ないし茸状肉芽は周囲の肉芽組織と密着せず、孤立ないし突出した肉芽である。長期間一方からの圧迫が加わり続けると有茎性で扁平な舌状肉芽となる（図3d）。また、粗大顆粒状の肉芽が周囲の肉芽と密着せず独立して大きくなると茸状肉芽を呈する（図3e）。

3) 性状（表3，図4a-c）

肉芽の性状は「浮腫状」、「硬化性」、「乾燥性」に分類し、さらに光沢、肉芽内紫斑、表面の偽膜の有無に

ついて記載する。粗大顆粒状を呈する肉芽は通常浮腫状であるが（図3b）、扁平な肉芽であっても浮腫状を呈することがある。浮腫状であるということは水分の多い肉芽であることを意味する。水分含有量の多い外用剤の使用や細菌増殖による滲出液増加の際に生じる。

硬化した肉芽は通常扁平な形態を呈し、容易には出血せず触診により硬く触れる。すなわち、線維化した肉芽、あるいは水分の不足した肉芽といえる。吸水作用の強い外用剤の使用時などにみられる（図4a）。また、光沢のある肉芽は良好な肉芽、水分過剰な肉芽ともにみられる（図4b）。

肉芽内紫斑はいわゆる「褥瘡のなかの褥瘡」であり、肉芽に局所的圧迫が加わっていることを意味する。黒色調に近くなれば、肉芽の壊死をきたしつつある所見である（図4c）。

偽膜とは肉芽表面に黄色白色調の薄い被膜が付着した状態である（図4c）。これは滲出液が過剰で付着し

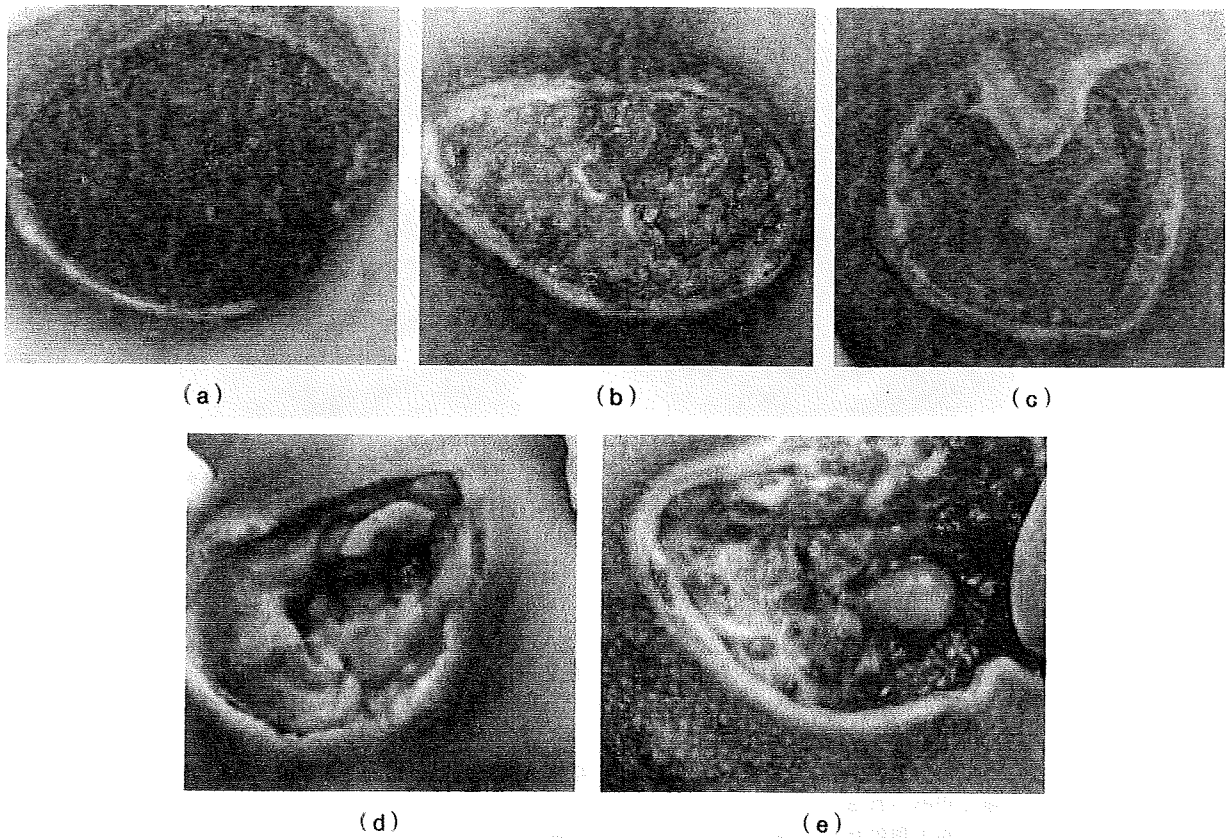


図3 肉芽の形態

- (a) 細顆粒状
- (b) 粗大顆粒状 (性状は浮腫状)
- (c) 平坦肉芽
- (d) 舌状肉芽
- (e) 茸状肉芽

表3

肉芽の性状	所見	意義	英語表記
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	肉芽内に出血がみられること	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。	hemorrhagic granulation tissue
肉芽表面の 偽膜	薄い黄白色調の被膜を固着する。鋭匙で 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-coated film

たもの, あるいは細菌増殖の徴候, バイオフィルム形成による場合などがあり, 鋭匙で除去可能である。

3. 創縁の状態 (表4, 図5a-c)

創縁の記載は潰瘍底との段差がないならかなも

の, 段差があるもの, 段差および創縁の巻き込みがあるものに分類して記載する。なだらかでないものは創縁へ圧迫が加わりやすく, 上皮化を妨げる要因となる。

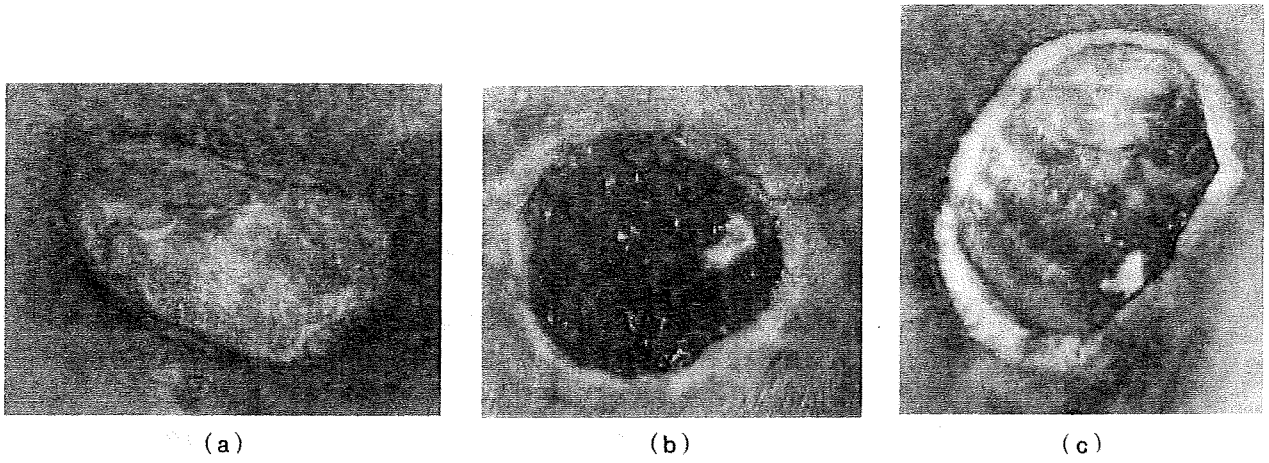


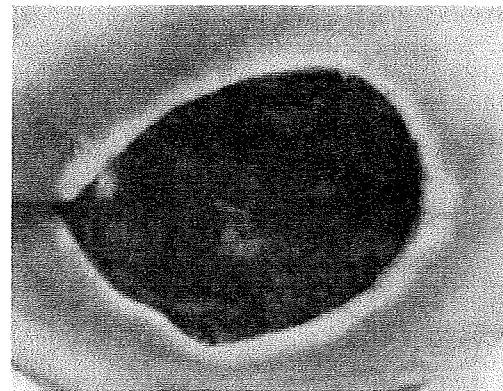
図4 肉芽の性状
 (a) 乾燥性、硬化性
 (b) 光沢あり
 (c) 表面の偽膜、肉芽内紫斑あり

