

ては、実験群は加圧によって変化を起こしている。このことは圧力によってECMの構築変化を起こしていることを示している。今回使用したVNの抗体はN末端近傍に特異的に反応する抗体であり、N末端近傍にはヒアルロン酸結合ドメインが存在する(Wight et al., 2004)ことから、ヒアルロン酸の局在にも影響を及ぼしている可能性がある。細胞形態はECMの構造によって制御を受けている。細胞骨格タンパク質の1つであるtubulinの局在が、加圧により変化を示していることからECMの構造変化を引き起こしていることが推測される。

### 3. 加圧によるmRNAとタンパク質の変化について

MMPsは創傷治癒過程において発現し、ECMを分解し細胞間の接着を破壊することで線維芽細胞の移動が容易になる状態をつくり、再生を伴う再構築が行われるため、重要な因子であることは報告されている(Yatabe et al., 2004)。

MMP3, 7, 10は基質にFNがあり、治癒過程ではMMP3がFNのタンパク質構造を切断することでFNが再生され細胞移動の促進に関与する(Fray et al., 2003)。また、ヒトのVNの遺伝子は15のエキソンから構成され、選択的スプライシングの結果、VNはグリコサミノグリカン付加ドメインの長さの異なるV0, V1, V2およびグリコサミノグリカン付加ドメインをもたないV3の4つの異なる分子型をとり、組織により発現しているタイプは異なっていることは明らかにされている(Zako et al., 1995)。

今回、RT-PCRと2次元電気泳動法の結果より、加圧によってMMP3はmRNAからタンパク質合成にいたるまでの過程で増加していることが明らかになった。また、FNが実験群において発現が減少しており、MMP3は遺伝子、タンパク質ともに発現が認められることから、FNによるECM構築に何らかの影響を及ぼしていることは十分に考えられる。MMP10は加圧30 mmHgの実験群で発現があり、50 mmHgでは発現していないことから、30 mmHgにおいてMMP10の基質となり得るFNに影響を及ぼしている可能性があると考えられる。MMP7は加圧することで発現が減少することは確認できたが、このこともFNの分布に影響を及ぼしている可能性は十分に考えられる。

ADAMTSはMMPsと類似のmetalloproteinase領域をもち、阻害タンパク質によって同様に阻害され

る。ADAMTS1, 4はその基質の一つにVNがあり、ADAMTS4はVNであるV1-V3のアイソフォームのG1ドメインに関与している報告がある(Porter et al., 2005)。ADAMTS4とV0の関係性を示した報告はないが、実験群においてADAMTS4とV0の発現が増加していたことは、V0フォームはグリコサミノグリカン糖鎖本数が多くなることから、タンパク質分解酵素に対して抵抗性を示すことが考えられる。また、増加するADAMTS4が他のV1-V3のアイソフォームのG1ドメインを切断すると考えるなら、VNが関係しているECMの構造に影響を与える可能性も考えられる。また、ADAMTS4はFNに影響を及ぼしているという報告もあることから(Hashimoto et al., 2004)、FNは加圧によってMMP3以外にADAMTS4の分解を受けていることも考えられる。ADAMTS1は両者ともに発現していなかったことから、NHDFではほとんど発現していないと考えられる。

ヒアルロニダーゼの基質にHAがあり、HYAL1は分泌型でHYAL2は細胞膜上に存在する(井上ら, 2005)。加圧によって両者ともに発現はあったが、対照群、実験群ともに差を認めなかったことから、加圧によって影響を受けないと考えられる。つまり、加圧によってHAが分解されHA量が減少することはないと考えられる。しかし、VNのV0-V3のN末端領域にはHAが結合しており、V0において変化があるということは、HAに結合しているVNのグリコサミノグリカン鎖の数が変化していることであり、これは、ECMの容積に影響を与えたと考えられる。また、MMP3がHA合成に影響を及ぼしている報告もあることから(Ohno et al., 2005)、HYAL1, 2に変化がなくとも他の要因によってHAの構築が影響を受けることが考えられる。

以上から、50 mmHgの圧力が加わることによってECMの構築の破壊をきたし、細胞の形態に影響を与え皮膚の統合障害を引き起こすことが考えられる。また、30 mmHgでもMMP10の発現の上昇を起こしていることから、30 mmHg前後の圧力や時間的な経過の変化などについても検討を行うことが必要である。

褥瘡は、圧力が2時間以上持続すると発生する可能性が高いこと(Kosiak, 1959)、約50 mmHgの圧力が加わると組織変化が起こると報告されており(七川ら, 2002)、褥瘡の予防および発生後の圧力解除に対する看護介入が重要とされている。また、体圧値測定用具

の開発がされ、体圧値は褥瘡発生部位で発生頻度が高い仙骨部に加わる圧力 40~50 mmHg が境界域であると報告がされている(須釜ら, 2000)。この測定用具を用いて境界域を超えていない値を確認し、体圧分散がなされているかどうか一つの指標としている。

本研究の結果から 50 mmHg で細胞形態の変化が認められ、ECM に影響を及ぼしていることから、50 mmHg 以上の圧力が加わることは組織全体を支持する機能へ影響を及ぼし皮膚の統合が維持できなくなる可能性が考えられる。よって、45~50 mmHg を体圧分散の目安としていることは有効ではないかと考える。しかし、先行研究の多くは血管閉塞を回避することを目的とした体圧分散方法であり、結合組織の中に存在する ECM への影響を考慮した検討がされていないことから、今後、結合組織を支える ECM を視野に入れ検討していく必要があることが示唆された。

本研究の限界として、ADAMTS 4 に関してはタンパク質レベルでの確認を行っていないため、mRNA からタンパク質合成の過程に変化があるのか確認する必要がある。加えて、加圧することで FN, VN, ECM 分解酵素の MMP 3, ADAMTS 4 がどのような影響を受け変化をしているのか、また、両者の相関関係について明らかにすることができなかった。さらに、MMPs の生理的な制御因子として TIMP (tissue inhibitor of MMP) が知られているが(Baker et al., 2002)、これについても、圧力による影響を受けていれば MMPs に影響を及ぼしている可能性も考えられることから、今後確認する必要がある。

## Ⅶ. 結 論

加圧 50 mmHg により ECM の形態が変化をし、さらには、ECM 分解酵素の MMP 3, ADAMTS 4, 合成成分の FN, VN が変化することが明らかになった。よって、50 mmHg 以上の圧力が加わることは、組織全体を支持する ECM へ影響を及ぼし、皮膚の統合が維持できなくなる可能性があることが明らかになった。また、加圧 30 mmHg で *MMP10* の発現を認めたことから、今後は 30 mmHg 前後の加圧値についても検討し、圧力による ECM の変化についても視野に入れ、皮膚の統合に与える影響について検討していく必要があることが示唆された。

謝辞：研究においてご指導いただきました国立長寿医療セ

ンター先端医療部先端薬物療法科医長 磯貝善哉先生に感謝します。なお、本研究の一部は平成 19 年~20 年度厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業、研究主任 磯貝善哉、研究分担者 米田雅彦他)の助成を受けて実施したものであり、本研究は愛知県立看護大学大学院看護学研究科に提出した修士論文の一部に加筆、修正を行ったものである。また、本研究の一部は第 26 回日本看護科学学会学術集会で発表を行っている。

## 文 献

- Baker A.H., Edwards D.R., Murphy G. (2002) : Metalloproteinase inhibitors : Biological actions and therapeutic opportunities, *J. Cell Sci.*, 115(19), 3719-3727.
- Cattaruzza S., Schiappacassi M., Ljungberg-R.A., et al. (2002) : Distribution of PG-M/versican variants in human tissues and de novo expression of isoform V 3 upon endothelial cell activation, migration, and neoangiogenesis in vitro, *J. Biol. Chem.*, 277(49), 47626-47635.
- Fray M.J., Dickinson P.R., Huggins P.J., et al. (2003) : A potent, selective inhibitor of matrix metalloproteinase-3 for the topical treatment of chronic dermal ulcers, *J. Med. Chem.*, 46(16), 3514-3525.
- Guyton A.C. (1963) : A concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules, *Circ. Res.*, 12, 399-414.
- Hashimoto G., Shimoda M., Okada Y. (2004) : ADAMTS 4(Aggreganase-1) interaction with the C-terminal domain of fibronectin inhibits proteolysis of aggrecan, *J. Biol. Chem.*, 279(31), 32483-32491.
- 井上紳太郎, 佐用哲也(2005) : ヒアルロン酸のターンオーバーと疾患, *生化学*, 77(9), 1152-1164.
- Hasegawa K., Yoneda M., Kuwabara H., et al. (2007) : Versican, a major hyaluronan-binding component in the dermis, loses its hyaluronan-binding ability in solar elastosis. *J. Invest. Dermatol.*, 127, 1657-1663.
- Jones E.L., Humphreys J.M., Campbell F., et al. (2004) : Comprehensive analysis of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor expression in pancreatic cancer : increased expression of matrix metalloproteinase-7 predicts poor survival, *Clin. Cancer Res.*, 10, 2832-2845.
- Khan A.Z., Cukiernik M., Gonder J.R., et al. (2004) : Oncofetal fibronectin in diabetic retinopathy, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 45(1), 287-295.
- Kosiak M. (1959) : Etiology and pathology of ischemic ulcers, *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 40, 62-69.
- Landis M. E. (1930) : Micro-injection studies of capillary blood pressure in human skin, *Heart*, 15, 209-228.
- Li D.Q., Shang T.Y., Kim H.S., et al. (2003) : Regulated expression of collagenases MMP-1,-8, and -13 and stromelysins MMP-3,-10, and -11 by human corneal epithelial cells, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 44(7),

