

2009-21012B

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 19 年度～21 年度 総合研究報告書

研究代表者 磯貝 善蔵

平成 22 (2010) 年 3 月

目次

| | |
|------------------------------------|----------|
| I. 総合研究報告 | |
| 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 |
| | ————— 1 |
| II. 研究成果の刊行に関する一覧表 | ————— 17 |
| III. 研究成果の刊行物・別刷 | ————— 21 |

I . 総合研究報告

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

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

褥瘡は患者の個性やさまざまな合併症に影響を受けるため多様な病態を呈する。この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。しかしながら疾患としての褥瘡の診断、病態解明、治療に関する体系的な研究は大きく遅れて、褥瘡はすべて同じ経過をとり、画一的な治療を行えばよいという誤解を生み、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あたり褥瘡の増加は予想され、疾患としての本質的な研究が必要とされている。今までの褥瘡の分類は創傷治癒における時間的経過や重症度を反映するのみであり病態に基づいた治療選択には不十分であった。また従来 of 皮膚科学の枠組みでは皮膚潰瘍を詳細に記述する学問体系が不十分であった。そのため褥瘡の多様性に関して医師の診断プロセスが存在しない状況があるのは否めなかった。そこで褥瘡の病態を適切に診断するための医学的基盤を樹立し、褥瘡の診療体系を確立することが必要と考えた。本研究では褥瘡に対する客観的かつ科学的な記述方法と創表面蛋白質解析を研究の両輪に据え、両者を病理学的な研究によって関連づける創傷皮膚科学と呼ぶ学問体系の樹立を目的とした。さらにこの学問体系に立脚した褥瘡の分類と治療指針とともに理想的なチーム医療の在り方を示すことも目標とした。

第一に褥瘡臨床のデータベースを検討し、記載皮膚科学を基盤とした記載潰瘍学という学問体系を新たに作成した。記載潰瘍学では局所診療の方法を残存組織、肉芽の色調・形態・性状、創縁の状態、周囲の皮膚所見、創の形態と物理的要因といった順に体系的に記載する。このことによって褥瘡診療に必要な所見を理論的かつ系統的に記載することが可能となった。各所見の背景も記し、所見から病態を推定できるようにした。かつ今まで定義が不明確であった良好な肉芽組織を「紅色細粒状ないし細かいいぼ状、時に光沢や不整出血はみられるが、浮腫、硬化、乾燥、偽膜などの所見は伴わず、また舌状、粗大顆粒状、平坦などの所見を呈さないもの」と定義することができた。記載潰瘍学を用いて仙骨と踵の褥瘡の差異について記述すると、肉芽組織の性状や形態に関して明確な差を見出すことができた。

創表面蛋白質解析では採取方法の検討から始まり、抽出方法や解析方法を順次検討した。日常診療で使用されている滅菌綿棒とガーゼを用いた方法を採取方法として標準化した。抽出方法は緩衝液のみと変性溶媒である塩酸グアニジンを用いる方法を確立した。抽出した蛋白質をウェスタンブロット法で解析すると「浮腫性肉芽」では線維化を促進するとされるTGF- β 活性を制御するLTBP-1の分子断片が創表面から有意に多く検出された。LTBP-1の分子断片が創表面から検出される機序に関して蛋白分解酵素活性を検出するザイモグラフィにて検討すると同一創表面から血漿蛋白質由来のプラスミンが検出され、この酵素活性によって分子断片が形成されることが示された。一方、平坦な肉芽組織では断片化されていないファイブロネクチン分子が検出され、上皮化の足場になっていると想定された。さらに将来の創面分子マーカーとしての応用を視野に、簡便なドットプロットを用いて創表面マトリックス分子を半定量的に検出する系を確立した。その系では我々が定義した「摩擦性肉芽」ではヒアルロン酸結合分子であるパーシカンのG3ドメインが相対的に多く検出された。また創の部位に一致するように電

氣的にプロットして解析する新しい技術を開発した。また同一創内の所見の多様性は我々が新規に開発した創面蛋白質の位置情報を保持した方法である「Wound Blotting」において明確に示すことができた。これら創面の臨床的評価と創傷治癒関連分子を関連させることで褥瘡の多様性をより客観的に示すことができた。

臨床所見と生化学所見を結びつける研究として病理学的に過去の褥瘡潰瘍病理所見と記載潰瘍学所見を関連づけて検討した。治療に関連しては軟膏基剤に注目した外用療法をおこない、創所見と創面蛋白解析の変化を経時的に追跡するとともに創表面蛋白解析を基盤として褥瘡外用剤の薬理学な特性を解析した。

これらの研究結果を総括して、臨床所見—病理所見—創表面蛋白解析の関連を検討し、創所見からの病態分類を作成した。多面的な研究を統合することで褥瘡への応用に適した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。

褥瘡表面の蛋白解析は我々の研究に独自のものであり、創表面の細胞外マトリックス断片解析によって多様な病態を証明する知見を見出すとともに臨床所見との相関も示された。また現在まで注目されていなかった肉芽組織の病態解明にも寄与することができた。すると現在までの成果が不十分であった褥瘡局所治療の臨床試験の問題点が理解できる。本研究を通じて褥瘡の多様性が認識され、正しく診察した上で最適な治療と予防が選択されることで高齢者医療・介護における褥瘡を含む創傷診療の在り方を飛躍的に改善させることができる。これらの学問体系を用いて褥瘡診療において創からどのようにストーリーを読みとり、かつ対策を講じるかを理論的に考えることができる。この学問体系は褥瘡に関わるすべての医療者、特に褥瘡対策チームの医師、薬剤師に必要とされる知識であり、褥瘡チーム医療の基盤となる。

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）（平成20-21年度）

A. 研究目的

褥瘡の原因は圧迫と定義されているが、発症後の臨床病態は非常に多様である。褥瘡は様々な外的要因に影響を受ける環境と生体のインターフェースの疾患であり病態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。しかし褥瘡の多様性を解析する診療体系の医学的基盤が全く未整備であり、疾患としての本質的な知見が大きく不足していた。褥瘡医療の効率化のためには褥瘡の病態を明らかにし、多様性に着目した分類がされるべきで、多様性を医学的客観的に記述する学問体系が必要である。さらに褥瘡の多様な病態に基づく分類が必要である。例えば肺炎の診療においては画像検査、血液検査、細菌学