表4

創縁	所見	意義	英語表記
なだらかな創縁	潰瘍底と段差がない	創の除圧不十分、滲出液による浸軟などが関与する。	flat with smooth edge
段差のある創縁	潰瘍底と段差のある創縁		sunken with smooth 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ように上皮化している		sunken with indented edge



(a)



(b)



(c)

図5 創縁
 (a) なだらか
 (b) 段差がある
 (c) 巻き込みがある

4. 創周囲の皮膚所見 (表 5, 図 6a, b)

創周囲の所見は癒痕, 硬化, 色素沈着, 浸軟, 発赤, 腫脹, 熱感等の有無について記載する。癒痕は周囲から上皮化が進んでいる所見である。硬化は周囲皮下の硬結を意味し, 潰瘍周囲の深部において炎症が改善したあとの所見である (図 6a)。色素沈着は慢性的な外力や反復した炎症所見を示す。創縁の浸軟は段差や巻き込みのある創縁に認められ, 持続する圧迫や細菌増殖による滲出液の増加による (図 6b)。発赤, 腫脹, 熱感は壊死組織が残り, 感染を有する褥瘡にみられる。これらが生じた際には深部感染を考える。肉芽形成後にみられることはまれである。

5. 良好肉芽を定義する

形態や性状からみた良好肉芽とは, 紅色細顆粒状ないし細かい疣状, 時に光沢や細かい出血を伴うが, 浮腫, 硬化, 乾燥, 偽膜の付着などは伴わない。そして, 粗大顆粒状, 平坦, 舌状・茸状などの所見を呈さないものをいう。

6. 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。たとえば, 腸骨部, 特に腸骨稜上部では通常, 褥瘡が

表 5 創周囲の皮膚所見
それぞれの所見の有無を記載する。

癒痕	scar
硬化	sclerosis
色素沈着	pigmentation
浸軟	maceration
発赤	redness
腫脹	swelling
熱感	local heat

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。

7. 褥瘡所見を記載する

上記項目について記載する。たとえば, 図 2b で提示した潰瘍を記載していくと, 色調は黄白色から紅色, 2 時および 4 時方向は一部暗紫紅色である。形態はおおむね扁平だが, 中央は一部粗大顆粒状, 浮腫状の肉芽で, 光沢がある。上半分では偽膜を付している。創縁は段差があり, 一部には巻き込みもあり, 浸軟している。すなわちこの褥瘡は水分過多だが局所の圧迫も除去しきれていないと推定できる。この水分過多の原因としては, 創面の細菌増殖 (いわゆる critical colonization) により滲出液が増加していることが考えられる。局所感染のコントロールによる滲出液の制御が必要という論理的帰結にいたる。

考 察

「不良肉芽」という言葉は, 良好肉芽と対比して記載していく必要があり, これを体系化したものが「記載潰瘍学」の本質である。創の詳細な観察は, 適切な局所治療を選択して褥瘡の早期治癒を目指すために不可欠である。毎日の処置を漫然と行っているだけでは, 決して創の早期治癒は達せられない。たとえば, 乾燥した水分の足りない肉芽であれば水分含有量の多い外用剤に変更すべきである。逆に, 過度の湿潤環境により浮腫状となった肉芽であれば, 吸水作用のある外用剤やドレッシング材を選択しなければならない^{1,2)}。隆起, 浸軟した創縁は圧迫の除去とともに, 細菌増殖のコントロール, 滲出液の制御が必要となる³⁾。この際, 吸



(a)



(b)

図 6 創周囲の所見

(a) 癒痕, 硬化あり

(b) 癒痕, 浸軟あり

水作用の高いドレッシング材は有用であり、さらに吸水・抗菌作用の両者を有する製剤（材）も選択しうる^{1,4,5)}。

潰瘍を注意深く観察し、詳細に記述することにより、初めてその所見の意味するところを理解できるようになる。また、部位による違いも客観的な記述をもって表現することが可能となる。褥瘡医療に携わるすべての人がこのような見方を習得すれば、理論的に導かれた治療へと到達できるようになるであろう。記載潰瘍学は皮膚潰瘍治療に共通の言語と解釈を提供するものである。

文 献

- 1) 古田勝経：外用薬にはどんなものがあるか。褥瘡局所治療ガイドライン編（宮地良樹, 真田弘美 編）, 59-80, メディカルレビュー社, 東京, 2007.
- 2) 永井弥生：外用薬と創傷被覆材。褥瘡会誌, 10(1)：1-9, 2008.
- 3) 石川 治：褥瘡治療の実際。創傷治療プラクティス（石川治, 田村敦志 編）, 123-130, 南江堂, 東京, 2006.
- 4) Demling RH, DeSanti L：The role of silver in wound healing. *Wounds*, 13(1)：4-15, 2001.
- 5) Percial SL, Bawler PG, Russell D：Bacterial resistance to silver in wound care. *J Hosp Infect*, 60：1-7, 2005.

日本医師会雑誌 第138巻 特別号(2)

平成21年10月15日発行

生涯教育シリーズ—77

高齢者診療マニュアル

別刷

日本医師会

皮膚疾患

褥瘡

Pressure Ulcer

磯貝善蔵 Zenzo Isogai

高齢者における褥瘡の特徴

褥瘡は外力を病因とする皮膚潰瘍であるが、高齢者における褥瘡の病態は非常に多様である。高齢者褥瘡の発症には内的要因と外的要因が複雑に絡み合っており、以下の特徴がある。①加齢によって皮膚、皮下組織が物理的に脆弱である。②るい瘦や廃用が原因となる筋肉の減少によって骨突出がみられる。③神経疾患、運動器疾患、急性熱性疾患などによって自力体位変換が不可能になり除圧ができず発症する。④介護力の不足によって除圧が不十分で発症する。わが国の褥瘡を有する高齢者の多くはやせ型であり、骨突出のために仙骨部、尾骨部、大転子部、踵部に好発する。

診断のポイントと注意点

1. 褥瘡の定義と診断

褥瘡は以下のように定義されている。身体に加わった外力は骨と皮膚表層の間の軟部組織の血流を低下、停止させる。この状況が一定時間持続されると、組織は不可逆的な阻血性障害に陥り褥瘡となる。ゆえに荷重部で骨突起部の上に一致して起こる虚血性の皮膚変化は褥瘡を疑う。高齢者では皮膚が骨突起部位から移動することが多いことに留意する。

2. 褥瘡の鑑別診断

褥瘡としばしば誤診される疾患には接触皮膚炎、閉塞性動脈硬化症による皮膚潰瘍、間擦疹、単純疱疹、カンジダ症、壊疽性膿皮症などがあり正確な診断が必要である。

3. 褥瘡の病期と病態

褥瘡の病期は発症2～3週間後までの急性

期とそれ以降の慢性期に大別される。急性期では紅斑に引き続いて水疱や紫斑の所見がみられる。紫斑は皮膚の出血を意味し、Ⅲ度以上の深い褥瘡に発展することを示唆する。急性期では虚血が深部に起こっていても真皮の壊死は遅れて起こる。

その後の経過は、真皮までの浅い褥瘡は毛包組織や汗腺などの皮膚付属器から再生する。皮下脂肪組織や腱、骨、筋肉に達する深い褥瘡は肉芽形成を経て癒合治癒する。これらの深い褥瘡における治癒経過は創面の色調に注目して色分類と呼ばれる病期分類が用いられる(図1)。理論的には赤色の肉芽組織が増生した後に上皮化に向かうが、実際そうでないことも少なくなく、臨床病態は複雑である。

4. 褥瘡の合併症

皮下組織より深部まで達する褥瘡では感染の合併率が高く、適切な対応が必要である。壊死性の感染症をしばしば合併し、致死的になることもある。

治療の進め方

1. 悪化要因の除去

まず創への外力を十分に減少させ、新たな褥瘡の発症や褥瘡の拡大を防ぐことが重要である。適切な体圧分散寝具や座位用クッションなどを使用する。しかし高齢者においては麻痺や神経疾患、体型の変形などの理由で外力の軽減は経験や工夫を要する。療養場面(食事やリハビリテーション)の際に創にどのような外力がかかっているかを視診、触診で把握する。同時に創の性状や形態から悪化要因を推定する。