- 2928-2936.
- 七川正一, 森將晏, 掛橋千賀子(2002): マウスを用いた褥瘡初期病変の組織学的検討—圧力の差による傷害の深さと質的变化について—, 日本看護研究学会雑誌, 25(5), 27-34.
- 入来正躬, 島田馨, 嶋田裕之, 他 2 名(1977): 褥瘡の実験動物モデル—脊椎家兎でのバルーン加圧方式による褥瘡—, 日本老年医学会雑誌, 14(6), 501-508.
- Ohno S., Ohno-Nakahara M., Knudson C. B. (2005): Induction of MMP-3 by hyaluronan oligosaccharides in temporomandibular joint chondrocytes, *J. Dent. Res.*, 84(11), 1005-1009.
- Paiva P., Van D. M. P., Tellbach M., et al. (2005): Expression patterns of hyaluronan, hyaluronan synthases and hyaluronidases indicate a role for hyaluronan in the progression of endometrial cancer, *Gynecol. Oncol.*, 98, 193-202.
- Porter S., Scott D.S., Sassoon M.E., et al. (2004): Dysregulated expression of adamalysin-thrombospondin genes in human breast carcinoma, *Clin. Cancer Res.*, 10, 2429-2440.
- Porter S., Crark L.M., Kevorkian L., et al. (2005): The ADAMTS metalloproteinases, *Biochem. J.*, 386, 15-27.
- Ressler B., Lee T.R., Randell H.S., et al. (2000): Molecular responses of rat tracheal epithelial cells to transmembrane pressure, *Am. J. Physiol. Lung Cellular Mol. Physiol.*, 278, L1264-L1272.
- Sandy D.J., Westling J., Kenagy D.R., et al. (2001): Versican V1 proteolysis in human aorta in vivo occurs at the Glu 441-Ala 442 bond, a site that is cleaved by recombinant ADAMTS-1 and ADAMTS-4, *J. Biol. Chem.*, 276(16), 13372-13378.
- 須釜淳子, 真田弘美, 中野直美, 他 4 名(2000): 褥瘡看護ケアにおけるマルチパッド型簡易体圧測定器の信頼性と妥当性の検討, 日本褥瘡学会誌, 2(3), 310-315.
- 武田利明, 石田陽子(2000): 栄養不足ウサギを用いた褥瘡の実験的研究—圧迫による皮膚虚血状態と褥瘡発生について—, 日本褥瘡学会誌, 2(1), 51-56.
- 武田利明(2002): 褥瘡発生と加圧部皮膚温変化に関するウサギを用いた実験的研究, 日本看護技術学会誌, 1(1), 45-50.
- 塚田貴子, 吉田彩子, 徳永恵子, 他 3 名(2002): 仰臥位と30度側臥位における体接触圧の検討, 宮城大学看護学部紀要, 5(1), 102-107.
- Tschumperlin J.D., Dai G., Maly V.L., et al. (2004): Mechanotransduction through growth-factor shedding into the extracellular space. *Nature*, 429(6), 83-86.
- Wight N.T., Merrilees J.M. (2004): Proteoglycans in atherosclerosis and restenosis key roles for versican, *Circ. Res.*, 94, 1158-1167.
- Yatabe T., Okada Y. (2004): MMP and ADAM in rheumatoid arthritis, *Connective Tissue*, 1(36), 223-231.
- 横山朱美, 伊藤亜紀, 木村愛子, 他 3 名(2001): 体型別における体圧分散寝具の圧分散効果の比較検討, 第 32 回日本看護学会論文集(成人看護II), 121-123.
- Zako M., Shinomura T., Ujita M., et al. (1995): Expression of PG-M(V3), an alternatively spliced form of PG-M without a chondroitin sulfate attachment region in mouse and human tissues, *J. Biol. Chem.*, 270(8), 3914-3918.

原 著

## 褥瘡創面における 細胞外マトリックス分解産物の解析

Analysis of Specific Distribution of ECM Degraded-Product in Wound Surface of Pressure Ulcer

松本尚子<sup>1)</sup>, 大島弓子<sup>2)</sup>, 米田雅彦<sup>3)</sup>

Hisako Matsumoto, Yumiko Oshima, Masahiko Yoneda

キーワード：細胞外マトリックス, 褥瘡, MMP 3

Key words: ECM, pressure ulcer, MMP 3

### Abstract

The aim of this study was to investigate the relationship between the molecular structure of the extracellular matrix (ECM) and the wound surface of pressure ulcers. Protein samples of excreted tissue fluid attached to the gauze surface of gauze from eight patients were extracted and subjected to examine for the presence of ECM-related molecules by utilizing specific antibody and ELISA to measure the enzymatic level of MMP 3. It was revealed that i) western blot profiles differed from one another depending on the surface condition of the pressure ulcer; ii) a distinct immuno-staining profile was observed even in samples isolated from the same pressure ulcer; and iii) the MMP 3 expression level also differed among protein samples. These results suggest that the molecular construction of the ECM around the wound surface of a pressure ulcer might differ from patient to patient. Therefore, it is important that nurses consider the nursing intervention based on the surface condition of pressure ulcers. In addition, MMP 3-involvement in pressure ulcers is also suggested this enzyme has been detected in protein samples from the wound surface of pressure ulcers.

### 要 旨

本研究の目的は、褥瘡創面の細胞外マトリックス(以下 ECM とする)分子の構築状態と、褥瘡創面の関連性を明らかにすることである。褥瘡と診断された8名に使用していたガーゼに付着した滲出液から抽出したタンパク質を対象とし、抗体を用いて ECM 構築分子の存在について検索し、酵素交代測定法(ELISA)により MMP 3 の発現量を測定した。その結果、i) 褥瘡創面の状態によって抗体反応のパターンが違うこと、ii) 一つの褥瘡創面でも部位により抗体反応が違う、iii) MMP 3 の発現量が対象によって違いがあることが明らかになった。このことから、対象によって褥瘡創面の ECM 分子の構築状態が違うことが考えられ、褥瘡創面の状態に応じた看護介入を考慮することが重要である。また、褥瘡創面から MMP 3 が検出されたことから、MMP 3 が褥瘡に何らかの関連性があることが示唆された。

受付日：2007年9月3日 受理日：2009年6月22日

1) 中部大生命健康科学部保健看護学科 Department of Nursing, College of Life and Health Sciences, Chubu University 2) 神奈川県立保健福祉大学 Kanagawa University of Human Services 3) 愛知県立大学看護学部看護学科 Department of Nursing & Health, School of Nursing & Health, Aichi Prefectural University

## I. はじめに

創傷治癒過程は血小板凝集を基盤とした止血機序から始まり、好中球、マクロファージなどの炎症細胞による炎症反応が起こる。次に、細胞が増殖・移動しやすいように細胞外マトリックス(extra cellular matrix, 以下 ECM とする)が産生亢進、蓄積され再構築が始まる。新しい ECM の重合と架橋とともに損傷線維の分解処理も行われ、組織の構造上の整備とともに修復に向かう。この一連の過程の中で ECM は重要な役割をしている(Martin, 1997; 田澤, 2003)。

ECM は、基底膜をはじめ皮膚組織の中の結合組織や骨に存在し、細胞の周囲に形成される生体高分子の複雑な集合体であり、線維性タンパク質、糖タンパク質、コンドロイチン硫酸プロテオグリカンなどからなる。代表的なものとして、フィブロネクチン(fibronectin, 以下 FN とする)、コラーゲン、ヒアルロン酸結合型プロテオグリカンのパーシカン、ヒアルロン酸結合タンパク質の inter- $\alpha$ -trypsin inhibitor (以下 ITI とする)がある。FN には血漿中に含まれる血漿性 FN があり、血清成分である ITI の長鎖はヒアルロン酸(以下 HA とする)と共有結合し、SHAP-HA (serum derived hyaluronan associated protein-hyaluronan)複合体を形成する(Yoneda et al., 2000)。パーシカンは比較的広範な組織分布を示す大型のコンドロイチン硫酸プロテオグリカンで、コアタンパク質の N 末端領域で HA 結合能をもつ。HA を筆頭にして、これらの分子は細胞の形態維持に重要な役割をもっており、損傷した場合には細胞同士と ECM の相互作用(レセプターを介しての細胞接着など)、細胞外液の水分調節、組織の形態形成や修復の段階での細胞移動の促進に関与している。また、ECM の損傷線維の分解処理を担う酵素としてマトリックスメタロプロテアーゼ(matrix metalloprotease, 以下 MMP とする)が知られている。現在までに数多くの酵素遺伝子が確認されているが、これら複数の MMP 酵素が協同して ECM の分解を行い組織の新生が行われると考えられている(Martin, 1997)。

褥瘡の場合、基本的な創傷治癒過程の段階を経ずに治癒が遅延し慢性化していることがあり、治癒過程がどの段階で遅延しているのか明確にすることは難しい状況である。先行研究では、動物に潰瘍を形成し損傷を受けた皮膚組織と創傷治癒過程の関係について検討しているもの(Tominaga et al., 2001)や皮膚疾患患

者の皮膚組織を用いて FN が創傷治癒に関係していることについて検討されている(Panfilis et al., 2000)。これらの潰瘍は急性潰瘍であり、慢性潰瘍の一つである褥瘡の創傷治癒過程に視点を置き ECM の構築状況を明らかにしたものは少ない。さらに、慢性皮膚潰瘍においては ECM の分解酵素である MMP が治癒遅延を引き起こしている可能性の言及や(Laudyig et al., 2002)、MMPs の一つである MMP 3 が過度に発現していると治癒過程に影響を及ぼす(Fray et al., 2003)と報告されている。これらの報告から MMP 3 は、褥瘡の創傷治癒過程において必要であるが、MMP 3 が過度に分泌されると治癒過程に支障をきたし、その結果として褥瘡創面の状態に影響を及ぼしていることが考えられる。しかし、褥瘡創面に MMP 3 が分泌していることを明らかに示したものは見当たらなかった。褥瘡創面の ECM 構成成分と MMP 3 の発現が、創傷治癒過程の状態や褥瘡創面の状態に関係していることが明らかになれば、看護師が褥瘡創面をアセスメントする際、褥瘡創面から MMP 3 が過剰な状態か、褥瘡の治癒過程に支障をきたすような状態なのかを推測することができるのではないかと考えた。

そこで今回、褥瘡創面の滲出液中に含まれる ECM 構成成分について質的に分析を行い、加えて、MMP 3 濃度を測定し褥瘡との関連性を明らかにすることとした。

## II. 研究の目的

褥瘡創面の滲出液に含まれる ECM 構成成分である糖タンパク質やプロテオグリカンの分解を含めた変化を分析することにより、褥瘡と ECM が関連しているか明らかにする。また、ECM 分解酵素である MMP 3 が褥瘡創面に分泌されることで ECM の構成成分に影響を与え、それが褥瘡創面の状態に関連しているかについて検討する。

## III. 研究方法

### 1. 材料

本研究の目的を伝え、選択の自由意思、決定を保証し、同意の得られた褥瘡と診断された 8 名に使用されていたガーゼに付着した滲出液である。ガーゼは褥瘡の創面の処置を行った後、外用剤を塗布しガーゼで覆い約 24 時間貼付されたものを回収した。使用された