的検査などを用いて病因、病態別に分類しなければ、現在の肺炎の医療体系は存在しないのと同様に、褥瘡の診療においても系統的な診療体系の確立が急務である。

上述したように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んでいる。そのためにラップ療法などの民間療法が行われ、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今こそ必要とされている。

褥瘡の疾患としての診療が大きく遅れている原因には「創の診かた」が確立されていなかったことが大きい。そのおおきな理由は創を科学的に記載する学問体系が存在しなかったことがある。従来の皮膚科学の枠組みでは皿度より深い褥瘡は「潰瘍」としか記述できず「肉芽組織」や「壊死組織」に関する知見が乏しいことが診療体系が確立されない大きな理由であることに気がつかされた。実際、皮膚病理組織学の教科書をもみても肉芽組織の病理所見については記載が乏しく、ましてその多様性についてはまったく記載がみあたらなかった。本研究班では褥瘡を病理学的見地から研究している森を研究分担者として褥瘡の本質にせまることを目的とした。

褥瘡の病態解明にあたって近年の生化学、病理学、細胞生物学の進歩を十分取り入れる必要性もある。しかし過去に多くの創傷治癒モデルが提唱されているものの、実際ヒトの褥瘡に類似したモデルは存在しないといわれている。さらに治療に用いられる薬剤についても、基剤に関する薬理学的な機序についての知見が乏しかった。

これらの根本的な知見の不足があったものの、現場の対策を優先せざるを得ず、褥瘡学会ではDESIGNという創評価のツールを作成した。このツールは病理学や生化学などの系統的な

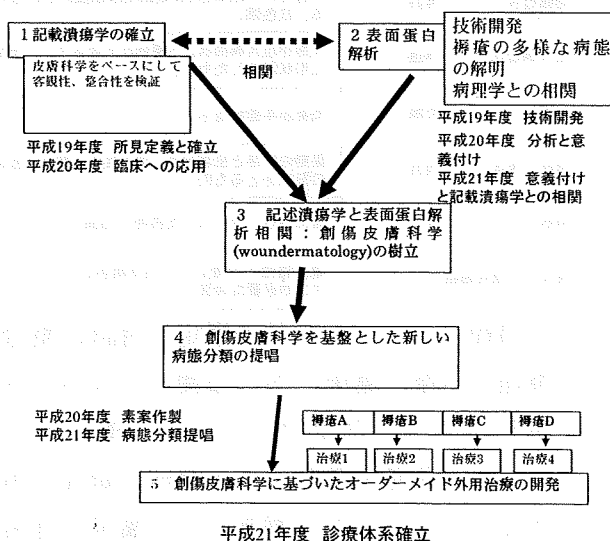
医学教育を受けていないすべての医療従事者を対象に作成されたために、却って本質的な病態を観察することができなくなってしまったことは否めない。つまり、創を観察することが医学的な知識なしに可能であるという、メッセージを発してしまった面がある。

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する。つまり創表面から直接分子情報を採取し臨床と相関させて評価するわけである。そして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とした創傷皮膚科学(woundermatology)という新しい学問分野を樹立する。それに基づいて多様性のある褥瘡の病態分類をおこない、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を目的とした診療体系の構築に関する研究である。

B. 研究方法

図1に研究の進め方を図示した。平成19年度から21年度までの本研究事業のおよその役割は以下のようなものである。

図1



(1) 褥瘡を科学的に記述するための記載潰瘍学の樹立と応用 (石川)

(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評価と確立 (古田)

(3) 褥瘡肉芽組織における細胞外マトリックス分子、特に水分量調節分子群の解析とその意義 (米田)

(4) 褥瘡創表面蛋白解析方法の開発とその意義 (渡辺)

(5) 褥瘡の病理組織学研究 (森)

(6) 創傷皮膚科学に基づいた褥瘡治療用外用薬の薬理的評価 (藤井、平成20年度から) 以上のように各研究分担者を中心に研究プロジェクトを構成した。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。

本研究に先立って国立長寿医療センター倫理委員会と愛知県立看護大学研究倫理審査委員会で承認を得た。

研究分担者の石川らは褥瘡を科学的に記述するための記載潰瘍学の樹立を試みた。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 (図2参照)。

図2 記載潰瘍学に基づいた肉眼的肉芽組織の分類

| 肉芽の形態 | 肉芽の性状 | 所見 |
|----------|-------|---------------------------------|
| 細顆粒状 | 良好 | 小型で均一な顆粒状。規則的な出血点がみられる。紅色調。 |
| 粗大顆粒状 | 浮腫 | 肉芽が粗大顆粒状。不規則な大きさと、いぼ状に形状変化したもの。 |
| 平坦 | 乾燥 | 肉芽が平面状なもの。 |
| 茸状・舌状 | 混合 | 周期的肉芽と密着せず、孤立性に有茎状、舌状の形状をとるもの。 |
| 卵状 | 硬化 | 通常白色、硬くなった肉芽。出血しにくい。 |
| 残存した壊死組織 | | 壊死組織が付着している肉眼的にデブリートマンが必要な肉芽 |

この過程において、所見の選定、用語の整合性の整理、実際の臨床における使いやすさ、さらに所見のバックグラウンドを系統的に樹立していった。研究代表者である磯貝や研究分担者である古田らもこれに参加して、臨床に有用な記載潰瘍学を樹立していった。さらに褥瘡の発生部位における特性を解析していった。最終年

度はこれらの医療者への教育もおこなった。

研究分担者の古田は国立長寿医療センターで実践さ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。以前から創面の水分量に基づいて提唱している軟膏基剤に注目した治療体系を新たに創傷皮膚科学の枠組みを用いて構築した。この治療体系においては創傷皮膚科学を理解すれば、その肉芽組織の性質に合った薬物療法が可能ないように作成した。さらに渡辺、米田らが開発した wound blotting を代表とする創表面蛋白解析を用いて生化学的にも評価した。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。

創傷治癒に重要な因子としては特に細胞外マトリックス、成長因子、酵素が重要な因子と報告されている。米田らはそれらを以下の3つの分子群にわけて、免疫ブロット法にてその断片を検出、解析し、病態への関与を検討した。断片の解析には組替え蛋白を用いた抗体作成とエピトープの解析、生物学的機能の解析を踏まえ、病態を解析できる研究方法をとった。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創の部位特異的に解析した。肉芽組織は上皮組織を欠く潰瘍の状態では直に外用剤と接触するために、その水分量が左右されやすくそれ故に外用剤の基剤の性質が重要と考えられる。これらに寄与する分子としてヒアルロン酸とヒアルロン酸分解酵素、そして結合分子であるパーシカン、SHAP (Serum Hyaluronan Associate Protein) とに注目した。