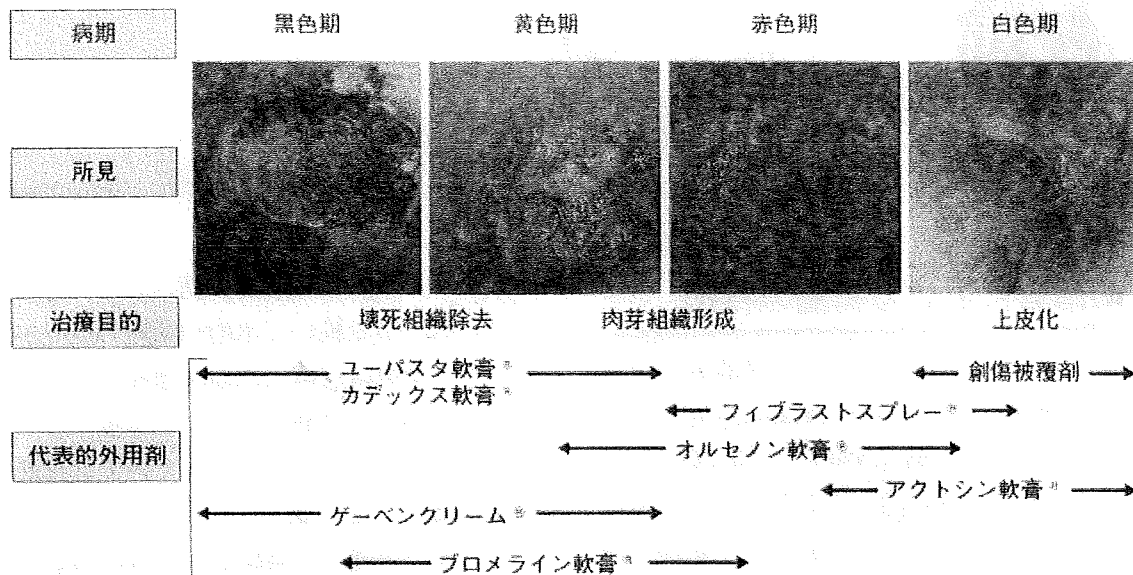


図1 褥瘡の薬剤治療選択

2. 急性期褥瘡への対応

急性期褥瘡は刻々と変化する創傷を評価しつつ、経過を観察することが重要である。しばらくたつと深い褥瘡では壊死組織が固着し、黒色期とも呼ばれる状態になる(図1)。この状態では壊死組織のために治癒機転がまったく起こらないばかりか、感染症の母地となる。壊死組織が少し軟らかくなり、周囲の健常組織と分界されてきた時点にメスや鉗を用いてデブリドマンする。壊死組織は経過とともに明瞭になるため、何回かのデブリドマンを必要とする。深部に壊死を伴う感染や膿瘍形成の場合には、迅速な対応が必要である。

3. 浅い褥瘡

急性期を経過した真皮までの浅い褥瘡であり、悪化要因が除去されていれば創傷被覆剤(デュオアクティブ[®]など)でも治療可能である。感染がなければ、適切な湿潤環境を保つのみでよい。

4. 慢性期の深い褥瘡

急性期を経過し、皮下組織より深部に到達する褥瘡は多様な病態に応じた治療を行う。図1に示すように病期と病態に応じた外用治療を基本にする。肉芽組織は外力に弱いので十分に配慮する。病態を正しく診断し、適切な

治療を行ったうえで外科的な方法を考慮する。

薬物療法の注意点

すべての褥瘡に対して有効な薬剤はなく、適剤適所の治療が必要であることを念頭に置く。急性期では感染予防に留意してユーバスタ軟膏[®]やゲーベンクリーム[®]などの抗菌活性がある薬剤が使われる。顕性の感染には外科的治療と抗生物質の全身的投与を行う。急性期を経過した深い褥瘡は肉芽組織の状態を適切に保つように外用薬物治療を進める。有効成分だけでなく、それを含む軟膏基剤の種類にも留意する。詳細は図1を参考にする。

管理上の注意点

急性期では臥床によって褥瘡が発症するために、臥位ポジションによって発症する仙骨部、踵部の褥瘡が多い。疾患の回復期では頭側挙上での栄養の注入や経口での食事摂取、車椅子座位が開始されるために、尾骨部の褥瘡が多く、逆に仙骨部、踵部は減少する。腸骨部、大転子部では慢性疾患による麻痺や体の変形によって起こることがしばしばであり、体型に応じた体位管理をする。

褥瘡対策チームの薬剤師

——医師の視点から

磯貝 善蔵
ISOGAI Zenzo

▶ 褥瘡対策チームの構成

褥瘡診療にはチーム医療が重要であることは広く認識されており、厚生労働省の告示においても病院における褥瘡対策チームの設置が事実上義務づけられている¹⁾。その告示では、専任の医師と看護師が褥瘡対策チームの必要条件であることが定められている。このような褥瘡対策チームの設置が必要とされた背景には、褥瘡対策は専門的な知識と技術を必要とすること、病院横断的な対応が必要とされることが理由である。

褥瘡医療の難しい部分は、予防と治療を並行して行う必要があることである。一般に褥瘡対策チームを構成する専門職種は医師、看護師、薬剤師、管理栄養士、理学療法士である。薬剤師はそのなかでも治療部分に大きな力を発揮する職種であり（図1）、専門性を十分に活かして病院での褥瘡対策チーム医療に関わり患者に貢献することが求められている。

医師は褥瘡対策チームの専任となることが定められているが、専従（それだけに従事すること）という立場ではなく、また医師の専門性に関しては規定がない^{1),2)}。そのため、すべての褥瘡対策チーム医師が褥瘡に精通することは現時点では期待しがたい。さらに褥瘡を有する患者を比較的多く診療するような中小規模の病院では、皮膚科などの専門性をもつ医師が常勤していないことが多いのが実情である。医師は本来、対策チームを総括するとともに治療の中心となり、予防と治療を統合する立場の職種である。

薬剤師のチーム医療への参画は今日では一般的である。本稿では褥瘡対策チームでの必要性和役割について、実際に褥瘡対策チームにおいて臨床に携わる医師の立場から述べることにする。

▶ 褥瘡医療の概要と 褥瘡対策チーム薬剤師の必要性

褥瘡はかつて看護の恥とよばれ、疾患としての診療体系が確立されていなかったことは否めない。それゆえに褥瘡はいったん形成されると治癒しないと長年信じられていた。近年、褥瘡に関する知見が増加し、科学的な手法が導入されることによって褥瘡は治癒すべき疾患に変化しつつある。われわれも褥瘡診療のなかで疾患としての医学的な基盤を整備する研究を進めているが、それらの臨床現場への還元にはまだ時間が必要である。病態が解明され治療が体系化されるにしたがって、褥瘡の本質を理解し医師とともに薬物療法を実践できる薬剤師の力

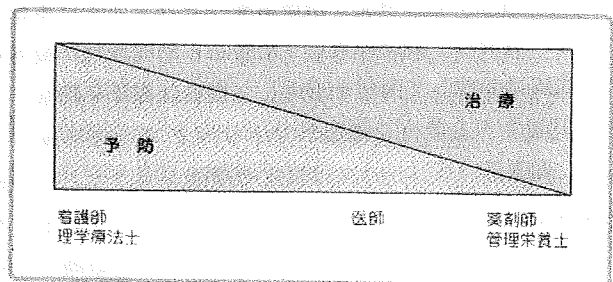


図1 褥瘡対策チームにおける標準的な役割分担

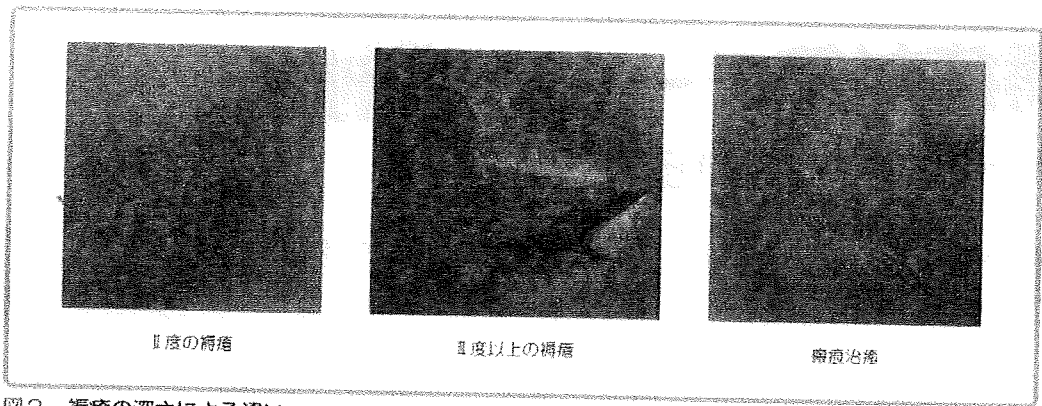


図2 褥瘡の深さによる違い

が必要となってきた。その意味でいえば、褥瘡の疾患としての解明、病態の多様性や治療の根拠が示されつつある現在こそ、褥瘡対策チーム薬剤師が必要とされる状況であるといえる。