外用剤はゲーベックリーム(一般名:スルファジアジン銀, 田辺三菱製薬社), ユーパスタコーク軟膏(一般名:精製白糖, ポビドンヨード, 興和社)であり, タンパク分解酵素剤は含まれていなかった。褥瘡創面の状態を表すツールとして信頼性が検証されている日本褥瘡学会が策定したDESIGNを用いた(松井ら, 2005; 真田ら, 2002; 日本褥瘡学会, 2005)。DESIGNは, deeps(深さ), exudate(滲出液), size(大きさ), inflammation / infection(炎症/感染), granulation tissue(肉芽組織), necrotic tissue(壊死組織)の各項目の頭文字を組み合わせたものである。褥瘡にポケット(pocket)が存在する場合はPと記入する。褥瘡が軽度の場合はアルファベットの小文字を重度の場合は大文字で表し, 創面の評価は各6項目を細分化し点数化することができる。点数の内容は, 重症なものほど点数が高く, 最高得点は28点であり, 治癒の状態では0点となる。また, 褥瘡の創縁部と創表面の状態について皮膚科専門医の助言を受け, 評価を行った。対象者8名は1~8のコード番号とした。

## 2. 実験方法

### 1) ガーゼからのタンパク質の抽出①

ガーゼからの抽出液の上清を試料として用いる方法について確立されておらず, 試料として使用可能であるか確認する必要があったため, 調査開始時期に回収を行った対象者1, 2, 3, 4のガーゼの分析を行うこととした。方法は, 褥瘡創面の滲出液が付着したガーゼ中央部分を1cm四方にカットし, 滅菌したスピッツに入れ, リン酸緩衝塩溶液(140 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 10 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1.8 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 以下PBSとする)を5 ml 注ぎ, タンパク質の分解を防ぐためにプロテアーゼインヒビターカクテル(Sigma社)を加え混ぜ合わせ4°Cで一晩放置した(約17時間~18時間)。PBS中のガーゼを取り出し, タンパク質が抽出された溶液を12,000 rpm, 4°C, 20分間遠心機にかけ上清と沈殿物に分離し上清を回収した。

### 2) タンパク質の定量

回収された上清にタンパク質が抽出されているか確認するためにタンパク質の定量を行った。方法は, micro BCA™ protein assay reagent kit (Pierce社)を用いて行い, 分光光度計(型番S1000, Spectrawave WAP社)を用いて波長562 nmにおける吸光度から, タンパク量を算出した。

### 3) ウェスタンブロット法を用いたタンパク質の分析

ウェスタンブロットとは, SDS-PAGE(SDS-polyacrylamide gel electrophoresis ポリアクリルアミドゲル電気泳動)とイムノブロットの分析方法を用いてタンパク質を検出する方法である。SDS-PAGEとは, アクリルアミドの重合体であるポリアクリルアミドのゲルを使用した電気泳動により, タンパク質を分子量の大きさによって分離することができる。イムノブロットは, SDS-PAGE後のタンパク質をニトロセルロース膜に転写し, 目的としているタンパク質の抗体を用いてニトロセルロース膜上で免疫学的に検出することができる。これらの方法を用いることでさまざまな生物学的試料に含まれるタンパク質を, 個々の定量可能なスポットとして視覚化し確認することができる。

ガーゼから回収された上清に含まれるタンパク質を還元剤(DTT)でタンパク質S-S結合(ジスルフィド結合)を切断する処理をし, 7.5%のアクリルアミドゲル(レディースゲルJ: Bio-Rad社)を用いてSDS-PAGEを行いタンパク質を分離した。また, SHAP-HAを検出する目的で, ストレプトマイセス・ヒアルロニダーゼ(以下HAaseとする)処理を行った。上清に緩衝液(0.1 M acetate buffer, PH 5.0)とHAase 0.2 TRU(生化学工業株式会社)を加え60°C, 90分インキュベートした。HAは分子量100万~200万の巨大分子のため, ポリアクリルアミドゲル中を移動することができない。HAaseでHAを分解することで初めてHAに共有結合していたSHAP(ITIの長鎖)またはその分解物がゲル中を移動することができる。

泳動条件はゲル1枚に対し電流20 mA, 約60分とした。電気泳動終了後, ゲル中に分離されたタンパク質を転写するために, トランスバッファー(25 mM トリス, 192 mM グリシン, 15%メタノール)中においてニトロセルロース膜(Hybaod-C Extra: GE Healthcare社)に電圧8 V, 4°Cで約16時間転写した。その後, イムノブロットを行った。転写後のニトロセルロース膜は, 抗体の非特異的吸着を防ぐため転写されていない部分をブロックすることが必要であるため, 10%スキムミルク溶液を用いて42°Cで1時間ブロッキングした後, 目的とするタンパク質に対する一次抗体を希釈した溶液にニトロセルロース膜を浸し, 室温で1時間振とうした。余分な抗体を除去するためPBS-0.1%, Tween-20(界面活性剤)(以下PBS-

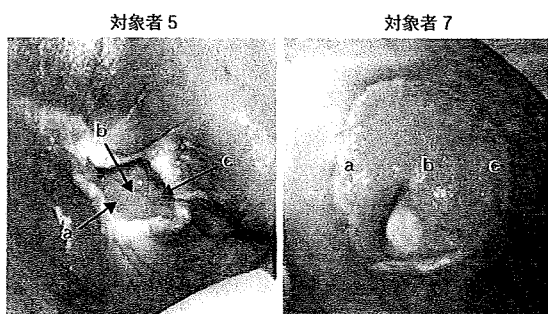


図1 褥瘡創面と創面部位の一例

対象者5, 7の褥瘡創面の画像と画像内に示すa, b, cは9分割したガーゼを選択した場所を表わしている。

Tween とする)で1時間洗浄後、希釈した二次抗体に浸し、遮光して1時間振とうした。結合しなかった抗体を除去するためPBS-Tweenで1時間洗浄後、化学発光試薬(Western Lightnin™ Chemiluminescence Reagent Plus: PerkinElmer社)とX線フィルム(Hyperfilm ECL: Amersham Biosciences社)で抗体の結合したタンパク質を検出した。ガーゼから回収した試料にどのようなECMに関係する分子が存在しているのかを明らかにするため、血清成分、リンパ球表面抗原、細胞、結合組織、基底膜のそれぞれに存在する分子に対する抗体を用いて調べた(表2)。

#### 4) ガーゼからのタンパク質の抽出②

対象者1, 2, 3, 4のウェスタンブロット法の結果より対象者によって検出されたECMの量や構成が異なること、対象者の創部の部位によっても違いがあるかもしれないこと、上清だけでは検出できないタンパク質が存在するかもしれないことが考えられた。そこで、一つの創部の部位の違いをみる目的で採取したガーゼを分割し分析することとした。褥瘡創部とガーゼの状態から、ガーゼを1cm四方の大きさでカットし分析するために、対象者5, 7を9分割、6を4分割、8を2分割した。また、対象者5, 7の9分割したガーゼの中から3カ所(a, b, c)を選択した。(a)は褥瘡の左創縁部、(b)は中央部、(c)は右創縁部である(図1)。対象者6の4分割したガーゼは(a)右創縁部、(b)右側中央部、(c)左側中央部、(d)左創縁部である。8の2分割したガーゼは(a)右創縁部、(b)左創縁部である。対象者5, 7の(a), (c)を選択した理由は次のことによる。治癒過程では創縁部から肉芽形成が始まり創縁部の状態(細胞が増殖しやすい状態)が整備されていないと創部の修復に時間を要する可能性が

考えられる。よって、一つの褥瘡創面において創縁部の部位による肉芽形成の状態の違いがあり、それがECMの分解程度や状態の違いとして表れていると考えて選択した。

ガーゼをPBSに浸しタンパク質の分解を防ぐためにプロテアーゼインヒビターカクテル(Sigma社)を加え混ぜ合わせた後4°Cで一晩放置した(約17時間~18時間)。取り出したガーゼをフィルター付カラム(Ultrafree-CL Filters: Millipore社)に入れ、軽く遠心した後、下層に溜まった液を回収した。回収した液を12,000 rpm, 4°C, 20分間遠心し上清と沈殿物に分離し、沈殿物は10 mM DTTで溶解した。その後、III. 2. 3)で示した方法と同様に分析を行った。

予備実験の段階で表2に示した抗体で分析した結果、上清からFN, ITIが検出され、沈殿物からはパーシカン(6084)が検出された。よって、対象者5, 7はFN, ITI, パーシカン(6084)の3種類の分子に絞りこみ、FN, ITIの検出時には上清を用い、パーシカン(6084)の検出時には沈殿物を使用し、それぞれの特異抗体で確認した。抗体の希釈倍率は、1/2,000 anti-FN, 1/2,000 anti-ITI, 1/1,000 anti-パーシカンとした。また、対象者6, 8は回収された試料が少なかったためFNに対する抗体のみの確認とし、抗体の希釈倍率は1/2,000とした。

なお、結果の見方は、目的とするECMの分子量と実際に抗体で検出されたタンパク質の分子量を比較し、両者が一致している場合には目的とするECMであると判断できる。また、分子量が小さくなり低分子化している場合は分解を起こしている可能性があるとして予測することができる。転写されたタンパク質の分子量の大きさを確認するためには、タンパク質分子量マーカー(マーカー)を用いる。kDaは分子量を示す単位である。今回検出したFN, ITI, パーシカンの分子量はそれぞれ約220 kDa, 約230 kDa, 約500 kDaである。分子量50~25 kDaに抗体反応を示しているのは分解産物となって検出されたものである。

褥瘡の状態とウェスタンブロット法の結果については、皮膚科専門医の助言を受けた。

#### 5) 酵素免疫測定法(enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA)

微量しか存在しないタンパク質やペプチドを検索する目的で物質を定量する方法として酵素免疫測定法がある。この方法を用いて、回収された上清のタンパク

表1 対象者の属性

対象者	年齢(歳)	性別	部位	DESIGN							合計点
				D	E	S	I	G	N	P	
1	80代	女	踵骨部	D4	e2	s2	l2	G4	N1	—	15
2	60代	男	下腿部	D3	e1	s2	l1	G1	n0	—	8
3	70代	男	下腿部	D3	e2	s2	l2	G1	n0	—	10
4	70代	男	下腿部	d2	e1	s1	l0	G0	n0	—	4
5	80代	女	仙骨部	D3	e2	s3	l1	G3	n0	1	13
6	80代	女	背部	D3	e2	s3	l0	G3	n0	—	11
7	80代	女	大転子部	D4	e2	s5	l1	G2	n0	—	14
8	80代	男	踵骨部	D3	e1	s2	l1	G3	N2	—	12