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

褥瘡の創面特性に応じた創表面蛋白解析では渡辺らを中心に創面からのたんぱく質の採取方法の検討から、その保存、抽出方法を検討

した。抽出法においては緩衝液単独、界面活性剤、塩酸グアニジンなどの変性溶媒を用いた方法を検討した。肉芽組織の産生を促進する成長因子とその制御分子群である Latent TGF- β binding protein-1 (LTBP-1)、ファイブリリンと TGF- β 、そしてこれらの活性化酵素であるプラスミンに関して創表面からの検出と相関を検討した。さら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。また代表的な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、急性創傷との生化学的な差異も検討した。

病理学的検討による記載潰瘍学と創表面蛋白解析の関連性では森を中心に創表面から検出可能な創傷治癒関連蛋白についての免疫組織学的解析と臨床所見と病理組織との相関を検討した。創表面から検出された創傷治癒関連蛋白に関して免疫組織学的解析をおこなうとともに、過去の標本から記載潰瘍学で記述可能な創面の病理組織を解析した。特に同一創内でも異なった所見がみられるために、臨床の部位との相関に留意して評価した。さらに褥瘡の治癒力に関係する増殖細胞に発現する蛋白 (MIB-1)、および加齢関連蛋白 (p16) について検討を行った。

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。さらに代表的な外用剤と創面からの浸出液の反応を酵素学的に研究した。

各研究年度に2回ずつ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）と研究協力者を含めて班会議を行い各プロジェクト研究の報告をおこないとともに相互の関連を討議した。

C. 研究結果

本研究では褥瘡の多様性を多角的に解析し、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た。褥瘡を疾患として扱う研究であり、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、科学的に記述する記載潰瘍学を樹立し、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。記載潰瘍学では局所診療の方法を残存組織、肉芽の色調・形態・性状、創縁の状態、周囲の皮膚所見、創の形態と物理的要因といった順に体系的におこなう。これを用いて診療することで褥瘡診療に必要な所見を理論的かつ系統的に記載することが可能となった。各所見の背景も記し、所見から病態を推定できるようにした。かつ今まで定義が不明確であった良好な肉芽組織を‘紅色細粒状ないし細かいいぼ状、時に光沢や不整出血はみられるが、浮腫、硬化、乾燥、偽膜などの所見は伴わず、また舌状、粗大顆粒状、平坦などの所見を呈さないもの’と定義することができた。記載潰瘍学を用いて仙骨と踵の褥瘡の差異について記述すると、肉芽組織の性状や形態に関して明確な差を見出すことができた。さらに同一創面内での多様性は褥瘡、特に仙骨部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。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った。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。これらの結果の一部は論文として発表され、日本褥瘡学会賞である大浦賞を受賞した。また教育講演などを通して医療従事者に普及している。

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

米田らは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、渡辺や磯貝とも協力して研究した。ヒアルロン酸結合分子であるバーシカンに関しては断片化されていないバーシカンの単量体は検出できず、肉芽組織では細胞外マトリックス分子が他の分子と結合したり、分解したりして存在することが示された。

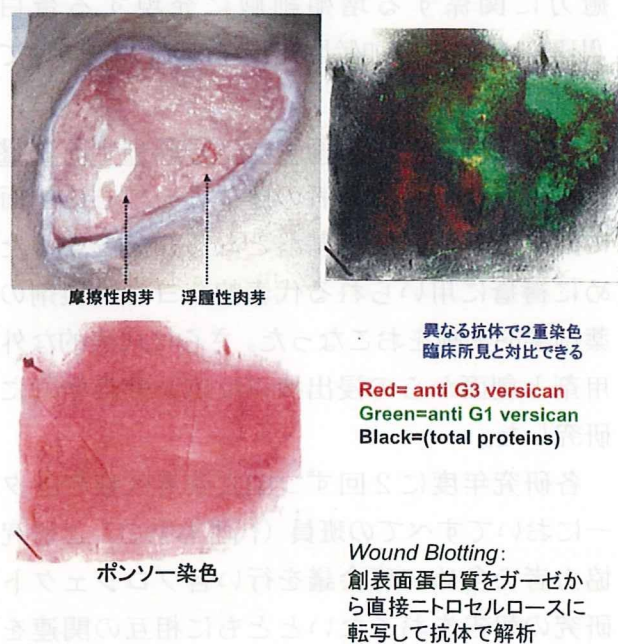
さらに浮腫性で肉芽組織の増生が旺盛な創ではヒアルロン酸の分解活性が亢進する一方でヒアルロン酸結合分子の機能喪失が時期と部位特異的に起こっていることがわかった。さらに創面からSHAP-ヒアルロン酸複合体を検出し、その意義を見出した。

渡辺らはまず創表面蛋白質の抽出方法、処理方法を開発した。塩酸グアニジンの変性溶媒を用いた方法では効率よく創表面蛋白質を抽出できた。さらに抽出した検体はクロマトグラフィや免疫ブロット、ザイモグラフィを用いた酵素活性の検出、結合分子の探索などの機能的なアッセイに使用できた。

種々の機能分子の検討では免疫ブロットによって LTBP-1 の分子断片を TGF-β と結合した形で良好な肉芽組織表面から検出した。一方、様々な細胞外マトリックスを消化し、創傷治癒を促進することで知られるセリンプロテアーゼであるプラスミン活性をザイモグラフィで検出できた。すなわち浮腫性の肉芽組織においてはプラスミンが LTBP-1 を断片化し、TGF-β を活性化することが示された。さらに70例余の解析では LTBP-1 の分子断片は肉芽組織修復過程でみられる浮腫性肉芽組織において認められたが、高分子ファイブロネクチンは創が成熟して浮腫が改善した肉芽組織に認められた。これらの差は記載潰瘍学的所見と合致して統計学的な有意差をもって示された。

将来の創面分子マーカーとしての応用を視野に、簡便なドットブロットを用いて遊離マトリックス分子を半定量的に検出する系を確立した。その系では我々が定義した「摩擦性肉芽」ではヒアルロン酸結合分子であるバーシカンのG3ドメインが相対的に多く検出された。さらに革新的な技術として 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（図3）。