▶ 褥瘡を理解するために

褥瘡とは、皮膚表層と骨の間にある軟部組織が圧迫などの外力を受けることで発症する虚血性皮膚潰瘍と定義されている。しかし、褥瘡の病因と病態に相当する悪化要因や治癒阻害要因は非常に多様で複雑である。個々の患者でそれらの要因を明らかにし、要因に応じた対策や治療が行われることが理想である。そのためには褥瘡という疾患が十分解明され、それを正しく理解することが必要である。これは肺炎などの疾患とまったく同様である。

褥瘡への正しい理解には正常の皮膚、皮下組織の構造と機能をおおまかに理解することが大切である。特に、皮膚の物理学的な機能と創傷治癒のメカニズムは重要である。皮膚は、機能の異なった層から形成され、最外層の表皮は分化して角層を形成し、真皮は線維芽細胞とそれが産生する豊富な細胞外マトリックスから形成される。細胞外マトリックスは真皮の機能を果たすための線維構造体に組み立てられる。真皮の多くは膠原線維で形成され、皮下には衝撃を和らげるような脂肪組織が存在する。加齢にともなって真皮の物理学的な機能は低下し、皮膚がたるみをもつようになる。さらに皮下脂肪組織や筋肉が減少するために、クッションとしての組織も

減少していく。

褥瘡では、図2に示されるようにⅡ度（真皮）までの浅い褥瘡と、Ⅲ度以上の深い褥瘡に大別するのがわかりやすい。Ⅲ度以上の深い褥瘡は、真皮や皮下脂肪組織が元通りになることである再生によって治癒するわけではなく、肉芽組織の増生をともなって瘢痕治癒する（図2）。このことは、Ⅱ度の褥瘡が上皮化のみを必要とするのとは治癒機転が異なることを理解する必要がある³⁾。

▶ 褥瘡医療における薬物療法の位置づけと重要性

褥瘡の病態は非常に多様である。その多様性は福井の色分類のような病期による分類、また日本褥瘡学会の提唱しているDESIGN分類によって認識されている³⁾。また合併する感染症も種類があり、しばしば重大な問題になる⁴⁾。これらさまざまな褥瘡の病態に対して使用される薬剤も同様に多岐にわたるので、専門医でさえも把握が困難であることが多い。薬剤師は高い専門性をもって薬物治療に参画することでチーム医療に貢献できる。

褥瘡の治療は薬物療法、外科的治療、理学的治療に大別される。創傷被覆剤も広義には薬物療法に含まれるとしてよい。再建手術以外の治療はいわゆる保存的治療とよばれることはあるが、これは正確に実態を反映するものではなく外用薬物治療とよぶべきである。高齢者の褥瘡においては再建に関する手術治療が容易に行える褥瘡はまれであり、万一そのような場合においても、患者やその家族は最も適切な外用治療と手術療法との差異がど

のようなものであるかを知りたがっている。そのため、褥瘡に対する外用薬物治療は治療上最も重要と位置づけられる。

▶ 褥瘡対策チーム薬剤師の専門性

褥瘡対策チームの薬剤師には褥瘡の薬剤の知識（他稿参照）とともに、褥瘡に関する大まかな病態の理解が必要である。褥瘡、皮膚潰瘍を対象とした薬剤は主剤の効能によって分類されているが、基剤もそれと同様、もしくはそれ以上に重要である⁵⁾。なぜならⅢ度より深い褥瘡の治療に必要な肉芽組織は表皮に覆われていないために、組織の水分調節能力が十分でなく、外用剤の水分調節能に影響されやすいからである。さらに肉芽組織は血管に富み、膠原線維が乏しく変形しやすい。そのため物理学的にも化学的にも薬剤の選択が重要である。さらに在宅においては、外用剤を実際に外用するという行為でさえ、介助者などの社会的な要因に大きく左右される⁶⁾。このように、褥瘡の外用薬物治療は内用剤や注射剤と違った視点が求められる。

褥瘡対策チーム薬剤師は、臨床の場において多岐にわたる褥瘡治療薬や材料に精通して、病態に基づいた薬剤の提案ができることが望ましい。さらに創傷被覆材は現在上市されているものでも数多くあるので、それらの位置づけと外用剤と使い分けができることも求められる。しかし、創傷に用いられる薬剤の薬理学的な情報は現時点では十分とはいえない。さらに創傷という自然治癒すべき疾患では、その効果判定が容易でない面がある。実際に褥瘡対策チームに参画して薬理学の臨床的応用を実践し、経験することは大きな意味があると考えられる。

基剤の特性に留意した外用療法の実践には、褥瘡の病態を把握する必要がある。簡潔に分けると、①急性期で壊死組織の除去を必要とするのか、②肉芽組織の増生を目的とするのか、③上皮化を目的とするのか、④感染の制御を目的にするか——であり、本来的には医師の仕事ではある。それを踏まえて、主剤の作用と基剤の特性を活かしながら外用治療を選択することが重要であり、薬剤師の専門性が発揮される。これらの治療方針の選択は、褥瘡外用治療の基礎知識（他稿参照）とともに臨床

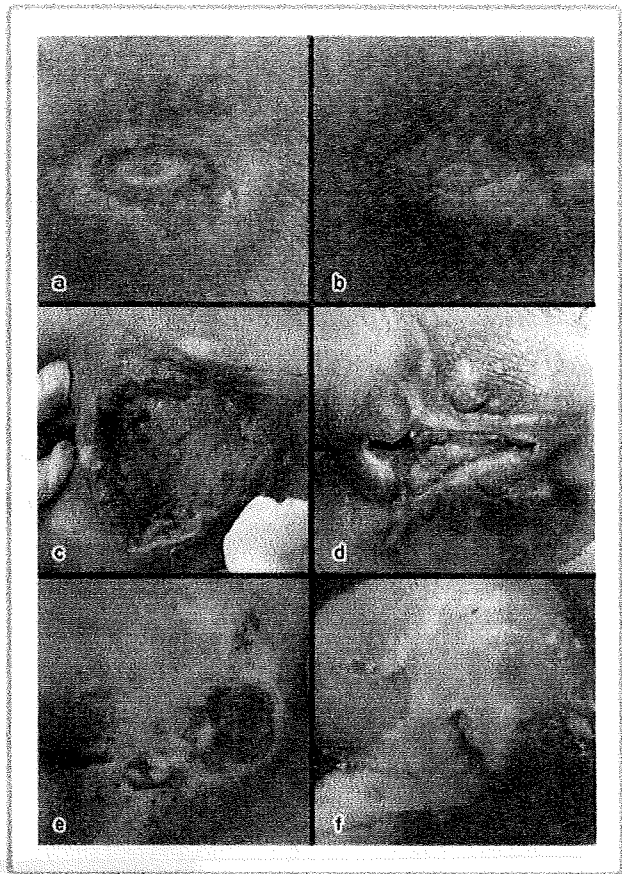


図3 褥瘡チーム医療の実際

現場において褥瘡担当医と連携し、実践することで身につく部分が多い。真剣に褥瘡医療に取り組んでいる医師は、熱意と実力のある薬剤師を必要としている。

▶ 創から病態を読み取る——事例の紹介

国立長寿医療センターでは、前述したように薬剤師との連携において良好な治療結果を得ている。医師は褥瘡病態の多様性を診断し、専門的な薬物治療の基礎となる病態を解析する姿勢が大切である。

①大転子部褥瘡：白色の組織が見えるが創はⅢ度以上ではない。真皮が一部壊死しているが、すべては壊死していないと判断した（図3a）。薬剤師の提案によって、外科的にデブリードマンせずに、水分を与える外用剤であるゲーベンクリームやオルセノン軟膏を用いた化学的なデブリードマン（壊死組織除去）をしながら創

の治癒を導いた（図3bはaの7週後の経過）。

- ②仙骨部褥瘡：他院で数カ月治療するもポケットが閉鎖せず。浮腫の顕著な肉芽と病態診断した（図3c）。外科的ポケット切開とともに、薬剤師の提案によってテーピングによる外力の調整とユーバスタコワ軟膏を用いた浮腫性肉芽の制御を行い、創は著明に改善した（図3dはcの10週後の経過）。
- ③仙骨部褥瘡：創縁の段差がなく肉芽が平滑で、上皮化が期待できる病態と診断した（図3e）。そのため薬剤師の提案で、リフラップ軟膏・テラジアパスタブレンド外用剤によって上皮化を図る方針とした。その後、図3fのように速やかに上皮化している（3週後の経過）。