質に含まれるMMP3を定量した。MMP3を選択した理由として、一つ目は、線維芽細胞を培養し加圧を行った実験(Matsumoto et al., 2006)でMMP3の上昇が確認されたこと、二つ目は、慢性潰瘍の治癒過程の遅延にMMP3が関与していると報告されているため(Saarialho-Kere et al., 1998; Fray et al., 2003)、三つ目は、FNとMMP3は皮膚潰瘍の治癒過程において重要な働きをしているとの報告があり(Okada et al., 1986)、ウェスタンブロット法の結果からFNのタンパク質の反応パターンに違いがあるため、MMP3との関連性があるのかどうか明らかにしたいことが挙げられる。

使用試薬キットはHuman MMP-3(total) Quantikine(R&Dsystems社)を用い、方法はキットのプロトコールに従った。マイクロプレートリーダー(モデル680装置:Bio-Rad社)にプレートをセットし450nmにおける吸光度からMMP3量を求めた。さらに、タンパク定量法から得られたタンパク質量(PBS 1ml中に含まれるタンパク質量)でMMP3量を割り、総タンパク質におけるMMP3の割合を求めた。使用した試料は、対象者1, 2, 3, 4, 5, 7は創部の中央部分、6, 8は創部の中央部分を含むガーゼの箇所を選択し使用した。

#### IV. 倫理上の手続き

倫理的な配慮として、対象者に対し研究の目的と方法について説明を行い、ガーゼ、創部の画像においてはコード化した情報をもらい、一切検体と対象者と連絡しないことを明確にし同意を得た。また、愛知県立看護大学研究倫理審査委員会および協力の得られた医療機関の倫理審査委員会からの承認を得た。

## V. 結果

### 1. 対象者の属性と褥瘡創面の状態

分析の対象者は褥瘡と診断された8名(男性4名、女性4名)であった。対象者の基本的な背景とDESIGNについては表1に示すとおりであった。褥瘡創面の状態は、対象者1は創縁部周囲が白～赤色様であり創表面全体に黄色で膜状のものが認められた。対象者2は創縁部が発赤しており、創表面の一部に黄色で膜状のものが認められた。対象者3は創縁部が発赤しており、創表面の一部に黄色で膜状のものが認められた。対象者4は炎症所見はなく、肉芽組織は上皮化が認められた。対象者5は創縁部周囲が浸軟しており漏出した状態であった。創表面の一部に黄白色で膜状のものが認められ、創表面は凸凹しており、創縁部と創面は深さが異なっていた。対象者6は炎症所見はなく、創縁部周囲は浸軟していた。対象者7は創表面の一部に黄白色で膜状のものが認められ、創縁部と創面は深さに差異はなかった。対象者8は創面の乾燥が認められ、創縁部周囲は浸軟しており漏出した状態であった。

### 2. ウェスタンブロット法によるタンパク質の分析

今回使用した抗体が認識する抗原の分解前の分子量は、FNが約220 kDa、ITIが約230 kDa、パーシカンは約500 kDaである。分子量50～25 kDaに抗体反応を示しているのは分解産物となって検出されたものである。抗体が反応している箇所は矢印で示した。また、ITIの反応については、SHAP-HA複合体由来のバンドは矢印で示し、ITIの由来の分解物のバンドは矢印で示した。矢印以外のバンドは二次抗体による非特異的結合反応であった。

対象者1～4に使用されていたガーゼから抽出され



表2 使用した抗体名

	局在	抗体名	抗原名	免疫動物	会社名
poly	血清	815051	Fibronectin	rabbit	LSL
poly	血清	031229C	Fiburinogen	rabbit	HYPHEN Biomed
poly	血清	O 85	ITI(Inter- $\alpha$ -Trypsin inhibitor)	rabbit	DAKO
poly	血清		HUTI(ピクニン)	rabbit	Zhuo et al., 2001
poly	血清	230708-1	Peroxidase	goat	EY
poly	血清	24021953	Vitronectin	rabbit	Biogenesis
mono	リンパ	sc-17832	CD 68	mouse	SANTA CRUZ
poly	細胞	25031701	Fractin	rabbit	CHEMICON
mono	細胞	GPP 32	Caspase-3	mouse	BD
poly	結合	6084	Versican N-terminal domain	rabbit	Hasegawa et al., 2007
poly	結合	7390	Versican C-terminal domain	rabbit	Ohno et al., 2008
poly	結合	5670	LTBP-1	rabbit	自家製
poly	結合	7670	fibrillin	rabbit	自家製
mono	結合	2-B-1	Versican	mouse	生化学工業
mono	結合	388	LTBP-1	mouse	R&D
mono	結合	BA-4	Erastin	mouse	SIGMA
mono	結合	26	fibrillin-1	mouse	Lynn Sakai
poly	結合	ab 292	Collagen Type I	rabbit	abCam
mono	基底	6-B-6	Decorin	rabbit	生化学工業
mono	基底	ab17848	Perlecan	rat	abCam
mono	基底	LAM-88	Laminin	mouse	SIGMA
poly	基底	ab 6586	Collagen Type IV	rabbit	abCam

ガーゼに付着した滲出液からタンパク質を抽出し、SDS-PAGEの分析にかけた後イムノプロットを行い、抽出されたタンパク質にどのようなECM関連分子が含まれているか、また、その存在有無の確認を行うために使用した抗体名を示す。局在は検出されるタンパクの存在部位である。mono: monoclonal antibody, poly: polyclonal antibody

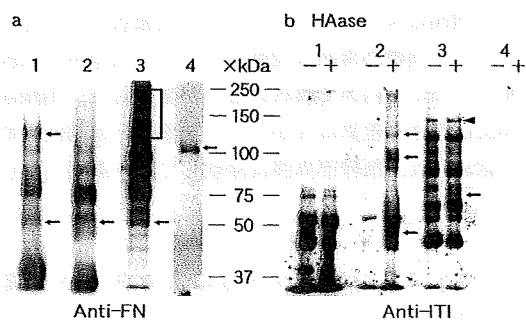


図2 褥瘡創面の抗体反応結果

抗ITI(インター- $\alpha$ -トリプシンインヒビター)抗体は、HAase処理をしないもの(-)とHAase処理したもの(+)を使用し比較を行った。抗体反応の箇所には矢印(←)で示した。なお、bのSHAP-HA複合体由来のバンドは矢印(←)、ITI由来の分解物バンドは矢頭(▶)で示した。

たタンパク質を表2に示した抗体で染色した結果、それぞれの褥瘡に応じて検出されたECMのパターンが異なることが確認できた。

FNは1, 2, 3, 4ともにそれぞれ検出されたECMのパターンが異なることが明らかになった(図2-a)。

なかでも、3は75~250 kDaにかけて強く検出され、4は100 kDaに検出された。ITIは図2-bのレーン2, 3のHAase処理したものにそれぞれ95と50 kDa, 75 kDaの新たなバンドが検出されたが、これらはSHAPおよびその分解物であった。2のHAase処理したレーンの130 kDaのバンドについては、2本のSHAPまたはその分解物が未消化HAでつながったものと考えられるが定かではない。また、3のHAase処理したレーンの150 kDaのバンドはITI由来の分解物であった。パーシカンにおいては検出されなかった。

次に、褥瘡創面の部位別で分析した結果について述べる。FNは、6の(a), (b), (c), (d)は150~200, 50 kDaに検出され、8の(a), (b)は150~250, 50~約25 kDaに検出された(図3-A)。5の(a), (b), (c)はともに150~250 kDaに検出されたが、(a), (c)に比べて(b)は強く検出され、7の(a), (b), (c)はともに50, 25 kDaに強く検出された(図3-B)。パーシカンは、5の(a), (c)で約70 kDaに検出され、

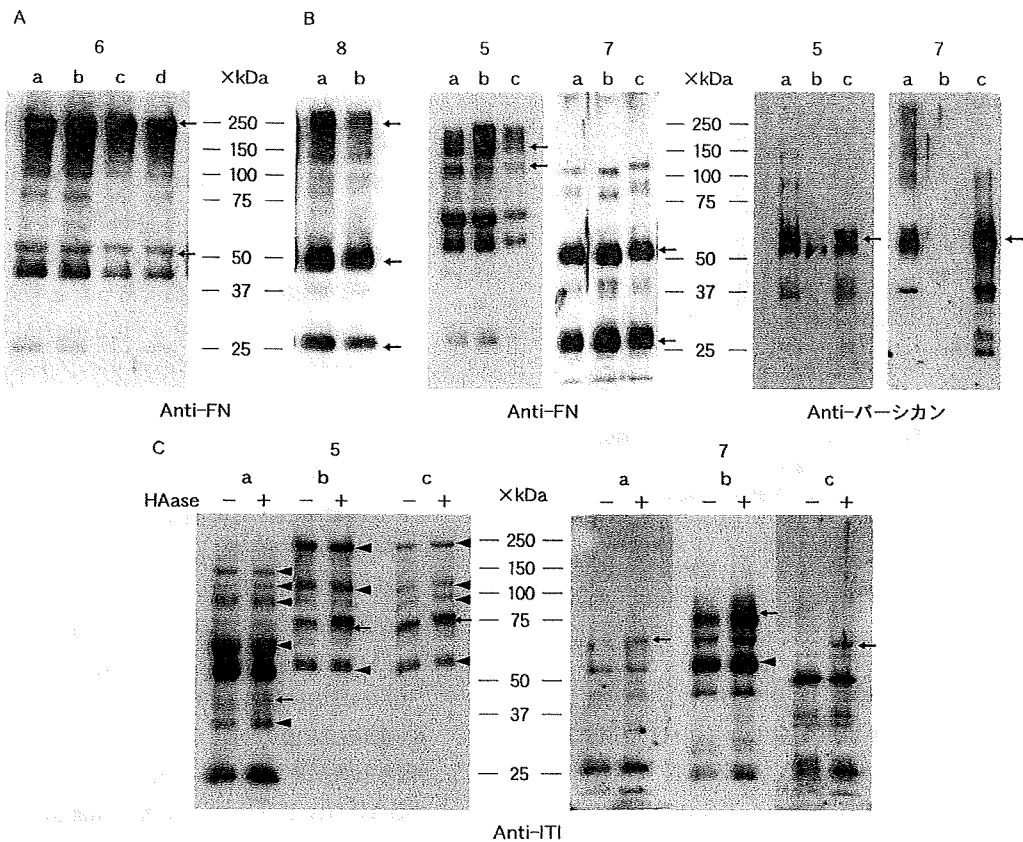


図3 褥瘡創面の各部位の抗体反応結果

対象者5, 7のガーゼを9分割, 6のガーゼを4分割, 8を2分割し図2で説明した同様の方法で試料を回収し SDS-PAGE を行った。a, b, c は9分割したガーゼの3カ所を選択した場所を表わし図1で示している。a: 右創縁部, b: 創部中央部, c: 左創縁部にあたる。