図3



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、褥瘡創面内での多様性を明確に示すものである。

森らは肉芽組織の病理学的検討をおこなった。創肉芽組織の免疫組織化学では創傷関連細胞外マトリックス分子は線維性の分布を失ってびまん性に分布しており、創表面から検出される可能性が示唆された。また記載潰瘍学との関連では上皮化しつつある良好な肉芽組織は血管が縦方向に走行する典型的な肉芽組織が発達しており、かつ組織内に線維性のマトリックスが認められたものの、浮腫性肉芽では創の線維性マトリックスが未成熟であった。これらの結果から記載潰瘍学、創面蛋白分析の関連性と妥当性が検証できるとともに、病理学的にも褥瘡肉芽組織の多様性が証明できた。

一方、増殖因子の免疫組織学を用いた検討では表皮の潰瘍辺縁部および肉芽層ではp16の発現が見られ、陽性細胞数はMIB-1陽性細胞数とは逆相関していた。線維化層にはMIB-1陽性細胞はほとんど見られないが、p16陽性細胞が多数見られる症例が存在した。年齢とは表皮p16陽性細胞数、および線維化層p16陽性細胞数と軽度の相関が見られ、罹病期間と線維化層p16陽性細胞数にも軽度の相関が見られた。これらのことからp16陽性細胞数は増殖の盛んな表皮および肉芽部ではMIB-1陽性細胞数と逆相関しており、細胞の加齢と共に増殖能が低下していることを伺わせた。また、表皮のp16陽性細胞数は患者の年齢と、線維化層のp16陽性細胞数は患者の年齢および、罹病期間と相関傾向を示しており、これらの因子が細胞の老化に関与し、褥瘡の治癒を遷延させていると考えた。

最終年度には褥瘡の肉芽組織を5パターンに分類し、記載潰瘍学との関連を示した。パターン1は薄い壊死層の下に多くの新生血管、線維芽細胞および炎症細胞浸潤のある肉芽層、最下層にコラーゲンが豊富な線維化した層がみられる。この組織像は記載潰瘍学での細顆粒状の良好な肉芽にみられた。パターン1'

はパターン1の像に類似しているが、肉芽層が浸出液で腫大化し、拡張した血管がみられた。この組織像は記載潰瘍学での浮腫性の粗大顆粒状の肉芽、茸状や舌状の肉芽の一部にみられた。パターン1''は薄い肉芽層内に線維芽細胞、炎症細胞がわずかにみられ、肉芽部に軽い線維化が見られる。この組織像は記載潰瘍学での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の一部にみられた。パターン3は表層に壊死は無く、肉芽層もほとんど見られず、炎症細胞や血管が消失し、線維芽細胞などの細胞成分も非常に少なく、全体が硝子化している。この像は記載潰瘍学での硬化した卵状の肉芽や乾燥した平坦な肉芽の一部、茸状や舌状の肉芽の一部にみられた。パターン2は肉芽層がほとんどみられず、厚い壊死組織層の下に線維化した層がみられた。この像は記載潰瘍学での残存した壊死組織がある肉芽にみられた(図2, 4参照)。

図4 肉芽組織の病理組織学的分類

| 分類 | 全体 | 筋線維芽細胞 (α -SMA) | 新生血管 リンパ管 (CD31, D2-40) |
|---------|--|----------------------------|---------------------------------------|
| パターン1 | 薄い壊死層の下に多数の新生血管、線維芽細胞、炎症細胞浸潤のある肉芽層、最下層に線維化層がある | 主に肉芽層に接する線維化層に多数見られる。 | 多数の血管とリンパ管が肉芽層までみられる 血管数>リンパ管数 |
| パターン1' | 肉芽層が浸出液で腫大化し、拡張した血管がみられる。 | 主に肉芽層に接する線維化層に多数見られる。 | 血管の密度は減少、リンパ管はほとんどみられない |
| パターン1'' | 肉芽は薄く、肉芽内に軽い線維化がみられる。 | 肉芽下部および線維化層上部に見られるが、減少している | 血管は減少傾向を示し、リンパ管は表層までみられるが、管腔は拡張気味 |
| パターン3 | 表面に壊死は無く、肉芽もほとんど見られず。炎症細胞や血管が消失し、線維芽細胞などの細胞成分も非常に少なく、全体が硝子化している。 | 消失 | 血管、リンパ管は著明に減少し、リンパ管は表層までみられるが、管腔は拡張気味 |
| パターン2 | 肉芽は消失し、厚い壊死組織の下に直接線維化層が接している。 | 壊死組織に接して見られ、一部壊死に陥りつつある。 | 壊死に陥り、一部に痕跡が見られる |

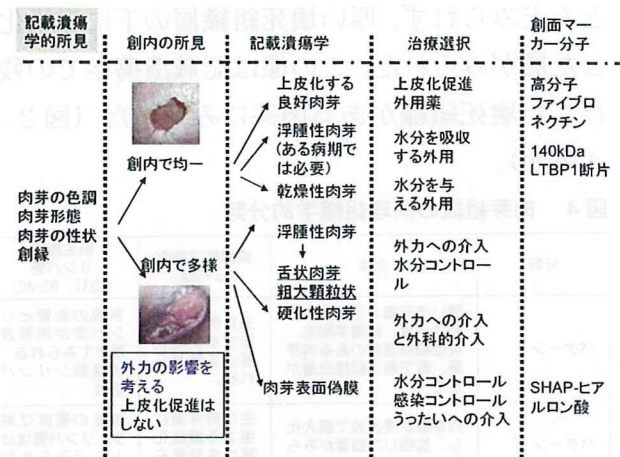
このように記載潰瘍学に対応する病理組織学的所見を始めて明らかにした。

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。この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。これは記載潰瘍学による評価に基づいて基剤を重視し

た薬物療法にて治療するための基盤的な情報になる。さらに吸水性の外用薬基剤であるマクロゴールを褥瘡の創面滲出液と反応させるとマトリックスメタロプロテアーゼ9の活性を低下させることを明らかにし、創表面蛋白質を用いた薬理的なアプローチに先鞭をつけた。

研究代表者の磯貝は各研究プロジェクト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。図5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作成した。創傷皮膚科学を基盤とした褥瘡の診療体系が確立した。

図5



D. 考察

本研究事業においては疾患としての褥瘡を多角的に解析することで臨床現場において創を観察し病態を理解して対応策を確立できる学問体系を構築した。臨床所見、創表面の生化学、創の病理学、創面への薬理学などは相互に関連するものであり、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