このように、薬剤師の専門性を活かして褥瘡診療に参加し、チーム医療の喜びを感じていただければ幸いです。

●引用文献

- 1) 日本褥瘡学会・編：褥瘡対策の指針。照林社、2002、pp5-26
- 2) 日本褥瘡学会・編：平成18年度診療報酬改定褥瘡関連項目に関する指針。2006、pp1-38
- 3) 村木良一：褥瘡ケアの実際 医師の立場から、調剤と情報、13：24-30、2007
- 4) 磯貝善蔵：褥瘡の病態と分類、調剤と情報、13：10-14、2007
- 5) 古田勝経：薬局別冊 褥瘡外用療法の実践。南山堂、2006、pp25-38
- 6) 磯貝善蔵：高齢者外用治療の標準化にむけて、Home Care Medicine、7（4）：88、2006

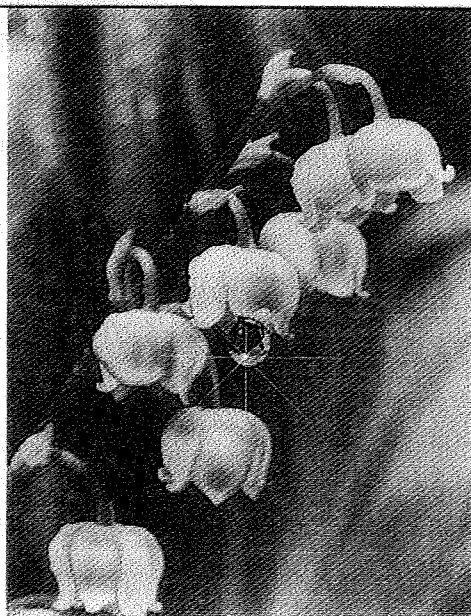
セルニルトン錠は、植物花粉のエキスを主成分とする製剤で、薬理的に抗炎症作用、排尿促進作用、抗前立腺肥大作用を有し、慢性前立腺炎及び初期前立腺肥大症に効果が認められています。

薬価基準収載品

販売元
扶桑薬品工業株式会社

製造販売元
東菱薬品工業株式会社

資料請求先
東菱薬品工業株式会社 学術部
〒100-0006
東京都千代田区有楽町1-10-1



組成 成
1錠中セルニチンゴーレンエキス63mgを含む淡緑色の錠錠

用法・用量
1回2錠、1日2～3回経口投与

効能・効果
1)慢性前立腺炎
2)初期前立腺肥大症による次の諸症状
排尿困難、頻尿、残尿及び残尿感、排尿痛、尿線細小、会陰部不快感

使用上の注意
副作用
本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度については承認時及び1997年6月迄の文献報告を参考に集計した。
副作用評価可能症例は984例で、副作用発現例は28例（2.85%）で、その大部分（24例、2.44%）は、胃腸障害、胃部不快感、食欲不振等の消化器症状であった。

	0.1～5%未満	頻度不明
皮膚注		発疹、蕁麻疹等の過敏症状*
消化器	嘔気、食欲不振、胃部不快感、便秘等	

注)このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
*副作用自発報告を含むため頻度不明。

○その他の使用上の注意については添付文書をご参照下さい。

前立腺疾患治療剤

セルニルトン[®]錠

2005年7月作成

Proteolytic Release of Latent Transforming Growth Factor- β (TGF- β) Binding Protein-1 (LTBP-1) Fragment in Wound Healing

Koji Mizuno,^a Hiroshi Wachi,^{*,a} Zenzo Isogai,^b Masahiko Yoneda,^c Satoshi Fujii,^d Ken Watanabe,^e and Yoshiyuki Seyama^a

^aDepartment of Clinical Chemistry, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2–4–41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142–8501, Japan, ^bDepartment of Advanced Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology, 36–3 Gengo, Morioka-cho, Obu, Aichi, 474–8522 Japan, ^cAichi Prefectural College of Nursing and Health, Tougoku, kamishidami, Moriyama-ku, Nagoya 463–8502, Japan, ^dDepartment of Molecular and Cellular Pathobiology and Therapeutics, Nagoya City University Graduate School of Pharmaceutical Sciences, 3–1 Tanabe-Dori, Mizuho-ku Nagoya, 467–8603 Japan and ^eDepartment of Bone and Joint Disease, National Center for Geriatrics and Gerontology, 36–3 Gengo, Morioka-cho, Obu, Aichi 474–8522, Japan

(Received January 26, 2009; Accepted February 10, 2009; Published online March 16, 2009)

Transforming growth factor- β (TGF- β) is a potent growth factor that contributes to wound healing. TGF- β is usually secreted in a latent form complexed with its propeptide, latency-associated peptide (LAP), and LAP covalently binds to a molecule of latent TGF- β binding protein (LTBP). Fibrillin-1 sequesters TGF- β within connective tissue microfibrils through interaction with LTBP-1. However, it is not clear whether TGF- β bound to LTBP-1 is available during wound healing. Therefore, we further characterized LTBP-1, the extracellular regulator of TGF- β in wound healing. LTBP-1 fragments were released from skin by plasmin treatment. The LTBP-1 fragment that is similar to plasmin treatment was also detected in a wound surface. The enzymatic activity of plasmin was also detected in wound surfaces. Immunoblotting analyses showed that the LTBP-1 fragment was preferentially detected in a wound surface with proliferating granulation tissues. These results suggest that proteolytic release of LTBP-1 from a wound surface is physiological and important in regulating wound healing.

Key words—wound healing, latent transforming growth factor- β binding protein, plasmin

*To whom correspondence should be addressed: Department of Clinical Chemistry, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2–4–41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142–8501, Japan. Tel. & Fax: +81-3-5498-5243; E-mail: wchrs.1107@hoshi.ac.jp

INTRODUCTION

Wound healing is a dynamic process of tissue remodeling requiring multiple biological responses.¹⁾ Appropriate activation of sequestered growth factors is one of the requirements for wound healing. Several growth factors associate with the extracellular matrix (ECM), and this association may facilitate proper storage and activation in a tissue specific manner.²⁾

Transforming growth factor- β (TGF- β) is among the most potent regulators of matrix production, and recently the importance of the extracellular regulation of TGF- β has been appreciated.^{3,4)} TGF- β is secreted mostly in an inactive form in what is called the large latent complex (LLC), in which TGF- β polypeptide is non-covalently associated with its N-terminal pro-domain, latency-associated peptide (LAP). In most cases, LAP is covalently linked to latent TGF- β binding protein (LTBP) by disulfide bonds to form the LLC. For the liberation of TGF- β from the LLC, proteolytic cleavage of the LLC may be required. Proteolysis of LLC has been characterized as an initial step in certain latent TGF- β activation reactions.⁵⁾ Plasmin is a potential activator of latent TGF- β ,⁶⁾ and it may be functionally relevant in a number of cell types.⁷⁾ Thus, the sequestration and activation of TGF- β are suggested to be regulated by several steps.

The proteolytic cascade initiated by plasmin is a critical step in the wound healing process.⁸⁾ Plasmin cleaves several ECM components as well as LTBP-1.^{9,10)} Interestingly, impaired activity of the plasmin cascade results in delayed wound healing in mice.^{11,12)} Although TGF- β also plays a criti-

cal role in tissue repair and plasmin-dependent activation of latent TGF- β has been reported,^{7,13} the mechanisms underlying these processes are yet to be elucidated.

In the present study, we focused on the proteolytic release of LTBP-1 from dermal connective tissues. We found that an LTBP-1 fragment is released from dermis by plasmin treatment. Furthermore, a similar LTBP-1 fragment and significant plasmin activity were observed in wound surfaces, suggesting that the release of LTBP-1 from matrices by plasmin is physiologically significant in the wound healing process.