A: 対象者6, 8は上清を使用し SDS-PAGE を行った。

B: 対象者5, 7では, 抗 FN 抗体には上清を, 抗パーシカン抗体には沈殿物を使用し SDS-PAGE を行った。

C: 対象者5, 7は上清を使用し SDS-PAGE を行った。抗 ITI (インター- $\alpha$ -トリプシンインヒビター) 抗体は, HAase 処理をしないもの (-) と HAase 処理したもの (+) を使用し比較を行った。SHAP-HA 複合体由来のバンドは矢印(↑), ITI 由来の分解物バンドは矢頭(◄)で示した。それ以外のバンドは, 二次抗体による非特異反応であった。

(b)には検出されなかった。7は(a), (c)に75 kDaに検出され, (b)には検出されなかった。つまり, パーシカンは, 褥瘡創面の中央部には検出されず, 創縁部において検出された(図3-B)。抗 ITI 抗体を用いた結果では, 5(a)の HAase 処理したレーンに約40 kDaの SHAP の分解物が検出され, (b), (c)の HAase 処理したレーンでは約75 kDa の矢印で示している箇所が HAase 処理しないものと比べると濃く発色されていることから, SHAP 由来のバンドが新たに出現していることが確認できた。5(b), (c)の250 kDa のバンドは ITI であり, その他, 矢頭で示している箇所は ITI 由来の分解物であった。7(a), (c)の約70 kDa のバンドは HAase 処理で検出されたことから SHAP の分解物であることが確認できた。7(b)

では, HAase 処理により75 kDa の上に新たなバンドが重複することで濃く発色していることから, HA から遊離された SHAP の存在が明らかとなった。7(b)HAase 処理したレーンの約50 kDa は ITI 由来の分解物であった(図3-C)。つまり, 5は創面の各部位から, 7は創部縁部に SHAP の存在が認められた。

以上のことから, 1つの褥瘡創面でも部位によって, すなわち創部の中央部と創縁部で滲出液中の ECM の量や組成には違いがあることが明らかになった。

### 3. ELISA によるタンパク質中の MMP 3 濃度の分析

8名の分析を行ったが, うち1名は量的に少なく検出できなかったため, 7名分の結果を示すこととした。

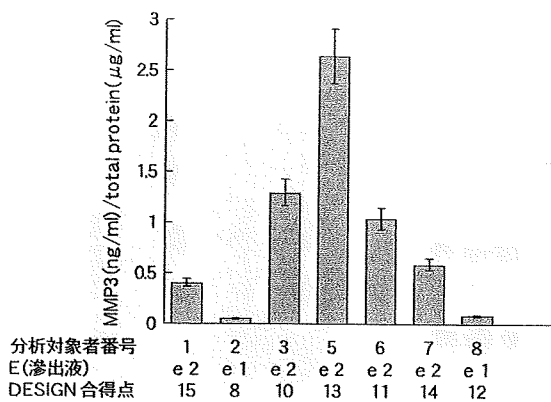


図4 酵素免疫測定法(ELISA)によるMMP3濃度の結果

ガーゼから得られたタンパク質を Human MMP-3(total) Quantikine [R&Dsystems] を使用し免疫反応を行った。その後、マイクロプレートリーダーモデル 680 装置[Bio-Rad]450 nm で吸光度を測定した。測定後、総タンパク質量中に存在する MMP3 濃度を縦軸にしてグラフに示した。横軸は分析対象となったコード番号、DESIGN の E(滲出液量)の点数、DESIGN の合計点を示す。

MMP3 量は図4に示すとおりであった。共通性として、2, 8 のように滲出液が少ないものは MMP3 の量が少なく、1, 3, 5, 6, 7 の DESIGN で示す e レベルが2点以上に MMP3 が多く含まれていた。

## VI. 考 察

本研究では、褥瘡創面に使用されたガーゼに付着した滲出液を分析することにより、褥瘡創面から遊離した ECM の種類やその分解の状態(パターン)を視覚的に確認することができた。また、ECM の分解酵素である MMP3 は DESIGN で示す e レベルが2点以上で含有量が多い傾向にあった。さらに、褥瘡創面の ECM の構築状況が対象によって違うこと、1つの褥瘡創面においても部位によって ECM の構築状態に違いがあることが推察された。

### 1. 褥瘡創面における ECM について

対象者1~4に使用されていたガーゼのウェスタンブロット法の分析結果では、FNのパターンが異なることが認められた。1, 2はFNの分解が進んでおり、3は分解がそれほど進行しておらず、4はFNの断片が100 kDaのバンドのみと分解が抑制され、さらに滲出液中に約220 kDaの分解前のFNが検出されていない。DESIGNのGスコアの点数は1はG4点、2, 3はg1点で深さが皮下組織および皮下組織

を越えるものであったが、4はg0点で深さが真皮の層で滲出液は少量のみであり、上皮化しつつある状態であった。創傷治癒過程の上皮化時期においてFNが組織に蓄積して、線維を構築するという報告(Herrick et al., 1992, 1996)がある。4は創部の状況から合成された220 kDaのFNは組織にとどまり線維化の中で部分的に分解されたものが滲出液中に出てきたことから、治癒過程の時期であったと考えられる。ITIは、血清成分であり、0.4~0.5 mg/mlの濃度で含まれ、75~95 kDaの2本のポリペプチド(長鎖)と、30 kDaのコアタンパク質をもつコンドロイチン硫酸プロテオグリカン(ピクニン)からなる分子量約230 kDaの分子である。HAと血清中に存在する因子により2本の長鎖がHAと共有結合して、SHAP-HA複合体を形成する(Yoneda et al., 2000; Yoneda, 2001)。炎症時には、組織でのHAの合成と血清からITIおよび因子が供給されSHAP-HA複合体が形成される。SHAP-HA複合体は、HAを線維性の形態へと促しリンパ球の接着を助ける(Motte et al., 2003)。さらに、白血球は表面のHAレセプターCD44を介して活性化され炎症を増幅する(Zhuo et al., 2006)。また、SHAP-HAがリウマチ患者の関節液中などに存在しているとの報告がある(Zhuo et al., 2004)。つまり、SHAP-HAの存在から炎症反応が起こっていると推測することができる。

2, 3の褥瘡にはHAase処理したレーンに抗ITI抗体反応で新たに検出されたバンドがあることから、高分子HAの分解で遊離されたITIの長鎖、すなわちSHAP-HA複合体のSHAPおよびその分解物が存在していることとなる。Eスコアの点数は、2はe1点、3はe2点と異なるが、両者ともに創縁部周囲には発赤があり、創部表面の一部に黄色で膜状のものがバイオフィーム(Clark et al., 2007)であるとするならば、2, 3の褥瘡は一部に炎症をもっている。パーシカンは、1~4にはっきりとした検出が認められなかった。これは、パーシカンが結合組織に存在したままで組織から遊離していなかったか、方法であるガーゼからのタンパク質の抽出①の抽出条件では、パーシカンはガーゼに付着したままで検出できなかったと考えられる。

5~8に使用されていたガーゼの分析結果からは、同じ褥瘡創面でも創部の部位によってECMの分解パターンが量的な違いも含めて違うことが明らかとなった。5, 6はFNの分解はそれほど進んでいないこと

が考えられるが、7, 8は25 kDaにも反応を示していることからFNに対する分解活性は強いと予測されるが、8には約220 kDaの未分解のFNがみられることから、7とは異なった状況にあると考えられる。肉芽組織の状態を示すGスコアの点数は、5はG3点、7はg2点、6はG3点、8はG3点であったが、これらの褥瘡創面の状態について経過観察を行っていないためGスコアと肉芽組織の状態から創傷治癒過程の時期について判断することは困難である。しかし、創部の特徴として5, 6, 8は創縁部周囲に漏出が認められたことから、毛細血管の血流循環が停滞し血漿成分を細胞外に滲出しやすい状態にあった。8については創表面が乾燥していたことからFNの分解に何らかの影響がある可能性が考えられる。パーシカンについては対象者5, 7の(a), (c)には検出され(b)には検出されなかったことから、創縁部においてパーシカンが分解・遊離されていることが考えられる。また、5はHAase処理したレーンの(a), (b), (c)にSHAPが検出され、(a)ではSHAPの分解が認められるが創面全体にSHAP-HA複合体が存在していることが考えられる。7は(a), (c)の創縁部に検出できたことから、創縁部においてSHAP-HA複合体が存在し炎症に関与していると思われる。つまり、5の創部では各部位に炎症反応があるなかで、中央部分はECMの構築が行われている。7の創部の中央部は、FNの分解から見てECMが構築されていない状態で創縁部に炎症反応があることが推察される。5の褥瘡創面の状態はeスコアが2点、一部に黄白色で膜上のものが認められ、創縁部周囲は浸軟しており、創面は凹凸し不均一であったことから、炎症を引き起こしやすい創面環境にあったのではないかと考えられる。7の褥瘡創面の状態はeスコアが2点、一部に黄白色で膜上のものが認められたことから炎症に関係していることは予測された。治癒過程では創縁部から肉芽形成が始まるが、分析結果より創縁部に炎症があることが推測され、治癒過程におけるECMの構築を遅延させている可能性も考えられる。

ガーゼは毛細管現象が生じるため、分割したガーゼは隣接するガーゼの影響を受けていることが考えられる。しかし、一つの創面においても場所によっては滲出液中のECMの量や組成に差があることから、創面全体が同じ状態ではないことはいえる。以上のことから、褥瘡創面によってECMの構築状況が違うこと、同一の褥瘡創面においても創の部位によってECMの