おりにより多様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も判明してきた。本研究を通して明らかにした重要な原理は肉芽組織の水分保持能力を主とする病態は細胞外マトリックス分子の特徴的な変化のために変動しやすく、その病態を創傷皮膚科学にて読み取って、基剤を重視した薬物療法で治療することであった。すなわち褥瘡診療の基礎知識として1) 病理学的にも肉芽組織の厚さや線維成分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ダイナミックに変化していること3) 同一創内においても多様性があることが挙げられた。これらの褥瘡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。

本研究における創表面細胞外マトリックスの検討は新規性の高い手法であり、さらに臨床所見に密接に関連するものであった。浮腫性の肉芽組織は深い褥瘡の治療過程において一過性にみられるが、その病態は潜在型のTGF-βが血漿由来酵素であるプラスミンによって切り出され、コラーゲン増生を促進するとともに、バーシカンのヒアルロン酸結合の一過性の消失やヒアルロン酸分解活性の亢進がみられ、組織の水分量が増加しやすくなる。そのため、血漿を動員するような浸透圧依存の外用薬によって創収縮が効率的に計られるということであった。一方で浮腫性肉芽は線維成分を欠くために外力に弱く、摩擦を受けた際にはより深部にある弾性線維結合分子が表面に陽性になることが示唆された。さらに wound blotting 法で褥瘡の時間的、空間的な多様性を明確に示し、褥瘡の本質的な病態を明らかにした。

本研究事業の期間初年度には研究分担者の石川が第9回日本褥瘡学会を開催した。また最終年度を総括するように研究分担者の古田が会長を務め第6回日本褥瘡学会中部地方会を開催した。また磯貝は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」を上記学会のサテライトプログラムとして開催した。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。実際、国立長寿医療センターでは創傷皮膚科学をベースに診療をおこなっているが、治癒期間は良好と報告された施設のおよそ3分の1であることはこの学問体系の臨床現場における有用性を示している。国立長寿医療センターで褥瘡研修を希望する医療者も増えており、本質的な学問体系を教育することができている。

E. 結論

本研究では褥瘡の病態を記載潰瘍学と創表面蛋白解析を用いて研究し、さらに病理学的な結果も加えて有機的な学問体系である創傷皮膚科学を樹立した。褥瘡の創からどのように病態を読みとり、かつ対策を講じるかを理論的に考える学問体系である。この学問体系は褥瘡に関わるすべての医療者、特に褥瘡対策チームの医師、薬剤師に必要とされる知識であり、褥瘡チーム医療の基盤となるであろう。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

- ・ 磯貝善蔵. 高齢者の特徴と高齢期に多い疾病および障害：皮膚科. 四訂 介護支援専門員基本テキスト 第3巻高齢者保健医療・福祉の基礎知識（介護支援専門員テキスト編集委員会）. 2007; 55-59, 長寿社会開発センター.

- ・ 磯貝善蔵. 排泄と外陰部皮膚疾患. Advance in Aging and Health Research 2007, 尿失禁・前立腺疾患・排泄障害. 長寿科学振興財団.
- ・ 磯貝善蔵. 褥瘡の病態と分類. 調剤と情報. 2007;13(8):10-14, じほう.
- ・ Kuo CL, Isogai Z, Keene DR, Hazeki N, Ono RN, Sengle G, Peter Bachinger H, Sakai LY. Effects of fibrillin-1 degradation on microfibril ultrastructure. J Biol Chem. 2007;282:4007-20.
- ・ Hasegawa K, Yoneda M, Kuwabara H, Miyaishi O, Itano N, Ohno A, Zako M, Isogai Z. Versican, a major hyaluronan-binding component in the dermis, loses its hyaluronan-binding ability in solar elastosis. J Invest Dermatol. 2007;127:1657-63.
- ・ Moteji S, Tamura A, Abe M, Okada E, Nagai Y, Ishikawa O. Reverse latissimus dorsi musculocutaneous flap for reconstruction of lumbar radiation ulcer. J Dermatol. 2007;34:565-9.
- ・ Abe M, Sogabe Y, Syuto T, Yokoyama Y, Ishikawa O. Evidence that PI3K, Rac, Rho, and Rho kinase are involved in basic fibroblast growth factor-stimulated fibroblast-Collagen matrix contraction. J Cell Biochem. 2007;102:1290-9.
- ・ 石川 治, 松井佐知子. 褥瘡の予防法と治療法は？ JOHNS 2007;23(3):293-295.
- ・ 石川 治. 皮膚科セミナリウム 3. 褥瘡. 日皮会誌. 2007;117(9):1591-1596.
- ・ 石川 治. 褥瘡の評価と治療. Monthly Book Derma. 2007;129:53-58.
- ・ 石川 治. 下腿潰瘍の基本と診断について. 皮膚臨床. 2007;49(3):235-241.
- ・ 石川 治. 褥瘡における外用剤・創傷被覆剤の使い方. 日本皮膚科学会誌. 2007;117(13): 2396-2397.