MATERIALS AND METHODS

Plasmin Treatment of Skin—Normal looking skin samples from excess portions of surgery for benign tumors were used in this study, and the protocol was approved by the ethics committee of the National Center for Geriatrics and Gerontology (Obu, Aichi, Japan). The study was conducted according to the Declaration of Helsinki Principles (Helsinki, Finland). The skin piece was directly digested by plasmin (100 mU/ml: P1) in 50 mM Tris-HCl, 0.15 M NaCl, pH 7.4 Tris buffered saline (TBS) containing 2 mM CaCl₂ for 3 hr at 37°C. After enzymatic treatment, the solution was centrifuged at 12000 rpm for 20 min. The extracted solutions obtained by centrifugation were precipitated by adding 95% ethanol containing 1.3% (w/v) potassium acetate.

The precipitates were resolved in 7.5% (w/v) sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) and blotted. The blots were blocked with 5% non-fat milk in TBS for 1 hr and then incubated with anti-LTBP-1 monoclonal antibody (mAb 388) purchased from R&D (Morrisville, NC, U.S.A.). After washing with 0.05% Tween 20 in TBS, blots were incubated with peroxidase-conjugated anti-mouse IgG (Dako, Denmark). The blots were developed with chemiluminescent substrate [Amersham (Buckinghamshire, UK)] according to instructions of the manufacturer.

Detection of LTBP-1 Fragments from Wound Surfaces—To investigate the wound surface ECM, we established the following sampling and extraction method. Nineteen samples from different wounds for initial analyses, and an additional sixty-two samples for correlation with clinical fea-

tures were obtained by gentle swabbing with gauze or a swab (Nihon Menbou, Tokyo, Japan). Samples were obtained from the pressure ulcer wounds with granulation tissue formation, epithelization, or impaired wounds. For simplicity, the wounds with prominent necrotic tissue were excluded. Acute phase of pressure ulcer wounds were also excluded because of heterogeneity such as bacterial infections and debridement. Samples were stored at -20°C until use. This protocol was also approved by the Ethics Committee of the National Center for Geriatrics and Gerontology. All samples were obtained after written informed consent.

The swabbed sample was weighed and extracted with 800 μ l of 6 M guanidine hydrochloride, 50 mM Tris-HCl pH 7.4, and 1/100 (v/v) of (St. Louis, MO, USA) protease inhibitor cocktail for 48 hr at 4°C with gentle shaking. The extracts were collected by centrifugation (2 \times) and precipitated with 3 fold volume of 95% (v/v) ethanol containing 1.3% potassium acetate. After adjusting the total protein content, the extracts were resolved by 7.5% (w/v) SDS-PAGE under non-reducing conditions and blotted onto nitrocellulose membranes. The blots were incubated with mAb 388 and the subsequent procedures were performed as described above. The densitometric quantification of each band obtained by anti-LTBP-1 antibody was performed using ImageJ software 1.40 g. Fisher's Protected Least Significant Difference (PLSD) tests were used to evaluate statistical differences among the three groups.

Plasmin Activity from Wound Surface—Serine proteinase activities were revealed by casein zymography. Casein (Wako Pure Chemical industries, Ltd., Tokyo, Japan) was incorporated into 10% (w/v) SDS-PAGE at a final substrate concentration of 0.1% (w/v). Plasmin from human plasma (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN, U.S.A.) was used for a standard, and protein molecular weight markers were loaded onto the gels and resolved by electrophoresis. The gels were agitated in 2.5% (v/v) Triton X-100 for 1 hr and subsequently incubated for 16 to 20 hr at 37°C in buffers optimal for proteolysis.

Statistics—Data were analyzed for statistical significance by analysis of variance (ANOVA) with Fisher's PLSD test. These analyses were performed with the assistance of StatView version 5.0. The results were considered statistically significant when the *p* value was < 0.05.

RESULTS

LTBP-1 Fragment is Released from Cutaneous Microfibrils by Plasmin

We previously demonstrated that LTBP-1 is located on microfibrils in the dermis.¹⁴ MAb 388, which recognized the carboxyl terminal of LTBP-1 (Fig. 1), was detected as reacting with LTBP-1 secreted from normal skin fibroblasts (Fig. 2, lane NSF). The LTBP-1 fragments migrating at <140 kDa released by plasmin treatment were recognized by mAb 388 (Fig. 2, lane PI). In addition, a faint band migrating at <200 kDa also observed in plasmin-treated samples. This band was also observed in the guanidine extracts and is sim-

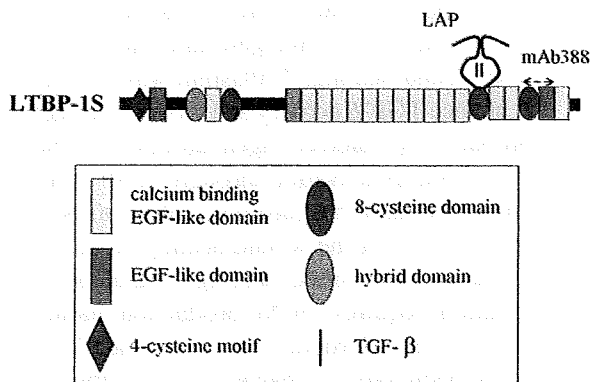


Fig. 1. Schematic Presentation of LTBP-1S (Short Form)

A schematic presentation of the domain structure LTBP-1S (short form) is shown.

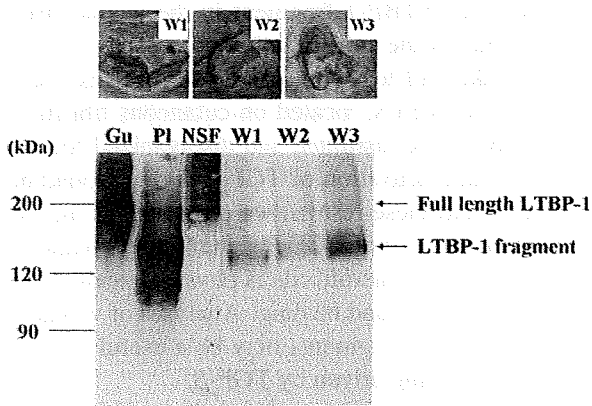


Fig. 2. LTBP-1 Fragments Obtained from Wound Surfaces

By immunoblotting analyses with mAb 388, LTBP-1 fragments from wound surfaces were similar in size to the plasmin-generated fragments from normal dermis. The clinical features of the wound surface were obtained from three different patients (W1–3). These pressure ulcers contained remodeling granulation tissues. The number of the wound picture corresponds to the lane number. PI, plasmin digested normal skin; Gu, 6 M guanidine extract from normal skin; NSF, conditioned medium from normal skin fibroblasts.

ilar in size to LTBP-1 in cell culture medium and may represent full-length LTBP-1 molecules. The molecular size of the LTBP-1 fragment generated by plasmin is consistent with the bands observed previously using cell culture.^{15–17}

Since the liberation of TGF- β /LTBP-1 complex from tissues may be important for wound healing, we tried to detect LTBP-1 fragments from the swabbed samples of wound surfaces. LTBP-1 fragments could be observed by immunoblotting using mAb 388 (Fig. 2, lane W1, W2, and W3). The LTBP-1 fragment from the wound surface had a molecular weight similar to the fragment by plasmin digested skin.

Plasmin Activity from Wound Surfaces

Next, we characterized the proteolytic activity from wound surfaces using casein zymography. Caseinolytic signals obtained from samples

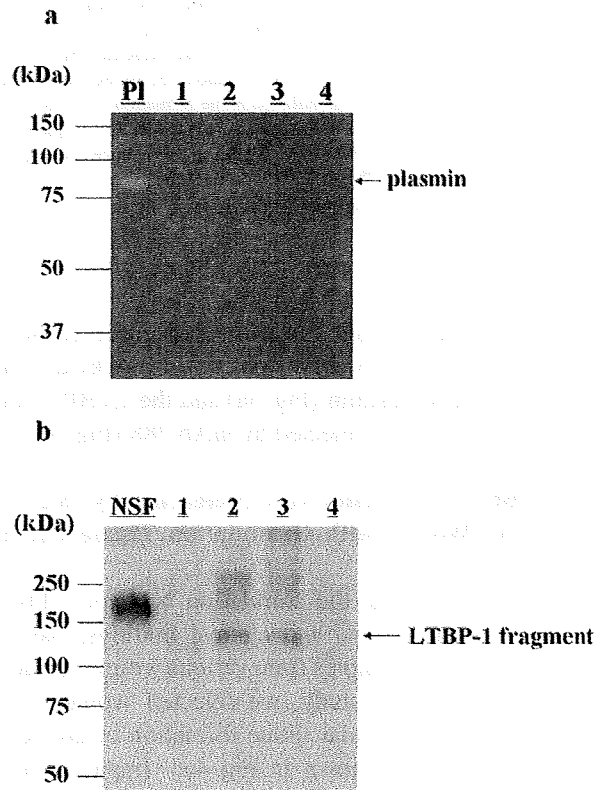


Fig. 3. The Expression of LTBP-1 Fragments from Wounds Depend on the Plasmin Activity

Samples were obtained from wound surfaces of four randomized patients (lanes 1–4). (a) A proteolytic activity with a molecular mass of approximately 80 kDa was detected by casein zymography. Human plasma plasmin (indicated by PI) was used as the positive control for casein zymography. (b) LTBP-1 fragments from the corresponding samples using casein zymography were also detected by mAb 388. NSF, conditioned medium from normal skin fibroblasts.