状況が違うことが考えられる。

## 2. 褥瘡とMMP3の関連性について

MMP3は慢性潰瘍において検出されていることは明らかにされているが(Saarialho et al., 1998; Fray et al., 2003)、褥瘡創面の滲出液からもMMP3が検出された。MMP3の基質にFNがあり、治癒過程ではMMP3がFNのタンパク質構造を切断することからFNの組織への構築に影響を及ぼしていることが考えられる。つまり、MMP3の部分的な分解を受けることで組織に定着できないといったECMの構築状態が考えられる。対象者2, 8のようにeスコアが1点で滲出液が少ないものはMMP3含有量が少なく、対象者1, 3, 5, 6, 7のようにeスコアが2点で滲出液が中等量ではMMP3含有量が高かった。慢性潰瘍においてMMPの産生が肉芽形成期や再構築期に過剰産生されると治癒遅延を引き起こす原因になることから、対象者3はgスコアが1点で良性肉芽が創面の90%以上であり、この時期が肉芽形成期ならばMMP3の含有量が高いため、治癒過程に何らかの影響を及ぼしていることが考えられる。また、抗FN抗体反応の結果と照合すると、対象者5はG3点、6はG3点で良性肉芽は50%未満であり創縁部周囲に漏出が認められ、MMP3含有量が多いがFNの分解はそれほど進んでいない。これは、漏出により血漿成分に含まれるFNが創面に分泌されたからだと考えられる。7はg2点で創部が平坦であり漏出が認められず、MMP3含有量は5, 6と比べると少ないが、FNの分解は進んでいる。これは、血漿成分中のFN分泌量が少ないことによる影響ではないかと考える。8はG3点で良性肉芽は50%未満であり、MMP3含有量が少ないが、FNの分解が進んでいる。このことは、MMPsの一つであるMMP9が褥瘡の治癒過程の遅延に関係しているという報告もあり(Laudyig et al., 2002)、他のMMPsが関係していることが考えられる。その他MMP3の阻害分子の存在や、褥瘡発生部位による組織の違いなどが治癒過程に何らかの影響を及ぼしていることが考えられる。

現在、さまざまな褥瘡スケールを用いて褥瘡の状態をアセスメントし必要な看護介入を導き出しているが、多様である褥瘡創面を正確にアセスメントするには課題が多いと思われる。褥瘡創面の傾向によってECMの構築状態に相違があること、一つの創面においても違いがあること、褥瘡と褥瘡創面の滲出液中に含まれ

る MMP 3 の含有量の違いから治癒過程や創面の状態の関連が詳細に明らかになれば、褥瘡創面の状態を創傷治癒過程の段階と照合した推測を行うことができ、褥瘡のアセスメントに活用することが期待できると考える。

### 3. 本研究の限界と今後の課題

本研究は、対象者のガーゼの条件によってガーゼに付着したタンパク質成分が ECM に影響を与えていること、MMP 3 濃度の結果は他の MMP や炎症によるサイトカインの影響を受けている可能性があることが限界として挙げられる。今後は、褥瘡を時間軸で観察し、創傷治癒過程の時期と褥瘡の潰瘍状態を類似するものに分類し、MMP 3 濃度の変化と褥瘡創面の ECM の構築状況の解析を行う必要がある。さらに、今回の研究をもとに具体的な看護介入との関連性を実証していく必要がある。

## VII. 結 論

材料となったガーゼに付着した滲出液から抽出したタンパク質を分析した結果、以下の結論を得た。

1. 褥瘡創面において、FN, パーシカン, ITI および SHAP-HA の発現、分解程度に違いがあり、褥瘡創面と ECM の構築状態に関連性があることが明らかになった。また、同じ創面でも創部の部位によってウェスタンブロット法の結果に相違があることが明らかとなった。

2. 褥瘡創面において MMP 3 が関連しており、対象によって MMP 3 含有量が異なった。中でも、DESIGN の e スコアが 2 点で滲出液が中等量のものには MMP 3 含有量が高い傾向にあった。

謝辞：本研究を実施するにあたり、快くご協力してくださいました患者様と病院スタッフの皆様に感謝いたします。また、研究においてご指導いただきました国立長寿医療センター先端医療部先端薬物療法科医長 磯貝善蔵先生に深謝し、お礼を申し上げます。

なお、本研究の一部は平成 19 年～20 年度厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業、研究主任 磯貝善蔵、研究分担者 米田雅彦他)の助成を受けて実施したものであり、愛知県立看護大学大学院看護学研究科に提出した修士論文の一部に加筆、修正を行ったものである。

## 文 献

- Clark R. A., Ghosh K., Tonnesen M. G. (2007) : Tissue engineering for cutaneous wounds, *J. Invest. Dermatol.*, 127(5), 1018-1029.
- Fray J. M., Dickinson P. R., Huggins P. J., et al. (2003) : A potent, selective inhibitor of matrix metalloproteinase-3 for the topical treatment of chronic dermal ulcers, *J. Med. Chem.*, 46(16), 3514-3525.
- Hasegawa K., Yoneda M., Kuwabara H., et al. (2007) : Versican, a major hyaluronan-binding component in the dermis, loses its hyaluronan-binding ability in solar elastosis. *J. Invest. Dermatol.*, 127, 1657-1663.
- Herrick S. E., Ireland G. W., Simon D., et al. (1996) : Venous ulcer fibroblasts compared with normal fibroblasts show differences in collagen but not fibronectin production under both normal and hypoxic conditions, *J. Invest. Dermatol.*, 106(1), 187-193.
- Herrick S. E., Sloan P., McGurk M., et al. (1992) : Sequential changes in histologic pattern and extracellular matrix deposition during the healing of chronic venous ulcers, *Am. J. Pathol.*, 141(5), 1085-1095.
- Laudyig P. G., Robson C. M., Liu R., et al. (2002) : Ratios of activated matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in wound fluids are inversely correlated with healing of pressure ulcers, *Wound Repair Regen.*, 10(1), 26-37.
- Martin P. (1997) : Wound healing-aiming for perfect skin regeneration, *Science*, 276, 75-81.
- 松井優子, 須釜淳子, 真田弘美, 他 4 名 (2005) : 褥瘡状態判定スケール (DESIGN) の予測妥当性の検証と重みづけの検討, *日本褥瘡学会誌*, 7(1), 67-75.
- Matsumoto H., Isogai Z., Yamanaka M., et al. (2006) : Compressive mechanical stress upregulates MMP-3, ADAMTS-4, fibronectin and versican/PG-M in human dermal fibroblasts, 38th Annual Meeting Japanese Society for Connective Tissue Research, 47(5), 312.
- Motte C. A., Hascall V. C., Drazba J., et al. (2003) : Mononuclear leukocytes bind to specific hyaluronan structures on colon mucosal smooth muscle cells treated with polyinosinic acid : polycytidylic acid : inter-alpha-trypsin inhibitor is crucial to structure and function, *Am. J. Pathol.*, 163(1), 121-133.
- 日本看護褥瘡学会 編 (2005) : 科学的根拠に基づく褥瘡局所治療ガイドライン, 日本褥瘡学会出版, 東京.
- Ohno-Jinno A., Isogai Z., Yoneda M., et al. (2008) : Versican and fibrillin-1 form a major hyaluronan-binding complex in the ciliary body, *Invest. Ophthalmol. & Visual Sci.*, 49(7), 2870-2877.
- Okada Y., Nagase H., Harris E. D. (1986) : A metalloproteinase from human rheumatoid synovial fibroblasts that digests connective tissue matrix components, *J. Biol. Chem.*, 261(30), 14245-14255.
- Panfilis G., Ghidini A., Graifemberghi S., et al. (2000) :

- Dexamethasone-induced healing of chronic leg ulcers in a patient with defective organization of the extracellular matrix of fibronectin, *Br. J. Dermatol.*, 142, 166-170.
- Saarialho-Kere U. K. (1998) : Patterns of matrix metalloproteinase and TIMP expression in chronic ulcers, *Arch. Dermatol. Res.*, 290, S47-S54.
- 真田弘美, 徳永恵子, 宮地良樹, 他 4 名 (2002) : 「DESIGN」-褥瘡アセスメントとしての信頼性の検証, *日本褥瘡学会誌*, 4(1), 8-12.
- 田澤賢次編 (2003) : 創傷管理と治療システム, 金原出版, 東京.
- Tominaga K., Higuchi K., Watanabe T., et al. (2001) : Expression of gene for EIIIA and EIIIB fibronectin, fetal types of fibronectin, during gastric ulcer healing in rats, *Dig. Dis. Sci.*, 46(2), 311-317.
- Yoneda M. (2001) : Key molecules to an understanding of intracellular hyaluronan function, *Connective Tissue*, 33(3), 227-233.
- Yoneda M., Zhao M., Zhuo L., et al. (2000) : Roles of inter- $\alpha$ -trypsin inhibitor and hyaluronan-binding proteoglycans in hyaluronan-rich matrix formation, In G. Abatangelo and P. H. Weigel (eds.), *Redefining Hyaluronan*, 21-30, Elsevier Science.
- Zhuo L., Hascall V. C., Kimata K. (2004) : Inter- $\alpha$ -trypsin inhibitor, a covalent protein-glycosaminoglycan-protein complex, *J. Biol. Chem.*, 279(37), 38079-38082.
- Zhuo L., Kanamori A., Kannagi R., et al. (2006) : SHAP potentiates the CD 44-mediated leukocyte adhesion to the hyaluronan substratum, *J. Biol. Chem.*, 281(29), 20303-20314.
- Zhuo L., Yoneda M., Zhao M., et al. (2001) : Defect in SHAP-hyaluronan complex causes severe female infertility, *J. Biol. Chem.*, 276(11), 7693-7696.