- 石川 治. これだけは知っておこう～皮膚科的疾患 褥瘡, 皮膚瘙癢症など. 介護福祉士のための教養学3 介護福祉のための医学 (遠藤英俊, 田中志子編). 2007;143-157, 弘文堂 (東京).
- 石川 治. 急性期褥瘡の特徴、治療目標は何か、どんな治療法があるか. 褥瘡局所治療ガイドライン (宮地良樹, 真田弘美編). 2007;117-122, メディカルレビュー社 (東京).
- 古田勝経. 褥瘡対策チームへの薬剤師の参画; チーム医療への貢献. 病院薬局管理学改訂版. 2007;275-308, じほう.
- 古田勝経. 外用薬にはどんなものがあるか～基剤、褥瘡における薬効別分類、外用薬の利点と欠点～. 褥瘡局所治療ガイドライン編. 2007;59-80, メディカルレビュー社.
- 古田勝経. ガイドラインに基づく褥瘡治療－慢性期褥瘡治療・褥瘡に使われる外用薬. 褥瘡チーム医療ハンドブック. 2007;159-166, 文光堂.
- 古田勝経. 外用薬の特性に基づいた選択と使い方、調剤と情報. 2007;13 (8) :928-934, じほう.
- 古田勝経. 高齢者の服薬管理のために行うべきこと・指導方法～薬剤師の立場から～高齢者の服薬管理をより適切に行うための留意点. 老年医学. 2007;45 (11) :1403-1408.
- Koyama H, Hibi T, Isogai Z, Yoneda M, Fujimori M, Amano J, Kawakubo M, Kannagi R, Kimata K, Taniguchi S, Itano N. Hyperproduction of hyaluronan in neu-induced mammary tumor accelerates angiogenesis through stromal cell recruitment: possible involvement of versican/PG-M. Am J Pathol. 2007; 170:1086-99.
- Nakamura R, Kuwabara H, Yoneda M, Yoshihara S, Ishikawa T, Miura T, Nozaka H, Nanashima N, Sato T, Nakamura T. Suppression of matrix metalloproteinase-9 by 4-methylumbelliferone. Cell Biol Int. 2007;31:1022-6.
- 押本由美, 森 将晏. 持続的なずれが褥瘡形成に与える影響 - ウサギ耳介を用いた組織学的検討 -. 日本褥瘡学会誌. 2007;9 (4) :528-534.
- Ohno-Jinno A, Isogai Z, Yoneda M, Kasai K, Miyaishi O, Inoue Y, Kataoka T, Zhao JS, Li H, Takeyama M, Keene DR, Sakai LY, Kimata K, Iwaki M, Zako M. Versican and Fibrillin-1 Form a Major Hyaluronan-Binding Complex in the Ciliary Body. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008 ; 49:2870-7.
- 磯貝善蔵: 高齢者医療の中での褥瘡: 皮膚病診療 30 Supple. 108, 2008
- 磯貝善蔵: 褥瘡 高齢者を診療する医師のための研修カリキュラム 財団法人長寿科学振興財団、2008, 93-96
- 磯貝善蔵: 褥瘡 実地医家のための高齢者診療ガイド 同人社、2008 72-74
- Abe M, Yokoyama Y, Syuto T, Ishibuchi H, Ishikawa O. Interleukin-6 counteracts effects of cyclosporin A on extracellular matrix metabolism by human dermal fibroblasts. Cell Tissue Res. 2008 333 (2) ; 281-8.
- Hattori T, Obinata H, Ogawa A, Kishi M, Tatei K, Ishikawa O, Izumi T. G2A plays proinflammatory roles in human keratinocytes under oxidative stress as a receptor for 9-hydroxyoctadecadienoic acid. J Invest Dermatol. 2008; 128 (5) :1123-32.
- Shibusawa Y, Negishi I, Tabata Y, Ishikawa O. Mouse model of dermal

- fibrosis induced by one-time injection of bleomycin-poly (L-lactic acid) microspheres. *Rheumatology*. 2008; 47(4): 454-7.
- 永井弥生, 石川 治 共著. 褥瘡がみえる一褥瘡アセスメントに苦慮しているあなたのために, 初版, 東京: 南江堂, 2008. 4
 - 石川 治 急性期褥瘡と慢性期褥瘡(経過による分類)は? 現場の疑問に答える褥瘡診療 Q&A. 2008; 132-133, 中外医学社(東京).
 - 石川 治 褥瘡, 日本老年医学会編, 老年医学テキスト. 2008; 116-21, メディカルレビュー社(東京)
 - 森 将晏, 小山恵美子: 褥瘡潰瘍におけるリンパ管分布の組織学的検討. *日本褥瘡学会誌* 10(1): 23-27 2008
 - 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
 - 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 p43-45 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
 - 石川 治: Q&A高齢者の皮膚疾患とケア 中外医学社(東京) 2009
 - 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, 110-11
 - 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, 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
 - 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
 - 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
 - 松本尚子, 大島弓子, 米田雅彦: ヒト培養組織における加圧が細胞外マトリックスに及ぼす影響—褥瘡との関連. *日本看護科学会誌* 29(3), 3-12, 2009.
 - 松本尚子, 大島弓子, 米田雅彦: 褥瘡創面における細胞外マトリックス分解産物の解析. *日本看護科学会誌* 29(3), 13-23, 2009.
 - Noda Y, Fujii K, Fujii S. Critical evaluation of cadexomer-iodine ointment and povidone-iodine sugar ointment. *International Journal of Pharmaceutics* 2009; 372:85-90
 - 森 将晏, 遠藤明美, 押本由美: 背上げ時における殿部の圧迫を軽減するクッション

の作成とその効果の検討. 日本褥瘡学会誌
11 (1) :40-46 2009

- 森 将晏、遠藤明美、押本由美、道繁祐紀恵、
小山恵美子:ずれや圧迫の少ない背上げ機
構を持つベッドの開発その効果の検討. 人
間工学 45 (3) :163-139 2009
- 押本由美、森 将晏:繰り返しの圧迫および
ずれ負荷が褥瘡形成に与える影響:日本褥
瘡学会誌 11 (2) :118-124 2009
- 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
- 遠藤明美、森 将晏:上敷型体圧分散ウレタ
ンマット使用時の背上げ方法の検討:日本
褥瘡学会誌 12 (1) 掲載予定 2010
- 道繁祐紀恵、森 将晏:除圧を考慮した側臥
位角度の検証-標準マットレスとフォーム
マットレスを用いて-:日本褥瘡学会誌
12 (1) 掲載予定 2010
- 森 将晏、押本由美、小山恵美子:慢性褥瘡
潰瘍における加齢関連蛋白 (p16) の発現に
ついて. 日本褥瘡学会誌 12 (2) 掲載予定
2010

2. 学会発表

- 磯貝善蔵. 褥瘡の臨床的指標の作成とそれ
を用いた部位による特徴. 第49回日本老
年医学会. 2007. 6. 20-22, 札幌
- Isogai Z. Functional and morphological
heterogeneity of microfibrils.
(invited) Gordon Research Conference.
2007. 7. 29-8. 3, Maine, U. S. A.
- 磯貝善蔵. ファイブリリンマイクロファイ
ブリル. (シンポジウム) 第39回日本結
合組織学会・第54回マトリックス研究会合
同学術集会. 2007. 5. 9-11, 東京
- 松本尚子、磯貝善蔵、古田勝経、山中真、
黒田喜幸、大島弓子、米田雅彦. 褥瘡表面

における SHAP-HA 複合体の存在とその臨床
的意義. 第39回日本結合組織学会・第54
回マトリックス研究会合同学術集会.