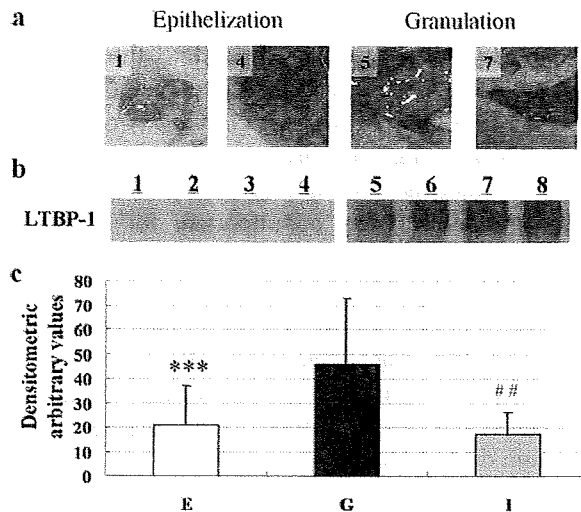


Fig. 4. LTBP-1 Fragment was Characteristically Detected in the Wound with Granulation Tissue Formation

LTBP-1 migrating at < 140 kDa in wounds were quantified by immunoblotting. (a) The pictures of the ulcerative wounds are shown in the upper panels. (b) Representative blots of the samples from epithelizing wounds (Epithelization) and granulation tissue formation (Granulation) are shown in lower panels. Each number of the upper panels corresponds to the sample number of the blots (lower panels). (c) Densitometric arbitrary values of LTBP-1 bands and relative expression of the LTBP-1 fragment in pressure ulcer are presented by a column graph. The bar indicates standard deviation. E, epithelizing wounds ($n = 19$); G, wound with granulation tissue formation ($n = 36$); I, various impaired wounds ($n = 7$). Data were statistically analyzed using ANOVA with Fisher's PSLD test. Significant differences among class means are indicated: ##, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$ v.s. G (wound with granulation tissue formation).

of swabbed wound surfaces were observed at the Molecular Weight (MW) position of 80 kDa corresponding to plasmin (Fig. 3a) and the LTBP-1 fragments were also detected by mAb 388 (Fig. 3b).

LTBP-1 Fragments were Preferentially Detected in the Wound with Granulation Tissue Formation

To determine the correlation between LTBP-1 fragment in wound and clinical findings, we further analyzed samples from various wound surfaces. To simplify the study, we selected wounds with proliferative granular tissue formation or epithelizing wounds as shown in Fig. 4a. Impaired healing wounds of various causes were also analyzed. Immunoblotting analyses revealed that the LTBP-1 fragments were dominantly observed in the wound with granulation tissue formation, but not in the wound with epithelization (Fig. 4b). By statistical analyses, LTBP-1 fragments were shown to be a good marker for the wound surface with granulation tissue formation (Fig. 4c).

DISCUSSION

Cutaneous microfibrils sequester TGF- β within the dermal connective tissue through an interaction between fibrillin-1 and LTBP-1.^{14,18)} The current study was conducted to elucidate how the sequestered TGF- β , attached to LTBP-1, is released from dermal connective tissues and utilized for a wound healing process.

We demonstrated that LTBP-1 fragments are released from tissue during a physiological process. The presence of the specific LTBP-1 fragments and plasmin activity in the extracts from the wound surfaces suggest that the release of LTBP-1 from the ECM is an important physiological event in wound healing. Furthermore, our data also suggest the correlation between the LTBP-1 fragments and plasmin activities. Plasminogen null mice display delayed wound healing.¹⁹⁾ Plasmin was also reported to enhance TGF- β activity and wound contraction in fibroblast-populated collagen lattices.^{7,20)} The pathway of TGF- β activation through LTBP-1 dissociation or liberation by plasmin is likely to be an important factor for the wound healing process.

During the wound healing, granulation tissue formation requires ECM production induced by TGF- β . Also, fibroblast shows contractile properties by phenotypical change into myofibroblast by TGF- β .²¹⁾ In contrast, TGF- β is known to inhibit keratinocyte migration.²²⁾ Therefore, an LTBP-1 fragment found in this study may be preferentially generated for the granulation tissue formation. The decreased LTBP-1 fragment in the wound may be suitable for the epithelization process.

Taken all together, our results suggest that sequestered LLCs, located on cutaneous fibrillin microfibrils, are disrupted and disorganized following enzymatic activation of TGF- β during wound healing. From these results, we propose that the extracellular control of TGF- β signaling by components of cutaneous microfibrils is physiologically significant during wound healing. Analyses of wound surface LTBP-1 fragments may be a useful marker of wound healing driven by TGF- β .

Acknowledgement Funding for this study was provided by grants-in-aid from the Ministry of Health and Labor and Welfare of Japan (to ZI, MY, KW, SF).

REFERENCES

- 1) Falanga, V. and Iwamoto, S. (2008) Wound Repair: Mechanisms and Practical Considerations. In *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (Wolff, K. Eds.), 7th ed., McGraw Hill, (New York, USA), pp. 2342–2349.
- 2) Ramirez, F. and Rifkin, D. B. (2003) Cell signaling events: a view from the matrix. *Matrix Biol.*, **22**, 101–107.
- 3) Kaartinen, V. and Warburton, D. (2003) Fibrillin controls TGF-beta activation. *Nat. Genet.*, **33**, 331–332.
- 4) ten Dijke, P. and Arthur, H. M. (2007) Extracellular control of TGFbeta signalling in vascular development and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **8**, 857–869.
- 5) Annes, J. P., Munger, J. S. and Rifkin, D. B. (2003) Making sense of latent TGFbeta activation. *J. Cell Sci.*, **116**, 217–224.
- 6) Odekon, L. E., Blasi, F. and Rifkin, D. B. (1994) Requirement for receptor-bound urokinase in plasmin-dependent cellular conversion of latent TGF-beta to TGF-beta. *J. Cell. Physiol.*, **158**, 398–407.
- 7) Sato, Y. and Rifkin, D. B. (1989) Inhibition of endothelial cell movement by pericytes and smooth muscle cells: activation of a latent transforming growth factor-beta 1-like molecule by plasmin during co-culture. *J. Cell Biol.*, **109**, 309–315.
- 8) Li, W. Y., Chong, S. S., Huang, E. Y. and Tuan, T. L. (2003) Plasminogen activator/plasmin system: a major player in wound healing? *Wound Repair Regen.*, **11**, 239–247.
- 9) Taipale, J., Koli, K. and Keski-Oja, J. (1992) Release of transforming growth factor-beta 1 from the pericellular matrix of cultured fibroblasts and fibrosarcoma cells by plasmin and thrombin. *J. Biol. Chem.*, **267**, 25378–25384.
- 10) Dallas, S. L., Rosser, J. L., Mundy, G. R. and Bonewald, L. F. (2002) Proteolysis of latent transforming growth factor-beta (TGF-beta)-binding protein-1 by osteoclasts. A cellular mechanism for release of TGF-beta from bone matrix. *J. Biol. Chem.*, **277**, 21352–21360.
- 11) Lund, L. R., Green, K. A., Stoop, A. A., Ploug, M., Almholt, K., Lilla, J., Nielsen, B. S., Christensen, I. J., Craik, C. S., Werb, Z., Dano, K. and Romer, J. (2006) Plasminogen activation independent of uPA and tPA maintains wound healing in gene-deficient mice. *EMBO J.*, **25**, 2686–2697.
- 12) Lund, L. R., Romer, J., Bugge, T. H., Nielsen, B. S., Frandsen, T. L., Degen, J. L., Stephens, R. W. and Dano, K. (1999) Functional overlap between two classes of matrix-degrading proteases in wound healing. *EMBO J.*, **18**, 4645–4656.
- 13) Sato, Y., Tsuboi, R., Lyons, R., Moses, H. and Rifkin, D. B. (1990) Characterization of the activation of latent TGF-beta by co-cultures of endothelial cells and pericytes or smooth muscle cells: a self-regulating system. *J. Cell Biol.*, **111**, 757–763.
- 14) Isogai, Z., Ono, R. N., Ushiro, S., Keene, D. R., Chen, Y., Mazzieri, R., Charbonneau, N. L., Reinhardt, D. P., Rifkin, D. B. and Sakai, L. Y. (2003) Latent transforming growth factor beta-binding protein 1 interacts with fibrillin and is a microfibril-associated protein. *J. Biol. Chem.*, **278**, 2750–2757.
- 15) Dallas, S. L., Miyazono, K., Skerry, T. M., Mundy, G. R. and Bonewald, L. F. (1995) Dual role for the latent transforming growth factor-beta binding protein in storage of latent TGF-beta in the extracellular matrix and as a structural matrix protein. *J. Cell Biol.*, **131**, 539–549.
- 16) Taipale, J., Miyazono, K., Heldin, C. H. and Keski-Oja, J. (1994) Latent transforming growth factor-beta 1 associates to fibroblast extracellular matrix via latent TGF-beta binding protein. *J. Cell Biol.*, **124**, 171–181.
- 17) Taipale, J., Lohi, J., Saarinen, J., Kovanen, P. T. and Keski-Oja, J. (1995) Human mast cell chymase and leukocyte elastase release latent transforming growth factor-beta 1 from the extracellular matrix of cultured human epithelial and endothelial cells. *J. Biol. Chem.*, **270**, 4689–4696.
- 18) Raghunath, M., Unsold, C., Kubitscheck, U., Bruckner-Tuderman, L., Peters, R. and Meuli, M. (1998) The cutaneous microfibrillar apparatus contains latent transforming growth factor-beta binding protein-1 (LTBP-1) and is a repository for latent TGF-beta1. *J. Invest. Dermatol.*, **111**, 559–564.
- 19) Romer, J., Bugge, T. H., Pyke, C., Lund, L. R., Flick, M. J., Degen, J. L. and Dano, K. (1996) Impaired wound healing in mice with a disrupted plasminogen gene. *Nat. Med.*, **2**, 287–292.
- 20) Pins, G. D., Collins-Pavao, M. E., Van De Water, L., Yarmush, M. L. and Morgan, J. R. (2000) Plasmin triggers rapid contraction and degradation of fibroblast-populated collagen lattices. *J. Invest. Dermatol.*, **114**, 647–653.
- 21) Hinz, B. (2007) Formation and function of the myofibroblast during tissue repair. *J. Invest. Dermatol.*, **127**, 526–537.
- 22) Werner, S., Krieg, T. and Smola, H. (2007) Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing. *J. Invest. Dermatol.*, **127**, 998–1008.