# 褥瘡治療薬の適切な選び方・ 効果的な使い方の理論 — ガイドラインとピットフォール —

## Key Points

古田 勝経

国立長寿医療センター 薬剤部 副薬剤部長

- 褥瘡を疾患として認識する。看護の占有領域ではなく、薬剤師固有の役割がある。
- 薬剤は創内に留まれば、効果が得られず、褥瘡は外力の影響を受けることが多いので外力に対する薬剤の保護が必要であり、フィジカルアセスメントが重要である。
- 薬剤や創傷被覆材は褥瘡の正しい病態把握があつてこそ、適切に行える。創をよく観察し、薬剤や創傷被覆材の特性を知ることが重要である。
- 薬物治療では適切な湿潤環境を絶えず意識する。そのためには経過観察が必要である。

## はじめに

本稿では褥瘡治療薬の適切な選び方と効果的な使い方の理論について解説する。ガイドラインに記載されている内容や、記載されていないが知っていなければならないことを正しく理解して、ピットフォールに落ち込まないようにするための考え方と方法を述べる。とくに軟膏剤を中心に適正な使用を促し、より効果的かつ短時間で改善する円滑な薬物療法を行うための理論である。

## 褥瘡治療ガイドライン

現在のガイドラインはDESIGN分類に基づいており、褥瘡の深さ、滲出液量、大きさ、

感染・炎症の有無、肉芽組織の有無、壊死組織の有無、ポケットの有無を指標にしている。しかし、実際の褥瘡をみると、項目ごとに区切られて病態が存在することはなく、それらが混在していることが多い。たとえば、壊死組織が残存する創では、壊死組織の除去と感染制御、滲出液の吸収などを考慮し、また肉芽形成では壊死組織の残存、滲出液量やクリティカルコロナイゼーションの有無などを考慮して、そのうえで薬剤や創傷被覆材を選択しなければならない。とくに、薬剤の選択では薬効成分だけに注目しがちであるが、軟膏剤は基剤の特性が効果に大きく影響するため、病態に合致した基剤を用いることが重要である。またすべての段階において、創の湿潤状態が薬剤選択の目安となり得るが、その点に

言及していないために選択を誤る可能性がある。表1, 2はDESIGNに基づく薬剤の分類に留意点を追加したものである。

## ガイドラインには記載されていない褥瘡治療を妨げる3大要素

褥瘡は難治性の疾患といわれる。その難治性の要因として以下の3つをあげる。

### ①治療のための予防対策

発症原因となる圧迫や摩擦、ずれなどの外力を防御するとともに皮膚のたるみに配慮しているか。——体圧分散寝具を正しく使用するだけでなく、皮膚のたるみによる影響を重視すべきであり、発症後は発症前の予防対策とは異なる点に注意すべきである。ちなみに褥瘡の治療過程で予防は必須である。

### ②薬剤・創傷被覆材の選択

創面の病態に合った外用剤や創傷被覆材を適正に選択、使用しているか。——創傷治療に関与する局所環境因子を考慮せずに主薬の薬効成分だけで選択せず、基剤の特性を考慮

すべきである。場合によっては主薬よりも基剤が重要である。

### ③生体の再生能力

治療期間の短縮を考えているか。——創傷治癒を促すのが薬剤であり、細胞増殖や細胞外マトリックスに対する作用によって必要な効果が得られる。ヒトの一生で細胞が分裂可能な回数は50回しかない。細胞の増殖に適した局所環境をつくり、効果的に薬剤を使用することが重要である。不適切な薬剤使用は長期化させるだけでなく、難治化させる、またQOLを悪化させ、コストを上昇させる。

## 1 治療のための予防対策

褥瘡の予防は基本的に、体外からの視点で褥瘡の発症要因を捉えている。つまり、持続性の圧迫や摩擦、ずれ、皮膚の汚染(スキンケア)、患者の可動性や活動性を外的要因とし、骨突出を栄養状態の低下による内的要因としている。つまり、褥瘡を発症させないために持続性圧迫を体圧分散寝具により改善し、身体を動かして栄養改善を図ることである。し

### 外用薬と留意点 —浅い褥瘡の場合—

	褥瘡	外用薬
発赤	創面保護の目的のためフィルムドレッシング材による被覆、あるいは油脂性基剤の白色ワセリンやプラスチックベースを用いた軟膏を塗布することで創面保護や保湿を行う	〈油脂性基剤〉 白色ワセリン(アズノール軟膏・ハスレン軟膏・アズレン、亜鉛華軟膏・亜鉛華軟膏・ワイルソン軟膏・サトウザルベ、酸化亜鉛、酸化亜鉛) プラスチックベース(プロスタンディン軟膏・プロスタグランジンE)
水疱	水疱は破らずにそのまま保護する	保護は油脂性基剤を選択する。水疱が壊れた場合は、びらん・浅い潰瘍に準ずる
びらん・浅い潰瘍	創面の発赤状態を考慮して観察可能なドレッシング材、あるいは軟膏を塗布する。軟膏は創面保護や保湿作用をもつ油脂性基剤や乳剤性基剤、または少量の浸出液を吸収する水溶性基剤	〈油脂性基剤〉 白色ワセリン(アズノール軟膏・ハスレン軟膏・アズレン、亜鉛華軟膏・亜鉛華軟膏・ワイルソン軟膏・サトウザルベ、酸化亜鉛、酸化亜鉛) プラスチックベース(プロスタンディン軟膏・プロスタグランジンE) 〈乳剤性基剤(水分量少)〉 ワフラップ軟膏・ワフラップシート、塩化ジブチラム、ソルコトリール軟膏、幼生血液抽出物 〈水溶性基剤〉 マクロゴール軟膏(アクトシン軟膏・ワクフェンシ)



12 外用薬と留意点 - 深い褥瘡の場合 -

DESIGNに基づいた使用目的

一般名	商品名	基剤または剤形	特徴および使用上の注意
<b>N → n</b>			
フィブリノリジン・デオキシリボヌクレアーゼ配合剤	エレース	粉末製剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・溶液、ゼリー剤にて使用</li> <li>・壊死組織除去作用</li> <li>・出血を伴うことがある</li> <li>・浸出液が少ない場合はフィルムドレッシングを併用</li> <li>・接触性皮膚炎を起こすことがあるので注意</li> </ul>
スルファジアジン銀	ゲーバンクリーム	乳剤性基剤(Q/W型) 水分含有量60%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・水分量の多い基剤特性から壊死組織への浸透性があり、軟化して清浄化</li> <li>・ヨウ素との併用により効果が減弱</li> <li>・浸出液が多い場合は浮腫を起こす可能性がある</li> </ul>
プロメライン	プロメライン軟膏	水溶性基剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・壊死組織除去作用</li> <li>・基剤の影響で浸出液が少ない場合には十分な効果が得られにくい</li> <li>・壊死組織が減少し、肉芽増生しはじめたら中止</li> <li>・皮膚炎を起こすことがあるためワセリンで創周囲を保護</li> </ul>
カデキソマー・ヨウ素	カデックス軟膏	吸水性ポリマーペースト	<ul style="list-style-type: none"> <li>・殺菌消毒作用をもち、感染創に使用可</li> <li>・創面清浄化作用(膿、滲出液、細菌などを吸着)</li> <li>・自重の7倍の吸水能力(軟膏は約1/2の吸水能力)</li> <li>・浸出液が少ない場合には創面に固着するので注意</li> <li>・乾いた創には不適</li> </ul>
デキストラノマー	デブリサン 【医療用具】	吸水性ポリマーペースト	<ul style="list-style-type: none"> <li>・創面清浄化作用(膿、滲出液、細菌などを吸着)</li> <li>・自重の4倍の吸水能力</li> <li>・浸出液が少ない場合には創面に固着するので注意</li> <li>・乾いた創には不適</li> <li>・マクロゴール400やグリセリンと混ぜペースト状にする</li> </ul>
硫酸フラジオマイシン・トリプシン	フランセチン・T パウダー	粉末製剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血液凝固物や膿苔、線維素、壊死組織などを融解除去</li> <li>・浸出液が少ない創では十分な効果が得られない場合がある</li> <li>・ヨウ素、スルファジアジン銀との併用により効果が減弱</li> </ul>
<b>S → g</b>			
皂化リゾチーム	リフラップ軟膏 リフラップシート	乳剤性基剤(W/O型) 水分含有量23% シートは不織布に塗布	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肉芽形成、表皮形成作用</li> <li>・湿潤保持により基剤の壊死組織軟化</li> <li>・卵白由来の蛋白質で、卵白アレルギーに注意</li> <li>・浸出液が多い場合は不適</li> <li>・ポピドンヨードの存在下で肉芽形成促進との報告</li> </ul>
トコリチナート	オルセノン軟膏	乳剤性基剤(W/O型) 水分含有量70%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肉芽形成作用(肉芽過形成などに注意)</li> <li>・出血を伴うことがある</li> <li>・感染に注意</li> <li>・創面から吸収されないので希釈可</li> <li>・浸出液が多い場合は不適</li> </ul>
アルミニウムクロロヒドロキシアラントイネート	イサロバン ソフレットゲル アラントロックス軟膏 アルキサ軟膏	水性ゲル (水酸化アルミニウム)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・表皮形成作用(湿潤の少ない創面は不透)</li> <li>・血流改善作用</li> <li>・基剤による壊死組織軟化</li> <li>・感染に注意</li> </ul>
フクラデシン	アクトシン軟膏	マクロゴール基剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・基剤による浸出液の吸収</li> <li>・肉芽形成作用(浸出液が少ない場合は十分な効果が得られにくい)</li> <li>・表皮形成作用(湿潤の低下した創面は十分な効果が得られにくい)</li> <li>・接触性皮膚炎を起こすことがあるので注意</li> </ul>
アルフロスタジル アルファデクス(フロスタグランジンE)	フロスタンティン軟膏	油脂性基剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・局所循環改善作用、血管新生作用による肉芽形成作用</li> <li>・出血を伴うことがある</li> <li>・表皮形成作用</li> <li>・湿潤の多い創面は不透(吸水性を有するドレッシングと併用すれば可)</li> </ul>

一般名	商品名	基剤/剤形	特長/注意
<b>Q-9</b>			
幼牛血液抽出物	ソルコセリル軟膏	親水性軟膏(W/O型) 水分含有量25%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肉芽形成作用</li> <li>・血流改善作用</li> <li>・リフラップ軟膏との併用で作用増強</li> </ul>
トコフェールミン	フィブラストスプレー	噴霧剤 添付の生食液に溶解	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血管新生作用</li> <li>・肉芽増殖促進作用</li> <li>・湿潤保持が必要な場合がある</li> <li>・乾燥した創や滲出液が多い創には不適</li> <li>・感染に注意</li> <li>・ポケット部ではキチンドレッシング材と併用</li> </ul>