2007. 5. 9-11, 東京

- 松本尚子、磯貝善蔵、山中真、黒田喜幸、
大島弓子、米田雅彦. 褥瘡表面細胞外マト
リックスの多様性とそれを活かした看護ケ
ア. 第9回日本褥瘡学会. 2007. 9. 8-9, 前
橋
- 山中真、古田勝経、磯貝善蔵. 尾骨部重度
褥瘡の6例の検討. 第9回日本褥瘡学会.
2007. 9. 8-9, 前橋
- 磯貝善蔵、古田勝経. 当センターにおける
褥瘡の鑑別診断. 第9回日本褥瘡学会.
2007. 9. 8-9, 前橋
- 古田勝経、野田康弘、水野正子、磯貝善蔵.
ヨウ素製剤とトレチノイントコフェリル軟
膏のブレンド薬剤による創面の清浄化と肉
芽形成促進に関する検討例. 第9回日本褥
瘡学会. 2007. 9. 8-9, 前橋
- 小井手一晴、根本哲也、山中真、磯貝善蔵、
古田勝経、松浦弘幸. ひずみゲージによる
褥瘡周辺部のひずみ分布測定. 第9回日本
褥瘡学会. 2007. 9. 8-9, 前橋
- 根本哲也、小井手一晴、伊藤安海、山下裕
康、磯江久枝、島田普、清水優、磯貝善蔵、
古田勝経、松浦弘幸. 体位と皮膚の変位計
測システム. 第4回日本褥瘡学会中部地方
会. 2007. 11. 18, 金沢
- 水野晃治、米田雅彦、輪千浩史、瀬山義幸、
磯貝善蔵. LTBP-1/TGF- β 複合体は創傷治
癒過程で皮膚のエラスチン関連マイクロフ
ァイブリルから遊離される. 第5回日本エ
ラスチン研究会. 2007. 12. 7-8, 東京
- 石川 治. 褥瘡 「外用剤・ドレッシング
材の使い方」. (教育講演) 第106回日
本皮膚科学会総会, 2007. 4. 20-4. 22, 横浜
- 石川 治. 褥瘡の評価と治療. 褥瘡ケアセ
ミナー in 新潟. 2007. 6. 23, 新潟
- 石川 治. 褥瘡エッセンシャル. 第6回茨

- 城創傷治癒フォーラム. 2007. 6. 28, 筑波
- 石川 治. 皮膚潰瘍の診断と治療～皮膚科医が知っておくべき新疾患を含めて～. (特別講演) 第49回日本皮膚科学会沖縄地方会. 2007. 7. 14-15, 沖縄
 - 石川 治. 褥瘡を診る. (会長講演) 第9回日本褥瘡学会学術大会. 2007. 9. 7-8, 前橋
 - 古田勝経. 褥瘡治癒をあきらめない～進行がん患者のQOL向上のために～. 第12回日本緩和医療学会. 2007. 6. 22, 岡山
 - 野田康弘, 水野正子, 古田勝経. ヨウ素製剤のL-チロシンおよび卵黄レシチンに対する反応性. 第9回日本褥瘡学会. 2007. 9. 8-9, 前橋
 - 水野正子, 古田勝経, 野田康弘. 保険薬局が関わった在宅事例での多職種連携の考察. 第9回日本褥瘡学会. 2007. 9. 8-9, 前橋
 - 古田勝経. 高齢者へのファーマシューティカルケア: 国立長寿医療センター薬剤部の取り組み～褥瘡対策チームにおける薬剤師の役割～. 第17回日本医療薬学会年会. 2007. 9. 29, 前橋
 - 松本尚子, 大島弓子, 山中 真, 米田雅彦. 皮膚統合障害(褥瘡)の細胞外マトリックスの状態とそれを活用した看護介入の検討. 第33回日本看護研究学会学術集会. 2007. 7. 28-29, 岩手
 - 森 将晏, 道繁祐紀恵, 押本由美, 小山恵美子, 遠藤明美. 褥瘡予防における30度側臥位の検証. 第33回日本看護研究学会学術集会. 2007. 7. 28-29, 盛岡
 - 遠藤明美, 押本由美, 道繁祐紀恵, 小山恵美子, 森 将晏. 臥位における大腿後面臀溝部支持クッションの有効性の検討. 第33回日本看護研究学会学術集会. 2007. 7. 28-29, 盛岡
 - 遠藤明美, 押本由美, 道繁祐紀恵, 小山恵美子, 森 将晏. 臥位における大腿部支持クッションの有効性と体圧分散マットレスの比較検討. 第9回日本褥瘡学会学術集会. 2007. 9. 7-8, 前橋
 - 森 将晏, 遠藤明美, 押本由美, 道繁祐紀恵, 小山恵美子, 堀谷正男. ずれや圧迫の少ないベッド背上げ機構の試作とその性能について その3. 第9回日本褥瘡学会学術集会. 2007. 9. 7-8, 前橋
 - 道繁祐紀恵, 押本由美, 遠藤明美, 森 将晏. 体圧分布測定を用いた臨床における体位変換評価の試み. 日本看護技術学会第6回学術集会. 2007. 10. 20-21, 前橋
 - 押本由美, 遠藤明美, 道繁祐紀恵, 加藤晶子, 森 将晏. 高機能型エアマットレスでの側臥位法の検討. 日本看護技術学会第6回学術集会. 2007. 10. 20-21, 前橋
 - 水野晃治, 米田雅彦, 輪千浩史, 瀬山義幸, 磯貝善蔵: 創傷治癒過程におけるTGF- β 活性の細胞外マトリックスによる制御機構: 第40回日本結合組織学会・第55回マトリックス研究会合同学術集会 2008. 5. 29-31, 東京
 - Zenzo Isogai, Yusuke Murasawa, Koji Mizuno, Ken Watanabe, Masahiko Yoneda. Woundermatology: Analyzing ECM fragments in pressure ulcer wound. 4th National Meeting of American Society for Matrix Biology, 2008. 12. 7-11., San Diego, CA, USA
 - 村澤裕介, 折居千賀, 米田雅彦, 渡辺研, 篠村多摩之, 木全弘治, 磯貝善蔵: 褥瘡創面におけるパーシカンの状態とその意味: マイクロファイブリルとヒアルロン酸をめぐる水のマトリックス: 第40回日本結合組織学会・第55回マトリックス研究会合同学術集会 2008. 5. 29-31, 東京
 - 磯貝善蔵: 褥瘡患者退院後の地域医療、看護、介護との連携: 第4回加齢皮膚医学研究会 2008. 7. 19-20, 京都
 - 水野晃治, 米田雅彦, 輪千浩史, 瀬山義幸,