薬に
強くなる

13

外用薬

いそがいぜんどう
磯貝善蔵

国立長寿医療センター先端医療部先端薬物療法科・医長

外用薬には皮膚疾患や眼科疾患などに用いられ局所での作用を期待するものと、呼吸器疾患や循環器疾患に用いられ皮膚をとおして吸収されて全身的に作用するものがある。

本稿では、外用薬のなかでも代表的な皮膚疾患用の外用薬に関して、その特徴と処置方法を含めて説明する。

外用薬の薬剤学的性質



外用薬は主剤と基剤の組み合わせで構成されている。主剤とは効き目を司る薬効成分である。代表的な主剤には副腎皮質ステロイド、抗菌薬、抗真菌薬、皮膚潰瘍薬などがある。一方の基剤とは主剤を含有する外用薬の成分で、外用薬の約99%は基剤で占められている。基剤の種類は、液剤、粉末、軟膏、糊膏、ローション、スプレーなど様々である。一口に軟膏といっても水と油の混ざり具合によって様々な違いがある。図1に示すように主剤が同じでも基剤が異なる外用薬もある。基剤の違いは触った感じの違いに反映される。治療においては、発疹の種類によって基剤を使い分ける必要があるが、外用薬を処方する医師には、このような主剤と基剤の性質を考慮した処方が求められている。また、主剤を含まない外用薬もその性質を生かして様々な用途に使われている。

皮膚疾患治療における外用治療の位置づけと重要性



皮膚疾患では病変が体表に露出している。そのため局所に直接作用する外用薬は効果が高いとともに、全身的な副作用も少ないという利点がある。外用薬は他の疾患の治療薬と同様、診断に基づいて処方される。しかし皮膚疾患に対しては、診断名だけでなく病態である発疹の性状や発生部位に応じて選択される。また、外用薬の効果が期待しにくい皮膚疾患も多く、蕁麻疹、細菌感染症、ウイルス感染症、腫瘍性疾患などでは外用薬は通常補助的に用いられる。

外用治療の意義としては、外来からの様々な刺激を緩和する、配合剤（主剤）を皮膚へ浸透させる、滲出液、かさぶた、角層を除去する、組織水分を調節する、などがあげられる。



主剤が同じでも基剤の異なる外用薬。発疹に応じて使い分ける

図1 外用薬の種類

外用薬に関する社会的な事項



高齢者や小児では本人が外用薬を外用できず、看護者、介護者、家族などが外用者になることが多い。そのため、外用治療が不確実な場合がしばしばある¹⁾。特に手が届きにくい背部や足がそうなりやすい。また、視力障害や運動機能の制限をもつ患者では実際に外用できているか確認する必要がある。自宅で悪化した皮膚疾患が、入院すると速やかに改善することはよく経験する。

外用薬の種類



代表的な外用薬の種類を表に示す。

1. 副腎皮質ステロイド外用薬

非感染性の炎症性皮膚疾患群に用いられる。代表的な適応疾患には湿疹や皮膚炎がある。禁忌は皮膚感染症や皮膚潰瘍である。副腎皮質ステロイド外用薬は血管を収縮させる強さによって5段階に分類されており、病状や部位に応じて使い分けられている。また、眼や粘膜に外用するものもある。代表的な副作用として皮膚の萎縮、血管拡張、

感染症、眼科合併症がある。一般に顔面、頸部、外陰部は副作用が起こりやすいので、外用部位を遵守し、定期的な診察のもとに外用する。

2. 非ステロイド抗炎症薬外用薬

帯状疱疹、脂漏性湿疹などに用いられる。副腎皮質ステロイドと比べると効果は弱い。時に、かぶれ（接触皮膚炎）を起こす。

3. 免疫調整外用薬

ステロイド外用薬が副作用のために用いにくい顔面などのアトピー性皮膚炎が適応である。びらん面は吸収が高度なので外用を避ける。

4. 乾癬・角化症治療薬（活性化ビタミンD₃外用薬）

適応疾患は乾癬、掌蹠膿疱症であり、副腎皮質ステロイドとは違う機序を介して効果を発揮する外用薬である。効果の発現は遅いものの、副腎皮質ステロイドと異なって治療途中や中止による急激な悪化が少ない。大量に外用すると吸収されて高カルシウム血症となり意識障害を引き起こす。

5. 褥瘡・皮膚潰瘍治療薬

感染制御、肉芽組織形成、上皮化促進、壊死組

表 代表的な皮膚外用薬

種類	代表的な外用薬 (商品名)	適応疾患	外用すべき発疹	副作用	
副腎皮質ステロイド外用薬	リンデロンV軟膏 マイザー軟膏	湿疹、皮膚炎など	炎症があり、赤いところ	毛細血管拡張	
非ステロイド抗炎症薬外用薬	アンダーム軟膏	帯状疱疹、脂漏性湿疹など		感染、にきび 接触皮膚炎	
免疫調整外用薬	プロトピック軟膏	アトピー性皮膚炎		びらん	びらんに外用で全身作用
乾癬および角化症治療薬	ドボネックス軟膏 オキサロール軟膏	乾癬、掌蹠膿疱症		大量で高カルシウム血症	
褥瘡・皮膚潰瘍治療薬	ユーバスタ軟膏	褥瘡、皮膚潰瘍	感染制御	状況によって使い分ける	
	オルセノン軟膏		肉芽組織形成		
	アクトシン軟膏		上皮化促進		
抗菌外用薬	ゲンタシン軟膏	軽微な感染病変など	びらん、潰瘍	耐性菌の出現	
抗真菌外用薬	ラミシールクリーム アスタット軟膏	白癬、カンジダ症など	病変部よりも広めに	刺激感	
医療用スキンケア外用薬	ウレパール ヒルドイド	皮脂欠乏症	乾燥した部位		