<b>S-6</b>			
塩化リゾチーム	リフラップ軟膏 リフラップシート	乳剤性基剤(W/O型) 水分含有量21% シートは不織布に塗布	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肉芽形成、表皮形成作用</li> <li>・湿潤保持により基剤の壊死組織軟化</li> <li>・卵白由来の蛋白質で、卵白アレルギーに注意</li> <li>・浸出液が多い場合は不適</li> </ul>
アズレン	アズノール軟膏 ハスレン軟膏	油脂性基剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・抗炎症作用</li> <li>・びらん、潰瘍面の保護</li> </ul>
酸化亜鉛	亜鉛単軟膏 亜鉛単軟膏 サトウザルベ	油脂性基剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・抗炎症作用</li> <li>・基剤特性によるびらん、潰瘍、封鎖した創の保護</li> <li>・酸化亜鉛の効果は期待しにくい</li> <li>・浸出液が多い場合は不適</li> </ul>
アルミニウムクロロヒドロキシアラントイネード	イコロバン ソフレットゲル アラントロックス軟膏 アルキサ軟膏	水性ゲル (水酸化アルミニウム)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・表皮形成作用(湿潤の少ない創面は不適)</li> <li>・血流改善作用</li> <li>・基剤による壊死組織軟化</li> <li>・感染に注意</li> </ul>
アクトラデシン	アクトシン軟膏	マクロゴール基剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・基剤による滲出液の吸収</li> <li>・肉芽形成作用(浸出液が少ない場合は十分な効果が得られにくい)</li> <li>・表皮形成作用(湿潤の低下した創面は十分な効果が得られにくい)</li> <li>・接触性皮膚炎を起こすことがあるので注意</li> </ul>
アルプロスタシル、アルファデクス(プロスタグランジンE)	プロスタンディン軟膏	油脂性基剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・局所循環改善作用、血管新生作用による肉芽形成作用</li> <li>・出血を伴うことがある</li> <li>・表皮形成作用</li> <li>・湿潤の多い創面は不適(吸水性を有するドレッシングと併用すれば可)</li> </ul>
幼牛血液抽出物	ソルコセリル軟膏	親水性軟膏(W/O型) 水分含有量25%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肉芽形成作用</li> <li>・血流改善作用</li> <li>・リフラップ軟膏との併用で作用増強</li> </ul>
トコフェールミン	フィブラストスプレー	噴霧剤 添付の生食液に溶解	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血管新生作用</li> <li>・肉芽増殖促進作用(強い)</li> <li>・乾いた創には湿潤保持が必要な場合がある</li> <li>・滲出液が多い創には不適</li> <li>・感染に注意</li> <li>・ポケット部ではキチンドレッシング材と併用</li> </ul>

<b>Y-1</b>			
精製白糖・ポビドンヨード	ユーバスターク軟膏 ソアース(スタ)軟膏 ドルミンバスタ イブジンシュガーバスタ スクロードバスタ  スクミンシュガー軟膏 ポビドンバスタ ポビドンヨードシュガー	マクロゴール基剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・殺菌消毒作用をもち、感染創に使用可</li> <li>・浸出液の吸収作用</li> <li>・浮腫の軽減</li> <li>・肉芽形成作用</li> <li>・創の収縮作用</li> <li>・壊死組織のないポケット形成した創への充填(浸出液が少ない場合はフィルム材で被覆)</li> <li>・乾いた創には不適</li> <li>・ヨードアレルギーに注意</li> <li>・多量投与および長期連用時は甲状腺機能異常に注意</li> </ul>

表2 外用薬と留意点 - 深い褥瘡の場合 - (つづき)

一般名	商品名	基剤または剤形	特徴および使用上の注意
<b>T → I</b>			
スルファジアジン銀	ゲーベンクリーム	乳剤性基剤(O/W型) 水分含有量67%	<ul style="list-style-type: none"> <li>水分量の多い基剤特性から壊死組織への浸透性があり、軟化して清浄化</li> <li>ヨウ素との併用により効果が減弱</li> <li>浸出液が多い場合は浮腫を起こす可能性がある</li> </ul>
ポビドンヨード	イシジゲル ヨードコート軟膏 (可塑剤を配合)	マクロゴール基剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>感染した創に適する</li> <li>浸出液が少ない創に適する</li> <li>可塑剤により浸出液を吸収しながら創面の湿潤を保持するが、浸出液が多い場合では不適</li> </ul>
硫酸フラジオマイシン・トリブシン	フランセチン・T・パウダー	粉末製剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>血液凝固物や膿苔、線維素、壊死組織などを融解除去</li> <li>浸出液が少ない創では十分な効果が得られにくい</li> <li>ヨウ素、スルファジアジン銀との併用により効果が減弱する</li> </ul>
カテキソマー・ヨウ素	カデックス軟膏	吸水性ポリマーベース	<ul style="list-style-type: none"> <li>殺菌消毒作用をもち、感染創に使用可</li> <li>創面清浄化作用(膿、滲出液、細菌などを吸着)</li> <li>自重の7倍の吸水能力(軟膏は約1/2の吸水能力)</li> <li>浸出液が少ない場合には創面に固着するので注意</li> <li>乾いた創には不適</li> </ul>
ヨードホルム	ヨードホルムガーゼ	殺菌消毒剤含浸ガーゼ	<ul style="list-style-type: none"> <li>清膿部の殺菌消毒に用いる</li> <li>創の大きさにカットしたものを1~2枚程度用い、多量および長期投与は避ける</li> <li>血液や分泌物などに溶解することにより消毒効果が発揮される</li> <li>乾いた創には不適</li> </ul>
<b>E → a</b>			
精製白糖・ポビドンヨード	ユーバスターワ 軟膏 ソアノースバスター 軟膏 ドルミジンバスター インジシガーバスター スクロードバスター  ネグミンシュガー軟膏 ポビドンバスター ポビドンヨードシュガー	マクロゴール基剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>殺菌消毒作用をもち、感染創に使用可</li> <li>浸出液の吸収作用</li> <li>浮腫の軽減</li> <li>肉芽形成作用</li> <li>創の収縮作用</li> <li>肉芽が水分を多く含む過形成となり、上皮化しない場合は、肉芽の浮腫を抑えることにより上皮形成へ移行することがある</li> <li>乾燥面には不適</li> <li>ヨードアレルギーに注意</li> <li>多量投与および長期使用時は甲状腺機能異常に注意</li> </ul>
カテキソマー・ヨウ素	カデックス軟膏	吸水性ポリマーベース	<ul style="list-style-type: none"> <li>殺菌消毒作用をもち、感染創に使用可</li> <li>創面清浄化作用(膿、滲出液、細菌などを吸着)</li> <li>自重の7倍の吸水能力(軟膏は約1/2の吸水能力)</li> <li>浸出液が少ない場合には創面に固着するので注意</li> <li>乾燥面には不適</li> </ul>
テキストロンマー	テフリサン 【医療用剤】	吸水性ポリマーベース	<ul style="list-style-type: none"> <li>創面清浄化作用(膿、滲出液、細菌などを吸着)</li> <li>自重の4倍の吸水能力</li> <li>浸出液が少ない場合には創面に固着するので注意</li> <li>乾燥面には不適</li> <li>マクロゴール400やグリセリンと混ぜペースト状にする</li> </ul>
<b>P → ( )</b>			
トコロチナート	オルセノン軟膏	乳剤性基剤(O/W型) 水分含有量73%	<ul style="list-style-type: none"> <li>肉芽形成作用(肉芽過形成などに注意)</li> <li>出血を伴うことがある</li> <li>感染に注意</li> <li>創面から吸収されないので希釈可</li> <li>浸出液が多い場合は不適</li> </ul>
トラフェルミン	フィブラストスプレー	噴霧剤 凍付の生血液に希釈	<ul style="list-style-type: none"> <li>血管新生作用</li> <li>肉芽増殖促進作用(強い)</li> <li>湿潤保持が必要な場合がある</li> <li>乾燥した創や浸出液が多い創には不適</li> <li>感染に注意</li> <li>ポケット部ではキチントレーション剤と併用</li> </ul>

一般名	商品名	基剤または剤形	特徴および使用上の注意
ローション			
精製白糖・ポビドンヨード	ユーバスターコーワ・軟膏 ツアースバスター・軟膏 ドルモジンバスター イソジンユッカーバスター スクロードバスター  マグニンシュガー軟膏 ポビドンバスター ポビドンヨードシュガー	マクロゴール基剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・殺菌消毒作用をもち、感染創に使用可</li> <li>・分泌物の吸収作用</li> <li>・浮腫の軽減</li> <li>・肉芽形成作用</li> <li>・創の収縮作用</li> <li>・肉芽が水分を多く含み肉芽形成となり、上皮化しない場合は、肉芽の浮腫を卸えることにより上皮化へ移行することがある</li> <li>・乾した創には不適</li> <li>・ヨードアレルギーに注意</li> <li>・多量投与および長期連用時は甲状腺機能異常に注意</li> </ul>

かしいったん、褥瘡が発生すれば創の出現により皮膚に変化が起こる。それは高齢者でより著明にみられる。高齢者では加齢により真皮層のコラーゲン繊維が減少し、目が粗くなるために皮膚がルーズになり、たるみとなって現れる。当たり前のことであるだけに、高齢者褥瘡ではそれが見落とされており、それが創の移動や変形に大きくかかわっている。その点を考慮せずに褥瘡は改善しない。そのために創内に薬剤を留めることや、創や創周囲の皮膚が移動・変形しないようにテーピングやスポンジを用いた固定を行う必要がある。またそうした対策をとることにより、創内の創面が互いに擦れあい細胞を痛めることを防止できる。すなわち、創内に用いた薬剤が滞留するとともに創面の摩擦を防止し、治癒環境を整える役目をもたらす。薬剤の効果を十分発揮させ、薬物療法を安全で円滑に進めるために不可欠な対策である。薬剤師が担うフィジカルアセスメントのための行為である。

## 2 薬剤・創傷被覆材の選択

褥瘡の局所治療として薬剤を用いた薬物療法と創傷被覆材を用いたドレッシング法がある。薬物療法は主薬となる薬効成分の薬理作用によって目的とする効果を得る方法であるが、軟膏剤では軟膏基剤の特徴が主薬の効果

に大きく影響する。創傷治癒に關与する局所環境因子には湿潤、壊死組織、感染、細胞増殖因子などがあり、とくに湿潤環境が大きく影響することを念頭におくべきである。その湿潤環境のみを得るための方法としてドレッシング法があるが、使用されるドレッシング材には薬効成分は含まれず、効果は患者の自然治癒力に頼らざるを得ない。最近、銀を配合した創傷被覆材が登場したが、十分な薬効を示すだけの濃度ではなく、感染を抑制できない場合があるので注意する。創傷被覆材を用いる場合には栄養状態の改善が必要となる。しかし、褥瘡患者では栄養の改善は必要ではあるが、難しい面もある。薬物療法では栄養状態の急激な悪化がなければ、創の局所環境を重視することで、多少の低栄養状態であっても外用剤の効果を得ることができる。これが薬物療法とドレッシング法の最大の違いである。

### ② 褥瘡治療薬

褥瘡局所の治療に用いる外用剤は、褥瘡の病態に応じた選択や使い分けが大切である。現在、褥瘡治療薬には17成分40品目分類されており、それぞれ目的に応じた剤型が採用されているが、適合しない場合もあるために使用する側が吟味しなければならない。また吸水性をもつ外用剤では、先発品と後発品