- 藤井聡、磯貝善蔵：創傷治癒を例とした TGF- β 活性の細胞外マトリックスによる制御機構：第 8 回 Cardiovascular Medicine 21, 2008. 8. 2、東京
- 磯貝善蔵：褥瘡の多様な病態の多面的解析：必要性とアプローチ（ワークショップ 褥瘡病態の多面的解析）：第 10 回日本褥瘡学会 2008. 8. 29-30、神戸
 - 藤井聡、磯貝善蔵：創傷モデル動物と褥瘡の病態との関連性（ワークショップ 褥瘡病態の多面的解析）：第 10 回日本褥瘡学会 2008. 8. 29-30、神戸
 - 森將晏、押本由美、小山恵美子、磯貝善蔵：褥瘡潰瘍における各種細胞外マトリックス蛋白の局在について：第 10 回日本褥瘡学会 2008. 8. 29-30、神戸
 - 松本尚子、磯貝善蔵、古田勝経、大島弓子、米田雅彦：褥瘡創面部位におけるヒアルロン酸の存在様式の違いについて：第 10 回日本褥瘡学会 2008. 8. 29-30、神戸
 - 磯貝善蔵、古田勝経、村澤裕介、永井弥生、石川治、松本尚子、米田雅彦：いわゆる創傷皮膚科学の樹立による褥瘡の病態解析：第 59 回日本皮膚科学会中部支部学術大会、2008. 10. 11-12、名古屋
 - 石川治、褥瘡の声に耳を傾けよう。（特別講演）第 5 回日本褥瘡学会関東甲信越地方会学術集会 2008. 6. 7、宇都宮
 - 石川治、加齢と皮膚 基礎と臨床：真皮の老化 線維芽細胞（教育講演）平成 20 年度日本皮膚科医学会教育講習会、2008. 4. 20、京都
 - 石川治、加齢と皮膚：真皮 生理的加齢変化と光老化の比較。（教育講演）第 107 回日本皮膚科学会総会・学術大会 2008. 4. 18-20、京都
 - 森將晏：褥瘡病理所見の多様性、ワークショップ、第 10 回日本褥瘡学会学術集会、2008. 8. 29-30、神戸
 - 押本由美、遠藤明美、森將晏：繰り返しのずれ負荷が褥瘡形成に与える影響、第 10 回日本褥瘡学会学術集会、2008. 8. 29-30、神戸
 - 道繁祐紀恵、森將晏：除圧を考慮した側臥位角度の検証 - 標準マットレスと体圧分散マットレスを用いて -、第 10 回日本褥瘡学会学術集会、2008. 8. 29-30、神戸
 - 遠藤明美、押本由美、道繁祐紀恵、森將晏：ファーラー位時の臀部圧軽減に効果的な背上げ方法の検討 第 34 回日本看護研究学会学術集会、2008. 8. 20-21 神戸
 - 藤井聡：くすりを創る、マウスから学ぶ、病気と闘う 名古屋市立大学薬学部平成 20 年度オープンキャンパス 2008. 8. 4 名古屋
 - 藤井聡：文部科学省 平成 20 年度サイエンスパートナーシップ・プロジェクト事業 講座型学習活動プラン A 臨床薬剤師への教育と研究「医師が望むこれからの薬剤師」2008. 8. 8 名古屋
 - 磯貝善蔵、古田勝経、根本哲也：皮膚、軟部組織の物性を考慮した高齢者褥瘡診療体系：第 5 回日本褥瘡学会中部地方会、2009. 3. 15、津
 - 根本哲也、伊藤安海、小井手一晴、磯貝善蔵、古田勝経、松浦弘幸：ひずみゲージを用いたポケット周辺部のひずみ分布解析：第 5 回日本褥瘡学会中部地方会、2009. 3. 15、津
 - 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：CGA 36（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：褥瘡病態把握の為に「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：褥瘡の創表面に存在するフィ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
- ・ 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
- ・ 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回日本皮褥瘡学会中部地方会 2009. 3. 15 津（教育講演）
- ・ 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。
- ・ 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。
- ・ 森 將晏、小山恵美子：慢性褥瘡潰瘍における加齢関連蛋白 (p16) の発現について、第11回日本褥瘡学会学術集会、2009. 9. 4-5、大阪
- ・ 野田康弘、栗田佳祐、智谷尊史、藤井 聡：ポビドンヨードシュガー製剤の先発品と後発品の同等性を評価する試験法の確立 平成21年度日本薬学会東海支部例会、2009. 7. 11 名古屋
- ・ 野田康弘、藤井 聡：各種ヨウ素製剤のヨウ素の放出性と吸水性 第11回日本褥瘡学会学術集会、2009. 9. 5 大阪

- ・ 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
- ・ 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
- ・ 森 將晏：わかりやすい褥瘡の病理学. 第6
回日本褥瘡学会中部地方会学術集会：ラン
チョンセミナー. 2010. 2. 21、大府
- ・ 野田康弘、藤井 聡：褥瘡治療用ヨウ素製
剤の同等性の評価に関する研究 第29回
褥瘡研究会 2010. 2. 16、名古屋
- ・ 野田康弘、藤井 聡、鈴木 匡：薬学部生
涯教育における褥瘡実習の薬剤師に対する
教育効果：第6回日本褥瘡学会中部地方会
学術集会 2010. 2. 21、大府
- ・ 藤井 聡、浅井萌子、榊原大輔、岡田 浩
美、岩城壮一郎：S1Pは低酸素下における
HIF-1 α を介したPAI-1発現を増加させる：
創部低酸素状態の病態解明を目指して 第
6回日本褥瘡学会中部地方会学術集会
2010. 2. 21、大府
- ・ 野田 康弘、藤井 聡、鈴木 匡：薬剤師
の褥瘡治療への参画を支援する生涯教育の
試み日本薬学会第130年会：2010. 3. 28、岡
山

H. 知的財産権の出願・登録状況 出願検討中

研究協力者

- 永井弥生（群馬大学）
- 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）
- 押本由美（国立長寿医療センター）
- 野田 康弘（金城学院大学薬学部）
- 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）
- 徳田治彦（国立長寿医療センター）
- 折居千賀（国立長寿医療センター）

II. 研究成果の刊行に関する一覧表